



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

05-100979

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO COMPUESTOS DE BENZO(1,2,5) TIADIAZOLE.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C 07 D 2 1 / 0 0

71. SOLICITANTE JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

DOMICILIO BEERSE, BELGICA.

74. APODERADO JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTÁ, D. C., OCTubre - 5 - 2005

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

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I

☒

Capítulo II

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **JANSSEN PHARMACEUTICA
N.V.**

Dirección: Turnhoutseweg 30, B-2340
Beerse, Belgica.

Nacionalidad o Domicilio: Beerse, Belgica.

Lugar de Constitución : Belgica

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**

Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 39.779.452T.P 68228

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: **VER ANEXO**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/009589 Fecha 26 de marzo de 2004

Publicación Internacional No. WO 2005/012275 A2 Fecha 10 de febrero de 2005

6 **TITUL (54)**

COMPUESTOS DE BENZO[1,2,5]TIAZOLE.

7

Clasificación Internacional (51)

C07D 285/00

8

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

Estados Unidos de América

(32) Fecha

28 de marzo de 2003

(31) Número de Solicitud

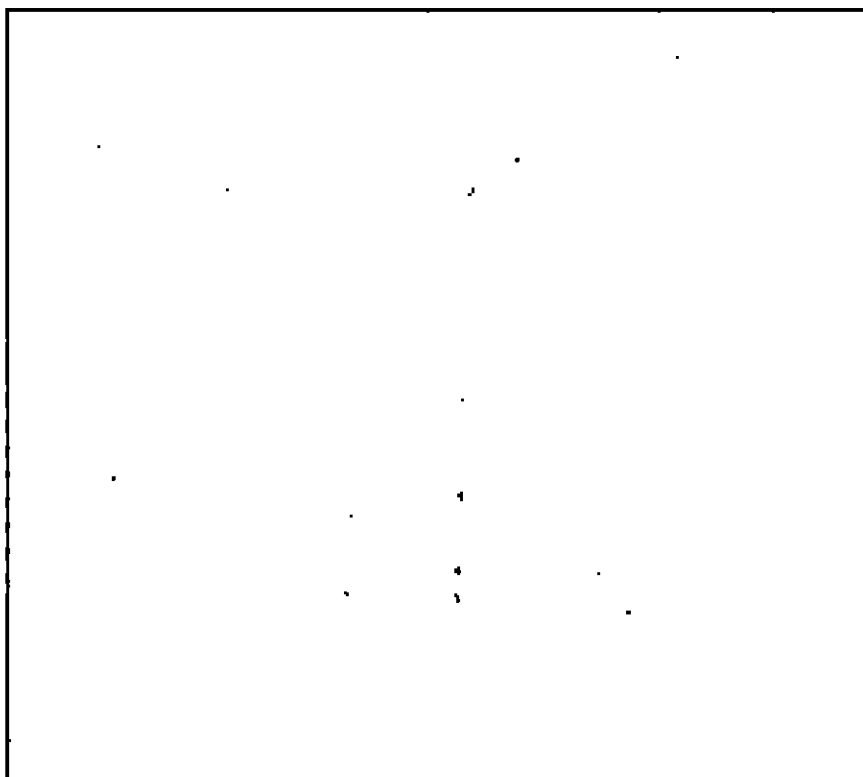
60/458.638

9

Comprobante de pag N. 05 - 72.773

Fecha 20 de septiembre de 2005

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona
- ☐ Poderes si fuere el caso * Protocolo No. 17.154
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ 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 de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros * Opinión escrita.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA**12 S licito la concesión de la patente**

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA:

C.C. 39.779.452 DE Usaquéen T.P. 68.228

As. 2880/PCT

1880

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Folios: 236
Radicación : 05100579 00000000
Fecha (AMB): 2005-10-05 14:22:42
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INICI 411 PRESENTAL
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 72.773
FECHA : SEPTIEMBRE 20 DE 2005

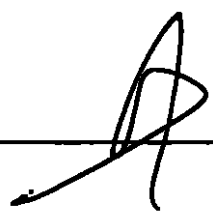
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	42211859	20/09/2005	4,614,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	\$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS**INVENTORES**

- 1.) **ALLISON, Brett, D.**
(2741 Caminito Cedros, Del Mar, California 92014, Estados Unidos de América);
- 2.) **McATEE, Laura, C.**
(803 Monroe Blvd., King of Prussia, Pennsylvania 19406, Estados Unidos de América);
- 3.) **PHUONG, Victor, K.**
(10249 Black Mountain Road, #Q4, San Diego, California 92126, Estados Unidos de América);
- 4.) **RABINOWITZ, Michael, H.**
(8525 Celtic Court, San Diego, California 92129, Estados Unidos de América);
- 5.) **SHANKLEY, Nigel, P.**
(449 Marview Lane, Solana Beach, California 92075, Estados Unidos de América).

Solicito expresamente a nombre de la sociedad
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., sociedad
constituida de conformidad con las leyes de Belgica,
domiciliada en Turnhoutseweg 30, B-B2340 Beerse,
Belgica, el otorgamiento de Patente para la invención
titulada " **COMPUESTOS DE BENZO[1,2,5]TIADIAZOLE** ".
Clase: C07D 285/00


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

Extracto publicaciones
folios 5 y 6

RESUMEN DE LA INVENCION

Ciertos compuestos de amidofenil-sufanilamino-benzo[1,2,5]tiadiazole son moduladores CCK2 útiles en el tratamiento de
5 enfermedades mediadas por CCK2.

IV

P05/1580

COMPUESTOS DE BENZO[1,2,5]TIADIAZOLE

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención proporciona compuestos que son moduladores del receptor CCK2. Más particularmente, la presente invención proporciona benzo[1,2,5]tiadiazoles que son moduladores del receptor CCK2 útiles para el tratamiento de estados de enfermedad mediados por la actividad del receptor CCK2.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

 La presente invención se refiere a los ligandos del receptor de gastrina y colecistocinina (CCK). La presente invención, también se refiere a
15 métodos para preparar dichos ligandos y a compuestos que son intermediarios útiles en dichos métodos. La presente invención, adicionalmente se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos ligandos y métodos para preparar dichas composiciones farmacéuticas.

20 Las gastrinas y colecistocininas son neuropéptidos relacionados en forma estructural que existen en el tejido gastrointestinal, gastrinomas y, en el caso de la colecistocininas, el sistema nervioso central (J. H. Walsh,

Gastrointestinal Hormones, L. R. Johnson, ed., Raven Press, Nueva York, 1994, p. 1).

Se han descubierto varias formas de gastrina que incluyen especies de aminoácido 34-, 17- y 14-, con el fragmento activo mínimo siendo el tetrapéptido de terminal C (TrpMetAspPhe-NH₂), el cual está reportado en la literatura por tener una actividad farmacológica completa (H. J. Tracy y R. A. Gregory, Nature (Londres), 1964, 204: páginas 935 a 938). Se ha dedicado mucho esfuerzo a la síntesis de análogos de este tetrapéptido (y el derivado protegido N Boc-TrpMetAspPhe-NH₂) en un intento para elucidar la relación entre la estructura y la actividad.

La colecistocinina natural es un péptido de aminoácido 33 (CCK-33), los aminoácidos 5 de terminal C de los cuales son idénticos a aquellos de la gastrina. También se ha descubierto que en forma natural está el octapéptido de terminal C (CCK-8) de CCK-33. Una revisión de los receptores, ligandos y actividades del CCK se puede encontrar en la publicación de P. de Tullio, et al., (Exp. Opin. Invest. Drugs, 2000, 9 (1): páginas 129 a 146).

La gastrina y la colecistocinina son reguladores clave de función gastrointestinal. Además, la colecistocinina es un neurotransmisor en el cerebro. La gastrina es uno de los tres estimulantes primarios de la secreción de ácido. Además de la estimulación aguda del ácido gástrico, la gastrina tiene un efecto trófico en la mucosa gastrointestinal y está implicada como una hormona trófica de diversos adenocarcinomas, que incluyen el pancreático, colorectal, de esófago y de célula pequeña de pulmón.

La colecistocinina estimula la motilidad intestinal, la contracción de la vesícula biliar y la secreción de enzima pancreática, y es conocida por tener acciones tróficas en el páncreas, incrementando de esta manera la producción de enzima pancreática, entre otras cosas. La colecistocinina
5 también inhibe la descarga gástrica y tiene diversos efectos en el sistema nervioso central, que incluye la regulación del apetito y el dolor.

La gastrina actúa en el CCK2 (de otra forma conocida como receptores de gastrina/CCK-B) en donde la colecistocinina actúa en los receptores tanto CCK2 como CCK1 (de otra forma conocida como receptores
10 colecistocinina/CCK-A). Los compuestos que enlazan con los receptores de colecistocinina y/o receptores de gastrina son importantes debido a su potencial uso farmacéutico como antagonistas de los péptidos naturales o miméticos de los péptidos naturales que actúan como agonistas parciales o completos en los receptores de colecistocinina y/o gastrina. Un antagonista
15 del receptor de gastrina selectivo aún no ha sido marcado. Sin embargo, varios se encuentran actualmente bajo evaluación clínica. El JB95008 (gastrazole) está siendo desarrollado por The James Black Foundation y por Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development LLC para el tratamiento potencial de cáncer pancreático avanzado (adenocarcinoma
20 pancreático), y actualmente se encuentra en la Fase II de los ensayos clínicos. ML Laboratories and Panos está desarrollando L-365,260 (colicade), el cual se encuentra en la Fase II de ensayos clínicos para el tratamiento del dolor. Otras indicaciones potenciales incluyeron los desórdenes alimenticios y

el cáncer. YF-476 (anteriormente YM-220), bajo desarrollo conjunto por Yamanouchi y Ferring Research Instituto, está en la Fase I de los ensayos clínicos para enfermedad de reflujo gastro-esofágico (BERD). En la Fase I de los ensayos, Zeria Pharmaceutical está investigando el Z-360, un derivado de 1,5-benzodiazepina disponible en forma oral (WO-09825911), como un tratamiento potencial para las úlceras gastroduodenales y esofagitis de reflujo. El CR 2945 (itriglumida), un derivado de ácido antranílico activo en forma oral, ha sido investigado por Rotta en la Fase I de los ensayos para desórdenes de ansiedad, cáncer (particularmente, cáncer de colon) y úlcera péptica.

La vacuna anti-gastrina gastroinmune de Aphton Corporation, la cual trabaja mediante neutralización química de la hormona, está experimentando los ensayos clínicos de etapa tardía para indicaciones de cáncer, en particular, tumores pancreáticos y gástricos.

Además de aquellos indicadores descritos anteriormente, los antagonistas de gastrina (CCK2) se han propuesto para los siguientes padecimientos relacionados con gastrina: úlceras gastrointestinales, esófago de Barreto, hiperplasia de célula G astral, anemia perniciosa, síndrome de Zollinger-Ellison y otras condiciones en las cuales, la actividad de gastrina inferior o la secreción de ácido menor es deseable.

Los receptores de colecistocinina (CCK1) han demostrado mediar la contracción de la vesícula biliar estimulada por colecistocinina, secreción de enzima pancreática, saciedad, inhibición de vacío gástrico y

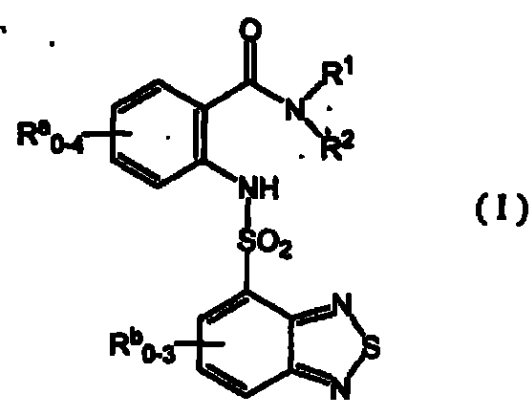
regulación de peristalsis, que indica un papel clave en la respuesta gastrointestinal fisiológica integrada en respuesta a los alimentos. Además, existe evidencia de que los receptores de colecistocinina median una acción mitogénica de la colecistocinina en algunos adenocarcinomas. En consecuencia, los antagonistas del receptor de colecistocinina selectivos, por ejemplo, devazepida (Merck), lorglumida (Rotta), 2-NAP (JBF), dexloxiglumida (Rotta) y lintitript (Sanofi) han sido examinados en clínica para aplicaciones potenciales en, entre otras, el síndrome de intestino irritable, constipación crónica, dispepsia no ulcerosa, pancreatitis aguda y crónica, enfermedad biliar y cáncer pancreático. Los papeles adicionales de los receptores de colecistocinina incluyen la regulación del apetito y el metabolismo, indicando aplicaciones terapéuticas potenciales en el tratamiento de padecimientos tales como obesidad y anorexia nerviosa. Otros usos posibles son en la potenciación de la analgesia por narcóticos (por ejemplo, morfina) y en el tratamiento de cánceres, especialmente del páncreas. Adicionalmente, los ligandos para los receptores de colecistocinina/gastrina en el cerebro, se ha afirmado que poseen una actividad ansiolítica, y los antagonistas del receptor de gastrina se podría esperar que actuaran como agentes neurológicos hacia el alivio de la ansiedad y neurosis y psicosis relacionadas.

20

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

La presente invención presenta un compuesto de la fórmula (I):

6



5

en donde

R^1 y R^2 son cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de

10 a) H, alquilo de C_{1-7} , alquenilo de C_{2-7} , alquinilo de C_{2-7} , cicloalquilo de C_{3-7} , cicloalquenilo de C_{3-7} , cicloalquilo de C_{4-7} fusionado benzo, en donde el punto de unión es un átomo de carbono adyacente a la unión del anillo, cicloalquilo de C_{3-7} alquilo de C_{1-7} ,

b) naftilo- $(CR^s_2)-$, alquilo de C_{0-3} benzoilo- $(CR^s_2)-$, fenilo, en
15 donde dicho fenilo está opcionalmente fusionado en dos átomos de carbono adyacentes a R^f , fenilo- $(CR^s_2)-$, en donde dicho fenilo está fusionado opcionalmente en dos átomos de carbono adyacentes a R^f ,

R^f es una porción de hidrocarburo de 3 a 5 miembros que tiene 0
ó 1 enlaces no saturados y tiene 0, 1 ó 2 miembros de carbono los cuales son
20 un carbonilo,

c) $Ar^s-(CR^s_2)-$, en donde Ar^s es un heteroarilo de 6 miembros que tienen un carbono como un punto de unión tiene 1 ó 2 miembros de

heteroátomos los cuales son $-N=$ y opcionalmente fusionado con benzo o fusionado con pirido,

5 d) $Ar^5-(CR^S_2)-$, en donde Ar^5 es un heteroarilo de 5 miembros que tienen un carbono como un punto de unión, que tiene un miembro de heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de O, S, $>NH$ ó $>N$ alquilo de C_{1-4} , que tiene 0 ó 1 miembro de heteroátomo adicional el cual es $-N=$ y opcionalmente fusionado por benzo o fusionado por pirido,

10 e) $Ar^{5-6}-(CR^S_2)-$, en donde Ar^{5-6} es fenilo que tiene el punto de unión y está fusionado a una heteroarilo de 6 miembros que tiene 1 ó 2 miembros de heteroátomo los cuales son $-N=$,

f) $Ar^{5-5}-(CR^S_2)-$, en donde Ar^{5-5} es fenilo que tiene el punto de unión y está fusionado a un heteroarilo de 5 miembros que tiene 1 miembro de heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de O, S, $>NH$ ó $>N$ alquilo de C_{1-4} y que tiene 0 ó 1 miembros de heteroátomo adicional el cual es $-N=$,

15 g) alquilo de C_{1-4} O- y HS alquilo de C_{1-4} ,

en donde R^1 y R^2 no son en forma simultánea H y, excepto en posiciones en donde R^S se indica, cada uno de a) a g) es substituido con 0, 1, 2 ó 3, de R^q ,

20 R^q es seleccionado independientemente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4} , hidroxí, fluoro, cloro, bromo, yodo, trifluorometilo, aminoalquilo de C_{1-4} , alquilamino de C_{1-4} alquilo de C_{1-4} , dialquilamino de C_{1-4} alquilo de C_{1-4} , HO-Alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} O-Alquilo de C_{1-4} , HS-Alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} S-alquilo de C_{1-4} , alcoxi de C_{1-4} y alquilo de C_{1-4} S-,

R^S es seleccionado independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , trifluorometilo, aminoalquilo de C_{1-4} , alquilamino de C_{1-4} alquilo de C_{1-4} , di alquilamino de C_{1-4} alquilo C_{1-4} , HO-alquilo de C_{1-4} , HS-alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} S-alquilo C_{1-4} y fenilo;

5 o, alternativamente,

R^1 y R^2 pueden tomarse juntos con el nitrógeno al cual están unidos y son seleccionados del grupo que consiste de

i) 10-Oxa-4-aza-triciclo[5.2.1.0²⁻⁶]del-4-ilo, opcionalmente mono- o di-sustituido con R^P ,

10 R^P es seleccionado independientemente del grupo que consiste de hidroxil, alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , fenilo, fenilo e hidroxifenilo mono-, di- ó tri-halo sustituido,

15 ii) un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros en donde dicho anillo heterocíclico tiene 0 ó 1 miembros de heteroátomo adicionales separados del nitrógeno de unión mediante por lo menos un miembro de carbono y seleccionado de O, S, -N=, >NH ó >NR^P, que tiene 0, 1 ó 2 enlaces no saturados, que tiene 0, 1 ó 2 miembros de carbono, los cuales son un carbonilo, que opcionalmente tiene un miembro de carbono, el cual forma un puente y tiene 0, 1 ó 2 sustituyentes R^P ,

20 iii) un anillo heterocíclico benzo fusionado de 4 a 7 miembros en donde dicho anillo heterocíclico tiene 0 ó 1 miembros de heteroátomos adicionales separados del nitrógeno de unión mediante por lo menos un miembro de carbono y es seleccionado de O, S, -N=, >NH ó >NR^P, que tiene 0

ó 1 enlaces no saturados adicionales, que tiene 0, 1 ó 2 miembros de carbono, los cuales son un carbonilo que tiene 0, 1, 2 ó 3 halo sustituyentes únicamente en el anillo de benceno y tiene 0, 1 ó 2 sustituyentes R^p ,

iv) un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros en donde dicho
5 anillo heterocíclico tiene 0 ó 1 miembros de heteroátomos adicionales separados del nitrógeno de unión mediante por lo menos un miembro de carbono y seleccionado de O, S, -N=, >NH ó >NR^p, que tiene 0, 1 ó 2 enlaces no saturados, que tienen 0, 1 ó 2 miembros de carbono los cuales son un carbonilo y opcionalmente que tienen un miembro de carbono, el cual forma
10 un puente, el anillo heterocíclico fusionado en dos átomos de carbono adyacente que forman un enlace saturado o un carbono adyacente y un átomo de nitrógeno que forma un enlace saturado a un anillo de hidrocarburo de 4 a 7 miembros, que tiene 0 ó 1 miembro de heteroátomo posiblemente adicional, no en el anillo de unión, seleccionado de O, S, -N=, >NH ó >NR^p,
15 que tiene 0, 1 ó 2 enlaces no saturados, que tienen 0, 1 ó 2 miembros de carbono, los cuales son un carbonilo y que tienen 0, 1 ó 2 sustituyentes R^p ;

v) 8-oxo-1,5,6,8-tetrahidro-2H,4H-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-3-ilo, que opcionalmente tiene 0, 1 ó 2 sustituyentes R^p ;

R^a es, seleccionado independientemente del grupo que consiste
20 de alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, fenilo, furanilo, tienilo, bencilo, pirrol-1-ilo, -OH, -O alquilo de C₁₋₆, -O cicloalquilo de C₃₋₆, -O fenilo, -O bencilo, -SH, -S alquilo de C₁₋₆, -S cicloalquilo de C₃₋₆, -S fenilo, -S bencilo, -CN, -NO₂, -N(R^y)R^z (en donde R^y y R^z son seleccionados

5 A

independientemente de H, alquilo de C₁₋₄ ó cicloalquilo de C₁₋₆ alquilo de C₁₋₄),
-(C=O)alquilo de C₁₋₄, -SCF₃, halo, -CF₃, -OCF₃ y -COO alquilo de C₁₋₄, ó
alternativamente, dos R^a adyacentes, pueden ser tomados junto con los
carbonos de la unión para formar un anillo fusionado y seleccionado del grupo
5 que consiste de fenilo, piridilo y pirimidinilo;

R^b es seleccionado independientemente del grupo que consiste
de alquilo de C₁₋₄ y halógeno;

y enantiómeros, diaestereómeros, hidratos, solvatos y sales
farmacéuticamente aceptables, ésteres y amidas de los mismos.

10 La presente invención, también presenta composiciones
farmacéuticas que contienen dichos compuestos y métodos para el uso de
dichas composiciones en el tratamiento o prevención de estados de
enfermedades mediados por la actividad del receptor CCK2.

15 **DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION**

Preferentemente, R¹ y R² son seleccionados
independientemente del grupo que consiste de

a) H, alquilo de C₁₋₇, etenilo, propenilo, butenilo, etinilo, propinilo,
20 ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo,
indan-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-
benzociclohepten-5-ilo, ciclobutil alquilo de C₁₋₄, ciclopentilalquilo de C₁₋₄,
ciclohexilalquilo de C₁₋₄, cicloheptilalquilo de C₁₋₄,

b) fenilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-1,2,3 ó 4 ilo, opcionalmente 5,6,7,8 ó 9 oxo sustituido, 5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1,2,3 ó 4-ilo, opcionalmente 5,6,7 u 8 oxo sustituido, bencilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-1,2,3 ó 4-ilmetilo, opcionalmente 5,6,7,8 ó 9 oxo sustituido,
 5 5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1,2,3 ó 4-ilmetilo, opcionalmente 5,6,7 u 8 oxo sustituido, 1-fenilet-1-ilo, benzhidrilo, naftilmetilo, benzoilmetilo, 1-benzoilet-1-ilo,

c) piridilmetilo, pirazinilmetilo, pirimidinilmetilo, piridazinilmetilo, quinolin-2,3 ó 4-ilmetilo, isoquinolin-1,3 ó 4-ilmetilo, quinazolin-2 ó 4 ilmetilo,
 10 quinoxalin-2 ó 3-ilmetilo,

d) furanilmetilo, tiofenilmetilo 1-(H ó alquilo de C₁₋₄)pirrolilmetilo, oxazolilmetilo, tiazolilmetilo, pirazolilmetilo, imidazolilmetilo, isoxazolilmetilo, isotiazolilmetilo, benzofuran-2 ó 3-ilmetilo, benzotiofen-2 ó 3-ilmetilo, 1-(H ó alquilo de C₁₋₄)-1H-indol-2 ó 3-ilmetilo, 1-(H ó alquilo de C₁₋₄)-1H-benzimidazol-
 15 2-ilmetil, benzooxazol-2-ilmetil, benzotiazol-2-ilmetil,

e) quinolin-5,6,7 u 8-ilmetil, isoquinolin-5,6,7 u 8-ilmetilo, quinazolin-5,6,7 u 8-ilmetil, quinoxalin-5,6,7 u 8-ilmetilo,

f) benzofuran-4,5,6 ó 7-ilmetilo, benzotiofen-4,5,6 o 7-ilmetilo, 1-(H ó alquilo de C₁₋₄)-1H-indol-4,5,6 ó 7-ilmetilo, 1-(H ó alquilo de C₁₋₄)-1H-bencimidazol-4,5,6 ó 7-ilmetilo, benzooxazol-4,5,6 ó 7-ilmetil, benzotiazol-
 20 4,5,6 ó 7-ilmetil,

g) alquilo de C₁₋₄ O- y alquilo de C₁₋₄ HS,

en donde cada uno de a) a g) es sustituido con 0, 1, 2 ó 3 de R^q.

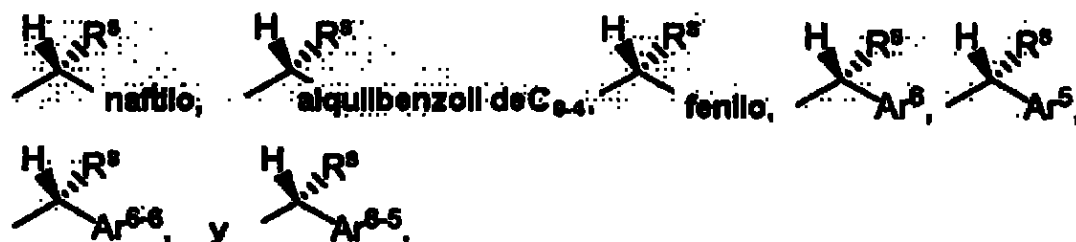
1X 1A

Más preferentemente, R^1 y R^2 , son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, etilo, butilo, hexilo, fenilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilo, opcionalmente 5,6,7,8 ó 9 oxo sustituido, bencilo, 1-fenilet-1-ilo, furanilmetilo, benzoilet-1-ilo, 1-benzoilet-1-ilo, metilO-ciclohexilo, ciclohexilmetilo, piridilmetilo, naftilmetilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilo, benzhidrilo, en donde cada uno de los miembros está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 de R^q .

Específicamente R^1 y R^2 son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno metilo, etilo, butilo, fenilo, bencilo, 2-bromobencilo, 2-clorobencilo, 4-clorobencilo, 2,4-diclorobencilo, 3,4-diclorobencilo, 2,6-diclorobencilo, 2,4,6-triclorobencilo, 2-fluorobencilo, 4-fluorobencilo, 2,4-difluorobencilo, 2,6-difluorobencilo, 2,4,6-trifluorobencilo, 2-cloro-4-fluorobencilo, 2-fluoro-4-bromobencilo, 2-fluoro-4-clorobencilo, 2-metilbencilo, 2-metilsulfanilbencilo, 2-trifluorometilbencilo, 1-fenilet-1-ilo, 1-fenilprop-1-ilo, 1-(4-bromofenil)et-1-ilo, 1-(4-fluorofenil)et-1-ilo, 1-(2,4-dibromofenil)et-1-ilo, 1-(2,4-diclorofenil)et-1-ilo, 1-(3,4-diclorofenil)et-1-ilo, 1-(2,4-difluorofenil)et-1-ilo, 1-(4-metilfenil)et-1-ilo, 1-metil-1-fenilet-1-ilo, 1-fenil-2-dimetilaminoet-1-ilo, 1-benzoilet-1-ilo, ciclohexilo, 1-ciclohexilet-1-ilo, furan-2-ilmetilo, naft-1-ilmetilo, metoxi, metiltioetilo, 6-metil-6-hidroxihept-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilo, 1-fenil-2-hidroxiet-1-ilo, benzhidril, 4-hidroximetilpiperidin-1-ilo, y 9-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilo.

Se prefiere que uno de R^1 y R^2 sea H ó alquilo de C_{1-4} en donde el otro no es H o alquilo de C_{1-4} . También es preferido que uno de R^1 y R^2 sea H, metilo o etilo.

En otra modalidad preferentemente, por lo menos uno de R^1 y R^2 son seleccionados de los grupos que consisten de



en donde R^6 no es hidrógeno, en donde dicho fenilo es opcionalmente fusionado en dos átomos de carbono adyacentes a R^6 y, excepto en posiciones en donde R^6 es indicado, cada miembro es sustituido con 0, 1, 2 ó 3 de R^6 .

Preferentemente, R^6 es seleccionado del grupo que consiste de $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ y $-(C=O)CH_2CH_2CH_2-$.

Preferentemente, R^6 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, trifluorometilo, aminometilo, metilaminometilo, dimetilaminometilo, hidroximetilo, metoximetilo, tiometilo, metiltiometilo y fenilo.

Más preferentemente, R^6 es seleccionado del grupo que consiste de H, metilo, etilo, hidroximetilo y dimetilaminometilo.

Preferentemente, R^q es seleccionado del grupo que consiste de metilo, etilo, propilo, t-butilo, hidroxilo, fluoro, cloro, bromo, yodo, trifluorometilo, aminometilo, metilaminometilo, dimetilaminometilo, hidroximetilo, metoximetilo, tiometilo, metiltiometilo, metoxi, etoxi, metilmercapto y etilmercapto.

5 Más preferentemente, R^q es seleccionado del grupo que consiste de metilo, hidroxilo, fluoro, cloro, bromo, yodo y trifluorometilo.

Preferentemente, R¹ y R² tomados juntos con el nitrógeno al cual están unidos son seleccionados del grupo que consiste de

- i) 10-Oxa-4-aza-triciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-4-ilo,
- 10 ii) 2-pirrolin-1-ilo, 3-pirrolin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 2-imidazolin-1-ilo, 3-(H ó R^p)imidazolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, triomorfolin-4-ilo, 3-(H ó R^p)piperazin-1-ilo, azepan-1-ilo, tiazolidin-3-ilo, oxazolidin-3-ilo, 2,5-dihidro-pirrol-1-ilo, azetidin-1-ilo, en donde cada miembro de ii) en cada anillo tiene 0 ó 1 enlace no saturado y tiene 0, 1 ó 2 miembros de carbono, el cual
- 15 es carbonilo,
- iii) 3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilo, 3,4-dihidro-2H-quinolin-2-ilo, 2,3-dihidro-indol-1-ilo, 1,3-dihidro-isoindol-2-ilo, 1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilo, tetrahidro-benzo[b,c ó d]azepin-1-ilo, en donde cada miembro de iii) en cada anillo tiene 0 ó 1 enlace no saturado y tiene 0, 1 ó 2 miembros de carbono los
- 20 cuales son un carbonilo,

iv) decahidro-quinolin-1-ilo, octahidro-isoquinolin-2-ilo, octahidro-[1 ó 2]piridin-1 ó 2-ilo, octahidro-indol-1-ilo, octahidro-isoindol-2-ilo, hexahidro-ciclopenta[b]pirrol-1-ilo, hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-ilo, (5,6,7 u 8-H ó R^p)-

20 72

decahidro-[1,5 ó 1,6 ó 1,7 ó 1,8]naftiridin-1-ilo, (5,6,7 u 8-H ó R^P)-decahidro-
[2,5 ó 2,6 ó 2,7 ó 2,8]naftiridin-2-ilo, 1-H ó R^P-octahidro-pirrolo[2,3-c]piridin-6-
ilo, 2-H ó R^P-octahidro-pirrolo[3,4-c]piridin-5-ilo, 1-H ó R^P-octahidro-pirrolo[2,3-
c]piridin-5-ilo, 1-H ó R^P-octahidro-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ilo, 6-H ó R^P-octahidro-
5 pirrolo[3,4-b]piridin-1-ilo, 1-H ó R^P-octahidro-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilo, 5-H ó R^P-
octahidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-ilo, 6-H ó R^P-octahidro-pirrolo[2,3-c]piridin-1-ilo,
1-H ó R^P-octahidro-pirrolo[3,4-b]piridin-6-ilo, 7-H ó R^P-octahidro-pirrolo[2,3-
b]piridin-1-ilo, octahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-3-ilo, en donde
cada miembro de iv) en cada anillo tiene 0, 1 ó 2 miembros de carbono, el
10 cual es un carbonilo, en donde cada anillo de unión tiene 0 ó 1 enlace no
saturado y cada anillo secundario tiene 0, 1 ó 2 enlaces no saturados,

v) 8-oxo-1,5,6,8-tetrahidro-2H,4H-1,5-metano-pirido[1,2-
a][1,5]diazocin-3-ilo,

en donde cada miembro de i), ii), iii), iv) ó v) es sustituido
15 adicionalmente con 0, 1 ó 2 de R^P.

Más preferentemente, R¹ y R² tomadas juntas con el nitrógeno al
cual están unidas son seleccionadas del grupo que consiste de 10-oxa-4-aza-
tríciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-4-ilo, 2-pirrolin-1-ilo, 3-pirrolin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 2-
imidazolin-1-ilo, imidazolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-
20 ilo, piperazin-1-ilo, azepan-1-ilo, tiazolidin-3-ilo, oxazolidin-3-ilo, 2,5-dihidro-
pirrol-1-ilo, 8-oxo-1,5,6,8-tetrahidro-2H,4H-1,5-metano-pirido[1,2-
a][1,5]diazocin-3-ilo, azetidín-1-ilo, octahidro-quinolin-1-ilo, 3,4-dihidro-2H-

quinolin-1-ilo, 3,4-dihidro-2H-quinolin-2-ilo, en donde cada miembro está sustituido adicionalmente con 0, 1 ó 2 de R^p.

