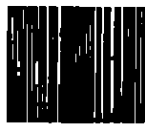


PETITORIO


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



03 112957 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 03112957 00000000 Folios: 233
Fecha (IMP): 2003-12-29 17:12:47
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

① **SOLICITUD DE:**
☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

② SOLICITANTE (71)	Nombre: ASTRAZENECA AB	IDENTIFICACION
	Dirección: S-151 85 Södertälje, Suecia Nacionalidad o Domicilio: Södertälje, Suecia Lugar de Constitución: Suecia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____

③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA	C.C. ☒ NIT ☐
	Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5o. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>17.159.681</u> , TP <u>10.784</u>

④ INVENTOR(ES) (72)	Nombre: EVANS, Richard; PERRY, Matthew y SPRINGTHORPE, Brian.
	Dirección: AstraZeneca R & D Chamwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH. Nacionalidad o Domicilio: INGLATERRA.

⑤ **PCT (86)**
Solicitud Internacional No. PCT/SE02/01311 Fecha: 01-07-2002
Publicación Internacional No. WO 03/004487 A1 Fecha: 18-01-2003

⑥ **Título (54)** **"DERIVADOS DE PIPERIDINA UTILES COMO MODULADORES DE LA ACTIVIDAD DEL RECEPTOR DE QUIMOQUINA"**

⑦ **Clasificación Internacional (51)** C07D 401/04 A61K31/445

⑧ Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	GB GB	02-07-2001 25-09-2001	0116179.3 0123037.4

⑨ **Comprobante de Pago No.** 03 - 87.183 **Fecha:** Diciembre 1 de 2003

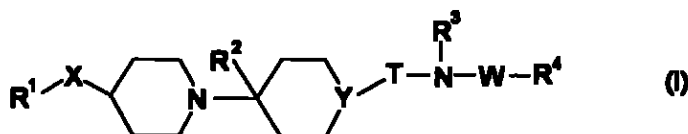
10

ANEX S

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Declaraciones (Declaración bajo la Regla 4.17 PCT que acredita el traspaso de los inventores al solicitante)
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en Fase Internacional con su traducción y Anexo Explicativo de Modificaciones a las Reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JOSE ANTONIO LOREDA

FIRMA:

C.C. 17.159.681 Btá. T.P. 10.784

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 03112957 00000000 Folios: 233
Fecha (AMM): 2003-12-29 17:12:47
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 87,183
FECHA : DICIEMBRE 1 DE 2003

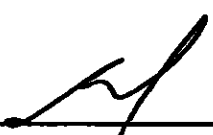
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLORERA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	19921161	01/12/2003	11,829,900.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	\$ 400,000.00

SOM: CUATROCIENTOS MIL PESOS

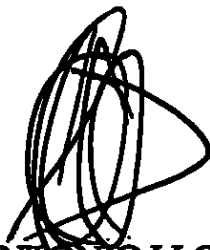
RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

32

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

Código 231

4

TRADUCCION OFICIAL No. 253

LEGALIZACION DE UN DOCUMENTO PRESENTADO SIMULTANEAMENTE EN INGLÉS Y ESPAÑOL. PODER OTORGADO A JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO por AstraZeneca Aktiebolag.

Firmado: Sonya Celebioglu
Coordinador de Trámites

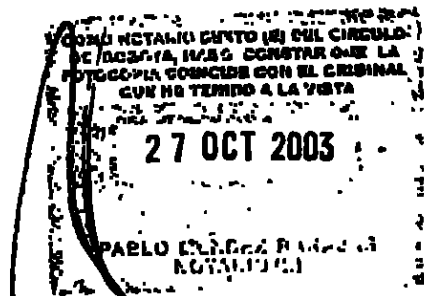
CERTIFICADO NOTARIAL (CORPORACION)

CERTIFICADO PRESENTADO SIMULTANEAMENTE EN INGLÉS Y ESPAÑOL.

Firmado: (Anne-Marie Bonde)
Notario Público

Fecha: Agosto 30, 2000

Sello: Notario Publico
Anne-Marie Bonde
Estocolmo



ANNE-MARIE BONDE
TRADUCCION OFICIAL
DES DE NOTARIA

CONSULADO DE COLOMBIA

ESTOCOLMO, SUECIA

No. 002886

CERTIFICA la firma de **Anne-Marie Bonde**, como Notario Público de Estocolmo, Suecia.

Fecha: 09-01-2000

Firmado: **MARIA SMITH RUEDA**

Encargada de las Funciones Consulares

Hay sello del Consulado de Colombia en Estocolmo

CERTIFICACION EN ESPAÑOL DEL CONSULADO DE COLOMBIA EN ESTOCOLMO, SUECIA, No. 209 SOBRE EL CARGO DE LA COORDINADORA DE TRAMITES DE ASTRAZENCA AB, 2000-09-01.

Firmado: **MARIA SMITH RUEDA**

Encargada de las Funciones Consulares

Hay sello del Consulado de Colombia en Estocolmo.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

CERTIFICA la firma y las funciones del funcionario consular **María Smith Rueda**, bajo el número **339696**, el día 19 de septiembre del 2000.

Firmado: (Firma ilegible)
Jefe de Legalizaciones
Santafé de Bogotá, D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
SECRETARÍA DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ, D.C.
19 DE SEPTIEMBRE DE 2000
339696

ALL INFORMATION CONTAINED
HEREIN IS UNCLASSIFIED
DATE 05-23-96 BY 60321 JAL/STP

... 33 4

11/11/11

27 OCT 2003

THE

826

[illegible]

6
L. abeln firmados. AstraZeneca Aktiebolag
AstraZeneca AB,
una sociedad organizada y existente de
conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en
S-151 85 Södertälje, Suecia

nombramos por el presente a JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6º., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 10. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones y reclamos; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro, así como para sustituir el presente.

Dado y firmado

The undersigned,

AstraZeneca Aktiebolag
AstraZeneca AB, a corporation organized
and existing under the laws of Sweden,

of

S-151 85 Södertälje, Sweden

hereby appoint JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1 of article, 543 of decree 410 of 1971.

Doctors JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps to the said end; to file petitions, declarations, claims, cancellations and administrative injunction proceedings; to draw up specifications; to make amendments, oppositions and appeals, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests-, and in case, of opposition, where the the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required; and we hereby declare from now on valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

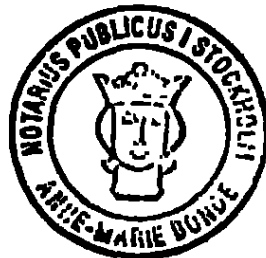
We also authorize doctors JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO, to apply for protocolization of this document, and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property, as well as to substitute these presents.

Given and signed this

AstraZeneca AB

Sonya Celebioglu, Formalities Coordinator

NOTA RY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE



CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de {ss
Condado de

A los días del mes de de 19
Compareció personalmente ante mí, Notario
Público en y por el condado antes citado,

A quien doy fe de conocer y me consta
que es/son la persona descrita y firmante del
documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en él
se expresan.

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de {ss
Condado de

A los días del mes de de 19
compareció personalmente ante mí, Notario
Público en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta
que es/son la persona descrita y firmante del
documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en él
se expresan.

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estados Unidos de América
Estado de {ss
Condado de ESTOCOLMO

Hoy 30 de 27 de 2000, compareció
SONYA CELEBIOGLU, a quien conozco y de
quien me consta que firmó el anterior documento, y
quien debidamente juramentado declaró y dijo que él
es Coordinadora de Formalidades

AB de AstraZeneca
la compañía nombrada en el documento, que
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia,
domiciliada en la ciudad
de Estocolmo, Suecia, Condado de
Estocolmo, y legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha determinado; que el
declarante está autorizado por dicha Compañía
para conferir este poder; que el sello estampado por
él al pie de tal poder, en nombre y en representación
de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella y
que el objeto para el cual se confiere este
instrumento está comprendido dentro del de la
sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en
Estado de , con fecha , y
certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).



NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of {ss
County of

On this day of , 19 , personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the
above mentioned county,

to me known to be the person described in and
who executed the foregoing document, and who duly
acknowledged to me that executed same for the
uses and purposes therein expressed.

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of {ss
County of

On this day of 19 , personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the
above mentioned county,

to me known to be the person described in and who
executed the foregoing document, and who duly
acknowledged to me that executed same for the
uses and purposes therein expressed.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America
State of {ss
County of STOCKHOLM

On this day of 30 of Aug. 19 2000, personally
Came SONYA CELEBIOGLU
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the

Formalities of ASTRAZENECA AB
Coordinator, the company named
within, a Corporation organized and existing under
the laws of the State of SWEDEN, State of
Sweden, domiciled at the City of SÖDERTÄLJE,
County of , State of SWEDEN,
and legally constituted for a
period of tenure not yet expired; that the deponent is
authorized by said Company to confer this power of
attorney; that the seal affixed hereunto by the
deponent in the name and on behalf of said
Corporation is the corporate seal thereof; and that the
purpose for which this instrument is granted is
included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
State of , under date of ,
and hereby certifies that under the laws of said State
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that
the facts therein contained are true, which he attests.

Ex officio:

Anne-Marie Bonde
Notary Public

CERTIFICADO QUE DEBE EXPEDIR EL CONSUL DE COLOMBIA

El suscrito Cónsul de Colombia, C E R T I F I C A:

(1) Que ha tenido a la vista documentos que prueban la
existencia de _____
una
sociedad organizada de conformidad con las leyes del Estado de
_____, Estados Unidos de América,
domiciliada en _____
_____, Estados Unidos de América y

COMPROBADO EN EL CÍRCULO
DE NOTARÍA, HACE CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CONCORDA CON EL ORIGINAL
21 OCT 2003
PABLO LEONARDO
NOTARIO

(2) Que quien otorga el poder anexo está debidamente
autorizado por dicha compañía para otorgarlo.

CONSUL DE COLOMBIA

ESTOCOLMO, SUECIA

Fecha.....2000-09-01..... No: 002886

Ann-Mari Boude, Nataris Polanco
Estocolmo, Suecia

PAGADO
Impuesto de Timbre
Siete dólares US\$ 7
Derechos Consulares
Quince dólares US\$ 15

En Estocolmo, Suecia

CERTIFICA:

Que el señor Sony Celebioglu

.....
quien firma el documento que antecede ejercía para la
fecha el cargo de Coordinadora.....

de la Sociedad. Agron Zavalaga AS,

que existe de conformidad con las leyes de **Suecia**

según se acreditó con los documentos que tuve a la vista.

Fecha..... 2000 -09- 01..... No: 209.....

M. Smith
.....
MARIA SMITH RUEDA
Encargada de las Funciones Consulares

PAGADO
Impuesto de Timbre Side dólares US\$ 7
Derechos Consulares Cien dólares US\$ 100



COBO MI
CK NCMAT
FOTOCOPIA LA CUAL CONFIANZA LA
QUE ME TENGO A LA VISTA
27 OCT 2003
PABLO MENDOZA BARAJAS
NOTARIO (E)

JEFE DE LEGALIAZONES
-SANTIAPO DE BOGOTIA D.C.

1972/12/51

NO SE ASPECT
RESPONSABLE INVENTO

DOCUMENTO ESEMPLE
LAS FUNCIONES INDICADAS

73 113 213 313 413 513 613 713 813 913 1013 1113 1213 1313 1413 1513 1613 1713 1813 1913 2013 2113 2213 2313 2413 2513 2613 2713 2813 2913 3013 3113 3213 3313 3413 3513 3613 3713 3813 3913 4013 4113 4213 4313 4413 4513 4613 4713 4813 4913 5013 5113 5213 5313 5413 5513 5613 5713 5813 5913 6013 6113 6213 6313 6413 6513 6613 6713 6813 6913 7013 7113 7213 7313 7413 7513 7613 7713 7813 7913 8013 8113 8213 8313 8413 8513 8613 8713 8813 8913 9013 9113 9213 9313 9413 9513 9613 9713 9813 9913 10013

97.06

10/20/2011 10:20:11

Expediente No		No de Folios
03112957		8
No de unidades		1
1	CD	
2	DVD	
3	REVISTA	
4	LIBRO	
5	PERIODICO	
6	DISQUETES	
7	SOBRE DE MANILA	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	1
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO	
10	OTROS:	

Observaciones:

contiene 1 figura

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 02/01311

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7: C07D 401/04, C07D 401/14, C07D 409/14, C07D 417/14, C07D 211/06,
A61K 31/445, A61P 37/00, A61P 11/06, A61P 31/16

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7: C07D, A61K

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

SE, DK, FI, NO clases como arriba

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-INTERNAL, WPI DATO, PAJ, CHEM, ABS DATO

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
P,X	WO 0177101 A1 (ASTRAZENECA AB), Octubre 18, 2001 (18.10.01)	1-15
P,X	WO 0192227 A1 (ASTRAZENECA AB), Diciembre 6, 2001 (06.12.01)	1-15
P,X	WO 0220484 A1 (ASTRAZENECA AB), Marzo 14, 2002 (14.03.02)	1-15
P,X	US 6387930 B1 (BAHIGE M. BAROUDY ET AL), Mayo 14, 2002 (14.05.02)	1-15

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

21 de Octubre de 2002

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

23-10-2002

Nombre y dirección de correo de ISA

Swedish Patent Office
Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM
Facsimile No. +46 8 666 02 86

Funcionario autorizado

Gerd Strandell/Eö
Teléfono No. +46 8 782 25 00

Forma PCT ISA 210 (segunda hoja) (Julio 1998)

73
10

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 02/01311

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 0066559 A1 (SCHERING CORPORATION), Noviembre 9, 2000 (09.11.00) —	1-15
X	WO 9724324 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.), Julio 10, 1997 (10.07.97) —	1-15
X	WO 9805292 A2 (SCHERING CORPORATION), Febrero 12, 1998 (12.02.98) —	1-15
X	WO 9806697 A1 (SCHERING CORPORATION), Febrero 19, 1998 (19.02.98) — —	1-15

74
11

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE02/01311

Cañilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del ítem 1 de la primera hoja)

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.: 15
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:
ver próxima página
2. ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:
3. ☐ Reivindicaciones No.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Cañilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del ítem 2 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.
3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:
4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta

- ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.
- ☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

75
12

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional No.
PCT/SE 02/01311

La reivindicación 15 se refiere a un método de tratamiento del cuerpo humano o animal por cirugía o por terapia/un método de diagnóstico practicado en el cuerpo humano o animal/ Regla 39.1 (iv). Sin embargo ha sido ejecutada una búsqueda para esta reivindicación. La búsqueda se ha basado en los efectos alegados del compuesto/composición.

16
13

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 02/01311

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda			Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publicación
WO	0177101	A1	18/10/01	AU	4699701	A	23/10/01
				GB	0008626	D	00/00/00
				US	2002077337	A	20/06/02
				GB	0019111	D	00/00/00
				SE	0003664	D	00/00/00
WO	0192227	A1	06/12/01	AU	6288601	A	11/12/01
				GB	0013060	D	00/00/00
WO	0220484	A1	14/03/02	AU	8458401	A	22/03/02
				GB	0021670	D	00/00/00
US	6387930	B1	14/05/02	NINGUNA			
WO	0066559	A1	09/11/00	AU	4501000	A	17/11/00
				BR	0010607	A	13/02/02
				CN	1349504	T	15/05/02
				CZ	20013941	A	17/04/02
				EP	1175402	A	30/01/02
				NO	20015365	A	03/01/02
				TR	200103213	T	00/00/00
WO	9724324	A1	10/07/97	AT	206397	T	15/10/01
				AU	707037	B	01/07/99
				AU	1308497	A	28/07/97
				BR	9612334	A	02/03/99
				CA	2238818	A	10/07/97
				CZ	9801864	A	16/12/98
				DE	69615700	D, T	05/09/02
				DK	855999	T	21/01/02
				EP	0855999	A, B	05/08/98
				SE	0855999	T3	
				ES	2164939	T	01/03/02
				HU	9904125	A	28/06/00
				IL	124640	D	00/00/00
				JP	2000502690	T	07/03/00
				NO	310913	B	17/09/01
				NO	982404	A	19/08/98
				NZ	325843	A	28/05/99
				PL	327441	A	07/12/98
				PT	855999	T	28/03/02
				SI	855999	T	00/00/00
				SK	83198	A	11/02/99
				TR	9801211	T	00/00/00
				US	6169097	B	02/01/01
				US	6346540	B	12/02/02
				ZA	9610885	A	23/06/98

75
12

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 02/01311

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda			Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publicación
WO	9805292	A2	12/02/98	AU	724001	B	07/09/00
				AU	3899997	A	25/02/98
				BR	9711119	A	23/11/99
				CN	1084743	B	15/05/02
				CN	1232462	A	20/10/99
				CZ	9900366	A	16/06/99
				EP	0938483	A	01/09/99
				HU	9902827	A	28/08/00
				IL	128409	D	00/00/00
				JP	2000501117	T	02/02/00
				NO	990551	A	07/04/99
				NZ	333801	A	28/04/00
				PL	331534	A	19/07/99
				SK	15599	A	13/03/00
				TR	9900255	T	00/00/00
				US	5889006	A	30/03/99
				US	6043255	A	28/03/00
				ZA	9707011	A	06/02/98
WO	9806697	A1	19/02/98	AU	732096	B	12/04/01
				AU	3973297	A	06/03/98
				BR	9711061	A	17/08/99
				CN	1232453	A	20/10/99
				CZ	9900433	A	14/07/99
				EP	0922029	A	16/06/99
				HU	9904363	A	28/11/00
				IL	128524	D	00/00/00
				JP	2000500786	T	25/01/00
				NO	990671	A	15/04/99
				NZ	334017	A	28/04/00
				PL	331536	A	19/07/99
				SK	20199	A	13/03/00
				TR	9900314	T	00/00/00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 02/01311

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: C07D 401/04, C07D 401/14, C07D 409/14, C07D 417/14, C07D 211/06,
A61K 31/445, A61P 37/00, A61P 11/06, A61P 31/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC7: C07D, A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

SE,DK,FI,NO classes as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-INTERNAL, WPI DATA, PAJ, CHEM. ABS DATA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 0177101 A1 (ASTRAZENECA AB), 18 October 2001 (18.10.01) ---	1-15
P,X	WO 0192227 A1 (ASTRAZENECA AB), 6 December 2001 (06.12.01) ---	1-15
P,X	WO 0220484 A1 (ASTRAZENECA AB), 14 March 2002 (14.03.02) ---	1-15
P,X	US 6387930 B1 (BAHIGE M. BAROUDY ET AL), 14 May 2002 (14.05.02) ---	1-15

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"B" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 October 2002

Date of mailing of the international search report

23-10-2002

Name and mailing address of the ISA/

Swedish Patent Office

Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM

Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

Gerd Strandell/ED

Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 02/01311

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 0066559 A1 (SCHERING CORPORATION), 9 November 2000 (09.11.00) --	1-15
X	WO 9724324 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.), 10 July 1997 (10.07.97) --	1-15
X	WO 9805292 A2 (SCHERING CORPORATION), 12 February 1998 (12.02.98) --	1-15
X	WO 9806697 A1 (SCHERING CORPORATION), 19 February 1998 (19.02.98) -----	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE02/01311

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 15
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see next sheet
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE02/01311

21
18

Claim 15 relates to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy/a diagnostic method practised on the human or animal body/Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been executed for this claim. The search has been based on the alleged effects of the compound/composition.

30/09/02

PCT/SE 02/01311

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

30/09/02

International application No.
PCT/SE 02/01311

203

Patent document cited in search report			Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO	9805292	A2	12/02/98	AU	724001 B	07/09/00
				AU	3899997 A	25/02/98
				BR	9711119 A	23/11/99
				CN	1084743 B	15/05/02
				CN	1232462 A	20/10/99
				CZ	9900366 A	16/06/99
				EP	0938483 A	01/09/99
				HU	9902827 A	28/08/00
				IL	128409 D	00/00/00
				JP	2000501117 T	02/02/00
				NO	990551 A	07/04/99
				NZ	333801 A	28/04/00
				PL	331534 A	19/07/99
				SK	15599 A	13/03/00
				TR	9900255 T	00/00/00
				US	5889006 A	30/03/99
				US	6043255 A	28/03/00
				ZA	9707011 A	06/02/98
WO	9806697	A1	19/02/98	AU	732096 B	12/04/01
				AU	3973297 A	06/03/98
				BR	9711061 A	17/08/99
				CN	1232453 A	20/10/99
				CZ	9900433 A	14/07/99
				EP	0922029 A	16/06/99
				HU	9904363 A	28/11/00
				IL	128524 D	00/00/00
				JP	2000500786 T	25/01/00
				NO	990671 A	15/04/99
				NZ	334017 A	28/04/00
				PL	331536 A	19/07/99
				SK	20199 A	13/03/00
				TR	9900314 T	00/00/00

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

Enero 16 de 2003 (16.01.2003)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT

WO 03/004487 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes: C07D 401/04,
401/14, 409/14, 417/14, 211/06, A61K 31/445, A61P
37/00, 11/06, 31/16

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/SE02/01311

(22) Fecha de Registro Internacional: Julio 1 de 2002 (01.07.2002)

(25) Idioma de registro:

Inglés

(26) Idioma de Publicación:

Inglés

(30) Información de Prioridad:

0116179.3 Julio 2 de 2001 (02.07.2001) GB

0123037.4 Septiembre 25 de 2001 (25.09.2001) GB

(71) Solicitante: (Para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América): ASTRAZENECA AB/[SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE)

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): EVANS, Richard¹[GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB). PERRY, Matthew [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB). SPRINGTHORPE, Brian [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB).

(74) Agentes: ASTRAZENECA AB; Global Intellectual Property; S-151 85 Södertälje (SE).

(81) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, ~~CO~~, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,

MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (regionales): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaraciones según la Regla 4.17:

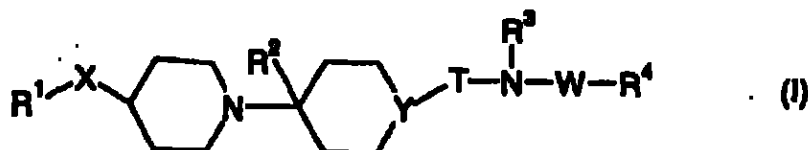
- en cuanto a la facultad del solicitante para aplicar y obtener una patente (Regla 4.17 (ii)) para las siguientes designaciones AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Publicando:

- con reporte de búsqueda internacional

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: "DERIVADOS DE PIPERIDINA UTILES COMO MODULADORES DE LA ACTIVIDAD DEL RECEPTOR DE QUIMOQUINA"



alquilo_{C1-6}; R³ es hidrógeno o alquilo_{C1-6} opcionalmente sustituido; y R⁴ es alquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido; que son moduladores de la actividad de la quimoquina (especialmente CCR3) y son especialmente útiles para el tratamiento del asma y/o la rinitis.

(57) Resumen: La invención proporciona un compuesto de formula (I), en donde: T es C(O) o S(O)₂; W es C(O) o S(O)₂; X es CH₂, O o NH; Y es CR³ o N; R¹ es arilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido; R² es hidrógeno o

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
16 January 2003 (16.01.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/004487 A1(51) International Patent Classification⁷: C07D 401/04,
401/14, 409/14, 417/14, 211/06, A61K 31/445, A61P
37/00, 11/06, 31/16LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) International Application Number: PCT/SE02/01311

(22) International Filing Date: 1 July 2002 (01.07.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
01161793 2 July 2001 (02.07.2001) GB
01230374 25 September 2001 (25.09.2001) GB

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

(71) Applicant (for all designated States except US): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventors; and

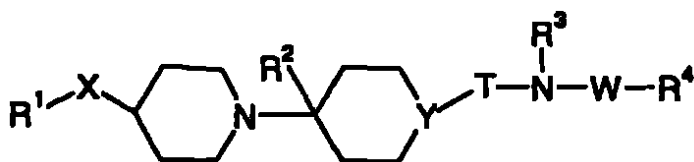
(75) Inventors/Applicants (for US only): EVANS, Richard / [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB). PERRY, Matthew [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB). SPRINGTHORPE, Brian [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB).

(74) Agent: ASTRAZENECA AB; Global Intellectual Property, S-151 85 Södertälje (SE).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PIPERIDINE DERIVATIVES USEFUL AS MODULATORS OF CHEMOKINE RECEPTOR ACTIVITY



(I)

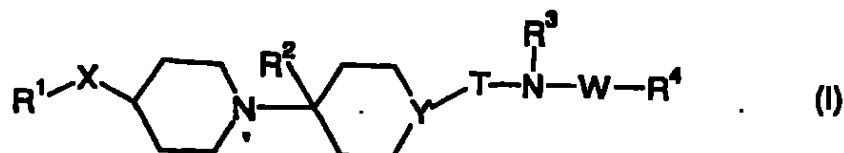
(57) Abstract: The invention provides a compound of formula (I), wherein: T is C(O) or S(O)₂; W is C(O) or S(O)₂; X is CH₂, O or NH; Y is CR⁵ or N; R¹ is optionally substituted aryl oroptionally substituted heterocyclyl; R² is hydrogen or C₁₋₄alkyl; R³ is hydrogen or optionally substituted C₁₋₄alkyl; and R⁴ is alkyl, optionally substituted aryl, optionally substituted aralkyl or optionally substituted heterocyclyl; that are modulators of chemokine (especially CCR3) activity and are especially useful for treating asthma and/or rhinitis.

26
27

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL**

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de formula (I):



en donde:

T es C(O) o S(O)₂;

W es C(O) o S(O)₂;

X es CH₂, O o NH;

Y es CR⁵ o N;

R¹ es arilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

R² es hidrógeno o alquiloC₁₋₆;

R³ es hidrógeno o alquiloC₁₋₆ opcionalmente sustituido;

R⁴ es alquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

R⁵ es hidrógeno o alquiloC₁₋₆;

en donde las mitades aril y heterociclil precedentes están opcionalmente sustituidas por: halógeno, ciano, nitro, hidroxil, oxo, S(O)_pR²⁵, OC(O)NR⁶R⁷, NR⁸R⁹, NR¹⁰C(O)R¹¹, NR¹²C(O)NR¹³R¹⁴, S(O)₂NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁷S(O)₂R¹⁸, C(O)NR¹⁹R²⁰, C(O)R²¹, CO₂R²², NR²³CO₂R²⁴, alquiloC₁₋₆, CF₃, alcoxiC₁₋₆alquilo (C₁₋₆), alcoxiC₁₋₆, OCF₃, alcoxiC₁₋₆ alcoxi(C₁₋₆), alquiltioC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, cicloalquiloC₃₋₁₀ (así mismo opcionalmente sustituido por alquiloC₁₋₄ u oxo), metilenedioxi, difluorometilenedioxi, fenil, fenilalquil (C₁₋₄), fenoxil, feniltio, fenil alcoxi(C₁₋₄), heteroaril, heteroaril alquil(C₁₋₄), heteroariloxil o heteroarilalcoxi (C₁₋₄); en donde cualquiera de las mitades fenil y heteroaril

inmediatamente anteriores están opcionalmente sustituidas con halógeno, hidroxí, nitro, $S(O)_q(\text{alquiloC}_{1-4})$, $S(O)_2NH_2$, ciano, alquiloC_{1-4} , alcoxiC_{1-4} , $C(O)NH_2$, $C(O)NH(\text{alquiloC}_{1-4})$, CO_2H , $CO_2(\text{alquiloC}_{1-4})$, $NHC(O)(\text{alquiloC}_{1-4})$, $NHS(O)_2(\text{alquiloC}_{1-4})$, $C(O)(\text{alquiloC}_{1-4})$, CF_3 u OCF_3 ;

p y q son independientemente 0, 1 o 2;

$R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{20}, R^{21}, R^{22}$, y R^{23} son independientemente, hidrógeno, alquiloC_{1-6} (opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxí o cicloalquilo C_{3-10}), $CH_2(\text{alquenoC}_{2-6})$, fenil (opcionalmente sustituido así mismo por halógeno, hidroxí, nitro, NH_2 , $NH(\text{alquiloC}_{1-4})$, $N(\text{alquiloC}_{1-4})_2$, $S(O)_2(\text{alquiloC}_{1-4})$, $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NH(\text{alquiloC}_{1-4})$, $S(O)_2N(\text{alquiloC}_{1-4})_2$, ciano, alquiloC_{1-4} , alcoxiC_{1-4} , $C(O)NH_2$, $C(O)NH(\text{alquiloC}_{1-4})$, CO_2H , $CO_2(\text{alquiloC}_{1-4})$, $NHC(O)(\text{alquiloC}_{1-4})$, $NHS(O)_2(\text{alquiloC}_{1-4})$, $C(O)(\text{alquiloC}_{1-4})$, CF_3 u OCF_3) o heterociclilo (opcionalmente sustituido así mismo por halógeno, hidroxí, nitro, NH_2 , $NH(\text{alquiloC}_{1-4})$, $N(\text{alquiloC}_{1-4})_2$, $S(O)_2(\text{alquiloC}_{1-4})$, $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NH(\text{alquiloC}_{1-4})$, $S(O)_2N(\text{alquiloC}_{1-4})_2$, ciano, alquiloC_{1-4} , alcoxiC_{1-4} , $C(O)NH_2$, $C(O)NH(\text{alquiloC}_{1-4})$, $C(O)N(\text{alquiloC}_{1-4})_2$, CO_2H , $CO_2(\text{alquiloC}_{1-4})$, $NHC(O)(\text{alquiloC}_{1-4})$, $NHS(O)_2(\text{alquiloC}_{1-4})$, $C(O)(\text{alquiloC}_{1-4})$, CF_3 u OCF_3);

alternativamente NR^6R^7 , NR^8R^9 , $NR^{13}R^{14}$, $NR^{15}R^{16}$, $NR^{19}R^{20}$ o $N(\text{alquiloC}_{1-4})_2$ pueden, independientemente, formar un anillo heterocíclico de 4-7 miembros, azetidina, pirrolidina, piperidina, azepina, 1,4-morfolina o 1,4-piperazina, el último opcionalmente sustituido por alquiloC_{1-4} sobre el nitrógeno distal;

R^{25} , R^{18} y R^{24} son, independientemente, alquiloC_{1-6} (opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxí o cicloalquilo C_{3-10}), $CH_2(\text{alquenoC}_{2-6})$, fenilo (opcionalmente sustituido así mismo por halógeno, hidroxí, nitro, NH_2 , $NH(\text{alquiloC}_{1-4})$, $N(\text{alquiloC}_{1-4})_2$ (y estos grupos alquiloC_{1-4} se pueden unir para

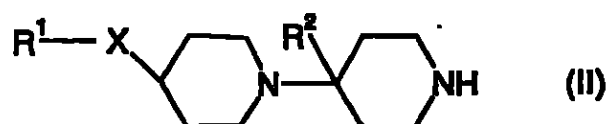
formar un anillo como se describió para R_6 y R_7 anteriormente), $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4}), $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NH$ (alquilo C_{1-4}), $S(O)_2N$ (alquilo C_{1-4})₂ (y estos grupos alquilo se pueden unir para formar un anillo como se describió para R^6 y R^7 anteriormente), ciano, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_{1-4} , $C(O)NH_2$, $C(O)NH$ (alquilo C_{1-4}), $C(O)N$ (alquilo C_{1-4})₂ (y estos grupos alquilo se pueden unir para formar un anillo como se describió para R_6 y R_7 anteriormente), CO_2H , CO_2 (alquilo C_{1-4}), $NHC(O)$ (alquilo C_{1-4}), $NHS(O)_2$ (alquilo C_{1-4}), $C(O)$ (alquilo C_{1-4}), CF_3 u OCF_3) o heterociclilo (opcionalmente substituido así mismo por halógeno, hidroxilo, nitro, NH_2 , NH (alquilo C_{1-4}), N (alquilo C_{1-4})₂ (y estos grupos alquilo se pueden unir para formar un anillo como se describió para R^6 y R^7 anteriormente), $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4}), $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NH$ (alquilo C_{1-4}), $S(O)_2N$ (alquilo C_{1-4})₂ (y estos grupos alquilo se pueden unir para formar un anillo como se describió para R^6 y R^7 anteriormente), ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $C(O)NH_2$, $C(O)NH$ (alquilo C_{1-4}), $C(O)N$ (alquilo C_{1-4})₂ (y estos grupos alquilo se pueden unir para formar un anillo como se describio para R^6 y R^7 anteriormente), CO_2H , CO_2 (alquilo C_{1-4}), $NHC(O)$ (alquilo C_{1-4}), $NHS(O)_2$ (alquilo C_{1-4}), $C(O)$ (alquilo C_{1-4}), CF_3 u OCF_3); o un N-óxido del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un solvato del mismo.

2. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 en donde X es O.
3. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 ó 2 en donde R^1 es fenil substituido con uno o más de flúor, cloro, alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} .

4. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, 2 o 3 en donde uno de T y W es C(O) y el otro es S(O)₂.
5. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, 2 o 3 en donde T es C (O).
6. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, 2, 3, 4, o 5 en donde W es S(O)₂.
7. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5 o 6 en donde Y es N.
8. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 en donde R₂ es hidrógeno o metilo.
9. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 en donde R³ es hidrógeno.
10. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 en donde R⁴ es fenilo sustituido, siendo los sustituyentes seleccionados de aquellos proporcionados en la reivindicación 1.
11. Un proceso para preparar un compuesto de formula (I) como se reivindica en la reivindicación 1 que comprende:

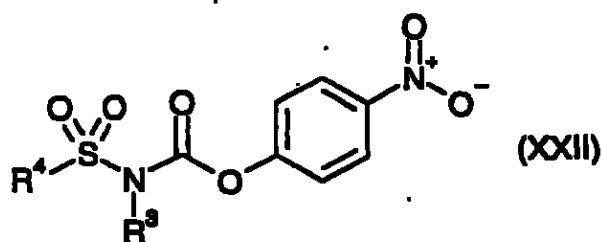
27

- a. cuyo R^3 es hidrógeno, T es C(O) y Y es N, la reacción de un compuesto de formula (II):

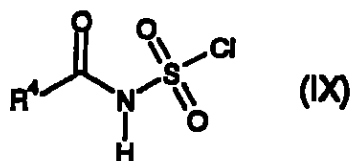


con un isocianato de formula $R^4WN=C=O$ en presencia de un solvente adecuado a una temperatura adecuada;

- b. cuyo T es C(O), W es S(O)₂ y Y es N, la reacción de un compuesto de formula (I) con un compuesto de formula (XXII)

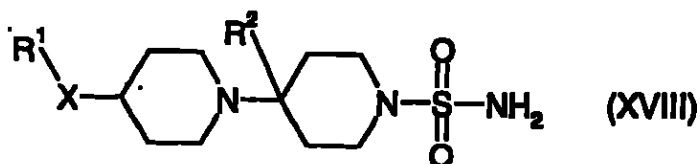


- c. cuyo R^3 es hidrógeno, T es S(O)₂, W es C(O) y Y es N, la reacción de un compuesto de formula (IX):



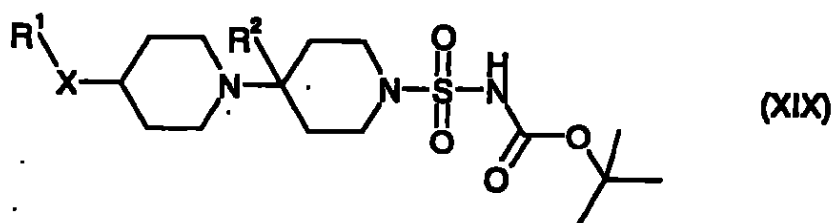
con un compuesto de formula (II) en presencia de una base adecuada, en un solvente adecuado y a una temperatura adecuada;

- d. cuyo R^3 es hidrógeno, T es S(O)₂, W es C(O) y Y es N, la reacción de un compuesto de formula (XVIII):



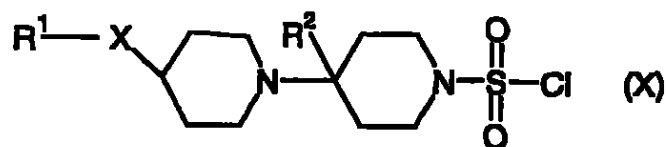
con un haluro de acilo R^4COHal en presencia de una base, en un solvente adecuado, a temperatura ambiente;

e. cuyo R^3 es hidrógeno, T es $S(O)_2$, W es $C(O)$ y Y es N, la reacción de un compuesto de formula (XIX)



con un haluro de acilo R^4COHal en presencia de una base, en un solvente adecuado, por ejemplo a temperatura ambiente; seguido por la desprotección del carbamato así formado;

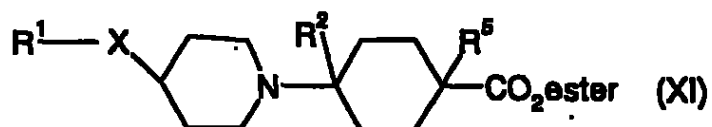
f. cuyo T y W son ambos $S(O)_2$ y Y es N, la reacción de un compuesto de formula (X)



con una sulfonamida $R^4S(O)_2NHR^3$ en presencia de una base, en un solvente adecuado;

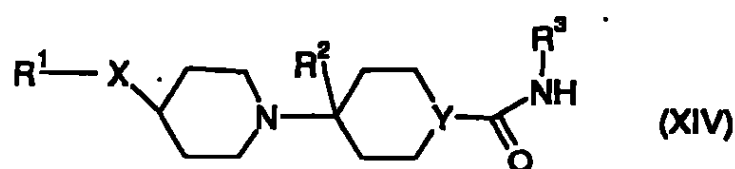
g. cuyo T y W son ambos $S(O)_2$ y Y es N, la reacción de un compuesto de formula (XVIII) con un cloruro de sulfonilo R^4SO_2Cl en presencia de una base, en un solvente adecuado;

h. cuyo T es $C(O)$, W es $S(O)_2$ y Y es CR^5 , se puede preparar primero hidrolizando un compuesto de formula (XI):



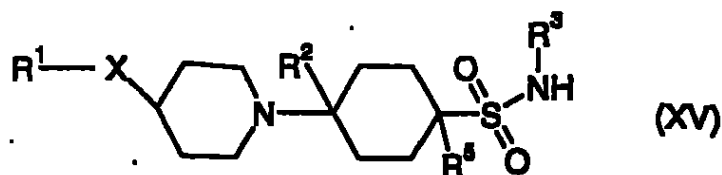
en donde el éster es preferiblemente un grupo alquilo C_{1-6} , y la reacción del producto así formado con $\text{R}^4\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^3$ en presencia de un agente de acoplamiento adecuado, en un solvente adecuado;

- i. cuyo T y W son ambos $\text{C}(\text{O})$ y Y es CR^5 o N, se pueden preparar mediante el calentamiento de un compuesto de formula (XIV):



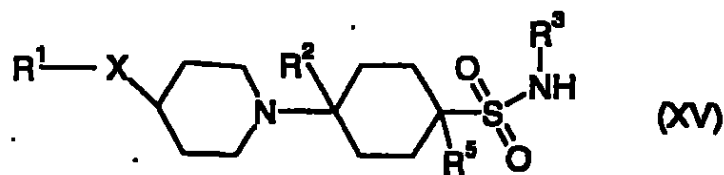
en presencia de $\text{R}^4\text{C}(\text{OR}')_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ o $\text{R}^4\text{C}(\text{OR}')_3$, en donde R' es metil o etil, o $(\text{OR}')_3$ es $(\text{OCH}_2)_3\text{CCH}_3$;

- j. cuyo T es $\text{S}(\text{O})_2$, W es $\text{C}(\text{O})$ y Y es CR^5 , el acoplamiento de un compuesto de formula (XV):



hasta un ácido $\text{R}^4\text{CO}_2\text{H}$ en presencia de un agente de acoplamiento apropiado, en un solvente adecuado;

- k. cuyo T y W son ambos $\text{S}(\text{O})_2$ y Y es CH , acoplamiento de un compuesto de formula (XV):



hasta un cloruro de sulfonilo $R^4S(O)_2Cl$ en presencia de una base y un solvente;

l. en donde R^3 no es hidrógeno, se puede preparar mediante la alquilación de un compuesto de formula (I) en donde R^3 es hidrógeno, con un agente alquilante adecuado en presencia de una base adecuada en un solvente adecuado; o,

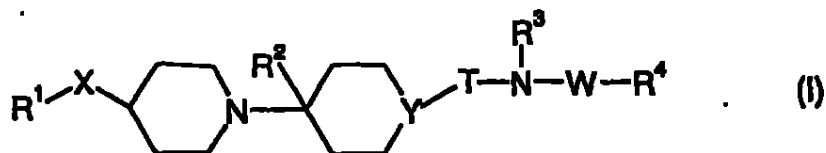
m. Y es CR y R^5 no es hidrógeno, se puede preparar a partir de un compuesto de formula (I) en donde Y es CH mediante la reacción de del dianión (R^3 es H) o un monoanión (R^3 es alquil) (formado con una base adecuada) con un agente alquilante en un solvente adecuado.

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de formula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
13. Un compuesto de formula (I) como se reivindica en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, para su uso en terapia.

14. El uso de un compuesto de fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, en la manufactura de un medicamento para su uso en terapia.
15. Un método para el tratamiento de un estado de enfermedad mediado por la quimoquina en un mamífero que sufre de, o en riesgo de, dicha enfermedad, el cual comprende administrar a dicho mamífero en necesidad de dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solvato o solvato de una sal del mismo, como se reivindica en la reivindicación 1.

CLAIMS

1. A compound of formula (I):



wherein:

T is C(O) or S(O)₂;

W is C(O) or S(O)₂;

X is CH₂, O or NH;

Y is CR⁵ or N;

R¹ is optionally substituted aryl or optionally substituted heterocyclyl;

R² is hydrogen or C₁₋₆ alkyl;

R³ is hydrogen or optionally substituted C₁₋₆ alkyl;

R⁴ is alkyl, optionally substituted aryl, optionally substituted aralkyl or optionally substituted heterocyclyl;

R⁵ is hydrogen or C₁₋₆ alkyl;

wherein the foregoing aryl and heterocyclyl moieties are optionally substituted by:

halogen, cyano, nitro, hydroxy, oxo, S(O)_pR²⁵, OC(O)NR⁶R⁷, NR⁸R⁹,

NR¹⁰C(O)R¹¹, NR¹²C(O)NR¹³R¹⁴, S(O)₂NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁷S(O)₂R¹⁸, C(O)NR¹⁹R²⁰,

C(O)R²¹, CO₂R²², NR²³CO₂R²⁴, C₁₋₆ alkyl, CF₃, C₁₋₆ alkoxy(C₁₋₆)alkyl, C₁₋₆ alkoxy,

OCF₃, C₁₋₆ alkoxy(C₁₋₆)alkoxy, C₁₋₆ alkylthio, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₃₋₁₀

cycloalkyl (itself optionally substituted by C₁₋₄ alkyl or oxo), methylenedioxy,

difluoromethylenedioxy, phenyl, phenyl(C₁₋₄)alkyl, phenoxy, phenylthio,

phenyl(C₁₋₄)alkoxy, heteroaryl, heteroaryl(C₁₋₄)alkyl, heteroaryloxy or

heteroaryl(C₁₋₄)alkoxy; wherein any of the immediately foregoing phenyl and

heteroaryl moieties are optionally substituted with halogen, hydroxy, nitro,

S(O)_q(C₁₋₄ alkyl), S(O)₂NH₂, cyano, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C(O)NH₂, C(O)NH(C₁₋

₄ alkyl), CO₂H, CO₂(C₁₋₄ alkyl), NHC(O)(C₁₋₄ alkyl), NHS(O)₂(C₁₋₄ alkyl),

C(O)(C₁₋₄ alkyl), CF₃ or OCF₃;

p and q are, independently, 0, 1 or 2;

R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², and R²³ are,

independently, hydrogen, C₁₋₆ alkyl (optionally substituted by halogen, hydroxy or

27
32

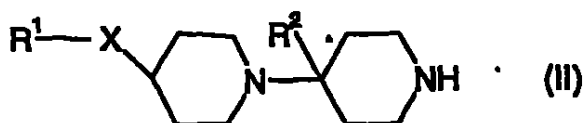
C₃₋₁₀ cycloalkyl), CH₂(C₂₋₆ alkenyl), phenyl (itself optionally substituted by halogen, hydroxy, nitro, NH₂, NH(C₁₋₄ alkyl), N(C₁₋₄ alkyl)₂, S(O)₂(C₁₋₄ alkyl), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(C₁₋₄ alkyl), S(O)₂N(C₁₋₄ alkyl)₂, cyano, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C(O)NH₂, C(O)NH(C₁₋₄ alkyl), CO₂H, CO₂(C₁₋₄ alkyl), NHC(O)(C₁₋₄ alkyl), NHS(O)₂(C₁₋₄ alkyl), C(O)(C₁₋₄ alkyl), CF₃ or OCF₃) or heterocyclyl (itself optionally substituted by halogen, hydroxy, nitro, NH₂, NH(C₁₋₄ alkyl), N(C₁₋₄ alkyl)₂, S(O)₂(C₁₋₄ alkyl), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(C₁₋₄ alkyl), S(O)₂N(C₁₋₄ alkyl)₂, cyano, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C(O)NH₂, C(O)NH(C₁₋₄ alkyl), C(O)N(C₁₋₄ alkyl)₂, CO₂H, CO₂(C₁₋₄ alkyl), NHC(O)(C₁₋₄ alkyl), NHS(O)₂(C₁₋₄ alkyl), C(O)(C₁₋₄ alkyl), CF₃ or OCF₃);

alternatively NR⁶R⁷, NR⁸R⁹, NR¹³R¹⁴, NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁹R²⁰ or N(C₁₋₄ alkyl)₂ may, independently, form a 4-7 membered heterocyclic ring, azetidine, pyrrolidine, piperidine, azepine, 1,4-morpholine or 1,4-piperazine, the latter optionally substituted by C₁₋₄alkyl on the distal nitrogen;

R²⁵, R¹⁸ and R²⁴ are, independently, C₁₋₆ alkyl (optionally substituted by halogen, hydroxy or C₃₋₁₀ cycloalkyl), CH₂(C₂₋₆ alkenyl), phenyl (itself optionally substituted by halogen, hydroxy, nitro, NH₂, NH(C₁₋₄ alkyl), N(C₁₋₄ alkyl)₂ (and these alkyl groups may join to form a ring as described for R⁶ and R⁷ above), S(O)₂(C₁₋₄ alkyl), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(C₁₋₄ alkyl), S(O)₂N(C₁₋₄ alkyl)₂ (and these alkyl groups may join to form a ring as described for R⁶ and R⁷ above), cyano, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C(O)NH₂, C(O)NH(C₁₋₄ alkyl), C(O)N(C₁₋₄ alkyl)₂ (and these alkyl groups may join to form a ring as described for R⁶ and R⁷ above), CO₂H, CO₂(C₁₋₄ alkyl), NHC(O)(C₁₋₄ alkyl), NHS(O)₂(C₁₋₄ alkyl), C(O)(C₁₋₄ alkyl), CF₃ or OCF₃) or heterocyclyl (itself optionally substituted by halogen, hydroxy, nitro, NH₂, NH(C₁₋₄ alkyl), N(C₁₋₄ alkyl)₂ (and these alkyl groups may join to form a ring as described for R⁶ and R⁷ above), S(O)₂(C₁₋₄ alkyl), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(C₁₋₄ alkyl), S(O)₂N(C₁₋₄ alkyl)₂ (and these alkyl groups may join to form a ring as described for R⁶ and R⁷ above), cyano, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C(O)NH₂, C(O)NH(C₁₋₄ alkyl), C(O)N(C₁₋₄ alkyl)₂ (and these alkyl groups may join to form a ring as described for R⁶ and R⁷ above), CO₂H, CO₂(C₁₋₄ alkyl), NHC(O)(C₁₋₄ alkyl), NHS(O)₂(C₁₋₄ alkyl), C(O)(C₁₋₄ alkyl), CF₃ or OCF₃);

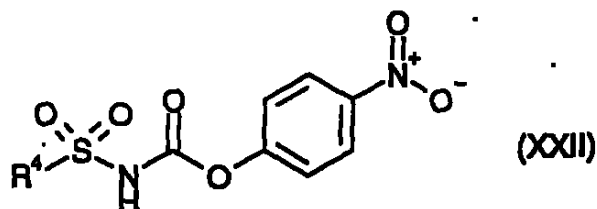
or an N-oxide thereof; or a pharmaceutically acceptable salt thereof; or a solvate thereof.

2. A compound as claimed in claim 1 wherein X is O.
3. A compound as claimed in claim 1 or 2 wherein R¹ is phenyl substituted with one or more of fluorine, chlorine, C₁₋₄ alkyl or C₁₋₄ alkoxy.
4. A compound as claimed in claim 1, 2 or 3 wherein one of T and W is C(O) and the other is S(O)₂.
5. A compound as claimed in claim 1, 2, 3 or 4 wherein T is C(O).
6. A compound as claimed in claim 1, 2, 3, 4 or 5 wherein W is S(O)₂.
7. A compound as claimed in claim 1, 2, 3, 4, 5 or 6 wherein Y is N.
8. A compound as claimed in claim 1, 2, 3, 4, 5, 6 or 7 wherein R² is hydrogen or methyl.
9. A compound as claimed in claim 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 or 8 wherein R³ is hydrogen.
10. A compound as claimed in claim 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 or 9 wherein R⁴ is substituted phenyl, the substituents being chosen from those provided in claim 1.
11. A process for preparing a compound formula (I) as claimed in claim 1 comprising:
- a. when R³ is hydrogen, T is C(O) and Y is N, reacting a compound of formula (II):

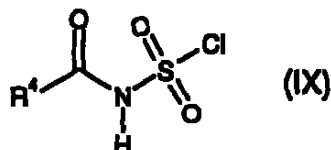


with an isocyanate of formula R⁴WN=C=O in the presence of a suitable solvent at a suitable temperature;

- b. when T is C(O), W is S(O)₂ and Y is N, reacting a compound of formula (II) with a compound of formula (XXII):

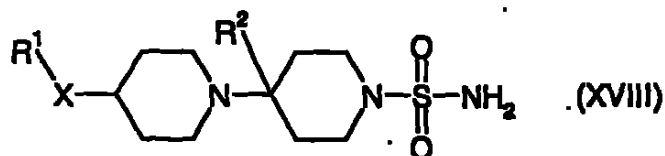


- c. when R^3 is hydrogen, T is $S(O)_2$, W is $C(O)$ and Y is N, reacting a compound of formula (IX):



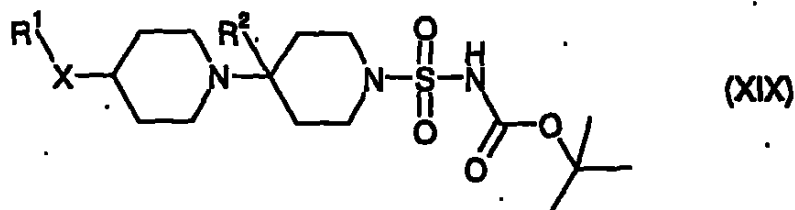
- 5 with a compound of formula (II) in the presence of a suitable base, in a suitable solvent and at a suitable temperature;

- d. when R^3 is hydrogen, T is $S(O)_2$, W is $C(O)$ and Y is N, reacting a compound of formula (XVIII):



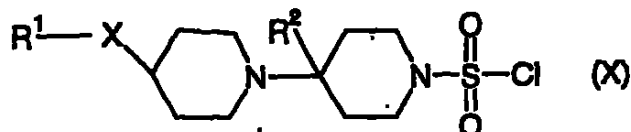
- 10 with an acyl halide R^4COHal in the presence of a base, in a suitable solvent, at room temperature;

- e. when R^3 is hydrogen, T is $S(O)_2$, W is $C(O)$ and Y is N, reacting a compound of formula (XIX):



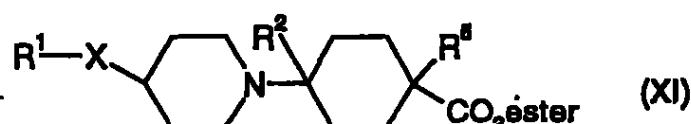
- 15 with an acyl halide R^4COHal in the presence of a base, in a suitable solvent, for example at room temperature; followed by deprotection of the carbamate so formed;

- f. when T and W are both $S(O)_2$ and Y is N, reacting a compound of formula (X):



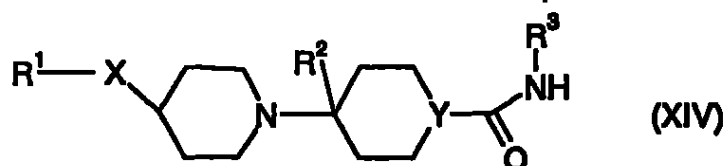
with a sulfonamide $R^4S(O)_2NHR^3$ in the presence of a base, in a suitable solvent;

- g. when T and W are both $S(O)_2$ and Y is N, reacting a compound of formula (XVIII) with a sulfonyl chloride R^4SO_2Cl in the presence of a base, in a suitable solvent;
- h. when T is $C(O)$, W is $S(O)_2$ and Y is CR^5 , can be prepared by firstly hydrolysing a compound of formula (XI):



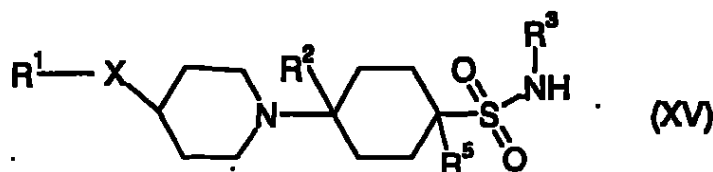
wherein the ester is preferably a C_{1-6} alkyl group, and reacting the product so formed with $R^4S(O)_2NHR^3$ in the presence of an appropriate coupling agent, in a suitable solvent;

- i. when T and W are both $C(O)$ and Y is CR^5 or N, can be prepared by heating a compound of formula (XIV):



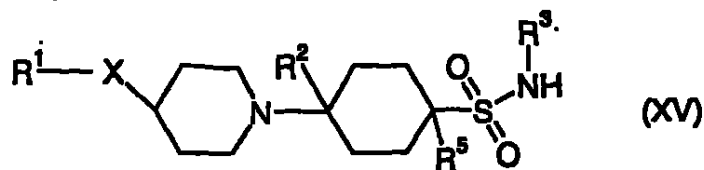
in the presence of $R^4C(OR')_2N(CH_3)_2$ or $R^4C(OR')_3$, wherein R' is methyl or ethyl, or $(OR')_3$ is $(OCH_2)_3CCH_3$;

- j. when T is $S(O)_2$, W is $C(O)$ and Y is CR^5 , coupling a compound of formula (XV):



to an acid R^4CO_2H in the presence of an appropriate coupling agent, in a suitable solvent;

- k. when T and W are both $S(O)_2$ and Y is CH , coupling a compound of formula (XV):



to a sulfonyl chloride $R^4S(O)_2Cl$ in the presence of a base and a solvent;

- l. wherein R^3 is not hydrogen, can be prepared by alkylating a compound of formula (I) wherein R^3 is hydrogen, with a suitable alkylating agent in the presence of a suitable base in a suitable solvent; or,
- m. Y is CR^5 and R^5 is not hydrogen, may be prepared from a compound of formula (I) where Y is CH by reaction of the dianion (R^3 is H) or monoanion (R^3 is alkyl) (formed with a suitable base) with an alkylating agent in a suitable solvent.

12. A pharmaceutical composition comprising a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solvate thereof, and a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.
13. A compound of the formula (I) as claimed in claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solvate thereof, for use in therapy.
14. The use of a compound of the formula (I) as claimed in claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solvate thereof, in the manufacture of a medicament for use in therapy.
15. A method of treating a chemokine mediated disease state in a mammal suffering from, or at risk of, said disease, which comprises administering to a mammal in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or solvate of a salt thereof, as claimed in claim 1.

42
79

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente 100410-1 WO	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/PEA416)	
Solicitud Internacional No. PCT/SE02/01311	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 01.07.2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 02.07.2001
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC CO7D 401/04, CO7D 401/14, CO7D 409/14, CO7D 417/14, CO7D 211/06, A61K 31/445, A61P 37/00, A61P 11/06, A61P 31/16		
Solicitante AstraZeneca AB et al		

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36.

2. Este REPORTE consta de un total de 6 páginas, incluyendo la carátula.

☒ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT).

Estos anexos constan de un total de 16 página.

3. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

- I ☒ Bases del Reporte
- II ☐ Prioridad
- III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.
- IV ☐ Falta de unidad de invención
- V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.
- VI ☒ Ciertos documentos citados
- VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional
- VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 18.12.2002	Fecha de terminación de este reporte 23.09.2003
Nombre y dirección de la autoridad internacional de examen preliminar: Patent-och registreringsverket Telex Box 5055 17978 S-102 42 STOCKHOLM PATOREG-S Facsimile No. 08-667 72 88	Funcionario autorizado Gerd Strandell/EÖ Teléfono No.08-782 25 00

43
40

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud internacional No.
PCT/SE02/01311

I. Bases del reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional:*

☐ la solicitud internacional según se presentó originalmente

☒ la descripción:

Páginas 1-89 , según se presentaron originalmente

Páginas , presentadas con la demanda

Páginas , presentadas con la carta de

☒ las reivindicaciones:

Páginas 90-94 , según se presentaron originalmente

Páginas , según se presentaron (junto con cualquier declaración) de conformidad con el artículo 19

Páginas , presentadas con la demanda

Páginas 95-110 , presentadas con la carta de 18-07-2003

☐ los dibujos:

Páginas , según se presentaron originalmente

Páginas , presentadas con la demanda

Páginas , presentadas con la carta de

☐ la secuencia que enumera parte de la especificación:

Páginas , según se presentaron originalmente

Páginas , presentadas con la demanda

Páginas , presentadas con la carta de

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma, el cual es:

☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).

☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).

☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.

☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.

☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.

☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. ☐ Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

☐ la descripción, páginas

☐ las reivindicaciones, Nos.

☐ los dibujos, páginas, páginas/fig

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)):

* Las páginas de remplazo que se han proporcionado a la Oficina que recibe en respuesta a una invitación según el Artículo 14 a las que se hace referencia en este reporte como "presentadas originalmente" y se anexan a este reporte ya que no contienen enmiendas (Regla 70.16 y 70.17).

** Cualquier página de remplazo que contenga dichas enmiendas debe hacerse referencia bajo el ítem I y anexarse a este reporte.

4/5

Solicitud internacional No.
PCT/SE02/01311

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

III. No-establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las preguntas como quiera que la invención reivindicada parezca ser novedosa, para comprender un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado en relación con:

- ☐ toda la solicitud internacional.
- ☒ las reivindicaciones Nos. 15

Porque:

- ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 15 se relaciona con el siguiente asunto materia que no requiere examen preliminar Internacional (especificar):

Ver Regla 67.1.(iv). del PCT: Métodos para el tratamiento del cuerpo humano o animal por cirugía o por terapia, también como métodos de diagnóstico.

- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (indican elementos particulares a continuación) o dichas reivindicaciones Nos. _____
Son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (especifique):

- ☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. _____ están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.

- ☐ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos. _____

2. Un examen internacional significativo no puede llevarse a cabo debido a la falla del nucleótido y/o listado de secuencia amino ácida para cumplir con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

- ☐ el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.
- ☐ la forma legible por computador no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

45
22

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud internacional No.

PCT/SE02/01311

V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Reivindicaciones	1-14, 16	SI
	Reivindicaciones		NO
Nivel inventivo (IS)	Reivindicaciones	1-14, 16	SI
	Reivindicaciones		NO
Aplicabilidad industrial (IA)	Reivindicaciones	1-14, 16	SI
	Reivindicaciones		NO

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

Se citan los siguientes documentos:

D1: WO 0066559 A1 (SCHERING CORPORATION), Noviembre 9, 2000
(09.11.00)

D2: WO 9724324 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V), Julio 10, 1997
(10.07.97)

D3 : WO 9805292 A2 (SCHERING CORPORATION) Febrero 12, 1998
(12.02.98)

D4: WO 9806697 A1 (SCHERING CORPORATION) Febrero 19, 1998
(19.02.98)

Una nueva reivindicación 16 dirigida a ciertos compuestos de la presente invención ha sido adicionada. Se encuentra un nuevo apoyo para la nueva reivindicación 16 en la descripción de la página 11, línea 19 a la página 25, línea 32

Los compuestos de la presente invención todos incluyen la subestructura:

T-N-W- en donde T y W son, independientemente, C (O) o S (O)₂

Se considera que D1 y D2 representan la mayoría del estado de la técnica relevante

D1 revela compuestos en donde un grupo correspondiente a la anterior sub- estructura es C (O)-R² pero el R² no puede ser N- S (O)₂ o N- C (O) como se requiere por los compuestos de la presente invención. Aún mas, los compuestos, útiles como antagonistas selectivos CCR5 pueden ser usados en el tratamiento de las mismas enfermedades como los compuestos actualmente reivindicados

... / ...

46
23

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud internacional No.
PCT/SE02/01311

Casilla Suplementaria

(Para ser usada cuando el espacio en cualquiera de las casillas anteriores no sea suficiente)

Continuación de: Casilla V

D2 revela compuestos en donde un grupo correspondiente a la anterior subestructura es C (Q) - X- R², pero mientras que X puede ser un nitrógeno sustituido, R² no puede estar ligado al grupo X por un grupo C (O) o S (O)₂. Los compuestos pueden ser usados en el tratamiento de las mismas enfermedades como los compuestos actualmente reivindicados

Sin embargo, no hay indicaciones en D1 y D2 que conllevarían a una persona versada en la técnica a compuestos que tengan la estructura reivindicada.

D3 y D4 revela derivados de piperidine o piperazine, los cuales pueden ser usados en el tratamiento de mal de Alzheimer, como los compuestos actualmente reivindicados. D3 y D4 sólo revelan el estado de la técnica general de la técnica y no se considera de particular importancia.

Ninguno de los documentos mencionado D1 y D4 han revelado explícitamente la invención reivindicada en las reivindicaciones 1-14 y 16. Por lo tanto, las reivindicaciones 1-14 y 16 son novedosas. El solicitante mostró que los compuestos reivindicados tienen una actividad terapéutica valiosa. El efecto logrado no es obvio para una persona versada en la técnica

En consecuencia, la invención reivindicada en las reivindicaciones 1-14 y 16 es novedosa y se considera que cumple con los requerimientos del nivel inventivo y la aplicación industrial.

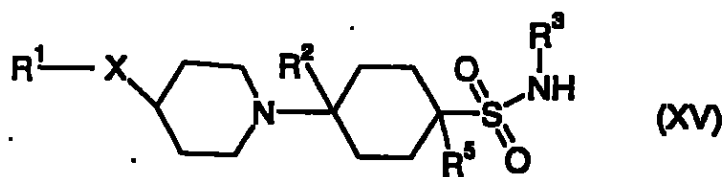
VI. Ciertos documentos citados

1. Ciertos documentos publicados (Regla 70.10)

Solicitud No. Patente No.	Fecha de Publicación (día/mes/año)	Fecha de Presentación (día/mes/año)	Fecha de Prioridad (día/mes/año)
WO 0177101	18.10.2001	05.04.2001	08.04.2000 03.08.2000 11.10.2000
WO 0192227	06.12.2001	30.05.2001	31.05.2000
WO 0220484	14.03.2002	30.08.2001	04.09.2000
US 6387930	14.05.2002	01.05.2000	

2. Revelaciones no escritas (Regla 70.9)

Clase de revelación no escrita	Fecha de la revelación no escrita (día/mes/año)	Fecha de la revelación escrita referente a la revelación no escrita (día/mes/año)
--------------------------------	--	---

48
25

hasta un cloruro de sulfonilo $R^4S(O)_2Cl$ en presencia de una base y un solvente;

l. en donde R^3 no es hidrógeno, se puede preparar mediante la alquilación de un compuesto de formula (I) en donde R^3 es hidrógeno, con un agente alquilante adecuado en presencia de una base adecuada en un solvente adecuado; o,

m. Y es CR y R^5 no es hidrógeno, se puede preparar a partir de un compuesto de formula (I) en donde Y es CH mediante la reacción de del dianión (R^3 es H) o un monoanión (R^3 es alquill) (formado con una base adecuada) con un agente alquilante en un solvente adecuado.

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de formula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

13. Un compuesto de formula (I) como se reivindica en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, para su uso en terapia.

14. El uso de un compuesto de fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, en la manufactura de un medicamento para su uso en terapia.

15. Un método para el tratamiento de un estado de enfermedad mediado por la quimoquina en un mamífero que sufre de, o en riesgo de, dicha enfermedad, el cual comprende administrar a dicho mamífero en necesidad de dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solvato o solvato de una sal del mismo, como se reivindica en la reivindicación 1.

16. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, el cual es:

N-[[4-(2-Cloro-4-fluorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencensulfonamida; .

N-[[4-(2-Cloro-4-fluorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-metil-bencensulfonamida;

4-Cloro-N-[[4-(2-cloro-4-fluorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il.]carbonil]-bencensulfonamida;

2-Cloro-N-[[4-(2-cloro-4-fluorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]bencensulfonamida;

N-[[4-(2-Cloro-4-fluorophenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-fluorobencensulfonamida;

N-[[4-(2-Cloro-4-fluorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-bencensulfonamida;

N-[[4-(4-Cloro-2-metilfenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-metil-bencensulfonamida;

4-Cloro-N-[[4-(4-cloro-2-metilfenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-

il]carbonil]bencensulfonamida;

2-Cloro-N-[[4-(4-cloro-2-metilfenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-

bencensulfonamida;

N-[[4-(4-Cloro-2-metilfenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-fluoro-

bencensulfonamida;

N-[[4-(4-Cloro-2-metilfenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-

metilbencensulfonamida;

N-[[4-(4-Cloro-2-metilfenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-bencensulfonamida;

N-[[4-(2,4-Dicloro-3-metilfenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-

metilbencensulfonamida;

N-[[4-(2,4-Dicloro-3-metilfenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-

metilbencensulfonamida;

2-Cloro-N-[[4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-

il]carbonil]bencensulfonamida;

4-Cloro-N-[[4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-

bencensulfonamida;

N-[[4-(2,4-Dicloro-3-metilfenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-fluoro-

bencensulfonamida;

N-[[4-(2,4-Dicloro-3-metilfenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]

bencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Dicloro-2-metilfenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-metil-

bencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Dicloro-2-metilfenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-

bencensulfonamida;

51
48

2-Cloro-N-[[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-
bencensulfonamida;

4-Cloro-N-[[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-
bencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Dicloro-2-metilfenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-fluoro-
bencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Dicloro-2-metilfenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-
il]carbonil]bencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)-4'-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-
bencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)-4'-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-
fluorobencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)-4'-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-metil-
bencensulfonamida;

4-Cloro-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-4'-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-
il]carbonil]bencensulfonamida;

2-Cloro-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-4'-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-
bencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)-4'-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-3-
trifluorometilbencensulfonamida;

3-Ciano-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-4'-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]
bencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-
il]carbonil]bencenmetanesulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-metanosulfonamida;

N-[[4-(4-Cloro-3-metilfenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-metilbencensulfonamida;

N-[[4-(4-Cloro-3-metilfenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metilbencensulfonamida;

4-Cloro-N-[[4-(4-cloro-3-metilfenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]bencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-N,4-dimetilbencensulfonamida;

N-[[4-[(3,4-Diclorofenil)metil][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metilbencensulfonamida;

4-Cloro-N-[[4-[(3,4-diclorofenil)metil][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]bencensulfonamida;

N-[[4-[(3,4-Diclorofenil)amino][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metilbencensulfonamida;

4-Cloro-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]bencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metilbencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-metilbencensulfonamida;

3-Bromo-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]bencensulfonamida;

4-Bromo-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]bencensulfonamida;

3,5-Dicloro-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]bencensulfonamida;

3-Ciano-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-

bencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2,5-

dimetoxibencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-3,4-

dimetoxibencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-(3,3-dimetil-2-oxo-1-

azetidini)-bencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-(4,5-dihidro-3-metil-5-

oxo-1H-pirazol-1-il)-bencensulfonamida

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-3-(4,5-dihidro-3-metil-5-

oxo-1H-pirazol-1-il)-bencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-hidroxi-

bencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-3-(trifluorometil)-

bencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-bencensulfonamida;

Ester metílico del ácido 4-[[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-

il]carbonil]amino]sulfonil]-benzoico;

2-Bromo-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-

il]carbonil]bencensulfonamida;

N-[5-[[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]amino]sulfonil]-1,3,4-

tiadiazol-2-il]-acetamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-5-(dimetilamino)-1-

naftalensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi [1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-naftalensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2,4-dimetil-5-tiazolsulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-(1-piperidinil)-3-piridinsulfonamida;

5-Cloro-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil] 2-tiofensulfonamida;

5-Bromo-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil] 2-tiofensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]tetrahidro-3-tiofensulfonamida;

1,1-dióxido de 4,5-Dicloro-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-tiofensulfonamida;

4-Cloro-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2,5-dimetilbencensulfonamida;

4-n-Butil-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]bencensulfonamida;

2,5-Dicloro-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-3-tiofensulfonamida;

4-n-Butoxi-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]bencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-(trifluorometoxi)bencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida;

5-Amino-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-1,3,4-tiadiazol-2-sulfonamida;

58
52

4-Bromo-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-tiofensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-(4-morfolinil)-3-piridinsulfonamida;

6-Bromo-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-3-piridinsulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-(1,1-dimetiletil)bencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-5-metil-2-piridinsulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2,5-difluorobencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-(trifluorometoxi)bencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2,4,5-trifluorobencensulfonamida;

5-Cloro-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2,4-difluorobencensulfonamida;

4-Cloro-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2,5-difluorobencensulfonamida;

3-Cloro-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-5-fluoro-2-metilbencensulfonamida;

N-[[4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-fluorobencensulfonamida;

2-cloro-N-[[4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]bencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencensulfonamida;

2-cloro-N-[[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]bencensulfonamida;

N-[[4-(4-clorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencensulfonamida;

N-[[4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-metil-bencensulfonamida;

N-[[4-(2,4-dicloro-3-fluoropenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metilbencensulfonamida;

N-[[4-(4-cloro-2-metilfenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-metilbencensulfonamida;

2-cloro-N-[[4-(4-cloro-2-metilfenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]bencensulfonamida;

4-cloro-N-[[4-(4-cloro-2-metilfenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]bencensulfonamida;

N-[[4-(2,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencensulfonamida;

N-[[4-(3-clorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il] carbonil]-4-metil-bencensulfonamida;

2-cloro-N-[[4-(3-clorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-bencensulfonamida;

N-[[4-(3-clorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il] carbonil]-bencensulfonamida;

2-cloro-N-[[4-(3-cloro-2-metilfenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]bencensulfonamida;

N-[[4-(2-cloro-4-fluorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-metilbencensulfonamida;

2-cloro-N-[[4-(2,4-dicloro-3-fluorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]bencensulfonamida;

4-cloro-N-[[4-(2,4-dicloro-3-fluorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]bencensulfonamida; .

N-[[4-(2,4-dicloro-3-fluorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-metilbencensulfonamida; .

2-cloro-N-[[4-(4-clorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]bencensulfonamida;

4-cloro-N-[[4-(4-clorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il] carbonil]bencensulfonamida;

N-[[4-(4-clorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-metil-bencenesulfonamida;

2-cloro-N-[[4-(2,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]bencensulfonamida;

4-cloro-N-[[4-(2,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]bencensulfonamida;

N-[[4-(2,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-metilbencensulfonamida;

2-cloro-N-[[4-(3,4-difluorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]bencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-difluorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-metilbencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-difluorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metilbencensulfonamida;

N-[[4-(3-cloro-2-metilfenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metilbencensulfonamida;

N-[[4-(3-cloro-2-metilfenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il] carbonil] -bencensulfonamida;

3-cloro-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]bencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metoxibencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2,4,5-trifluorobencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2,5-difluorobencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-(dimetilamino)bencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-metoxibencensulfonamida;

4-bromo-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-bencensulfonamida;

3,5-dicloro-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]bencensulfonamida;

2-[[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]amino]sulfonil]benzoato de metilo;

2-bromo-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-bencensulfonamida;

5-cloro-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-tiofensulfonamida;

4,5-dicloro-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-tiofensulfonamida;

4-cloro-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2,5-dimetilbencensulfonamida;

2,5-dicloro-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-3-tiofensulfonamida;

N-[[4(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-(trifluorometoxi)-bencensulfonamida;

4-bromo-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-tiofensulfonamida;
 N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-(trifluorometoxi)bencensulfonamida;
 5-cloro-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2,4-difluorobencensulfonamida;
 4-cloro-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2,5-difluorobencensulfonamida;
 3-cloro-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-5-fluoro-2-metilbencensulfonamida;
 N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2,6-dimetilbencensulfonamida;
 N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-propanosulfonamida.
 4-(3,4-Diclorofenoxi)-N-(4-metilbenzoi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;
 4-(3,4-diclorofenoxi)-N-(4-fluorobenzoi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;
 N-(4-clorobenzoi)-4-(3,4-diclorofenoxi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;
 4-(3,4-diclorofenoxi)-N-(4-metilbenzoi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;
 4-(3,4-diclorofenoxi)-N-[4-(dimetilamino)benzoi]-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;
 4-(3, 4-diclorofenoxi)-N-(4-etilbenzoi)- [1, 4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;
 4-(3,4-diclorofenoxi)-N-(2-metoxibenzoi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;
 4-(3,4-diclorofenoxi)-N-(4-metoxibenzoi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;
 N-(2-clorobenzoi)-4-(3,4-diclorofenoxi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;
 4-(3,4-diclorofenoxi)-N-[3-(metilsulfonil)benzoi]-[1,4'-bipiperidin]-1'sulfonamida;
 N-(3-cianobenzoi)-4-(3,4-diclorofenoxi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;
 4-(4-cloro-2-metilfenoxi)-N-(4-fluorobenzoi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;

N-(4-clorobenzoi)-4-(4-cloro-2-metilfenoxi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;
4-(4-cloro-2-metilfenoxi)-N-(4-metilbenzoi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;
4-(4-cloro-2-metilfenoxi)-N-[4-(dimetilamino)benzoi]-[1,4'-bipiperidin]-1'-
sulfonamida;
4-(4-cloro-2-metilfenoxi)-N-(4-etilbenzoi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;
4-(4-cloro-2-metilfenoxi)-N-(2-metoxibenzoi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;
4-(4-cloro-2-metilfenoxi)-N-(4-metoxibenzoi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;
N-(2-clorobenzoi)-4-(4-cloro-2-metilfenoxi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;
4-(4-cloro-2-metilfenoxi)-N-3-(metilsulfonil)benzoi]-[1,4'-bipiperidin]-1'-
sulfonamida;
4-(4-cloro-2-metilfenoxi)-N-(3-cianobenzoi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;
4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)-N-(4-fluorobenzoi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;
N-(4-clorobenzoi)-4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;
4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)-N-(4-metilbenzoi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;
4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)-N-[4-(dimetilamino)benzoi]-[1,4'-bipiperidin]-1'-
sulfonamida;
4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)-N-(4-etilbenzoi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;
4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)-N-(2-metoxibenzoi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;
4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)-N-(4-metoxibenzoi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;
N-(2-clorobenzoi)-4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;
4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)-N-[3-(metilsulfonil)benzoi]-[1,4'-bipiperidin]-1'-
sulfonamida;
N-(3-cianobenzoi)-4-(3,4-diclorofenoxi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;
4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)-N-(4-fluorobenzoi)-[1,4'-bipiperidina]-1'-
sulfonamida;
N-(4-clorobenzoi)-4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;

61
52

4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)-N-(4-metilbenzoi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;

4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)-N-[4-(dimetilamino)benzoi]-[1,4'-bipiperidina]-1'-sulfonamida;

4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)-N-(4-etilbenzoi)-[1,4'-bipiperidina]-1'-sulfonamida;

4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)-N-(2-metoxibenzoi)-[1,4'-bipiperidina]-1'-sulfonamida;

4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)-N-(4-metoxibenzoi)-[1,4'-bipiperidina]-1'-sulfonamida;

N-(2-clorobenzoi)-4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)-[1,4'-bipiperidina]-1'-sulfonamida;

4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)-N-[3-(metilsulfonil)benzoi]-[1,4'-bipiperidina]-1'-sulfonamida;

N-(3-cianobenzoi)-4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)-[1,4'-bipiperidina]-1'-sulfonamida;

N-benzoi-4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)-[1,4'-bipiperidina]-1'-sulfonamida;

N-benzoi-4-(2,4-diclorofenoxi)-[1,4'-bipiperidina]-1'-sulfonamida;

N-(3-cianobenzoi)-4-(3,4-diclorofenoxi)-[1,4'-bipiperidina]-1'-sulfonamida;

4-(3,4-diclorofenoxi)-N-(4-fluorobenzoi)-[1,4'-bipiperidina]-1'-sulfonamida;

4-(3,4-diclorofenoxi)-N-[3-(metilsulfonil)benzoi]-[1,4'-bipiperidina]-1'-sulfonamida;

4-(4-cloro-2-metilfenoxi)-N-[3-(metilsulfonil)benzoi]-[1,4'-bipiperidina]-1'-sulfonamida;

N-(2-clorobenzoi)-4-(3,4-diclorofenoxi)-[1,4'-bipiperidina]-1'-sulfonamida;

N-(4-clorobenzoi)-4-(3,4-diclorofenoxi)-[1,4'-bipiperidina]-1'-sulfonamida;

N-(4-clorobenzoi)-4-(4-cloro-2-metilfenoxi)-[1,4'-bipiperidina]-1'-sulfonamida;

4-(3,4-diclorofenoxi)-N-(2-metoxibenzoi)-[1,4'-bipiperidina]-1'-sulfonamida;

62
5a

4-(3,4-diclorofenoxi)-N-(4-metoxibenzoil)-[1,4'-bipiperidina]-1'-sulfonamida;

4-(3,4-diclorofenoxi)-N-(4-metilbenzoil)-[1,4'-bipiperidina]-1'-sulfonamida;

4-(3,4-diclorofenoxi)-N-[(1,2-dihidro-1-oxo-4-isoquinolinil)carbonil]-

[1,4'-bipiperidina]-1'-sulfonamida;

N-(ciclohexilcarbonil)-4-(3,4-diclorofenoxi)-[1,4'-bipiperidina]-1'-sulfonamida;

4-(3,4-diclorofenoxi)-N(2-metil-1-oxopropil)-[1,4'-bipiperidina]-1'-sulfonamida;

4-(3,4-diclorofenoxi)-N(2-fenilacetil)-[1,4'-bipiperidina]-1'-sulfonamida; o,

N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-propansulfonamida

Trans N-[[4-[4-(3,4-Diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-4-

metilbencensulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-Diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-N,4-

dimetilbencensulfonamida;

Trans 4-cloro-N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-

piperidinil]ciclohexil]carbonil]bencensulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-4-

metilbencensulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-2-

metilbencensulfonamida;

Trans 3-bromo-N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-

piperidinil]ciclohexil]carbonil]bencensulfonamida;

Trans 4-bromo-N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-

piperidinil]ciclohexil]carbonil]bencensulfonamida;

Trans 3,5-dicloro-N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-

piperidinil]ciclohexil]carbonil]bencensulfonamida;

Trans 3-ciano-N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-

piperidinil]ciclohexil]carbonil]bencensulfonamida;

68

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-2,5-dimetoxibencensulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-3,4-dimetoxibencensulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-4-(3,3dimetil-2-oxo-1-azetidinil)-bencensulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-4-(4,5-dihidro3-metil-5-oxo-1H-pirazol-1-il)-bencensulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-3-(4,5-dihidro3-metil-5-oxo-1H-pirazol-1-il)-bencensulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-4-hidroxibencensulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-3(trifluorometil)-bencensulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]bencensulfonamida;

Ester metil del ácido trans 2-[[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]amino]sulfonil]-benzoico;

Trans 2-bromo-N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]bencensulfonamida;

Trans N-[5-[[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]amino]sulfonil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-acetamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-5(dimetilamino)-1-naftalensulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-2-naftalensulfonamida;

6/6

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-2,4-dimetil-5-tiazolsulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-2-(1-piperidinil)-3-piridinsulfonamida;

Trans 5-cloro-N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-2-tiofensulfonamida;

Trans 5-bromo-N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-2-tiofensulfonamida;

1,1-dióxido de Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]tetrahidro-3-tiofensulfonamida;

Trans 4,5-dicloro-N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-2-tiofensulfonamida;

Trans 4-cloro-N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-2,5-dimetil-bencensulfonamida;

Trans 4-N-butil-N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]bencensulfonamida;

Trans 2,5-dicloro-N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-3-tiofensulfonamida;

Trans 4-N-butoxi-N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]bencensulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-2-(trifluorometoxi)-bencensulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida;

Trans 5-amino-N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-1,3,4-tiadiazol-2-sulfonamida;

Trans 4-bromo-N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-2-tiofensulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-1-(4-morfolinil)-3-piridinsulfonamida;

Trans 6-bromo-N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-3-piridinsulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-4-(1,1dimetiletil)-bencensulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-5-metil-2-piridinsulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-2,5-difluorobencensulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-4-(trifluorometoxi)-bencensulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-2,4,5-trifluorobencensulfonamida;

Trans 5-cloro-N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-2,4-difluoro-bencensulfonamida;

Trans 4-cloro-N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-2,5-difluoro-bencensulfonamida;

Trans 3-cloro-N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-5-fluoro-2-metil-bencensulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-2-metil-bencensulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-2-metoxi-bencensulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-2,6-dimetilbencensulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-4-metilbencensulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]bencensulfonamida; o,

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-4(dimetilamino)-bencensulfonamida.

4-(3,4-Diclorofenoxi)-N-(2-metilbenzoil)-[1,4'-bipiperidin]-1'-carboxamida;

4-(3,4-Diclorofenoxi)-N-(4-metilbenzoil)-[1,4'-bipiperidin]-1'-carboxiamia;

4-(3,4-Diclorofenoxi)-N-(4-clorobenzoil)-[1,4'-bipiperidin]-1'-carboxamida;

4-(3,4-Diclorofenoxi)-N-benzoil-[1,4'-bipiperidin]-1'-carboxamida;

4-(3,4-Diclorofenoxi)-N-[[4-(4-metilfenil) sulfonil]-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;

4-(3,4-diclorofenoxi)-N-[[4-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-[1,4'bipiperidina]-1'-sulfonamida.

[4-(3,4-diclorofenoxi)-N-(fenilsulfonil)-1,4'-bipiperidina]-1'-sulfonamida.

Trans N-benzoil-4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]-ciclohexansulfonamida.

Trans N-[[4-[4-(3, 4-Diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-benzamida.

Trans N-[[4-[4-(3,4-Diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]sulfonil]-bencensulfonamida.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

AstraZeneca
1004106

Applicant's or agent's file reference 100410-1 WO	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/SE02/01311	International filing date (day/month/year) 01.07.2002	Priority date (day/month/year) 02.07.2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC: C07D 401/04, C07D 401/14, C07D 409/14, C07D 417/14, C07D 211/06, A61K 31/445, A61P 37/00, A61P 11/06, A61P 31/16		
Applicant AstraZeneca AB et al		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.

☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 16 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☒ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 18.12.2002	Date of completion of this report 23.09.2003
Name and mailing address of the IPEA/SE Patent- och registreringsverket Box 5055 S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. 08-667 72 88	Authorized officer Gerd Strandell/EÖ Telephone No. 08-782 25 00

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) (January 1998)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/SE02/01311

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:
 pages 1-89, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
 pages 90-94, as originally filed
 pages _____, as amended (together with any statement) under article 19
 pages _____, filed with the demand
 pages 95-110, filed with the letter of 18-07-2003
- ☐ the drawings:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheet/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2 (c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item I and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/SE02/01311

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 15

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 15

relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

See PCT Rule 67.1.(iv): Methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy, as well as diagnostic methods.

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for said claims Nos. _____

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/SE02/01311

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	<u>1-14, 16</u>	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	<u>1-14, 16</u>	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	<u>1-14, 16</u>	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations (Rule 70.7)

The following documents are cited:

D1: WO 0066559 A1 (SCHERING CORPORATION), 9 November 2000 (09.11.00)

D2: WO 9724324 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.), 10 July 1997 (10.07.97)

D3: WO 9805292 A2 (SCHERING CORPORATION), 12 February 1998 (12.02.98)

D4: WO 9806697 A1 (SCHERING CORPORATION), 19 February 1998 (19.02.98)

A new claim 16 directed to certain compounds of the present invention has been added. Support for new claim 16 is found in the description from page 11 line 19 to page 25 line 32.

The compounds of the present invention all include the sub-structure:

-T-N-W- wherein T and W are, independently, C(O) or S(O)₂.

D1 and D2 are considered to represent the most relevant state of the art.

D1 discloses compounds wherein a group corresponding to the above sub-structure is C(O)-R², but R² cannot be N-S(O)₂ or N-C(O) as is required by the compounds of the present invention. Furthermore, the compounds, useful as selective CCR5 antagonists, may be used in the treatment of the same diseases as the presently claimed compounds.

.../...

21
68

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient).

Continuation of: Box V

D2 discloses compounds wherein a group corresponding to the above sub-structure is $C(Q)-X-R^2$, but while X can be a substituted nitrogen, R^2 cannot be linked to the X group by a $C(O)$ or $S(O)_2$ group. The compounds may be used in the treatment of the same diseases as the presently claimed compounds.

However, there are no indications in D1 and D2 that would lead a person skilled in the art to compounds having the claimed structure.