Específicamente R¹ y R² tomados juntos con el nitrógeno al cual están unidos son seleccionados del grupo que consiste de 1-metil-10-oxa-4-
 5 aza-triciclo[5.2.1.0^{2,8}]dec-4-ilo, azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 2-hidroximetilpirrolidin-1-ilo, 2,4-dimetil-3-etilpirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, 2-metilpiperidin-1-ilo, 4-hidroximetilpiperidin-1-ilo, 4-fenilpiperidin-1-ilo, azepan-1-ilo, 4-(2-hidroxifenil)piperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo, octahidro-isoquinolin-2-ilo, decahidro-quinolin-1-ilo, tiazolidin-3-ilo, 2,5-dimetil-2,5-dihidro-pirrol-1-ilo, 8-
 10 oxo-1,5,6,8-tetrahidro-2H,4H-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-3-ilo y 3,4-dihidro-2H-quinolin-2-ilo.

Preferentemente, R^p es seleccionado del grupo que consiste de hidroxí, metilo, etilo, propilo, hidroximetilo, hidroxietilo, fenilo, p-halofenilo, m-halofenilo, o-halofenilo, y p-hidroxifenilo.

15 Más preferentemente, R^p es seleccionado del grupo que consiste de hidroxí, metilo, etilo, hidroximetilo, hidroxietilo, fenilo, mono-fluorosustituido fenilo y mono-clorosustituido fenilo.

Preferentemente, R^a es seleccionado del grupo que consiste de metilo, etilo, propilo, etenilo, propenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, fenilo, furanilo,
 20 tienilo, pirrol-1-ilo, bencilo, hidroxí, metoxi, etoxi, propoxi, ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentoxi, fenoxi, benzoxi, -SH, -Smetilo, -Setilo, -S-t-butilo, -Sciclopropilo, -Sfenilo, -Sbencilo, -NO₂, -CN, amino, dimetilamino, (ciclohexilmetil)amino, acetilo, -SCF₃, I, F, Cl, Br, -CF₃, -OCF₃ y carboximetilo.

Preferentemente, existe un R^a. Más preferentemente, existe un R^a colocado en el anillo para en la amida sustituyente.

Preferentemente, en donde dos R^a adyacentes son tomados juntos con los carbonos de unión para formar un anillo fusionado, el anillo
5 fusionado es benzo.

Más preferentemente, R^a se selecciona del grupo que consiste de nitro, F, Cl, Br, benzo fusionado, I, CF₃, metoxi, etoxi, propoxi, i-propoxi, etenilo, ciclopentoxi, 2-propenilo, fenilo, furanilo, tienilo, amino, pirrol-1-ilo, dimetilamino, (ciclohexilmetil)amino, -Smetilo, -Setilo, -S-t-butilo, -Sbencilo, -
10 SCF₃, i-propilo y metilo.

Preferentemente, R^b es ausente o seleccionado del grupo que consiste de metilo, etilo, I, F, Cl y Br.

Más preferentemente, R^b está ausente.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de
15 adición amino que son farmacéuticamente efectivas. Las sales representativas incluyen sales de bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, trifluoroacetato, oxalato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactiobionato y laurilsulfonato.
20 Véase, por ejemplo, la publicación de S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical salts", J. Pharm. Sci., 1977, 66: páginas 1 a 19, la cual está incorporada a la presente descripción como referencia.

Los compuestos preferidos, en donde R¹ y R² tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman una estructura de anillo heterocíclico, como se definió en los grupos i) a v) anteriores, son elaborados de acuerdo con los métodos sintéticos señalados en los Esquemas A y B y son

5 seleccionados del grupo que consiste de:

	Ej.	Compuesto
	1	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-cloro-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida;
	2	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-nitro-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida;
	3	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [4-bromo-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida;
10	4	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [3-(piperidina-1-carbonil)-naftalen-2-il]-amida;
	5	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-bromo-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida;
	6	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-yodo-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida;
	10	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-metoxi-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida;
	11	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-etoxi-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida;
15	12	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [2-(piperidina-1-carbonil)-5-propoxi-fenil]-amida;
	13	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-isopropoxi-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida;
	14	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-ciclopentiloxi-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida;
	15	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [2-(piperidina-1-carbonil)-5-vinil-fenil]-amida;
	16	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-alil-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida;
20	17	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-etil-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida;
	18	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [2-(piperidina-1-carbonil)-5-propil-fenil]-amida;

5	19	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [4-(piperidina-1-carbonil)-bifenil-3-il]-amida;
	20	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-furan-2-il-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida;
	21	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-furan-3-il-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida;
	22	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [2-(piperidina-1-carbonil)-5-tiofen-2-il-fenil]-amida;
	23	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [2-(piperidina-1-carbonil)-5-tiofen-3-il-fenil]-amida;
10	24	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-amino-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida;
	25	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [2-(piperidina-1-carbonil)-5-pirrol-1-il-fenil]-amida;
	26	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-dimetilamino-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida;
	27	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-(ciclohexilmetil-amino)-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida;
	28	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-metilsulfanil-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida;
15	29	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-etilsulfanil-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida;
	30	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-isobutilsulfanil-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida;
	31	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-bencilsulfanil-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida;
	32	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [2-(piperidina-1-carbonil)-5-trifluorometil-fenil]-amida;
	33	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-fluoro-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida;
20	34	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [3-cloro-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida;
	35	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [4,5-dibromo-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida;
	36	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [4,5-dicloro-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida;
	37	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-isopropil-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida;
	44	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-metil-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida;

25 27

5	54	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-cloro-2-(1-metil-10-oxa-4-aza-triciclo[5.2.1.0 ^{2,6}]decano-4-carbonil)-fenil]-amida;
	60	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-cloro-2-(pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-amida;
	62	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-cloro-2-(4-hidroximetil-piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida;
	63	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-cloro-2-[4-(2-hidroxi-fenil)-piperazina-1-carbonil]-fenil]-amida;
	64	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-cloro-2-(2-hidroximetil-pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-amida;
10	66	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-cloro-2-(2,5-dimetil-2,5-dihidro-pirrole-1-carbonil)-fenil]-amida;
	68	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [2-(azepano-1-carbonil)-5-cloro-fenil]-amida;
	70	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-cloro-2-(2-metil-piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida;
	71	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-cloro-2-(octahidro-isoquinolina-2-carbonil)-fenil]-amida;
	72	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-cloro-2-(3-etil-2,4-dimetil-pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-amida;
15	73	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-cloro-2-(4-fenil-piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida;
	75	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-cloro-2-(octahidro-quinolina-1-carbonil)-fenil]-amida;
	78	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [2-(azetidina-1-carbonil)-5-cloro-fenil]-amida;
	79	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-cloro-2-(tiazolidina-3-carbonil)-fenil]-amida;
	80	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-cloro-2-(1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2-carbonil)-fenil]-amida;
20	89	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-cloro-2-(8-oxo-1,5,6,8-tetrahidro-2H,4H-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocina-3-carbonil)-fenil]-amida;
	90	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-cloro-2-(2,5-dimetil-pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-amida;
	91	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-cloro-2-(morfolino-4-carbonil)-fenil]-amida;
	137	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-bromo-2-(morfolino-4-carbonil)-fenil]-amida;
	138	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-yodo-2-(morfolino-4-carbonil)-fenil]-amida;

5

139	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-metil-2-(morfolino-4-carbonil)-fenil]-amida;
140	Acido 7-metil-benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-bromo-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida;
177	Acido 5-metil-benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-bromo-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida;
178	Acido 7-bromo-benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-bromo-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida; y
182	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-cloro-2-(1,3,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepina-2-carbonil)-fenil]-amida;

10

Los compuestos todavía preferidos, en donde R¹ y R² son seleccionado cada uno independientemente de los grupos a) a g), como se definió anteriormente, son elaborados de acuerdo con los métodos sintéticos señalados en los Esquemas A y B y son seleccionados del grupo que consiste de:

15

20

Ej.	Compuesto
7	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-bencil-4-cloro-N-metil-benzamida;
8	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-bencil-4-bromo-N-metil-benzamida;
9	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-bencil-4-yodo-N-metil-benzamida;
38	Acido 3-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-naftaleno-2-carboxílico (4-fluoro-bencil)-metilamida;
39	(R)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-[1-(2,4-difluoro-fenil)-etil]-4-trifluorometilbenzamida;
40	(R)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-[1-(2,4-difluorofenil)-etil]-4-fluorobenzamida;
41	(R)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-[1-(2,4-difluoro-fenil)-etil]-benzamida;
42	(R)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-[1-(2,4-diclorofenil)-etil]-4-metilbenzamida;
43	(R)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-5-cloro-N-[1-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-benzamida;
45	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(2-cloro-bencil)-benzamida;

27 29

	Ej.	Compuesto
	46	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-bencil-4-cloro-N-(5-hidroxi-1,5-dimetilhexil)benzamida;
	47	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(2-metilsulfanil-bencil)benzamida;
5	48	Sal TFA 2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(2-dimetilamino-1-fenil-etil)-N-metilbenzamida
	49	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-bencil-4-cloro-N-etil-benzamida;
	50	N-Benzhidril-2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-metil-benzamida;
	51	(S) 2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-metil-N-(1-fenil-etil)-benzamida;
	52	(R) 2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-metil-N-(1-fenil-etil)-benzamida;
10	53	(R) 2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(1-fenil-etil)-benzamida;
	55	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(4-bromo-2-fluoro-bencil)-4-cloro-benzamida;
	56	(R) 2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-[1-(4-bromo-fenil-etil)-4-cloro-benzamida;
	57	(R) 2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(1-p-tolil-etil)-benzamida;
	58	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-metil-N-fenil-benzamida;
15	59	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-butil-4-cloro-benzamida;
	61	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-[1-(4-fluoro-fenil)-etil]-benzamida;
	65	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N,N-dietil-benzamida;
	67	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-furan-2-ilmetil-N-metil-benzamida;
	69	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-metil-N-naftalen-1-ilmetil-benzamida;
20	74	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-ciclohexil-N-metil-benzamida;

28 30

5	76	(R)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(1-ciclohexil-etil)-benzamida;
	77	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(9-oxo-6,7,8,9-tetraidro-5H-benzociclohepten-2-il)-benzamida;
	81	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(2,4-difluoro-bencil)-benzamida;
	82	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(2-fluoro-bencil)-benzamida;
	83	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(2,4-dicloro-bencil)-benzamida;
10	84	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(3,4-dicloro-bencil)-benzamida;
	85	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(4-cloro-bencil)-benzamida;
	86	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(4-fluoro-bencil)-benzamida;
	87	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-benzamida;
	88	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-[1-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-benzamida;
15	92	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(4-cloro-2-fluoro-bencil)-benzamida;
	93	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(2-cloro-4-fluoro-bencil)-benzamida;
	94	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(2-trifluorometil-bencil)-benzamida;
	95	(S)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(2-hiroxi-1-fenil-etil)-benzamida;
	96	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(4-bromo-bencil)-4-cloro-benzamida;
20	97	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(1-fenil-propil)-benzamida;
	98	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(2-metil-bencil)-benzamida;
	99	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(2-bromo-bencil)-4-cloro-benzamida;
	100	(R)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-yodo-N-metil-N-(1-fenil-etil)-benzamida;

5	101	(R)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-metil-N-(1-fenil-etil)-benzamida;
	102	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-(2,4-dicloro-bencil)-benzamida;
	103	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(2,4-dicloro-bencil)-4-yodo-N-metil-benzamida;
	104	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(2,4-difluoro-bencil)-4-yodo-N-metil-benzamida;
	105	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-[1-(4-fluoro-fenil)-etil]-4-yodo-N-metil-benzamida;
10	106	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(2-cloro-4-fluoro-bencil)-4-yodo-N-metil-benzamida;
	107	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(2,4-dicloro-bencil)-N-metil-benzamida;
	108	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(2-cloro-4-fluoro-bencil)-N-metil-benzamida;
	109	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(2,4-difluoro-bencil)-N-metil-benzamida;
	110	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-(2-cloro-4-fluoro-bencil)-N-metil-benzamida;
15	111	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-(2,4-difluoro-bencil)-N-metil-benzamida;
	112	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-[1-(4-fluoro-fenil)-etil]-N-metil-benzamida;
	113	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-(2,4-dicloro-bencil)-N-metil-benzamida;
	114	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(2,4-dicloro-bencil)-4-yodo-benzamida;
	115	(R)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-yodo-N-(1-fenil-etil)-benzamida;
20	116	(R)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-(1-fenil-etil)-benzamida;
	117	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-metoxi-N-metil-benzamida;
	118	(R)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-5-cloro-N-metil-N-(1-fenil-etil)-benzamida;
	119	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(2,4-dicloro-bencil)-benzamida;

5	120	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(2,4-dicloro-bencil)-4-metil-benzamida;
	121	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-5-cloro-N-(2,4-dicloro-bencil)-benzamida;
	122	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(2,4-dicloro-bencil)-N-metil-benzamida;
	123	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(2,4-dicloro-bencil)-4,N-dimetil-benzamida;
	124	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-5-cloro-N-(2,4-dicloro-bencil)-N-metil-benzamida;
10	125	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-5-cloro-N-(2,4-difluoro-bencil)-N-metil-benzamida;
	126	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(2-cloro-4-fluoro-bencil)-N-metil-benzamida;
	127	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(2-cloro-4-fluoro-bencil)-4,N-dimetil-benzamida;
	128	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-5-cloro-N-(2-cloro-4-fluoro-bencil)-N-metil-benzamida;
	129	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-[1-(4-fluoro-fenil)-etil]-N-metil-benzamida;
15	130	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-5-cloro-N-[1-(4-fluoro-fenil)-etil]-N-metil-benzamida;
	131	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-(2,4-difluoro-bencil)-benzamida;
	132	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(2,4-difluoro-bencil)-4-yodo-benzamida;
	133	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(2,4-dicloro-bencil)-4-metil-benzamida;
	134	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-5-cloro-N-(2,4-difluoro-bencil)-benzamida;
20	135	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-bencil-N-metil-benzamida;
	136	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-bencil-4,N-dimetil-benzamida;
	141	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(2,6-difluoro-bencil)-benzamida;
	142	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(2,6-dicloro-bencil)-benzamida;

5	143	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(2,4,6-trifluoro-bencil)-benzamida;
	144	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(2,4,6-tricloro-bencil)-benzamida;
	145	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(1-metil-1-fenil-etil)-benzamida;
	146	(R)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-[1-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-benzamida;
	147	(R)-2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(2,4-difluoro-fenil)-etil]-benzamida;
10	148	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-(2,6-difluoro-bencil)-benzamida;
	149	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-(2,6-dicloro-bencil)-benzamida;
	150	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-(2,4,6-trifluoro-bencil)-benzamida;
	151	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-(2,4,6-tricloro-bencil)-benzamida;
	152	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-(2-cloro-4-fluoro-bencil)-benzamida;
15	153	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-(1-metil-1-fenil-etil)-benzamida;
	154	(R)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-[1-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-benzamida;
	155	(R)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-[1-(2,4-difluoro-fenil)-etil]-benzamida;
	156	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-yodo-N-(2,4,6-trifluoro-bencil)-benzamida;
	157	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-yodo-N-(2,4,6-tricloro-bencil)-benzamida;
20	158	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(2-cloro-4-fluoro-bencil)-4-yodo-benzamida;
	159	(R)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-[1-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-4-yodo-benzamida;
	160	(R)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-[1-(2,4-difluoro-fenil)-etil]-4-yodo-benzamida;
	161	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(2,6-dicloro-bencil)-benzamida;

5	162	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(2,4,6-trifluoro-bencil)-benzamida;
	163	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(2-cloro-4-fluoro-bencil)-benzamida;
	164	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-metil-N-(2,4,6-trifluoro-bencil)-benzamida;
	165	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-metil-N-(2,4,6-tricloro-bencil)-benzamida;
	166	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(2-cloro-4-fluoro-bencil)-4-metil-benzamida;
10	167	(R)-2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-[1-(2,4-difluoro-fenil)-etil]-4-metil-benzamida;
	168	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-5-cloro-N-(2-cloro-4-fluoro-bencil)-benzamida;
	169	(R)-2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-5-cloro-N-[1-(2,4-difluoro-fenil)-etil]-benzamida;
	170	(R)-2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4,N-dimetil-N-(1-fenil-etil)-benzamida;
	171	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(2,4-difluoro-bencil)-N-metil-benzamida;
15	172	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(2,4-difluoro-bencil)-4,N-dimetil-benzamida;
	173	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-[1-(4-fluoro-fenil)-etil]-N-metil-benzamida;
	174	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-[1-(4-fluoro-fenil)-etil]-4,N-dimetil-benzamida;
	175	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(2,4-difluoro-bencil)-benzamida;
	176	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-bencil-5-cloro-N-metil-benzamida;
20	180	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(4-fluoro-bencil)-N-metil-benzamida;
	181	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(4-cloro-bencil)-N-metil-benzamida;
	183	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-[1-(4-fluoro-fenil)-etil]-benzamida;
	184	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-(4-fluoro-bencil)-N-metil-benzamida;

5	185	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-(4-cloro-bencil)-N-metil-benzamida;
	186	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(2,6-dicloro-bencil)-4-yodo-benzamida;
	187	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-[1-(4-cloro-fenil)-etil]-4-yodo-benzamida;
	188	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(4-fluoro-bencil)-4-yodo-N-metil-benzamida;
	189	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(4-cloro-bencil)-4-yodo-N-metil-benzamida;
10	190	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-[1-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-4-trifluorometil-benzamida;
	191	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-bencil-N-metil-4-trifluorometil-benzamida;
	192	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(4-fluoro-bencil)-N-metil-4-trifluorometil-benzamida;
	193	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(4-cloro-bencil)-N-metil-4-trifluorometil-benzamida;
	194	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-[1-(4-fluoro-fenil)-etil]-N-metil-4-trifluorometil-benzamida;
15	195	(R)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-metil-N-(1-fenil-etil)-4-trifluorometil-benzamida;
	196	(R)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-[1-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-4-fluoro-benzamida;
	197	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-bencil-4-fluoro-N-metil-benzamida; y
	198	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-fluoro-N-[1-(4-fluoro-fenil)-etil]-N-metil-benzamida.

Aunque todos los compuestos de la fórmula I son novedosos para los usos y en las formulaciones que se enseñan en la presente descripción, no todos los compuestos de la fórmula I son novedosos como tales. Por lo tanto, de modo amplio, la presente invención no incluye compuestos en los cuales:

A) uno o ambos de R^1 y R^2 es fenil sustituido con 0, 1, 2 ó 3 de R^q , ó

B) R^1 y R^2 tomados juntos con el nitrógeno al cual están unidos, son un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros, en donde dicho anillo
5 heterocíclico tiene 0 ó 1 miembros de heteroátomo adicionales separados del nitrógeno de unión en por lo menos un miembro de carbono y es seleccionado de O, S, -N=, >NH ó >NR^p, que tiene 0, 1 ó 2 enlaces no saturados y que tiene 0, 1 ó 2, sustituyentes R^p y R^a no existe o existe un R^a único en la posición meta de benzamida.

10 Más específicamente, la presente invención puede no incluir compuestos en los cuales:

A) uno o ambos de R^1 y R^2 es fenilo sustituido con 0, 1, 2 ó 3 de halo, ó

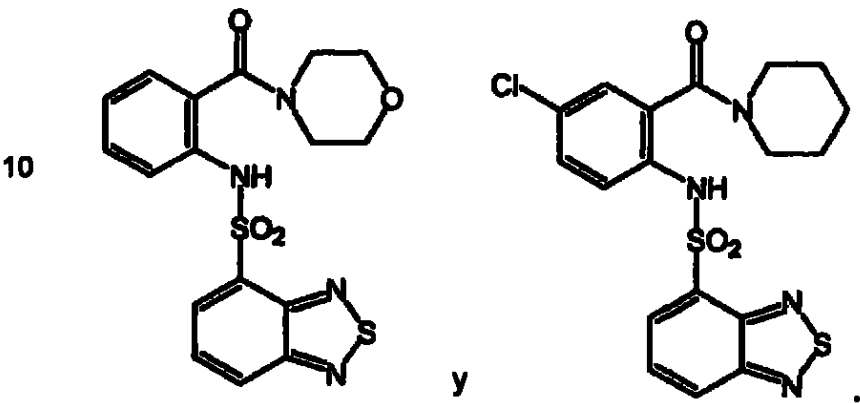
B) R^1 y R^2 tomados juntos con el nitrógeno al cual están unidos
15 es un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros en donde dicho anillo heterocíclico tiene 0 ó 1 miembros de heteroátomos adicionales separados del nitrógeno de unión en por lo menos un miembro de carbono y es seleccionado de O y tiene 0, 1 ó 2 sustituyentes R^p y R^a no existe o existe un R^a único en la posición meta de benzamida.

20 Todavía más específicamente, la presente invención puede no incluir compuestos en los cuales:

A) uno o ambos de R^1 y R^2 es fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 de halo, ó

B) R^1 y R^2 tomados juntos con el nitrógeno al cual están unidos es un anillo heterocíclico de 6 miembros en donde dicho anillo heterocíclico tiene 0 ó 1 miembros de heteroátomo adicionales separados del nitrógeno de unión en por lo menos un miembro de carbono y seleccionado de O y R^a no existe o existe un R^a único en la posición meta de benzamida.

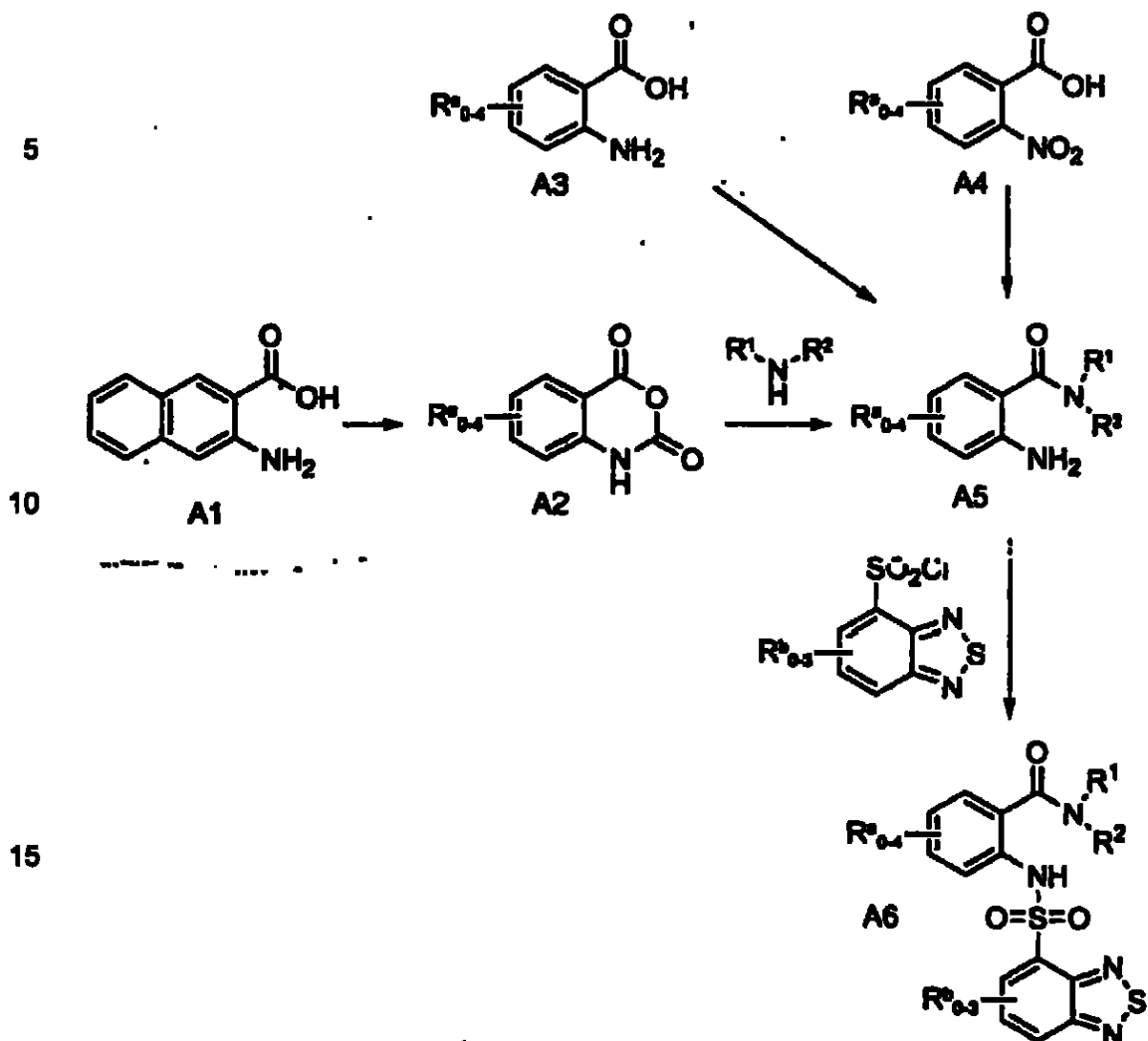
Más específicamente, la presente invención no incluye compuesto en la categoría B) de la fórmula:



Las características y ventajas de la presente invención son evidentes para un experto en la materia. Con base en esta descripción, que incluye el resumen, la descripción detallada, antecedentes, ejemplos y Reivindicaciones, un experto en la materia tendrá la capacidad de realizar modificaciones y adaptaciones para diversas condiciones y usos. Las publicaciones descritas en la presente descripción están incorporadas como

20 referencia en su totalidad.

Esquema A

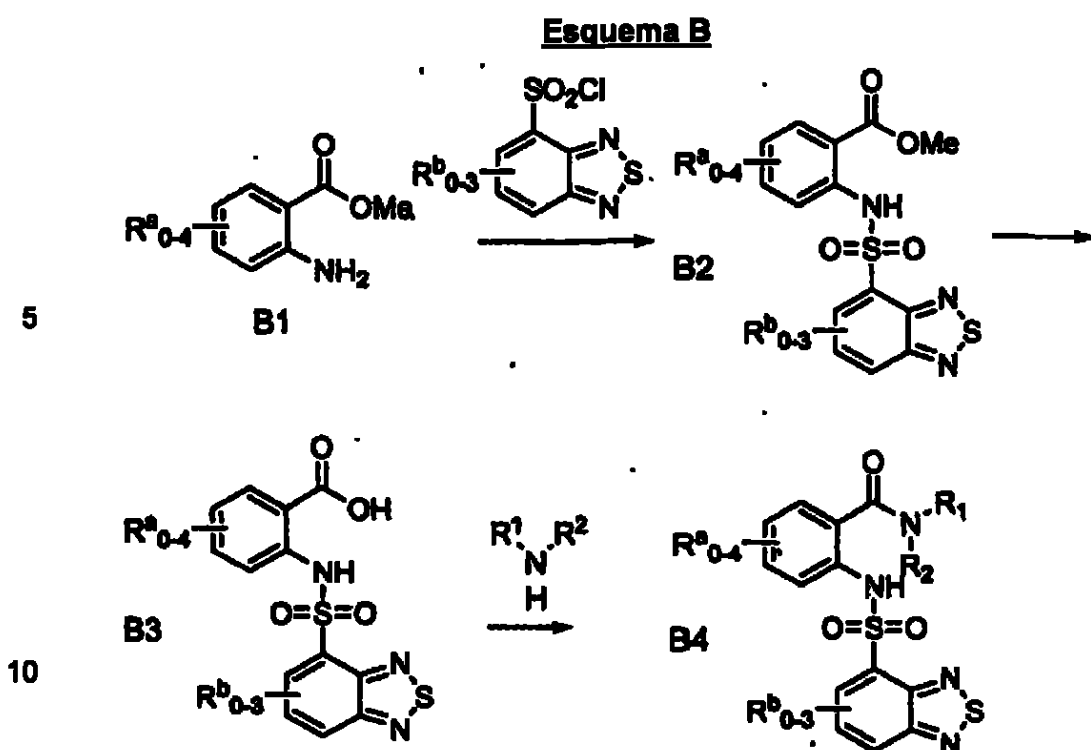


Haciendo referencia al Esquema A, el ácido aminonaftóico
 20 disponible comercialmente A1, se hace reaccionar con trifosgene y base de
 Hünig para producir las especies anhídridos isatóico bensofusionado del
 género A2. Los anhídridos isotóicos diversos A2 están disponibles
 comercialmente. Una amina es acilada con el anhídrido isatóico A2 para

producir una benzamida A5. La benzamida A5, también se puede obtener del ácido antranílico A3 comercialmente disponible a través del acoplamiento de péptido. La benzamida A5 puede adicionalmente ser obtenida del ácido nitrobenzónico A4 disponible comercialmente a través del acoplamiento de

5 péptido seguido por la reducción del grupo nitro. La benzimida A5 es sulfonilada con el cloruro sulfonilo para producir los compuestos activos A6. En donde R^a y R^b son un amino o hidroxí primario o secundario, éstos pueden estar protegidos con grupos de protección comunes. En el caso de la amina primaria o secundaria, se puede emplear Boc ó Cbz. En el caso de hidroxí, se

10 puede emplear TBS, TES ó bencilo. Desde luego, un sustituyente precursor puede ser empleado en los pasos de reacción y posteriormente ser transformado en el sustituyente deseado. Por ejemplo, en donde A6 es producido con R^a como nitro, el nitro puede ser reducido a la amina, y la amina puede ser, por ejemplo, alquilada, acilada, dazotizada, etc.



Haciendo referencia al Esquema B, al antranilato de metilo B1 es sulfonilado a sulfonamida B2. El éster de metilo es hidrolizado al ácido B3. El

15 ácido B3 experimenta el acoplamiento de péptido bajo condiciones estándar con una amina para producir los compuestos activos B4. En donde R^a ó R^b es una amina o hidroxí primario o secundario, éste puede estar protegido con los grupos de protección común. En el caso de la amina primaria o secundaria, se puede emplear Boc ó Cbz. En el caso de hidroxí, se puede emplear TBS,

20 TES ó bencilo. Desde luego, se puede emplear un precursor sustituyente en los pasos de reacción y posteriormente ser transformado en el sustituyente deseado. Por ejemplo, en donde B4 es producido con R^a como nitro, el nitro

se puede reducir a la amina y la amina puede ser, por ejemplo, alquilada, acilada, diazotizada, etc.

Los compuestos de la presente invención son moduladores CCK2 y, como se describe en la presente descripción, muchos se han
5 demostrado ser antagonistas CCK2. Por lo tanto, los compuestos son útiles en el tratamiento de estados de enfermedad mediados por CCK2. Particularmente, los compuestos pueden ser utilizados en el tratamiento o prevención de adenocarcinoma pancreático, dolor, desórdenes de la alimentación, enfermedad de reflujo gastro-esofágico, úlceras
10 gastroduodenales, esofagitis de reflujo, ansiedad, cáncer de colon, úlceras pépticas, tumores pancreáticos, tumores gástricos, esófago de Barrett, hiperplasia de célula G antral, anemia perniciosa y síndrome de Zollinger-Ellison. Particularmente, los antagonistas CCK2 están ahora en desarrollo para el tratamiento o prevención de adenocarcinoma pancreático, dolor,
15 enfermedad de reflujo gastro-esofágico, úlceras gastroduodenales, esofagitis de reflujo, ansiedad, cáncer de colon, úlceras gastroduodenales, esofagitis de reflujo, ansiedad, cáncer de colon, úlceras pépticas, tumores pancreáticos y tumores gástricos.