D3 and D4 disclose piperidine or piperazine derivatives, which may be used in the treatment of Alzheimer's disease, as the presently claimed compounds. D3 and D4 only disclose the general state of the art, and are not considered to be of particular relevance.

None of the cited documents D1 to D4 has explicitly disclosed the invention claimed in claims 1-14 and 16. Thus, claims 1-14 and 16 are novel. The applicant has shown that the claimed compounds have valuable therapeutic activity. The achieved effect is not obvious to a person skilled in the art.

Consequently, the invention claimed in claims 1-14 and 16 is novel, and is considered to fulfil the requirements of inventive step and of industrial applicability.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/SE02/01311

72
GVI

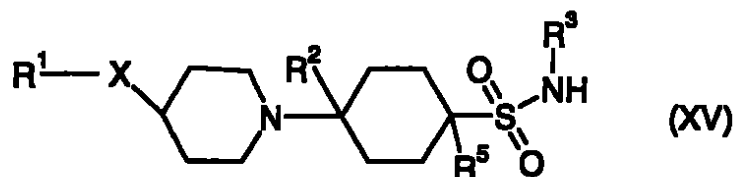
VL Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

Application No. Patent No.	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
WO 0177101	18.10.2001	05.04.2001	08.04.2000 03.08.2000 11.10.2000
WO 0192227	06.12.2001	30.05.2001	31.05.2000
WO 0220484	14.03.2002	30.08.2001	04.09.2000
US 6387930	14.05.2002	01.05.2000	

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

Kind of non-written disclosure	Date of non-written disclosure (day/month/year)	Date of written disclosure referring to non-written disclosure (day/month/year)
--------------------------------	--	---



to a sulfonyl chloride $R^4S(O)_2Cl$ in the presence of a base and a solvent;

l. wherein R^3 is not hydrogen, can be prepared by alkylating a compound of formula (I) wherein R^3 is hydrogen, with a suitable alkylating agent in the presence of a suitable base in a suitable solvent; or,

m. Y is CR^5 and R^5 is not hydrogen, may be prepared from a compound of formula (I) where Y is CH by reaction of the dianion (R^3 is H) or monoanion (R^3 is alkyl) (formed with a suitable base) with an alkylating agent in a suitable solvent.

12. A pharmaceutical composition comprising a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solvate thereof, and a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.
13. A compound of the formula (I) as claimed in claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solvate thereof, for use in therapy.
14. The use of a compound of the formula (I) as claimed in claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solvate thereof, in the manufacture of a medicament for use in therapy.
15. A method of treating a chemokine mediated disease state in a mammal suffering from, or at risk of, said disease, which comprises administering to a mammal in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or solvate of a salt thereof, as claimed in claim 1.
16. A compound as claimed in claim 1 which is:
N-[[4-(2-Chloro-4-fluorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-4-methylbenzenesulfonamide;

AMENDED SHEET

74
21

N-[[4-(2-Chloro-4-fluorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-2-methyl-
benzenesulfonamide;

4-Chloro-*N*-[[4-(2-chloro-4-fluorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-
benzenesulfonamide;

5 2-Chloro-*N*-[[4-(2-chloro-4-fluorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-
benzenesulfonamide;

N-[[4-(2-Chloro-4-fluorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-4-fluoro-
benzenesulfonamide;

10 *N*-[[4-(2-Chloro-4-fluorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-
benzenesulfonamide;

N-[[4-(4-Chloro-2-methylphenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-2-methyl-
benzenesulfonamide;

4-Chloro-*N*-[[4-(4-chloro-2-methylphenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-
benzenesulfonamide;

15 2-Chloro-*N*-[[4-(4-chloro-2-methylphenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-
benzenesulfonamide;

N-[[4-(4-Chloro-2-methylphenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-4-fluoro-
benzenesulfonamide;

20 *N*-[[4-(4-Chloro-2-methylphenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-4-methyl-
benzenesulfonamide;

N-[[4-(4-Chloro-2-methylphenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-
benzenesulfonamide;

N-[[4-(2,4-Dichloro-3-methylphenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-2-methyl-
benzenesulfonamide;

25 *N*-[[4-(2,4-Dichloro-3-methylphenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-4-methyl-
benzenesulfonamide;

2-Chloro-*N*-[[4-(2,4-dichloro-3-methylphenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-
benzenesulfonamide;

30 4-Chloro-*N*-[[4-(2,4-dichloro-3-methylphenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-
benzenesulfonamide;

N-[[4-(2,4-Dichloro-3-methylphenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-4-fluoro-
benzenesulfonamide;

AMENDED SHEET

- N*-[[4-(2,4-Dichloro-3-methylphenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-benzenesulfonamide;
- N*-[[4-(3,4-Dichloro-2-methylphenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-2-methylbenzenesulfonamide;
- 5 *N*-[[4-(3,4-Dichloro-2-methylphenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-4-methylbenzenesulfonamide;
- 2-Chloro-*N*-[[4-(3,4-dichloro-2-methylphenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-benzenesulfonamide;
- 4-Chloro-*N*-[[4-(3,4-dichloro-2-methylphenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-benzenesulfonamide;
- 10 *N*-[[4-(3,4-Dichloro-2-methylphenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-4-fluorobenzenesulfonamide;
- N*-[[4-(3,4-Dichloro-2-methylphenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-benzenesulfonamide;
- 15 *N*-[[4-(3,4-Dichlorophenoxy)-4'-methyl[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-4-methylbenzenesulfonamide;
- N*-[[4-(3,4-Dichlorophenoxy)-4'-methyl[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-4-fluorobenzenesulfonamide;
- N*-[[4-(3,4-Dichlorophenoxy)-4'-methyl[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-2-methylbenzenesulfonamide;
- 20 4-Chloro-*N*-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)-4'-methyl[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-benzenesulfonamide;
- 2-Chloro-*N*-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)-4'-methyl[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-benzenesulfonamide;
- 25 *N*-[[4-(3,4-Dichlorophenoxy)-4'-methyl[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-3-trifluoromethyl-benzenesulfonamide;
- 3-Cyano-*N*-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)-4'-methyl[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-benzenesulfonamide;
- N*-[[4-(3,4-Dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-benzenemethanesulfonamide;
- 30 *N*-[[4-(3,4-Dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-methanesulfonamide;

AMENDED SHEET

26
23

- N*-[[4-(4-Chloro-3-methylphenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-2-methylbenzenesulfonamide;
- N*-[[4-(4-Chloro-3-methylphenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-4-methylbenzenesulfonamide;
5. 4-Chloro-*N*-[[4-(4-chloro-3-methylphenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-benzenesulfonamide;
- N*-[[4-(3,4-Dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-*N*,4-dimethylbenzenesulfonamide;
- 10 *N*-[[4-[(3,4-Dichlorophenyl)methyl][1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-4-methylbenzenesulfonamide;
- 4-Chloro-*N*-[[4-[(3,4-dichlorophenyl)methyl][1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-benzenesulfonamide;
- N*-[[4-[(3,4-Dichlorophenyl)amino][1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-4-methylbenzenesulfonamide;
- 15 4-Chloro-*N*-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-benzenesulfonamide;
- N*-[[4-(3,4-Dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-4-methylbenzenesulfonamide;
- 20 *N*-[[4-(3,4-Dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-2-methylbenzenesulfonamide;
- 3-Bromo-*N*-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-benzenesulfonamide;
- 4-Bromo-*N*-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-benzenesulfonamide;
- 25 3,5-Dichloro-*N*-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-benzenesulfonamide;
- 3-Cyano-*N*-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-benzenesulfonamide;
- 30 *N*-[[4-(3,4-Dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-2,5-dimethoxybenzenesulfonamide;
- N*-[[4-(3,4-Dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-3,4-dimethoxybenzenesulfonamide;

AMENDED SHEET

- N-[[4-(3,4-Dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-4-(3,3-dimethyl-2-oxo-1-azetidiny)-benzenesulfonamide;
- N-[[4-(3,4-Dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-4-(4,5-dihydro-3-methyl-5-oxo-1H-pyrazol-1-yl)-benzenesulfonamide;
- 5 N-[[4-(3,4-Dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-3-(4,5-dihydro-3-methyl-5-oxo-1H-pyrazol-1-yl)-benzenesulfonamide;
- N-[[4-(3,4-Dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-4-hydroxy-benzenesulfonamide;
- 10 N-[[4-(3,4-Dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-3-(trifluoromethyl)-benzenesulfonamide;
- N-[[4-(3,4-Dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-benzenesulfonamide;
- 4-[[[4-(3,4-Dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]amino]sulfonyl]-benzoic acid, methyl ester;
- 15 2-Bromo-N-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-benzenesulfonamide;
- N-[5-[[[4-(3,4-Dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]amino]sulfonyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-acetamide;
- N-[[4-(3,4-Dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-5-(dimethylamino)-1-naphthalenesulfonamide;
- 20 N-[[4-(3,4-Dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-2-naphthalenesulfonamide;
- N-[[4-(3,4-Dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-2,4-dimethyl-5-thiazolesulfonamide;
- 25 N-[[4-(3,4-Dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-2-(1-piperidiny)-3-pyridinesulfonamide;
- 5-Chloro-N-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-2-thiophenesulfonamide;
- 5-Bromo-N-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-2-thiophenesulfonamide;
- 30 N-[[4-(3,4-Dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]tetrahydro-3-thiophenesulfonamide; 1,1-dioxide

AMENDED SHEET

78
75

- 4,5-Dichloro-N-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-2-thiophenesulfonamide;
- 4-Chloro-N-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-2,5-dimethyl-benzenesulfonamide;
- 5 4-n-Butyl-N-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-benzenesulfonamide;
- 2,5-Dichloro-N-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-3-thiophenesulfonamide;
- 4-n-Butoxy-N-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-benzenesulfonamide;
- 10 N-[[4-(3,4-Dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-2-(trifluoromethoxy)-benzenesulfonamide;
- N-[[4-(3,4-Dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-1-methyl-1H-imidazole-4-sulfonamide;
- 15 5-Amino-N-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-1,3,4-thiadiazole-2-sulfonamide;
- 4-Bromo-N-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-2-thiophenesulfonamide;
- N-[[4-(3,4-Dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-2-(4-morpholinyl)-3-pyridinesulfonamide;
- 20 6-Bromo-N-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-3-pyridinesulfonamide;
- N-[[4-(3,4-Dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-4-(1,1-dimethylethyl)-benzenesulfonamide;
- 25 N-[[4-(3,4-Dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-5-methyl-2-pyridinesulfonamide;
- N-[[4-(3,4-Dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-2,5-difluoro-benzenesulfonamide;
- N-[[4-(3,4-Dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-4-(trifluoromethoxy)-benzenesulfonamide;
- 30 N-[[4-(3,4-Dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-2,4,5-trifluoro-benzenesulfonamide;

AMENDED SHEET

79
76

- 5-Chloro-N-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-2,4-difluoro-benzenesulfonamide;
- 4-Chloro-N-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-2,5-difluoro-benzenesulfonamide;
- 5 3-Chloro-N-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-5-fluoro-2-methyl-benzenesulfonamide;
- N-[[4-(2,4-dichloro-3-methylphenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-4-fluoro-benzenesulfonamide;
- 2-chloro-N-[[4-(2,4-dichloro-3-methylphenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-benzenesulfonamide;
- 10 N-[[4-(3,4-dichloro-2-methylphenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-4-methyl-benzenesulfonamide;
- 2-chloro-N-[[4-(3,4-dichloro-2-methylphenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-benzenesulfonamide;
- 15 N-[[4-(4-chlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-4-methyl-benzenesulfonamide;
- N-[[4-(2,4-dichloro-3-methylphenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-2-methyl-benzenesulfonamide;
- N-[[4-(2,4-dichloro-3-fluorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-4-methyl-benzenesulfonamide;
- 20 N-[[4-(4-chloro-2-methylphenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-2-methyl-benzenesulfonamide;
- 2-chloro-N-[[4-(4-chloro-2-methylphenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-benzenesulfonamide;
- 25 4-chloro-N-[[4-(4-chloro-2-methylphenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-benzenesulfonamide;
- N-[[4-(2,4-dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-4-methyl-benzenesulfonamide;
- N-[[4-(3-chlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-4-methyl-benzenesulfonamide;
- 30 2-chloro-N-[[4-(3-chlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-benzenesulfonamide;
- N-[[4-(3-chlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-benzenesulfonamide;

AMENDED SHEET

- 2-chloro-N-[[4-(3-chloro-2-methylphenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-benzenesulfonamide;
- N-[[4-(2-chloro-4-fluorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-2-methylbenzenesulfonamide;
- 5 2-chloro-N-[[4-(2,4-dichloro-3-fluorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-benzenesulfonamide;
- 4-chloro-N-[[4-(2,4-dichloro-3-fluorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-benzenesulfonamide;
- 10 N-[[4-(2,4-dichloro-3-fluorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-2-methylbenzenesulfonamide;
- 2-chloro-N-[[4-(4-chlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-benzenesulfonamide;
- 4-chloro-N-[[4-(4-chlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-benzenesulfonamide;
- 15 N-[[4-(4-chlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-2-methylbenzenesulfonamide;
- 2-chloro-N-[[4-(2,4-dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-benzenesulfonamide;
- 4-chloro-N-[[4-(2,4-dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-benzenesulfonamide;
- 20 N-[[4-(2,4-dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-2-methylbenzenesulfonamide;
- 2-chloro-N-[[4-(3,4-difluorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-benzenesulfonamide;
- 25 N-[[4-(3,4-difluorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-2-methylbenzenesulfonamide;
- N-[[4-(3,4-difluorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-4-methylbenzenesulfonamide;
- 30 N-[[4-(3-chloro-2-methylphenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-4-methylbenzenesulfonamide;
- N-[[4-(3-chloro-2-methylphenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-benzenesulfonamide;

AMENDED SHEET

B1
78

3-chloro-N-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-
benzenesulfonamide;

N-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-4-methoxy-
benzenesulfonamide;

5 N-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-2,4,5-trifluoro-
benzenesulfonamide;

N-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-2,5-difluoro-
benzenesulfonamide;

10 N-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-4-(dimethylamino)-
benzenesulfonamide;

N-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-2-methoxy-
benzenesulfonamide;

4-bromo-N-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-
benzenesulfonamide;

15 3,5-dichloro-N-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-
benzenesulfonamide;

Methyl 2-[[[4-(3,4-dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-
yl]carbonyl]amino]sulfonyl]-benzoate;

20 2-bromo-N-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-
benzenesulfonamide;

5-chloro-N-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-2-
thiophenesulfonamide;

4,5-dichloro-N-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-2-
thiophenesulfonamide;

25 4-chloro-N-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-2,5-
dimethyl-benzenesulfonamide;

2,5-dichloro-N-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-3-
thiophenesulfonamide;

30 N-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-2-
(trifluoromethoxy)-benzenesulfonamide;

4-bromo-N-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-2-
thiophenesulfonamide;

AMENDED SHEET

82
A

- N-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-4-(trifluoromethoxy)-benzenesulfonamide;
5-chloro-N-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-2,4-difluoro-benzenesulfonamide;
5 4-chloro-N-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-2,5-difluoro-benzenesulfonamide;
3-chloro-N-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-5-fluoro-2-methyl-benzenesulfonamide;
10 N-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-2,6-dimethyl-benzenesulfonamide;
N-[[4-(3,4-Dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-2-propanesulfonamide;
4-(3,4-Dichlorophenoxy)-N-(4-methylbenzoyl)-[1,4'-bipiperidine]-1'-sulfonamide;
4-(3,4-dichlorophenoxy)-N-(4-fluorobenzoyl)-[1,4'-bipiperidine]-1'-sulfonamide;
15 N-(4-chlorobenzoyl)-4-(3,4-dichlorophenoxy)-[1,4'-bipiperidine]-1'-sulfonamide;
4-(3,4-dichlorophenoxy)-N-(4-methylbenzoyl)-[1,4'-bipiperidine]-1'-sulfonamide;
4-(3,4-dichlorophenoxy)-N-[4-(dimethylamino)benzoyl]-[1,4'-bipiperidine]-1'-sulfonamide;
4-(3,4-dichlorophenoxy)-N-(4-ethylbenzoyl)-[1,4'-bipiperidine]-1'-sulfonamide;
20 4-(3,4-dichlorophenoxy)-N-(2-methoxybenzoyl)-[1,4'-bipiperidine]-1'-sulfonamide;
4-(3,4-dichlorophenoxy)-N-(4-methoxybenzoyl)-[1,4'-bipiperidine]-1'-sulfonamide;
N-(2-chlorobenzoyl)-4-(3,4-dichlorophenoxy)-[1,4'-bipiperidine]-1'-sulfonamide;
4-(3,4-dichlorophenoxy)-N-[3-(methylsulfonyl)benzoyl]-[1,4'-bipiperidine]-1'-sulfonamide;
25 N-(3-cyanobenzoyl)-4-(3,4-dichlorophenoxy)-[1,4'-bipiperidine]-1'-sulfonamide;
4-(4-chloro-2-methylphenoxy)-N-(4-fluorobenzoyl)-[1,4'-bipiperidine]-1'-sulfonamide;
N-(4-chlorobenzoyl)-4-(4-chloro-2-methylphenoxy)-[1,4'-bipiperidine]-1'-sulfonamide;
30 4-(4-chloro-2-methylphenoxy)-N-(4-methylbenzoyl)-[1,4'-bipiperidine]-1'-sulfonamide;
4-(4-chloro-2-methylphenoxy)-N-[4-(dimethylamino)benzoyl]-[1,4'-bipiperidine]-1'-sulfonamide;

AMENDED SHEET

83
20

- 4-(4-chloro-2-methylphenoxy)-N-(4-ethylbenzoyl)-[1,4'-bipiperidine]-1'-sulfonamide;
- 4-(4-chloro-2-methylphenoxy)-N-(2-methoxybenzoyl)-[1,4'-bipiperidine]-1'-sulfonamide;
- 5 4-(4-chloro-2-methylphenoxy)-N-(4-methoxybenzoyl)-[1,4'-bipiperidine]-1'-sulfonamide;
- N-(2-chlorobenzoyl)-4-(4-chloro-2-methylphenoxy)-[1,4'-bipiperidine]-1'-sulfonamide;
- 4-(4-chloro-2-methylphenoxy)-N-[3-(methylsulfonyl)benzoyl]-[1,4'-bipiperidine]-1'-sulfonamide;
- 10 4-(4-chloro-2-methylphenoxy)-N-(3-cyanobenzoyl)-[1,4'-bipiperidine]-1'-sulfonamide;
- 4-(2,4-dichloro-3-methylphenoxy)-N-(4-fluorobenzoyl)-[1,4'-bipiperidine]-1'-sulfonamide;
- 15 N-(4-chlorobenzoyl)-4-(2,4-dichloro-3-methylphenoxy)-[1,4'-bipiperidine]-1'-sulfonamide;
- 4-(2,4-dichloro-3-methylphenoxy)-N-(4-methylbenzoyl)-[1,4'-bipiperidine]-1'-sulfonamide;
- 4-(2,4-dichloro-3-methylphenoxy)-N-[4-(dimethylamino)benzoyl]-[1,4'-bipiperidine]-1'-sulfonamide;
- 20 4-(2,4-dichloro-3-methylphenoxy)-N-(4-ethylbenzoyl)-[1,4'-bipiperidine]-1'-sulfonamide;
- 4-(2,4-dichloro-3-methylphenoxy)-N-(2-methoxybenzoyl)-[1,4'-bipiperidine]-1'-sulfonamide;
- 25 4-(2,4-dichloro-3-methylphenoxy)-N-(4-methoxybenzoyl)-[1,4'-bipiperidine]-1'-sulfonamide;
- N-(2-chlorobenzoyl)-4-(2,4-dichloro-3-methylphenoxy)-[1,4'-bipiperidine]-1'-sulfonamide;
- 4-(2,4-dichloro-3-methylphenoxy)-N-[3-(methylsulfonyl)benzoyl]-[1,4'-bipiperidine]-1'-sulfonamide;
- 30 N-(3-cyanobenzoyl)-4-(3,4-dichlorophenoxy)-[1,4'-bipiperidine]-1'-sulfonamide;
- 4-(3,4-dichloro-2-methylphenoxy)-N-(4-fluorobenzoyl)-[1,4'-bipiperidine]-1'-sulfonamide;

AMENDED SHEET

84
31

- N-(4-chlorobenzoyl)-4-(3,4-dichloro-2-methylphenoxy)-[1,4'-bipiperidine]-1'-sulfonamide;
- 4-(3,4-dichloro-2-methylphenoxy)-N-(4-methylbenzoyl)-[1,4'-bipiperidine]-1'-sulfonamide;
- 5 4-(3,4-dichloro-2-methylphenoxy)-N-[4-(dimethylamino)benzoyl]-[1,4'-bipiperidine]-1'-sulfonamide;
- 4-(3,4-dichloro-2-methylphenoxy)-N-(4-ethylbenzoyl)-[1,4'-bipiperidine]-1'-sulfonamide;
- 4-(3,4-dichloro-2-methylphenoxy)-N-(2-methoxybenzoyl)-[1,4'-bipiperidine]-1'-sulfonamide;
- 10 4-(3,4-dichloro-2-methylphenoxy)-N-(4-methoxybenzoyl)-[1,4'-bipiperidine]-1'-sulfonamide;
- N-(2-chlorobenzoyl)-4-(3,4-dichloro-2-methylphenoxy)-[1,4'-bipiperidine]-1'-sulfonamide;
- 15 4-(3,4-dichloro-2-methylphenoxy)-N-[3-(methylsulfonyl)benzoyl]-[1,4'-bipiperidine]-1'-sulfonamide;
- N-(3-cyanobenzoyl)-4-(3,4-dichloro-2-methylphenoxy)-[1,4'-bipiperidine]-1'-sulfonamide;
- N-benzoyl-4-(3,4-dichloro-2-methylphenoxy)-[1,4'-bipiperidine]-1'-sulfonamide;
- 20 N-benzoyl-4-(2,4-dichlorophenoxy)-[1,4'-bipiperidine]-1'-sulfonamide;
- N-(3-cyanobenzoyl)-4-(3,4-dichlorophenoxy)-[1,4'-bipiperidine]-1'-sulfonamide;
- 4-(3,4-dichlorophenoxy)-N-(4-fluorobenzoyl)-[1,4'-bipiperidine]-1'-sulfonamide;
- 4-(3,4-dichlorophenoxy)-N-[3-(methylsulfonyl)benzoyl]-[1,4'-bipiperidine]-1'-sulfonamide;
- 25 4-(4-chloro-2-methylphenoxy)-N-[3-(methylsulfonyl)benzoyl]-[1,4'-bipiperidine]-1'-sulfonamide;
- N-(2-chlorobenzoyl)-4-(3,4-dichlorophenoxy)-[1,4'-bipiperidine]-1'-sulfonamide;
- N-(4-chlorobenzoyl)-4-(3,4-dichlorophenoxy)-[1,4'-bipiperidine]-1'-sulfonamide;
- N-(4-chlorobenzoyl)-4-(4-chloro-2-methylphenoxy)-[1,4'-bipiperidine]-1'-sulfonamide;
- 30 4-(3,4-dichlorophenoxy)-N-(2-methoxybenzoyl)-[1,4'-bipiperidine]-1'-sulfonamide;
- 4-(3,4-dichlorophenoxy)-N-(4-methoxybenzoyl)-[1,4'-bipiperidine]-1'-sulfonamide;
- 4-(3,4-dichlorophenoxy)-N-(4-methylbenzoyl)-[1,4'-bipiperidine]-1'-sulfonamide;

AMENDED SHEET

85
2
8

- 4-(3,4-dichlorophenoxy)-*N*-[(1,2-dihydro-1-oxo-4-isoquinoliny)carbonyl]- [1,4'-bipiperidine]-1'-sulfonamide;
- N*-(cyclohexylcarbonyl)-4-(3,4-dichlorophenoxy)- [1,4'-bipiperidine]-1'-sulfonamide;
- 5 4-(3,4-dichlorophenoxy)-*N*-(2-methyl-1-oxopropyl)- [1,4'-bipiperidine]-1'-sulfonamide;
- 4-(3,4-dichlorophenoxy)-*N*-(2-phenylacetyl)-[1,4'-bipiperidine]-1'-sulfonamide;
- N*-[[4-(3,4-dichlorophenoxy)[1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]-2-propanesulfonamide;
- 10 *Trans N*-[[4-[4-(3,4-Dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]cyclohexyl]carbonyl]-4-methyl-benzenesulfonamide;
- Trans N*-[[4-[4-(3,4-Dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]cyclohexyl]carbonyl]-*N*,4-dimethyl-benzenesulfonamide;
- Trans* 4-chloro-*N*-[[4-[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]cyclohexyl]carbonyl]-benzenesulfonamide;
- 15 *Trans N*-[[4-[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]cyclohexyl]carbonyl]-4-methyl-benzenesulfonamide;
- Trans N*-[[4-[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]cyclohexyl]carbonyl]-2-methyl-benzenesulfonamide;
- 20 *Trans* 3-bromo-*N*-[[4-[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]cyclohexyl]carbonyl]-benzenesulfonamide;
- Trans* 4-bromo-*N*-[[4-[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]cyclohexyl]carbonyl]-benzenesulfonamide;
- Trans* 3,5-dichloro-*N*-[[4-[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]cyclohexyl]carbonyl]-benzenesulfonamide;
- 25 *Trans* 3-cyano-*N*-[[4-[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]cyclohexyl]carbonyl]-benzenesulfonamide;
- Trans N*-[[4-[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]cyclohexyl]carbonyl]-2,5-dimethoxy-benzenesulfonamide;
- 30 *Trans N*-[[4-[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]cyclohexyl]carbonyl]-3,4-dimethoxy-benzenesulfonamide;
- Trans N*-[[4-[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]cyclohexyl]carbonyl]-4-(3,3-dimethyl-2-oxo-1-azetidiny)-benzenesulfonamide;

AMENDED SHEET

86
23

- Trans N-[[4-[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]cyclohexyl]carbonyl]-4-(4,5-dihydro-3-methyl-5-oxo-1H-pyrazol-1-yl)-benzenesulfonamide;
- Trans N-[[4-[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]cyclohexyl]carbonyl]-3-(4,5-dihydro-3-methyl-5-oxo-1H-pyrazol-1-yl)-benzenesulfonamide;
- 5 Trans N-[[4-[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]cyclohexyl]carbonyl]-4-hydroxy-benzenesulfonamide;
- Trans N-[[4-[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]cyclohexyl]carbonyl]-3-(trifluoromethyl)-benzenesulfonamide;
- Trans N-[[4-[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]cyclohexyl]carbonyl]-
- 10 benzenesulfonamide;
- Trans 2-[[[4-[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]cyclohexyl]carbonyl]amino]-sulfonyl]-benzoic acid, methyl ester;
- Trans 2-bromo-N-[[4-[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]cyclohexyl]carbonyl]-benzenesulfonamide;
- 15 Trans N-[5-[[[4-[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]cyclohexyl]carbonyl]amino]sulfonyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-acetamide;
- Trans N-[[4-[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]cyclohexyl]carbonyl]-5-(dimethylamino)-1-naphthalenesulfonamide;
- Trans N-[[4-[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]cyclohexyl]carbonyl]-2-
- 20 naphthalenesulfonamide;
- Trans N-[[4-[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]cyclohexyl]carbonyl]-2,4-dimethyl-5-thiazolesulfonamide;
- Trans N-[[4-[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]cyclohexyl]carbonyl]-2-(1-piperidinyl)-3-pyridinesulfonamide;
- 25 Trans 5-chloro-N-[[4-[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]cyclohexyl]carbonyl]-2-thiophenesulfonamide;
- Trans 5-bromo-N-[[4-[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]cyclohexyl]carbonyl]-2-thiophenesulfonamide;
- Trans N-[[4-[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]cyclohexyl]carbonyl]tetrahydro-3-thiophenesulfonamide, 1,1-dioxide;
- 30 Trans 4,5-dichloro-N-[[4-[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]cyclohexyl]carbonyl]-2-thiophenesulfonamide;

AMENDED SHEET

27
24

- Trans 4-chloro-N-[[4-[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]cyclohexyl]carbonyl]-2,5-dimethyl-benzenesulfonamide;
- Trans 4-n-butyl-N-[[4-[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]cyclohexyl]carbonyl]-benzenesulfonamide;
- 5 Trans 2,5-dichloro-N-[[4-[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]cyclohexyl]carbonyl]-3-thiophenesulfonamide;
- Trans 4-n-butoxy-N-[[4-[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]cyclohexyl]carbonyl]-benzenesulfonamide;
- 10 Trans N-[[4-[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]cyclohexyl]carbonyl]-2-(trifluoromethoxy)-benzenesulfonamide;
- Trans N-[[4-[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]cyclohexyl]carbonyl]-1-methyl-1H-imidazole-4-sulfonamide;
- Trans 5-amino-N-[[4-[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]cyclohexyl]carbonyl]-1,3,4-thiadiazole-2-sulfonamide;
- 15 Trans 4-bromo-N-[[4-[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]cyclohexyl]carbonyl]-2-thiophenesulfonamide;
- Trans N-[[4-[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]cyclohexyl]carbonyl]-2-(4-morpholinyl)-3-pyridinesulfonamide;
- Trans 6-bromo-N-[[4-[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]cyclohexyl]carbonyl]-3-pyridinesulfonamide;
- 20 Trans N-[[4-[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]cyclohexyl]carbonyl]-4-(1,1-dimethylethyl)-benzenesulfonamide;
- Trans N-[[4-[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]cyclohexyl]carbonyl]-5-methyl-2-pyridinesulfonamide;
- 25 Trans N-[[4-[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]cyclohexyl]carbonyl]-2,5-difluoro-benzenesulfonamide;
- Trans N-[[4-[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]cyclohexyl]carbonyl]-4-(trifluoromethoxy)-benzenesulfonamide;
- Trans N-[[4-[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]cyclohexyl]carbonyl]-2,4,5-trifluoro-benzenesulfonamide;
- 30 Trans 5-chloro-N-[[4-[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]cyclohexyl]carbonyl]-2,4-difluoro-benzenesulfonamide;

AMENDED SHEET

8/8
25

- Trans 4-chloro-N-[[4-[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]cyclohexyl]carbonyl]-2,5-difluoro-benzenesulfonamide;
- Trans 3-chloro-N-[[4-[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]cyclohexyl]carbonyl]-5-fluoro-2-methyl-benzenesulfonamide;
- 5 Trans N-[[4-[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]cyclohexyl]carbonyl]-2-methyl- benzenesulfonamide;
- Trans N-[[4-[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]cyclohexyl]carbonyl]-2-methoxy- benzenesulfonamide;
- 10 Trans N-[[4-[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]cyclohexyl]carbonyl]-2,6-dimethyl- benzenesulfonamide;
- Trans N-[[4-[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]cyclohexyl]carbonyl]-4-methyl- benzenesulfonamide;
- Trans N-[[4-[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]cyclohexyl]carbonyl]-benzenesulfonamide;
- 15 Trans N-[[4-[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]cyclohexyl]carbonyl]-4-(dimethylamino)- benzenesulfonamide;
- 4-(3,4-Dichlorophenoxy)-N-(2-methylbenzoyl)-[1,4'-bipiperidine]-1'-carboxamide;
- 4-(3,4-Dichlorophenoxy)-N-(4-methylbenzoyl)-[1,4'-bipiperidine]-1'-carboxamide;
- 4-(3,4-Dichlorophenoxy)-N-(4-chlorobenzoyl)-[1,4'-bipiperidine]-1'-carboxamide;
- 20 4-(3,4-Dichlorophenoxy)-N-benzoyl-[1,4'-bipiperidine]-1'-carboxamide;
- 4-(3,4-Dichlorophenoxy)-N-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-[1,4'-bipiperidine]-1'-sulfonamide;
- 4-(3,4-dichlorophenoxy)-N-[[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]sulfonyl]-[1,4'-bipiperidine]-1'-sulfonamide;
- 25 [4-(3,4-dichlorophenoxy)-N-(phenylsulfonyl)-1,4'-bipiperidine]-1'-sulfonamide;
- Trans N-benzoyl-4-[4-(3,4-dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]-cyclohexanesulfonamide;
- Trans N-[[4-[4-(3,4-Dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]cyclohexyl]carbonyl]-benzamide; or,
- 30 Trans N-[[4-[4-(3,4-Dichlorophenoxy)-1-piperidinyl]cyclohexyl]sulfonyl]-benzenesulfonamide.

AMENDED SHEET

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

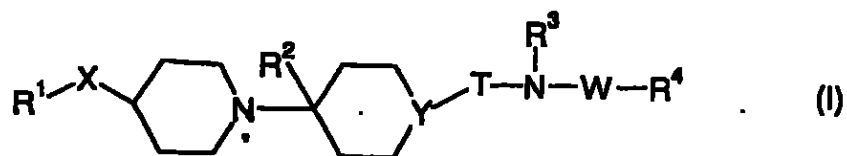
En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

DERIVADOS DE PIPERIDINA ÚTILES COMO MODULADORES DE LA
ACTIVIDAD DEL RECEPTOR DE QUIMOQUINA

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención proporciona un compuesto de formula (I),



en donde:

T es C(O) o S(O)₂;

W es C(O) o S(O)₂;

X es CH₂, O o NH;

Y es CR⁵ o N;

R¹ es arilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

R² es hidrógeno o alquiloC₁₋₆;

R³ es hidrógeno o alquiloC₁₋₆ opcionalmente sustituido;

R⁴ es alquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido; que son moduladores de la actividad de la quimoquina (especialmente CCR3) y son especialmente útiles para el tratamiento del asma y/o la rinitis.

91
22

DERIVADOS DE PIPERIDINA ÚTILES COMO MODULADORES DE LA ACTIVIDAD DEL RECEPTOR DE QUIMOQUINA

La presente invención se relaciona con derivados de piperidina que tienen actividad farmacéutica, a procesos para preparar dichos derivados, a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos derivados y al uso de dichos derivados como agentes terapéuticos activos.

Derivados de piperidina farmacéuticamente activos son revelados en W099/38514, W099/04784 y WO00/35877.

Las quimoquinas son citoquinas quimotácticas que son liberados por una amplia variedad de células para atraer macrófagos, células T, eosinófilos, basófilos y neutrófilos a sitios de inflamación y además juegan un papel importante en la maduración de las células del sistema inmune.

Las Quimoquinas juegan un papel importante en las respuestas inmune e inflamatoria en varias enfermedades y desórdenes, que incluyen asma y enfermedades alérgicas, así como también patologías autoinmunes tales como artritis reumatoidea y aterosclerosis. Estas pequeñas moléculas secretadas son una familia en crecimiento de proteínas de 8-14 kDa caracterizadas por un sitio conservado de cuatro cisternas. La superfamilia de la Quimoquina puede ser dividida dentro de dos grupos principales que exhiben sitios estructurales característicos, las familias Cis-X-Cis (C-X-C, ó α) y Cis-Cis (C

C, o β). Estas se distinguen con base en la inserción de un aminoácido sencillo entre el par NH-proximal de los residuos de cisterna y la secuencia de similitud.

Las quimoquinas **C-X-C** incluyen varios quimioatrayentes y activadores potentes of neutrófilos tales como interleucina-8 (IL-8) y el péptido activador de neutrófilo-2 (NAP-2).

Las quimoquinas C-C incluyen quimioatrayentes potentes de monolitos y linfócitos pero no neutrófilos tales proteínas quimotácticas de monolito humano 1-3 (MCP1, MCP-2 y MCP-3), RANTES (Regulated on Activation, Normal T expresada y secretada), eotaxina y las proteínas del macrofago inflamatorio 1α y 1β (MIP- 1α y MIP- 1β).

Los estudios han demostrado que las acciones de las quimoquinas son mediadas por subfamilias de receptores acoplados a la protein-G, entre los cuales están los receptores designados como CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, **CCR5**, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3 y CXCR4. Estos receptores representan buenos blancos para el desarrollo de fármacos puesto que agentes que modulen estos receptores serían útiles en el tratamiento de desórdenes y enfermedades tales como los mencionados anteriormente.

La Histamina es una amina básica, 2- (4-imidazolil)-etilamina, y se forma a partir de histidina por la histidina decarboxilasa. Se ha encontrado en muchos tejidos del cuerpo, pero está presente en altas concentraciones en el pulmón, la piel y el tracto gastrointestinal. Las células inflamatorias a nivel celular tales

como las células madre y los basófilos almacenan grandes cantidades de histamina.

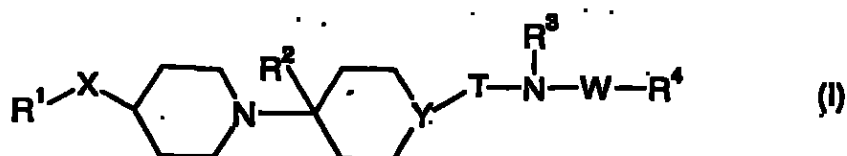
Se ha reconocido que la degranulación de las células madre y los basófilos y la posterior liberación de histamina es un mecanismo fundamental responsable por la manifestación clínica de un proceso alérgico. La Histamina produce su acción mediante un efecto específico sobre los receptores acoplados a la proteína G histamina, los cuales son de tres tipos principales, H1, H2 y H3. Los antagonistas de Histamina H1 comprenden la clase más grande de medicaciones empleadas en el tratamiento de pacientes con desórdenes alérgicos, especialmente rinitis y urticaria. Los antagonistas de H1 son útiles en el control de la respuesta alérgica mediante por ejemplo el bloqueo de la acción de la histamina sobre la permeabilidad vascular de la pared de los vasos sanguíneos, lo que resulta en una permeabilidad vascular reducida, exudación y edema. Los antagonistas también producen el bloqueo de las acciones de la histamina en los receptores H1 sobre las fibras nerviosas nociceptivas del tipo-C, resultando en picazón y estornudos disminuidos.

Las infecciones Virales son conocidas por causar inflamación del pulmón. Experimentalmente se ha mostrado que el resfriado común incrementa la salida mucosal de eotaxina en las vías aéreas.

La Instilación de eotaxina dentro de la nariz puede imitar algunos de las señales y síntomas de un resfriado común. (Ver Greiff L y otros, Allergy (1999) 54 (11) 1204-8 [El resfriado común experimental incrementa la salida mucosal de eotaxina en individuos atópicos] y Kawaguchi M y otros Int. Arch. Allergy

Immunol. (2000) 122 S1 44 [la expresión de eotaxina mediante las células normales epiteliales de las vías aéreas después de la infección por el virus A.]

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



en donde:

T es C(O) o S(O)₂;

W es C(O) o S(O)₂;

X es CH₂, O o NH;

Y es CR₅ o N;

R¹ es arilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R³ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

R⁴ es alquilo, cicloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

En donde las mitades aril y heterociclil precedentes están opcionalmente sustituidas por: halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, S(O)_pR₂₅, OC(O)NR⁶R⁷, NR⁸R⁹, NR¹⁰C(O)R¹¹, NR¹²C(O)NR¹³R¹⁴, S(O)₂NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁷S(O)₂R¹⁸, C(O)NR¹⁹R²⁰, C(O)R²¹, CO₂R²², NR²³CO₂R²⁴, alquiloC₁₋₆, CF₃, alcoxiC₁₋₆ alquilo (C₁₋₆), alcoxiC₁₋₆, OCF₃, alcoxiC₁₋₆ alcoxi(C₁₋₆) (preferiblemente que no forme un acetal), alquiltio C₁₋₆, alquéniloC₂₋₆, alquíniloC₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀ (así mismo

opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₄ u oxo), metilendioxi, difluorometilendioxi, fenil, fenil alquil(C₁₋₄), fenoxi, feniltio, fenil alcoxi (C₁₋₄), heteroaril, heteroarilalquil(C₁₋₄), heteroariloxi o heteroarilalcoxi(C₁₋₄); en donde cualquiera de las mitades fenil y heteroaril inmediatamente anteriores están opcionalmente sustituidas con halógeno, hidroxilo, nitro, S(O)_q(alquilo C₁₋₄), S(O)₂NH₂, ciano, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, C(O)NH₂, C(O)NH(alquiloC₁₋₄), CO₂H, CO₂(alquiloC₁₋₄), NHC(O)(alquiloC₁₋₄), NHS(O)₂(alquiloC₁₋₄), C(O)(alquiloC₁₋₄), CF₃ u OCF₃;

p y q son independientemente 0, 1 o 2;

R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², y R²³ son independientemente, hidrógeno, alquiloC₁₋₆ (opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo o cicloalquiloC₃₋₁₀), CH₂(alquenoC₂₋₆), fenil (opcionalmente sustituido así mismo por halógeno, hidroxilo, nitro, NH₂, NH(alquiloC₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, S(O)₂(alquiloC₁₋₄), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(alquiloC₁₋₄), S(O)₂N(alquiloC₁₋₄)₂, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, C(O)NH₂, C(O)NH(alquiloC₁₋₄), CO₂H, CO₂ (alquiloC₁₋₄), NHC(O)(alquiloC₁₋₄), NHS(O)₂(alquiloC₁₋₄), C(O)(alquiloC₁₋₄), CF₃ u OCF₃) o heterociclilo (opcionalmente sustituido a sí mismo por halógeno, hidroxilo, nitro, NH₂, NH(alquiloC₁₋₄), N(alquiloC₁₋₄)₂, S(O)₂(alquiloC₁₋₄), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(alquiloC₁₋₄), S(O)₂N(alquiloC₁₋₄)₂, ciano, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, C(O)NH₂, C(O)NH(alquiloC₁₋₄), C(O)N(alquiloC₁₋₄)₂, CO₂H, CO₂(alquiloC₁₋₄), NHC(O)(alquiloC₁₋₄), NHS(O)₂ (alquiloC₁₋₄), C(O)(alquiloC₁₋₄), CF₃ u OCF₃); alternativamenete NR⁶R⁷, NR⁸R⁹, NR¹³R¹⁴, NR¹⁶R¹⁸, NR¹⁹R²⁰ o N(alquiloC₁₋₄)₂ pueden, independientemenete, formar un anillo heterocíclico de 4-7 miembros, azetidina, pirrolidina, piperidina, azepina, 1,4-morfolina o 1,4-piperazina, el último opcionalmente sustituido por alquiloC₁₋₄ sobre el nitrógeno distal; R²⁵, R¹⁸ y R²⁴ son, independientemente, alquiloC₁₋₆ (opcionalmente sustituido por

halógeno, hidroxí o cicloalquiloC₃₋₁₀), CH₂(alqueniloC₂₋₆), fenilo (opcionalmente sustituido así mismo por halógeno, hidroxí, nítro, NH₂, NH(alquiloC₁₋₄), N(alquiloC₁₋₄)₂ (y estos grupos alquilo se pueden unir para formar un anillo como se describió para R⁶ y R⁷ anteriormente), S(O)₂(alquiloC₁₋₄), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(alquiloC₁₋₄), S(O)₂N(alquiloC₁₋₄)₂ (y estos grupos alquilo se pueden unir para formar un anillo como se describió para R⁶ y R⁷ anteriormente), ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, C(O)NH₂, C(O)NH(alquiloC₁₋₄), C(O)N(alquiloC₁₋₄)₂ (y estos grupos alquilo se pueden unir para formar un anillo como se describió para R⁶ y R⁷ anteriormente), CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), NHC(O)(alquiloC₁₋₄), NHS(O)₂(alquiloC₁₋₄), C(O)(alquiloC₁₋₄), CF₃ u OCF₃) o heterocíclico (opcionalmente sustituido así mismo por halógeno, hidroxí, nítro, NH₂, NH(alquiloC₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂ (y estos grupos alquilo se pueden unir para formar un anillo como se describió para R⁶ y R⁷ anteriormente), S(O)₂(alquilo C₁₋₄), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(alquiloC₁₋₄), S(O)₂N(alquiloC₁₋₄)₂ (y estos grupos alquilo se pueden unir para formar un anillo como se describió para R⁶ y R⁷ anteriormente), ciano, alquiloC₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, C(O)NH₂, C(O)NH (alquiloC₁₋₄), C(O)N(alquiloC₁₋₄)₂ (y estos grupos alquilo se pueden unir para formar un anillo como se describió para R⁶ y R⁷ anteriormente), CO₂H, CO₂(alquiloC₁₋₄), NHC(O)(alquiloC₁₋₄), NHS(O)₂(alquiloC₁₋₄), C(O)(alquilo C₁₋₄), CF₃ u OCF₃); o un N-óxido del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un solvato del mismo.

Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas isoméricas (tales como enantiómeros, diasterómeros, isómeros geométricos o tautómeros). La presente invención cubre todos de tales isómeros y mezclas de los mismos en todas las proporciones.

Sales adecuadas incluyen sales de adición ácida tales como clorhidrato, diclorhidrato, bromidrato, fosfato, sulfato, acetato, diacetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, oxalato, metanosulfonato o p-toluenosulfonato. Las sales además incluyen sales metálicas, tales como sales de metal alcalino (por ejemplo una sal de sodio).

Los compuestos de la invención pueden existir como solvatos (tales como hidratos) y la presente invención cubre todos de dichos solvatos.

Los halógenos incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.

Los grupos y mitades alquilo (incluyendo aquellos de alcoxi) son de cadena recta o ramificada y son, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo o 1,1-dimetiletilo.

Alquenilo es, por ejemplo, vinilo o alililo.

Alquinilo es, por ejemplo, propargilo.

Cicloalquilo es mono-, bi o tricíclico y es, por ejemplo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo o camforilo. El anillo cicloalquilo es opcionalmenete fusionado hasta un anillo benceno (por ejemplo formyo un biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trienilo o un sistema de anillo indanilo).

Haloalquilo es preferiblemente CF_3 . Haloalcoxi es preferiblemenete OCF_3 .

Ariilo es preferiblemenete fenilo o naftilo.

Ariilaquillo es preferiblemenete anil (alquilo C_{1-4}) por ejemplo, bencilo o 2-fenil-et-1-ilo.

Heterociclilo es un anillo aromático o no-aromático de 5 o 6 miembros, opcionalmente fusionado hasta uno o más de otros anillos, que comprende al

menos un heteroátomo seleccionado del grupo que comprende nitrógeno, oxígeno y azufre; o un N-óxido del mismo, o un S-óxido o S-dióxido del mismo. Heterociclilo es, por ejemplo, furilo, tienilo (también conocido como tiofenilo), pirrolilo, 2,5-dihidropirrolilo, tiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, piperidinilo, morfolinilo, piridinilo (por ejemplo en 6-oxo-1,6-dihidro-piridinilo), pirimidinilo, indolilo, 2,3-dihidroindolilo, benzo[b]furilo (también conocido como benzfurilo), benz[b]tienilo (también conocido como benztienilo o benztiofenilo), 2,3-dihidrobzenzo[b]tienilo (por ejemplo en 1,1-dioxo-2,3-dihidrobzenzo[b]tienilo), indazolilo, benzimidazolilo, benztriazolilo, benzoxazolilo, benzthiazolilo (por ejemplo en 1H-benzthiazol-2-onilo), 2,3-dihidrobenzthiazolilo (por ejemplo en 2,3-dihidrobenzthiazol-2-onilo), 1,2,3-benzotiadiazolilo, un imidazopiridinilo (tales como imidazo [1,2a] piridinilo), tieno[3,2-b]piridin-6-ilo 1,2,3-benzoxadiazolilo (también conocido como benzo[1,2,3]tiadiazolilo), 2,1,3-benzotiadiazolilo, benzofurazan (también conocido como 2,1,3-benzoxadiazolilo), quinoxalinilo, dihidro-1-benzopirilliumilo (por ejemplo en un cumarinilo o un cromonilo), 3,4-dihidro-1H-2,1-benzotiazinilo (por ejemplo en 2-dioxo-3,4-dihidro-1H-2,1-benzotiazinilo), apirazolopiridina (por ejemplo 1H-pirazol[3,4b]piridinilo), una purina (por ejemplo en 3,7-dihidro-purin-2,6-diona-8-ilo), quinolinilo, isoquinolinilo (por ejemplo en 2H-isoquinolin-1-onilo), un naftiridinilo (por ejemplo [1,6]naftiridinilo o [1,8] naftiridinilo o en 1H-[1,8]naftiridin-4-onilo), un benzotiazinilo (por ejemplo en 4H-benzo[1,4]tiazin-3-onilo), benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-ilo o dibenzotiofenilo (también conocido como dibenzotienilo); o un N-óxido del mismo (tal como un N-óxido piridina), o un S-óxido o S-dióxido del mismo.

Un N-óxido de un compuesto de fórmula (I) es, por ejemplo, un compuesto 1-óxido[1, 4'] bipiperidinil-1'-ilo.

En un aspecto particular de la presente invención proporciona un compuesto de formula (I) en donde: T es C(O) o S(O)₂; W es C(O) o S(O)₂; X es CH₂, O o NH; Y es CRs o N; R¹ es arilo opcionalmente substituido o heterociclico opcionalmente substituido; R² es hidrógeno o alquiloC₁₋₆; R³ es hidrógeno o alquilo opcionalmente substituido; R⁴ es alquilo; arilo opcionalmente substituido, aralquilo opcionalmente substituido o heterociclico opcionalmente substituido; R⁵ es hidrógeno o alquiloC₁₋₆; en donde las mitades arilo y heterociclico precedentes son opcionalmente substituidospor halógeno, ciano, nitro, hidroxí, oxo, S(O)_pR²⁵, OC(O)NR⁶R⁷, NR⁶R⁸, NR¹⁰C(O)R¹¹, NR¹²C(O)NR¹³R¹⁴, S(O)₂NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁷S(O)₂R¹⁸, C(O)NR¹⁹R²⁰, C(O)R²¹, CO₂R²², NR²³CO₂R²⁴, alquiloC₁₋₆, haloqlauidoC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆ alquilo(C₁₋₆), alcoxiC₁₋₆, haloalcoxiC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆ alcoxi(C₁₋₆), alquiltioC₁₋₆, haloalquiltioC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, cicloalquiloC₃₋₁₀ (opcionalmente substituido así mismo por alquilo C₁₋₄ u oxo), metilendioxi, difluorometilendioxi, fenil, fenil alquil(C₁₋₄), fenoxi, feniltio, fenil alcoxi(C₁₋₄), heteroaril, heteroaril alquil(C₁₋₄), heteroariloxi o heteroaril alcoxi(C₁₋₄); en donde cualquiera de las mitades fenil y heteroaril inmediatamente anteriores están opcionalmente sustituidas con halógeno, hidroxí, nitro, S(O)_q(alquiloc₁₋₄), S(O)₂NH₂, ciano, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, C(O)NH₂, C(O)NH(alquiloC₁₋₄), CO₂H, CO₂(alquiloC₁₋₄), NHC(O)(alquiloC₁₋₄), NHS(O)₂(alquiloC₁₋₄), C(O)(alquiloC₁₋₄), CF₃ u OCF₃; p y q son independientemente 0, 1 o 2; R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², y R²³ son independientemente, hidrógeno, alquiloC₁₋₆ (opcionalmente substituido por halógeno, hidroxí o cicloalquiloC₃₋₁₀), CH₂(alqueniloC₂₋₆), fenil (opcionalmente substituido así mismo por halógeno, hidroxí, nitro, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), NH(alquiloC₁₋₄)₂, S(O)₂(alquiloC₁₋₄), S(O)₂NH₂, ciano, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, C(O)NH₂, C(O)NH(alquiloC₁₋₄), CO₂H,

140
OK

$\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $\text{NHC(O)}(\text{alquiloC}_{1-4})$, $\text{NHS(O)}_2(\text{alquiloC}_{1-4})$, $\text{C(O)}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, CF_3 u OCF_3) o heterociclilo (opcionalmente substituido a sí mismo por halógeno, hidroxí, nítro, NH_2 , $\text{NH}(\text{alquiloC}_{1-4})$, $\text{N}(\text{alquiloC}_{1-4})_2$, $\text{S(O)}_2(\text{alquiloC}_{1-4})$, $\text{S(O)}_2\text{NH}_2$, $\text{S(O)}_2\text{NH}(\text{alquiloC}_{1-4})$, $\text{S(O)}_2\text{N}(\text{alquiloC}_{1-4})_2$, ciano, alquiloC_{1-4} , alcoxiC_{1-4} , C(O)NH_2 , $\text{C(O)NH}(\text{alquiloC}_{1-4})$, $\text{C(O)N}(\text{alquiloC}_{1-4})_2$, CO_2H , $\text{CO}_2(\text{alquiloC}_{1-4})$, $\text{NHC(O)}(\text{alquiloC}_{1-4})$, $\text{NHS(O)}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $\text{C(O)}(\text{alquiloC}_{1-4})$, CF_3 u OCF_3); alternativamente NR^6R^7 , NR^6R^9 , $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$ pueden, independientemente, formar un anillo heterocíclico de 4-7 miembros, azetidina, pirrolidina, piperidina, azepina, 1,4-morfolina o 1,4-piperazina, el último opcionalmente substituido por alquiloC_{1-4} sobre el nítrógeno distal; R^{25} , R^{18} y R^{24} son, independientemente, alquiloC_{1-8} (opcionalmente substituido por halógeno, hidroxí o cicloalquilo C_{3-10}), $\text{CH}_2(\text{alquenoiloC}_{2-8})$, fenilo (opcionalmente substituido así mismo por halógeno, hidroxí, nítro, NH_2 , $\text{NH}(\text{alquiloC}_{1-4})$, $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$ (y estos grupos alquilo se pueden unir para formar un anillo como se describió para R_6 y R_7 anteriormente), $\text{S(O)}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $\text{S(O)}_2\text{NH}_2$, $\text{S(O)}_2\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $\text{S(O)}_2\text{N}(\text{alquiloC}_{1-4})_2$ (y estos grupos alquilo se pueden unir para formar un anillo como se describió para R^6 y R^7 anteriormente), ciano, $\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxiC_{1-4} , C(O)NH_2 , $\text{C(O)NH}(\text{alquiloC}_{1-4})$, $\text{C(O)N}(\text{alquiloC}_{1-4})_2$ (y estos grupos alquilo se pueden unir para formar un anillo como se describió para R^6 y R^7 anteriormente), CO_2H , $\text{CO}_2(\text{alquiloC}_{1-4})$, $\text{NHC(O)}(\text{alquiloC}_{1-4})$, $\text{NHS(O)}_2(\text{alquiloC}_{1-4})$, $\text{C(O)}(\text{alquiloC}_{1-4})$, CF_3 u OCF_3) o heterociclilo (opcionalmente substituido así mismo por halógeno, hidroxí, nítro, NH_2 , $\text{NH}(\text{alquiloC}_{1-4})$, $\text{N}(\text{alquiloC}_{1-4})_2$ (y estos grupos alquilo se pueden unir para formar un anillo como se describió para R^6 y R^7 anteriormente), $\text{S(O)}_2(\text{alquiloC}_{1-4})$, $\text{S(O)}_2\text{NH}_2$, $\text{S(O)}_2\text{NH}(\text{alquiloC}_{1-4})$, $\text{S(O)}_2\text{N}(\text{alquiloC}_{1-4})_2$ (y estos grupos alquilo se pueden unir para formar un anillo como se describio para R^6 y R^7

anteriormente), ciano, alquiloC₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, C(O)NH₂, C(O)NH(alquiloC₁₋₄), C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂ (y estos grupos alquilo se pueden unir para formar un anillo como se describió para R⁶ y R⁷ anteriormente), CO₂H, CO₂(alquiloC₁₋₄), NHC(O)(alquiloC₁₋₄), NHS(O)₂(alquiloC₁₋₄), C(O)(alquiloC₁₋₄), CF₃ u OCF₃; o un N-óxido del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un solvato del mismo.

En un aspecto adicional X es O.

En otro aspecto R¹ es fenilo sustituido con uno o más de flúor, cloro, alquiloC₁₋₄ (especialmente metilo) o alcoxiC₁₋₄ (especialmente metoxi).

En un aspecto adicional R¹ es fenilo opcionalmente sustituido (por ejemplo con uno, dos o tres de) halógeno (especialmente flúor o cloro), alquilo C₁₋₄ (especialmente metilo) o alcoxi C₁₋₄ (especialmente metoxi). En un aspecto adicional R¹ es fenilo sustituido por uno, dos o tres de flúor, cloro, metilo o metoxi. En otro aspecto R¹ es fenilo opcionalmente sustituido por halógeno (especialmente flúor o cloro), alquilo C₁₋₄ (especialmente metilo); especialmente opcionalmente sustituido (por ejemplo independientemente con uno, dos o tres de, especialmente, dos o tres de) flúor, cloro o metilo. En un aspecto adicional R¹ es 3,4diclorofenilo, o, adicionalmente 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-metil-4-clorofenil, 2,4dicloro-3-metilfenil o 3,4-dicloro-2-metilfenilo.

En otro aspecto uno de T y W es C(O) y el otro es S(O)₂.

En un aspecto aún adicional T es C(O).

En otro aspecto W es S(O)₂.

Aún en otro aspecto de la invención, y cuyo Y es CR⁶, los compuestos de fórmula (I) son preferiblemente trans en términos de estequiometría, esto es, el

anillo de piperidina y el grupo $T-N(R^3)-W-R^4$ son ambos ecuatoriales sobre el anillo ciclohexano.

En un aspecto aún adicional de la invención Y es CH o N; especialmente N.

En otro aspecto R^2 es hidrógeno o metilo; por ejemplo R^2 es hidrógeno.

En otro aspecto R^3 es hidrógeno o metilo; por ejemplo hidrógeno.

En un aspecto adicional R^4 es fenilo no sustituido, fenilo mono-sustituido, heterociclilo no sustituido o heterociclilo mono-sustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan de aquellos descritos anteriormente.

En un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de formula (I) en donde R^4 es arilo (por ejemplo fenilo o naftilo; especialmente fenilo) opcionalmente sustituido por uno o más de alquilo C_{1-6} (por ejemplo metilo o etilo), alcoxi C_{1-4} (por ejemplo metoxi), halógeno (por ejemplo cloro o flúor), CF_3 , CN, CO_2 (alquilo C_{1-4}) (por ejemplo CO_2CH_3), OH, OCF_3 , $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4}) (por ejemplo $S(O)_2CH_3$) o NR^8R^9 (en donde R^8 y R^9 son, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-4}); o heterociclilo (por ejemplo imidazolilo, tienilo, tetrahidrotienilo, tiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, piridilo o dihidroisoquinolinilo) opcionalmente sustituido por oxo, halógeno (por ejemplo cloro o flúor), alquilo C_{1-4} (por ejemplo metilo), NR^8R^9 (en donde R^8 y R^9 son, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-4}), piperidinilo o morfolinilo. En otro aspecto R^4 es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más de alquilo C_{1-6} (por ejemplo metilo o etilo), alcoxi C_{1-4} (por ejemplo metoxi), halógeno (por ejemplo cloro o flúor), CF_3 , CN, CO_2 (alquilo C_{1-4}) (por ejemplo CO_2CH_3), OH, OCF_3 , $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4}) (por ejemplo $S(O)_2CH_3$) o NR^8R^9 (en donde R^8 y R^9 son, independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4}).

En un aspecto adicional de la invención R^4 es sustituido (especialmente mono-sustituido) fenilo, siendo los sustituyentes seleccionados de aquellos descritos anteriormente.

En un aspecto aún adicional R^4 es fenilo o heterociclilo, cualquiera de los cuales es opcionalmente sustituido por halo, hidroxilo, nitro, ciano, oxo, amino, alquilo C_{1-4} (sustituido opcionalmente así mismo por $S(O)_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $S(O)_2\text{fenilo}$), alcoxi C_{1-4} , $S(O)_kR^{2b}$ (en donde k es 0, 1 o 2 (preferiblemente 2); y R^{2b} es alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} (alquilo C_{1-4}) (tal como ciclopropilmetilo) o fenilo), haloalquiltio C_{1-4} , $C(O)NH_2$, $NHS(O)_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NH(\text{alquilo } C_{1-4})$ o $S(O)_2N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$.

Aún en otro aspecto R^4 es fenilo o heterociclilo, cualquiera de los cuales está sustituido por halo, hidroxilo, nitro, ciano, oxo, NR^8R^9 (en donde R^8 y R^9 son, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-3}), alquilo C_{1-4} (opcionalmente sustituido así mismo por $S(O)_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $S(O)_2\text{fenilo}$), alcoxi C_{1-4} , $S(O)_kR^{2b}$ (en donde k es 0, 1 o 2 (preferiblemente 2); y R^{2b} es alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} (alquilo C_{1-4}) (tal como ciclopropilmetilo) o fenilo), haloalquiltio C_{1-4} , $C(O)NH_2$, $NHS(O)_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NH(\text{alquilo } C_{1-4})$ o $S(O)_2N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$.

En un aspecto la variable R^4 es fenilo opcionalmente sustituido por halo, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C_{1-4} (opcionalmente sustituido así mismo por $S(O)_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $S(O)_2\text{fenilo}$), alcoxi C_{1-4} , $S(O)_kR^{2b}$ (en donde k es 0, 1 o 2 (preferiblemente 2); y R^{2b} es alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} (alquilo C_{1-4}) (tal como ciclopropilmetilo) o fenilo), haloalquiltio C_{1-4} , $C(O)NH_2$,

NHS(O)₂(alquilo C₁₋₄), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂N(alquilo C₁₋₄)₂ (y estos grupos alquilo se pueden unir para formar un anillo como se describió para R⁶ y R⁷ anteriormente).

En otro aspecto la variable R⁴ es fenilo opcionalmente sustituido por halo, hidroxi, nitro, ciano, NR⁸R⁹ (en donde R⁸ y R⁹ son, independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄), alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido así mismo por S(O)₂(alquilo C₁₋₄), S(O)₂fenilo), alcoxi C₁₋₄, S(O)_kR²⁶ (en donde k es 0, 1 o 2 (preferiblemente 2); y R²⁶ es alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇(alquilo C₁₋₄) (tal como ciclopropilmetilo) o fenilo), haloalquiltio C₁₋₄, C(O)NH₂, NHS(O)₂(alquilo C₁₋₄), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂N(alquilo C₁₋₄)₂ (y estos grupos alquilo se pueden unir para formar un anillo como se describió para R⁶ y R⁷ anteriormente).

En otro aspecto la variable R⁴ es fenilo opcionalmente sustituido por halo, hidroxi, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido así mismo por S(O)₂fenilo), alcoxi C₁₋₄, S(O)_kR²⁶ (en donde k es 0, 1 o 2); y R²⁶ es alquilo C₁₋₄ o fenilo), o haloalquiltio C₁₋₄.

En un aspecto adicional la variable R⁴ es fenilo opcionalmente sustituido por halo, hidroxi, nitro, ciano, NR⁸R⁹ (en donde R⁸ y R⁹ son, independientemente, hidrógeno o alquilo C₁₋₄), alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido así mismo por S(O)₂fenilo), alcoxi C₁₋₄, S(O)_kR²⁶ (en donde k es 0, 1 o 2; y R²⁶ es alquilo C₁₋₄ o fenilo) o haloalquiltio C₁₋₄.

El grupo amina NR⁸R⁹ es, por ejemplo, mono-alquilamino(C₁₋₄) (tal como NHCH₃ o NHCH₂CH₃) o di-alquilamino(C₁₋₄) (tal como N(CH₃)₂).

168
102

En aún otro aspecto de la invención R^4 es fenil mono-sustituido con halógeno (por ejemplo flúor o cloro), alquil C_{1-4} (por ejemplo metilo o etilo), alcoxi C_{1-4} (por ejemplo metoxi o etoxi) o NR^8R^9 (en donde R^8 y R^9 son, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; y NR^8R^9 es especialmente $NHCH_3$, $NHCH_2CH_3$ o $N(CH_3)_2$).

En un aspecto adicional R^4 es fenilo sustituido con halógeno, alquil o alcoxi.

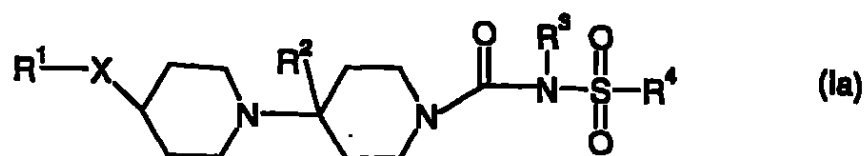
En un aspecto aún adicional de la invención R^4 es fenilo mono-sustituido con halógeno (especialmente cloro) o alquilo C_{1-4} (especialmente metilo).

Aún en otro aspecto R^5 es hidrógeno.

En otro aspecto la presente invención proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de formula (I), por ejemplo una sal de metal {tal como una sal de metal alcalino (por ejemplo la sal de sodio)} de un compuesto de formula (I).

Los compuestos de formula (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig) y (Ih) son ejemplos de compuestos de formula (I).

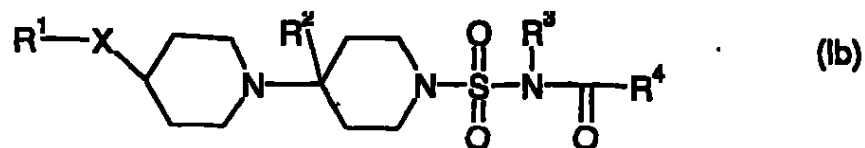
En un aspecto aún adicional la presente invención proporciona un compuesto de formula (Ia):



En donde: X, R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definió anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

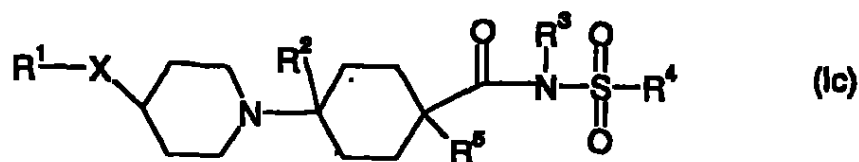
107

En un aspecto aún adicional la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (Ib):



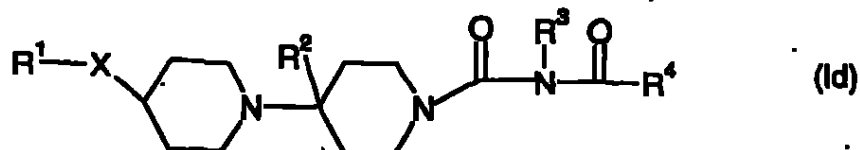
En donde: X, R¹, R², R³ y R⁴ son como se definió anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto aún adicional la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (Ic):



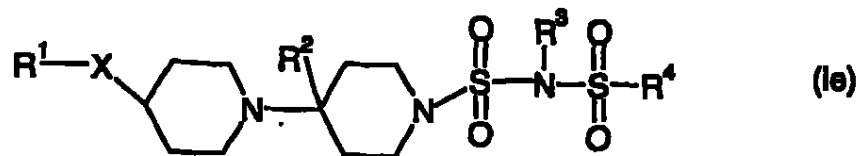
En donde: X, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se definió anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otro aspecto, los compuestos de fórmula I(c) son preferiblemente trans en términos de estequiometría relativa, esto es, el anillo de piperidina y el grupo C(O)N(R³)SO₂R⁴ son ambos ecuatoriales sobre el anillo ciclohexano.

En un aspecto aún adicional la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (Id):



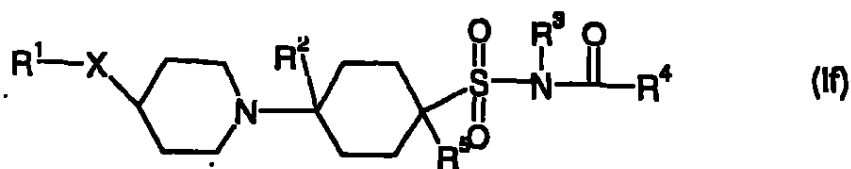
En donde: X, R¹, R², R³ y R⁴ son como se definio anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto aún adicional la presente invención proporciona un compuesto de formula (1e):



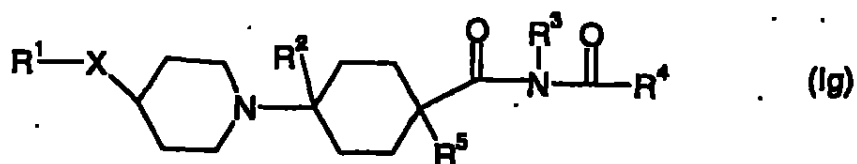
En donde: X, R¹, R², R³ y R⁴ son como se definio anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto aún adicional la presente invención proporciona un compuesto de formula (1f):



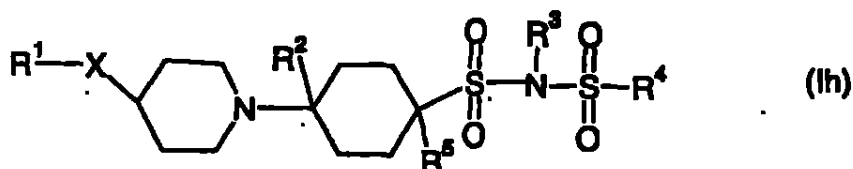
En donde: X, R¹, R², R³ y R⁴ son como se definio anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otro aspecto, los compuestos de fórmula 1(f) son preferiblemente trans en términos de estequiometria relativa, esto es, el anillo de piperidina y el grupo S(O)₂N(R³)C(O)R⁴ son ambos ecuatoriales sobre el anillo ciclohexano.

En un aspecto aún adicional la presente invención proporciona un compuesto de formula (1g):



En donde: X, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se definió anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otro aspecto, los compuestos de fórmula I(g) son preferiblemente trans en términos de estequiometría relativa, esto es, el anillo de piperidina y el grupo C(O)N(R³)C(O)R⁴ son ambos ecuatoriales sobre el anillo ciclohexano.

En un aspecto aún adicional la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I(h):



En donde: X, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se definió anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otro aspecto, los compuestos de fórmula I(h) son preferiblemente trans en términos de estequiometría relativa, esto es, el anillo de piperidina y el grupo S(O)₂N(R³)S(O)₂R⁴ son ambos ecuatoriales sobre el anillo ciclohexano.

Un compuesto de fórmula I(a) es, por ejemplo:

N-[[4-(2-Cloro-4-fluorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencensulfonamida;

N-[[4-(2-Cloro-4-fluorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-metil-bencensulfonamida;

4-Cloro-N-[[4-(2-cloro-4-fluorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il.]carbonil]-
bencensulfonamida;

2-Cloro-N-[[4-(2-cloro-4-fluorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-
il.]carbonil]bencensulfonamida;

N-[[4-(2-Cloro-4-fluorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il.]carbonil]-4-fluoro-
bencensulfonamida;

N-[[4-(2-Cloro-4-fluorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il.]carbonil] -bencensulfonamida;

N-[[4-(4-Cloro-2-metilfenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il.]carbonil]-2-metil-
bencensulfonamida;

4-Cloro-N-[[4-(4-cloro-2-meilfenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-
il.]carbonil]bencensulfonamida;

2-Cloro-N-[[4-(4-cloro-2-methilfenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il.]carbonil]-
bencensulfonamida;

N-[[4-(4-Cloro-2-metilfenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il.]carbonil]-4-fluoro-
bencensulfonamida;

N-[[4-(4-Cloro-2-metilfenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il.]carbonil]-4-
metilbencensulfonamida;

N-[[4-(4-Cloro-2-metilfenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il.]carbonil]-bencensulfonamida;

N-[[4-(2,4-Dicloro-3-metilfenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il.]carbonil]-2-
metilbencensulfonamida;

N-[[4-(2,4-Dicloro-3-metilfenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il.]carbonil]-4-
metilbencensulfonamida;

2-Cloro-N-[[4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-
il.]carbonil]bencensulfonamida;

4-Cloro-N-[[4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il.]carbonil]-
bencensulfonamida;

N-[[4-(2,4-Dicloro-3-metilfenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-fluorobencensulfonamida;

N-[[4-(2,4-Dicloro-3-metilfenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]bencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Dicloro-2-metilfenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-metilbencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Dicloro-2-metilfenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metilbencensulfonamida;

2-Cloro-N-[[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]bencensulfonamida;

4-Cloro-N-[[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]bencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Dicloro-2-metilfenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-fluorobencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Dicloro-2-metilfenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]bencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)-4'-metil][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metilbencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)-4'-metil][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-fluorobencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)-4'-metil][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-metilbencensulfonamida;

4-Cloro-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-4'-metil][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]bencensulfonamida;

2-Cloro-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-4'-metil][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]bencensulfonamida;

117
102

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)-4'-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-3-trifluorometilbencensulfonamida;

3-Ciano-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-4'-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]bencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]bencenmetanesulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-metanosulfonamida;

N-[[4-(4-Cloro-3-metilfenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-metilbencensulfonamida;

N-[[4-(4-Cloro-3-metilfenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metilbencensulfonamida;

4-Cloro-N-[[4-(4-cloro-3-metilfenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]bencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-N,4-dimetilbencensulfonamida;

N-[[4-[(3,4-Diclorofenil)metil][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metilbencensulfonamida;

4-Cloro-N-[[4-[(3,4-diclorofenil)metil][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]bencensulfonamida;

N-[[4-[(3,4-Diclorofenil)amino][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metilbencensulfonamida;

4-Cloro-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]bencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metilbencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-metilbencensulfonamida;

3-Bromo-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]bencensulfonamida;

4-Bromo-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]bencensulfonamida;

3,5-Dicloro-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-bencensulfonamida;

3-Ciano-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-bencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2,5-dimetoxibencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-3,4-dimetoxibencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-(3,3-dimetil-2-oxo-1-azetidini)-bencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-(4,5-dihidro-3-metil-5oxo-1H-pirazol-1-il)-bencensulfonamida

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-3-(4,5-dihidro-3-metil-5-oxo-1H-pirazol-1-il)-bencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-hidroxi-bencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-3-(trifluorometil)-bencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-bencensulfonamida;

Ester metilo del ácido 4-[[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]amino]sulfonil]-benzoico;

2-Bromo-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-

il]carbonil]bencensulfonamida;

N-[5-[[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]amino]sulfonil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-acetamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-5-(dimetilamino)-1-naftalensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi [1,4'-bipiperidin]-1'-il]carboni]-2-naftalensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2,4-dimetil-5-tiazolsulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-(1-piperidinil)-3-piridinsulfonamida;

5-Cloro-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil] 2-tiofensulfonamida;

5-Bromo-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil] 2-tiofensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]tetrahidro-3-tiofensulfonamida;

1,1-dióxido de 4,5-Dicloro-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-tiofensulfonamida;

4-Cloro-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2,5-dimetilbencensulfonamida;

4-N-Butil-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]bencensulfonamida;

2,5-Dicloro-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-3-tiofensulfonamida;

4-n-Butoxi-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]bencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-(trifluorometoxi)bencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida;

5-Amino-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-1,3,4-tiadiazol-2-sulfonamida;

4-Bromo-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-tiofensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-(4-morfolinil)-3-piridinsulfonamida;

6-Bromo-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-3-piridinsulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-(1,1-dimetiletil)bencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-5-metil-2-piridinsulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2,5-difluorobencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-(trifluorometoxi)bencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2,4,5-trifluorobencensulfonamida;

75
112

5-Cloro-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2,4-difluorobencensulfonamida;

4-Cloro-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2,5-difluorobencensulfonamida;

3-Cloro-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-5-fluoro-2-metilbencensulfonamida;

N-[[4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-fluorobencensulfonamida;

2-cloro-N-[[4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]bencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metilbencensulfonamida;

2-cloro-N-[[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]bencensulfonamida;

N-[[4-(4-clorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metilbencensulfonamida;

N-[[4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-metilbencensulfonamida;

N-[[4-(2,4-dicloro-3-fluoropenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metilbencensulfonamida;

N-[[4-(4-cloro-2-metilfenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-metilbencensulfonamida;

2-cloro-N-[[4-(4-cloro-2-metilfenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]bencensulfonamida;

4-cloro-N-[[4-(4-cloro-2-metilfenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]bencensulfonamida;

N-[[4-(2,4-diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-
bencensulfonamida;

N-[[4-(3-clorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il] carbonil]-4-metil-bencensulfonamida;

2-cloro-N-[[4-(3-clorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-bencensulfonamida;

N-[[4-(3-clorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il] carbonil]-bencensulfonamida;

2-cloro-N-[[4-(3-cloro-2-metilfenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-

il]carbonil]bencensulfonamida;

N-[[4-(2-cloro-4-fluorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-

metilbencensulfonamida;

2-cloro-N-[[4-(2,4-dicloro-3-fluorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-

il]carbonil]bencensulfonamida;

4-cloro-N-[[4-(2,4-dicloro-3-fluorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-

il]carbonil]bencensulfonamida;

N-[[4-(2,4-dicloro-3-fluorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-metil-

bencensulfonamida;

2-cloro-N-[[4-(4-clorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-bencensulfonamida;

4-cloro-N-[[4-(4-clorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il] carbonil]-bencensulfonamida;

N-[[4-(4-clorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-metil-bencenesulfonamida;

2-cloro-N-[[4-(2,4-diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]

carbonil]bencensulfonamida;

4-cloro-N-[[4-(2,4-diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-

il]carbonil]bencensulfonamida;

N-[[4-(2,4-diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-

metilbencensulfonamida;

2-cloro-N-[[4-(3,4-difluorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-

il]carbonil]bencensulfonamida;

179
112

N-[[4-(3,4-difluorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-metilbencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-difluorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metilbencensulfonamida;

N-[[4-(3-cloro-2-metilfenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metilbencensulfonamida;

N-[[4-(3-cloro-2-metilfenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il] carbonil] -bencensulfonamida;

3-cloro-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-bencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metoxibencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2,4,5-trifluorobencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2,5-difluorobencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-(dimetilamino)bencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-metoxibencensulfonamida;

4-bromo-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-bencensulfonamida;

3,5-dicloro-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]bencensulfonamida;

Metil 2-[[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]amino]sulfonil]benzoato;

118
115

2-bromo-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-
bencensulfonamida;

5-cloro-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-
tiofensulfonamida;

4,5-dicloro-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-
tiofensulfonamida;

4-cloro-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2,5-
dimetilbencensulfonamida;

2,5-dicloro-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-3-
tiofensulfonamida;

N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-(trifluorometoxi)-
bencensulfonamida;

4-bromo-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-
tiofensulfonamida;

N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-
(trifluorometoxi)bencensulfonamida;

5-cloro-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2,4-difluoro-
bencensulfonamida;

4-cloro-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2,5-difluoro-
bencensulfonamida;

3-cloro-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-5-fluoro-2-
metilbencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2,6-
dimetilbencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-propanosulfonamida.

Un compuesto de fórmula (Ib) es, por ejemplo:

- 4-(3,4-Diclorofenoxi)-N-(4-metilbenzoil)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;
4-(3,4-diclorofenoxi)-N-(4-fluorobenzoil)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;
N-(4-clorobenzoil)-4-(3,4-diclorofenoxi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;
4-(3,4-diclorofenoxi)-N-(4-metilbenzoil)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;
4-(3,4-diclorofenoxi)-N-[4-(dimetilamino)benzoil]-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;
4-(3, 4-diclorofenoxi)-N-(4-etilbenzoil)- [1, 4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;
4-(3,4-diclorofenoxi)-N-(2-metoxibenzoil)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;
4-(3,4-diclorofenoxi)-N-(4-metoxibenzoil)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;
N-(2-clorobenzoil)-4-(3,4-diclorofenoxi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;
4-(3,4-diclorofenoxi)-N-[3-(metilsulfonil)benzoil]-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;
N-(3-cianobenzoil)-4-(3,4-diclorofenoxi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;
4-(4-cloro-2-metilfenoxi)-N-(4-fluorobenzoil)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;
N-(4-clorobenzoil)-4-(4-cloro-2-metilfenoxi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;
4-(4-cloro-2-metilfenoxi)-N-(4-metilbenzoil)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;
4-(4-cloro-2-metilfenoxi)-N-[4-(dimetilamino)benzoil]-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;
4-(4-cloro-2-metilfenoxi)-N-(4-etilbenzoil)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;
4-(4-cloro-2-metilfenoxi)-N-(2-metoxibenzoil)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;
4-(4-cloro-2-metilfenoxi)-N-(4-metoxibenzoil)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;
N-(2-clorobenzoil)-4-(4-cloro-2-metilfenoxi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;
4-(4-cloro-2-metilfenoxi)-N-3-(metilsulfonil)benzoil]-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;

126
112

4-(4-cloro-2-metilfenoxi)-N-(3-cianobenzoi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;
4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)-N-(4-fluorobenzoi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;
N-(4-clorobenzoi)-4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;
4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)-N-(4-metilbenzoi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;
4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)-N-[4-(dimetilamino)benzoi]-[1,4'-bipiperidin]-1'-
sulfonamida;
4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)-N-(4-etilbenzoi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;
4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)-N-(2-metoxibenzoi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;
4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)-N-(4-metoxibenzoi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;
N-(2-clorobenzoi)-4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;
4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)-N-[3-(metilsulfonil)benzoi]-[1,4'-bipiperidin]-1'-
sulfonamida;
N-(3-cianobenzoi)-4-(3,4-diclorofenoxi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;
4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)-N-(4-fluorobenzoi)-[1,4'-bipiperidina]-1'-
sulfonamida;
N-(4-clorobenzoi)-4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;
4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)-N-(4-metilbenzoi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;
4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)-N-[4-(dimetilamino)benzoi]-[1,4'-bipiperidina]-1'-
sulfonamida;
4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)-N-(4-etilbenzoi)-[1,4'-bipiperidina]-1'-sulfonamida;
4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)-N-(2-metoxibenzoi)-[1,4'-bipiperidina]-1'-
sulfonamida;
4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)-N-(4-metoxibenzoi)-[1,4'-bipiperidina]-
1'-sulfonamida;
N-(2-clorobenzoi)-4-(3,4-dicloro-2-metilphenoxi)-[1,4'-bipiperidina]-1'-
sulfonamida;

4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)-N-[3-(metilsulfonil)benzoil]-[1,4'-bipiperidina]-1'-sulfonamida;

N-(3-cianobenzoil)-4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)-[1,4'-bipiperidina]-1'-sulfonamida;

N-benzoil-4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)-[1,4'-bipiperidina]-1'-sulfonamida;

N-benzoil-4-(2,4-diclorofenoxi)-[1,4'-bipiperidina]-1'-sulfonamida;

N-(3-cianobenzoil)-4-(3,4-diclorofenoxi)-[1,4'-bipiperidina]-1'-sulfonamida;

4-(3,4-diclorofenoxi)-N-(4-fluorobenzoil)-[1,4'-bipiperidina]-1'-sulfonamida;

4-(3,4-diclorofenoxi)-N-[3-(metilsulfonil)benzoil]-[1,4'-bipiperidina]-1'-sulfonamida;

4-(4-cloro-2-metilfenoxi)-N-[3-(metilsulfonil)benzoil]-[1,4'-bipiperidina]-1'-sulfonamida;

N-(2-clorobenzoil)-4-(3,4-diclorofenoxi)-[1,4'-bipiperidina]-1'-sulfonamida;

N-(4-clorobenzoil)-4-(3,4-diclorofenoxi)-[1,4'-bipiperidina]-1'-sulfonamida;

N-(4-clorobenzoil)-4-(4-cloro-2-metilfenoxi)-[1,4'-bipiperidina]-1'-sulfonamida;

4-(3,4-diclorofenoxi)-N-(2-metoxibenzoil)-[1,4'-bipiperidina]-1'-sulfonamida;

4-(3,4-diclorofenoxi)-N-(4-metoxibenzoil)-[1,4'-bipiperidina]-1'-sulfonamida;

4-(3,4-diclorofenoxi)-N-(4-metilbenzoil)-[1,4'-bipiperidina]-1'-sulfonamida;

4-(3,4-diclorofenoxi)-N-[(1,2-dihidro-1-oxo-4-isoquinolinil)carbonil]-[1,4'-bipiperidina]-1'-sulfonamida;

N-(ciclohexilcarbonil)-4-(3,4-diclorofenoxi)-[1,4'-bipiperidina]-1'-sulfonamida;

4-(3,4-diclorofenoxi)-N(2-metil-1-oxopropil)-[1,4'-bipiperidina]-1'-sulfonamida;

4-(3,4-diclorofenoxi)-N(2-fenilacetil)-[1,4'-bipiperidina]-1'-sulfonamida; o,

N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-propansulfonamida

Un compuesto de formula (Ic) es, por ejemplo:

112
11a

Trans N-[[4-[4-(3,4-Diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-4-metilbencensulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-Diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-N,4-dimetilbencensulfonamida;

Trans 4-cloro-N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]bencensulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-4-metilbencensulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-2-metilbencensulfonamida;

Trans 3-bromo-N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]bencensulfonamida;

Trans 4-bromo-N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]bencensulfonamida;

Trans 3,5-dicloro-N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]bencensulfonamida;

Trans 3-ciano-N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]bencensulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-2,5-dimetoxibencensulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-3,4-dimetoxibencensulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-4-(3,3dimetil-2-oxo-1-azetidini)-bencensulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-4-(4,5-

dihidro3-metil-5-oxo-1H-pirazol-1-il)-bencensulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-3-(4,5-

dihidro3-metil-5-oxo-1H-pirazol-1-il)-bencensulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-4-

hidroxibencensulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-

3(trifluorometil)-bencensulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-

piperidinil]ciclohexil]carbonil]bencensulfonamida;

Ester metil del ácido trans 2-[[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-

piperidinil]ciclohexil]carbonil]amino]sulfonil]-benzoico;

Trans 2-bromo-N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-

piperidinil]ciclohexil]carbonil]bencensulfonamida;

Trans N-[5-[[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-

1piperidinil]ciclohexil]carbonil]amino]sulfonil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-acetamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-

5(dimetilamino)-1-naftalensulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-2-

naftalensulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-2,4-dimetil-5-

tiazolsulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-2-(1-

piperidinil)-3-piridinsulfonamida;

Trans 5-cloro-N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-2-

tiofensulfonamida;

Trans 5-bromo-N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-2-

tiofensulfonamida;

1,1-dióxido de Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]

tetrahidro-3-tiofensulfonamida;

Trans 4,5-dicloro-N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-2-

tiofensulfonamida;

Trans 4-cloro-N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-2,5-

dimetil-bencensulfonamida;

Trans 4-N-butil-N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-

piperidinil]ciclohexil]carbonil]bencensulfonamida;

Trans 2,5-dicloro-N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-3-

tiofensulfonamida;

Trans 4-N-butoxi-N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-

piperidinil]ciclohexil]carbonil]bencensulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-2-

(trifluorometoxi)-bencensulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-1-metil-1H-

imidazol-4-sulfonamida;

Trans 5-amino-N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-1,3,4-

tiadiazol-2-sulfonamida;

Trans 4-bromo-N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-2-

tiofensulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-1-(4-

morfolinil)-3-piridinsulfonamida;

Trans 6-bromo-N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-

piperidinil]ciclohexil]carbonil]carbonil]-3-piridinsulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-4-

125
122

(1,1dimetiletil)-bencensulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-5-metil-2-piridinsulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-2,5-difluorobencensulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-4(trifluorometoxi)-bencensulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-2,4,5-trifluorobencensulfonamida;

Trans 5-cloro-N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-2,4-difluoro-bencensulfonamida;

Trans 4-cloro-N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-2,5-difluoro-bencensulfonamida;

Trans 3-cloro-N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-5-fluoro-2-metil-bencensulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-2-metil-bencensulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-2-metoxi-bencensulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-2,6-dimetilbencensulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-4-metilbencensulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]bencensulfonamida; o,

12/6
12/3

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidini]ciclohexil]carbonil]-4(dimetilamino)-bencensulfonamida.