Se anticipa que los compuestos de la presente invención pueden
20 ser administrados por rutas orales o parenterales, incluyendo administración intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, rectal y tópica, e inhalación. Para la administración oral, los compuestos de la presente invención generalmente se proporcionarán en la forma de tabletas o cápsulas

o como una solución acuosa o en suspensión. Las tabletas para uso oral pueden incluir el ingrediente activo mezclado con los excipientes farmacéuticamente aceptables tales como diluyentes inertes, agentes de desintegración, agentes de enlace, agentes lubricantes, agentes endulzantes, 5 agentes saborizantes, agentes colorantes y conservadores. Los diluyentes inertes adecuados incluyen carbonato de sodio y calcio, fosfato de sodio y calcio y lactosa. El almidón de maíz y el ácido algínico son agentes desintegrantes adecuados. Los agentes de enlace pueden incluir almidón y gelatina. El agente lubricante, si está presente, generalmente será estearato 10 de magnesio, ácido esteárico o talco. Si se desea, las tabletas pueden ser recubiertas con un material tal como monoestearato de glicerilo o distearato de glicerilo, para demorar la absorción en el tracto gastrointestinal. Las cápsulas para uso oral incluyen cápsulas de gelatina dura en las cuales, el ingrediente activo está mezclado con un diluyente sólido y cápsulas de 15 gelatina suave, en donde el ingrediente activo está mezclado con agua o un aceite tal, como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva. Para uso intramuscular, intraperitoneal, subcutánea e intravenosa, los compuestos de la presente invención, generalmente se proporcionarán en soluciones o suspensiones acuosas estériles, reguladas a un pH e isotonicidad adecuados. 20 Los vehículos acuosos adecuados incluyen solución de Ringer y cloruro de sodio isotónico. Las suspensiones acuosas de conformidad con la presente invención, incluyen agentes de suspensión tales como derivados de celulosa, alginato de sodio, polivinil-pirrolidona y goma tragacanto, y un agente de

mojado tal como lecitina. Los conservadores adecuados para las suspensiones acuosas incluyen etilo y n- propil p- hidroxibenzoato.

Las dosis efectivas de los compuestos de la presente invención pueden ser determinados mediante los medios convencionales. El nivel de
 5 dosis específico requerido para cualquier paciente en particular, dependerá de un número de factores, que incluyen la severidad de la condición a ser tratada, la ruta de administración y el peso del paciente. Sin embargo, en general, se ha anticipado que la dosis diaria (ya sea administrada como una dosis única o en dosis divididas) se encontrará dentro del intervalo de 0.01 a
 10 1000 mg por día, más normalmente desde 1 hasta 500 mg por día, y más normalmente desde 10 hasta 200 mg por día. Expresado como dosificación por unidad de peso corporal, una dosis típica se espera sea de entre 0.0001 mg/kg y 15 mg/kg, especialmente entre 0.01 mg/kg y 7 mg/kg, y más especialmente entre 0.15 mg/kg y 2.5 mg/kg.

15

EJEMPLOS

Con el objeto de ilustrar la presente invención se incluyen los siguientes ejemplos. Estos ejemplos no limitan la presente invención.
 20 Unicamente tiene el objeto de sugerir un método para practicar la presente invención. Aquellos expertos en la materia pueden descubrir otros métodos para practicar la presente invención, los cuales son obvios para ellos. Sin

embargo, aquellos métodos son estimados para estar dentro del alcance de la presente invención.

Protocolo para preparar la fase inversa HPLC

5

Gilson®

Columna: YMC-Pack ODS-a, 5 µm, 75x30 mm

Indice de flujo: 10 mL/min

Detección: λ = 220 & 254 nm

10 Gradiente (acetonitrilo/agua, ácido trifluoroacético al 0.05%)

1) 0.0 min acetonitrilo al 20%/agua al 80%

2) 20.0 min acetonitrilo al 99%/ agua al 1%

Protocolo para HPLC (de fase Inversa)

15

Hewlett Packard Series 1100

Columna: Agilent ZORBAX® C8, 5 µm, 4.6x150 mm

Indice de flujo: 1 mL/min

Detección: λ = 220 & 254 nm

20 Gradiente (acetonitrilo/agua, ácido trifluoroacético al 0.05%)

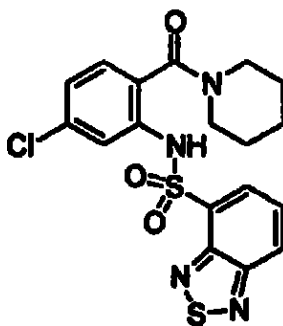
1) 0.0 min 1% de acetonitrilo /99% de agua

2) 8.0 min 99% de acetonitrilo/1% de agua

Los espectros de masa se obtienen en un espectrómetro Agilent serie 1100 MSD utilizando ionización de electrospray (ESI) en cualquier modo, ya sea positivo o negativo como se indicó.

El espectro de NMR se obtuvo en un espectrómetro, ya sea en un Bruker modelo DPX400 (400 MHz) ó en un DPX500 (500 MHz). El formato de los datos ^1H NMR a continuación es: cambio químico en ppm de campo debajo de la referencia de tetrametilsilano (multiplicidad, constante de acoplamiento J en Hz, integración).

10

EJEMPLO 1

15

Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-cloro-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida

A. amida piperidina de ácido 2-amino-4-clorobenzóico. A una solución de anhídrido 4-cloroisotóico (3.0 g, 15.2 mmol) en dimetilformamida (DMF) (60 mL) se agregó piperidina (1.5 mL, 15.2 mmol) seguida por 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (183 mg, 1.5 mmol). A la mezcla se le permitió agitación a temperatura ambiente durante la noche y se concentró al vacío. El residuo color café oscuro fue purificado mediante cromatografía sobre gel de

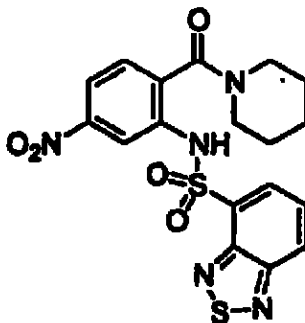
silíce (hexanos/EtOAc) para proveer la amida en la forma de un sólido blanco (3.01 g, 83%). MS (ESI): m/z 239 $[M+H]^+$, 261 $[M+Na]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 7.00 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.72 (dd, $J = 8.2, 1.9$ Hz, 1H), 5.20-4.10 (bs, 2H), 3.80-3.30 (bs, 4H),
5 1.73-1.42 (bm, 6H).

B. Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-cloro-2-(piperidina-2-carbonil)-fenil]amida. Amida de piperidina de ácido 2-amino-4-clorobenzóico (0.059 g, 0.25 mmol) se disolvió en 1,2-dicloroetano (1 mL) y se trató con piridina (0.030 mL, 0.38 mmol) seguido por una solución de 4-clorosulfonil-
10 2,1,3-benzotiadiazole (61 mg, 0.26 mmol) en una mezcla de 1,2-dicloroetano (0.45 mL) y DMF (0.05 mL). La mezcla de reacción fue agitada durante la noche a temperatura ambiente. Se realizó la extracción de líquido a líquido de soporte sólido. Se preparó una columna (~1x3 cm) de hidromatriz de tierra diatomácea gruesa y se mojó con HCL 1 N (1.25 mL). La mezcla de reacción
15 cruda se pasó a través de la columna. La hidromatriz se enjuagó con diclorometano (DCM) (1 mL), DMF (1 mL), y posteriormente DCM nuevamente (1 mL), y los lavados combinados fueron concentrados al vacío. El producto crudo se disolvió nuevamente en DMF (~1 mL) y se purificó mediante la preparación de fase inversa HPLC para proveer la sulfonamida en la forma de
20 un sólido (31 mg, 28%). HPLC (fase inversa): $R_T = 9.63$ min (pico único). MS (ESI): m/z 437 $[M+H]^+$, 459 $[M+Na]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 9.01 (s, 1H), 8.17 (dd, $J = 7.0, 1.0$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J = 8.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 8.8, 7.0$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 1.5, 0.6$

Hz, 1H), 6.89 (abs, J = 8.0, 1.5, 0.6 Hz, 2H), 3.70-2.70 (bs, 4H), 1.70-1.30 (bm, 6H).

EJEMPLO 2

5



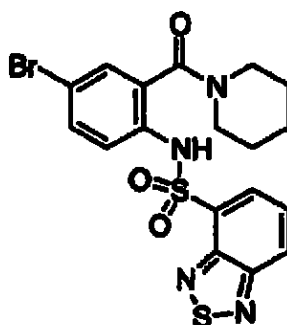
10 Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-nitro-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida

A. amida de piperidina de ácido 2-amino-4-nitrobenzónico. Este compuesto se preparó en analogía con el Ejemplo 1, utilizando anhídrido 4-nitroisatóico (2.5 g, 12.0 mmol), piperidina (1.2 mL, 12.0 mmol), y DMAP (0.146 g, 1.2 mmol). El compuesto del título se obtuvo en la forma de un sólido color amarillo (1.86 g, 62%). MS (ESI): m/z 250 [M+H]⁺, 272 [M+Na]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): (ensanchamiento rotamérico) 7.63 (dd, J = 1.9, 0.2 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.2, 0.2 Hz, 1H), 4.49 (bs, 2H), 3.90-3.10 (bm, 4H), 1.75-1.38 (bm, 6H).

20 B. Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-nitro-2-(piperidina-2-carbonil)-fenil]-amida. Este compuesto se preparó en analogía con el Ejemplo 1, utilizando amida de piperidina de ácido 2-amino-4-nitrobenzónico (0.062 g, 0.25 mmol), piridina (0.030 mL, 0.038 mmol), y 4-clorosulfonil-2,1,3-

benzotiadiazole (61 mg, 0.26 mmol). La sulfonamida del título se obtuvo en la forma de un sólido (6 mg, 5%). HPLC (fase inversa): $R_T = 9.11$ (pico único). MS (ESI): m/z 448 $[M+H]^+$, 470 $[M+Na]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 8.90 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.38 (dd, $J = 7.0, 1.0$ Hz, 1H), 8.27 (dd, $J = 8.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 8.8, 7.0$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.80-3.30 (bm, 2H), 3.30-2.80 (bm, 2H), 1.75-1.40 (bm, 6H).

EJEMPLO 3



15 Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [4-bromo-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida

A. Amida de piperidina de ácido 2-amino-5-bromobenzóico. A una solución agitada de anhídrido 5-bromoisotóico (2.88 g, 11.9 mmol) en DMF (20 mL) se agregó piperidina (1.20 mL, 11.9 mmol) y DMAP (0.14 g, 1.19 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante 15 horas a temperatura ambiente, se vertió en agua, y se extrajo con DCM (4x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 1:1 agua/salmuera (3x), se secó ($MgSO_4$), y se concentró. El residuo se disolvió en 1:1 $Et_2O/EtOAc$ y se lavó

97 49

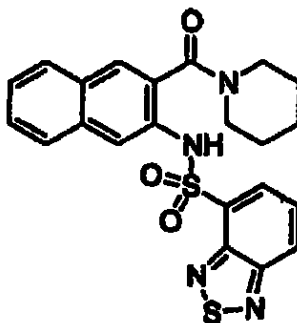
con agua (5x) para remover el DMF. La capa orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró. El residuo se trituró con una mezcla de Et_2O y hexanos y se le permitió permanecer a una temperatura de 0°C durante la noche. El producto sólido se recolectó por filtración de succión y se secó al aire para producir la amida deseada en la forma de un sólido oscuro (1.65 g, 49%). $\text{pf} = 93-95^\circ\text{C}$. MS (ESI): m/z 283 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 305 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): (ensanchamiento rotamérico) 7.23 (dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.90-4.00 (bs, 2H), 3.90-2.90 (bm, 4H), 1.90-1.10 (bm, 6H).

10 B. Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [4-bromo-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida. Este compuesto se preparó en analogía con el Ejemplo 1, utilizando amina de piperidina de ácido 2-amino-5-bromobenzóico (0.071 g, 0.25 mmol), piridina (0.031 mL, 0.38 mmol), y 4-clorosulfonil-2,1,3-benzotiadiazole (61 mg, 0.26 mmol). La sulfonamida del

15 título se obtuvo en la forma de un sólido (30 mg, 25%). HPLC (fase inversa): $R_T = 9.67$ min (pico único). MS (ESI): m/z 481 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 503 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): (ensanchamiento rotamérico) 8.67 (s, 1H), 8.23 (dd, $J = 8.8, 1.1$ Hz, 1H), 8.21 (dd $J = 7.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 8.8, 7.0$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 2.3$ Hz,

20 1H), 3.75-2.65 (bm, 4H), 1.90-1.30 (bm, 6H). Análisis elemental: calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{BrN}_4\text{O}_3\text{S}_2$, C 44.91, H 3.56, N 11.64; encontrado C 44.83, H 3.39, N 11.48.

EJEMPLO 4



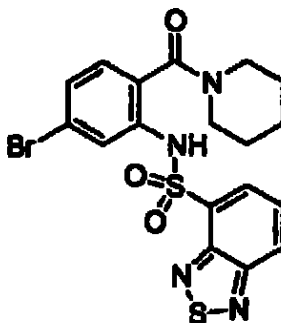
5

**Ácido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [3-(piperidina-1-carbonil)-
naftalen-2-il]-amida**

- A. amida de piperidina de ácido 3-amino-2-naftóico.** A una
- 10 solución de ácido 3-amino-2-naftóico (0.30 g, 1.6 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (40 mL) a temperatura ambiente se agregó trifosgeno (0.158 g, 0.53 mmol). Después de agitación durante 2 horas a temperatura ambiente, se agregó la base de Hünig (0.56 mL, 3.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, y se agregó piperidina (0.64 mL, 6.4 mmol). Después de 2
- 15 horas, la mezcla se vertió en 0.5 M HCl (100 mL) y se extrajo con DCM (2x50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía instantánea (hexanos/EtOAc) para producir el compuesto del título en la forma de un sólido de color naranja pálido (263 mg, 65%). MS (ESI): m/z 255 [M+H]⁺. ¹H
- 20 RMN (400 MHz, CDCl₃): (ensanchamiento rotamérico) 7.66 (dd, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 7.36 (ddd, J = 8.1, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.22 (ddd, J = 8.3, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.60-4.20 (bs, 2H), 3.90-3.20 (bm, 4H), 1.80-1.40 (bm, 6H).

B. ácido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [3-(piperidina-1-carbonilo)naftalen-2-il]-amida. Amida de piperidina de ácido 3-amino-2-naftóico (263 mg, 1.03 mmol), 4-clorosulfonil-2,1,3-benzotiadiazole (295 mg, 1.24 mmol), y piridina (0.242 ml, 3 mmol) se agregaron a DCM (10 mL) y se les permitió agitarse a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en HCl 1 N y se extrajo dos veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados fueron secados (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía instantánea (hexanos/EtOAc) para producir el producto deseado en la forma de un sólido color naranja ligeramente impuro. La trituración y agitación con metanol a temperatura ambiente durante la noche proporcionó la sulfonamida del título en la forma de un polvo blanco, el cual fue recolectado por filtración de fricción y se secó al aire (308 mg, 66%). MS (ESI): m/z 453 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 475 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): (ensanchamiento rotamérico) 8.88 (s, 1H), 8.26 (dd, $J = 7.0, 7.0$ Hz, 1H), 8.19 (dd, $J = 8.8, 1.0$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 8.8, 7.0$ Hz, 1H), 7.49 (arom m, 1H), 7.41 (arom m, 1H), 7.26 (s, 1H), 3.70-2.70 (bm, 4H), 1.80-1.30 (bm, 6H). Análisis elemental: calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$, C 58.39, H 4.45, N 12.38; encontrado C 58.66, H 4.57, N 12.49.

EJEMPLO 5



5

Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-bromo-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida

A. Acido 4-bromo-2-nitrobenzónico. Una mezcla de 4-bromo-2-nitrotolueno (5.0 g, 23 mmol), KMnO₄ (10.9 g, 69 mmol), y agua (250 mL) se calentó a reflujo durante la noche en un matraz de fondo redondo de 1 L ajustado con un condensador a reflujo. El MnO₂ suspendido café se removió por filtración a través de una almohadilla de tierra diatomácea. El pastel de filtro fue lavado con agua. El filtrado básico se acidificó a un pH ~1 con HCl concentró y extrajo con EtOAc (3x300 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (MgSO₄) y concentradas al vacío para proveer el ácido benzónico puro (1.22 g, 22%). ¹RMN (400 MHz, CD₃OD): 8.07 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 1H). MS (ESI): neg. lón m/z 244 [M-H]⁻.

B. amida de piperidina de ácido 4-bromo-2-nitrobenzónico. Una suspensión de ácido 4-bromo-2-nitrobenzónico (0.60 g, 2.44 mmol) en cloruro de tionilo (8 mL) se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se volvió homogénea. La mezcla fue enfriada y concentrada al vacío para

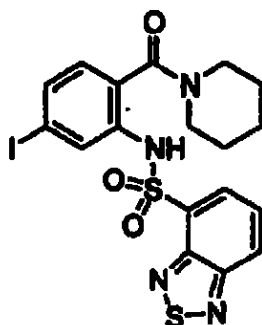
20

producir cloruro 4-bromo-2-nitrobenzoilo en la forma de un sólido blanco, el cual se utilizó inmediatamente en la siguiente reacción. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8.20 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 8.2, 1.9$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H). A una solución de cloruro de 4-bromo-2-nitrobenzoilo (2.44 mmol) en DCM (15 mL) a temperatura ambiente se agregó piperidina (1.2 mL, 12.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas, posteriormente se vertió en agua y se extrajo con CDM (2x). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera, se secaron (MgSO_4), y se concentró al vacío. El residuo fue purificado por cromatografía instantánea (hexanos/EtOAc) para producir la amida del título en la forma de un sólido blanco (0.52 mg, 75%). MS (ESI): m/z 3.313 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): (ensanchamiento rotamérico) 8.33 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 8.1, 1.9$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.82-3.65 (bm, 2H), 3.16 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 1.90-1.35 (bm, 6H).

C. Amida de piperidina de ácido 4-bromo-2-aminobenzóico. Una solución de amida de piperidina 4-bromo-2-nitrobenzóico (0.206 g, .66 mmol) en 1:1 EtOAc/DCM (10 mL) se trató con $\text{SnCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ sólido (0.595 g, 2.6 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 4 horas, posteriormente fue vertida en NaHCO_2 acuoso, dando como resultado la formación de una emulsión gelatinosa. La emulsión se extrajo con DCM (2x). Los extractos orgánicos combinados fueron secados (MgSO_4) y concentrados al vacío. El residuo fue purificado mediante cromatografía instantánea (hexanos/EtOAc) para producir la anilina deseada en la forma de un sólido

color blanco (0.16 g, 86%). MS (ESI): m/z 283 $[M+H]^+$, 305 $[M+Na]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$: (ensanchamiento rotamérico) 6.72 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J = 8.1, 1.8$ Hz, 1H), 4.90-3.90 (bs, 2H), 3.70-3.30 (bm, 4H), 1.75-1.45 (bm, 6H).

- 5 D. Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-bromo-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida. A una solución de amida de piperidina ácido 4-bromo-2-aminobenzóico (0.145 g, 0.51 mmol) se agregó piridina (0.062 mL, 0.76 mmol) y 4-clorosulfonil-2,1,3-benzotiadiazole (0.129 g, 0.55 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas,
- 10 posteriormente se vertió en HCl 1 N y se extrajo con DCM (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía instantánea (hexano/EtOAc) para producir la sulfonamida del título en la forma de un sólido sin blanco (0.18 g, 74%). HPLC (fase inversa): $R_T = 9.68$ min (pico único). MS (ESI): m/z 481/483
- 15 $[M+H]^+$, 503 $[M+Na]^+$; ión negativo m/z 479/481 $[M-H]^-$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 8.95 (s, 1H), 8.25 (dd, $J = 7.0, 1.0$ Hz, 1H), 8.21 (dd, $J = 8.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 8.8, 7.0$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.70-2.70 (bm, 4H), 1.80-1.30 (bm, 6H). Análisis elemental: calculado para
- 20 $C_{18}H_{17}BrN_4O_3S_2$, C 44.91, H 3.56, N 11.64; encontrado C 44.52, H 3.23, N 11.25.

EJEMPLO 6

5

Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-yodo-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida

A. Acido 4-yodo-nitrobenzónico. 4-yodo-2-nitrotolueno (9.0 g, 34.2 mmol), KMnO_4 (22.0 g, 139 mmol) y agua (340 mL) se calentaron a reflujo durante 5 horas. La suspensión color café resultante de MnO_2 se filtró a través de una almohadilla de tierra diatomácea, y el pastel de filtro se lavó con agua. El filtrado básico se acidificó con HCl concentrado, produciendo la cristalización del ácido deseado. Los cristales fueron recolectados por filtración de succión y se secó para producir 1.86 g del ácido. El licor madre se extrajo con DCM (3x200 mL), y los extractos combinados fueron secados (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para producir 0.16 g adicionales del ácido benzónico. Producción total = 2.02 g (20%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 8.13 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J = 8.1, 1.6$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H).

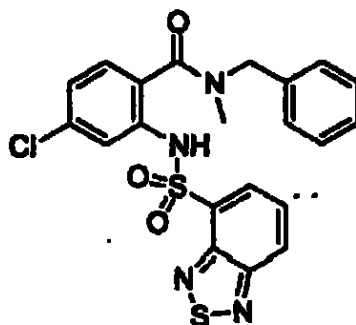
B. Amida de piperidina de ácido 4-yodo-2-nitrobenzónico. Una suspensión de ácido 4-yodo-2-nitrobenzónico (1.0 g, 3.4 mmol) en cloruro de tionilo (10 mL) se calentó a reflujo durante 45 minutos. La mezcla de reacción

se hizo homogénea. La mezcla se enfrió y se concentró al vacío para producir cloruro de 4-yodo-2-nitrobenzoilo en la forma de un aceite amarillo, el cual se utilizó inmediatamente en la siguiente reacción. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): 8.38 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.12 (dd, $J = 8.1, 1.6$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H). A una solución de cloruro de 4-yodo-2-nitrobenzoilo (3.4 mmol) en DCM (10 mL) a temperatura ambiente se agregó piperidina (1.3 mL, 13.1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 0.5 horas, posteriormente se vertió en HCl 1 N y se extrajo con DCM (2x). Los extractos orgánicos combinados fueron secados (Na_2SO_4), y se concentró al vacío para producir la amida del título en la forma de un sólido color blanco (1.2 g, 98%). MS (ESI): m/z 361 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 383 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): (ensanchamiento rotamérico) 8.51 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.85-3.65 (bm, 2H), 3.16 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 1.90-1.35 (bm, 6H).

C. Amida de piperidina de ácido 4-yodo-2-aminobenzóico. Una solución de amida de piperidina de ácido 4-yodo-2-nitrobenzónico (0.21 g, .58 mmol) en EtOAc (5 mL) se trató con $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ sólido (0.654 g, 2.9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, posteriormente se vertió en NaHCO_3 acuoso saturado dando como resultado la formación de una emulsión gelatinosa. La emulsión se extrajo con DCM (5x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para producir la anilina en forma de una espuma amarilla (0.19 g, 100%). MS (ESI): m/z 331 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 353 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): (ensanchamiento

rotamérico) 7.08 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 4.50-4.20 (bs, 2H), 3.80-3.20 (bm, 4H), 1.75-1.45 (bm, 6H).

D. ácido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-yodo-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida. A una solución de amida de piperidina de ácido 4-yodo-2-aminobenzóico (0.19 g, 0.58 mmol) se agregó piridina (0.141 mL, 1.74 mmol) y 4-clorosulfonil-2,1,3-benzotiadiazole (0.153 g, 0.64 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, posteriormente se vertió en HCl 1 N y se extrajo con DCM (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía instantánea (hexanos(EtOAc) posteriormente, se recrystalizó (metanol/DCM) para producir la sulfonamida del título en la forma de cristales blancos (0.23 g, 75%). HPLC (fase invertida): R_T = 9.79 min (pico único). MS (ESI): m/z 529 [M+H]⁺, 551 [M+Na]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): (ensanchamiento rotamérico) 8.90 (s, 1H), 8.27 (dd, J = 7.0, 1.0 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 8.8, 1.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.8, 7.0 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.70-2.70 (bm, 4H), 1.75-1.30 (bm, 6H). Análisis elemental: calculado para C₁₈H₁₇IN₄O₃S₂, C 40.92, H 3.24, N 10.60; encontrado C 41.04, H 3.00, N 10.47.

EJEMPLO 7

5

2-(Benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonylamino)-N-benzil-4-cloro-N-metil-
benzamida

10 **A. Ester metilo de ácido 2-(benzo[1,2,5]thiadiazole-4-**
sulfonylamino)-4-clorobenzoico. A una solución de metilo 2-amino-4-
clorobenzoato (7.0 g, 37.7 mmol) en DCM (75 mL) a temperatura ambiente se
agregó 4-clorosulfonyl-2,1,3-benzotiadiazole (9.45 g, 39.6 mmol), piridina (9.1
mL, 112 mmol), y DMAP (0.23 g, 1.88 mmol). La mezcla se agitó a
15 temperatura ambiente durante la noche, se vertió en HCl 1 N (200 mL) y se
extrajo con DCM (2x100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron
(Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante
cromatografía instantánea (hexano/EtOAc) para producir la sulfonamida del
título en la forma de un sólido oscuro (11.65 g, 80%). MS (ESI): ión negativo
20 m/z 382 [M-H]⁻. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 11.38 (s, 1H), 8.40 (dd, J = 7.2,
1.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.74 (dd, J =
8.8, 7.2 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H). Análisis

elemental: calculado para $C_{14}H_{10}ClN_3O_4S_2$, C 43.81, H 2.63, N 10.95; encontrado C 44.19, H 3.00, N 11.23.

B. Acido 2-(benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-clorobenzóico. A una suspensión de éster metílico de ácido 2-(benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-clorobenzóico (2.0 g, 5.2 mmol) en THF (12 mL) a temperatura ambiente se agregaron 2 M de LiOH acuoso (10 mL). La mezcla color naranja resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, posteriormente se vertió en 0.5 M de HCl (150 mL) produciendo la precipitación del ácido benzóico deseado. Después de agitar la mezcla durante varios minutos para completar la precipitación, el producto fue recolectado mediante filtración por succión y se secó al aire para producir el ácido en la forma de un sólido oscuro (1.87 g, 97%). MS (ESI): ión negativo m/z 368 $[M-H]^-$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 11.22 (bs, 1H), 8.43 (dd, $J = 7.2, 1.0$ Hz, 1H), 8.26 (dd, $J = 8.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 8.8, 7.2$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1H). Análisis elemental: calculado para $C_{13}H_8ClN_3O_4S_2$, C 42.22, H 2.18, N 11.36; encontrado C 41.92, H 2.50, N 11.38.

C. 2-(benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-N-bencil-4-cloro-N-metil-benzamida. A una solución ácido 2-(benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilamino)-4-clorobenzóico (18 mg, 0.05 mmol) en una mezcla de THF (0.08 mL) y DMF (0.40 mL) a temperatura ambiente se agregó piridina (0.012 mL, 0.15 mmol) seguida por hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) (0.038 g, 0.1 mmol). La mezcla de reacción

se agitó durante 1 hora en un agitador. Se agregó N-metilbencilamina (0.013 mL, 0.1 mmol). (Si la amina había sido una sal, entonces la base de Hünig (0.017 mL, 0.1 mmol) también se habría agregado). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Se agregó TFA (0.050 mL) para sofocar la reacción. La

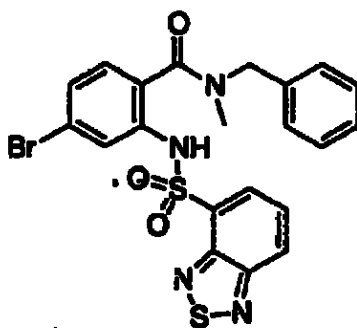
5 mezcla se diluyó con DMF (1 mL), y se obtuvo el producto amida mediante purificación de la mezcla de reacción en su totalidad mediante el preparado HPLC. La amida del título se obtuvo en la forma de un sólido (8 mg, 33%).

HPLC (fase inversa): $R_T = 9.94$ min (pico único). MS (ESI): m/z 471 $[M-H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 9.15 (bs, 1H), 8.32 (bd, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.29-8.18 (bm, 1H), 7.70-7.63 (bm, 2H), 7.48-7.26 (bm, 4H), 7.15-6.83 (bm, 2H), 7.02 (bd, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.65-4.37 (bs, 1.3H), 4.37-4.00 (bs, 0.7H), 3.15-2.70 (bs, 1.1H), 2.70-2.35 (bs, 1.9H).

10

EJEMPLO 8

15



20

2-(Benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonilamino)-N-benzyl-4-bromo-N-metilbenzamida

A. metil 2-amino-4-bromobenzoato. A una solución agitada de ácido 4-bromo-2-nitrobenzónico (Ejemplo 5) (3.81 g, 15 mmol) en DMF (30 mL)

a una temperatura de 0°C se agregó 1,8-diazabicycloundecano (DBU) (10.3 mL, 75 mmol) seguido por yoduro de metilo (4.67 mL, 75 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante 15 minutos a una temperatura de 0°C, posteriormente se le permitió entibiarse a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua (2x), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (hexanos /EtOAc) para producir metilo 4-bromo-2-nitrobenzoato en la forma de un sólido color amarillo pálido (3.52 g, 90%). A una solución de nitrobenzoato (3.52 g, 13.5 mmol) en 1:1 EtOAc/DCM (30 mL) a temperatura ambiente se agregó SnCl₂·2 H₂O (15.27 g, 67 mmol). A la mezcla de reacción se le permitió agitarse durante la noche. Los solventes fueron evaporados al vacío, y el residuo se separó entre NaHCO₃ acuoso saturado y DCM. Las capas fueron separadas, y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (2x). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (MgSO₄) y se concentraron al vacío para producir el aminobenzoato puro en la forma de un sólido blanco (2.89 g, 93%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 5.78 (bs, 2H), 3.86 (s, 3H).

20 B. éster metílico de ácido 2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-bromo-benzóico. Este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 7, utilizando los siguientes reactivos: metilo 2-amino-4-bromobenzoato (2.89 g, 12.5 mmol), 4-clorosulfonil-2,1,3-benzotiadiazole

60 62

(3.54 g, 15 mmol), piridina (2.0 mL, 25 mmol), y DCM (40 mL). La sulfonamida del título se obtuvo en la forma de un sólido oscuro (3.95 g, 75%). MS (ESI): ión negativo m/z 426 $[M-H]^-$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 11.34 (bs, 1H), 8.40 (dd, $J = 7.0, 0.9$ Hz, 1H), 8.24 (dd, $J = 8.8, 0.9$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 8.8, 7.0$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H).

C. Acido 2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-bromobenzóico. Este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 7, utilizando los siguientes reactivos: éster metílico de ácido 2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-bromobenzóico (2.95 g, 6.89 mmol), THF (20 mL), y 2 M acuoso de LiOH (18 mL). El ácido del título se obtuvo en la forma de un sólido oscuro (1.87 g, 97%). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 11.14 (bs, 1H), 8.42 (dd, $J = 7.2, 1.1$ Hz, 1H), 8.26 (dd, $J = 8.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 8.8, 7.2$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 8.5, 1.6$ Hz, 1H).

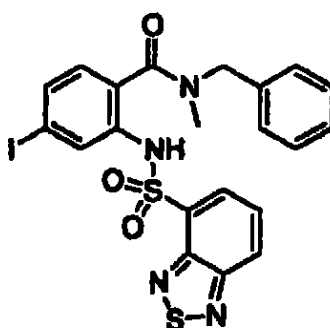
D. 2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-bencil-4-bromo-N-metil-benzamida. Este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 7, utilizando los siguientes reactivos: ácido 2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-bromobenzóico (21 mg, 0.05 mmol), THF (0.08 mL), DMF (0.40 mL), piridina (0.012 mL, 0.15 mmol), HATU (0.038 g, 0.1 mmol) y N-metilbencilamina (0.013 mL, 0.1 mmol). La amida del título se obtuvo en la forma de un sólido (13 mg, 50%). HPLC (fase inversa): $R_T = 9.91$ min (pico único). MS (ESI): m/z 517/519 $[M+H]^+$, 539/541 $[M+Na]^+$. 1H RMN (400 MHz,

61 63

CDCl_3): (ensanchamiento rotamérico) 9.07 (bs, 1H), 8.32 (bd, $j = 6.9$ Hz, 1H), 8.3-8.2 (bm, 1H), 7.9-7.8 (bm, 1H), 7.8-7.65 (bm, 1H), 7.45-7.25 (bm, 4H), 7.2-7.0 (bm, 2H), 6.95 (bd, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.65-4.4 (bs, 1.3H), 4.4-4.0 (bs, 0.7H), 3.15-2.75 (bs, 1.1H), 2.70-2.35 (bs, 1.9H).