Un compuesto de formula (ld) es, por ejemplo:

4-(3,4-Diclorofenoxi)-N-(2-metilbenzoi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-carboxamida;
4-(3,4-Diclorofenoxi)-N-(4-metilbenzoi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-carboxiamia;
4-(3,4-Diclorofenoxi)-N-(4-clorobenzoi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-carboxamida;
4-(3,4-Diclorofenoxi)-N-benzoi-[1,4'-bipiperidin]-1'-carboxamida;
4-(3,4-Diclorofenoxi)-N-[(4-metilfenil) sulfonil]-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;
o,
4-(3,4-diclorofenoxi)-N-[[4-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-[1,4'bipiperidina]-1'-sulfonamida.

Un compuesto de formula (le) es, por ejemplo:

[4-(3,4-diclorofenoxi)-N-(fenilsulfonil)-1,4'-bipiperidina]-1'-sulfonamida.

Un compuesto de formula (lf) es, por ejemplo:

Trans N-benzoi-4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidini]-ciclohexansulfonamida.

Un compuesto de formula (lg) es, por ejemplo:

Trans N-[[4-[4-(3, 4-Diclorofenoxi)-1-piperidini]ciclohexil]carbonil]-benzamida.

Un compuesto de formula (lh) es, por ejemplo:

Trans N-[[4-[4-(3,4-Diclorofenoxi)-1-piperidini]ciclohexil]sulfonil]-bencensulfonamida.

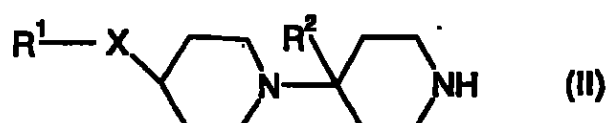
Los compuestos de fórmula (I) (por ejemplo los compuestos de fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig) o (Ih)) se pueden preparar por los métodos descritos a continuación.

Un compuesto de fórmula (Ic), (If), (Ig) o (Ih) donde R^3 y R^5 son ambos hidrógeno se pueden convertir en un compuesto de fórmula (Ic), (If), (Ig) o (Ih) donde R^5 es alquilo y R^3 es hidrógeno por deprotonación hasta un dianión, por ejemplo con 2 equivalentes de LDA, seguido por reacción con un agente alquilante, $R^5\text{Hal}$ (en donde Hal es, por ejemplo cloro).

Un compuesto de fórmula (Ic), (If), (Ig) o (Ih) donde R^5 es hidrógeno y R^3 no es hidrógeno puede ser convertido a un compuesto de fórmula (Ic), (If), (Ig) o (Ih) donde R^5 es alquilo y R^3 no es hidrógeno por deprotonación, por ejemplo con 1 equivalente de LDA, seguido por reacción con un agente alquilante, $R^5\text{Hal}$.

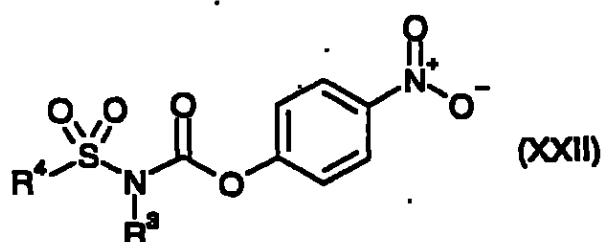
Un compuesto de fórmula (I), donde R^3 no es hidrógeno, se puede preparar mediante la alquilación de un compuesto de fórmula (I), en donde R^3 es hidrógeno, con un agente alquilante adecuado (por ejemplo $R^3\text{-L}$, en donde L es un grupo saliente tal como triflato, un haluro o un grupo diazo) en presencia de una base adecuada (tal como hidruro de sodio) en un solvente adecuado.

Un compuesto de fórmula (I), en donde R^3 es hidrógeno, T es C(O) y Y es N, se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (II):



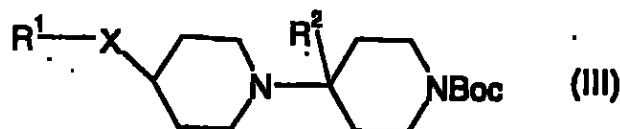
Con un isocianato de formula $R^4WN=C=O$ en presencia de un solvente adecuado a una temperatura adecuada (tal como temperatura ambiente). Los isocianatos de formula $R^4WN=C=O$ están disponibles comercialmente o se pueden preparar mediante la adaptación opcional de los métodos descritos en la literatura.

Un compuesto de formula (I), en donde T es C(O), W es S(O)₂ y Y es N, se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de formula (II) con un compuesto de formula (XXII). Un compuesto de formula (XXII):



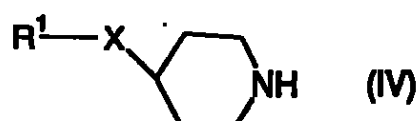
Se puede preparar a partir de una sulfonamida $R^4SO_2NHR^3$ y cloroformato de p-nitrofenilo en presencia de una base, por ejemplo trietilamina y un catalizador, por ejemplo DMAP, típicamente a temperatura ambiente.

Un compuesto de formula (II) se puede preparar mediante la desprotección de un compuesto de formula (III):



Por ejemplo usyo ácido trifluoroacético en un solvente adecuado (tal como such diclorometano) o usyo una fuente de cloruro de hidrógeno en un solvente adecuado (tal como dioxanoo).

Un compuesto de formula (III), en donde R^2 es hidrógeno, se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de formula (IV):

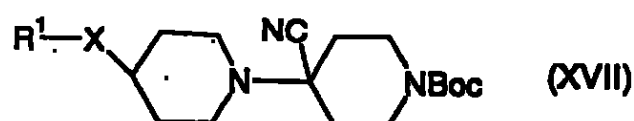


Con un compuesto de formula (V):



En presencia de $NaBH(OAc)_3$ y ácido acético.

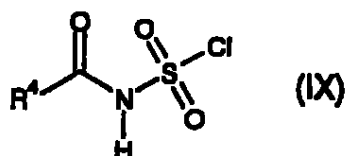
Un compuesto de formula (III), en donde R^2 es alquilo C_{1-6} , se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de formula (XVII):



Con un reactivo de Grignard de formula R^2MgHal (en donde Hal es cloro, bromo o iodo) en un solvente adecuado, tal como tetrahydrofurano.

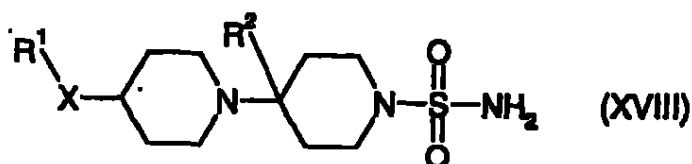
Un compuesto de formula (XVII) se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de formula (IV) con un compuesto de formula (V) en presencia de tetrísopropoxido de titanio, por ejemplo en dicloroetano, seguido por la adición de cianuro de dietilaluminio a una solución, por ejemplo en tolueno.

Un compuesto de formula (1), en donde R^3 es hidrógeno, T es $S(O)_2$, W es $C(O)$ y Y es N, se puede preparar por reacción de un compuesto de formula (IX):



Con un compuesto de formula (II) en presencia de una base adecuada (tal como trietilamina) en un solvente adecuado (tal como tetrahidrofurano) a una temperatura adecuada (tal como por debajo de $-80^{\circ}C$). Un compuesto de formula (IX) se puede preparar por reacción de un ácido R^4CO_2H con $ClS(O)_2N=C=O$, por ejemplo por debajo de $80^{\circ}C$.

Alternativamente, un compuesto de formula (I), en donde R^3 es hidrógeno, T es $S(O)_2$, W es $C(O)$ y Y es N, se puede preparar mediante reacción de un compuesto de formula (XVIII):

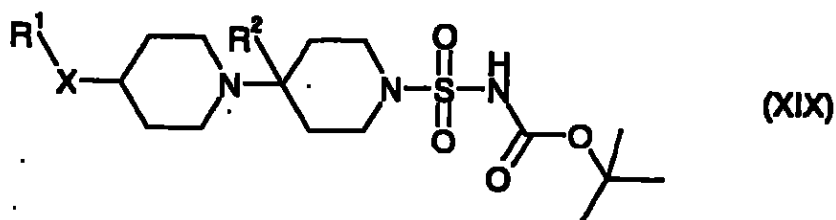


Con un haluro de acilo R^4COHal en presencia de una base, por ejemplo trietilamina en un solvente adecuado, por ejemplo diclorometano, por ejemplo a temperatura ambiente.

Un compuesto de formula (XVIII) se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de formula (II) con sulfamida, por ejemplo en dioxano a reflujo.

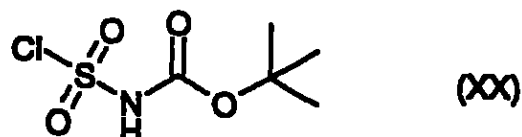
25
128

Un método adicional para preparar un compuesto de formula (I), en donde R³ es hidrógeno, T es S(O)₂, W es C(O) y Y es N, consiste en reaccionar un compuesto de formula (XIX):



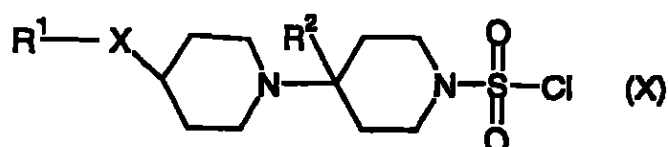
Con un haluro de acilo R⁴COHal en presencia de una base, por ejemplo trietilamina en un solvente adecuado, por ejemplo diclorometano, por ejemplo a temperatura ambiente, seguido por la desprotección del carbamato así formado, por ejemplo con ácido trifluoroacético en diclorometano.

Un compuesto de formula (XIX) se puede preparar a partir de un compuesto de formula (II) y un compuesto de formula (XX):



En un solvente adecuado por ejemplo diclorometano típicamente a temperatura ambiente.

Un compuesto de formula (I) en donde T y W son ambos S(O)₂ y Y es N, se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de formula (X):



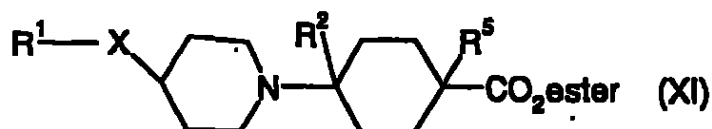
Con una sulfonamida R⁴S(O)₂NHR³ en presencia de una base (tal como óxido de calcio), en un solvente adecuado (tal como DMSO) a una temperatura

232
12a

preferiblemente en el rango de 50-110°C. (Por ejemplo ver DE 1618439; DE 1249259; Chemical Abstracts 1967, 67, 116716a). un compuesto de fórmula (X) se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (II) con $S(O)_2Cl_2$ en presencia de una base adecuada (tal como trietilamina).

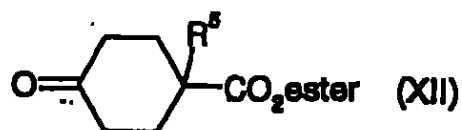
Alternativamente, un compuesto de fórmula (I) en donde T y W son ambos $S(O)_2$ y Y es N, se puede preparar mediante la reacción de compuesto de fórmula (XVIII) con un cloruro de sulfonilo R^4SO_2Cl en presencia de una base, por ejemplo trietilamina, preferiblemente con dimetilaminopiridina como catalizador en un solvente adecuado, por ejemplo diclorometano, por ejemplo a temperatura ambiente.

Un compuesto de fórmula (I) en donde T es $C(O)$, W es $S(O)_2$ y Y es CR^5 , se puede preparar primero mediante hidrolización de un compuesto de fórmula (XI):

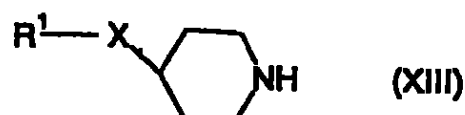


En donde el éster es preferiblemente un grupo alquilo C_{1-6} , y mediante la reacción del producto así formado con $R^4S(O)_2NHR^3$ en presencia de un agente de acoplamiento apropiado (tal como etil dimetilaminopropil carbodiimida (EDCI), con 4-dimetilaminopiridina (DMAP) o 1-hidroxibenzotriazol (HOBT)) en un solvente adecuado, por ejemplo DMF.

Un compuesto de fórmula (XI), en donde R^2 es hidrógeno, se puede preparar mediante la aminación reductiva de un compuesto de fórmula (XII):

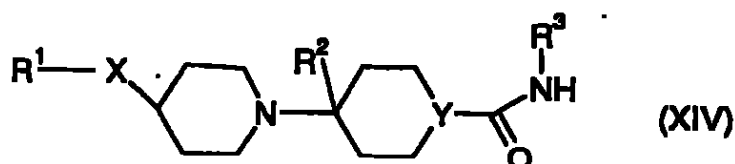


Con un compuesto de formula (XIII):



Un compuesto de formula (XI) en donde R^2 es alquilo se puede preparar mediante la formación del amino nitrilo entre compuestos de formula (XII) y (XIII) seguido por el desplazamiento del nitrilo con un reactivo grignard.

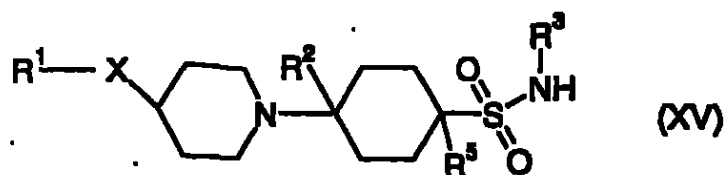
Un compuesto de formula (I), en donde T y W son ambos C(O) y Y es CH o N, se pueden preparar mediante el calentamiento de un compuesto de formula (XIV)



En presencia de $\text{R}^4\text{C}(\text{OR}')_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ o $\text{R}^4\text{C}(\text{OR}')_3$, en donde R' es metil o etil, o $(\text{OR}')_3$ es $(\text{OCH}_2)_3\text{CCH}_3$. Un compuesto de formula (XIV) en donde Y es CR^5 se puede preparar primero mediante la hidrolización de un compuesto de formula (XI) y el posterior acoplamiento del producto así formado con una amina R^3NH_2 en presencia de un agente de acoplamiento apropiado (tal como etil dimetilaminopropil carbodiimida, con 4-dimetilaminopiridine o 1-hidroxibenzotriazol) en un solvente adecuado, por ejemplo DMF. Un compuesto de formula (XIV) en donde Y es N y R^3 es H se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de formula (II) con cianato de sodio en presencia de un ácido, por ejemplo ácido acético. Un compuesto de formula (XIV) en donde Y es N y R^3 es alquilo se puede preparar mediante la reacción

de un compuesto de formula (II) con un compuesto de formula (XXI): $R^3-N=C=O$; en un solvente inerte, por ejemplo diclorometano, por ejemplo a temperatura ambiente.

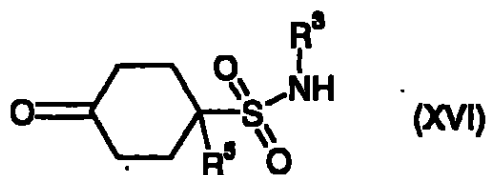
Un compuesto de formula (I), en donde T es $S(O)_2$, W es $C(O)$ y Y es CR, se pueden preparar mediante el acoplamiento de un compuesto de formula (XV):



Hasta un ácido R^4CO_2H en presencia de un agente de acoplamiento apropiado (tal como etil dimetilaminopropil carbodiimida, 4-dimetilaminopiridina o HOBT) en un solvente adecuado.

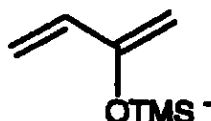
Un compuesto de formula (I), en donde T y W son ambos $S(O)_2$ y Y es CH, se pueden preparar mediante el acoplamiento de un compuesto de formula (XV) hasta un cloruro de sulfonilo $R^4S(O)_2Cl$ en presencia de una base y un solvente (tal como diclorometano, N,N-dimetilformamida o tetrahidrofurano).

Un compuesto de formula (XV) se puede preparar mediante la afinación reductiva de un compuesto de formula (XVI):



Con un compuesto de formula (IV) hasta obtener un compuesto en donde R es hidrógeno, o la formación de aminonitrilo seguido por una reacción de Grignard hasta obtener un compuesto en donde R² es alquilo.

Un compuesto de formula (XVI) se puede preparar mediante la reacción de



con $\text{CH}_2=\text{CRS}-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^3$ a una temperatura elevada (tal como tolueno en reflujo) y posterior hidrolización de silil enol eter (tal como con ácido acético).

Un compuesto de formula (I) en donde Y es CR^5 y R^5 no es hidrógeno se puede preparar a partir de un compuesto de formula (I) en donde Y es CH mediante la reacción del dianión (R^3 es H) o monoanión (R^3 es alquilo) (formado con una base adecuada, por ejemplo LDA) con un agente alquilante (por ejemplo $\text{R}^5\text{-L}$, en donde L es un grupo saliente tal como triflato o un haluro) en un solvente adecuado por ejemplo THF por ejemplo a 0° o por debajo.

Compuestos adicionales de formula (I) se pueden preparar mediante la adaptación de las rutas descritas anteriormente, los métodos descritos en la técnica o los ejemplos recitados a continuación. Los intermediarios identificados anteriormente están disponibles comercialmente o se pueden preparar usyo o adapttyo los métodos descritos en el arte.

726
133

En otro aspecto la presente invención proporciona procesos para la preparación de compuestos de fórmula (I) (por ejemplo un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig) o (Ih)).

Los intermediarios de fórmula (X), (XI), (XIV), (XV), (XVIII) y (XIX) definidos aquí son novedosos y estos, y los procesos para su preparación, están proporcionados como características adicionales de la invención.

Los compuestos de la invención tienen actividad como farmacéuticos, en particular como moduladores del receptor de la actividad de la quimoquina (especialmente CCR3), y pueden ser usados en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, inflamatorias, proliferativas o hiperproliferativas, o enfermedades mediadas inmunológicamente (incluyendo el rechazo de trasplante de órganos o tejidos y el Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida (SIDA)).

En un aspecto los ejemplos de estas condiciones son:

(1) (el tracto respiratorio) enfermedades obstructivas de las vías aéreas que incluyen: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) (tal como COPD irreversible); asma (tal como asma bronquial, alérgico, intrínseco, extrínseco o de polvo, particularmente asma crónico o habitual (por ejemplo asma tardío o de hiper-respuesta de las vías aéreas)); bronquitis (tal como bronquitis eosinofílica); rinitis aguda, alérgica atrófica o rinitis crónica que incluye rinitis caseosa, rinitis hipertrófica, rinitis purulenta, rinitis sicca o rinitis medicamentosa; rinitis membranosa que incluye including rinitis cruposa, fibrinosa o pseudomembranosa o rinitis escrofulosa; rinitis de temporada que

incluye rinitis nervosa (fiebre del heno)) o rinitis vasomotor, sarcoidosis; pulmón del granjero y enfermedades relacionadas; poliposis nasal; pulmón fibroide, neumonia intersticial idiopática, actividad antitóxica, tratamiento de tos crónica asociada con condiciones inflamatorias de las vías aéreas o tos iatrogénica inducida;

(2) (huesos y articulaciones) artridas que incluyen espondiloartropatías reumática, infecciosa, autoinmune, y seronegativa (tales como espondilitis anquilosante, artritis psoriática o enfermedad de Reiter), enfermedad de Beget, Síndrome de Sjogren o esclerosis sistémica;

(3) (piel y ojos) psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras dermatitis eczematosa, dermatitis seborreica, plano de Lichen, Ferfigus, Ferfigus del bolo, Epidermolisis bulosa, urticaria, angiodermas, vasculitis eritemas, eosinófilas cutáneas, uveítis, Alopecia areata o conjuntivitis vernal;

(4) (trácto gastrointestinal) enfermedad Coeliaca, proctitis, gastro-enteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad de irritación del intestino o alergias relacionadas con los alimentos las cuales tienen efectos remotos del intestino (por ejemplo migraña, rinitis o eczema);

(5) (rechazo a transplantes) seguimiento agudo y crónico, por ejemplo, transplante de riñon, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel o córnea; o injerto crónico versus enfermedad de huésped; y/o

(6) (otros tejidos o enfermedades) enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, aterosclerosis, Síndrome de inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), desórdenes del Lupus (tales como lupus eritematoso o lupus sistémico), eritematoso, tiroiditis de Hashimoto, miastenia grave, diabetes tipo I, síndrome nefrotico, fascitis eosinofilia, síndrome hiper IgE, leprosidad (tales como leprosidad lepromatosa), enfermedad Peridontal, síndrome de Sezary, trombocitopenia pupura idiopática o desórdenes del ciclo menstrual.

Los compuestos de la invención también son antagonistas H1 y pueden ser usados en el tratamiento de desórdenes alérgicos.

Los compuestos de la invención también pueden ser usados para controlar una señal y/o síntoma de lo que comúnmente se refiere como un resfriado (por ejemplo una señal y/o síntomas de un resfriado común o influenza u otra infección asociada con virus respiratorio).

De acuerdo con una característica adicional de la invención se ha proporcionado un compuesto de formula (I) (por ejemplo un compuesto de formulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig) o (Ih)), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o a un solvato del mismo, para ser usado en un método de tratamiento de un animal de sangre caliente (tal como el hombre) por terapia (incluyendo profilaxis).

De acuerdo a una característica adicional de la presente invención se ha proporcionado un método para modular la actividad del receptor quimoquina (especialmente la actividad del receptor CCR3), o antagonizyo H1, en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesite dicho tratamiento,

136

el cual comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la formula (I) (por ejemplo un compuesto de las formulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig) o (Ih)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

La invención además proporciona un compuesto de formula (I) (por ejemplo un compuesto de las formulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig) o (Ih)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, para su uso como un medicamento.

En otro aspecto la invención proporciona el uso de un compuesto de formula (I) (por ejemplo un compuesto de las formulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig) o (Ih)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, en la manufactura de un medicamento para su uso en terapia (por ejemplo la modulación de la actividad del receptor de la quimoquina (especialmente de la actividad del receptor CCR3), o antagonizyo H1, en un animal de sangre caliente, (tal como el hombre).

La invención además proporciona el uso de un compuesto de formula (I) (por ejemplo un compuesto de las formulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig) o (Ih)), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la manufactura de un medicamento para ser usado en el tratamiento de:

(1) (el tracto respiratorio) enfermedades obstructivas de las vías aéreas que incluyen: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) (tal como COPD irreversible); asma (tal como asma bronquial, alérgico, intrínseco, extrínseco o

de polvo, particularmente asma crónico o habitual (por ejemplo asma tardío o de hiper-respuesta de las vías aéreas)); bronquitis {tal como bronquitis eosinofílica}; rinitis aguda, alérgica atrófica o rinitis crónica que incluye rinitis caseosa, rinitis hipertrófica, rinitis purulenta, rinitis sicca o rinitis medicamentosa; rinitis membranosa que incluye including rinitis cruposa, fibrinosa o pseudomembranosa o rinitis escrofulosa; rinitis de temporada que incluye rinitis nervosa (fiebre del heno)) o rinitis vasomotor; sarcoidosis; pulmón del granjero y enfermedades relacionadas; poliposis nasal; pulmón fibroide, neumonía intersticial idiopática, actividad antitóxica, tratamiento de tos crónica asociada con condiciones inflamatorias de las vías aéreas o tos iatrogénica inducida;

(2) (huesos y articulaciones) artridas que incluyen espondiloartropatías reumática, infecciosa, autoinmune, y seronegativa (tales como espondilitis anquilosante, artritis psoriática o enfermedad de Reiter), enfermedad de Beget, Síndrome de Sjogren o esclerosis sistémica;

(3) (piel y ojos) psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras dermatitis eczematosa, dermatitis seborreica, plano de Lichen, Femfigus, Femfigus del bolo, Epidermolisis bulosa, urticaria, angiodermas, vasculitidis eritemas, eosinófilas cutáneas, uveítis, Alopecia areata o conjuntivitis vernal;

(4) (trácto gastrointestinal) enfermedad Coeliaca, proctitis, gastro-enteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad de irritación del intestino o alergias relacionadas con los alimentos las cuales tienen efectos remotos del intestino (por ejemplo migraña, rinitis o eczema);

141
138

(5) (rechazo a trasplantes) seguimiento agudo y crónico, por ejemplo, trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel o córnea; o injerto crónico versus enfermedad de huesped; y/o

(6) (otros tejidos o enfermedades) enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, aterosclerosis, Síndrome de inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), desórdenes del Lupus (tales como lupus eritematoso o lupus sistémico), eritematoso, tiroiditis de Hashimoto, miastenia grave, diabetes tipo I, síndrome nefrótico, fascitis eosinofilia, síndrome hiper IgE, leprosidia (tales como leprosidia lepromatosa), enfermedad Peridontal, síndrome de Sezary, trombocitopenia purpura idiopática o desórdenes del ciclo menstrual; en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

En un aspecto adicional un compuesto de fórmula (I) (por ejemplo un compuesto de las fórmulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig) o (Ih)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es útil en el tratamiento de asma {tal como asma bronquial, alérgico, intrínseco, extrínseco o de polvo, particularmente asma crónico o habitual (por ejemplo asma tardío o de hiper-respuesta de las vías aéreas)} ; o rinitis {incluyendo rinitis aguda, alérgica, atrófica o rinitis crónica, tal como rinitis caseosa, rinitis hipertrófica, rinitis purulenta, rinitis sicca o rinitis medicamentosa; rinitis membranosa que incluyen rinitis cruposa, fibrinosa o rinitis pseudomembranosa o rinitis escrofulosa; rinitis de temporada que incluyen rinitis nervosa (fiebre hay) o rinitis vasomotor}.



741
138

(5) (rechazo a transplantes) seguimiento agudo y crónico, por ejemplo, transplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel o córnea; o injerto crónico versus enfermedad de huésped; y/o

(6) (otros tejidos o enfermedades) enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, aterosclerosis, Síndrome de inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), desórdenes del Lupus (tales como lupus eritematoso o lupus sistémico), eritematoso, tiroiditis de Hashimoto, miastenia grave, diabetes tipo I, síndrome nefrótico, fascitis eosinofílica, síndrome hiper IgE, leprosidia (tales como leprosidia lepromatosa), enfermedad Periodontal, síndrome de Sezary, trombocitopenia purpura idiopática o desórdenes del ciclo menstrual; en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

En un aspecto adicional un compuesto de fórmula (I) (por ejemplo un compuesto de las fórmulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig) o (Ih)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es útil en el tratamiento de asma {tal como asma bronquial, alérgico, intrínseco, extrínseco o de polvo, particularmente asma crónico o habitual (por ejemplo asma tardío o de hiper-respuesta de las vías aéreas)} ; o rinitis {incluyendo rinitis aguda, alérgica, atrófica o rinitis crónica, tal como rinitis caseosa, rinitis hipertrófica, rinitis purulenta, rinitis sicca o rinitis medicamentosa; rinitis membranosa que incluyen rinitis cruposa, fibrinosa o rinitis pseudomembranosa o rinitis escrofulosa; rinitis de temporada que incluyen rinitis nervosa (fiebre hay) o rinitis vasomotor}.

En un aspecto adicional un compuesto de fórmula (I) (por ejemplo un compuesto de las fórmulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig) o (Ih)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es útil en el tratamiento de asma.

La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) (por ejemplo un compuesto de las fórmulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig) o (Ih)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la manufactura de un medicamento para ser usado en el tratamiento de asma o rinitis.

La presente invención además proporciona un método para el tratamiento de un estado de enfermedad mediada por la quimoquina (especialmente un estado de enfermedad mediado por el CCR3, especialmente asma) en un animal de sangre caliente, tal como un hombre, el cual comprende administrar a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) (por ejemplo un compuesto de las fórmulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig) o (Ih)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

Con el fin de usar un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, para el tratamiento terapéutico de un animal de sangre caliente, tal como el hombre, en particular la modulación de la actividad del receptor de la quimoquina (por ejemplo el receptor CCR3) o antagonismo H1, dicho ingrediente es normalmente formulado de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar como una composición farmacéutica.

Por lo tanto, en otro aspecto la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) (por ejemplo un compuesto de las fórmulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig) o (Ih)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo (ingrediente activo), y un adyuvante, diluyente o un portador farmacéuticamente aceptable. En un aspecto adicional la presente invención proporciona un proceso para la preparación de dicha composición que comprende mezclar el ingrediente activo con un adyuvante, diluyente o un portador aceptable. Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferiblemente desde 0.05 hasta 99 % en peso (por ciento en peso), más preferiblemente desde 0.05 hasta 80 % en peso, aún más preferiblemente desde 0.10 hasta 70 % en peso, y aún más preferiblemente desde 0.10 hasta 50% en peso, de ingrediente activo, todos los porcentajes en peso basado en la composición total composition.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden ser administradas de manera estándar para la condición de enfermedad que se desea tratar, por ejemplo mediante administración tópica (tal como el pulmón y/o vías aéreas o para la piel), oral, rectal o parenteral. Para estos propósitos los compuestos de esta invención pueden ser formulados por medios conocidos en el arte en la forma de, por ejemplo, aerosoles, formulaciones en polvo seco, tabletas, cápsulas, jarabes, polvos, gránulos, soluciones acuosas o aceitosas o suspensiones, (lípidos) emulsiones, polvos dispersibles, supositorios, ungüentos, cremas, soluciones acuosas o aceitosas inyectables esteriles y de goteo o suspensiones.

749
162

Una composición farmacéutica de esta invención de esta invención es una adecuada para administración oral en una forma de dosis unitaria, por ejemplo una tableta o cápsula el cual contiene entre 0.1 mg y 1 g de ingrediente activo.

En otro aspecto una composición farmacéutica de la invención es una adecuada para inyección intravenosa, subcutánea o intramuscular.

Cada paciente puede recibir, por ejemplo, una dosis intravenosa, subcutánea o intramuscular de 0.01 mgkg^{-1} hasta 100 mgkg^{-1} del compuesto, preferiblemente en el rango de 0.1 mgkg^{-1} hasta 20 mgkg^{-1} de esta invención, siendo la composición administrada 1 a 4 veces por día. La dosis intravenosa, subcutánea e intramuscular puede ser administrada por medio de una inyección de bolo. Alternativamente, la dosis intravenosa puede ser administrada mediante infusión continua por un periodo de tiempo. Alternativamente cada paciente recibirá una dosis diaria oral que es aproximadamente equivalente hasta la dosis diaria parenteral, siendo la composición administrada 1 a 4 veces por día.

Lo siguiente ilustra dosis farmacéuticas representativas que contienen el compuesto de fórmula (I) (por ejemplo un compuesto de las fórmulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig) o (Ih)), o una sal farmacéuticamente-aceptable del mismo (de aquí en adelante Compuesto X), para el uso terapéutico o profiláctico en humanos

148
142

(a)

Tableta I	mg/tablet
Compuesto X	100
Lactosa Ph. Eur.	179
Croscarmelosa de sodio	0
Polivinilpirrolidona	6
Estearato de Magnesio	3.0

(b)

Tableta II	mg/tablet
Compuesto X	50
Lactosa Ph. Eur.	229
Croscarmelosa de sodio	12.0
Polivinilpirrolidona	6
Estearato de Magnesio	3.0

(c)

Tableta III	mg/tablet
Compuesto X	1.0
Lactosa Ph. Eur.	92
Croscarmelosa de sodio	4.0
Polivinilpirrolidona	2.0
Estearato de Magnesio	1.0

246
143

(d)

Cápsula	mg/tablet
Compuesto X	10
Lactosa Ph. Eur.	389
Croscarmelosa de sodio	100
Estearato de Magnesio	1.0

(e)

<u>Inyección I</u>	<u>(50mg/ml)</u>
Compuesto X	5.0% p/v
Solución acuosa isotónica	Hasta 100%

Soluciones amortiguadoras, cosolventes farmacéuticamente aceptables tales como polietilen glicol, polipropilen glicol, glicerol o etanol o agentes acomplejantes tales como hidroxipropil ciclodextrina pueden ser usados para auxiliar la formulación.

Las anteriores formulaciones se pueden obtener mediante procedimientos convencionales bien conocidos en el arte farmacéutico. Las tabletas (a)-(c) pueden ser entéricas recubiertas por medios convencionales, por ejemplo para proporcionar un revestimiento de ftalato acetato celulosa.

La invención será ahora ilustrada por los siguientes Ejemplos no-limitantes en los cuales, a menos que se establezca de otra manera: (i) cuyo sea dado, los datos de ¹H NMR son citados y están en la forma de valores delta para proteones de mayor diagnóstico, dados en partes por millón (ppm) en relación con el tetrametilsilana (TMS) como un patrón interno, determinado a 300MHz o

400MHz empleo perdeuterio DMSO-D6 (CD_3SOCD_3), metanol-D4 (CD_3OD) o CDCl_3 como el solvente a menos que se establezca lo contrario; (ii) espectro de masas (MS) se corrieron con una energía de electrones de 70 electron voltios en el modo de ionización química (CI) empleo una prueba de exposición directa; en donde la ionización indicada se efectuó por impacto de electrones (EI) o bombardeo atómico rápido (FAB) o electrospraying (ESI); en donde los valores para m/z son dados, generalmente solamente son reportados los iones, los cuales indican la masa patrón, y a menos que se indique de otra manera la masa del iónes el ión de masa positiva ($\text{M}+\text{H}$)+; (iii) los compuestos títulos y subtítulo de los ejemplos y los métodos fueron denominados usyo el programa de nombre ACD/Index versión 4.55 de Advanced Chemistry Development, Inc; (iv) a menos que se indique lo contrario, HPLC en fase reversa se condujo empleo una columna de sílica en fase reversa Symmetry, NovaPak o Xterra; y (v) las siguientes abreviaturas son empleadas:

RPHPLC	HPLC en fase reversa	THF	Tetrahidrofurano
DEAD	dietil-azodicarboxilato	DCM	Diclorometano
NMP	N-metilpirrolidona	TFA	Ácido trifluoroacético
CDI	N,N'-carbonil diimidazol	p.f	punto de fusión
MTBE	tert-butil metil éter	DMSO	Dimetilsulfoxido
DMF	N,N-dimetilformamida	Ac.	Acetato
HOBT	1-hidroxibenzotriazol	Ac.	Acuoso
Boc o BOC	tert-butoxicarbonil	TA	Temperatura ambiente
HPLC	Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia	IPA	iso-propil alcohol
EDCI	Etil dimetilaminopropil carbodiimida	LDA	Litio diisopropilamid
TMEDA	Tetrametiletilendiamina	Equiv.	Equivalentes
PYBROP TM	bromo-tris-pirrolidino-fosfonio hexafluorofosfato		

Ejemplo 1A

N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-fluorobencensulfonamida (un ejemplo de un compuesto de formula (Ia)).

A una solución de 4-(3,4-diclorofenoxi)-1,4'-bipiperidina (Método C; 0.197g) en diclorometano (5ml) se adiciono isocianato de 4-fluorobencensulfonilo (0.121g) gota a gota y la reacción se agito bajo nitrógeno por 12 horas. El solvente se removió bajo presión reducida y el producto resultante se purificó por RPHPLC (Columna Aguas Xterra®), (gradiente, 75:25 amoniaco ac/acetronitrilo 0.2% a 5:95 por 10 mins) para producir el compuesto (60mg; MS [M+H]⁺ + (APCI⁺) 530/532).

NMR ¹H (399.98 MHz, CD₃OD) δ 1.50-1.61 (m, 2H), 2.01-2.24 (m, 6H), 2.64-2.73 (m, 2H), 3.25-3.43 (m, 5H), 4.42-4.50 (m, 2H), 4.64-4.71 (m, 1H), 6.95-6.98 (m, 1H), 7.12-7.16 (m, 2H), 7.21-7.22 (m, 1H), 7.41-7.44 (m, 1H), 7.90-7.95 (m, 2H).

Los Ejemplos 1B-1AV son ejemplos de compuestos de formula (Ia) y se prepararon usyo metodología similar a la del Ejemplo 1A. Se requirió de cristalización después de la cromatografía para varios Ejemplos.

Ejemplo 2A

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-bencenmetanosulfonamida (un ejemplo de un compuesto de formula (Ia)).

A una solución agitada de para-nitrofenilcloroformato (0.141g) en diclorometano (5ml) se adicionó dimetilaminopiridina (0.086g). Después de 2 minutos se adicionó bencenmetanosulfonamida (0.120g) seguido por trietilamine (0.078g). Después de 30 minutos se adiciono 4-(3,4-diclorofenoxi)-

749
126

1,4'-bipiperidina (Método C; 0.230g) y la reacción se dejó agitar por 2 horas. El solvente se removió bajo presión reducida y el producto resultante se purificó mediante RPHPLC (Columna Aguas Terra®), (gradiente, 90:10 amoníaco ac/acetonitrilo al 0.2% hasta 5:95 por 6 mins) para producir el compuesto del título (202mg).

NMR ¹H (399.98 MHz, CD₃OD) δ 1.30-1.43 (m, 2H), 1.73-1.84 (m, 4H), 1.98-2.08 (m, 2H), 2.44-2.55 (m, 3H), 2.59-2.66 (m, 2H), 2.82-2.89 (m, 2H), 4.36-4.42 (m, 3H), 4.41 (s, 2H), 6.88-6.91 (m, 1H), 7.09-7.10 (m, 1H), 7.24-7.31 (m, 3H), 7.36-7.39 (m, 3H); más 1 gota de NaOD al 30% en D₂O. ES+ 526/528

Los Ejemplos 2B-2X son ejemplos de compuestos de fórmula (Ia) y fueron preparados empleando metodología similar a la del Ejemplo 2A.

Ejemplo 3A

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-N,4-dimetilbencensulfonamida (un ejemplo de un compuesto de fórmula (Ia) en donde R³ no es hidrógeno).

A una solución de N-[[4-(3,4-diclorofenoxi) [1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencensulfonamida (Ejemplo 1B, 0.3g) en metanol/diclorometano (1:1, 40ml) se adicionó (trimetilsilyl)diazometano (2M en hexanos) (5ml) gota a gota. La reacción se agitó bajo nitrógeno por 12 horas. El solvente se removió bajo presión reducida y el producto resultante se purificó mediante RPHPLC (Columna Aguas Terra®), (gradiente, 75:25 amoníaco ac/acetonitrilo al 0.2% hasta 5:95 por 6 mins) hasta producir el compuesto del título (83mg).

NMR ¹H (399.98 MHz, CD₃OD) δ 1.42-1.53 (m, 2H), 1.63-1.71 (m, 2H), 1.82-1.96 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.39-2.47 (m, 2H), 2.48-2.57 (m, 1H), 2.72-2.79

(m, 2H), 2.93-3.01 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 4.20-4.26 (m, 2H), 4.27-4.34 (m, 1H), 6.77-6.81 (m, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.21-7.29 (m, 3H), 7.65-7.68 (m, 2H)

ES+ 540/542; p.f. 151-153°C.

Ejemplo 4A

N-Benzoil-4-(3,4-diclorofenoxi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida (un ejemplo de un compuesto de formula (Ib)).

Se disolvió cloruro de benzoilsulfamoilo (DE931225, (1955) Chemical Abstracts 1956, 50, 7861a; 248mg) en THF (5ml) y se enfrió a -78°C. Se adiciono trietilamina (170µl) gota a gota por 160 s y se agito la solución por 25 min. Se adiciono 4-(3,4-Diclorofenoxi)-1,4'-bipiperidina (Método C; 329mg) en THF (5ml) gota a gota por 35 min. Se adiciono agua y luego se evaporo la mezcla. El residuo se purificó mediante RPHPLC (Columna Aguas Terra®, eluyente acetato de amonio:acetonitrilo ac. al 0.1 % 75-5:25-95) para producir el compuesto del título (37mg; MS [M+H]⁺ (APCI⁺) 512/514).

NMR ¹H (399.98 MHz, DMSO) δ 1.59 (qd, 2H), 1.74-1.84 (m, 2H), 1.96 (d, 2H), 2.06 (d, 2H), 2.76 (t, 2H), 2.86-3.03 (m, 3H), 3.08-3.17 (m, 2H), 3.71 (d, 2H), 4.57-4.64 (m, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.37 (t, 2H), 7.45 (t, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.92 (d, 2H).

Ejemplo 5A

N-Benzoil-4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida (un ejemplo de un compuesto de formula (Ib)).

Se disolvió 4-(2,4-Dicloro-3-metilfenoxi)-1,4'-bipiperidina (ver Método C; 240 mg) en diclorometano (10ml). Se adiciono trietilamina (107 µl) seguido por cloruro de benzoilsulfamoilo (154 mg). La solución se agito por 12h y

251
125

posteriormente se concentró. El residuo se purificó mediante RPHPLC (columna Aguas Terra®), (gradiente, 90:10 amoniaco/acetonitrilo ac. Al 0.2% hasta 5:95 por 6 mins) para producir el compuesto del título (70mg, MS [M+H]⁺ (APCI⁺) 526/528; p.f. 223°C)

NMR ¹H (399.98 MHz, CD₃OD) δ 8.00-8.03 (m, 2H), 7.38-7.43 (m, 1H), 7.31-7.36 (m, 2H), 7.25 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.45-4.52 (m, 1H), 3.80-3.87 (m, 2H), 2.84-2.92 (m, 2H), 2.73-2.81 (m, 2H), 2.51-2.58 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.38-2.44 (m, 1H), 1.91-2.03 (m, 4H), 1.80-1.89 (m, 2H), 1.59-1.70 (m, 2H); más 1 gota de NaOD al 30% en D₂O.