5

EJEMPLO 9



10

2-(Benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonilamino)-N-bencil-4-yodo-N-metilbenzamida

A. Metilo 2-amino-4-yodobenzoato. Este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 8, utilizando los siguientes reactivos: ácido 4-yodo-2-nitrobenzónico (véase el Ejemplo 6) (2.32 g, 7.9 mmol), DMF (30 mL), DBU (2.4 mL, 16 mmol), y yoduro de metilo (1.5 mL, 24 mmol). Se obtuvo metilo 4-yodo-2-nitrobenzoato en la forma de un sólido color amarillo pálido (2.30 g, 95%). El nitrobenzoato intermedio se redujo entonces utilizando los siguientes reactivos: nitrobenzoato (2.29 g, 7.4 mmol), 1:1 EtOAc/DCM (10 mL), y $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (8.35 g, 37 mmol). El aminobenzoato del título se obtuvo en la forma de un sólido color amarillo (1.87 g, 91%). ^1H RMN (500 MHz,

15

20

62 954

CDCl₃): 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 5.72 (bs, 2H), 3.86 (s, 3H).

B. Ester metílico de ácido 2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-yodo-benzóico. Este compuesto se preparó como se

5 describió en el Ejemplo 7, utilizando los siguientes reactivos: metilo 2-amino-4-yodobenzoato (1.60 g, 5.8 mmol), 4-clorosulfonil-2,1,3-benzotiadiazole (1.76 g, 7.51 mmol), piridina (0.93 mL, 11.5 mmol), y DCM (45 mL). La sulfonamida del título se obtuvo en la forma de un sólido oscuro (1.87 g, 68%). MS (ESI): ión negativo m/z 474 [M-H]⁻. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 11.26 (bs, 1H), 8.40 (dd, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 8.8, 1.0 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.8, 7.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H).

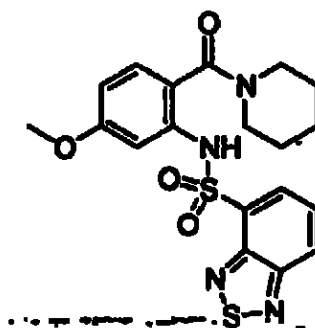
C. Acido 2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-yodobenzóico. Este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 7,

15 utilizando los siguientes reactivos: éster metílico de ácido 1-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-yodobenzóico (1.87 g, 3.93 mmol), THF (20 mL), y 2 M de LiOH acuoso (18 mL). El ácido del título se obtuvo en la forma de un sólido oscuro (1.24 g, 69%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 11.03 (bs, 1H), 8.34 (dd, J = 7.2, 1.1 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 8.8, 1.1 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.8, 7.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H).

D. 2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-bencil-4-yodo-N-metil-benzamida. Este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo

7, utilizando los siguientes reactivos: ácido 2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-yodobenzóico (23 mg, 0.05 mmol), THF (0.08 mL), DMF (0.40 mL), piridina (0.012 mL, 0.15 mmol), HATU (0.038 g, 0.1 mmol) y N-metilbencilamina (0.013 mL, 0.1 mmol) La amida del título se obtuvo en la
 5 forma de un sólido (14 mg, 50%). HPLC (fase invertida): $R_T = 9.97$ min (pico único). MS (ESI): m/z 565 $[M+H]^+$, 587 $[M+Na]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 9.02 (bs, 1H), 8.31 (bd, $J = 6.7$ Hz, 1H), 8.3-8.2 (bm, 1H), 8.05-7.95 (bm, 1H), 7.85-7.65 (bm, 1H), 7.45-7.25 (bm, 5H), 7.15-7.0 (bm, 1H), 6.79 (bd, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.6-4.4 (bs, 1.3H), 4.35-4.0 (bs, 0.7 H),
 10 3.05-2.75 (bs, 1.1H), 2.65-2.35 (bs, 1.9H).

EJEMPLO 10



Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-metoxi-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida

20 A. (4-metoxi-2-nitro-fenil)-piperidin-1-il-metanona. A una solución agitada de (4-yodo-2-nitro-fenil)-piperidin-1-il-metanona (100 mg, 0.28 mmol) en metanol (2.0 mL) se agregó CuI (5.0 g, 0.027 mmol), 1,10-fenantrolina (10 mg, 0.055 mmol), y carbonato de cesio (180 mg, 0.55 mmol). La mezcla de

reacción se calentó en un tubo sellado a una temperatura de 110°C durante 24 horas, después de lo cual se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla fue recogida en DCM (5 mL) y se lavó con agua. Las capas orgánicas se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El aceite resultante se
 5 purificó en gel de sílice (MPLC, 20% hexanos/ 10% de EtOAc) para proveer el producto de éter (70 mg, 0.26 mmol, 96%). TLC (gel de sílice, 3:1 EtOAc/hexanos): R_f = 0.17. MS (ESI): m/z 265 [M+H]⁺, 287 [M+Na]⁺.

B. (2-amino-4-metoxi-fenil)-piperidin-1-il-metanona. Se disolvió (4-metoxi-2-nitro-fenil)-piperidin-1-il-metanona (70 mg, 0.27 mmol) en 1:1
 10 DCM/EtOAc (10 mL), y SnCl₂·2H₂O (300 mg, 1.32 mmol) se agregó. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, posteriormente se concentró al vacío. El aceite resultante se suspendió en DCM y se neutralizó por agitación con NaHCO₃ acuoso. La capa orgánica fue secada (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío para proveer el compuesto del título (50 mg, 0.21
 15 mmol, 81%). TLC (gel de sílice, EtOAc): R_f = 0.39 MS (ESI): m/z [M+H]⁺, 257 [M+Na]⁺.

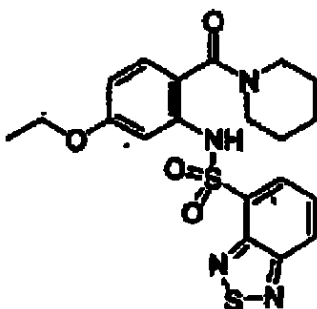
C. Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-metoxi-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida. 4-clorosulfonil-2,1,3-benzotiadiazole (60 mg, 0.26 mmol) se agregó a una solución de (2-amino-4-metoxi-fenil)-
 20 piperidin-1-il-metanona (50 mg, 0.21 mmol) y piridina (0.026 mL, 0.32 mmol) en DCM (3 mL). La mezcla se dejó para permanecer durante la noche a temperatura ambiente. Posteriormente, se separó al vacío, y el aceite resultante se recogió en 8 mL de EtOAc y se lavó con HCl 1 N. La capa

65 67

orgánica se lavó (MgSO_4), se filtró, se concentró y se purificó sobre gel de sílice (MPLC, hexanos/EtOAc) para proveer el compuesto del título (40 mg, 0.092 mmol, 43%). TLC (gel de sílice, EtOAc): $R_f = 0.28$. MS (ESI): m/z 433 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 455 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. HPLC (fase inversa): $R_T = 9.08$ min (pico único). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): (ensanchamiento rotamérico) 9.34 (s, 1H), 8.23 (dd, $J = 7.0, 1.0$ Hz, 2H), 7.66 (m, 1H), 7.22 (dd, $J = 5.5, 2.5$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 6.53 (dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.20-3.10 (bs, 4H), 1.63-1.58 (m, 2H), 1.43 (bs, 4H).

10

EJEMPLO 11



15

Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-etoxi-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida

Este compuesto se preparó como se describe para el análogo de éter metílico en el Ejemplo 10, sustituyendo etanol por metanol en el Paso A. TLC (gel de sílice, 3:1 EtOAc/hexanos): $R_f = 0.33$. MS (ESI): m/z 447 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 469 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. HPLC (fase inversa): $R_T = 9.56$ min (pico único). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): (ensanchamiento rotamérico) 9.34 (s, 1H), 8.23 (dd, $J = 7.0, 1.0$ Hz, 2H), 7.66 (m, 1H), 7.22 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 12$ Hz,

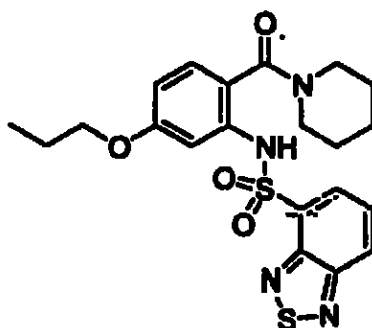
20

6665

1H), 6.53 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 4.01 (m, 2H), 3.16 (bs, 4H), 1.63-1.58 (m, 2H), 1.43 (bs, 4H), 1.40 (t, 7Hz, 3H).

EJEMPLO 12

5

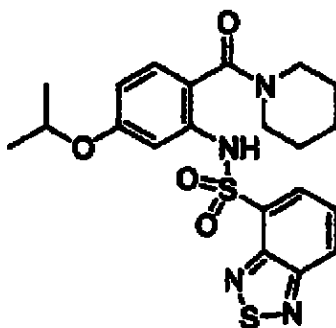


Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [2-(piperidina-1-carbonil)-5-propoxi-fenil]-amida

Este compuesto se preparó como se describió para el análogo de éter metílico en el Ejemplo 10, sustituyendo el n-propanol por metanol en el Paso A. TLC (gel de sílice 3:1 EtOAc/hexanos): R_f = 0.34. MS (ESI): m/z 461 [M+H]⁺, 483 [M+Na]⁺. HPLC (fase inversa): R_T = 9.96 min (pico único). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): (ensanchamiento rotamérico) 9.34 (s, 1H), 8.23 (dd, J = 7.0, 1.0 Hz, 2H), 7.66 (m, 1H), 7.22 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 12 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 3.89 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.16 (bs, 4H), 1.80-1.75 (m, 2H), 1.59-1.57 (m, 2H), 1.42 (bs, 4H), 1.02 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

20

EJEMPLO 13

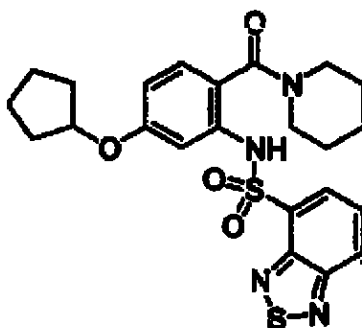


5

Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-isopropoxi-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida

Este compuesto se preparó como se describió para el análogo
10 de éter metílico en el Ejemplo 10, sustituyendo el i-propanol sustituyente para
metanol en el Paso A. TLC (gel de sílice, 3:1 EtOAc/hexanos): $R_f = 0.40$. MS
(ESI): m/z 461 $[M+H]^+$, 483 $[M+Na]^+$. HPLC (fase inversa): $R_T = 9.86$ min (pico
único). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 9.33 (s, 1H),
8.22 (dd, $J = 7.0, 1.0$ Hz, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.20 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.97 (d, J
15 = 12 Hz, 1H), 6.49 (dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 1H), 4.56–4.50 (m, 1H), 3.16 (bs, 4H)
1.60–1.58 (m, 2H), 1.42–1.38 (bs, 4H), 1.31 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H).

EJEMPLO 14

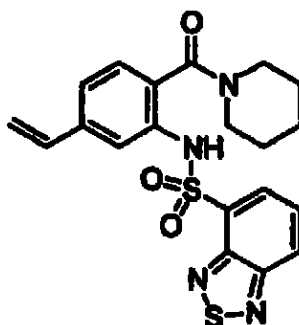


20

Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-ciclopentiloxi-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida

Este compuesto se preparó como se describió para el análogo de éter metílico en el Ejemplo 10 sustituyendo el ciclopentanol sustituyente por metanol en el Paso A. TLC (gel de sílice, 3:1 EtOAc/hexanos): $R_f = 0.37$. MS (ESI): m/z 487 $[M+H]^+$, 509 $[M+Na]^+$. HPLC (fase inversa): $R_T = 10.45$ min (pico único). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 9.35 (s, 1H), 8.22 (dd, $J = 7.0, 1.0$ Hz, 2H), 7.66 (m, 1H), 7.18 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 6.48 (dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 1H), 4.73–4.69 (m, 1H), 3.16 (bs, 4H) 1.76 (m, 4H), 1.60 (m, 4H), 1.42 (m, 4H).

EJEMPLO 15



Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [2-(piperidina-1-carbonil)-5-vinil-fenil]-amida

A. Amida de piperidina de ácido 2-nitro-4-vinilbenzóico. A una solución agitada de tetrakis(trifenilfosfina) paladio(0) (6 mg, 0.0054 mmol), amida de piperidina de ácido 4-bromo-2-nitrobenzóico (Ejemplo 5; 85 mg, 0.27 mmol), y tolueno (10 mL), se agregó tributilvinilstanano (0.087 mL, 0.30 mmol)

bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a una temperatura de 115°C durante 12 horas, después de lo cual se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla fue recolectada en EtOAc (20 mL) y se lavó con agua y NaHCO₃ acuoso. Las capas orgánicas se secaron (MgSO₄), se
5 filtraron y se concentraron al vacío. El aceite resultante se purificó sobre gel de sílice (MPLC, hexanos/EtOAc) para producir el producto (40 mg, 0.15 mmol, 57%). TLC (gel de sílice, 1:1 EtOAc/hexanos): R_f : 0.25. MS (ESI): m/z 261 [M+H]⁺, 283 [M+Na]⁺.

B. amida de piperidina de ácido 2-amino-4-vinilbenzónico. Una
10 solución de amida de piperidina de ácido 2-nitro-4-vinilbenzónico (40 mg, 0.15 mmol) se disolvió en 1:1 EtOAc/DCM (10 mL), y SnCl₂·2H₂O (173 mg, 0.77 mmol) se agregó. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, posteriormente se concentró al vacío. El aceite resultante se suspendió en DCM y se neutralizó agitando con NaHCO₃ acuoso. La capa
15 orgánica se secó (MgSO₄) se filtró y se concentró al vacío para producir el compuesto del título (30 mg, 0.13 mmol, 86%. TLC (gel de sílice, EtOAc): R_f = 0.42. MS (ESI): m/z 231 [M+H]⁺, 253 [M+Na]⁺.

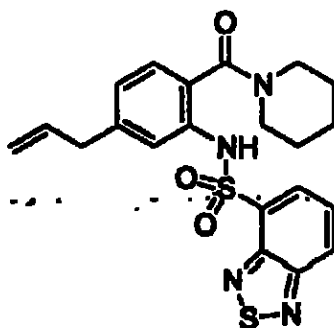
C. Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [2-(piperidina-1-carbonil)-5-vinil-fenil]-amida. 4-clorosulfonil-2,1,3-benzotiadiazole (37 mg, 0.16
20 mmol) se agregó a una solución de amida de piperidina de ácido 2-amino-4-vinilbenzónico (30 mg, 0.13 mmol) y piridina (0.016 ml, 0.20 mmol) en DCM (3 mL). Entonces los volátiles fueron separados al vacío, y el aceite resultante se recolectó en 8 mL de EtOAc y se lavó con HCl 1 N. La capa orgánica se secó

(MgSO₄), se filtró, se concentró y se purificó sobre gel de sílice (MPLC, hexanos/EtOAc) para producir el compuesto del título (20 mg, 0.047 mmol, 36%). TLC (gel de sílice, 3:1 EtOAc/hexanos): R_f = 0.47. MS (ESI): m/z 429 [M+H]⁺, 451 [M+Na]⁺. HPLC (fase inversa): R_T = 9.46 min (pico único). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): (ensanchamiento rotamérico) 8.95 (s, 1H), 8.22 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 14 Hz, 1H), 6.63 (m, 1H), 5.73 (d, J = 13 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 11 Hz, 1H), 3.41-2.90 (bs, 4H), 1.59 (m, 2H), 1.25 (bs, 4H).

10

EJEMPLO 16

15



Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-ali-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida

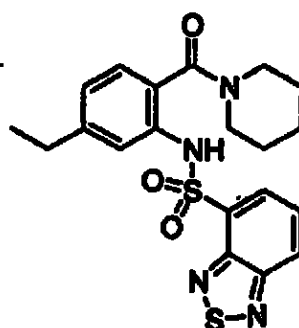
Este compuesto fue preparado como se describió en el Ejemplo 15 sustituyendo el aliltributilestanano por tributilvinilestanato en el Paso A.

TLC (gel de sílice, 3:1 EtOAc/hexanos): R_f = 0.53. MS (ESI): m/z 443 [M+H]⁺, 465 [M+Na]⁺. HPLC (fase inversa): R_T = 9.63 min (pico único). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): (ensanchamiento rotamérico) 8.94 (s, 1H), 8.22 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.98 (d, 13 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8 Hz, 1 H), 5.93-5.79

(m, 1H), 5.06 (m, 2H), 3.32 (d, J = 7 Hz, 2H), 3.28-2.96 (bs, 4H), 1.57 (m, 2H), 1.44 (bs, 4H). Análisis elemental: calculado para $C_{21}H_{22}N_4O_3S_2$, C 56.99, H 5.01, N 12.66; encontrado C 56.60, H 5.40, N 12.28.

5

EJEMPLO 17



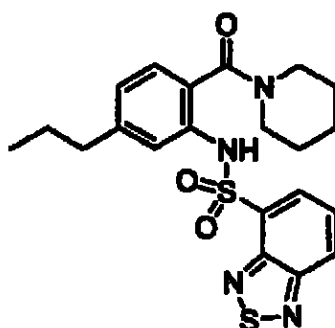
10

Ácido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-etil-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida

A una solución agitada de amida de piperidina de ácido 2-nitro-4-vinilbenzónico (100 mg, 0.39 mmol) en metanol (15 mL) se agregó Pd sobre carbono (10 por ciento por peso, 25 mg). La mezcla de reacción se mantuvo bajo ~ 1 atmósfera de H_2 y fue agitada durante 12 horas. La mezcla se filtró a través de tierra diatomácea y se concentró al vacío para producir (4-etil-2-nitro-fenil)-piperidin-1-il-metanona, la cual se redujo posteriormente a (2-amino-4-etil-fenil)-piperidin-1-il-metanona con $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ como se describió en el Ejemplo 5. El compuesto del título se preparó a partir de anilina (90 mg, 0.39 mmol) y 4-clorosulfonil-2,1,3-benzotiadiazole (181 mg, 0.78 mmol) y se purificó como se describió en el Ejemplo 15. TLC (gel de sílice, 3:1 EtOAc/hexanos): R_f = 0.32. MS (ESI): m/z 431 $[M+H]^+$, 453 $[M+Na]^+$. HPLC

(fase inversa): $R_T = 9.52$ min (pico único). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): (ensanchamiento rotamérico) 8.95 (s, 1H), 8.21 (m, 2H), 7.65 (dd, $J = 8.8$, 7 Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 6.85 (dd, $J = 7.9$, 1.6 Hz, 1H), 3.14 (bs, 4H), 2.60 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.43 (bs, 4H), 1.17 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H) Análisis elemental: calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$, C 55.79, H 5.15, N 13.01; encontrado C 55.44, H 5.50, N 12.62.

EJEMPLO 18



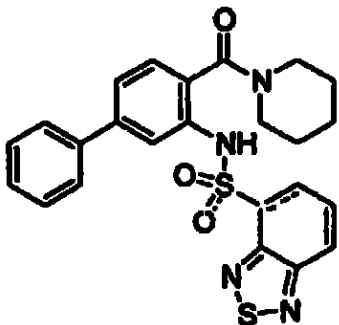
Acido benzof[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [2-(piperidina-1-carbonil)-5-propil-fenil]-amida

Este compuesto se preparó por medio de la reducción de amida de piperidina de ácido 2-alil-2-nitrobenzóico, como se describió en el procedimiento general del Ejemplo 17. TLC (gel de sílice, 3:1 EtOAc/hexanos): $R_f = 0.30$. MS (ESI): m/z 445 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 467 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. HPLC (fase inversa): $R_T = 10.04$ min (pico único). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): (ensanchamiento rotamérico) 8.94 (s, 1H), 8.21 (m, 2H), 7.65 (dd, $J = 8.8$, 7 Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J = 7.9$, 1.6 Hz, 1H), 3.10 (bs,

4H), 2.52 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.61-1.52 (m, 4H), 1.43 (bs, 4H), 0.87 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

EJEMPLO 19

5



10 **Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [4-(piperidina-1-carbonil)-bifenil-3-il]-amida**

A. Amida de piperidina de ácido 3-nitrobifenil-4-carboxílico. La amida de piperidina de ácido de 4-bromo-2-nitrobenzónico (Ejemplo 5; 100 mg, 0.32 mmol) y 2 M de Na₂CO₃ (0.32 mL, 0.64 mmol, acuoso) se agregaron a una solución de tetrakis(trifenilfosfina) paladio(0) (15 mg, 0.013 mmol) en éter dimetílico de glicol etileno (8 mL), y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. Se agregó ácido fenilborónico (39 mg, 0.32 mmol) a la mezcla, la cual fue posteriormente calentada a una temperatura de 80°C durante 12 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se recolectó en 10 mL de DCM, y se lavó con agua y salmuera. Las capas orgánicas fueron secadas (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío. El aceite resultante se purificó sobre gel de sílice (MPLC, 85% hexanos/15% de EtOAc) para producir

el producto (60 mg, 0.19 mmol). TLC (gel de sílice, 1:1 EtOAc/hexanos): R_f = 0.54. MS (ESI): m/z 311 $[M+H]^+$, 333 $[M+Na]^+$.

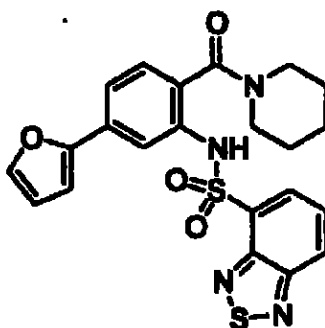
B. Amida de piperidina de ácido 3-aminobifenil-4-carboxílico. Se disolvió en amida de piperidina de ácido 3-nitrobifenil-4-carboxílico (60 mg, 0.19 mmol) en 1:1 DCM/EtOAc (8 mL), y se agregó $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (218 mg, 0.97 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y posteriormente se concentró al vacío. El aceite resultante se suspendió en DCM y se neutralizó por agitación con $NaHCO_3$ acuoso. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío para producir el compuesto del título (53 mg, 0.19 mmol, 98%).

C. Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [4-(piperidina-1-carbonil)-bifenil-3-il]-amida. 4-clorosulfonil-2,1,3-benzotiadiazole (50 mg, 0.21 mmol) se agregó a una solución de amida de piperidina de ácido 3-aminobifenil-4-carboxílico (60 mg, 0.21 mmol) y piridina (0.025 ml, 0.32 mmol) en DCM (8 mL). La mezcla se dejó permanecer durante la noche a temperatura ambiente. Entonces, los volátiles fueron separados al vacío, y el aceite resultante se recolectó en 10 mL de EtOAc y se lavó con HCl 1 N. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró y se purificó sobre gel de sílice (MPLC, hexanos/EtOAc) para producir el compuesto del título (80 mg, 0.17 mmol, 80%). TLC (gel de sílice, 1:1 EtOAc/hexanos): R_f = 0.38. MS (ESI): m/z 479 $[M+H]^+$, 501 $[M+Na]^+$. HPLC (fase inversa): R_T = 10.02 minutos (pico único). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 9.00 (2, 1H), 8.22 (m, 2H), 7.89 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.8, 7.0 Hz, 1H), 7.52

(m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.22 (bs, 4H), 1.60 (m, 2H), 1.47 (bs, 4H).

EJEMPLO 20

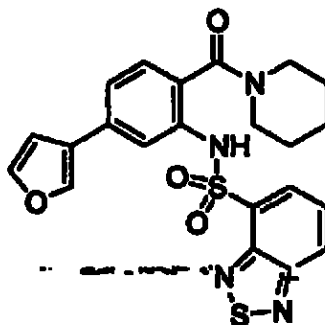
5



10 **Ácido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-furan-2-il-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida**

Este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 19 sustituyendo el ácido 2-furilborónico por ácido fenilborónico en el Paso A. MS (ESI): m/z 469 [M+H]⁺, 491 [M+Na]⁺. HPLC (fase inversa): R_T = 9.65 minutos (pico único). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): (ensanchamiento rotamérico) 9.01 (s, 1H), 8.26 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.66 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.0, 1H), 7.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.14 (bs, 4H), 1.59 (m, 2H), 1.45 (bs, 4H).

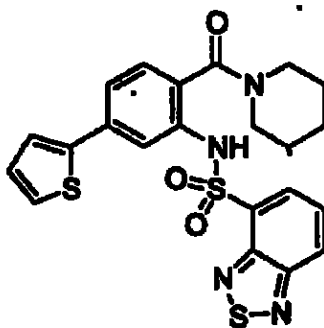
EJEMPLO 21



Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-furan-3-yl-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida

Este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 19, sustituyendo el ácido 3-furilborónico por ácido fenilborónico en el Paso A. MS (ESI): m/z 489 $[M+H]^+$, 491 $[M+Na]^+$. HPLC (fase inversa): R_T = 9.49 minutos (pico único). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 9.01 (s, 1H), 8.22 (m, 2H), 7.78 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 8.8, 7 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 1.8, 1H), 7.14 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.65 (m, 1H), 3.15 (bs, 4H), 1.59 (m, 2H), 1.44 (bs, 4H).

EJEMPLO 22



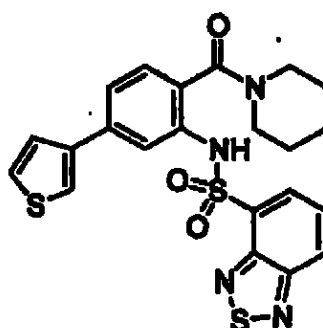
Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [2-(piperidina-1-carbonil)-5-tiofen-2-il-fenil]-amida

Este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 19, sustituyendo el ácido 2-tienilborónico por ácido fenilborónico en el Paso A.

- 5 TLC (gel de sílice, 1:1 EtOAc/hexanos): $R_f = 0.37$. MS (ESI): m/z 485 $[M+H]^+$, 507 $[M+Na]^+$. HPLC (fase inversa): $R_T = 9.88$ minutos (pico único). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 9.03 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.68 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 3.20 (bs, 4H), 1.61 (m, 2H), 1.47 (bs, 4H).

10

EJEMPLO 23



15

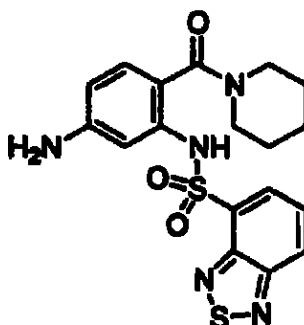
Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [2-(piperidina-1-carbonil)-5-tiofen-3-il-fenil]-amida

Este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 19, sustituyendo el ácido 3-tienilborónico por ácido fenilborónico en el Paso A.

- 20 TLC (gel de sílice, 1:1 EtOAc/hexanos): $R_f = 0.33$. MS (ESI): m/z 485 $[M+H]^+$, 507 $[M+Na]^+$. HPLC (fase inversa): $R_T = 9.82$ minutos (pico único). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 9.01 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 7.0$

Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.65 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.12 (bs, 4H), 1.59 (m, 2H), 1.45 (bs, 4H).

5

EJEMPLO 24

10

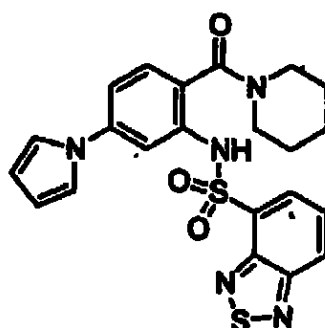
Ácido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-amino-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida

Una solución de ácido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-nitro-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida (Ejemplo 2; 90 mg, 2.0 mmol) se disolvió en 1:1 EtOAc/DCM (10 mL), y SnCl₂·2H₂O (2.3 g, 10 mmol) se agregó. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y posteriormente se concentró al vacío. El aceite resultante se suspendió en DCM y se neutralizó por agitación con NaHCO₃ acuoso. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío para producir el compuesto del título (69 mg, 1.7 mmol, 82%). TLC (gel de sílice, 3:1 EtOAc/hexanos): R_f = 0.42. MS (ESI): m/z 418 [M+H]⁺, 440 [M+Na]⁺. HPLC (fase inversa): R_T = 8.15 minutos (pico único). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): (ensanchamiento rotamérico) 9.80 (s, 1H), 8.40 (dd, J = 8.8 Hz, 1.0 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 7.9 Hz, 1.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, J

= 8.8 Hz, 1.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.19 (dd, J = 8.4 Hz, 2.3 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 2.96 (bs, 4H), 1.45 (bs, 2H), 1.24 (bs, 4H).

5

EJEMPLO 25



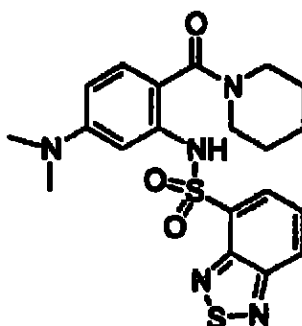
10

Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [2-(piperidina-1-carbonil)-5-pirrol-1-il-fenil]-amida

A una solución agitada de ácido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-amino-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida (Ejemplo 24; 25 mg, 0.06 mmol) en ácido acético glacial (3 mL) se agregó 2,5-dimetoxitetrahydrofurano (8 µL, 0.06 mmol). La mezcla de reacción se calentó a una temperatura de 120°C durante 45 minutos después de los cuales, se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla fue recolectada en 4 mL de DCM y se lavó con agua. La capa orgánica fue removida, se secó y se purificó mediante el preparado de fase inversa HPLC para producir el compuesto del título (12 MG, 0.02 mmol, 43%). MS (ESI): m/z 468 [M+H]⁺, 490 [M+Na]⁺. HPLC (fase inversa): R_T = 9.71 minutos (pico único). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): (ensanchamiento rotamérico) 9.15 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 7.0, 1.0 Hz,

1H), 8.22 (dd, J = 8.8, 1.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.8, 7 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.05 (m, 3H), 6.35 (t, J = 2.2 Hz, 2H), 3.23 (bs, 4H), 1.61 (m, 2H), 1.48 (bs, 4H).

5

EJEMPLO 26

10

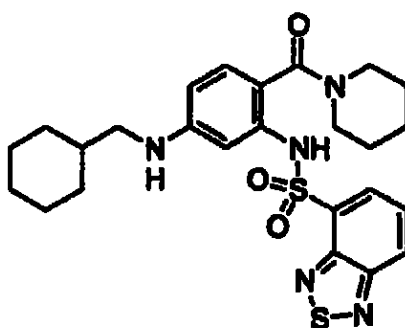
Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-dimetilamino-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida

A una solución agitada de ácido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-amino-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida (Ejemplo 24; 30 mg, 0.072 mmol) en 2:1 de acetonitrilo /DCM (6 mL), se agregó formaldehído (0.1 mL, 3.6 mmol), cianoborohidruro de sodio (68 mg, 1.08 mmol) y ácido acético (12 µL). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se agregó 1 M de NaOH hasta que la solución se hizo básica. La mezcla se recolectó en DCM (5 mL) y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se removió, se secó y se purificó mediante el preparado de fase inversa de HPLC para producir el compuesto del título (8 mg, 0.02 mmol, 25%). MS (ESI): m/z 446 [M+H]⁺, 4.68 [M+Na]⁺. HPLC (fase inversa): R_T = 9.14 minutos (pico único). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): (ensanchamiento

rotamérico) 9.61 (s, 1H), 8.22 (dd, J = 7.0, 1.0 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 8.8, 1.0 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.8, 7.0 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.0, 2.5 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.26 (dd, 8.7, 2.5 Hz, 1H), 3.16 (s, 4H), 2.95 (s, 6H), 1.56 (m, 2H), 1.42 (m, 4H).