Los Ejemplos 5B-5E son ejemplos de compuestos de formula (la) y se prepararon empleando una metodología similar a aquella del Ejemplo 5A.

Ejemplo 6A

Trans 4-Cloro-N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-bencensulfonamida (un ejemplo de un compuesto de formula (lc)).

4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]-ciclohexancarboxilato (Método F, 111 mg), EDCI (99mg), HOBT (97mg), DMAP (32mg) y p-clorobencensulfonamida (98mg) se combinaron en DMF (3ml) y se agitaron durante toda la noche. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante RPHPLC (Columna Aguas Terra®, eluyente acetato de amonio:acetonitrilo acuoso al 0.1 % 75-25:25-75) hasta producir el compuesto del título (18mg; MS [M+H]⁺ (APCI⁺) 545/547/549).

NMR ¹H (399.98 MHz, DMSO) δ 1.23 (q, 2H), 1.35 (q, 2H), 1.74-1.97 (m, 7H), 2.02-2.11 (m, 2H), 2.88-3.07 (m, 4H), 3.09-3.21 (m, 2H), 4.56-4.67 (m, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.73 (d, 2H).

182
14a**Ejemplo 7A**

N-Benzoil-4-(3,4-diclorofenoxi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-carboxamida (un ejemplo de un compuesto de fórmula (Id)).

4-(3,4-Diclorofenoxi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-carboxamida (Método H, 200mg) y trietilortobenzoato (3ml) fueron calentados a 150°C por 16h, luego se permitió alcanzar la temperatura ambiente. Se adicionó HCl 2M (2 ml) y la solución resultante se agitó por 4h. Los volátiles se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía (24:1 diclorometano:metanol) seguido por RPHPLC (Columna Aguas Terra®), (gradiente, 75:25 amoníaco/acetonitrilo ac. al 0.2% hasta 5:95 por 6 mins) para producir el compuesto del título (p.f. 65-80°C; MS [M+H]⁺ (ES⁺) 476/478).

NMR ¹H (399.98 MHz, DMSO) δ 1.42 (2H, d), 1.58 (2H, d), 1.76 (2H, d), 1.92 (2H, d), 2.39 (2H, t), 2.72-2.78 (2H, m), 2.81-2.94 (3H, m), 3.79-4.22 (2H, m), 4.42 (1H, t), 6.98 (1H, dd), 7.25 (1H, d), 7.44-7.52 (3H, m), 7.58-7.68 (1H, m), 7.83-7.92 (2H, m).

Ejemplo 8A

N-(3,4-Diclorobenzoil)-4-(3,4-diclorofenoxi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida (un ejemplo de un compuesto de fórmula (Ib)).

4-(3,4-Diclorofenoxi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida (Método G, 200mg), 3,4-diclorobenzoilcloruro (102mg) y trietilamina (0.07ml) fueron agitados juntos en diclorometano (10ml) a temperatura ambiente por 24 horas. El solvente se evaporó y el producto resultante se purificó mediante RPHPLC (Columna Aguas Terra®), (gradiente 75:25 amoníaco/acetonitrilo ac. al 0.2% hasta 5:95

183
150

por 6 mins) para producir el compuesto del título (22mg; p.f. 166-167°C; MS APCI 580/582/584 (M+H)).

NMR ^1H (399.98 MHz, DMSO) δ 1.57-1.79 (m, 4H), 1.89-2.17 (m, 5H), 2.60-2.76 (m, 2H), 3.06-3.25 (m, 2H), 3.36-3.60 (m, 2H), 3.60-3.76 (m, 2H), 4.54-4.87 (m, 1H), 6.93-7.11 (m, 1H), 6.93-7.11 (m, 1H), 7.30-7.40 (m, 1H), 7.49-7.66 (m, 2H), 7.85 (d, 1H), 8.12 (s, 1H).

Los Ejemplos 8B-8F son ejemplos de compuestos de fórmula (Ib) y se prepararon empleando una metodología similar a aquella del Ejemplo 8A. Se requirió de recristalización después de la cromatografía para varios de los Ejemplos.

Ejemplo 9A

4-(3,4-Diclorofenoxi)-N-(4-metilbenzoil)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida

(un ejemplo de un compuesto de fórmula (Ib)).

1,1-Dimetiletil[4-(3,4-diclorofenoxi)-1,4'-bipiperidin-1'-il]sulfonilcarbarnato (Método L; 400mg) y trietilamina (0.5 ml) en diclorometano (5ml) a temperatura ambiente fueron tratados con 4-metilbenzoilcloruro (163mg). La mezcla se agitó durante la noche, el solvente se evaporó y el residuo se disolvió en DMSO (1ml) y se purificó mediante HPLC (Columna Aguas Terra®) (gradiente acetonitrilo/amoniaco acuoso) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (70 mg).

MS [M+H]⁺ (APCI⁺) 528/528 (M+H)

NMR ^1H δ (DMSO) 1.51-1.61 (2H, m), 1.67-1.81 (2H, m), 1.86-1.96 (2H, m), 1.98-2.08 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.71-2.92 (5H, m), 2.98-3.09 (2H, m), 3.72

254
131

(2H, d), 4.52-4.61 (1H, m), 7.01 (1H, dd), 7.20 (2H, d), 7.30 (1H, d), 7.52 (1H, d), 7.82 (2H, d).

Los Ejemplos 9B y 9C son ejemplos de compuestos de formula (1b) y se prepararon empleando una metodología similar a aquella del Ejemplo 9A.

Ejemplo 10A

Sal de sodio de N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencensulfonamida (un ejemplo de un compuesto de formula (1a)).

A N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metilbencensulfonamida (0.05g) se adicionó hidróxido de sodio 0.1M (0.949ml) y metanol (5ml). La solución se agitó hasta que se disolvió todo el material de partida. El solvente se removió bajo presión reducida para dar el compuesto del título. p.f 201°CMS [M+H]⁺ (APCI⁺) 526/528

NMR ¹H δ (CD₃OD) 1.28-1.42 (2H, m), 1.70-1.82 (4H, m), 1.96-2.04 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.43-2.54 (3H, m), 2.56-2.66 (2H, m), 2.80-2.87 (2H, m), 4.34-4.42 (3H, m), 6.87-6.90 (1H, m), 7.09-7.10 (1H, m), 7.19-7.23 (2H, m), 7.35-7.38 (1H, m), 7.75-7.79 (2H, m).

Los Ejemplos 10B-10D son ejemplos de compuestos de formula (1a) y se prepararon empleando una metodología similar a aquella del ejemplo 10A.

Ejemplo 11A

4-(3, 4-Diclorofenoxi)-N-[(1,2-dihidro-1-oxo-4-isoquinolinil)carbonil]-[1, 4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida (Un ejemplo de un compuesto de formula (1b)).

158
152

A una solución de 1,1-dimetiletil[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]sulfonil]-carbarnato (Método L; 0.305g) en diclorometano se adicionó 1,2-dihidro-1-oxo-4-isoquinolincarbonil chloruro (0.147g, preparados a partir deel ácido correspondiente mediante el tratamiento con cloruro de tionilo a reflujo) seguido por trietilamina (0.097ml) y la reacción se agitó bajo nitrógeno por 12 h. El solvente se removio bajo presión reducida con el producto resultante disuelto en DMSO y se purificó mediante HPLC (Columna Aguas Terra®), (gradiente, (amoniaco al 0.2%) acuoso al 75% /acetonitrilo disminuyendo hasta 5% por 10 min) para dar 1,1-dimetiletil[[4-(3,4 diclorofenoxi) [1,4'-bipiperidin]-1'-lyl]sulfonil]((1,2-dihidro-1-oxo-4-isoquinolinil)carbonil]-carbarnato. (MS [M+H]⁺ (ES⁺) 679/681).

1,1-Dimetiletil[[4-(3,4-diclorofenoxi) [1,4'-bipiperidin]-1'-il]sulfonil] ((1,2-dihidro-1-oxo-4-isoquinolinil)carbonil]-carbarnato se disolvió en diclorometano (10ml) seguido por la adición de ácido trifluoroacético (3ml) y se permitió agitar bajo nitrógeno por 12 h. El solvente se removio bajo presión reducida y el producto resultante se disolvió en DMSO y se purificó mediante HPLC (Columna Aguas Terra®), (gradiente, (amoniaco al 0.2%) acuoso al 90% /acetonitrilo disminuyendo hasta 5% por 10 min) para producir el compuesto del título (0.028g), p.f. 200°C, MS [M+H]⁺ (ES⁺) 579/581

NMR ¹H (399.98 MHz) δ (CD₃OD más 1 gota de NaOD) 1.58-1.69 (2H, m), 1.71-1.81 (2H, m), 1.92-2.05 (4H, m), 2.37-2.46 (1H, m), 2.48-2.56 (2H, m), 2.76-2.90 (4H, m), 3.84-3.90 (2H, m), 4.35-4.42 (1H, m), 6.88-6.90 (1H, m), 7.08 (1H, d), 7.30-7.34 (1H, m), 7.37 (1H, d), 7.49-7.54 (1H, m), 8.27-8.31 (1H, m), 8.44 (1H, s), 8.75 (1H, d).

Ejemplo 12^a

15/6/23
15/

N (Ciclohexilcarbonil)-4-(3,4-diclorofenoxi)-[1,4'-bipiperidina]-1'-sulfonamida (un ejemplo de un compuesto de formula (Ib)).

A una solución de 1,1-dimetiletil[[4-(3,4-diclorofenoxi) [1,4'-bipiperidin]-1'-il]sulfonil]-carbamato (Método L; 0.305g) en cloroformo se adicionó cloruro de ciclohexanocarboxilo (0.094ml), trietilamina (0.097ml) y dimetilaminopiridina (0.086g). La mezcla de reacción se calentó en un microondas CEM Discover a 300W por 5 segundos alcanzando una temperatura de 50°C; se desarrolló presión. El solvente se removió bajo presión reducida y el producto resultante se disolvió en DMSO y se purificó mediante HPLC (Columna Aguas Terra®), (gradiente, (amoníaco al 0.2%) acuoso al 90% /acetonitrilo disminuyendo hasta 5% por 10 min) para producir el compuesto del título (0.176g) como una espuma. MS [M+H]⁺ (ES⁺) 518/520

NMR ¹H (399.98 MHz) δ (CD₃OD) 1.10-1.38 (5H, m), 1.44-1.62 (3H, m), 1.65-1.76 (6H, m), 1.82-1.89 (2H, m), 1.90-1.98 (2H, m), 2.07-2.16 (1H, m), 2.41-2.57 (3H, m), 2.72-2.86 (4H, m), 3.74-3.80 (2H, m), 4.30-4.37 (1H, m), 6.78-6.81 (1H, m), 7.02 (1H, d), 7.28 (1H, d).

Ejemplo 13A

4-(3,4-Diclorofenoxi)-N(2-metil-1-oxopropil)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida (un ejemplo de un compuesto de formula (Ib)).

A una solución de 4-(3,4-diclorofenoxi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida (Método G; 0.408g) en diclorometano (5ml) se adicionó 2-metil-propanoil cloruro (0.126ml), trietilamina (0.167ml) y dimetilaminopiridina (0.147g). La reacción se calentó en un microondas CEM Discover a 50°C empleando 50W de potencia por 10 minutos. El solvente se removió bajo presión reducida y el producto resultante se disolvió en DMSO y se purificó mediante HPLC

787
152

(Columna Aguas Terra®), (gradiente, (acetato de amonio acuoso al 0.1%) acuoso al 90%/acetonitrilo disminuyendo hasta 5% por 10 min) para producir el compuesto del título (0.152g) como una espuma. MS [M+H]⁺ (ES⁺) 478/480

NMR ¹H (399.98 MHz) δ (CD₃OD) 1.30 (6H, d), 1.75-1.91 (2H, m), 1.97-2.11 (2H, m), 2.13-2.32 (4H, m), 2.65 (1H, septeto), 2.77-2.99 (3H, m), 3.02-3.12 (2H, m), 3.12-3.25 (2H, m), 4.04-4.15 (2H, m), 4.62-4.72 (1H, m), 7.09 (1H, dd), 7.31 (1H, d), 7.57 (1H, d).

Ejemplo 14A

4-(3,4-Diclorofenoxi)-N(2-fenilacetil)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida (un ejemplo de un compuesto de fórmula (Ib)).

A una solución de 4-(3,4-diclorofenoxi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida (Método G; 0.100g) en THF (2ml) se adicionó *ter*-butoxido de potasio (0.083g) seguido después de 1h por cloruro de fenilacetilo (0.097ml). Después de 12h el solvente se evaporó y el producto resultante se disolvió en metanol y se cargo sobre un cartucho Isolute® SCX el cual se lavo con metanol y se eluyó con amoniaco al 10% en metanol. El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en DMSO y se purificó mediante HPLC (Columna Aguas Terra®), (gradiente, (amoníaco al 0.2%) acuoso al 90%/acetonitrilo disminuyendo hasta 75% por 10 min) para producir el compuesto del título (0.01g).

MS [M+H]⁺ (ES⁺) 528/528, NMR ¹H (299.945 MHz) δ (CD₃OD más 1 gota de NaOD) 1.45-1.59 (2H, m), 1.70-1.89 (4H, m), 1.96-2.08 (2H, m), 2.23-2.35 (1H, m), 2.43-2.63 (4H, m), 2.77-2.88 (2H, m), 3.45 (2H, s), 3.66-3.75 (2H, m), 4.35-4.44 (1H, m), 6.88-6.94 (1H, m), 7.10-7.13 (1H, m), 7.14-7.30 (3H, m), 7.33-7.42 (3H, m)

188
155Ejemplo 15A

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)][1, 4'-bipiperidin]-1'-il] carbonil]-2-propansulfonamida (un ejemplo de un compuesto de formula (Ia)).

A una solución de 4-(3,4-diclorofenoxi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-carboxamida (Método H; 0.372g) en THF (5ml) se adicionó ter-butóxido de potasio (0.337g) seguido después de 1h por cloruro de 2-propansulfonilo (0.337ml). Después de 2h adicionales se adicionó cloruro de amonio acuoso y THF se evaporó para dejar salir un precipitado el cual fue recolectado. El precipitado se purificó mediante HPLC (Columna Aguas Xterra®), (gradiente, (amoniacal al 0.2%) acuoso al 95%/acetonitrilo disminuyendo hasta 50% por 10 min) para producir el compuesto del título (0.061g). MS [M+H]⁺ (ES⁺) 478/480

NMR ¹H(399.98 MHz) δ (CD₃OD más 1 gota de NaOD) 1.19 (6H, d), 1.23-1.37 (2H, m), 1.62-1.70 (2H, m), 1.71-1.78 (2H, m), 1.88-1.96 (2H, m), 2.34-2.47 (3H, m), 2.48 -2.60 (2H, m), 2.72-2.80 (2H, m), 3.38-3.46 (1H, m), 4.27-4.37 (3H, m), 6.79 (1H, dd), 6.99 (1H, d), 7.28 (1H, d).

Ejemplo 16A

Sal de sodio de 4-(3,4-Diclorofenoxi)-N[(4-metilfenil)sulfonil]-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida (un ejemplo de un compuesto de formula (Ie)).

4-(3,4-Diclorofenoxi)-[1,4'-bipiperidina]-1'-sulfonamida (Método L; 582mg), cloruro de toluensulfonilo (380mg) y DMAP (180mg) fueron combinados y disueltos en diclorometano (10ml). Se adicionó trietilamina (0.3ml), seguido después de 35min por una segunda porción de trietilamina (0.3ml). la solución se agito por 21h y luego se concentró. El residuo se trituró con metanol y luego THF para producir un sólido (0.65g). una porción del producto (0.34g) se disolvió en DMSO caliente (30ml). A esta solución se

186
156

adicionó hidróxido de sodio (1M, 6ml) seguido por agua (200ml). Se permitió enfriar la solución durante toda la noche y se recogió el compuesto del título (175mg). P.f. 242-243°C. MS [M+H]⁺ (ES⁺) 562/564

NMR ¹H (399.98 MHz) δ (DMSO) 1.27 (2H, qd), 1.51-1.60 (2H, m), 1.65 (2H, d), 1.88 1.94 (2H, m), 2.23 (1H, tt), 2.31 (3H, s), 2.32-2.43 (4H, m), 2.68-2.75 (2H, m), 3.33-3.38 (2H, m), 4.37-4.43 (1H, m), 6.98 (1H, dd), 7.18 (2H, d), 7.25 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.60 (2H, d)

Ejemplo 16B (un ejemplo de un compuesto de formula (Ie)) se preparó empleando una metodología similar a aquella del Ejemplo 16A y se requirió de cristalización después de la cromatografía.

Ejemplo	Compuesto	MS [M+H] ⁺ (ES ⁺)	¹ H NMR δ	m. P. f. °C
1B Solvente de recristalización DMSO	N-[[4-(3,4- diclorofenoxi)][1,4'- bipiperidin]-1'- il]carbonil]-4-metil- bencensulfonamida	526/528	(CD ₃ OD) 1.18 - 1.30 (m, 2H), 1.62 - 1.74 (m, 4H), 1.87 - 1.95 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.32 - 2.43 (m, 3H), 2.48 - 2.57 (m, 2H), 2.70 - 2.76 (m, 2H), 4.25 - 4.33 (m, 3H), 6.77 - 6.81 (m, 1H), 6.98 - 7.00 (m, 1H), 7.11 - 7.15 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.65 - 7.68 (m, 2H); 0.7ml(CD ₃ OD) mas 1 gota de NaOD (30% en D ₂ O)	228.1-228.6
1C	N-[[4-(2,4-dicloro-3- metilfenoxi)][1,4'- bipiperidin]-1'- il]carbonil]-4-metil- bencensulfonamida	540/542	(CD ₃ OD) 1.50 - 1.61 (m, 2H), 1.97 - 2.04 (m, 2H), 2.08 - 2.21 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.64 - 2.73 (m, 2H), 3.22 - 3.40 (m, 5H), 4.40 - 4.49 (m, 2H), 4.70 - 4.76 (m, 1H), 7.01 - 7.03 (m, 1H), 7.22 - 7.24 (m, 2H), 7.27 - 7.29 (m, 1H), 7.76 - 7.79 (m, 2H)	
1D Solvente de recristalización metanol	4-cloro-N-[[4-(3,4- diclorofenoxi)][1,4'- bipiperidin]-1'- il]carbonil]- bencensulfonamida	546/548/ 550	(CD ₃ OD) 1.18 - 1.28 (m, 2H), 1.61 - 1.75 (m, 4H), 1.87 - 1.94 (m, 2H), 2.33 - 2.43 (m, 3H), 2.47 - 2.58 (m, 2H), 2.70 - 2.77 (m, 2H), 4.25 - 4.32 (m, 3H), 6.78 - 6.80 (m, 1H), 6.99 - 7.00 (m, 1H), 7.27 - 7.34 (m, 3H), 7.74 - 7.77 (m, 2H); 0.7ml.of (CD ₃ OD mas 1 gota de NaOD)(30% in D ₂ O)	

1B	N-[4-(3,4-diclorofenoxi)]1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-metil-bencensulfonamida	526/528	(CD ₃ OD) 1.50 - 1.61 (m, 2H), 2.01 - 2.11 (m, 4H), 2.12 - 2.24 (m, 2H), 2.63 - 2.73 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 3.25 - 3.43 (m, 5H), 4.43 - 4.52 (m, 2H), 4.63 - 4.69 (m, 1H), 6.94 - 6.98 (m, 1H), 7.20 - 7.25 (m, 3H), 7.30 - 7.35 (m, 1H), 7.41 - 7.44 (m, 1H), 7.95 - 7.99 (m, 1H)	160-161
1F	N-[4-(3,4-diclorofenoxi)]1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-bencensulfonamida	512/514	(CD ₃ OD) 1.17 - 1.33 (m, 2H), 1.59 - 1.76 (m, 4H), 1.86 - 1.96 (m, 2H), 2.31 - 2.45 (m, 3H), 2.47 - 2.59 (m, 2H), 2.69 - 2.78 (m, 2H), 4.24 - 4.34 (m, 3H), 6.77 - 6.81 (m, 1H), 6.98 - 7.00 (m, 1H), 7.26 - 7.36 (m, 4H), 7.76 - 7.81 (m, 2H); mas 1 gota de NaOD al 30%	207-214
1G	N-[4-(4-cloro-2'-metilfenoxi)]1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencensulfonamida	506/508	(CD ₃ OD) 1.49 - 1.61 (m, 2H), 1.99 - 2.05 (m, 2H), 2.06 - 2.14 (m, 2H), 2.15 - 2.23 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.64 - 2.73 (m, 2H), 3.22 - 3.39 (m, 5H), 4.39 - 4.48 (m, 2H), 4.60 - 4.66 (m, 1H), 6.91 - 6.95 (m, 1H), 7.10 - 7.17 (m, 2H), 7.21 - 7.25 (m, 2H), 7.75 - 7.80 (m, 2H)	

1H	N-[(4-(3,4-diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-clorobenbensulfonamida	546/548	(CD ₃ OD) 1.17 - 1.36 (m, 2H), 1.59 - 1.76 (m, 4H), 1.85 - 1.97 (m, 2H), 2.31 - 2.45 (m, 3H), 2.47 - 2.59 (m, 2H), 2.68 - 2.78 (m, 2H), 4.24 - 4.37 (m, 3H), 6.76 - 6.81 (m, 1H), 6.98 - 7.00 (m, 1H), 7.21 - 7.36 (m, 4H), 7.94 - 8.01 (m, 1H); más 1 gota de NaOD (30% en D ₂ O)	
1H	N-[(4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-clorobenbensulfonamida	560/562/ 564	(CD ₃ OD) 1.19 - 1.31 (m, 2H), 1.68 - 1.79 (m, 4H), 1.84 - 1.93 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.37 - 2.46 (m, 3H), 2.48 - 2.58 (m, 2H), 2.71 - 2.79 (m, 2H), 4.24 - 4.34 (m, 2H), 4.35 - 4.41 (m, 1H), 6.83 - 6.87 (m, 1H), 7.14 - 7.17 (m, 1H), 7.30 - 7.33 (m, 2H), 7.74 - 7.77 (m, 2H) 1 gota de NaOD al 30% adicionado en D ₂ O	
1J	N-[(4-(3,4-diclorofenil)metil][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metilbenbensulfonamida	524/526	(CDCl ₃) 7.79 (3H, d), 7.32 (1H, d), 7.20 (2H, d), 7.13 (1H, d), 6.89 (1H, dd), 4.56 (2H, s), 3.55 (2H, d), 3.07 (1H, s), 2.62 (4H, s), 2.35 (5H, s), 2.02 (2H, d), 1.66 (7H, d)	147-172

1K	2-cloro-N-[[4-[(3,4-diclorofenil)metil]-1',4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-bencensulfonamida	544/546/ 548	(CD ₃ OD) 8.07 (1H, dd), 7.47 - 7.31 (5H, m), 7.09 (1H, dd), 2.91 (2H, d), 2.91 (2H, d), 2.59 (2H, t), 2.52 (2H, d), 2.43 - 2.34 (1H, m), 2.15 (2H, t), 1.77 (2H, d), 1.62 (2H, d), 1.57 - 1.44 (1H, m), 1.29 (4H, d)	212-239
1L	4-cloro-N-[[4-[(3,4-diclorofenil)metil]-1',4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-bencensulfonamida	542/544/ 546	(CD ₃ OD) 1.18 - 1.39 (4H, m), 1.46 - 1.59 (1H, m), 1.62 (2H, d), 1.77 (2H, d), 2.15 (2H, dd), 2.34 - 2.44 (1H, m), 2.49 - 2.65 (4H, m), 2.90 (2H, d), 4.34 (2H, s), 7.09 (1H, dd), 7.32 (1H, d), 7.38 - 7.43 (3H, m), 7.84 (2H, dt)	164-184
1M	N-[[4-[(5-cloro-2-piridinil)oxi]-1',4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencensulfonamida	493/495	(DMSO) 8.20 (1H, d), 7.81 (1H, dd), 7.67 (2H, d), 7.23 (2H, d), 6.87 (1H, d), 5.09 - 5.01 (1H, m), 4.16 (2H, d), 3.13 - 3.00 (1H, m), 2.94 - 2.77 (1H, m), 2.62 - 2.53 (5H, m), 2.33 (3H, s), 2.13 - 2.02 (2H, m), 1.85 - 1.75 (4H, m), 1.37 - 1.23 (2H, m)	

1N	2-cloro-N-[4-(2-cloro-4-fluorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil] bencensulfonamida	530/532	(CD ₃ OD) 1.44 - 1.56 (m, 2H), 1.90 - 1.97 (m, 2H), 1.98 - 2.15 (m, 4H), 2.56 - 2.66 (m, 2H), 3.20 - 3.40 (m, 5H), 4.35 - 4.46 (m, 2H), 4.54 - 4.64 (m, 1H), 6.93 - 6.99 (m, 1H), 7.07 - 7.11 (m, 1H), 7.14 - 7.17 (m, 1H), 7.24 - 7.35 (m, 3H), 7.99 - 8.02 (m, 1H)	
1O	N-[4-(2-cloro-4-fluorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencensulfonamida	510/512	(CD ₃ OD) 1.27 - 1.37 (m, 2H), 1.78 - 1.87 (m, 4H), 1.93 - 2.02 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.42 - 2.53 (m, 3H), 2.57 - 2.67 (m, 2H), 2.82 - 2.89 (m, 2H), 4.34 - 4.45 (m, 3H), 6.97 - 7.03 (m, 1H), 7.08 - 7.12 (m, 1H), 7.16 - 7.20 (m, 1H), 7.20 - 7.24 (m, 2H), 7.74 - 7.77 (m, 2H) 0.7 ml de CD ₃ OD más 1 gota de NaOD (30% en D ₂ O)	221-222
1P	N-[4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil] bencensulfonamida	BS+ 526/ 528	(CD ₃ OD) 1.42 - 1.53 (m, 2H), 1.89 - 1.95 (m, 2H), 2.01 - 2.09 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.55 - 2.65 (m, 2H), 3.17 - 3.34 (m, 5H), 4.32 - 4.41 (m, 2H), 4.61 - 4.67 (m, 1H), 6.91 - 6.94 (m, 1H), 7.20 - 7.22 (m, 1H), 7.30 - 7.37 (m, 3H), 7.78 - 7.82 (m, 2H)	

IQ	N-[4-(4-clorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencensulfonamida	492/494	(CD ₃ OD más 1 gota de NaOD) 1.27 - 1.39 (2H, m), 1.70 - 1.84 (4H, m), 1.96 - 2.04 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.40 - 2.51 (3H, m), 2.56 - 2.67 (2H, m), 2.79 - 2.87 (2H, m), 4.31 - 4.42 (3H, m), 6.89 (2H, d), 7.20 - 7.24 (4H, m), 7.76 (2H, d)	237-238
IR	N-[4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-metil-bencensulfonamida	540/542	(CD ₃ OD más 1 gota de NaOD) 1.27 - 1.41 (2H, m), 1.78 - 1.88 (4H, m), 1.93 - 2.02 (2H, m), 2.44 - 2.55 (3H, m), 2.44 (3H, s), 2.57 - 2.67 (2H, m), 2.66 (3H, s), 2.81 - 2.89 (2H, m), 4.35 - 4.51 (3H, m), 6.95 (1H, d), 7.19 - 7.34 (4H, m), 7.94 - 7.97 (1H, m)	
IS	N-[4-(2,4-dicloro-3-fluorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencensulfonamida		(CDCl ₃) 1.61 (2H, q), 2.07 (4H, t), 2.28 (2H, t), 2.38 (3H, s), 2.70 (2H, t), 2.93 - 3.05 (1H, m), 3.12 (2H, t), 3.18 - 3.28 (2H, m), 4.45 (2H, d), 4.60 - 4.67 (1H, m), 6.79 (1H, dd), 7.24 (2H, d), 7.30 (1H, d), 7.80 (2H, d)	

1T	N-[4-(4-cloro-2-metilfenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-metilbencensulfonamida	506/508	(CD ₃ OD) 1.40 - 1.55 (3H, m), 1.91 - 2.03 (6H, m), 2.13 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.56 - 2.64 (3H, m), 3.23 - 3.30 (3H, m), 4.34 - 4.44 (2H, m), 4.50 - 4.56 (1H, m), 6.80 (1H, d), 7.00 - 7.07 (2H, m), 7.11 - 7.16 (2H, m), 7.20 - 7.25 (1H, m), 7.84 - 7.88 (1H, m)	161
1U	2-cloro-N-[4-(4-cloro-2-metilfenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-	526/528	(CD ₃ OD) 1.51 - 1.64 (3H, m), 2.05 (5H, d), 2.71 (3H, t), 3.33 - 3.40 (4H, m), 4.44 - 4.56 (3H, m), 4.61 - 4.68 (2H, m), 6.94 (1H, d), 7.12 (1H, dd), 7.34 (1H, d), 7.35 (1H, d), 7.38 (1H, dd), 7.42 - 7.45 (1H, m), 8.09 (1H, dd)	164
1V	4-cloro-N-[4-(4-cloro-2-metilfenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-	526/528	(CD ₃ OD) 1.68 - 1.82 (2H, m), 2.09 - 2.15 (4H, m), 2.17 - 2.21 (3H, m), 2.37 - 2.48 (2H, m), 2.59 - 2.71 (2H, m), 2.99 - 3.14 (3H, m), 3.40 - 3.52 (2H, m), 4.49 - 4.63 (3H, m), 6.68 (1H, d), 7.07 - 7.16 (2H, m), 7.36 (2H, d), 7.88 (2H, d)	160

1W	N-[4-(2,4-diclorofenoxi)]-1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencensulfonamida	526/528	(CD ₃ OD más 1 gota de NaOD) 1.27 - 1.40 (2H, m), 1.77 - 1.88 (4H, m), 1.94 - 2.03 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.42 - 2.55 (3H, m), 2.56 - 2.68 (2H, m), 2.80 - 2.88 (2H, m), 4.33 - 4.44 (2H, m), 4.45 - 4.52 (1H, m), 7.08 (1H, d), 7.21 - 7.25 (3H, m), 7.38 (1H, d), 7.76 (2H, d)	
1X	N-[4-(3-clorofenoxi)]-1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencensulfonamida	492/494	(CD ₃ OD más 1 gota de NaOD) 1.30 (2H, q), 1.71 - 1.83 (4H, m), 1.94 - 2.04 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.40 - 2.50 (3H, m), 2.56 - 2.68 (2H, m), 2.75 - 2.83 (2H, m), 4.32 - 4.43 (3H, m), 6.81 - 6.89 (3H, m), 7.22 (1H, t), 7.22 (2H, d), 7.76 (2H, d)	172-178
1Y	2-cloro-N-[4-(3-clorofenoxi)]-1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-	512/514	(CD ₃ OD más 1 gota de NaOD) 1.30 - 1.43 (2H, m), 1.72 - 1.86 (4H, m), 1.97 - 2.03 (2H, m), 2.42 - 2.53 (3H, m), 2.58 - 2.67 (2H, m), 2.80 - 2.87 (2H, m), 4.35 - 4.46 (3H, m), 6.85 - 6.94 (3H, m), 7.22 (1H, t), 7.32 - 7.46 (3H, m), 8.08 (1H, dd)	180-186

1Z	N-[4-(3,4-clorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-bencensulfonamida	478/480	(CD ₃ OD más 1 gota de NaOD) 1.26 - 1.41 (2H, m), 1.69 - 1.85 (4H, m), 1.95 - 2.04 (2H, m), 2.41 - 2.53 (3H, m), 2.57 - 2.68 (2H, m), 2.79 - 2.88 (2H, m), 4.34 - 4.46 (3H, m), 6.83 - 6.94 (3H, m), 7.22 (1H, dt), 7.39 - 7.46 (3H, m), 7.87-7.89 (2H, m)	197-206
1AA	2-cloro-N-[4-(3-cloro-2-cloro-2-metilfenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-bencensulfonamida	526/528	(CD ₃ OD más 1 gota de NaOD) 1.32 - 1.43 (2H, m), 1.76 - 1.86 (4H, m), 1.95 - 2.04 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.46 - 2.55 (3H, m), 2.59 - 2.69 (2H, m), 2.79 - 2.87 (2H, m), 4.35 - 4.48 (3H, m), 6.88 (1H, d), 6.93 (1H, d), 7.08 (1H, t), 7.32 - 7.45 (3H, m), 8.08 (1H, dd)	223-234
1AB	N-[4-(2-cloro-4-fluorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-metil-bencensulfonamida	510/512	(DMSO) 1.17 - 1.46 (2H, m), 1.65 - 2.16 (8H, m), 2.57 (3H, s), 2.77 - 3.85 (6H, m), 4.12 - 4.32 (2H, m), 7.12 - 7.34 (5H, m), 7.46 (1H, dd), 7.78 (1H, d)	164-165

1AC	2-cloro-N-[[4-(2,4-dicloro-3-fluorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-bensensulfonamida	564/566/568	(DMSO) 1.20 - 1.50 (2H, m), 1.69 - 2.30 (7H, m), 2.88 - 3.60 (8H, m), 4.17 - 4.40 (1H, m), 7.10 - 7.27 (1H, m), 7.27 - 7.44 (3H, m), 7.57 (1H, t), 7.83 - 7.98 (1H, m)	172-173
1AD	4-cloro-N-[[4-(2,4-dicloro-3-fluorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-bensensulfonamida	564/566/568	(DMSO) 1.21 - 1.48 (2H, m), 1.64 - 2.25 (6H, m), 2.88 - 3.40 (9H, m), 4.10 - 4.41 (1H, m), 7.18 (1H, dd), 7.43 (2H, d), 7.56 (1H, t), 7.67 - 7.85 (2H, d)	167-168
1AB	N-[[4-(2,4-dicloro-3-fluorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-metilbensensulfonamida	544/546	(DMSO) 1.21 - 1.42 (2H, m), 1.62 - 2.17 (6H, m), 2.55 (3H, s), 2.75 - 3.24 (7H, m), 4.09 - 4.35 (2H, m), 4.60 - 4.87 (1H, m), 7.13 - 7.24 (3H, m), 7.28 - 7.37 (1H, m), 7.55 (1H, t), 7.80 (1H, d)	151-152

1AF	2-cloro-N-[[4-(4-clorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-bencensulfonamida	512/514	(DMSO) 1.23 - 1.53 (2H, m), 1.62 - 2.39 (7H, m), 2.92 - 3.68 (6H, m), 4.13 - 4.44 (2H, m), 4.44 - 4.91 (1H, m), 6.95 - 7.17 (2H, m), 7.30 - 7.45 (5H, m), 7.82 - 8.01 (1H, m)	182-183
1AH	4-cloro-N-[[4-(4-clorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-bencensulfonamida	512/514	(DMSO) 1.11 - 1.37 (3H, m), 1.47 - 2.20 (7H, m), 2.55 - 3.24 (6H, m), 4.04 - 4.64 (2H, m), 7.00 (2H, d), 7.32 (2H, d), 7.39 (2H, dt), 7.72 (2H, dt)	249-250
1AI	N-[[4-(4-clorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-metilbencensulfonamida	492/494	(DMSO) 1.14 - 1.43 (2H, m), 1.64 - 2.16 (6H, m), 2.55 (3H, s), 2.77 - 3.52 (7H, m), 4.15 - 4.32 (2H, m), 4.42 - 4.71 (1H, m), 7.02 (2H, d), 7.12 - 7.25 (2H, m), 7.25 - 7.39 (3H, m), 7.78 (1H, d)	153-154

1AJ	2-cloro-N-[4-(2,4-diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-bencensulfonamida	546/548/550	(DMSO) 1.22 - 1.49 (2H, m), 1.65 - 2.27 (6H, m), 2.94 - 3.62 (8H, m), 4.15 - 4.43 (2H, m), 7.20 - 7.47 (5H, m), 7.62 (1H, s), 7.83 - 8.02 (1H, m)	162-163
1AK	4-cloro-N-[4-(2,4-diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-bencensulfonamida	546/548/550	(DMSO) 1.14 - 1.50 (2H, m), 1.66 - 2.23 (6H, m), 2.83 - 3.48 (9H, m), 4.19 - 4.31 (1H, m), 7.29 (2H, d), 7.36 - 7.45 (2H, m), 7.61 (1H, d), 7.68 - 7.88 (2H, m)	169-170
1AL	N-[4-(2,4-diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-metil-bencensulfonamida	526/528	(CD ₃ OD) 1.73 - 2.06 (6H, m), 2.42 - 2.63 (6H, m), 2.66 (3H, s), 2.78 - 2.92 (3H, m), 4.35 - 4.54 (3H, m), 7.08 (1H, d), 7.19 - 7.26 (3H, m), 7.28 - 7.34 (1H, m), 7.39 (1H, d), 7.91 - 8.02 (1H, m)	165-166

1AM	2-cloro-N-[[4-(3,4-difluorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-bencensulfonamida	514/516	(DMSO) 1.28 - 1.47 (2H, m), 1.59 - 2.40 (6H, m), 2.90 - 3.60 (7H, m), 4.16 - 4.42 (2H, m), 4.44 - 4.92 (1H, m), 6.77 - 6.92 (1H, m), 7.07 - 7.45 (5H, m), 7.81 - 7.98 (1H, m)	165-166
1AN	N-[[4-(3,4-difluorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-metil-bencensulfonamida	494	(DMSO) 1.20 - 1.48 (2H, m), 1.56 - 2.27 (6H, m), 2.55 (3H, s), 2.86 - 3.57 (8H, m), 4.04 - 4.64 (2H, m), 6.77 - 6.90 (1H, m), 7.11 - 7.46 (5H, m), 7.75 - 7.88 (1H, d)	147-148
1AO	N-[[4-(3,4-difluorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencensulfonamida	494	(DMSO) 1.18 - 1.44 (2H, m), 1.57 - 2.20 (6H, m), 2.53 (3H, s), 2.63 - 3.53 (7H, m), 4.11 - 4.23 (2H, m), 4.38 - 4.67 (1H, m), 6.78 - 6.85 (1H, m), 7.09 - 7.18 (1H, m), 7.22 (2H, d), 7.34 (1H, dd), 7.67 (2H, d)	140-141

1AP	N-[4-(3-cloro-2-metilfenoxi)]1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencensulfonamida	506/508	(CD ₃ OD más 1 gota de NaOD) 1.23 - 1.36 (2H, m), 1.80 (4H, d), 1.93 - 2.03 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.42 - 2.52 (3H, m), 2.58 - 2.67 (2H, m), 2.73 - 2.80 (2H, m), 4.33 - 4.45 (3H, m), 6.84 (1H, d), 6.90 (1H, d), 7.08 (1H, t), 7.21 (2H, d), 7.76 (2H, d)	206-210
1AQ	N-[4-(3-cloro-2-metilfenoxi)]1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-bencensulfonamida	492/494	(CD ₃ OD más 1 gota de NaOD) 1.28 - 1.45 (2H, m), 1.79 - 1.89 (4H, m), 1.97 - 2.08 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.42 - 2.70 (5H, m), 2.79 - 2.89 (2H, m), 4.37 - 4.48 (3H, m), 6.89 (1H, d), 6.94 (1H, d), 7.09 (1H, td), 7.39 - 7.47 (3H, m), 7.87 - 7.92 (2H, m)	173-186
1AR	3-cloro-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)]1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-bencensulfonamida	546/548/550	(CD ₃ OD) 1.23 - 1.44 (4H, m), 1.70 - 1.87 (4H, m), 1.99 (2H, s), 2.49 (2H, d), 2.56 - 2.70 (1H, m), 2.83 (2H, s), 4.38 (3H, s), 6.88 (1H, dd), 7.09 (1H, d), 7.33 - 7.45 (3H, m), 7.79 (1H, dd), 7.88 (1H, d)	145-155

121

1AS	N-[[4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-fluorobenzenosulfonamida	544/546	(CD ₃ OD) 1.58 (2H, td), 2.00 - 2.08 (2H, m), 2.16 (4H, d), 2.46 (3H, s), 2.70 (2H, t), 3.32 - 3.46 (4H, m), 4.46 (2H, d), 4.58 (1H, s), 4.74 (1H, s), 7.03 (1H, d), 7.14 (2H, t), 7.30 (1H, d), 7.88 - 7.94 (2H, m)	147-169
1AT	2-cloro-N-[[4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-benzenosulfonamida	560/562/564	(CD ₃ OD más 1 gota de NaOD) 1.28 - 1.45 (2H, m), 1.77 - 1.88 (4H, m), 1.94 - 2.02 (2H, m), 2.45 (3H, s), 2.46 - 2.56 (3H, m), 2.58 - 2.68 (2H, m), 2.82 - 2.89 (2H, m), 4.36 - 4.51 (3H, m), 6.95 (1H, d), 7.25 (1H, d), 7.32 - 7.44 (3H, m), 8.08 - 8.11 (1H, m)	216
1AU	N-[[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metilbenzenosulfonamida	540/2	(CD ₃ OD más 1 gota de NaOD) 1.28 - 1.41 (2H, m), 1.76 - 1.85 (4H, m), 1.96 - 2.05 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.43 - 2.56 (3H, m), 2.57 - 2.67 (2H, m), 2.77 - 2.85 (2H, m), 4.34 - 4.47 (3H, m), 6.91 (1H, d), 7.22 (2H, d), 7.27 (1H, d), 7.76 (2H, d)	195-200

22

172

85

175

1AV	2-cloro-N-[[4-(3,4-dicloro-2-metilfenossi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-bencensulfonamida	560/562/564		171
2B	3-ciano-N-[[4-(3,4-diclorofenossi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-bencensulfonamida	537/539	(CD ₃ OD) 1.27 - 1.40 (m, 2H), 1.70 - 1.85 (m, 4H), 1.96 - 2.04 (m, 2H), 2.43 - 2.53 (m, 3H), 2.56 - 2.69 (m, 2H), 2.79 - 2.86 (m, 2H), 4.33 - 4.42 (m, 3H), 6.86 - 6.90 (m, 1H), 7.07 - 7.09 (m, 1H), 7.36 - 7.39 (m, 1H), 7.59 - 7.64 (m, 1H), 7.78 - 7.81 (m, 1H), 8.13 - 8.16 (m, 1H), 8.21 - 8.22 (m, 1H); plus 1 drop of NaOD, 30% in D ₂ O	
2C	N-[[4-(3,4-diclorofenossi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-3-(trifluorometil)-bencensulfonamida	580/582	(CD ₃ OD) 1.40 - 1.53 (m, 2H), 1.91 - 1.97 (m, 4H), 2.01 - 2.16 (m, 2H), 2.55 - 2.65 (m, 2H), 3.17 - 3.36 (m, 5H), 4.33 - 4.42 (m, 2H), 4.55 - 4.62 (m, 1H), 6.84 - 6.89 (m, 1H), 7.11 - 7.13 (m, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.51 - 7.56 (m, 1H), 7.63 - 7.67 (m, 1H), 8.02 - 8.05 (m, 1H), 8.09 (s, 1H)	170-180