5

EJEMPLO 27



10

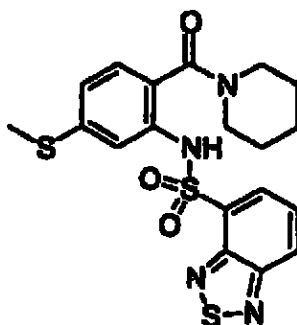
Ácido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-(ciclohexilmetil-amino)-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida

A una solución agitada de ácido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-amino-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida (Ejemplo 24; 50 mg, 0.12 mmol) en dicloroetano (4 mL) se agregó ciclohexanocarboxaldehído (43 μ L, 0.36 mmol), seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (50 mg, 0.24 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. 1 M de NaOH se agregó hasta que la solución se hizo básica. La mezcla se recolectó en 5 mL de DCM y se lavó con agua y NaHCO₃ acuoso. La capa orgánica se removió, se secó y se purificó mediante el preparado de fase inversa HPLC para producir el compuesto del título (20 mg, 0.04 mmol, 33%). MS (ESI): m/z 514 [M+H]⁺, 536 [M+Na]⁺. HPLC (fase inversa): R_T =

8284

10.93 (pico único). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): (ensanchamiento rotamérico)
 9.36 (s, 1H), 8.20 (dd, J = 8.8, 7.0 Hz, 2H), 7.63 (dd, J = 8.8, 7.0 Hz, 1H), 6.85
 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.15 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H),
 3.21 (m, 4H), 2.90 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.74 (m, 6H), 1.57 (m, 2H), 1.46 (m,
 5 4H), 1.22 (m, 3H), 0.96 (m, 2H).

EJEMPLO 28



Acido benzo[1,2,5]tiazole-4-sulfónico [5-metilsulfanil]-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida

A. Amida de piperidina de ácido 4-mercapto-2-nitrobenzónico.

Nitrilo de sodio (278 mg, 4.0 mmol) en agua (2 mL) se agregó en forma de
 gotas a una solución agitada de agua (15 mL), HCl concentrado (1 mL), y
 amida de piperidina de ácido 4-amino-2-nitrobenzónico (Ejemplo 2; 1.0 g, 4.0
 mmol) en THF (7 mL) a una temperatura de 0°C. La mezcla de reacción se
 20 agitó a una temperatura de de 0°C durante 20 minutos, después de lo cual el
 ácido O-etilxántico se agregó. La mezcla se agitó a una temperatura de 0°C
 durante 15 minutos, se calentó en forma gradual a una temperatura de 60°C,
 posteriormente se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas.

Se agregaron 1,4-dioxano (15 mL) y se concentró NH_4OH acuoso (15 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó 1 N de HCl hasta que la solución se neutralizó a un pH de papel. La mezcla de reacción se extrajo en 40 mL de DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró, se concentró y se purificó sobre gel de sílice (MPLC, hexanos/ EtOAc) para producir el compuesto del título (210 mg, 0.89 mmol, 22%). TLC (gel de sílice, EtOAc): $R_f = 0.37$. MS (ESI): m/z 267 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 289 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

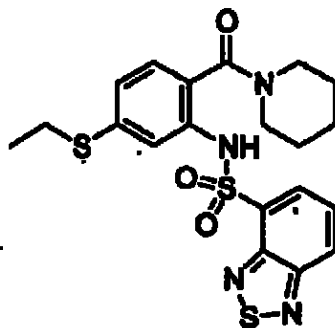
B. Amida de piperidina de ácido 4-mercaptio-2-nitrobenzónico. A una solución agitada de amida de piperidina de ácido 4-mercapto-2-nitrobenzónico (50 mg, 0.19 mmol) e hidruro de sodio (5 mg, 0.21 mmol) en DMF (4 mL), se agregó yodometano (0.013 mL, 0.21 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, posteriormente se extrajo en 10 mL de EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío para producir el compuesto del título (35 mg, 0.12 mmol, 67%). TLC (gel de sílice, EtOAc): $R_f = 0.53$.

C. Amida de piperidina de ácido 2-amino-4-metilnitrobenzónico. Se disolvió amida de piperidina de ácido 4-mercaptio-2-nitrobenzónico (35 mg, 0.13 mmol) en 1:1 DCM/ EtOAc (6 mL), y se agregó $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (141 mg, 0.62 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, posteriormente se concentró al vacío. El aceite resultante se suspendió en DCM y se neutralizó por agitación con NaHCO_3 acuoso. La capa orgánica se

secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío para producir el compuesto del título (30 mg, 0.12 mmol, 98%). TLC (gel de sílice, EtOAc): $R_f = 0.48$

D. ácido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-metilsulfanil-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida. 4-clorosulfonil-2,1,3-benzotiadiazole (45
5 mg, 0.19 mmol) se agregó a una solución de amina de piperidina de ácido 2-amino-4-metil-tiobenzóico (40 mg, 0.16 mmol) y piridina (0.019 mL, 0.24 mmol) en DCM (5 mL). La mezcla se dejó permanecer durante la noche a temperatura ambiente. Entonces los volátiles fueron separados al vacío, y el aceite resultante se extrajo en 10 mL de EtOAc y se lavó con 1 N HCl. La
10 capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró, se concentró y se purificó sobre gel de sílice (MPLC, hexanos/EtOAc) para proveer el compuesto del título (30 mg, 0.067 mmol, 42%). TLC (gel de sílice, EtOAc): $R_f = 0.54$. MS (ESI): m/z 449 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 471 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. HPLC (fase inversa): $R_T = 9.42$ minutos (pico único). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): (ensanchamiento rotamérico) 9.13 (s, 1H), 8.22 (m, 2H), 7.66 (dd, $J = 8.8, 7.0$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 8.2$
15 Hz, 1H), 6.85 (dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 1H), 3.17 (bs, 4H), 2.45 (s, 3H), 1.61 (m, 2H), 1.43 (bs, 4H).

EJEMPLO 29



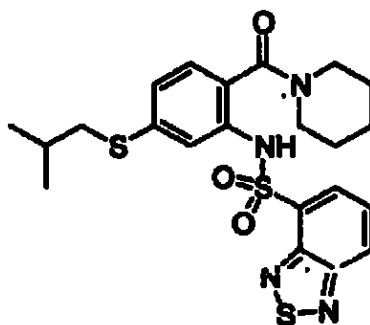
5

Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-etilsulfanil]-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil-amida

Este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 28, sustituyendo yodoetano por yodometano en el Paso B. TLC (gel de sílice, 3:1 EtOAc/hexanos): $R_f = 0.25$. MS (ESI): m/z 463 $[M+H]^+$, 485 $[M+Na]^+$. HPLC (fase inversa): $R_T = 9.66$ minutos (pico único). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 9.09 (s, 1H), 8.22 (m, 2H), 7.66 (dd, $J = 8.8, 7.0$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J = 8.1, 1.8$ Hz, 1H), 3.16 (bs, 4H), 2.97 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.43 (bs, 4H), 1.34 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H):

15

EJEMPLO 30

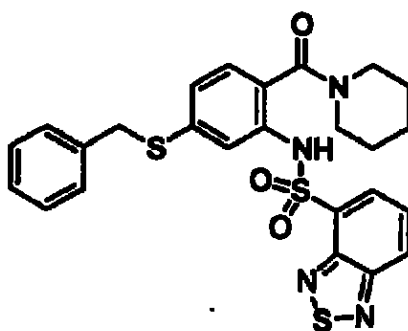


20

Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-isobutilsulfanil-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida

Este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 28, sustituyendo isobutyloduro por yodometano en el Paso B. MS (ESI): m/z 491 [M+H]⁺, 513 [M+Na]⁺. HPLC (fase inversa): R_T = 10.40 minutos (pico único). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): (ensanchamiento rotamérico) 9.09 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.8, 7.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.89 (m, 2H), 3.16 (bs, 4H), 2.78 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.59 (m, 2H), 1.43 (bs, 4H), 1.04 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

EJEMPLO 31

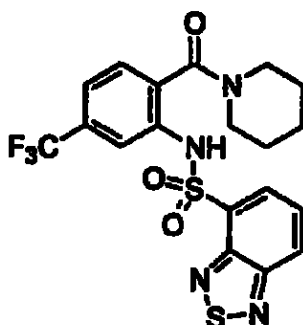


Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-benzilsulfanil-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida

Este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 28, sustituyendo el bromuro de bencilo por yodometano en el Paso B. TLC (gel de sílice, 3:1 EtOAc/hexanos): R_f = 0.32 MS (ESI): m/z 525 [M+H]⁺, 547 [M+Na]⁺. HPLC (fase inversa): R_T = 10.24 minutos (pico único). ¹H RMN (400 MHz,

CDCl_3): (ensanchamiento rotamérico) 9.05 (s, 1H), 8.19 (dd, $J = 8.8, 1.0$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J = 7.9, 1.9$ Hz, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 5H), 6.91-6.86 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.15 (bs, 4H), 1.59 (m, 2H), 1.37 (m, 4H).

5

EJEMPLO 32

10

Ácido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [2-(piperidina-1-carbonil)-5-trifluorometil-fenil]-amida

A. Amida de piperidina de ácido 2-nitro-4-trifluorometilbenzóico.

A una solución de ácido 2-nitro-4-trifluorometilbenzóico (1.1 g, 4.7 mmol) en acetonitril (20 mL) se le agregó piperidina (0.42 mL, 4.3 mmol) seguido por clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) (0.98 g, 5.1 mmol) y DMF (2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, posteriormente se diluyó con EtOAc y se lavó en forma repetida con 1 N de NaOH acuoso y posteriormente con salmuera. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se purificó sobre gel de sílice (MPLC, hexanos/EtOAc) para producir la amida en la forma de un sólido blanco (0.19 g, 0.63 mmol, 13%). TLC (gel de sílice, 1:1 EtOAc/hexanos): $R_f = 0.60$. MS (ESI): m/z 303 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 325 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

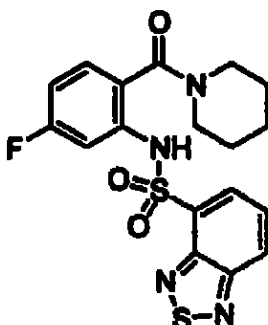
B. Amida de piperidina de ácido 2-amino-4-trifluorometilbenzónico.

La amida de piperidina de ácido 2-nitro-4-trifluorometilbenzónico (0.19 g, 0.63 mmol) se disolvió en 2:5 de DCM/EtOAc (7 mL) y se agregó $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.71 g, 3.15 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y
 5 posteriormente se concentró al vacío. El aceite resultante se suspendió en DCM y se neutralizó por agitación con NaHCO_3 acuoso. La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró, se concentró y se purificó sobre gel de sílice (MPLC, EtOAc/hexanos 20% al 70%) para proveer el compuesto del título en la forma de un sólido blanco (130 mg, 0.48 mmol, 76%. TLC (gel de sílice, 1:1
 10 EtOAc/hexanos): $R_f = 0.65$. MS (ESI): m/z 273 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 295 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

C. ácido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [2-(piperidina-1-carbonil)-5-trifluorometil-fenil]-amida. Se agregó 4-clorosulfonil-2,1,3-benzotiadiazole (0.063 g, 0.27 mmol) a una solución de amida de piperidina de ácido 2-amino-4-trifluorometilbenzónico (0.070 mg, 0.26 mmol) y piridina
 15 (0.030 mL, 0.36 mmol) en DCM (1.5 mL). Se dejó permanecer la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Posteriormente, los volátiles fueron separados al vacío, y el aceite resultante se extrajo en EtOAc (10 mL) y se lavaron con 1 N de HCl. La capa orgánica se removió, se secó y se purificó mediante el preparado de fase inversa HPLC para producir el compuesto del
 20 título en la forma de una espuma blanca (46 mg, 0.098 mmol, 36%). MS (ESI): m/z 471 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 493 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): (ensanchamiento rotamérico) 8.86 (bs, 1H), 8.28 (dd, $J = 7.0, 1.0$ Hz, 1H), 8.24 (dd $J = 8.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.70 (dd, $J = 8.8, 7.0$ Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.18 (d, $J =$

8.0 Hz, 1H), 3.49-3.44 (bs, 2H), 3.02-2.96 (bs, 2H), 1.62 (bs, 2H), 1.53-1.25 (bs, 4H). Análisis elemental: calculado para $C_{19}H_{17}F_3N_4O_3S_2$, C 48.50, H 3.64, N 11.91; encontrado C 48.69, H 3.43, N 11.93.

5

EJEMPLO 33

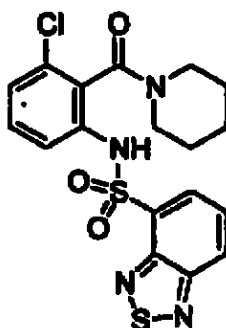
10

Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-fluoro-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida

Este compuesto se preparó como se describió para el análogo de trifluorometil en el Ejemplo 32, sustituyendo el ácido 2-nitro-4-fluorometilbenzónico por ácido 2-nitro-4-trifluorometilbenzónico en el Paso A.

HPLC (fase inversa): R_T = 9.30 minutos (pico único). MS (ESI): m/z 421 $[M+H]^+$, 443 $[M+Na]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 9.18, (bs, 1H), 8.29 (dd, J = 7.0, 1.0 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 8.8, 1.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.8, 7.0 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 10.8, 2.5 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.6, 6.1 Hz, 1H), 6.71 (ddd, J = 8.6, 7.0, 2.5 Hz, 1H), 3.26-3.22 (bs, 4H), 1.62-1.57 (m, 2H), 1.47 (bs, 4H). Análisis elemental: calculado para $C_{18}H_{17}FN_4O_3S_2$, C 51.42, H 4.08, N 13.32, encontrado C 51.12, H 4.01, N 13.17.

EJEMPLO 34



Ácido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [3-cloro-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida

5

10 A una solución de ácido 2-amino-6-clorobenzóico (1.2 g, 7.0 mmol) en acetonitrilo (17 mL) se le agregó piperidina (0.63 mL, 6.3 mmol) seguido por EDC (1.46 g, 7.6 mmol) y DMF (21 mL). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. Una piperidina adicional de 20 mol % y EDC se agregó y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. La mezcla

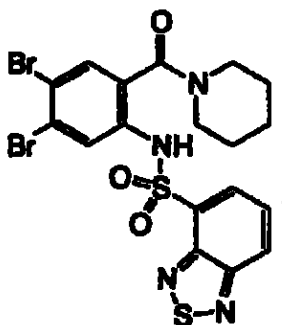
15 se diluyó con EtOAc y se lavó en forma repetida con 1 N de NaOH y posteriormente con salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se purificó sobre gel de sílice (MPLC, hexanos/EtOAc, 15% a 70%) para producir la amida de piperidina de ácido amino-6-clorobenzóico en la forma de un sólido blanco (0.21 g), el cual se utilizó en forma directa en la siguiente

20 reacción. El compuesto del título se preparó a partir de amida de piperidina de ácido amino-6-clorobenzóico (60 mg, 0.25 mmol), 4-clorosulfonil-2,1,3-benzotiadiazole (61 mg, 0.26 mmol) y piridina (0.031 mL, 0.38 mmol), y se purificó como se describió en el Ejemplo 32. HPLC (fase inversa): R_T = 9.15

minutos (pico único). MS (ESI): m/z 437/439 $[M+H]^+$, 459/461 $[M+Na]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8.24 (dd, $J = 3.3, 1.0$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J = 1.6, 1.0$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.68 (dd, $J = 8.7, 7.2$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 8.1, 8.1$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 8.1, 1.0$ Hz, 1H), 3.67 (m, 1H),
 5 3.54 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 1.65 (m, 5H), 1.48 (m, 1H).

EJEMPLO 35

10



Ácido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [4,5-dibromo-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida

15

A. Ter-butil éster de ácido [5-nitro-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-carbámico. A una solución de amida de piperidina de ácido 2-amino-4-nitrobenzónico (Ejemplo 2; 0.73 g, 2.9 mmol) en DMF seco (5 mL) se agregó trietilamina (TEA) (0.40 mL, 2.9 mmol) seguida por di-t-butildicarbonato (0.70 g, 3.2 mmol). Después de 24 horas, se agregaron 0.45 g adicionales de di-t-butildicarbonato y la mezcla se calentó lentamente hasta una temperatura de 50°C. La reacción fue monitoreada por TLC. Los volátiles fueron removidos al vacío, y el aceite resultante se purificó sobre gel de sílice (MPLC, hexanos/EtOAc 10% al 70%) para producir la anilina protegida Boc deseada

20

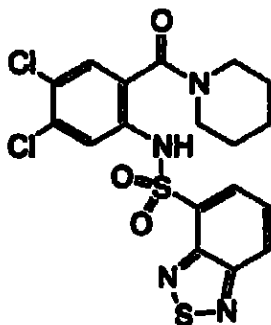
(0.35 g, 1.0 mmol), 34%). Ms (ESI): ión positivo m/z 372 $[M+Na]^+$, ión negativo m/z 348 $[M-H]^-$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 9.08 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.86 (dd, $J = 8.2, 2.3$ Hz, 1H), 3.73 (bm, 2H), 3.33 (bm, 2H), 1.62 (bm, 3H), 1.57 (bm, 3H), 1.53 (s, 9H).

- 5 **B. Ter-butil éster de ácido [5-amino-2-(piperidina-2-carbonil)-fenil]-carbámico.** Una solución de ter-butil éster de ácido [5-nitro-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-carbámico (0.16 g, 0.46 mmol) en etanol (8 mL), que contiene 1,4-ciclohexadieno (0.64 mL, 6.8 mmol) y Pd sobre carbono (10 por ciento por peso, 0.022 g) se sometió a reflujo durante la noche. La suspensión enfriada
- 10 se filtró a través de tierra diatomácea, y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó sobre gel de sílice (MPLC, hexanos/EtOAc 10% al 50%) para producir la anilina en la forma de un sólido (0.050 g, 0.16 mmol, 34%). MS (ESI): m/z 320 $[M+H]^+$, 342 $[M+Na]^+$, 661 $[2M+Na]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8.52, (bs, 1H), 7.62 (bs, 1H), 6.99 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.29 (bd, $J = 8.0$
- 15 Hz, 1H), 3.55 (m, 4H), 1.68 (m, 3H), 1.61 (m, 3H), 1.49 (s, 9H).

- C. Ter-butil éster de ácido [4,5-dibromo-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-carbámico.** Un frasco de fondo redondo secado al horno se purgó con nitrógeno y se cargó con $CuBr_2$ (0.040 g, 0.18 mmol) y acetonitrilo anhidro (0.5 mL). T-butilnitrito (90 %, 0.028 mL, 0.24 mmol) se agregó por medio de una
- 20 jeringa y la mezcla de reacción se enfrió en hielo con agitación. Se agregó ter-butil éster de ácido [5-amino-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-carbámico (0.040 g, 0.13 mmol) en porciones pequeñas durante 5 minutos. A la mezcla de reacción se le permitió entibiarse lentamente a temperatura ambiente durante

6.5 horas y posteriormente se separó entre agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron (Na_2SO_4). El producto crudo fue purificado sobre gel de sílice (MPLC, hexanos/EtOAc 10% al 30%) para producir la arena de dibromo en la forma de un aceite (0.016 g, 0.035 mmol, 30%). MS (ESI): ión negativo m/z 459/461/463 $[\text{M}-\text{H}]^-$. ^1H RMN (400 Hz, CDCl_3): 8.55 (s, 1H), 7.88 (bs, 1H), 7.38 (s, 1H), 3.56 (bs, 4H), 1.70 (m, 3H), 1.60 (m, 3H), 1.49 (s, 9H).

D. ácido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [4,5-dibromo-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]amida. Ter-butil éster de ácido [4,5-dibromo-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-carbámico (0.015 g, 0.032 mmol) se disolvió en TFA (2 mL) y se le permitió permanecer a temperatura ambiente durante 1 hora. El TFA fue removido al vacío, y el aceite resultante se recolectó en DCM y se lavó con NaHCO_3 acuoso al 5%. La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró para producir la anilina en la forma de un aceite crudo, la cual fue utilizada directamente sin purificación. La anilina fue acoplada con 4-clorosulfonil-2,1,3-benzotiadiazole (0.010 g, 0.039 mmol) y el producto se purificó, como se describió en el Ejemplo 32 para producir ácido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [4,5-dibromo-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]amida (0.0034 g, 0.0061 mmol, 20%, dos pasos). HPLC (fase inversa): R_T = 10.15 minutos (pico único). MS (ESI): m/z ~582 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): (ensanchamiento rotamérico) 8.81 (s, 1H), 8.27 (dd, J = 4.1, 1.0 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 6.0, 1.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 8.8, 7.0 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 3.3-2.8 (bs, 4H), 1.72 (m, 3H), 1.47 (m, 3H).

EJEMPLO 36

Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [4,5-dicloro-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida

5

10 A. 1-bromo-4,5-dicloro-2-nitro-benceno. 4-bromo-1,2-diclorobenceno (10.5 g, 46.3 mmol) se agregó a 25 mL de ácido sulfúrico concentrado a una temperatura de 0°C. Una mezcla 1:1 de ácido nítrico al 70% y ácido sulfúrico concentrado (20 mL) se agregó en forma de gotas durante 40 minutos. A la mezcla de reacción se le permitió entibiarse a

15 temperatura ambiente con agitación durante 0.5 horas, posteriormente se vertió sobre hielo triturado. La mezcla resultante se filtró a través de papel, y los sólidos recolectados fueron lavados con agua (5x) y posteriormente secados a una temperatura de 45°C bajo presión reducida durante 30 minutos para proveer 10.7 g de una mezcla 88:12 del nitroareno deseado a material de

20 partida. La recrystalización del etanol absoluto produjo 4.76 g de agujas amarillas largas que corresponden a una mezcla 20:1 del producto a material de partida. El licor madre fue concentrado y recrystalizado dos veces para producir 1.18 g adicionales del producto (17:1 de mezcla con material de

25 95

partida recuperado). TLC (gel de sílice, 1:1 hexanos/EtOAc); R_f = 0.45. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.95 (s, 1H), 7.80 (s, 1H).

B. Ester metílico de ácido 4,5-dicloro-2-nitrobenzónico. Dicloro de bis-trifenil-fosfinapaladio (0.039 g, 0.055 mmol) se agregaron a un frasco de 25 mL de dos cuellos secado al horno ajustado con un condensador de reflujo y una barrera de hule y vaciado con nitrógeno. El frasco fue evacuado en forma repetida y llenado con CO (1 atmósfera). Una solución de 1-bromo-4,5-dicloro-2-nitrobenceno (1.00 g, 3.69 mmol) en TEA (0.64 mL, 4.6 mmol) y metanol (0.5 mL) se agregó por medio de un jeringa, y la mezcla de reacción fue agitada a una temperatura de 60°C bajo 1 atmósfera de CO durante 18 horas. El frasco fue cargado con catalizador fresco (0.04 g) y metanol (0.3 mL), y la mezcla de reacción se le permitió continuar bajo agitación durante 6 horas adicionales. La mezcla fue enfriada y filtrada, y el filtrado fue concentrado y purificado sobre gel de sílice. (MPLC, hexanos/EtOAc 3% a 10%) para proveer el éster metílico en la forma de un aceite amarillo (0.324 g, 1.30 mmol, 35%). TLC (gel de sílice, 9:1 hexanos/EtOAc): R_f = 0.31. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8.03 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 3.93 (s, 3H),.

C. Amida de piperidina de ácido 4,5-dicloro-2-nitrobenzónico. Una solución de éster metílico de ácido 4,5-dicloro-2-nitrobenzónico (0.29 g, 1.16 mmol) en 1:1 THF/metanol (r mL) se agitó a medida que se agregó 1 N de LiOH acuoso (2 mL). Después de 1 hora, la mezcla se acidificó con 1 N de HCl y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas (MgSO_4), filtradas y concentradas para

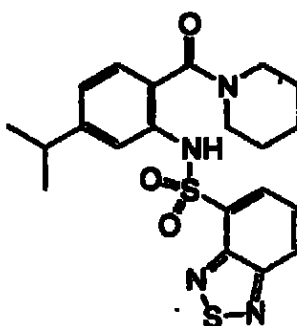
proveer el ácido 4,5-dicloro-2-nitrobenzóico crudo en la forma de un sólido color amarillo claro (0.26 g, 0.90 mmol, 77%). El ácido se sometió a reflujo en 4 mL de cloruro de tionilo durante 2 horas, y la mezcla de reacción cruda se concentró al vacío. El cloruro de tionilo residual se removió mediante la adición repetida y la separación al vacío de DCM. El cloruro ácido fue colocado bajo vacío alto durante 10 minutos, y posteriormente se extrajo en DCM seco (5 mL). La mezcla se enfrió en un baño de hielo. Se agregó piperidina (0.46 g, 5.4 mmol, 0.53 mL), y a la mezcla de reacción se le permitió permanecer a una temperatura de 0°C durante la noche. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con 1 H de HCl (2x), NaHCO₃ acuoso al 5% y salmuera, y se secó (MgSO₄). La filtración y concentración proporcionaron 0.32 g de la amida deseada, la cual no se puede separar de una impureza (10%) que correspondió al producto de desplazamiento de un cloro por un equivalente adicional de piperidina. HPLC (fase inversa): R_T = 9.35 min (90%), 10.58 (10%). MS (ESI): mayor m/z 303 [M+H]⁺, menor m/z 352 [M+H]⁺.

D. Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [4,5-dicloro-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida. Se redujo amida de piperidina de ácido 4,5-dicloro-2-nitrobenzóico (0.30 g, 0.98 mmol) con SnCl₂·2H₂O (0.88 g, 3.9 mmol), y el producto se purificó, como se describió en el Ejemplo 32, para producir amida de piperidina de ácido 2-amino-4,5-diclorobenzóico (0.19 g, 0.69 mmol, 70%). La anilina se acopló con 4-clorosulfonil-2,1,3-benzotiadiazole (0.18 g, 0.77 mmol), y el producto se purificó, como se describió en el Ejemplo 32 para proveer el compuesto del título en la forma de

un sólido color amarillo claro (0.115 g, 0.244 mmol, 25%, dos pasos). Pf = 178-179°C. MS (ESI): $m/z \sim 471 [M+H]^+$, $\sim 493 [M+Na]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): (ensanchamiento rotamérico) 10.12 (bs, 1H), 8.41 (dd, $J = 8.8, 1.0$ Hz, 1H), 8.17 (dd, $J = 8.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 8.8, 7.0$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 3.35 (bs, 2H), 2.88 (bs, 2H), 1.49 (m, 3H), 1.38-1.31 (m, 3H).
 5 Análisis elemental: calculado para $C_{18}H_{16}Cl_2N_4O_3S_2$, C 45.86, H 3.42, N 11.89, S 13.60, Cl 15.04; encontrado C 46.10, H 3.22, N 11.77, S 13.74, Cl 14.94.

EJEMPLO 37

10



15 Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-isopropil-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida

A. Acido 4-isopropil-1-nitrobenzónico. Una solución de 2-nitro-p-cimeno (5.00 g, 27.9 mmol) en DMF seco (30 mL) se calentó a una temperatura de 140-150°C en la presencia de DMF – dimetil acetal (9.98 g, 83.7 mmol) durante 16 horas. Los volátiles fueron removidos al vacío. La enamina cruda se recolectó en 60 mL de THF, y 50 mL de agua se agregaron seguidos por $NaIO_4$ (17.9 g, 83.7 mmol). La solución rojo profundo se volvió una pasta amarilla en 5 minutos. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se

20

filtró, y el filtrado se filtró con EtOAc (3x), se lavó con NaHCO_3 al 5% (3x) y salmuera, y se secó (MgSO_4). La filtración y la concentración produjeron el aldehído crudo, el cual se utilizó sin purificación adicional. El aldehído se disolvió en t-butanol (60 mL), y un regulador de acetato de pH 4.0 (20 mL) se
5 agregó seguido por 2-metil-2-butenol (2.9 g, 41.8 mmol, 4.4 mL). Una solución de clorito de sodio (3.0 g, 33.5 mmol) en agua (30 mL) se agregó en forma de gotas durante 5 minutos a la mezcla de reacción agitada vigorosamente. Después de 5 horas, 100 mL 1 N de HCl se agregó a la mezcla de reacción, la cual entonces se extrajo con EtOAc (4x). Las capas orgánicas combinadas se
10 extrajeron con 1 N de NaOH acuoso (5x30 mL). Los extractos básicos fueron combinados, acidificados con 225 mL 1 N de HCl a un pH de 1, y se extrajeron con EtOAc (5x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se mezclaron con carbón decolorante, y se filtraron a través de tierra diatomácea. La concentración proporcionó ácido
15 4-isopropil-2-nitrobenzónico en la forma de un sólido sin color blanco (2.13 g, 10.5 mmol, 38%, tres pasos). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8.44 (bs, 1H), 7.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 2.96 (m, 1H), 1.22 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H).

B. Amida de piperidina de ácido 4-isopropil-2-nitrobenzónico. Se
20 disolvió ácido 4-isopropil-2-nitrobenzónico (3.05 g, 15.1 mmol) en 20 mL de cloruro de tionilo y se sometió a reflujo durante 40 minutos. El cloruro de tionilo fue destilado. El cloruro de tionilo residual se separó del aceite resultante utilizando DCM como se describió en el Ejemplo 26, Paso C. El

cloruro ácido crudo se extrajo en DCM fresco (45 mL), y se agregó piperidina (7.7 g, 91 mL). Después de 24 horas, los volátiles fueron removidos al vacío, y el residuo fue recolectado en EtOAc. La solución resultante fue lavada con 1 N de HCl (3x), NaHCO₃ acuoso al 5% y salmuera, y se secó (MgSO₄). La
 5 filtración y la concentración, seguidas por purificación sobre gel de sílice (MPLC, hexanos/EtOAc 10% al 50%) produjeron la amida en la forma de un sólido color amarillo claro (3.43 g, 12.4 mmol, 82%). MS (ESI): m/z 277 [M+H]⁺, 553 [2M+H]⁺, 575 [2M+Na]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8.03 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.55 (ddd, J = 7.8, 1.7, 0.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = .8 Hz, 1H), 3.77
 10 (bm, 2H), 3.18 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.00 (m, 1H), 1.42 (m, 3H), 1.52 (bm, 3H), 1.31 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

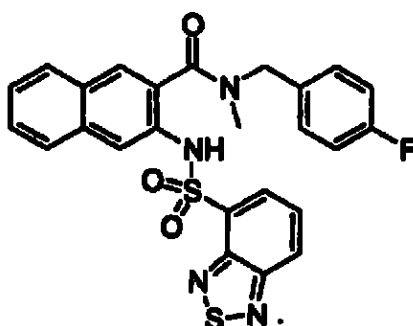
C. Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-isopropil-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida. Se redujo amida de piperidina de ácido 4-isopropil-2-nitrobenzónico (3.43 g, 12.4 mmol) con SnCl₂·2H₂O (11.2 g, 49.6
 15 mmol), y el producto se purificó, como se describió en el Ejemplo 32. La anilina resultante (0.217 g, 0.882 mmol) se acopló con 4-clorosulfonil-2,1,3-benzotiadiazole (0.248 g, 1.06 mmol) y piridina (0.105 g, 1.32 mmol), el producto se purificó, como se describió en el Ejemplo 32 para proveer ácido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-isopropil-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-
 20 amida (45%, dos pasos). Pf = 125 – 127°C. MS (ESI): m/z 445 [M+H]⁺, 467 [M+Na]⁺, 911 (2M+Na⁺). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): (ensanchamiento rotamérico) 8.22 (dd, J = 7.0, 1.0 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.8, 7.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.9 Hz, 1H),

100 402

6.87 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 3.38 (bs, 4H), 2.84 (m, 1H), 1.57 (m, 3H), 1.44 (m, 3H), 1.18 (d, J = 6.9 Hz, 6H). Análisis elemental: calculado para $C_{21}H_{24}N_4O_3S_2$, C 56.74, H 5.44, N 12.60, S 14.42; encontrado C 56.95, H 5.78, N 12.64, S 14.38.

5

EJEMPLO 38



10

Ácido 3-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-naftaleno-2-carboxílico (4-fluoro-bencil)-metilamida

A. Ester metílico de ácido 3-amino-naftaleno-2-carboxílico. A una
15 solución de 1H-nafto[2,3-d][1,3]oxizina-2,4-diona (4.99 g, 23.4 mmol) en DMF
seco (25 mL) se agregó metanol seco (0.5 mL, 234 mmol) y DMAP (0.28 g,
2.34 mmol). Después de 16 horas, la mezcla de reacción se separó entre
EtOAc y agua, y la capa orgánica se lavó con agua (3x) y se secó ($MgSO_4$).
La purificación sobre gel de sílice (MPLC, hexanos/EtOAc) proporcionó el
20 éster metílico en la forma de un sólido color amarillo (2.12 g, 10.6 mmol, 45%).
HPLC (fase inversa): R_T = 8.59 minutos. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8.50 (s,
1H), 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.19 (m,
1H), 6.98 (m, 1H), 5.7 (bs, 2H), 3.97 (s, 3H).

B. Ester metílico de ácido 3-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-naftaleno-2-carboxílico.

Cloruro de benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilo (2.62 g, 11.1 mmol) se agregó a una solución de éster metílico de ácido 3-aminonaftaleno-2-carboxílico (1.5 g, 7.5 mmol) y piridina (1.21 mL, 15 mmol), en DCM (20 mL). Después de 16 horas, la mezcla de reacción se lavó con 1 N de HCl y se secó (MgSO₄). La purificación sobre gel de sílice (MPLC, hexanos/EtOAc) proporcionó el compuesto del título en la forma de un sólido color amarillo (1.91 g, 4.86 mmol, 65%). MS (ESI): ión negativo m/z 398 [M-H]⁻. HPLC (fase inversa): R_T = 9.97 minutos. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 8.43 (s, 1H), 8.40 (dd, J = 7.1, 1.0 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 8.8, 1.0 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.72 (bs, J = 9.2 Hz, 2H), 7.64 (dd, J = 8.8, 7.7 Hz, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 3.97 (s, 3H).

C. Acido 3-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-naftaleno-2-carboxílico.

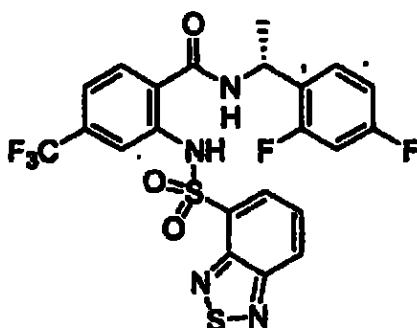
Ester metílico de ácido 3-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-naftaleno-2-carboxílico (1.91 g, 4.78 mmol) se disolvió en 3:1 de THF/agua (10 mL). Monohidrato de hidróxido de litio (2 g, 50 mmol) se agregó y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se acidificó con 1 N de HCl, y el precipitado resultante se recolectó por filtración y se lavó con agua. Secado al aire proporcionó el ácido del título en la forma de un sólido oscuro (1.63 g, 4.23 mmol, 89%). MS (ESI): ión negativo m/z 384 [M-H]⁻. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 10.97 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.43 (dd, J = 7.1, 1.0 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 8.8, 1.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 15.8, 8.2 Hz, 2H), 7.67 (dd, J = 8.8, 7.7 Hz, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.42 (m, 1H).

104
152

D. Ácido 3-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-naftaleno-2-carbónico (4-fluoro-bencil)-metilamida. Ácido 3-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-naftaleno-2-carboxílico se acopló con (4-fluorobencil)metilamina como se describió en el Ejemplo 7, para producir el compuesto del título. MS (ESI): m/z 507 $[M+H]^+$, 529 $[M+Na]^+$. HPLC (fase inversa): R_T = 9.82 minutos. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) (mezcla rotamérica): 8.93 (s, 1H), 8.31 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.33 (m, 3H), 7.09 (m, 2H), 4.58 (m, 2H), 2.55 (bs, 3H).

10

EJEMPLO 39



15

(R)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-[1-(2,4-difluoro-fenil)-etil]-4-trifluorometilbenzamida

A. Ácido S-(S)-2-metil-propano-2-sulfinico 2,4-difluoro-bencilidenoamida. Una suspensión de 2,4-difluorobenzaldehído (0.61 g, 4.3 mmol), (S)-ter-butanosulfinamida (0.47 g, 3.9 mmol), y $CuSO_4$ anhidro en polvo (1.24 g, 7.8 mmol) se agitó en DCM (8 mL) durante la noche. La mezcla de reacción se filtró, y el pastel de filtro se lavó con DCM. El filtrado se concentró al vacío para producir la imina N-sulfinilo cruda en la forma de un

20

aceite amarillo viscoso. La purificación mediante cromatografía instantánea (EtOAc/hexanos) proporcionó 0.81 g (84%) de la imina N-sulfinilo en la forma de un aceite viscoso amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8.83 (s, 1H), 8.02 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 1.27 (s, 9H).

- 5 B. ácido S-(S)-2-metil-propano-2-sulfinico 1-(R)-[1-(2,4-difluoro-fenil)-etil]-amida. A una solución agitada de la imina N sulfinilo anterior (0.77 g, 3.1 mmol) en DCM (20 mL) a una temperatura de -50°C , se agregó una solución de bromuro de magnesio de metilo (3.0 M en Et_2O) (2.1 mL, 6.3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de -50°C durante 1
- 10 hora, después se le permitió lentamente entibiarse a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se sofocó mediante la adición de un NH_4Cl acuoso saturado, y la mezcla fue vertida en agua, y extraída con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía instantánea (EtOAc/hexanos)
- 15 proporcionó el compuesto del título en la forma de una mezcla de diaestereómeros: proporción de S-(S), 1-(R) a S-(S), 1-(s) = 95:5 (^1H RMN); 90% de. La producción combinada para ambos diaestereómeros fue de 0.80 g (99%) de un aceite viscoso incoloro. Diaestereómero principal: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.32 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 4.82 (dq, J = 6.8, 4.5
- 20 Hz, 1H), 3.32 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 1.56 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.19 (s, 9H).

C. Clorhidrato de (R)-1-(2,4-difluoro-fenil)-etilamina. A una solución agitada de la sulfonamida anterior (90% de) (0.80 g, 3.06 mmol) en metanol (7 mL) a temperatura ambiente, se agregaron 2 mL de una solución

saturada de HCl (g) en metanol. Después de varios minutos, el clorhidrato de amina precipitado se hizo visible. A la mezcla de reacción se le permitió agitarse durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla heterogénea se concentró al vacío hasta aproximadamente 2 mL del metanol restante y posteriormente el clorhidrato de amina se precipitó completamente mediante la adición de Et₂O (10 mL). La sal de HCl de sólido blanco se recolectó mediante filtración de succión, se lavó con Et₂O, y se secó al vacío. Producción = 573 mg (97%), cristales blanco finos (99% ee). La pureza enantiomérica se determinó mediante HPLC sobre el derivado benzamida de la amina. Columna AS de quiralcel, 90:10 hexanos/alcohol isopropílico con 0.1% de dietilamina, 0.7 mL/min. Enantiómero R, R_T = 18.1 min. Enantiómero S, R_T = 21.0 minutos. $[\alpha]_D^{20} = -3.7^\circ$ (H₂O, c = 4.37 g/100 mL). ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄): 7.57 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 4.72 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 1.65 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

15 D. Ester metílico de ácido 2-amino-4-trifluorometilbenzónico. A una solución agitada de ácido 2-nitro-4-trifluorometilbenzónico (6.0 g, 25 mmol) en DMF seco (30 mL) a una temperatura de 0°C se agregó DBU (35 mL, 25 mmol) seguido por 15 minutos por yodometano (16 mL, 25 mmol). A la mezcla de reacción se le permitió entibiarse a temperatura ambiente y se agitó durante la noche, posteriormente se separó entre agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y se secó (MgSO₄), y el producto crudo resultante se purificó sobre gel de sílice (MPLC, hexanos/EtOAc) para producir el éster metílico en la forma de un aceite amarillo (5.7 g, 91%). Este material se

107
105

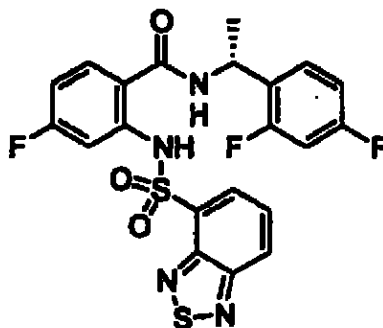
disolvió inmediatamente en 3:1 de EtOAc/DCM (50 mL), y $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (26 g, 110 mmol) se agregó con agitación. La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 16 horas, posteriormente se agregó cuidadosamente NaHCO_3 acuoso al 5%. La fase acuosa se extrajo con DCM (3x), y las capas
5 orgánicas combinadas fueron secadas (MgSO_4). La filtración y concentración proporcionaron la anilina en la forma de un sólido color amarillo claro (4.5 g, 21 mmol, 84% para dos pasos). HPLC (fase inversa): $R_T = 9.38$ minutos. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.95 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.85 (dd, $J = 8.6, 1.3$ Hz, 1H), 6.2-5.5 (bs, 2H), 3.90 (s, 3H).

10 E. Ester metílico de ácido 2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-trifluorometilbenzóico. El éster metílico de ácido 2-amino-4-trifluorometilbenzóico (1.5 g, 6.8 mmol) se acopló con cloruro de benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilo (2.4 g, 10 mmol), y el producto se purificó, como se describió en el Ejemplo 38 para proporcionar el compuesto del título
15 (0.8 g, 28%). MS (ESI): ión negativo m/z 416 $[\text{M}-\text{H}]^-$. HPLC (fase inversa): $R_T = 10.03$ minutos. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): 11.33 (s, 1H), 8.40 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J = 8.8, 1.0$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 8.8, 7.1$ Hz, 1H), 7.18 (m, 1H), 3.96 (s, 3H).

F. Acido 2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-trifluorometilbenzóico. Se hidrolizó éster metílico de ácido 2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-trifluorometilbenzóico (0.8 g, 2 mmol) con monohidrato de hidróxido de litio (0.8 g, 2 mmol), y el producto se purificó, como se describió en el Ejemplo 38 para producir el ácido carboxílico

en la forma de un sólido oscuro (0.75 g, 1.9 mmol, cant). MS (ESI): ión negativo m/z 402 $[M-H]^-$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 11.29 (s, 1H), 8.42 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 8.24 (dd, $J = 8.8, 1.0$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.73 (dd, $J = 8.8, 7.1$ Hz, 1H), 7.22 (m, 1H).

- 5 G. (R)-2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-[1-(2,4-difluorofenil)-etil]-4-trifluorometilbenzamida. El ácido 2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-trifluorometilbenzónico se acopló con (R) 1-(2,4-difluorofenil)-etilamina, y el producto se purificó, como se describió en el Ejemplo 7 para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI): m/z 543 $[M+H]^+$, 565 $[M+Na]^+$.
- 10 HPLC (fase inversa): $R_T = 10.20$ minutos. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 11.40 (s, 1H), 8.36 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 8.20 (dd, $J = 8.8, 1.0$ Hz, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.70 (dd, $J = 8.8, 7.1$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.33 (ddd, $j = 8.5, 8.5, 6.2$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 8.1, 1.0$ Hz, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.46 (bd, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.35 (m, 1H), 1.58 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

EJEMPLO 40

5

(R)-2-(Benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonlamino)-N-[1-(2,4-difluorofenil)-etil]-4-fluorobenzamida

- A. Ester metílico de ácido 2-amino-4-fluorobenzóico.** Se disolvió
- 10 ácido 2-amino-4-fluorobenzóico (5.0 g, 32 mmol) en DCM (50 mL) y se enfrió a una temperatura de 0°C. La base de Hünig (11 mL, 64 mmol) se agregó seguida por trifosgeno (3.8 g, 13 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos, posteriormente se le permitió entibiarse a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se agregó agua a la mezcla, la cual fue
- 15 entonces extraída con DCM (3x), y las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄). La filtración y la concentración proporcionaron 7-fluoro-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona en la forma de un sólido oscuro (3.94 g, 21.8 mmol, 68%), el cual se tomó directamente en el siguiente paso. A una solución de 7-fluoro-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (3.94 g, 21.8 mmol) en
- 20 DMF (20 mL) se agregó en metanol seco (8.8 mL, 220 mmol) y DMAP (0.27 g, 2.2 mmol). A la mezcla se le permitió permanecer durante la noche, y entonces se separó entre EtOAc y agua. La capa orgánica fue lavada con agua (3x) y se secó (MgSO₄). La filtración y la purificación sobre gel de sílice

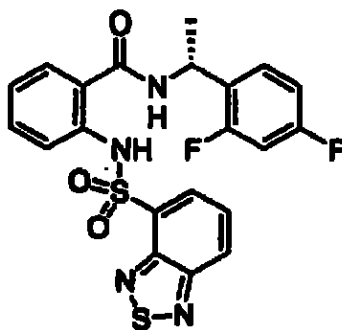
(MPLC, hexanos/EtOAc) se proporcionó el éster metílico del título en la forma de un sólido blanco (1.89 g, 11.1 mmol, 51%). HPLC (fase invertida): R_T = 8.66 minutos. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.87 (m, 1H), 6.37 (m, 2H), 3.86 (s, 3H).

5 B. Ester metílico de ácido 2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-fluorobenzóico. El éster metílico de ácido 2-amino-4-4-fluorobenzóico (1.89 g, 11.2 mmol) se acopló con cloruro de benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilo (4.0 g, 17 mmol), y el producto se purificó, como se describió en el Ejemplo 38 para proporcionar el compuesto del título
10 (1.34 g, 3.65 mmol, 33%). MS (ESI): ión negativo m/z 366 $[\text{M-H}]^-$. HPLC (fase inversa): R_T = 9.52 minutos. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 11.50 (s, 1H), 8.40 (dd, J = 7.1, 1.0 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 8.8, 1.0 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.8, 6.4 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.8, 7.1 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 11.0, 2.5 Hz, 1H), 6.65 (m, 1H), 3.92 (s, 3H).

15 C. Acido 2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-fluorobenzóico. Ester metílico de ácido (benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-fluorobenzóico (1.34 g, 3.65 mmol) se hidrolizó con monohidrato de hidróxido de litio (1.53 g, 36.5 mmol), y el producto se purificó, como se describió en el Ejemplo 38 para proveer el ácido carboxílico del título en la
20 forma de un sólido oscuro (1.04 g, 2.94 mmol, 81%). MS (ESI): ión negativo m/z 352 $[\text{M-H}]^-$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 11.31 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 7.1, 1.0 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 8.8, 1.0 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.8, 6.4 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.8, 7.1 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 11.0, 2.4 Hz, 1H), 6.72 (m, 1H).

D. (R)-2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-[1-(2,4-difluorofenil)-etil]-4-fluorobenzamida. Se acopló ácido 2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-fluorobenzóico con (R) 1-(2,4-difluorofenil)-etilamina (véase el Ejemplo 39), y el producto se purificó, como se describió en el Ejemplo 7 para proveer el compuesto del título. MS (ESI): m/z 493 $[M+H]^+$, 515 $[M+Na]^+$. HPLC (fase inversa): R_T = 9.84 minutos. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 11.73 (s, 1H), 8.35 (dd, J = 7.1, 1.0 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 8.8, 1.0 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.8, 7.0 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 11, 2.5 Hz, 1H), 7.32 (m, 2H), 6.92 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.66 (m, 1H), 6.34 (bd, J = 7.6 Hz, 1H), 5.36 (m, 1H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

EJEMPLO 41



(R)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-[1-(2,4-difluoro-fenil)-etil]-benzamida

A. Ester metílico de ácido 2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)benzóico. Se acopló metil 2-aminobenzoato (2.5 g, 16 mmol) con cloruro benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilo (2.44 g, 6.99 mmol), y el producto se purificó, como se describió en el Ejemplo 38 para producir el

compuesto del título (1.34 g, 3.65 mmol, 42%). TLC (gel de sílice, 2:3 EtOAc/hexanos): R_f = 0.41. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 11.27 (s, 1H), 8.37 (dd, J = 7.1, 1.0 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 8.8, 1.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.68 (dd, J = 8.8, 7.0 Hz, 1H), 7.38 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 3.91 (s, 3H).

B. Acido 2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)benzóico.

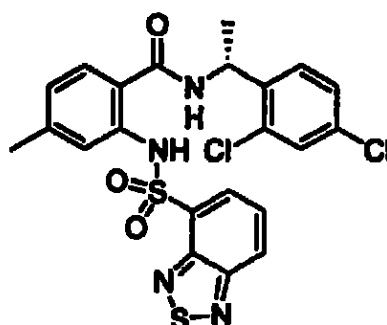
Ester metílico de ácido (benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)benzóico (2.44 g, 6.98 mmol) se hidrolizó como monohidrato de hidróxido de litio (2.93 g, 69.8 mmol), y el producto se purificó, como se describió en el Ejemplo 38 para producir el ácido carboxílico del título en la forma de un sólido (2.13 g, 6.36 mmol, 91%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): 11.11 (s, 1H), 8.39 (dd, J = 7.1, 1.0 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 8.8, 1.0 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.5, 0.6 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.8, 7.0 Hz, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.05 (m, 1H).

D. (R)-2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-[1-(2,4-

difluorofenil)-etil]benzamida. El ácido 2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)benzóico se acopló con (R) 1-(2,4-difluorofenil)-etilamina (véase el Ejemplo 39), y el producto se purificó como se describió en el Ejemplo 7 para proveer el compuesto del título. MS (ESI): ión negativo m/z 473 $[\text{M-H}]^-$. HPLC (fase inversa): R_T = 9.64 minutos. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 11.38 (s, 1H), 8.32 (dd, J = 7.1, 1.0 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 8.8, 1.0 Hz, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.65 (dd, J = 8.8, 7.0 Hz, 1H), 7.30 (m, 3H), 6.98 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.40 (bd, J = 7.6 Hz, 1H), 5.32 (m, 1H), 1.54 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

111 143

EJEMPLO 42



(R)-2-(Benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonylamino)-N-[1-(2,4-dichlorofenil)-etil]-4-metilbenzamida

A. Acido S-(S)-2-metil-propano-2-sulfinico 2,4-dicloro-

benzilidenoamida. Una suspensión de 2,4-diclorobenzaldehído (0.75 g, 4.3 mmol), (S)-ter-butanosulfinamida (0.47 g, 3.9 mmol) y CuSO₄ anhidro en polvo (1.24 g, 7.8 mmol) en DCM (8 mL) se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se filtró, y el pastel de filtro se lavó con DCM. El filtrado se concentró al vacío para producir la imina N-sulfinilo cruda en la forma de un sólido blanco. La purificación mediante cromatografía instantánea (EtOAc/hexanos) proporcionó 0.97 g (90%) de la imina N-sulfinilo en la forma de un sólido color blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8.98 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.34 (m, 1H), 1.27 (s, 9H).

B. ácido S(S)-2-metil-propano-2-sulfinico 1-(R)-[1-(2,4-dicloro-

fenil)-etil]-amida. A una solución agitada de la imina N-sulfinilo anterior (0.97 g, 3.5 mmol) en DCM (20 mL) a una temperatura de -50°C se agregó a una solución de bromuro de magnesio de metilo (3.0 M en Et₂O) (2.3 mL, 6.9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de -50°C durante 1

hora, posteriormente se le permitió entibiarse a temperatura ambiente lentamente durante la noche. La reacción fue sofocada por la adición de NH_4Cl acuoso saturado, y la mezcla se vertió en agua y se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (Na_2SO_4) y se
5 concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía instantánea (EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título en la forma de una mezcla de diaestereómeros: proporción de S-(S), 1-(R) a S-(S),1-(S) = 88:12 (^1H RMN); 76 % de. La producción combinada para ambos diaestereómeros, 1.02 g (99%), sólido incoloro. Diaestereómero principal. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.43-7.35 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 5.01 (dq, J = 6.7, 4.0 Hz, 1H), 3.39
10 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 1.53 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.21 (s, 9H).

C. Clorhidrato de (R)-1-(2,4-dicloro-fenil)-etilamina. A una solución agitada de la sulfonamida anterior (76% de) (1.02 g, 3.47 mmol) en 7:4 de metanol/DCM (11 mL) a temperatura ambiente se agregaron 2 mL de
15 una solución saturada de HCl (g) en metanol. Después de varios minutos, el clorhidrato de amina precipitado se hizo visible. A la mezcla de reacción se le permitió agitarse durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla heterogénea se concentró al vacío hasta que permanecieron aproximadamente 2 mL de metanol, y posteriormente el clorhidrato de amina
20 se precipitó en su totalidad mediante la adición de Et_2O (10 mL). La sal de HCl sólida blanca se recolectó mediante filtración por succión, se lavó con Et_2O al vacío. Producción = 722 mg (92%), cristales blancos finos (76% ee). ^1H RMN

(400 MHz, metanol- d_4): 7.62 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 1.62 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

D. Ester metílico de ácido 2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-metilbenzónico. Se acopló éster metílico de ácido 2-amino-4-metil-benzónico (1.09 g, 6.60 mmol) con cloruro benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilo (2.32 g, 9.90 mmol), y el producto se purificó, como se describió en el Ejemplo 38 para proporcionar el compuesto del título (1.22 g, 3.36 mmol, 53%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): 11.28 (s, 1H), 8.36 (dd, J = 7.1, 1.0 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 8.8, 1.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.8, 7.1 Hz, 1H), 7.51 (bs, 1H), 6.77 (dd, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).

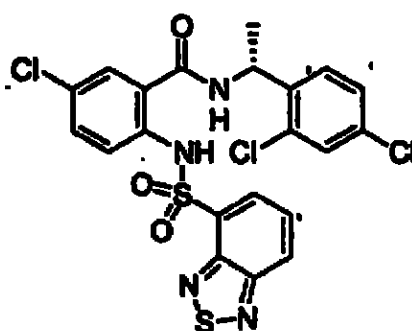
E. Acido 2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-metilbenzónico. Ester metílico de ácido 2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-metilbenzónico (1.22 g, 3.36 mmol) se hidrolizó con monohidrato de hidróxido de litio (1.41 g, 33.6 mmol), y el producto se purificó, como se describió en el Ejemplo 38 para producir el ácido carboxílico del título en la forma de un sólido (0.89 g, 2.5 mmol, 74%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3):

F. (R)-2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-[1-(2,4-diclorofenil)-etil]-4-metilbenzamida. Se acopló el ácido 2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-metilbenzónico con (R) 1-(2,4-diclorofenil)-etilamina, y el producto se purificó como se describió en el Ejemplo 7, para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI): ión negativo m/z 519/521 $[\text{M-H}]^-$. HPLC (fase inversa): R_T = 10.41 min. ^1H RMN (400 MHz,

CDCl₃): 11.46 (s, 1H), 8.30 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.8, 7.1 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.24 (m, 3H), 6.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.34 (bd, J = 7.4 Hz, 1H), 5.38 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.53 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

5

EJEMPLO 43



10

(R)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-5-cloro-N-[1-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-benzamida

A. Ester metílico de ácido 2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-5-clorobenzoico. Se acopló metil 2-amino-5-clorobenzoato (2.0 g, 11 mmol) con cloruro de benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilo (3.0 g, 13 mmol) y el producto se purificó, como se describió en el Ejemplo 38 para proporcionar el compuesto del título (1.95 g, 5.08 mmol, 47%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 11.15 (s, 1H), 8.34 (dd, J = 7.1, 1.0 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 8.8, 1.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.34 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H).

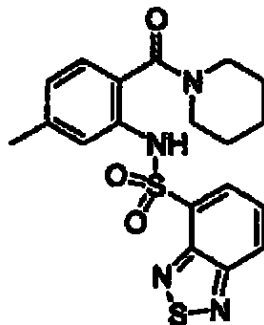
20

B. Acido 2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-5-clorobenzoico. El éster metílico de ácido 1-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-

sulfonilamino)-5-clorobenzóico (2.23 g, 5.81 mmol) se hidrolizó con monohidrato de hidróxido de litio (2.44 g, 58.1 mmol), y el producto se purificó, como se describió en el Ejemplo 38 para producir el ácido carboxílico del título en la forma de un sólido (1.7 g, 4.6 mmol, 79%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃):
 5 11.15 (s, 1H), 8.36 (dd, J = 7.1, 1.0 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 8.8, 1.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.37 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H).

C. (R)-2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-5-cloro-N-[1-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-benzamida. Se acopló el ácido 2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-
 10 4-sulfonilamino)-5-clorobenzóico con (R) 1-(2,4-diclorofenil)-etilamina (véase el Ejemplo 42), y el producto se purificó, como se describió en el Ejemplo 7 para producir el compuesto del título. MS (ESI): ión negativo m/z 539/541/543 [M-H]⁻. HPLC (fase inversa): R_T = 10.67 minutos. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃):
 15 11.11 (s, 1H), 8.29 (dd, J = 7.1, 1.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.8, 1.0 Hz, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.43 (dd, J = 1.5, 0.5 Hz, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 6.32 (bd, J = 7.4 Hz, 1H), 5.36 (m, 1H), 1.54 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

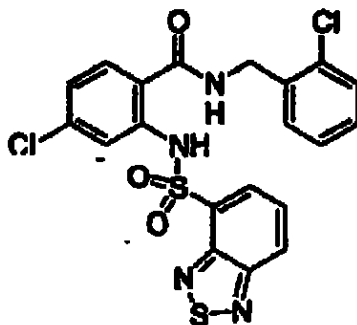
EJEMPLO 44



Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-metil-2-(piperidina-1-carbonil)]-fenil]-amida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el
 10 procedimiento en el ejemplo 34, sustituyendo el ácido 2-amino-4-
 metilbenzónico con ácido 2-amino-6-clorobenzónico. MS (ESI): m/z 417 $[M+H]^+$,
 439 $[M+Na]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 8.95
 (bs, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.19 (m, 1H), 7.66 (dd, $J = 8.4, 7.0$ Hz, 1H), 7.46 (s,
 1H), 6.93 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.12 (bm, 4H), 2.30 (s,
 15 3H), 1.58 (m, 2H), 1.42 (m, 4H). Análisis elemental: Calculado para
 $C_{19}H_{20}N_4O_3S_2$, C 54.79, H 4.84, N 13.45; encontrado C 54.50, H 5.10, N
 13.66.

EJEMPLO 45



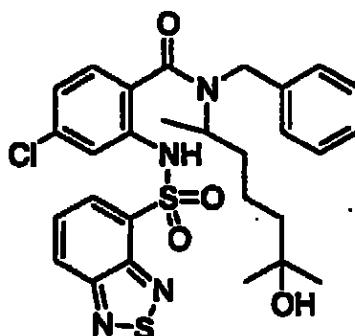
2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(2-cloro-bencil)-benzamida

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 7. MS (ESI): ión negativo m/z 491/493/495 [M-H]⁻.

5 HPLC (fase inversa): R_T = 19.14 minutos. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 11.61 (bs, 1H), 8.37 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.45 (M, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 6.92 (bd, J = 8.4 Hz, 1H), 6.47 (m, 1H), 4.65 (m, 2H).

10

EJEMPLO 46



15

2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-bencil-4-cloro-N-(5-hidroxi-1,5-dimetilhexil)benzamida

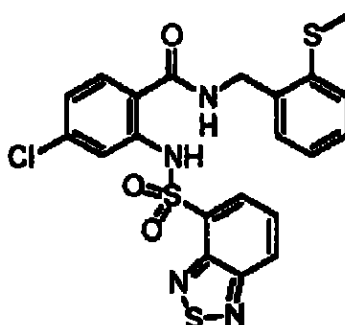
Este compuesto se prepare utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 7.

20 MS (ESI): ión negativo m/z 585/587 [M-H]⁻. HPLC (fase inversa): R_T = 10.00 minutos. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): (ensanchamiento rotamérico) 8.86 (bs, 1H), 8.37 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.32 (m, 4H), 7.24 (m, 1H), 6.99

(m, 1H), 6.94 (m, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.55 (m, 2H), 3.93 (m, 1H), 2.00 (m, 6H), 1.21 (m, 9H).

EJEMPLO 47

5

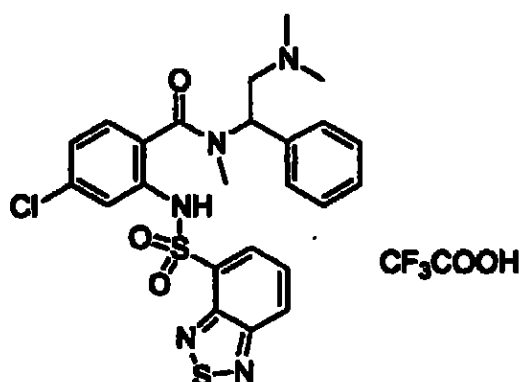


10 **2-(Benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(2-metilsulfanil-bencil)benzamida**

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 7. MS (ESI): ión negativo m/z 503/505 $[M-H]^-$. HPLC (fase inversa): $R_T = 10.10$ minutos. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 11.64 (bs, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.19 (m, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.21 (m, 3H), 6.90 (m, 1H), 6.45 (m, 1H), 4.58 (m, 2H), 2.51 (s, 3H).

20

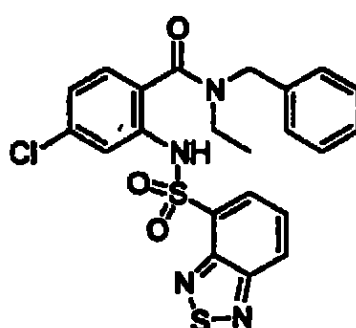
EJEMPLO 48



Sal TFA 2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(2-dimetilamino-1-fenil-etil)-N-metilbenzamida

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 7. MS (ESI): ión negativo m/z 528/530 $[M-H]^-$. HPLC (fase inversa): $R_T = 7.75$ minutos.

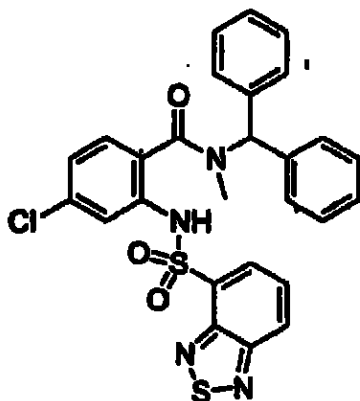
EJEMPLO 49



2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-bencil-4-cloro-N-etil-benzamida

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 7. MS (ESI): ión negativo m/z 485/487 $[M-H]^-$. HPLC (fase inversa): $R_T = 10.16$ minutos. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 8.90 (m, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.24 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.38 (m, 4H), 7.07 (m, 2H), 6.96 (m, 1H), 4.66 y 4.34 (m, 2H), 3.47 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 1.05 y 0.92 (m, 3H).

EJEMPLO 50



5

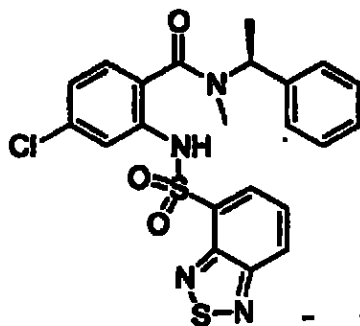
N-Benzhidrill-2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-metil-benzamida

10

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 7. MS (ESI): ión negativo m/z 547/549 $[M-H]^-$. HPLC (fase inversa): R_T = 10.72 minutos. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 9.2-9.0 (m, 1H), 8.40 (bd, J = 7.9 Hz, 1H), 8.26 (bd, J = 8.5 Hz, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.37 (m, 7H), 7.2-6.9 (m, 5H), 6.14 (bs, 1H), 2.8 y s.6 (m, 3H).