2D	N-[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil-4-metoxi-bencensulfonamida	542/544	(CD ₃ OD más 1 gota de NaOD) 1.28 - 1.40 (2H, m), 1.70 - 1.84 (4H, m), 1.96 - 2.04 (2H, m), 2.42 - 2.53 (3H, m), 2.56 - 2.66 (2H, m), 2.78 - 2.86 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.34 - 4.42 (3H, m), 6.87 - 6.90 (1H, m), 6.91 - 6.95 (2H, m), 7.09 (1H, d), 7.37 (1H, d), 7.79 - 7.83 (2H, m)	
2B	N-[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil-2,4,5-trifluoro-bencensulfonamida	566/568	CD ₃ OD más 1 gota de NaOD) 1.28 - 1.43 (2H, m), 1.70 - 1.85 (4H, m), 1.96 - 2.05 (2H, m), 2.43 - 2.54 (3H, m), 2.57 - 2.69 (2H, m), 2.80 - 2.88 (2H, m), 4.33 - 4.43 (3H, m), 6.88 (1H, dd), 7.09 (1H, d), 7.20 (1H, ddd), 7.37 (1H, d), 7.79 (1H, ddd)	223-228
2F	N-[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil-2,5-difluoro-bencensulfonamida	548/550	(CD ₃ OD) 1.51 - 1.63 (2H, m), 2.00 - 2.09 (4H, m), 2.09 - 2.27 (3H, m), 2.65 - 2.76 (2H, m), 3.32 - 3.46 (4H, m), 4.41 - 4.54 (2H, m), 4.63 - 4.73 (1H, m), 6.97 (1H, dd), 7.12 - 7.24 (3H, m), 7.43 (1H, d), 7.59 - 7.63 (1H, m)	212-222

2G	N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)]1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-(dimetilamino)-bencensulfonamida	555/557	(CD ₃ OD máis 1 gota de NaOD) 1.25 - 1.34 (2H, m), 1.66 - 1.77 (4H, m), 1.94 - 2.02 (2H, m), 2.39 - 2.47 (3H, m), 2.52 - 2.61 (2H, m), 2.75 - 2.83 (2H, m), 2.97 (6H, s), 4.31 - 4.43 (3H, m), 6.67 - 6.70 (2H, m), 6.93 (1H, dd), 7.14 (1H, d), 7.42 (1H, d), 7.64 - 7.68 (2H, m)	194-196
2H	N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)]1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-metoxi-bencensulfonamida	542/544	(CD ₃ OD) 1.28 - 1.41 (2H, m), 1.71 - 1.84 (4H, m), 1.96 - 2.04 (2H, m), 2.42 - 2.53 (3H, m), 2.57 - 2.66 (2H, m), 2.80 - 2.87 (2H, m), 3.89 (3H, s), 4.35 - 4.44 (3H, m), 6.88 (1H, dd), 6.94 - 6.99 (1H, m), 7.05 - 7.10 (2H, m), 7.37 (1H, d), 7.40 - 7.44 (1H, m), 7.87 (1H, dd)	215-218
2I	4-bromo-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)]1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-bencensulfonamida	590/592/594		220-223

2J	3,5-dicloro-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-bencensulfonamida	580/582/584		
2K	Methyl 2-[[[4-(3,4-dichlorophenoxy)][1,4'-bipiperidin]-1'-yl]carbonyl]amino]sulfonyl]-benzoate	570/572		
2L	2-bromo-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-bencensulfonamida	590/592/594		

2M	5-cloro-N-[[4-(3,4-diclorofenossi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-tiofensulfonamida	552/554/556		
2N	4,5-dicloro-N-[[4-(3,4-diclorofenossi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-tiofensulfonamida	586/588/590		
2O	4-cloro-N-[[4-(3,4-diclorofenossi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2,5-dimetil-bencensulfonamida	574/576/578		

2P	2,5-dicloro-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-3-tiofensulfonamida	586/588/590		
2Q	N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-(trifluorometoxi)-bensensulfonamida	596/598		
2R	4-bromo-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-tiofensulfonamida	596/598/600		

178

289

2S	N-[4-(3,4-diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-(trifluorometoxi)-bencensulfonamida	596/598		
2T	5-cloro-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2,4-difluoro-bencensulfonamida	582/584/586		
2U	4-cloro-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2,5-difluoro-bencensulfonamida	582/584/586		

2V	3-cloro-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-5-fluoro-2-metil-bencensulfonamida	578/580/582		
2X	N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2,6-dimetil-bencensulfonamida	540/542		CD ₃ OD más 1 gota de NaOD] 1.53 (2H, dd), 1.98 - 2.24 (7H, m), 2.63 - 2.74 (2H, m), 2.72 (6H, s), 3.20 - 3.39 (4H, m), 4.43 (2H, d), 4.63 - 4.69 (1H, m), 6.96 (1H, dd), 7.05 (2H, d), 7.14 (1H, dd), 7.21 (1H, d), 7.42 (1H, d)
2Y	N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-(dimetilamino)-bencensulfonamida	555/557		CD ₃ OD más 1 gota de NaOD] 1.27 - 1.42 (2H, m), 1.70 - 1.86 (4H, m), 1.96 - 2.05 (2H, m), 2.41 - 2.54 (3H, m), 2.57 - 2.67 (2H, m), 2.73 (6H, s), 2.80 - 2.88 (2H, m), 4.35 - 4.47 (3H, m), 6.88 (1H, dd), 7.08 - 7.14 (2H, m), 7.30 - 7.43 (3H, m), 7.98 (1H, dd)

2Z	N-[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil-4-(etilamino)-bensensulfonamida	555/557	(DMSO) 1.15 (3H, t), 1.20 - 1.28 (2H, m), 1.53 - 1.63 (2H, m), 1.65 - 1.72 (2H, m), 1.88 - 1.96 (2H, m), 2.37 - 2.47 (3H, m), 2.57 - 2.68 (2H, m), 2.70 - 2.79 (2H, m), 3.08 (2H, dt), 3.94 - 4.01 (2H, m), 4.39 - 4.47 (1H, m), 6.38 - 6.43 (1H, m), 6.53 - 6.58 (2H, m), 6.97 (1H, m), 7.25 (1H, d), 7.48 - 7.51 (1H, m), 7.53 - 7.57 (2H, m)	
5B	N-benzoil-4-(4-cloro-2-metilfenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida	492/494	(CD ₃ OD) 1.57 - 1.73 (m, 2H), 1.75 - 1.88 (m, 2H), 1.90 - 2.07 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.37 - 2.49 (m, 1H), 2.50 - 2.61 (m, 2H), 2.73 - 2.91 (m, 4H), 3.80 - 3.90 (m, 2H), 4.36 - 4.45 (m, 1H), 6.87 - 6.91 (m, 1H), 7.07 - 7.13 (m, 2H), 7.32 - 7.46 (m, 3H), 8.04 (d, 2H); más 1 gota de NaOD (30% en D ₂ O)	237-238
5C	N-benzoil-4-[(3,4-diclorofenil)metil]-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida	510/512	(CD ₃ OD) 8.00 (2H, dt), 7.43 - 7.37 (2H, m), 7.36 - 7.29 (3H, m), 7.09 (1H, dd), 3.81 (2H, d), 2.94 (2H, d), 2.74 (2H, t), 2.53 (2H, d), 2.35 (1H, t), 2.18 (2H, t), 1.89 (3H, s), 1.67 - 1.48 (5H, m), 1.33 - 1.21 (2H, m)	193-196

5D	N-benzoil-4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)-1,4'-bipiperidin-1'-sulfonamida	526/528	(CD ₃ OD más 1 gota de NaOD) 1.58 - 1.70 (2H, m), 1.76 - 1.86 (2H, m), 1.90 - 1.96 (2H, m), 1.97 - 2.05 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.38 - 2.47 (1H, m), 2.51 - 2.58 (2H, m), 2.74 - 2.88 (4H, m), 3.81 - 3.87 (2H, m), 4.40 - 4.47 (1H, m), 6.91 (1H, d), 7.27 (1H, d), 7.31 - 7.36 (2H, m), 7.38 - 7.43 (1H, m), 8.00 - 8.03 (2H, m)	198-199
5B	N-benzoil-4-(2,4-diclorofenoxi)-1,4'-bipiperidin-1'-sulfonamida	512/514	(CD ₃ OD más 1 gota de NaOD) 1.58 - 1.70 (2H, m), 1.79 - 1.88 (2H, m), 1.90 - 2.04 (4H, m), 2.38 - 2.47 (1H, m), 2.51 - 2.58 (2H, m), 2.74 - 2.82 (2H, m), 2.84 - 2.92 (2H, m), 3.81 - 3.87 (2H, m), 4.45 - 4.52 (1H, m), 7.08 (1H, d), 7.23 (1H, dd), 7.31 - 7.36 (2H, m), 7.39 - 7.43 (2H, m), 8.00 - 8.03 (2H, m)	233-235
6B	trans N-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil] carbonil]-2-metil-bencensulfonamida	525/527	(CD ₃ OD) 1.33 (4H, d), 1.66 - 1.79 (2H, m), 1.83 - 2.12 (7H, m), 2.25 - 2.37 (1H, m), 2.50 (2H, s), 2.64 (3H, s), 2.78 - 2.89 (2H, m), 4.32 - 4.40 (1H, m), 6.87 (1H, dd), 7.08 (1H, d), 7.22 (2H, d), 7.30 - 7.34 (1H, m), 7.36 (1H, d), 7.98 (1H, d)	

6C	<i>trans</i> N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-2-metoxi-bencensulfonamida	541/543	(CD ₃ OD) 1.27 - 1.45 (4H, m), 1.70 - 1.81 (2H, m), 1.85 - 2.19 (7H, m), 2.24 - 2.39 (1H, m), 2.45 - 2.58 (2H, m), 2.80 - 2.91 (2H, m), 3.89 (3H, s), 4.33 - 4.44 (1H, m), 6.85 - 7.13 (4H, m), 7.35 - 7.50 (2H, m), 7.87 - 7.92 (1H, m)	
6D	<i>trans</i> N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-2,6-dimetil-bencensulfonamida	539/541	(CD ₃ OD) 1.34 (4H, d), 1.64 - 1.80 (2H, m), 1.85 - 2.14 (7H, m), 2.25 - 2.37 (1H, m), 2.45 - 2.57 (2H, m), 2.73 (6H, s), 2.80 - 2.90 (2H, m), 4.32 - 4.41 (1H, m), 6.85 - 6.92 (1H, m), 7.00 - 7.21 (4H, m), 7.38 (1H, d)	
6E	<i>trans</i> N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-4-metil-benzensulfonamida	525/527/529	(CD ₃ OD més 1 gota de NaOD) 1.26 - 1.41 (4H, m), 1.72 - 1.82 (2H, m), 1.88 - 2.13 (7H, m), 2.28 - 2.37 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.53 (2H, s), 2.86 (2H, s), 4.40 (1H, s), 6.90 (1H, dd), 7.11 (1H, d), 7.27 (2H, d), 7.39 (1H, d), 7.79 (2H, d);	

6F	<i>trans</i> N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]- bencensulfonamida	511/513/515	(CD ₃ OD más 1 gota de NaOD) 5.78 (1H, d), 6.99 (1H, d), 7.27 (1H, d), 7.30 - 7.38 (3H, m), 7.76 - 7.83 (2H, m) of aromatic region only	
6G	<i>trans</i> N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-4-(dimetilamino)- bencensulfonamida	554/556/558	(CD ₃ OD más 1 gota de NaOD) 1.27 - 1.46 (4H, m), 1.71 - 1.85 (2H, m), 1.88 - 2.12 (7H, m), 2.31 - 2.40 (1H, m), 2.53 (2H, t), 2.86 (2H, d), 3.03 (6H, s), 4.36 - 4.45 (1H, m), 6.73 (2H, d), 6.91 (1H, dd), 7.11 (1H, d), 7.40 (1H, d), 7.74 (2H, d)	
8B	N-(3-cianobenzil)- 4-(3,4-diclorofenoxi)-[1,4'-bipiperidin]-1'- sulfonamida	537/539	(DMSO) 1.55 - 1.80 (4H, m), 1.92 - 2.18 (6H, m), 2.63 - 2.75 (2H, m), 3.00 - 3.26 (4H, m), 3.59 - 3.77 (2H, m), 6.96 - 7.11 (1H, m), 7.29 - 7.41 (1H, m), 7.44 - 7.63 (2H, m), 7.85 (1H, d), 8.21 (2H, dt)	254-255

8C	4-(3,4-diclorofenoxi)- N-(4-fluorobenzoi)- [1,4'-bipiperidin]-1'- sulfonamida	530/532	(DMSO) 1.55 - 1.80 (3H, m), 1.92 - 2.18 (6H, m), 2.63 - 2.75 (2H, m), 3.00 - 3.26 (4H, m), 3.59 - 3.77 (2H, m) 3.59 - 3.78 (1H, m), 6.89 - 7.24 (3H, m), 7.33 (1H, s), 7.53 (1H, d), 7.96 (2H, dd)	141-143
8D	4-(3,4-diclorofenoxi)- N-[3- (metilsulfoni)benzoi]- [1,4'-bipiperidin]-1'- sulfonamida	590/592	(DMSO) 1.46 - 2.20 (10H, m), 2.62 - 2.80 (6H, m), 3.24 (3H, s), 3.66 - 3.76 (2H, m), 7.04 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.54 (1H, d), 7.62 (1H, t), 7.95 (1H, d), 8.23 (1H, dt), 8.42 (1H, t)	244-246
8E	4-(4-cloro-2- metilfenoxi)-N-[3- (metilsulfoni)benzoi]- [1,4'-bipiperidin]-1'- sulfonamida	570/572	(DMSO) 1.51 - 1.79 (4H, m), 1.91 - 2.24 (8H, m), 2.64 - 2.75 (3H, m), 3.20 (3H, s), 3.66 - 3.75 (2H, m), 4.43 - 4.81 (1H, m), 6.98 - 7.05 (1H, m), 7.19 (1H, dd), 7.24 (1H, d), 7.62 (1H, t), 7.94 (1H, d), 8.23 (1H, dt), 8.42 (1H, t)	235-236

8F	N-(2-clorobenzil)- 4-(3,4- diclorofenoxi)-[1,4'- bipiperidin]-1'- sulfonamida	546/548/550	(DMSO) 1.44 - 1.73 (4H, m), 1.86 - 2.17 (6H, m), 2.63 - 2.77 (2H, m), 3.03 - 3.16 (4H, m), 3.64 - 3.72 (2H, m), 7.03 (1H, d), 7.32 - 7.42 (3H, m), 7.54 (1H, d), 7.92 (2H, dt)	187-188
8G	N-(4-clorobenzil)- 4-(3,4- diclorofenoxi)-[1,4'- bipeperidin]-1'- sulfonamida	546/548/550	(DMSO) 0.92 - 2.22 (11H, m), 2.57 - 2.78 (6H, m), 3.63 - 3.77 (1H, m), 7.03 (1H, d), 7.31 - 7.41 (3H, m), 7.54 (1H, d), 7.92 (2H, dd)	156-157
8H	N-(4-clorobenzil)- 4-(4-cloro-2- metilfenoxi)-[1,4'- bipiperidin]-1'- sulfonamida	526/528	(DMSO) 1.02 - 1.61 (4H, m), 1.63 - 2.03 (3H, m), 2.13 - 2.19 (2H, m), 2.52 (3H, s), 2.56 - 2.69 (3H, m), 2.97 - 3.14 (4H, m), 3.52 - 3.78 (2H, m), 7.00 (1H, d), 7.16 (1H, dd), 7.22 (1H, d), 7.32 - 7.39 (2H, m), 7.91 (2H, dt)	138-139

9B	4-(3,4-diclorofenoxi)-N- (2-metoxibenzoi)-[1,4'- bipiperidin]-1'- sulfonamida	542/544	(DMSO) 0.95 - 1.31 (3H, m), 1.31 - 1.96 (6H, m), 2.24 (3H, s), 2.57 - 2.75 (7H, m), 3.55 - 3.73 (2H, m), 6.95 - 7.05 (2H, m), 7.13 (1H, d), 7.26 (1H, d), 7.47 (3H, dd)	202-203
9C	4-(3,4- diclorofenoxi)-N- (4-metoxibenzoi)- [1,4'-bipiperidina]-1'- sulfanomida	542/544	(DMSO) 1.40 - 2.19 (6H, m), 2.70 - 2.89 (5H, m), 2.95 - 3.13 (2H, m), 3.68 - 3.79 (4H, m), 3.87 (3H, s), 4.43 - 4.66 (1H, m), 6.95 (2H, d), 7.01 (1H, dd), 7.30 (1H, d), 7.52 (1H, d), 7.90 (2H, dd)	142-143
10B	Sal sodica de N-[4-(3,4- diclorofenoxi)][1,4'- bipiperidin]-1'- il[carbonil]-2- metilbensensulfona	526/528	(DMSO) 1.16 (2H, qd), 1.50 - 1.61 (4H, m), 1.87 - 1.94 (2H, m), 2.28 - 2.46 (5H, m), 2.69 - 2.75 (2H, m), 4.18 - 4.27 (2H, m), 4.39 (1H, septet), 6.97 (1H, dd), 7.11 (2H, d), 7.20 (1H, dd), 7.25 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.74 (1H, d)	

10C	Sal sódica de N-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]benzenasulfonamida	512/514	(DMSO) 1.16 (2H, qd), 1.49 - 1.62 (4H, m), 1.87 - 1.94 (2H, m), 2.27 - 2.46 (5H, m), 2.69 - 2.75 (2H, m), 4.17 - 4.26 (2H, m), 4.39 (1H, septet), 6.97 (1H, dd), 7.25 (1H, d), 7.29 - 7.33 (3H, m), 7.48 (1H, d), 7.69 - 7.72 (2H, m)	
10D	Sal sódica de N-[4-(4-cloro-2-metilpiperoxi)-1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]4-metilbenzenasulfonamida	506/508	(DMSO) 1.10 - 1.21 (2H, m), 1.54 - 1.65 (4H, m), 1.83 - 1.91 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.12 (3H, d), 2.30 - 2.46 (5H, m), 2.65 - 2.72 (2H, m), 4.20 (2H, d), 4.32 - 4.39 (1H, m), 6.97 (1H, d), 7.10 (2H, d), 7.13 (1H, dd), 7.19 (1H, dd), 7.58 (2H, d)	
16B	4-(3,4-diclorofenoxi)-N-[4-((1,1-dimetil-4-fenil)sulfonil]-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida	604/606/608		274-276. Recristalizado de DMSO-metanol

Las preparaciones de ciertos intermediarios son presentadas a continuación

Método A

[1,4']Bipiperidinil-4-ol

éster ter-butilo del ácido 4-Oxo-piperidin-1-carboxílico (20g) y 4-hidroxipiperidina (6.7g) se agitaron juntos en dicloroetano (200ml) con ácido acético (4ml) a TA por 30 minutos. Posteriormente se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (23g) y la mezcla se agitó a TA durante toda la noche. La mezcla se evaporó hasta sequedad y el residuo se tomo en agua, se extrajo con dietil éter (3x 200ml), la porción acuosa se basificó hasta pH 9-10 y se extrajo con diclorometano (3x 200ml). Los extractos de diclorometano se combinaron, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron para dejar un aceite (19g). El aceite se disolvió en metanol (300ml) y se trato con ácido clorhídrico concentrado (5ml). La mezcla se agito durante toda la noche y luego se evaporó hasta sequedad para producir el compuesto del título como la sal clorhidrato (15g).

NMR ¹H (400MHz, DMSO-D₆) δ 1.6-2.4 (m, 9H), 2.8-3.5 (m, 8H), 3.62 (m, 1H), 3.95 (s, 1H), 9.29 y 9.059 (bs, 2H), 10.9 y 11.09 (bs, 1H).

Método B

4-(3,4-Diclorofenoxi)piperidina

Etapas a: ter-Butil 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidincarboxilato

Dietil azodicarboxilato (41.0ml) se adicionó a una solución de trifenilfosfina (62.9g) en tetrahidrofurano (800ml) a 0°C. Después de 15 minutos se adicionó 3,4-diclorofenol (39.1g), después de 15 minutos adicionales se

1892

agregó gota a gota ter-butil 4-hidroxi-1-piperidincarboxilato (48.3g) en tetrahidrofurano (400ml) durante 30 min. La solución se agito a temperatura ambiente por 16 horas y se concentro hasta un volumen pequeño. La purificación por cromatografía (acetato de etilo:iso-hexano 95:5) produjo el compuesto del sub-título como un aceite (61.3g).

MS: APCI(+ve): 246/248 (M-BOC+2H)

Etapa b: 4-(3,4-Diclorofenoxi)piperidina

El producto de la etapa a se disolvió en diclorometano (600ml) y se adicionó ácido trifluoroacético (300ml). Después de 24 horas a temperatura ambiente la solución se evaporó y la goma resultante se trituró bajo éter para producir el producto del sub-título como un sólido (36.6g). La base libre se liberó mediante la adición de NaOH acuoso (2M) y la extracción con acetato de etilo seguido por evaporación del solvente para producir el compuesto del título como una goma (25g).

NMR¹H: δ (CDCl₃) 1.77 (1H, br s), 2.05-2.26 (4H, m), 3.20-3.49 (4H, m), 4.61 (1H, s), 6.69-7.52 (3H, m).

Método C

4-(3,4-Diclorofenoxi)-[1,4']bipiperidina

Etapa a: éster ter-Butil del ácido 4-(3,4-diclorofenoxi)-1-bipiperidinil-1'-carboxílico

4-(3,4-Diclorofenoxi)piperidina (1.5 g) se disolvió en 1,2-dicloroetano (21ml). Se adicionó 1-Boc-4-piperidona (1.21g) seguido por NaBH(OAc)₃ (1.81g) y ácido acético (0.37g). Después de 18 horas a temperatura ambiente se adicionaron solución de NaOH acuoso (1M) y dietil éter. El producto se extrajo con dietil éter, los extractos orgánicos se secaron con MgSO₄ y se

1903

concentraron. La purificación por cromatografía (diclorometano:metanol 92:8) produjo el compuesto del sub-título (197g; MS: APCI(+ve): 429/431 (M+H)).

Etapas b: 4-(3,4-Diclorofenoxi)-[1,4']bipiperidina

El producto de la etapa a se disolvió en diclorometano (30ml) y se adicionó ácido trifluoroacético (15ml). Después de 4 horas a temperatura ambiente la solución se evaporó y la goma resultante se trituró bajo éter para producir la sal trifluoroacetato del producto del sub-título como un sólido (1.15g). La base libre se liberó mediante la adición de NaOH acuoso (2M) y la extracción con acetato de etilo seguido por evaporación del solvente para producir el compuesto del subtítulo como un sólido (0.68g).

NMR¹H: δ (CDCl₃) 1.38-1.51 (2H, m), 1.74-2.02 (6H, m), 2.38-2.50 (3H, m), 2.56-2.61 (2H, m), 2.79-2.86 (2H, m), 3.14-3.18 (2H, m), 4.22-4.28 (1H, m), 6.73-7.32 (3H, m).

Los siguientes intermediarios se prepararon de manera similar al Método C:

	MS: (M+H)
4-(4-cloro-2-metilfenoxi)-1,4'-bipiperidina	309/311
4-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-1,4'-bipiperidina	313/315
4-(3,4-diflorofenoxi)-1,4'-bipiperidina	297
4-(2,4-diclorofenoxi)-1,4'-bipiperidina	329/331
4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)-1,4'-bipiperidina	343/345
4-[(3,4-Dicloro-2-metilfenoxi)-1,4'-bipiperidina	343/345
¹ 4-[3,4-diclorofenil]metil]-1,4'-bipiperidina	327/329
² 2-([1,4'-bipiperidin]-4-iloxi)-5-cloro-piridina	³

1 para el material de partida ver DE19837386

2 para material de partida ver WO 00/12478

3 NMR ¹H (399.978MHz, CDCl₃) δ 1.44 (2H, qd), 1.74-1.86 (5H, m), 2.01-2.07 (2H, m), 2.38-2.42 (1H, m), 2.44-2.50 (2H, m), 2.60 (2H, td), 2.82-2.87 (2H, m), 3.15 (2H, d), 4.98 (1H, septeto), 6.66 (1H, d), 7.50 (1H, dd), 8.06 (1H, d).

19/1
794

Método D

4-(3-Cloro-4-fluoro-fenoxi)-piperidina

DEAD (0.43ml) se adicionó a una solución de trifenilfosfina (0.72g), 3-cloro-4-fluorofenol (0.403g) y éster ter-butil del ácido 4-hidroxi-piperidina-1-carboxílico (0.5g) en THF a TA. La mezcla resultante se agito durante toda la noche, se adicionó HCl en dioxano (2ml de 4M) y la mezcla se agitó a TA durante toda la noche. Posteriormente la mezcla se evaporó hasta sequedad y se adicionó trietilamina (5ml). La mezcla se evaporó y el residuo se disolvió en metanol (10ml), se colocó sobre un cartucho SCX (Varian, 10g, cartucho SCX disponible de International Sorbent Technology Isolute® Flash SCX-2) y se eluyó: primero con metanol y luego con NH3 al 10% en metanol. Las fracciones básicas se combinaron y se evaporaron para producir el producto como un aceite (0.6g).

NMR¹H (299.946 MHz, DMSO-D6) δ 1.34-1.46 (2H, m), 1.83-1.91 (2H, m), 2.53-2.59 (2H, m), 2.87-2.96 (2H, m), 3.22-3.39 (1H, m), 4.39 (1H, septeto), 6.92-6.98 (1H, m), 7.17-7.20 (1H, m), 7.30 (1H, t).

Los siguientes intermediarios se prepararon en una manera similar al Método D:

	MS: (M+H)
4-(4-cloro-2-metil-fenoxi)-piperidina.	226/228
4- (4-cloro-3-fluoro-fenoxi)-piperidina	230/232
4- (4-cloro-2-metoxi-fenoxi)-piperidina	242/244
4- (4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-piperidina	226
4- (4-metoxi-fenoxi)-piperidina	208
4-p-tolyloxi-piperidina	192
4- (4-cloro-3-metil-fenoxi)-piperidina	226/228
4- (4-cloro-fenoxi)-piperidina	212/214

195
192

4- (4-fluoro-fenoxi)-piperidina	196
4-(2, 4-dicloro-fenoxi)-piperidina	246/248
4- (2-cloro-4-fluoro-fenoxi)-piperidina	230/232
4- (2, 4-difluoro-fenoxi)-piperidina	214
4- (4-cloro-2-fluoro-fenoxi)-piperidina	230/232
4- (4-fluoro-2-metil-fenoxi)-piperidina	210
4- (4-cloro-2, 6-dimetil-fenoxi)-piperidina	240/242
4- (2, 3-dicloro-fenoxi) –piperidina	246/248
4-(2,5-dicloro-fenoxi)-piperidina	246/248
4- (2-cloro-4-metil-fenoxi)-piperidina	226/228
4- (2-cloro-5-metil-fenoxi)-piperidina	226/228
1- [3-metil-4- (piperidin-4-yloxi)-fenil]-etanona	234
4- (2-cloro-6-metil-fenoxi)-piperidina	226/228
4- (4-cloro-2-etil-fenoxi)-piperidina	240/242
7- (piperidin-4-iloxi)-quinolina	229
4- (2-tert-butyl-fenoxi)-piperidina	234
4- (indan-5-iloxi)-piperidina	218
4- (4-cloro-2-ciclohexil-fenoxi)-piperidina	294/296
5-cloro-2- (piperidin-4-iloxi)-benzamida	255/257
4- (4-cloro-2-isoxazol-5-il-fenoxi)-piperidina	279/281
4- (5-cloro-2-metil-fenoxi)-piperidina	226/228
4-fenoxi-piperidina	178
4- (2,4-dicloro-6-metil-fenoxi)-piperidina	260/262
4- (3-cloro-4-metil-fenoxi)-piperidina	226/228
5-cloro-2- (piperidin-4-iloxi)-benzonitrilo	237/239
4- (2, 4-dicloro-3-metil-fenoxi)-piperidina	260/262
4- (2-etil-4-fluoro-fenoxi)-piperidina	224
4- (4-metanosulfonil-fenoxi)-piperidina	297
4- (3, 4-dicloro-2-metilfenoxi)-piperidina	260/262

Método E

clorhidrato de 4-(3, 4-Diclorofenoxi)-4'-metil-1'4'-bipiperidina

193

a) 1,1-Dimetiletil 4'-ciano-4-(3,4-diclorofenoxi)-[1,4'-bipiperidina]-1'-carboxilato 4-(3, 4-Diclorofenoxipiperidina) (Método B etapa b; 500mg) se disolvió in dicloroetano (2ml) con 1-Boc-4-piperidona (446 mg). Se adicionó Titanio teraisopropoxido (0. 85ml) y la mezcla se agitó durante la noche. El solvente se evaporó y se adicionó tolueno (5ml) seguido de cianuro de dietilaluminio (3ml de solución en tolueno 1M). La mezcla se agitó por 3h, luego se adicionó acetato de etilo (5ml) seguido de agua (0. 5ml), la mezcla se agitó por 2 horas adicionales. La mezcla se filtró a través de un filtro de papel GF y se evaporó para proporcionar el compuesto del subtítulo (912 mg; MS [M+H] + (APCI+) 454/456).

NMR ¹H (399.98 MHz, CD3OD) δ 1.36 (s, 9H), 1.57-1.77 (m, 4H), 1.90-1.99 (m, 2H), 2.04-2.12 (m, 2H), 2.44-2.52 (m, 2H), 2.77-2.87 (m, 2H), 3.02-3.13 (m, 2H), 3.82 (dt, 2H), 4.31-4.40 (m, 1H), 6.81 (dd, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.29 (d, 1H).

b) 4-(3,4-diclorofenoxi)-4'-metil-[1,4'-bipiperidina]-1-carboxilato de 1,1-dimetilo

Se disolvió 4'-ciano-4-(3,4-diclorofenoxi)-[1,4'-bipiperidina]-1'-carboxilato de 1,1-dimetilo (100mg) en THF (6ml). Se adicionó bromuro de metil magnesio (3M en eter, 220μl) se adicionó y la mezcla se agitó at RT por 2h. Se adicionó más bromuro de metil magnesio (220 μl) y la solución se agitó por 60 horas adicionales

Se adicionó solución de carbonato de potasio (acuoso saturado) y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó, filtró y evaporó para proporcionar el compuesto del subtítulo (100 mg; MS[M+H] + (APCI+) 443/445).

NMR¹H (299.945 MHz, CD3OD) δ 1.01 (s, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.69-1.84 (m, 4H), 1.97-2.08 (m, 2H), 2.42-2.52 (m, 2H), 2.81-2.92 (m, 2H), 3.36-3.42 (m,

19/4/22

2H), 3.45, 3.57 (m, 2H), 3.62-3.89 (m, 2H), 4.32-4.41 (m, 1H), 6.89 (dd, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.38 (d, 1H).

c) Clorhidrato de 4-(3, 4-diclorofenoxi)-4'-metil-1, 4'-bipiperidina

se disolvió 4-(3,4-diclorofenoxi)-4'-metil-[1,4'-bipiperidina]-1'-carboxilato de 1,1-Dimetiletilo (100 mg) en etanol (5ml). Se adicionó cloruro de hidrógeno (2ml de 4M en dioxano) y la solución se agitó durante la noche. Se adicionó mas solución de cloruro de hidrógeno (2ml) y la mezcla se agitó por 2 horas adicionales. los solventes se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (95mg; MS[M+H] + (APCI+) 343/345)

Método F

trans 4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]-ciclohexanecarboxilato de sodio

a) 4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]-ciclohexanecarboxilato de etilo

Se combinaron 4-(3,4-Diclorofenoxi)piperidina (Método B, 1.44g), 4-oxociclohexanecarboxilato (1.0 g) y ácido acético (0.34ml) en THF 10 ml y la solución se enfrió en hielo. Se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (1.45g) y la mezcla se agitó durante la noche y se dejó hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se virió en una solución saturada de bicarbonato de sodio agitada. La mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces, las fases orgánicas se lavaron con salmuera, secaron, filtraron y evaporaron. El residuo se purificó en un cartucho SCX (International Sorbent Technology Isolute® Flash SCX-2), se lavó con metanol y luego el producto se eluyó con amoníaco 0.7 M en metanol. La purificación adicional por cromatografía (silica, 90: 9: 1 DCM: metanol: trietilamine) proporcionó el compuesto del subtítulo (1.59 g ; MS [M+H] + (APCI+) 400/402) como una mezcla de isómeros cis/trans

19B
195

NMR¹H (399.98 MHz, CD30D) δ 1.23 (t), 1.25 (t), 1.28-1.59 (m), 1.70-1.81 (m), 1.96-2.07 (m), 2.17-2.27 (m), 2.32-2.40 (m), 2.45-2.56 (m), 2.58-2.61 (m), 2.80 - 2.89 (m), 3.30 (quintet), 4.10 (q), 4.14 (q), 4.34-4.40 (m), 6.88 (dd), 6.88 (dd), 7.09 (d), 7.09 (d), 7.37 (d), 7.37 (d).

b) trans 4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]-ciclohexancarboxilato de sodio.

4- [4- (3, 4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]-ciclohexancarboxilato de etilo (0.97g) se adicionó a solución de etóxido de sodio en etanol (preparado a partir de sodio (1.28g) y etanol (100ml)). La solución se calentó hasta reflujo durante la noche. Ácido acético se adicionó y el solvente se evaporó. Se adicionaron Acetato de etilo, agua y hidróxido de sodio al residuo y se formó un sólido blanco insoluble, que se recolectó por filtración y secó al vacío para proporcionar el compuesto del subtítulo (469 mg; MS[M-Na]-(APCI-) 370/372) que contenía acetato de sodio

NMR¹H (399.98MHz, CD30D) δ 1.27-1.38 (m, 2H), 1.46 (q, 2H), 1.72-1.81 (m, 2H), 1.95-2.09 (m, 7H), 2.40 (t, 1H), 2.55 (td, 2H), 2.84-2.91 (m, 2H), 4.39 (septet, 1H), 6.89 (dd, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.37 (d, 1H).

Método G

4-(3, 4-Diclorofenoxi)-1, 4'-bipiperidinal-1'-sulfonamida

Se agitaron 4- (3, 4-Diclorofenoxi)-1, 4'-bipiperidina (5g, 0.0152 mol) y sulfamida (1.45g, 0.0152 mol) junto con dioxano (150ml) a reflujo por 24 horas. La mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente, se evaporó hasta sequedad y el residuo se trituró con éter para proporcionar el compuesto del título como un sólido tan (5g; MS APCI 409/411(M+H))

NMR¹H (399.98 MHz, DMSO) δ 1.38-2.03 (m, 6H), 2.25-2.45 (m, 6H), 2.66-2.84 (m, 3H), 3.41-3.53 (m, 2H), 4.35-4.47 (m, 1H), 6.31-6.45 (m, 2H), 6.91-7.03 (m, 1H), 7.18-7.31 (m, 1H), 7.43-7.55 (m, 1H).

Método H

4-(34-Diclorofenoxi)-[1,4'-bipiperidin-1'-carboxamida

4- (3, 4-Diclorofenoxi)-1, 4'-bipiperidina (2. 0g) se disolvió en ácido acético glacial (0. 608ml), la solución se diluyó con agua (6ml) y se adicionó con agitación a una solución de cianuro de sodio (0.395g) en agua tibia (3ml). La reacción se dejó en reposo por 30 mins. Se adicionó hidróxido de sodio 2M hasta que se tornó alcalina El precipitado resultante se recolectó y se lavó con diclorometano y luego se secó para proporcionar el compuesto del título (1.3g; ES+ 372/374).

NMR¹H (399. 98 MHz, DMSO) δ 1.20-1.31 (m, 2H), 1.51-1.61 (m, 2H), 1.62- 1.69 (m, 2H), 1.88-1.95 (m, 2H), 2.32-2.44 (m, 3H), 2.55-2.64 (m, 2H), 2.70-2.77 (m, 2H), 3.92-3.99 (m, 2H), 4.37-4.44 (m, 1H), 5.86 (s, 2H), 6.95-6.99 (m, 1H), 7.24-7.25 (m, 1H), 7.49 (d, 1H).

Método I

2,4-Dicloro-3-fluorofenol

a) N, N-Dietil-4-cloro-3-fluorofenil carbamato

Una solución de 4-cloro-3-fluorofenol (26.9g) y cloruro de dietilcarbamoilo (25g) en piridina (100ml) se calentó hasta 100 C por 12 h y luego se dejó enfriar. Se adicionó agua (100ml) y el producto se extrajo con dietileter/pentano (1: 1) (50mbx2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl (2M, 70ml), NaOH (2M, 75ml) y secó (MgSO), filtró y evaporó para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite (37.7g), NMR¹H δ

266
192

(CDCl₃) 1.18-1.26 (6H, m), 3.35-3.44 (4H, m), 6.90 (1H, ddd), 6.99-7.02 (1H, m), 7.35 (1H, t)

b) N,N-Dietil-2,4-dicloro-3-fluorofenil carbamato

A una solución de N,N-dietil-4-cloro-3-fluorofenil carbamato (15g) en THF (100ml) y TMEDA (9.7ml) a -90 C se adicionó secBuLi (1.3M, 49.5ml) mientras se mantenía la temperatura entre -80 C y -90 C. La mezcla se agitó a -80 C por 2h. Se adicionó 1,1,1,2,2,2-Hexacloroetano (17.39g) como solución en THF (50ml). Durante este período la reacción se dejó calentar hasta 0°C. Se adicionó agua (50ml) y el producto se extrajo con pentano. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se filtraron. La evaporación del solvente y la purificación por HPLC (Aguas Terra (D columna) (gradiente (25% MeCN/NH₃ (aq) (0.1%) hasta 95% MeCN//NH₃ (ac) (0.1%)) proporcionó el compuesto del subtítulo como un aceite (9.3g).

NMR¹H δ (CDCl₃) 1.19-1.32 (6h, m), 3.36-3.51 (4H, m), 7.03 (1H, dq), 7.26-7.33 (1H, m).

2,4-Dicloro-3-fluorofenol

Se disolvió N,N-Dietil-2,4-dicloro-3-fluorofenilcarbamato (8.14g) en THF (17ml). Se adicionó gota a gota, una solución de hidruro de aluminio y litio (33ml de 1M en THF) y la solución resultante se agitó durante la noche. Se adicionó etanol seguido de ácido clorhídrico (2M, 17ml). La suspensión resultante se filtró y el sólido se lavó con éter. Se separaron las fases, La fase acuosa se extrajo tres veces con éter y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtró y evaporó para proporcionar el compuesto del título (3.4 g).

NMR¹H δ (CD₃OD) 6.65 (1H, dd), 7.11 (1H, t).

Método J2,6-Dimetil-benzensulfonamida

A una solución de 2, 6-dimetil-bencenol (2ml) en agua (20ml), se introdujo cloro gaseoso durante 15 minutos, que resultó en la precipitación de un sólido naranja. La reacción se dejó en agitación en un frasco tapado por 60 minutos adicionales. Se adicionó un exceso de solución de amoníaco (0.88 g) y la mezcla se dejó en agitación por 12h. La reacción se evaporó hasta retirar el amoníaco y luego se filtró. El sólido se lavó con agua, seguido de isohexano para proporcionar el compuesto del título. MS [M-H]⁻ (ES⁻) 184

NMR¹H δ (DMSO) 2.59 (6H, s), 7.18 (2H, d), 7.27 (2H, s), 7.30 (1H, t).

Método KÁcido trans 4-[4-(3,4-Diclorofenoxi)-1-piperidinil]-1-ciclohexancarboxílico

a) trans 4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]-ciclohexancarboxilato de etilo

4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]-ciclohexancarboxilato de etilo (Método F, etapa a, 0.97g) se adicionó a una solución de etóxido de sodio preparado a partir de sodio (1.28g) y etanol (100ml). La solución resultante se calentó bajo reflujo por 18h. Ácido acético (0.1 ml) se adicionó y el solvente se evaporó. Se adicionaron acetato de etilo, agua e hidróxido de sodio al residuo y se separó. La fase acuosa se extrajo dos veces con mezclas de acetato de etilo-metanol y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con (MgSO₄), se filtraron y evaporaron para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite. MS [M+H]⁺ + (APCI⁺) 400/402 NMR¹H del isómero principal (proporción cal 3.5:1) δ (acetona) 1.20 (3H, t), 1.27-1.46 (4H, m), 1.57 - 1.71 (3H, m), 1.84-1.90 (2H, m), 1.95-2.02 (4H, m), 2.15-2.23 (1H, m), 2.27-

2.41 (2H, m), 2.46 (2H, ddd), 4.06 (2H, q), 4.40 (1H, septet), 6.95 (1H, dd), 7.15 (1H, d), 7.43 (1H, d).

b) Ácido trans 4-[4-(3,4-Diclorofenoxi)-1-piperidini]-ciclohexancarboxílico trans 4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidini]-ciclohexancarboxilato de etilo (0.8g) se disolvió en t-BuOH (180ml) a 38 C. A ésta se adicionó polvo de Candia rugosa lipasa (3g), se agitó por 30 minutos, luego se adicionó agua (20ml) durante 4 h. La mezcla luego se agitó por 48h y se filtró. La enzima se lavó con 9:1 t-BuOH/agua (2 x20ml) y el filtrado se evaporó. Se adicionó acetato de etilo al residuo y luego se decantó. El sólido resultante se disolvió en metanol/DMSO y se purificó por HPLC (Aguas XTerra@ dilución de la muestra en la columna, gradiente (5% MeCN/NH₃ (ac) (0.2%) hasta 40% MeCN//NH₃ (ac (0.2%)) que proporcionó el compuesto del título (0.44g) como un sólido blanco. P.f.167-168°C; MS [M+H] + (ES+) 372/374 NMR ¹H δ (DMSO) 1.19-1.36 (4H, m), 1.50-1.59 (2H, m), 1.78 (2H, d), 1.87-1.96 (4H, m), 2.09 (1H, td), 2.24-2.32 (1H, m), 2.38 (2H, td), 2.72 (2H, dt), 4.39 (1H, septet), 6.97 (1 H, dd), 7.24 (1H, d), 7.49 (1H, d).