15

EJEMPLO 51



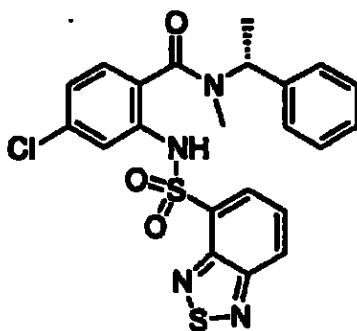
20

123
121

(S) 2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-metil-N-(1-fenil-etil)-benzamida

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 7. MS (ESI): ión negativo m/z 485/487 $[M-H]^-$. HPLC (fase inversa): R_T = 10.12 minutos. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 9.12 (bs, 1H), 8.38 (dd, J = 7.0, 0.8 Hz, 1H), 8.24 (bd, J = 8.8 Hz, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.41 (m, 4H), 7.33 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.96 (d, J = 2.0 Hz, 0.5 H), 6.94 (d, J = 2.0 Hz, 0.5 H), 6.1 (m, 1H), 2.4 (m, 3H), 1.7 (m, 3H).

EJEMPLO 52



(R) 2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-metil-N-(1-fenil-etil)-benzamida

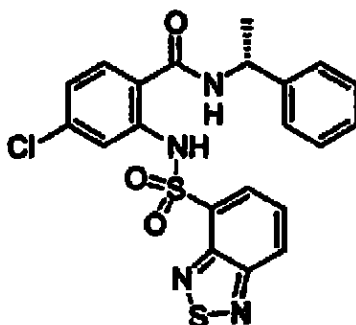
Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 7. MS (ESI): ión negativo m/z 485/487 $[M-H]^-$. HPLC (fase inversa): R_T = 10.12 minutos. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 9.12 (bs, 1H), 8.38 (dd, J = 7.0, 0.8 Hz, 1H), 8.24 (bd, J = 8.8 Hz, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.41 (m, 4H), 7.33 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.96 (d, J = 2.0 Hz, 0.5 H), 6.94 (d, J = 2.0 Hz, 0.5 H), 6.1 (m, 1H), 2.4 (m, 3H), 1.7 (m, 3H).

129
122

7.33 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.96 (d, J = 2.0 Hz, 0.5 H), 6.94 (d, J = 2.0 Hz, 0.5H), 6.1 (m, 1H), 2.4 (m, 3H), 1.7 (m, 3H).

EJEMPLO 53

5



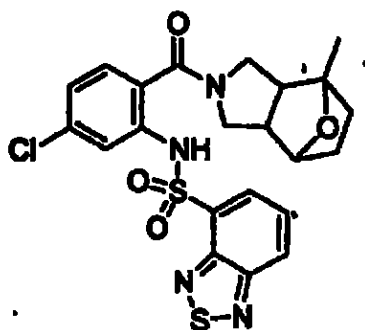
10

(R)-2-(benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(1-phenil-etil)-benzamida

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 7. MS (ESI): Ión negativo m/z 471/473 [M-H]⁻. HPLC (fase inversa): R_T = 10.10 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 11.7 (bs, 1H), 8.35 (dd, J = 7.0, 1.0 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 8.8, 1.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 10.8, 2.5 Hz, 1H), 7.34 (m, 5H), 7.23 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.15 (bd, J = 7.6 Hz, 1H), 5.27 (m, 1H), 1.57 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

125
123

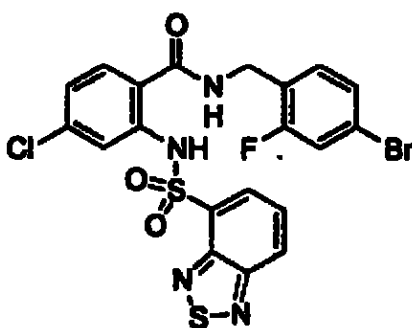
EJEMPLO 54



Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-cloro-2-(1-metil-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decano-4-carbonil)-fenil]-amida

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 7. MS (ESI): ión negativo m/z 503/505 [M-H]⁻. HPLC (fase inversa): R_T = 9.29 minutos. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 9.51 (bs, 1H), 8.29 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.22 (d J = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 10.8, 2.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.00 (m, 1H), 4.3-3.7 (m, 3H), 3.4-3.0 (m, 3H), 2.5-2.2 (m, 3H), 1.84 (m, 1H), 1.54 (bs, 3H), 1.26 (1H).

EJEMPLO 55



126
124

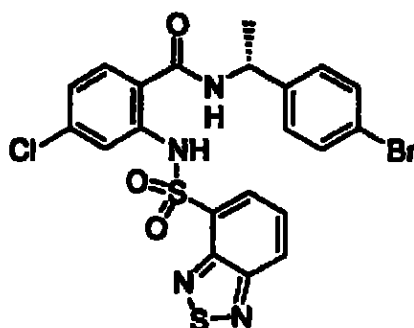
2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(4-bromo-2-fluoro-bencil)-4-cloro-benzamida

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 7. MS (ESI): ión negativo m/z 553/555/557 [M-H]⁻.

5 HPLC (fase inversa): R_T = 10.37 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 11.6 (bs, 1H), 8.36 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 8.8, 0.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 7.2, 2.5 Hz, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.22 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.33 (m, 1H), 4.55 (d, J = 5.9 Hz, 2H).

10

EJEMPLO 56



15

(R)-2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-[1-(4-bromo-fenil)-etil]-4-cloro-benzamida

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 7. MS (ESI): ión negativo m/z 549/551/553 [M-H]⁻.

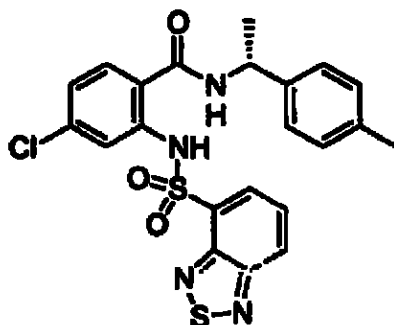
20 HPLC (fase inversa): R_T = 10.48 minutos. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 11.62 (bs, 1H), 8.36 (dd, J = 7.2, 0.8 Hz, 1H), 8.21 (dd J = 8.8, 0.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 7.2, 2.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.22 (m,

123
125

3H), 6.92 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.12 (bd, J = 7.4 Hz, 1H), 5.22 (m, 1H), 1.55 (d, J = 5.3 Hz, 3H).

EJEMPLO 57

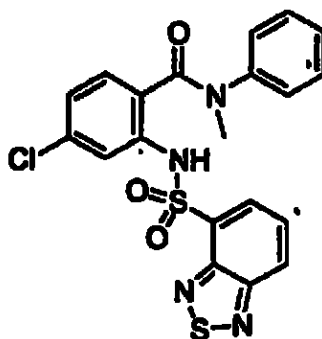
5



10 **(R) 2-(Benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonylamino)-4-cloro-N-(1-p-tolll-etil)-benzamida**

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 7. MS (ESI): ión negativo m/z 485/487 [M-H]⁻. HPLC (fase inversa): R_T = 10.36 minutos. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 11.68 (bs, 1H), 8.36 (dd, J = 7.2, 0.8 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 8.8, 0.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 7.2, 2.5 Hz, 1H), 7.21 (m, 4H), 6.90 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.09 (bd, J = 6.3 Hz, 1H), 5.22 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.56 (d, J = 5.3 Hz, 3H).

EJEMPLO 58



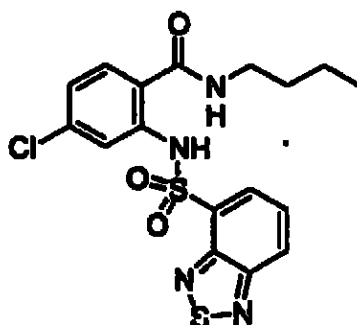
5

2-(Benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-metil-N-fenilbenzamida

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 7. MS (ESI): m/z 459 $[M+H]^+$, $[M+Na]^+$. HPLC (fase inversa): R_T = 9.92 minutos (pico único). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 9.83 (s, 1H), 8.37 (dd, J = 7.0, 1.0 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 8.8, 1.0 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.8, 7.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.8, 7.0 Hz, 1H), 7.07-7.04 (m, 3H), 6.55 (m, 2H), 6.30 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.37 (s, 3H).

15

EJEMPLO 59



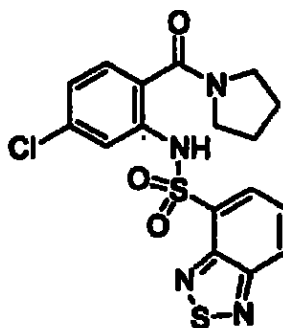
20

2-(Benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonilamino)-N-butil-4-cloro-benzamida

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 7. MS (ESI): ión negativo m/z 423/425 $[M-H]^-$. HPLC (fase inversa): R_T = 9.95 minutos (pico único). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 11.61 (s, 1H), 8.35 (dd, J = 7.0, 1.0 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 8.8, 1.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.8, 7.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.8, 7.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 5.89 (s, 1H), 3.36 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

10

EJEMPLO 60



15

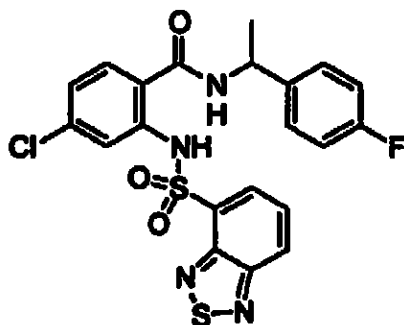
Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-cloro-2-(pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-amida

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 7. MS (ESI): m/z 421 $[M-H]^-$. HPLC (fase inversa): R_T = 9.15 minutos (pico único). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 9.81 (s, 1H), 8.31 (dd, J = 7.0, 1.0 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 8.8, 1.0 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.8, 7.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.8, 7.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J =

11.2 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 3.47 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.65 (m, 2H).

EJEMPLO 61

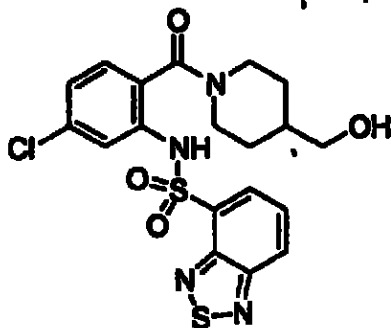
5



10 **2-(Benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(1-(4-fluoro-fenil)-etil)-benzamida**

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 7. MS (ESI): m/z 489 [M-H]⁺. HPLC (fase inversa): R_T = 9.95 minutos (pico único). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): (ensanchamiento rotamérico) 11.63 (s, 1H), 8.37 (dd, J = 7.0, 1.0 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 8.8, 1.0 Hz, 1H), 7.74-7.69 (m, 2H), 7.33-7.21 (m, 3H), 7.09-7.04 (m, 2H), 6.93 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.25 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 1.55 (m, 3H). Análisis elemental: calculado para C₂₁H₁₆ClFN₄O₃S₂, C 51.37, H 3.28, N 11.41; encontrado C 51.78, H 3.40, N 11.14.

20

EJEMPLO 62

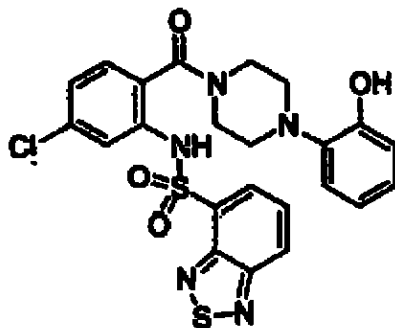
5

**Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-cloro-2-(4-hidroxi-metil-
piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida**

10 Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 7. MS (ESI): m/z 465 $[M-H]^+$. HPLC (fase inversa): R_T = 7.99 minutos (pico único). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 9.00 (s, 1H), 8.28 (dd, J = 7.0, 1.0 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 8.8, 1.0 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.8, 7.0 Hz, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.00 (m, 2H), 3.51 (dd, J = 5.9 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 13.6 Hz, 2H), 1.72 (bs, 3H), 1.54 (bs, 2H), 1.11 (bs, 2H). Análisis elemental: calculado para $C_{19}H_{19}ClN_4O_4S_2$, C 48.87, H 4.10, N 12.00; encontrado C 48.62, H 3.90, N 11.81.

15

EJEMPLO 63



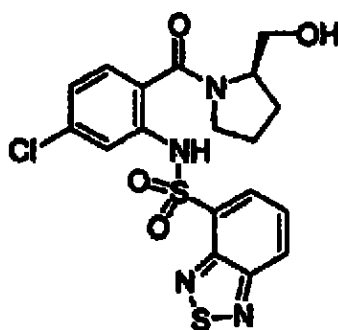
5

Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico (5-cloro-2-[4-(2-hidroxi-fenil)-piperazina-1-carbonil]-fenil)-amida

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 7. MS (ESI): m/z 528 $[M-H]^-$. HPLC (fase inversa): R_T = 8.36 minutos (pico único). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 8.84 (s, 1H), 8.34 (dd, J = 7.0, 1.0 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 8.8, 1.0 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.8, 7.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.23-7.13 (m, 2H), 7.11-7.08 (m, 2H), 7.02 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 6.92-6.93 (m, 1H), 3.10 (bs, 4H).

20

EJEMPLO 64

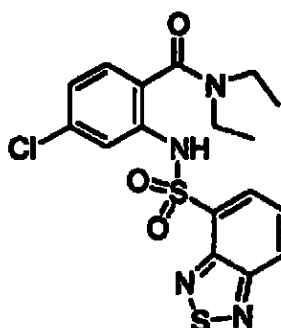


Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-cloro-2-(2-hidroxi-metil-pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-amida

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 7. MS (ESI): m/z 451 $[M-H]^-$. HPLC (fase inversa): $R_T =$
 5 8.40 minutos (pico único). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 9.46 (s, 1H), 8.33 (dd, $J = 11.7, 7.0$ Hz, 1H), 8.25 (dd, $J = 8.8, 4.4$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.07 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.56 (m, 1H).

10

EJEMPLO 65

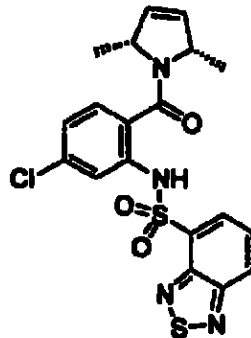


15

2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N,N-di-etil-benzamida

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 7. MS (ESI): m/z 423 $[M-H]^-$. HPLC (fase inversa): $R_T =$
 20 9.43 minutos (pico único). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 8.87 (s, 1H), 8.32 (dd, $J = 7.0, 1.0$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J = 8.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 8.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 8.8, 7.0$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.04-6.98 (m, 2H), 3.25 (bs, 4H), 1.05 (bs, 6H).

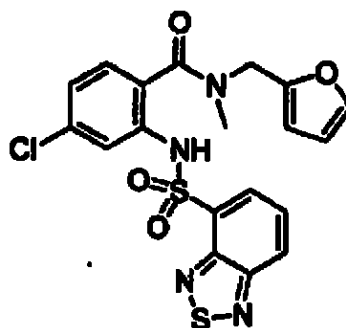
EJEMPLO 66



Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-cloro-2-(2,5-dimetil-2,5-dihidro-pirrole-1-carbonil)-fenil]-amida

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 7. MS (ESI): m/z 447 $[M-H]^+$. HPLC (fase inversa): R_T = 10.00 minutos (pico único). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 9.75 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 7.0, 1.0 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 8.8, 1.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.8, 7.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.11 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

EJEMPLO 67

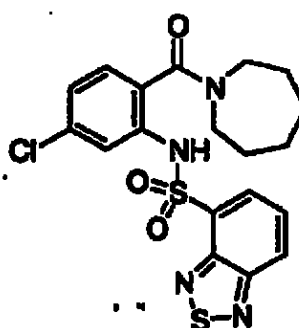


5

2-(Benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-furan-2-ilmetil-N-metil-benzamida

10 Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 7. MS (ESI): m/z 461 [M-H]⁺. HPLC (fase inversa): R_T = 9.58 minutos (pico único). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): (ensanchamiento rotamérico) 8.97 (s, 1H), 8.30 (dd, J = 7.0, 1.0 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.04 (s, 2H), 6.37 (s, 15 2H), 4.57 (s, 1H), 4.06 (s, 1H), 2.86-2.61 (m, 3H).

EJEMPLO 68



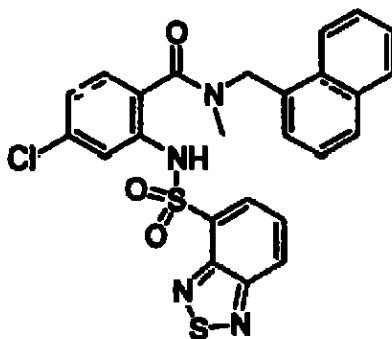
20

Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [2-(azepano-1-carbonil)-5-cloro-fenil]-amida

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 7. MS (ESI): m/z 449 $[M-H]^-$. HPLC (fase inversa): $R_T =$
 5 9.79 minutos (pico único). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 8.85 (s, 1H), 8.30 (dd, $J = 7.0, 1.0$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 8.8, 7.0$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.01 (s, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.99 (s, 2H), 1.75 (s, 2H), 1.57 (s, 2H), 1.49 (m, 4H).

10

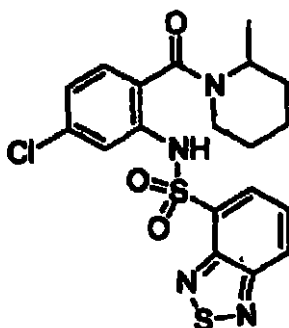
EJEMPLO 69



15

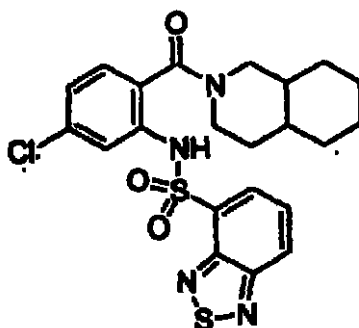
2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-metil-N-naftalen-1-ilmetil-benzamida

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 7. MS (ESI): m/z 521 $[M-H]^-$. HPLC (fase inversa): $R_T =$
 20 10.45 minutos (pico único). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 8.97 (s, 1H), 8.25 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.87 (m, 3H), 7.58-7.42 (m, 5H), 7.04 (m, 2H), 5.01 (s, 2H), 2.38 (s, 1H).

EJEMPL 70

Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-cloro-2-(2-metil-piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida

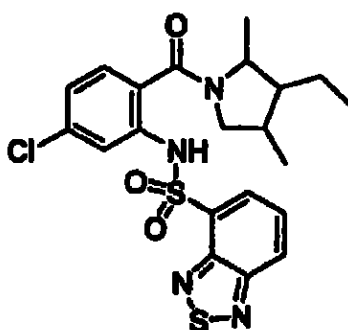
Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 7. MS (ESI): m/z 449 $[M-H]^-$. HPLC (fase inversa): R_T = 9.88 minutos (pico único). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 8.89 (s, 1H), 8.33 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.8, 7.0 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.00 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.49 (s, 1H), 2.89 (m, 1H), 1.64-1.54 (m, 5H), 1.26 (s, 1H), 1.16 (s, 3H).

EJEMPLO 71

Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-cloro-2-(octahidro-isoquinolina-2-carbonil)-fenil]-amida

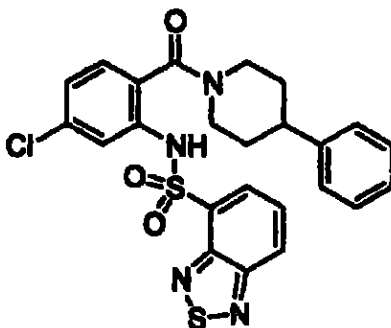
Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 7. MS (ESI): m/z 489 $[M-H]^+$. HPLC (fase inversa): R_T = 10.67 minutos (pico único). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 8.85 (s, 1H), 8.29 (dd, J = 7.0, 1.0 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 8.8, 1.0 Hz, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.01 (m, 2H), 3.09 (bs, 4H), 1.85-1.38 (m, 12H).

EJEMPLO 72



Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-cloro-2-(3-etil-2,4-dimetil-pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-amida

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 7. MS (ESI): m/z 477 $[M-H]^+$. HPLC (fase inversa): R_T = 10.76 minutos (pico único). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 10.10 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 7.0, 1.0 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 8.8, 1.0 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 9.9, 7.1 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 1.83 (bs, 2H), 1.45-1.25 (m, 5H), 1.02-0.92 (m, 6H).

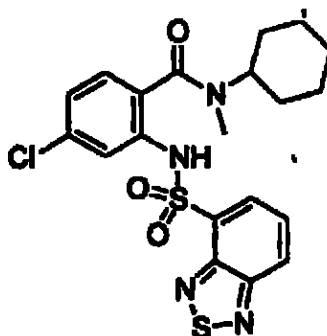
EJEMPLO 73

5

Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-cloro-2-(4-fenil-piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 7. MS (ESI): m/z 551 $[M-H]^-$. HPLC (fase inversa): R_T = 10.31 minutos (pico único). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 9.02 (s, 1H), 8.30 (dd, J = 7.0, 1.0 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 8.8, 1.0 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 9.9, 7.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.03 (m, 2H), 2.72-2.67 (m, 2H), 1.86 (bs, 2H), 1.59 (bs, 4H).

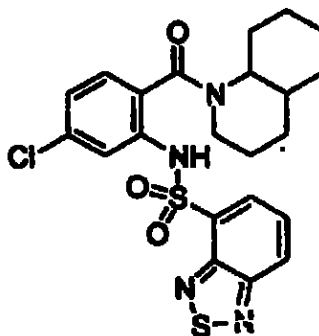
20

EJEMPLO 74

2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-ciclohexil-N-metil-benzamida

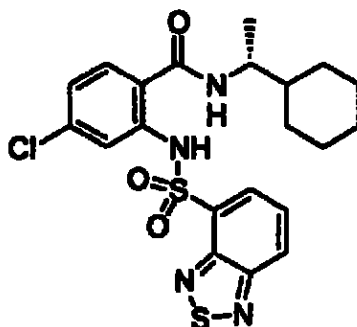
Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 7. MS (ESI): m/z 463 $[M-H]^-$. HPLC (fase inversa): R_T = 10.23 minutos (pico único). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 9.00 (s, 1H), 8.33 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 8.8, 1.0 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 9.9, 7.1 Hz, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.01 (s, 2H), 1.58-1.04 (m, 11H).

EJEMPLO 75



Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-cloro-2-(octahidro-quinolina-1-carbonil)-fenil]-amida

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 7. MS (ESI): m/z 489 $[M-H]^-$. HPLC (fase inversa): R_T = 10.72 minutos (pico único). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 9.08 (s, 1H), 8.33 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.05-6.97 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 1.80-1.09 (m, 13H).

141
129**EJEMPLO 76**

5

(R)-2-(Benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(1-ciclohexil-etil)-

10

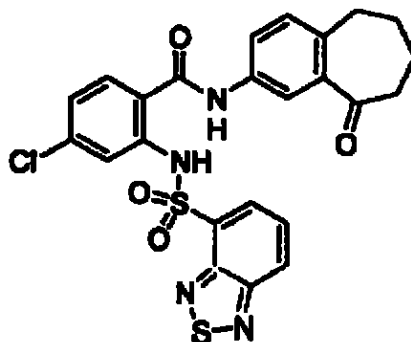
benzamida

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 7. MS (ESI): m/z 477 $[M-H]^+$. HPLC (fase inversa): R_T = 10.91 minutos (pico único). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 11.73 (s, 1H), 8.37 (dd, J = 7.0, 1.0 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 8.8, 1.0 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 9.9, 7.1 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 1.74 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 1.78-1.67 (m, 5H), 1.54 (s, 2H), 1.42 (m, 1H), 1.22-1.14 (m, 4H), 1.01 (m, 2H).

15

142
140

EJEMPLO 77

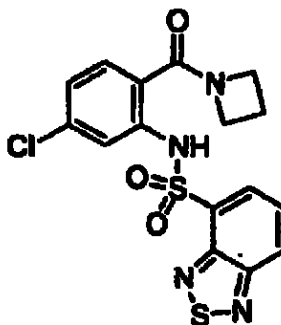


5

2-(Benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(9-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il)-benzamida

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general
10 descrito en el Ejemplo 7. MS (ESI): m/z 525 $[M-H]^+$. HPLC (fase inversa): R_T =
9.99 minutos (pico único). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento
rotamérico) 11.04 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 7.0, 1.0 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 8.8, 1.0
Hz, 1H), 1.99 (dd, j = 9.9, 7.1 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.69 (dd, J =
9.0, 6.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J =
15 8.1 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.4, 1.0 Hz, 1H), 2.97 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.76 (t, J =
5.8 Hz, 2H), 1.94-1.85 (m, 4H).

EJEMPLO 78



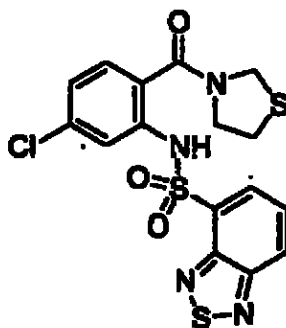
20

Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [2-(azetidina-1-carbonil)-5-cloro-fenil]-amida

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 7. MS (ESI): m/z 407 $[M-H]^-$. HPLC (fase inversa): $R_T =$
 5 9.12 minutos (pico único). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 10.97 (s, 1H), 8.34 (dd, $J = 7.0, 1.0$ Hz, 1H), 8.24 (dd, $J = 8.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 9.9, 7.1$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J =$
 9.0, 6.8 Hz, 1H), 4.04 (m, 4H), 2.27 (m, 2H).

10

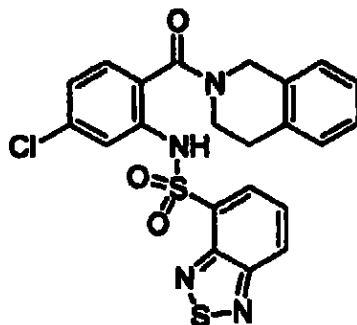
EJEMPLO 79



15

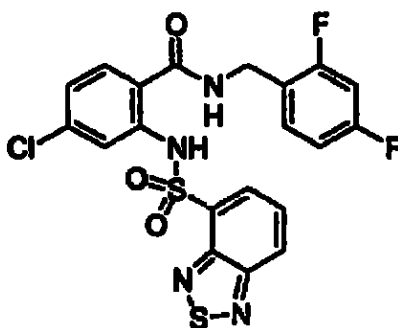
Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-cloro-2-(tiazolidina-3-carbonil)]-fenil]-amida

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 7. MS (ESI): m/z 441 $[M+H]^+$, 463 $[M+Na]^+$. HPLC (fase
 20 inversa): $R_T = 9.24$ minutos (pico único). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 9.52 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 7.0, 1H$), 8.26 (d, $J =$
 8.8 Hz, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.13 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1H), 4.56 (bs, 1H), 4.21 (bs, 1H), 3.68 (bs, 2H), 2.84 (bs, 2H).

EJEMPLO 80

Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-cloro-2-(1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2-carbonil)-fenil]-amida

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 7. MS (ESI): m/z 485 $[M+H]^+$. HPLC (fase inversa): R_T = 9.93 minutos (pico único). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 9.24 (s, 1H), 8.28 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.25-6.99 (m, 6H), 4.49 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 2.70 (m, 2H).

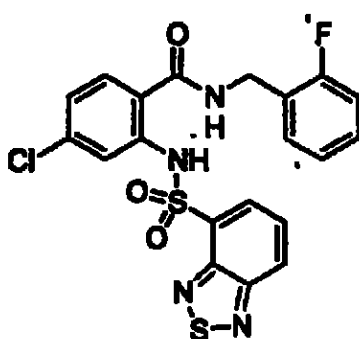
EJEMPLO 81

2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(2,4-difluoro-bencil)-benzamida

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 7. MS (ESI): m/z 495 $[M+H]^+$. HPLC (fase inversa): R_T = 10.02 minutos (pico único). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 10.60 (s, 1H), 8.36 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 6.93-6.82 (m, 3H), 6.31 (bs, 1H), 4.56 (d, J = 5.8 Hz, 2H).

EJEMPLO 82

10

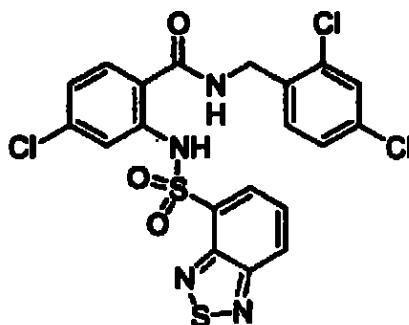


2-(Benzof[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(2-fluoro-bencil)-

15

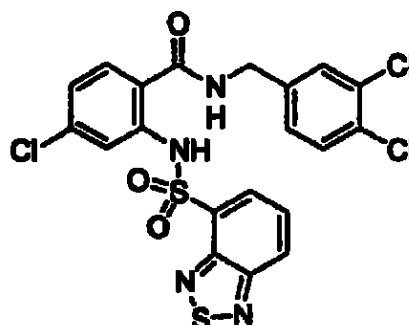
benzamida

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 7. MS (ESI): m/z 477 $[M+H]^+$. HPLC (fase inversa): R_T = 9.95 minutos (pico único). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 11.63 (s, 1H), 8.36 (d, J = 7.0, 1.0 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 8.8, 1.0 Hz, 1H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.09 (m, 1H), 6.91 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.61 (d, J = 4.8 Hz, 2H).

EJEMPLO 83

2-(benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(2,4-dicloro-bencil)-benzamida

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 7. MS (ESI): m/z 525/527/529 $[M-H]^+$. HPLC (fase inversa): $R_T = 10.57$ minutos (pico único). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 11.56 (s, 1H), 8.36 (dd, $J = 7.0, 1.0$ Hz, 1H), 8.21 (dd, $J = 8.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.75-7.69 (m, 2H), 7.46-7.43 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 6.93 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 6.42 (m, 1H), 4.81 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H).

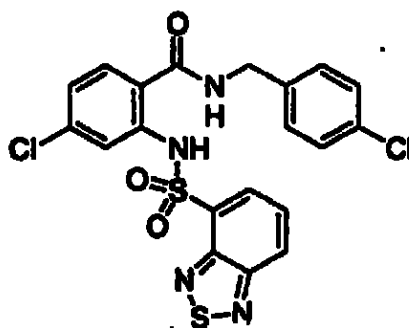
EJEMPLO 84

2-(benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(3,4-dicloro-bencil)-benzamida

147
145

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 7. MS (ESI): m/z 525/527/529 [M-H]⁻. HPLC (fase inversa): R_T = 10.51 minutos (pico único). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): (ensanchamiento rotamérico) 11.58 (s, 1H), 8.36 (dd, J = 7.0, 1.0 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 8.8, 1.0 Hz, 1H), 7.75-7.70 (m, 2H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.17 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.52 (d, J = 5.8 Hz, 2H).

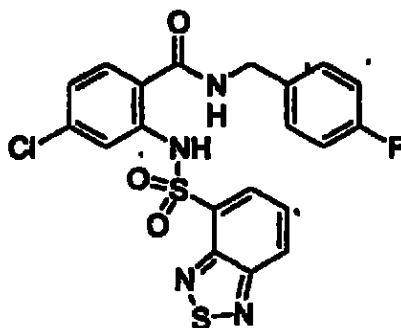
EJEMPLO 85



2-(benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonylamino)-4-chloro-N-(4-chlorobenzyl)-benzamida

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 7. MS (ESI): m/z 491/493 [M-H]⁻. HPLC (fase inversa): R_T = 10.23 minutos (pico único). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): (ensanchamiento rotamérico) 11.60 (s, 1H), 8.37 (dd, J = 7.0, 1.0 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 8.8, 1.0 Hz, 1H), 7.75-7.70 (m, 2H), 7.35-7.33 (m, 2H), 7.24 (m, 3H), 6.92 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.52 (d, J = 5.8 Hz, 2H).

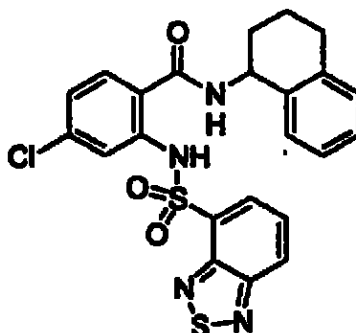
EJEMPLO 86



2-(benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(4-fluoro-bencil)-benzamida

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 7. MS (ESI): m/z 477 $[M+H]^+$. HPLC (fase inversa): R_T = 9.94 minutos (pico único). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 11.62 (s, 1H), 8.37 (dd, J = 7.0, 1.0 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 8.8, 1.0 Hz, 1H), 7.74-7.71 (m, 2H), 7.30-7.27 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.06 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.92 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.52 (d, J = 5.8 Hz, 2H).