Método L

[4-(3,4-diclorofenoxi)-1,4'-bipiperidin-1'-ilsulfonilcarbarnato de 1,1-dimetiletilo

Se adicionó tert-Butanol (0.48ml) en diclorometano (2ml) a una solución de clorosulfonilisocianato (0.43 ml) en diclorometano (5ml) se agitó a 0°C. La solución resultante luego se adicionó a una solución de 4-(3,4-diclorofenoxi)-1,4'-bipiperidina (1.6g) y trietilamina (0.77ml) en diclorometano (20ml) a 0°C. Luego de agitar a 0°C por 2h, la mezcla de reacción se lavó con ácido clorhídrico 0.1 M (30ml), se secó (MgSO₄) y evaporó. El residuo se trituró con

dietileter (20ml) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (1.9g)

NMR¹H δ (DMSO) 1.44 (9H, s), 1.64-1.77 (2H, m), 1.94-2.08 (2H, m), 2.15-2.27 (4H, m), 2.86 (2H, t), 3.03-3.18 (2H, m), 3.28-3.53 (3H, m), 3.76 (2H, d), 4.59-4.81 (1H, m), 6.99-7.11 (1H, m), 7.33-7.39 (1H, m), 7.52-7.58 (1H, m)

EJEMPLO 17

Análisis Farmacológico: Ensayo de flujo de Calcio [Ca²⁺]_i

Eosinófilos humanos

Se aislaron eosinófilos humanos a partir sangre periférica anticoagulada con EDTA como se describe de manera previa (Hansel y otros., *J. Immunol. Methods*, 1991, 145, 105-110). Las células se resuspendieron (5x10⁶ ml⁻¹) y se cargaron con 5μM FLUO-3/AM + F127 plurónico 2.2 μl/ml (Molecular Probes (sondas moleculares)) en una solución baja de potasio (LKS; NaCl 118 mM, MgSO₄ 0.8 mM, glucosa 5.5 mM, Na₂CO₃ 8.5mM, KCl 5mM, HEPES 20mM, CaCl₂ 1.8mM, BSA 0.1%, pH 7.4) por una hora a temperatura ambiente. Luego de cargadas, las células se centrifugaron a 200g por 5 min y se resuspendieron en LKS a 2.5x 10⁶ ml⁻¹. Se transfirieron luego las células a placas FLIPr de 96 pozos (Placas de Poli-D-Lisina de Becton Dickinson pre-incubadas con 5μM de fibronectina por dos horas) a 25μl/pozo. Las placas se centrifugaron a 200g por 5 min y las células se lavaron dos veces con LKS (200 μl; temperatura ambiente).

Se predisolvió un compuesto de los Ejemplos en DMSO y se adicionó a una concentración final de 0.1 % (v/v) DMSO. Los ensayos comenzaron por la adición de una concentración A₅₀ de eotaxina y el incremento momentáneo el fluorescencia de fluor-3 (I_{Ex} =490nm y I_{Em} = 520nm) se monitoreó mediante el

2011

uso de FLIPR (Fluorometric Imaging Plate Reader, Molecular Devices, Sunnyvale, U.S.A.).

Se encontró que los compuestos de los Ejemplos son antagonistas, si el incremento en la fluorescencia inducida por la eotaxina (un agonista selectivo de CCR3) se inhibía de una manera dependiente a la concentración. La concentración del antagonista que se requiere para inhibir la fluorescencia del 50% se puede usar para determinar la IC_{50} para el antagonista en el receptor CCR3.

Quimiotaxis de eosinófilo humano

Se aislaron eosinófilos humanos de sangre periférica anticoagulada con EDTA, como se describe de manera previa (Hansel y otros., *J. Immunol. Methods*, 1991, 145, 105-110). Las células se resuspendieron a 10×10^6 ml⁻¹ en RPMI que contenía 200 IU/ml de penicilina, 200 µg/ml de sulfato de estreptomicina y suplemento con 10% HIFCS, a temperatura ambiente.

Los eosinófilos (700 µl) se preincubaron por 15 minutos a 37°C con 7 µl de cada vehículo o compuesto (concentración final requerida de 100x en 10% DMSO). Las placas de quimiotaxis (ChemoTx, 3µm pore, Neuroprobe) se cargaron mediante la adición de 28 µl de una concentración de eotaxina 0.1 hasta 100nM (un agonista selectivo de CCR3 durante este rango de concentración) que contenía una concentración de un compuesto de acuerdo con los Ejemplos o con el solvente en los pozos inferiores de la placa de quimiotaxis. Luego se colocó el filtro sobre los pozos y se adicionó 25 µl suspensión de eosinófilos hasta la parte superior del filtro. La placa se incubó

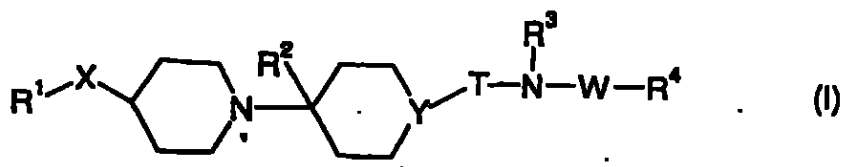
por 1 hora a 37°C en un incubador humidificado con una atmósfera de 95% de aire/5% de CO₂ para permitir la quimiotaxis.

Se aspiró cuidadosamente de la parte de encima del filtró, el medio que contenía las células que no migraron y se desechó. El filtro se lavó con solución amortiguadora salina de fosfato (PBS) que contenía 5 mM de EDTA para retirar cualquier célula adherida. Se peletizaron las células que habían migrado a través del filtro mediante centrifugación (300xg por 5 minutos a temperatura ambiente) y se retiró el filtró. El sobrenadante se transfirió a cada pozo de la placa de 96 pozos (Costar). Las células peletizadas se lizaron por la adición de 28 µl de PBS que contenía 0.5% de Tritonx100, seguido de dos ciclos de congelación/descongelación. Luego las células lizadas se adicionaron al sobrenadante. Se cuantificó el número de eosinófilos migrados de acuerdo con el método de Strath y otros., *J. Immunol. Methods*, 1985, 83, 209 mediante la medición de la actividad de la peroxidasa de los eosinófilos en el sobrenadante.

Se encontró que los compuestos de los Ejemplos son antagonistas de la eotaxina mediante la quimiotaxis de eosinófilos de humano, si la respuesta de concentración a la eotaxina se desplaza hacia la derecha de la curva de control. Se calculó la medida de la concentración de eotaxina requerida para proporcionar el 50% de quimiotaxis en presencia o ausencia de compuestos capaces de afinidad aparente de los compuestos en CCR3.

206
37**REIVINDICACIONES**

1. Un compuesto de formula (I):



en donde:

T es C(O) o S(O)₂;

W es C(O) o S(O)₂;

X es CH₂, O o NH;

Y es CR⁵ o N;

R¹ es arilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

R² es hidrógeno o alquiloC₁₋₈;

R³ es hidrógeno o alquiloC₁₋₈ opcionalmente sustituido;

R⁴ es alquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

R⁵ es hidrógeno o alquiloC₁₋₈;

en donde las mitades aril y heterociclil precedentes están opcionalmente sustituidas por: halógeno, ciano, nitro, hidroxil, oxo, S(O)_pR²⁵, OC(O)NR⁶R⁷, NR⁸R⁹, NR¹⁰C(O)R¹¹, NR¹²C(O)NR¹³R¹⁴, S(O)₂NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁷S(O)₂R¹⁸, C(O)NR¹⁹R²⁰, C(O)R²¹, CO₂R²², NR²³CO₂R²⁴, alquiloC₁₋₈, CF₃, alcoxiC₁₋₈alquilo (C₁₋₈), alcoxiC₁₋₈, OCF₃, alcoxiC₁₋₈ alcoxi(C₁₋₈), alquiltioC₁₋₈, alquenciloC₂₋₈, alquenciloC₂₋₈, cicloalquiloC₃₋₁₀ (así mismo opcionalmente sustituido por alquiloC₁₋₄ u oxo), metilenedioxi, difluorometilenedioxi, fenil, fenilalquil (C₁₋₄), fenoxi, feniltio, fenil alcoxi(C₁₋₄), heteroaril, heteroaril alquil(C₁₋₄), heteroariloxi o heteroarilalcoxi (C₁₋₄); en donde cualquiera de las mitades fenil y heteroaril

2047

inmediatamente anteriores están opcionalmente sustituidas con halógeno, hidroxilo, nitro, $S(O)_q(\text{alquiloC}_{1-4})$, $S(O)_2NH_2$, ciano, alquiloC_{1-4} , alcoxiC_{1-4} , $C(O)NH_2$, $C(O)NH(\text{alquiloC}_{1-4})$, CO_2H , $CO_2(\text{alquiloC}_{1-4})$, $NHC(O)(\text{alquiloC}_{1-4})$, $NHS(O)_2(\text{alquiloC}_{1-4})$, $C(O)(\text{alquiloC}_{1-4})$, CF_3 u OCF_3 ;

p y q son independientemente 0, 1 o 2;

$R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}$, y R^{23} son independientemente, hidrógeno, alquiloC_{1-6} (opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo o cicloalquilo C_{3-10}), $CH_2(\text{alquenoC}_{2-6})$, fenilo (opcionalmente sustituido así mismo por halógeno, hidroxilo, nitro, NH_2 , $NH(\text{alquiloC}_{1-4})$, $N(\text{alquiloC}_{1-4})_2$, $S(O)_2(\text{alquiloC}_{1-4})$, $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NH(\text{alquiloC}_{1-4})$, $S(O)_2N(\text{alquiloC}_{1-4})_2$, ciano, alquiloC_{1-4} , alcoxiC_{1-4} , $C(O)NH_2$, $C(O)NH(\text{alquiloC}_{1-4})$, CO_2H , $CO_2(\text{alquiloC}_{1-4})$, $NHC(O)(\text{alquiloC}_{1-4})$, $NHS(O)_2(\text{alquiloC}_{1-4})$, $C(O)(\text{alquiloC}_{1-4})$, CF_3 u OCF_3) o heterocíclico (opcionalmente sustituido a sí mismo por halógeno, hidroxilo, nitro, NH_2 , $NH(\text{alquiloC}_{1-4})$, $N(\text{alquiloC}_{1-4})_2$, $S(O)_2(\text{alquiloC}_{1-4})$, $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NH(\text{alquiloC}_{1-4})$, $S(O)_2N(\text{alquiloC}_{1-4})_2$, ciano, alquiloC_{1-4} , alcoxiC_{1-4} , $C(O)NH_2$, $C(O)NH(\text{alquiloC}_{1-4})$, $C(O)N(\text{alquiloC}_{1-4})_2$, CO_2H , $CO_2(\text{alquiloC}_{1-4})$, $NHC(O)(\text{alquiloC}_{1-4})$, $NHS(O)_2(\text{alquiloC}_{1-4})$, $C(O)(\text{alquiloC}_{1-4})$, CF_3 u OCF_3);

alternativamente NR^6R^7 , NR^8R^9 , $NR^{13}R^{14}$, $NR^{15}R^{16}$, $NR^{19}R^{20}$ o $N(\text{alquiloC}_{1-4})_2$ pueden, independientemente, formar un anillo heterocíclico de 4-7 miembros, azetidina, pirrolidina, piperidina, azepina, 1,4-morfolina o 1,4-piperazina, el último opcionalmente sustituido por alquiloC_{1-4} sobre el nitrógeno distal;

R^{25}, R^{18} y R^{24} son, independientemente, alquiloC_{1-6} (opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo o cicloalquilo C_{3-10}), $CH_2(\text{alquenoC}_{2-6})$, fenilo (opcionalmente sustituido así mismo por halógeno, hidroxilo, nitro, NH_2 , $NH(\text{alquiloC}_{1-4})$, $N(\text{alquiloC}_{1-4})_2$ (y estos grupos alquiloC_{1-4} se pueden unir para

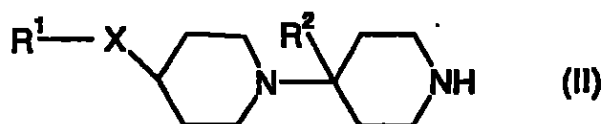
formar un anillo como se describió para R_6 y R_7 anteriormente), $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4}), $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NH$ (alquilo C_{1-4}), $S(O)_2N$ (alquilo C_{1-4})₂ (y estos grupos alquilo se pueden unir para formar un anillo como se describió para R^6 y R^7 anteriormente), ciano, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_{1-4} , $C(O)NH_2$, $C(O)NH$ (alquilo C_{1-4}), $C(O)N$ (alquilo C_{1-4})₂ (y estos grupos alquilo se pueden unir para formar un anillo como se describió para R_6 y R_7 anteriormente), CO_2H , CO_2 (alquilo C_{1-4}), $NHC(O)$ (alquilo C_{1-4}), $NHS(O)_2$ (alquilo C_{1-4}), $C(O)$ (alquilo C_{1-4}), CF_3 u OCF_3) o heterocidilo (opcionalmente substituido así mismo por halógeno, hidroxi, nitro, NH_2 , NH (alquilo C_{1-4}), N (alquilo C_{1-4})₂ (y estos grupos alquilo se pueden unir para formar un anillo como se describió para R^6 y R^7 anteriormente), $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4}), $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NH$ (alquilo C_{1-4}), $S(O)_2N$ (alquilo C_{1-4})₂ (y estos grupos alquilo se pueden unir para formar un anillo como se describió para R^6 y R^7 anteriormente), ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $C(O)NH_2$, $C(O)NH$ (alquilo C_{1-4}), $C(O)N$ (alquilo C_{1-4})₂ (y estos grupos alquilo se pueden unir para formar un anillo como se describio para R^6 y R^7 anteriormente), CO_2H , CO_2 (alquilo C_{1-4}), $NHC(O)$ (alquilo C_{1-4}), $NHS(O)_2$ (alquilo C_{1-4}), $C(O)$ (alquilo C_{1-4}), CF_3 u OCF_3); o un N-óxido del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un solvato del mismo.

2. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 en donde X es O.
3. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 ó 2 en donde R^1 es fenil substituido con uno o más de flúor, cloro, alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} .

2067

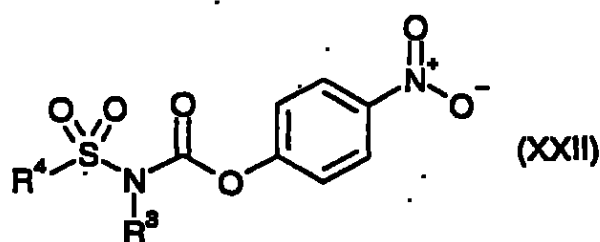
4. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, 2 o 3 en donde uno de T y W es C(O) y el otro es S(O)₂.
5. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, 2 o 3 en donde T es C (O).
6. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, 2, 3, 4, o 5 en donde W es S(O)₂.
7. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5 o 6 en donde Y es N.
8. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 en donde R₂ es hidrógeno o metilo.
9. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 en donde R³ es hidrógeno.
10. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 en donde R⁴ es fenilo sustituido, siendo los sustituyentes seleccionados de aquellos proporcionados en la reivindicación 1.
11. Un proceso para preparar un compuesto de formula (I) como se reivindica en la reivindicación 1 que comprende:

- a. cuyo R^3 es hidrógeno, T es C(O) y Y es N, la reacción de un compuesto de formula (II):

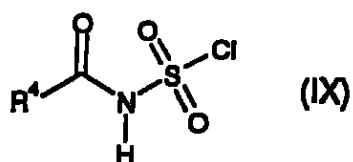


con un isocianato de formula $R^4WN=C=O$ en presencia de un solvente adecuado a una temperatura adecuada;

- b. cuyo T es C(O), W es $S(O)_2$ y Y es N, la reacción de un compuesto de formula (I) con un compuesto de formula (XXII)

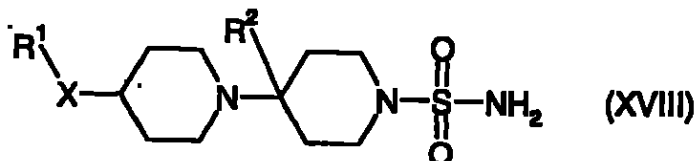


- c. cuyo R^3 es hidrógeno, T es $S(O)_2$, W es C(O) y Y es N, la reacción de un compuesto de formula (IX):



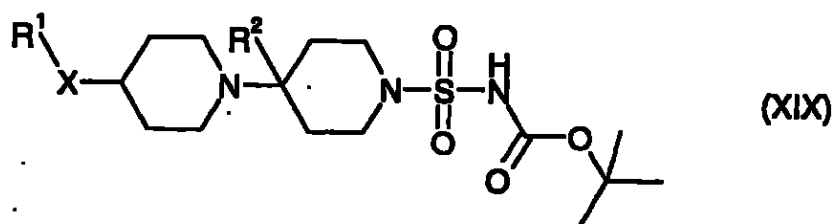
con un compuesto de formula (II) en presencia de una base adecuada, en un solvente adecuado y a una temperatura adecuada;

- d. cuyo R^3 es hidrógeno, T es $S(O)_2$, W es C(O) y Y es N, la reacción de un compuesto de formula (XVIII):



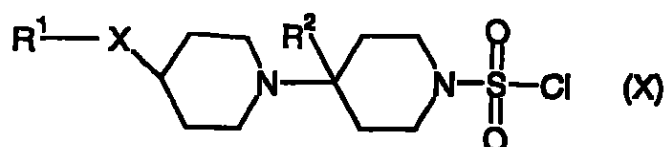
con un haluro de acilo R^4COHal en presencia de una base, en un solvente adecuado, a temperatura ambiente;

e. cuyo R^3 es hidrógeno, T es $S(O)_2$, W es $C(O)$ y Y es N, la reacción de un compuesto de formula (XIX)



con un haluro de acilo R^4COHal en presencia de una base, en un solvente adecuado, por ejemplo a temperatura ambiente; seguido por la ddesprotección del carbamato así formado;

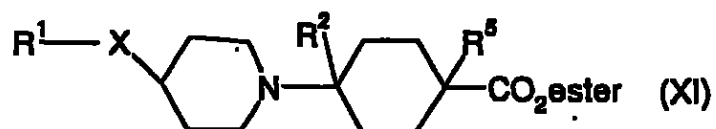
f. cuyo T y W son ambos $S(O)_2$ y Y es N, la reacción de un compuesto de formula (X)



con una sulfonamida $R^4S(O)_2NHR^3$ en presencia de una base, en un solvente adecuado;

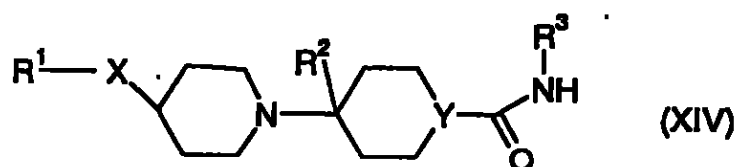
g. cuyo T y W son ambos $S(O)_2$ y Y es N, la reacción de un compuesto de formula (XVIII) con un cloruro de sulfonilo R^4SO_2Cl en presencia de una base, en un solvente adecuado;

h. cuyo T es $C(O)$, W es $S(O)_2$ y Y es CR^5 , se puede preparar primero hidrolizyo un compuesto de formula (XI):

242
209

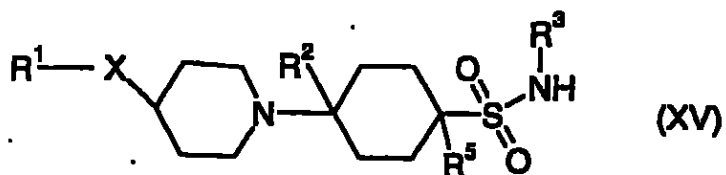
en donde el éster es preferiblemente un grupo alquilo C_{1-6} , y la reacción del producto así formado con $\text{R}^4\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^3$ en presencia de un agente de acoplamiento adecuado, en un solvente adecuado;

- i. cuyo T y W son ambos $\text{C}(\text{O})$ y Y es CR^5 o N, se pueden preparar mediante el calentamiento de un compuesto de fórmula (XIV):



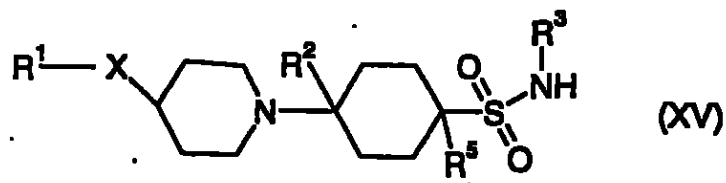
en presencia de $\text{R}^4\text{C}(\text{OR}')_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ o $\text{R}^4\text{C}(\text{OR}')_3$, en donde R' es metil o etil, o $(\text{OR}')_3$ es $(\text{OCH}_2)_3\text{CCH}_3$;

- j. cuyo T es $\text{S}(\text{O})_2$, W es $\text{C}(\text{O})$ y Y es CR^5 , el acoplamiento de un compuesto de fórmula (XV):



hasta un ácido $\text{R}^4\text{CO}_2\text{H}$ en presencia de un agente de acoplamiento apropiado, en un solvente adecuado;

- k. cuyo T y W son ambos $\text{S}(\text{O})_2$ y Y es CH, acoplamiento de un compuesto de fórmula (XV):



hasta un cloruro de sulfonilo $R^4S(O)_2Cl$ en presencia de una base y un solvente;

l. en donde R^3 no es hidrógeno, se puede preparar mediante la alquilación de un compuesto de formula (I) en donde R^3 es hidrógeno, con un agente alquilante adecuado en presencia de una base adecuada en un solvente adecuado; o,

m. Y es CR y R^5 no es hidrógeno, se puede preparar a partir de un compuesto de formula (I) en donde Y es CH mediante la reacción de del dianión (R^3 es H) o un monoanión (R^3 es alquill) (formado con una base adecuada) con un agente alquilante en un solvente adecuado.

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de formula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

13. Un compuesto de formula (I) como se reivindica en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, para su uso en terapia.

14. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, el cual es:

244
212

N-[[4-(2-Cloro-4-fluorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-
bencensulfonamida;

N-[[4-(2-Cloro-4-fluorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-metil-
bencensulfonamida;

4-Cloro-N-[[4-(2-cloro-4-fluorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il.]carbonil]-
bencensulfonamida;

2-Cloro-N-[[4-(2-cloro-4-fluorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-
il]carbonil]bencensulfonamida;

N-[[4-(2-Cloro-4-fluorophenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-fluoro-
bencensulfonamida;

N-[[4-(2-Cloro-4-fluorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-bencensulfonamida;

N-[[4-(4-Cloro-2-metilfenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-metil-
bencensulfonamida;

4-Cloro-N-[[4-(4-cloro-2-metilfenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-
il]carbonil]bencensulfonamida;

2-Cloro-N-[[4-(4-cloro-2-metilfenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-
bencensulfonamida;

N-[[4-(4-Cloro-2-metilfenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-fluoro-
bencensulfonamida;

N-[[4-(4-Cloro-2-metilfenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-
metilbencensulfonamida;

N-[[4-(4-Cloro-2-metilfenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-bencensulfonamida;

N-[[4-(2,4-Dicloro-3-metilfenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-
metilbencensulfonamida;

N-[[4-(2,4-Dicloro-3-metilfenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-
metilbencensulfonamida;

225

2-Cloro-N-[[4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-

il]carbonil]bencensulfonamida;

4-Cloro-N-[[4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-

bencensulfonamida;

N-[[4-(2,4-Dicloro-3-metilfenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-fluoro-

bencensulfonamida;

N-[[4-(2,4-Dicloro-3-metilfenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]

bencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Dicloro-2-metilfenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-metil-

bencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Dicloro-2-metilfenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-

bencensulfonamida;

2-Cloro-N-[[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-

bencensulfonamida;

4-Cloro-N-[[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-

bencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Dicloro-2-metilfenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-fluoro-

bencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Dicloro-2-metilfenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-

il]carbonil]bencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)-4'-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-

bencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)-4'-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-

fluorobencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)-4'-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-metil-

bencensulfonamida;

4-Cloro-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-4'-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]bencensulfonamida;

2-Cloro-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-4'-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-bencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)-4'-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-3-trifluorometilbencensulfonamida;

3-Ciano-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)-4'-metil[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]bencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]bencenmetanesulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-metanosulfonamida;

N-[[4-(4-Cloro-3-metilfenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-metilbencensulfonamida;

N-[[4-(4-Cloro-3-metilfenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metilbencensulfonamida;

4-Cloro-N-[[4-(4-cloro-3-metilfenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]bencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-N,4-dimetilbencensulfonamida;

N-[[4-[(3,4-Diclorofenil)metil][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metilbencensulfonamida;

4-Cloro-N-[[4-[(3,4-diclorofenil)metil][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]bencensulfonamida;

N-[[4-[(3,4-Diclorofenil)amino][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metilbencensulfonamida;

4-Cloro-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-

il]carbonil]bencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-

metilbencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-

metilbencensulfonamida;

3-Bromo-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-

il]carbonil]bencensulfonamida;

4-Bromo-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-

il]carbonil]bencensulfonamida;

3,5-Dicloro-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-

bencensulfonamida;

3-Ciano-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-

bencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2,5-

dimetoxibencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-3,4-

dimetoxibencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-(3,3-dimetil-2-oxo-1-

azetidinil)-bencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-(4,5-dihidro-3-metil-5-

oxo-1H-pirazol-1-il)-bencensulfonamida

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-3-(4,5-dihidro-3-metil-5-

oxo-1H-pirazol-1-il)-bencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-hidroxi-

bencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-3-(trifluorometil)-
bencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-bencensulfonamida;

Ester metílico del ácido 4-[[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-
il]carbonil]amino]sulfonil]-benzoico;

2-Bromo-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-
il]carbonil]bencensulfonamida;

N-[5-[[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]amino]sulfonil]-1,3,4-
tiadiazol-2-il]-acetamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-5-(dimetilamino)-1-
naftalensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi [1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-naftalensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2,4-dimetil-5-
tiazolsulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-(1-piperidinil)-3-
piridinsulfonamida;

5-Cloro-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil] 2-
tiofensulfonamida;

5-Bromo-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]
2-tiofensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]tetrahidro-3-
tiofensulfonamida;

1,1-dióxido de 4,5-Dicloro-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-
il]carbonil]-2-tiofensulfonamida;

4-Cloro-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2,5-
dimetilbencensulfonamida;

219
2/6

4-n-Butil-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-

il]carbonil]bencensulfonamida;

2,5-Dicloro-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-3-

tiofensulfonamida;

4-n-Butoxi-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-

il]carbonil]bencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-

(trifluorometoxi)bencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-1-metil-1H-imidazol-4-

sulfonamida;

5-Amino-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-1,3,4-tiadiazol-2-

sulfonamida;

4-Bromo-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-

tiofensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-(4-morfolinil)-3-

piridinsulfonamida;

6-Bromo-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-3-

piridinsulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-(1,1-

dimetiletil)bencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-5-metil-2-

piridinsulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2,5-difluoro-

bencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-

(trifluorometoxi)bencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]2,4,5-trifluorobencensulfonamida;

5-Cloro-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2,4-difluorobencensulfonamida;

4-Cloro-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2,5-difluorobencensulfonamida;

3-Cloro-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-5-fluoro-2-metilbencensulfonamida;

N-[[4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-fluorobencensulfonamida;

2-cloro-N-[[4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]bencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metilbencensulfonamida;

2-cloro-N-[[4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]bencensulfonamida;

N-[[4-(4-clorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-bencensulfonamida;

N-[[4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-metilbencensulfonamida;

N-[[4-(2,4-dicloro-3-fluoropenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metilbencensulfonamida;

N-[[4-(4-cloro-2-metilfenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-metilbencensulfonamida;

2-cloro-N-[[4-(4-cloro-2-metilfenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]bencensulfonamida;

2/8/2

4-cloro-N-[[4-(4-cloro-2-metilfenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-

il]carbonil]bencensulfonamida;

N-[[4-(2,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metil-

bencensulfonamida;

N-[[4-(3-clorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il] carbonil]-4-metil-bencensulfonamida;

2-cloro-N-[[4-(3-clorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-bencensulfonamida;

N-[[4-(3-clorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il] carbonil]-bencensulfonamida;

2-cloro-N-[[4-(3-cloro-2-metilfenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-

il]carbonil]bencensulfonamida;

N-[[4-(2-cloro-4-fluorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-

metilbencensulfonamida;

2-cloro-N-[[4-(2,4-dicloro-3-fluorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-

il]carbonil]bencensulfonamida;

4-cloro-N-[[4-(2,4-dicloro-3-fluorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-

il]carbonil]bencensulfonamida;

N-[[4-(2,4-dicloro-3-fluorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-metil-

bencensulfonamida;

2-cloro-N-[[4-(4-clorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-bencensulfonamida;

4-cloro-N-[[4-(4-clorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il] carbonil]-bencensulfonamida;

N-[[4-(4-clorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-metil-bencenesulfonamida;

2-cloro-N-[[4-(2,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-

il]carbonil]bencensulfonamida;

4-cloro-N-[[4-(2,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-

il]carbonil]bencensulfonamida;

N-[[4-(2,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-

metilbencensulfonamida;

2193

2-cloro-N-[[4-(3,4-difluorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1-

il]carbonil]bencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-difluorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-

metilbencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-difluorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-

metilbencensulfonamida;

N-[[4-(3-cloro-2-metilfenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-

metilbencensulfonamida;

N-[[4-(3-cloro-2-metilfenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il] carbonil] -bencensulfonamida;

3-cloro-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-

bencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-metoxi-

bencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2,4,5-

trifluorobencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2,5-

difluorobencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-

(dimetilamino)bencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-

metoxibencensulfonamida;

4-bromo-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-

bencensulfonamida;

3,5-dicloro-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-

il]carbonil]bencensulfonamida;

2-[[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]amino]sulfonil]benzoato de metilo;

2-bromo-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-bencensulfonamida;

5-cloro-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-tiofensulfonamida;

4,5-dicloro-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-tiofensulfonamida;

4-cloro-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2,5-dimetilbencensulfonamida;

2,5-dicloro-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-3-tiofensulfonamida;

N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-(trifluorometoxi)-bencensulfonamida;

4-bromo-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-tiofensulfonamida;

N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-4-(trifluorometoxi)bencensulfonamida;

5-cloro-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2,4-difluorobencensulfonamida;

4-cloro-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2,5-difluorobencensulfonamida;

3-cloro-N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-5-fluoro-2-metilbencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2,6-dimetilbencensulfonamida;

N-[[4-(3,4-Diclorofenoxi)][1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-propanosulfonamida.

4-(3,4-Diclorofenoxi)-N-(4-metilbenzoi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;

4-(3,4-diclorofenoxi)-N-(4-fluorobenzoi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;

N-(4-clorobenzoi)-4-(3,4-diclorofenoxi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;

4-(3,4-diclorofenoxi)-N-(4-metilbenzoi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;

4-(3,4-diclorofenoxi)-N-[4-(dimetilamino)benzoi]-[1,4'-bipiperidin]-1'-
sulfonamida;

4-(3, 4-diclorofenoxi)-N-(4-etilbenzoi)- [1, 4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;

4-(3,4-diclorofenoxi)-N-(2-metoxibenzoi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;

4-(3,4-diclorofenoxi)-N-(4-metoxibenzoi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;

N-(2-clorobenzoi)-4-(3,4-diclorofenoxi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;

4-(3,4-diclorofenoxi)-N-[3-(metilsulfonil)benzoi]-[1,4'-bipiperidin]-1'sulfonamida;

N-(3-cianobenzoi)-4-(3,4-diclorofenoxi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;

4-(4-cloro-2-metilfenoxi)-N-(4-fluorobenzoi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;

N-(4-clorobenzoi)-4-(4-cloro-2-metilfenoxi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;

4-(4-cloro-2-metilfenoxi)-N-(4-metilbenzoi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;

4-(4-cloro-2-metilfenoxi)-N-[4-(dimetilamino)benzoi]-[1,4'-bipiperidin]-1'-
sulfonamida;

4-(4-cloro-2-metilfenoxi)-N-(4-etilbenzoi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;

4-(4-cloro-2-metilfenoxi)-N-(2-metoxibenzoi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;

4-(4-cloro-2-metilfenoxi)-N-(4-metoxibenzoi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;

N-(2-clorobenzoi)-4-(4-cloro-2-metilfenoxi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;

4-(4-cloro-2-metilfenoxi)-N-3-(metilsulfonil)benzoi]-[1,4'-bipiperidin]-1'-
sulfonamida;

4-(4-cloro-2-metilfenoxi)-N-(3-cianobenzoi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;
4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)-N-(4-fluorobenzoi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;
N-(4-clorobenzoi)-4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;
4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)-N-(4-metilbenzoi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;
4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)-N-[4-(dimetilamino)benzoi]-[1,4'-bipiperidin]-1'-
sulfonamida;
4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)-N-(4-etilbenzoi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;
4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)-N-(2-metoxibenzoi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;
4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)-N-(4-metoxibenzoi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;
N-(2-clorobenzoi)-4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;
4-(2,4-dicloro-3-metilfenoxi)-N-[3-(metilsulfonil)benzoi]-[1,4'-bipiperidin]-1'-
sulfonamida;
N-(3-cianobenzoi)-4-(3,4-diclorofenoxi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;
4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)-N-(4-fluorobenzoi)-[1,4'-bipiperidina]-1'-
sulfonamida;
N-(4-clorobenzoi)-4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;
4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)-N-(4-metilbenzoi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;
4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)-N-[4-(dimetilamino)benzoi]-[1,4'-bipiperidina]-1'-
sulfonamida;
4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)-N-(4-etilbenzoi)-[1,4'-bipiperidina]-1'-sulfonamida;
4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)-N-(2-metoxibenzoi)-[1,4'-bipiperidina]-1'-
sulfonamida;
4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)-N-(4-metoxibenzoi)-[1,4'-bipiperidina]-
1'-sulfonamida;
N-(2-clorobenzoi)-4-(3,4-dicloro-2-metilphenoxi)-[1,4'-bipiperidina]-1'-
sulfonamida;

4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)-N-[3-(metilsulfonil)benzoil]-[1,4'-bipiperidina]-1'-sulfonamida;

N-(3-cianobenzoil)-4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)-[1,4'-bipiperidina]-1'-sulfonamida;

N-benzoil-4-(3,4-dicloro-2-metilfenoxi)-[1,4'-bipiperidina]-1'-sulfonamida;

N-benzoil-4-(2,4-diclorofenoxi)-[1,4'-bipiperidina]-1'-sulfonamida;

N-(3-cianobenzoil)-4-(3,4-diclorofenoxi)-[1,4'-bipiperidina]-1'-sulfonamida;

4-(3,4-diclorofenoxi)-N-(4-fluorobenzoil)-[1,4'-bipiperidina]-1'-sulfonamida;

4-(3,4-diclorofenoxi)-N-[3-(metilsulfonil)benzoil]-[1,4'-bipiperidina]-1'-sulfonamida;

4-(4-cloro-2-metilfenoxi)-N-[3-(metilsulfonil)benzoil]-[1,4'-bipiperidina]-1'-sulfonamida;

N-(2-clorobenzoil)-4-(3,4-diclorofenoxi)-[1,4'-bipiperidina]-1'-sulfonamida;

N-(4-clorobenzoil)-4-(3,4-diclorofenoxi)-[1,4'-bipiperidina]-1'-sulfonamida;

N-(4-clorobenzoil)-4-(4-cloro-2-metilfenoxi)-[1,4'-bipiperidina]-1'-sulfonamida;

4-(3,4-diclorofenoxi)-N-(2-metoxibenzoil)-[1,4'-bipiperidina]-1'-sulfonamida;

4-(3,4-diclorofenoxi)-N-(4-metoxibenzoil)-[1,4'-bipiperidina]-1'-sulfonamida;

4-(3,4-diclorofenoxi)-N-(4-metilbenzoil)-[1,4'-bipiperidina]-1'-sulfonamida;

4-(3,4-diclorofenoxi)-N-[(1,2-dihidro-1-oxo-4-isoquinolinil)carbonil]-[1,4'-bipiperidina]-1'-sulfonamida;

N-(ciclohexilcarbonil)-4-(3,4-diclorofenoxi)-[1,4'-bipiperidina]-1'-sulfonamida;

4-(3,4-diclorofenoxi)-N(2-metil-1-oxopropil)-[1,4'-bipiperidina]-1'-sulfonamida;

4-(3,4-diclorofenoxi)-N(2-fenilacetil)-[1,4'-bipiperidina]-1'-sulfonamida; o,

N-[[4-(3,4-diclorofenoxi)[1,4'-bipiperidin]-1'-il]carbonil]-2-propansulfonamida

Trans N-[[4-[4-(3,4-Diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-4-metilbencensulfonamida;

32A
224

Trans N-[[4-[4-(3,4-Diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-N,4-dimetilbencensulfonamida;

Trans 4-cloro-N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]bencensulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-4-metilbencensulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-2-metilbencensulfonamida;

Trans 3-bromo-N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]bencensulfonamida;

Trans 4-bromo-N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]bencensulfonamida;

Trans 3,5-dicloro-N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]bencensulfonamida;

Trans 3-ciano-N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]bencensulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-2,5-dimetoxibencensulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-3,4-dimetoxibencensulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-4-(3,3dimetil-2-oxo-1-azetidini)-bencensulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-4-(4,5-dihidro3-metil-5-oxo-1H-pirazol-1-il)-bencensulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-3-(4,5-dihidro3-metil-5-oxo-1H-pirazol-1-il)-bencensulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-4-hidroxibencensulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-3(trifluorometil)-bencensulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]bencensulfonamida;

Ester metil del ácido trans 2-[[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]amino]sulfonil]-benzoico;

Trans 2-bromo-N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]bencensulfonamida;

Trans N-[5-[[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]amino]sulfonil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-acetamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-5(dimetilamino)-1-naftalensulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-2-naftalensulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-2,4-dimetil-5-tiazolsulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-2-(1-piperidinil)-3-piridinsulfonamida;

Trans 5-cloro-N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-2-tiofensulfonamida;

Trans 5-bromo-N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-2-tiofensulfonamida;

1,1-dióxido de Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]tetrahidro-3-tiofensulfonamida;

Trans 4,5-dicloro-N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-2-tiofensulfonamida;

Trans 4-cloro-N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-2,5-dimetil-bencensulfonamida;

Trans 4-N-butil-N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]bencensulfonamida;

Trans 2,5-dicloro-N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-3-tiofensulfonamida;

Trans 4-N-butoxi-N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]bencensulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-2-(trifluorometoxi)-bencensulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida;

Trans 5-amino-N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-1,3,4-tiadiazol-2-sulfonamida;

Trans 4-bromo-N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-2-tiofensulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-1-(4-morfolinil)-3-piridinsulfonamida;

Trans 6-bromo-N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-3-piridinsulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-4-(1,1dimetiletil)-bencensulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-5-metil-2-piridinsulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-2,5-difluorobencensulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-4(trifluorometoxi)-bencensulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-2,4,5-trifluorobencensulfonamida;

Trans 5-cloro-N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-2,4-difluoro-bencensulfonamida;

Trans 4-cloro-N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-2,5-difluoro-bencensulfonamida;

Trans 3-cloro-N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-5-fluoro-2-metil-bencensulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-2-metil-bencensulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-2-metoxi-bencensulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-2,6-dimetilbencensulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-4-metilbencensulfonamida;

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]bencensulfonamida; o,

Trans N-[[4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-4(dimetilamino)-bencensulfonamida.

4-(3,4-Diclorofenoxi)-N-(2-metilbenzoil)-[1,4'-bipiperidin]-1'-carboxamida;

4-(3,4-Diclorofenoxi)-N-(4-metilbenzoil)-[1,4'-bipiperidin]-1'-carboxiamia;

22
222

4-(3,4-Diclorofenoxi)-N-(4-clorobenzoi)-[1,4'-bipiperidin]-1'-carboxamida;

4-(3,4-Diclorofenoxi)-N-benzoi-[1,4'-bipiperidin]-1'-carboxamida;

4-(3,4-Diclorofenoxi)-N-[(4-metilfenil) sulfoni]-[1,4'-bipiperidin]-1'-sulfonamida;

4-(3,4-diclorofenoxi)-N-[[4-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfoni]-[1,4'bipiperidina]-1'-sulfonamida.

[4-(3,4-diclorofenoxi)-N-(fenilsulfoni)-1,4'-bipiperidina]-1'-sulfonamida.

Trans N-benzoi-4-[4-(3,4-diclorofenoxi)-1-piperidinil]-ciclohexansulfonamida.

Trans N-[[4-[4-(3, 4-Diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]carbonil]-benzamida.

Trans N-[[4-[4-(3,4-Diclorofenoxi)-1-piperidinil]ciclohexil]sulfoni]-bencensulfonamida.

235
229

Astrazeneca
100410-1-WO

Original (para PRESENTACION) - impreso el 27.07.2002 – 11-07-49 AM

VIII-2-1	Declaración: Derecho de solicitud y otorgamiento de una patente Declaración en cuanto al derecho del solicitante, en lo que refiere a la fecha de registro internacional para aplicar y para que sea otorgada una patente (Regla 4.17 (ii) y 51 Bis.1(a) (ii)), en un caso donde la declaración bajo la Regla 4.17 (iv) no sea adecuada Nombre:	en relación con la solicitud internacional No. PCT /SE02/01311 Astrazeneca AB está autorizada para solicitar y para que le sea otorgada una patente en virtud de lo siguiente:
VIII-2-1 (iv)		una cesión de EVANS, Richard a Astrazeneca AB, con fecha Junio 10, 2002 (10.06.2002)
VIII-2-1 (iv)		una cesión de PERRY, Matthew a Astrazeneca AB, con fecha Julio 10. 2001 (10.07. 2001)
VIII-2-1 (iv)		una cesión de SPRINGTHORPE, Brian a Astrazeneca, AB, con fecha Junio 6, 2002 (06.06.2002)
VIII-2-1 (ix)	Esta declaración se realiza para fines de:	todas las designaciones excepto la designación de los Estados Unidos de América


MARTHA LUCIA ARCHINEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name:	in relation to the international application No. PCT/SE02/01311 ASTRAZENECA AB is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1 (iv)		an assignment from EVANS, Richard to ASTRAZENECA AB, dated 10 June 2002 (10.06.2002)
VIII-2-1 (iv)		an assignment from PERRY, Matthew to ASTRAZENECA AB, dated 10 July 2001 (10.07.2001)
VIII-2-1 (iv)		an assignment from SPRINGTHORPE, Brian to ASTRAZENECA AB, dated 06 June 2002 (06.06.2002)
VIII-2-1 (ix)	This declaration is made for the purposes of:	all designations except the designation of the United States of America

234
231



**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ 1
- ◆ Descripción de la invención ☒ 90
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒ 2

COMPLETA ☒

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Fecha Radicación : 03112957 00200000

Folios: 233

Fecha (ARD): 2003-12-29 17:12:47

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 0020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10

Conmutador: 3 82 08 40

Fax: 350 52 20

E-mail: info@sic.gov.co

www.sic.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia



236
232

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
JOSE ANTONIO LLOREDA
Apoderado
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

Oficio N°
01686

ASUNTO:	Radicación N°	03-109957
	Solicitud internacional	PCT/US02/18520
	Fecha inicio fase nacional	21/01/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

13 FEB 2004

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.