EJEMPLO 87



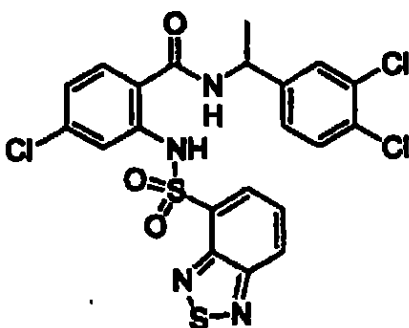
2-(benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-benzamida

149.
148

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 7. MS (ESI): m/z 497 $[M-H]^-$. HPLC (fase inversa): R_T = 10.54 minutos (pico único). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 11.79 (s, 1H), 8.40 (dd, J = 7.0, 1.0 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 8.8, 1.0 Hz, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.21-7.13 (m, 5H), 6.90 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.30 (m, 1H), 2.86-2.80 (m, 2H), 2.13-2.09 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 3H).

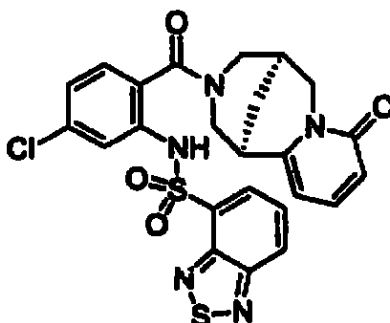
EJEMPLO 88

10



15 **2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-[1-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-benzamida**

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 7. MS (ESI): m/z 593/541/543 $[M-H]^-$. HPLC (fase inversa): R_T = 10.59 minutos (pico único). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 11.51 (s, 1H), 8.35 (dd, J = 7.0, 1.0 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 8.8, 1.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.8, 7.0 Hz, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.29-7.23 (m, 3H), 6.95 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.50 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 1.58 (m, 4H).

EJEMPLO 89

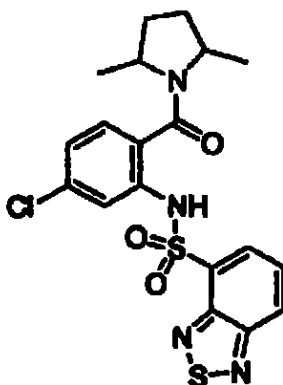
5

Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-cloro-2-(8-oxo-1,5,6,8-tetrahidro-2H,4H-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocina-3-carbonil)-fenil]-amida

10

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 7. MS (ESI): m/z 540/542 $[M-H]^-$. HPLC (fase inversa): R_T = 7.73 minutos (pico único). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 8.37 (bs, 1H), 8.26 (m, 2H), 7.72 (dd, J = 8.8, 1.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 6.86 (bs, 1H), 6.59 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.06 (bs, 1H), 4.20 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.06 (bs, 1H), 2.94 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 2.55 (bs, 1H), 2.07 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 2.00 (d, J = 13.3 Hz, 1H).

15

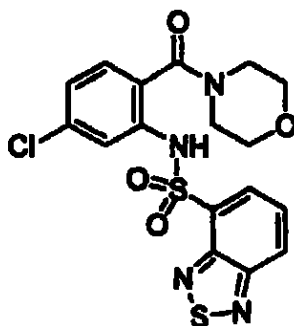
EJEMPLO 90

5

**Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-cloro-2-(2,5-dimetil-
pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-amida**

10 Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 7. MS (ESI): m/z 451 $[M+H]^+$. HPLC (fase inversa): R_T = 9.84 minutos (pico único). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 9.07 (s, 1H), 8.34 (dd, J = 7.0, 1.0 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 8.8, 1.0 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.8, 7.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 2H), 4.00 (bs, 2H), 1.85 (bs, 4H), 1.12 (bs, 6H).

20

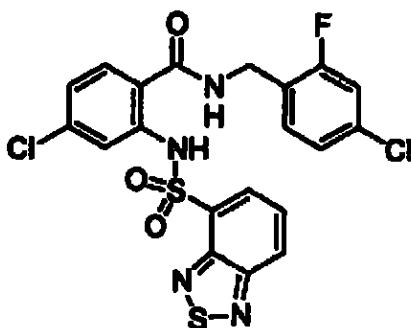
EJEMPLO 91

**Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-cloro-2-(morfolino-4-carbonil)-
fenil]-amida**

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 7. MS (ESI): m/z 439 $[M+H]^+$. HPLC (fase inversa): $R_T =$
5 8.49 minutos (pico único). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 9.04 (s, 1H), 8.32 (dd, $J = 7.0, 1.0$ Hz, 1H), 8.26 (dd, $J = 8.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J = 8.8, 7.0$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.01 (m, 1H), 3.49 (m, 8H).

10

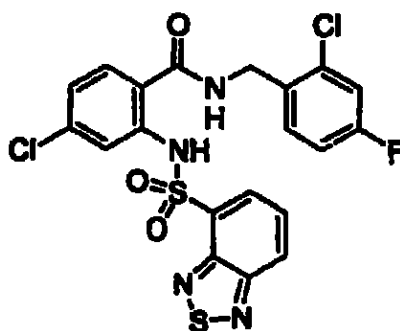
EJEMPLO 92



15

**2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(4-cloro-2-fluoro-
bencil)-benzamida**

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 7. MS (ESI): m/z 509/511 $[M-H]^-$. HPLC (fase inversa):
20 $R_T = 10.31$ minutos (pico único). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 11.56 (s, 1H), 8.36 (dd, $J = 7.0, 1.0$ Hz, 1H), 8.21 (dd, $J = 8.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.74-7.69 (m, 2H), 7.39 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.21-7.12 (m, 3H), 6.93 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.57 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H).

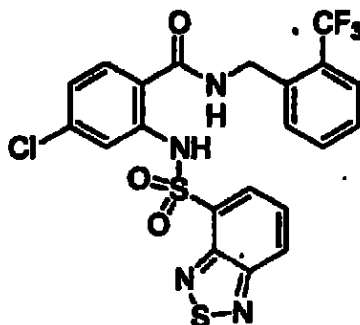
EJEMPLO 93

2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonlamino)-4-cloro-N-(2-cloro-4-fluoro-bencil)-benzamida

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 7. MS (ESI): m/z 509/511 [M-H]⁺. HPLC (fase inversa): R_T = 10.24 minutos (pico único). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): (ensanchamiento rotamérico) 11.57 (s, 1H), 8.36 (dd, J = 7.0, 1.0 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 8.8, 1.0 Hz, 1H), 7.73-7.69 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.93 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.61 (d, J = 6.0 Hz, 2H).

154
152

EJEMPLO 94

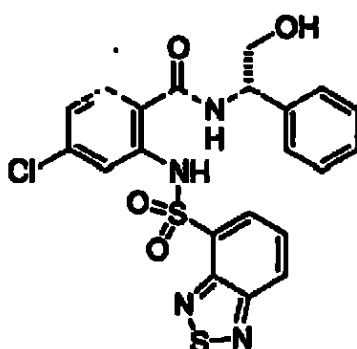


5

2-(Benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(2-trifluorometil-bencil)-benzamida

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general
10 descrito en el Ejemplo 7. HPLC (fase inversa): $R_T = 10.27$ minutos (pico
único). MS (ESI): ión negativo m/z 525 $[M-H]^-$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$):
(ensanchamiento rotamérico) 11.62 (s, 1H), 8.37 (dd, $J = 7.0, 1.0$ Hz, 1H),
8.22 (dd, $J = 8.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.75-7.66 (m, 4H), 7.61 (app t, $J = 7.3$ Hz, 1H),
7.49 (app t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz,
15 1H), 6.29 (bm, 1H), 4.75 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H).

EJEMPLO 95



20

155
153

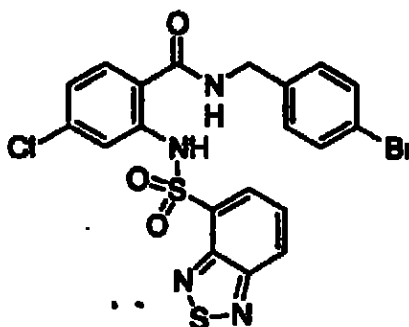
(S)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzamida

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 7. HPLC (fase inversa): R_T = 9.13 minutos (pico único).

5 MS (ESI): ión negativo m/z 487 $[M-H]^-$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 11.59 (s, 1H), 8.35 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.8, 7.0 Hz, 1H), 7.43-7.34 (m, 4H), 7.31 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 6.96 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.76 (bd, J = 7.2 Hz, 1H), 5.24 (bm, 1H), 3.99 (bm, 2H), 2.01 (bs, 1H).

10

EJEMPLO 96



15

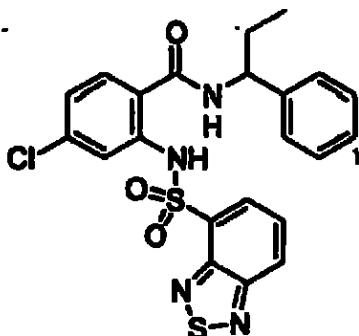
2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(4-bromo-bencil)-4-cloro-benzamida

20 Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 7. HPLC (fase inversa): R_T = 10.29 minutos (pico único). MS (ESI): ión negativo m/z 535/537/539 $[M-H]^-$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 11.58 (s, 1H), 8.37 (dd, J = 7.0, 1.0 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 8.8, 1.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.8,

7.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.23 (bm, 1H), 4.52 (d, J = 5.8, 2H).

EJEMPLO 97

5



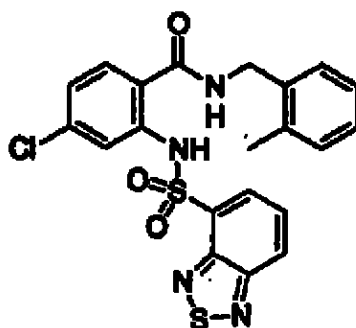
10

2-(Benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(1-fenil-propil)-benzamida

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 7. HPLC (fase inversa): R_T = 10.33 minutos (pico único). MS (ESI): ión negativo m/z 485 $[M-H]^-$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 11.66 (bs, 1H), 8.35 (dd, J = 7.0 Hz, 1H), 8.18 (bd, J = 8.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.8, 7.0 Hz, 1H), 7.42-7.22 (m, 6H), 6.92 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.12 (bm, 1H), 5.02 (bm, 1H), 1.98-1.78 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.3, 3H).

157
155

EJEMPLO 98

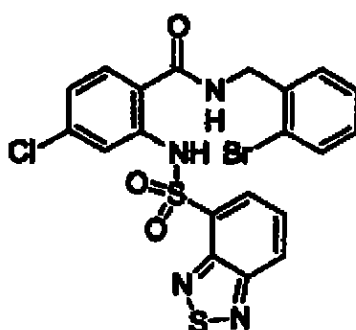


5

2-(Benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(2-metil-bencil)-benzamida

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general
 10 descrito en el Ejemplo 7. HPLC (fase inversa): $R_T = 10.14$ minutos (pico
 único). MS (ESI): ión negativo m/z 471 $[M-H]^-$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$):
 (ensanchamiento rotamérico) 11.70 (bs, 1H), 8.37 (dd, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.23
 (bd, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 8.8, 7.0$ Hz, 1H),
 7.30-7.15 (m, 5H), 6.91 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 6.03 (bm, 1H), 4.57 (d, $J =$
 15 5.2 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H).

EJEMPLO 99



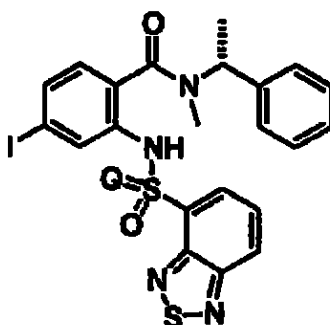
20

2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(2-bromo-bencil)-4-cloro-
benzamida

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 7. HPLC (fase inversa): R_T = 10.18 minutos (pico
5 único). MS (ESI): ión negativo m/z 535/537/539 $[M-H]^-$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 11.61 (bs, 1H), 8.36 (bd, J = 7.0 Hz, 1H), 8.20 (bd, J = 8.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.8, 7.0 Hz, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.26-7.18 (m, 2H), 6.93 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 2H), 6.48 (bm, 1H), 4.64 (d, J = 5.9 Hz, 2H).

10

EJEMPLO 100



15

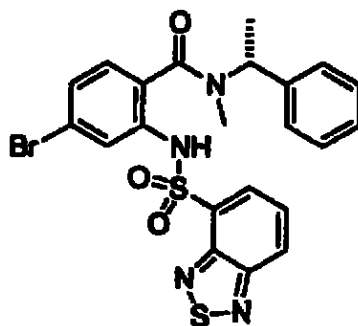
(R)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-yodo-N-metil-N-(1-fenil-
etil)-benzamida

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 7. HPLC (fase inversa): R_T = 10.19 minutos (pico
20 único). MS (ESI): ión negativo m/z 579 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 8.97 (bs, 1H), 8.36 (bd, J = 7.0 Hz, 1H), 8.24 (bd, J = 8.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.74 (bm, 1H), 7.5-7.35 (bm,

3H), 7.38-7.30 (bm, 2H), 7.32 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.83 (bd, J = 8.2 Hz, 2H), 6.08 (bm, 1H), 2.8-2.2 (bs, 3H), 1.7-1.35 (bs, 2H).

EJEMPLO 101

5



10 (R)-2-(Benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonamino)-4-bromo-N-metil-N-(1-fenil-etil)-benzamida

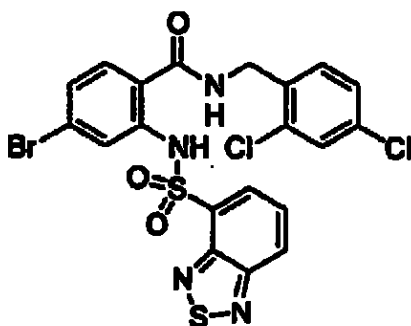
Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 8. HPLC (fase inversa): R_T = 10.14 minutos (pico único). MS (ESI): ión negativo m/z ~554 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$):

15 (ensanchamiento rotamérico) 9.08 (bs, 1H), 8.37 (dd, J = 7.0, 0.9 Hz, 1H), 8.24 (bd, J = 8.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.73 (bm, 1H), 7.5-7.35 (bm, 3H), 7.38-7.30 (bm, 2H), 7.11 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.98 (bm, 1H), 6.05 (bm, 1H), 2.85-2.2 (bs, 3H), 1.8-1.3 (bs, 3H).

160
153

153

EJEMPLO 102

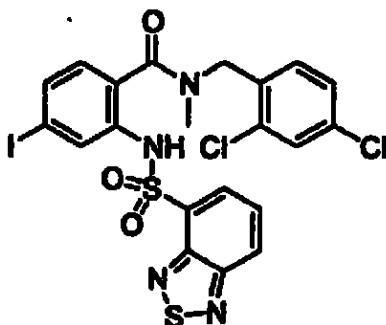


5

2-(Benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-(2,4-dicloro-bencil)-benzamida

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general
10 descrito en el Ejemplo 8. HPLC (fase inversa): $R_T = 10.58$ minutos (pico
único). MS (ESI): $m/z \sim 572 [M+H]^+$, $\sim 594 [M+Na]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$):
(ensanchamiento rotamérico) 11.51 (s, 1H), 8.37 (dd, $J = 7.0, 1.0$ Hz, 1H),
8.21 (bd, $J = 8.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 8.8, 7.0$
Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J = 8.2,$
15 2.1 Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 1H), 6.42 (bm,
1H), 4.60 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H).

EJEMPLO 103

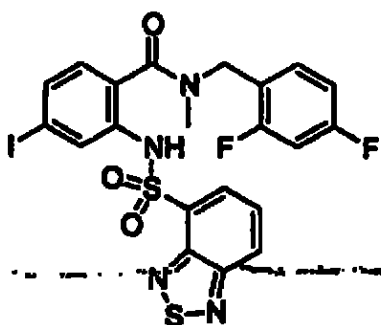


5

2-(benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonylamino)-N-(2,4-dicloro-bencil)-4-yodo-N-metil-benzamida

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general
 10 descrito en el Ejemplo 8. HPLC (fase inversa): $R_T = 10.70$ minutos (pico
 único). MS (ESI): $m/z \sim 633 [M+H]^+$, $\sim 655 [M+Na]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$):
 (ensanchamiento rotamérico) 9.00 (bs, 1H), 8.33 (bd, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.26
 (bd, $J = 8.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.74 (bm, 1H), 7.45 (bm,
 1H), 7.2-7.1 (bm, 2H), 7.05 (ddd, $J = 8.4, 8.1, 2.6$ Hz, 1H), 6.91 (bm, 1H), 4.7-
 15 4.35 (bs, 1.3H), 4.35-4.0 (bs, 0.7H), 3.25-3.1 (bs, 1.1H), 2.7-2.4 (bs, 1.9 H).

EJEMPLO 104



20

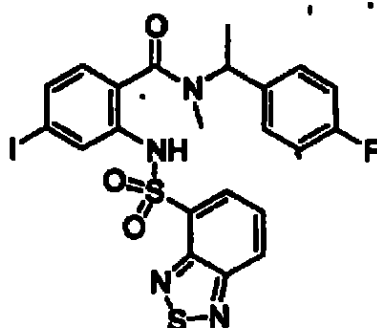
162
160

2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(2,4-difluoro-bencil)-4-yodo-N-metil-benzamida

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 9. HPLC (fase inversa): $R_T = 10.08$ minutos (pico
5 único). MS (ESI): m/z 601 $[M+H]^+$, 623 $[M+Na]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 8.92 (bs, 1H), 8.31 (bd, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.25 (bd, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.73 (bm, 1H), 7.35 (bd, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.93 (bm, 1H), 6.85 (bm, 1H), 6.78 (bd, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.6-4.35 (bs, 1.3H), 4.35-4.1 (bs, 0.7H), 3.05-2.7 (bs, 1.1H), 2.7-2.45 (bs, 1.9 H).

10

EJEMPLO 105



15

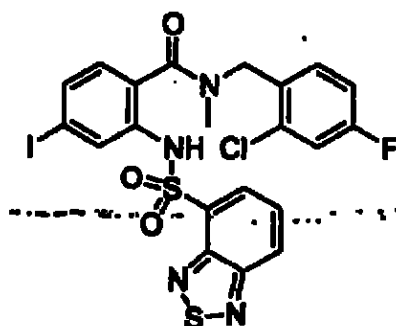
2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-[1-(4-fluoro-fenil)-etil]-4-yodo-N-metil-benzamida

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 9. HPLC (fase inversa): $R_T = 10.17$ minutos (pico
20 único). MS (ESI): m/z 597 $[M+H]^+$, 619 $[M+Na]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 8.94 (bs, 1H), 8.37 (bd, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.25 (bd, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.90 (bs, 1H), 7.75 (bm, 1H), 7.5-7.25 (bm, 4H), 7.34 (dd,

J = 8.1, 1.6, 1H), 7.10 (bm, 1H), 6.82 (bd, J = 8.0 Hz, 1H), 6.05 (bm, 1H), 2.8-2.3 (bs, 3H), 1.8-1.4 (bs, 3H).

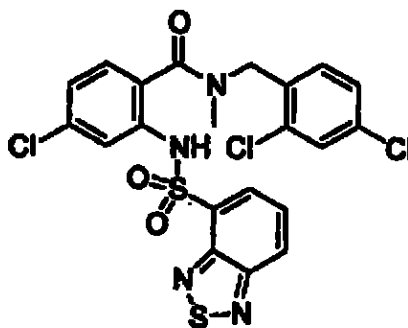
EJEMPLO 106

5



10 **2-(benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(2-chloro-4-fluorobenzyl)-4-iodo-N-metil-benzamida**

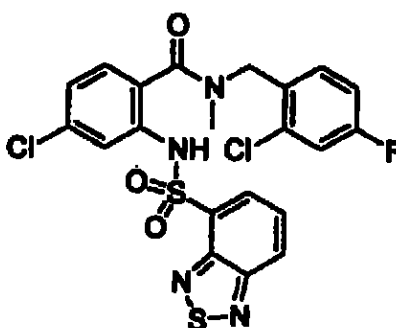
Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 9. HPLC (fase inversa): R_T = 10.33 minutos (pico único). MS (ESI): m/z 617 $[M+H]^+$, 639 $[M+Na]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 8.96 (bs, 1H), 8.32 (bd, J = 7.0 Hz, 1H), 8.26 (bd, J = 9.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.74 (bm, 1H), 7.5-7.3 (bm, 2H), 7.15 (bm, 1H), 7.04 (ddd, J = 8.4, 8.1, 2.5 Hz, 1H), 6.80 (bm, 1H), 4.7-4.4 (bs, 1.3H), 4.4-4.0 (bs, 0.7H), 3.1-2.7 (bs, 1.1H), 2.7-2.5 (bs, 1.9 H).

EJEMPLO 107

5

2-(benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(2,4-dicloro-bencil)-
N-metil-benzamida

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general
10 descrito en el Ejemplo 7. HPLC (fase inversa): $R_T = 10.61$ minutos (pico
único). MS (ESI): m/z 541 $[M+H]^+$, 563 $[M+Na]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$):
(ensanchamiento rotamérico) 9.07 (bs, 1H), 8.33 (dd, $J = 7.0, 0.9$ Hz, 1H),
8.26 (bd, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.74 (bm, 1H), 7.63 (d, $J = 1.8$, 1H), 7.43 (bm, 1H),
7.31 (dd, $J = 8.2, 2.0$, 1H), 7.08-6.8 (bm, 2H), 4.8-4.4 (bs, 1.3H), 4.4-4.0 (bs,
15 0.7H), 3.1-2.7 (bs, 1.1H), 2.7-2.5 (bs, 1.9 H).

EJEMPLO 108

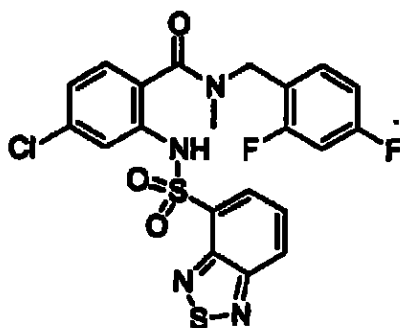
20

165
163

2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(2-cloro-4-fluoro-bencil)-N-metil-benzamida

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 7. HPLC (fase inversa): $R_T = 10.25$ minutos (pico único). MS (ESI): m/z 525 $[M+H]^+$, 547 $[M+Na]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 9.03 (bs, 1H), 8.33 (bd, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.26 (bd, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 1.5$, 1H), 7.73 (bm, 1H), 7.61 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.44 (bm, 1H), 7.16 (bm, 1H), 7.1-6.9 (bm, 2H), 7.05 (ddd, $J = 8.3, 8.1, 2.6$ Hz, 1H), 4.8-4.4 (bs, 1.3 H), 4.4-4.0 (bs, 0.7H), 3.1-2.7 (bs, 1.1H), 2.7-2.5 (bs, 1.9H).

EJEMPLO 109



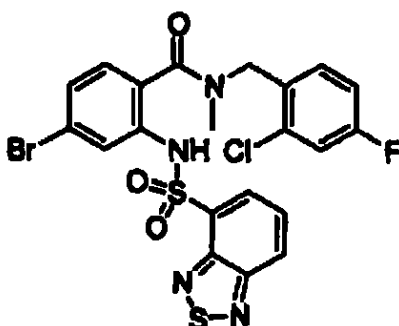
2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(2,4-difluoro-bencil)-N-metil-benzamida

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 7. HPLC (fase inversa): $R_T = 9.92$ minutos (pico único). MS (ESI): m/z 509 $[M+H]^+$, 531 $[M+Na]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 9.00 (bs, 1H), 8.32 (bd, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.25

166
164

(bd, J = 8.8 Hz, 1H), 7.73 (bm, 1H), 7.60 (bs, 1H), 7.50 (bm, 1H), 7.01 (bm, 1H) 6.93 (bm, 1H), 6.85 (bm, 1H), 4.7-4.4 (bs, 1.3H), 4.4-4.1 (bs, 0.7H), 3.1-2.7 (bs, 1.1H), 2.7-2.5 (bs, 1.9H).

5

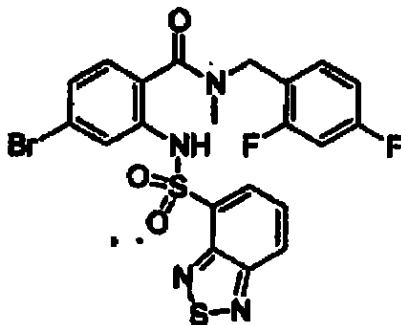
EJEMPLO 110

10

2-(benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-(2-chloro-4-fluorobenzyl)-N-metil-benzamida

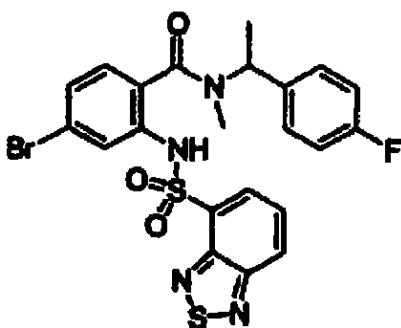
Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 8. HPLC (fase inversa): R_T = 10.28 minutos (pico único). MS (ESI): m/z 569/571 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 9.00 (bs, 1H), 8.33 (bd, J = 6.8 Hz, 1H), 8.26 (bd, J = 8.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.74 (bm, 1H), 7.44 (bm, 1H), 7.15 (bm, 2H), 7.05 (ddd, J = 8.4, 8.1, 2.6 Hz, 1H), 6.96 (bm, 1H), 4.7-4.5 (bs, 1.3H), 4.4-4.0 (bs, 0.7H), 3.1-2.7 (bs, 1.1H), 2.7-2.4 (bs, 1.9H).

20

EJEMPLO 111

2-(Benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-(2,4-difluoro-
bencil)-N-metil-benzamida

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general
 10 descrito en el Ejemplo 8. HPLC (fase inversa): $R_T = 10.02$ minutos (pico
 único). MS (ESI): $m/z \sim 555 [M+H]^+$, $\sim 576 [M+Na]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$):
 (ensanchamiento rotamérico) 8.95 (bs, 1H), 8.32 (bd, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.25
 (bd, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.72 (bm, 1H), 7.50 (bm, 1H),
 7.15 (bd, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.0-6.8 (bm, 3H), 4.7-4.5 (bs, 1.3H), 4.5-4.1 (bs,
 15 0.7H), 3.1-2.7 (bs, 1.1H), 2.7-2.5 (bs, 1.9H).

EJEMPLO 112

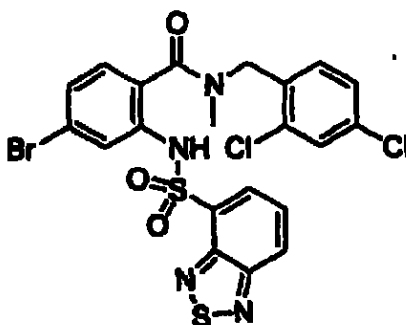
20

2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-[1-(4-fluoro-fenil)-etil]-N-metil-benzamida

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 8. HPLC (fase inversa): $R_T = 10.12$ minutos (pico único). MS (ESI): $m/z \sim 555 [M+H]^+$, $\sim 573 [M+Na]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 8.98 (bs, 1H), 8.38 (dd, $J = 7.0, 0.9$ Hz, 1H), 8.25 (bd, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.75 (bm, 1H), 7.72 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.5-7.3 (bm, 2H), 7.17-7.05 (bm, 3H), 6.98 (bd, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.05 (bm, 1H), 2.47 (bs, 3H), 1.55 (bs, 3H).

10

EJEMPLO 113



15

2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-(2,4-dicloro-bencil)-N-metil-benzamida

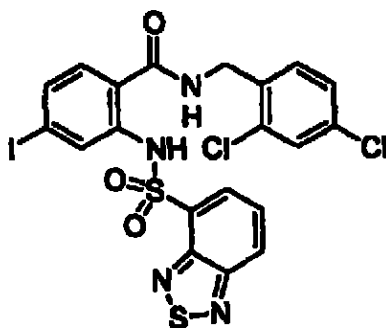
Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 8. HPLC (fase inversa): $R_T = 10.65$ minutos (pico único). MS (ESI): $m/z \sim 587 [M+H]^+$, $\sim 609 [M+Na]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 9.02 (bs, 1H), 8.33 (dd, $J = 7.0, 0.8$ Hz, 1H), 8.26 (bd, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.74 (bm, 2H), 7.45-7.30

20

(bm, 2H), 7.31 (dd, $J = 8.2, 1.9$ Hz, 1H), 7.15 (bm, 1H), 6.97 (bm, 1H), 4.8-4.4 (bs, 1.3H), 4.4-4.0 (bs, 0.7H), 3.1-2.7 (bs, 1.1H), 2.7-2.5 (bs, 1.9H).

EJEMPLO 114

5

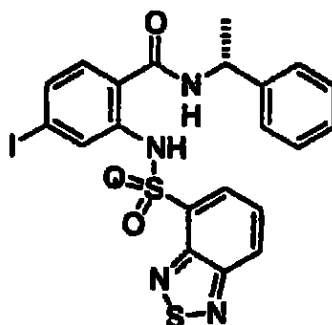


10 **2-(Benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonylamino)-N-(2,4-dicloro-bencil)-4-yodo-benzamida**

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 9. HPLC (fase inversa): $R_T = 10.53$ minutos (pico único). MS (ESI): m/z 619 $[M+H]^+$, 641 $[M+Na]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 11.43 (s, 1H), 8.36 (dd, $J = 7.0, 1.0$ Hz, 1H), 8.21 (dd, $J = 8.8, 1.0$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 8.8, 7.0$ Hz, 1H), 7.49-7.40 (m, 2H), 7.33-7.22 (m, 1H), 6.99 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.43 (bm, 1H), 4.59 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H).

130
169

EJEMPLO 115

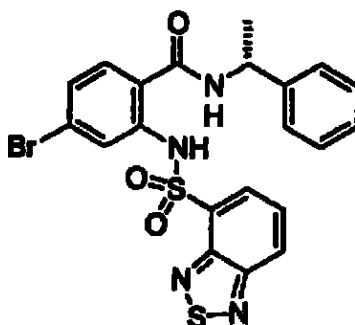


5

(R)-2-(Benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonlamino)-4-yodo-N-(1-phenil-etil)-benzamida

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general
10 descrito en el Ejemplo 9. HPLC (fase inversa): R_T = 10.07 minutos (pico
único). MS (ESI): m/z 565 $[M+H]^+$, 587 $[M+Na]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$):
(ensanchamiento rotamérico) 11.55 (s, 1H), 8.36 (dd, J = 7.0, 1.1 Hz, 1H),
8.20 (dd, J = 8.8, 1.1 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.8, 7.0
Hz, 1H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.36-7.26 (m, 4H), 6.98 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.12
15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.25 (quint, J = 7.3 Hz, 1H), 1.56 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

EJEMPLO 116

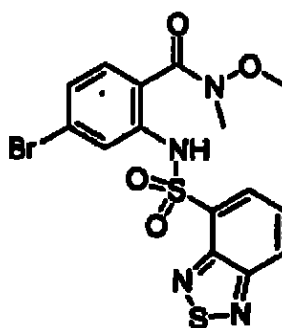


5

(R)-2-(Benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonylamino)-4-bromo-N-(1-phenyl-ethyl)-benzamida

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general
 10 descrito en el Ejemplo 8. HPLC (fase inversa): R_T = 10.00 minutos (pico
 único). MS (ESI): m/z 517/541 $[M+Na]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$):
 (ensanchamiento rotamérico) 11.63 (s, 1H), 8.36 (dd, J = 7.0, 1.1 Hz, 1H),
 8.20 (dd, J = 8.8, 1.1 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.8, 7.0
 Hz, 1H), 7.43-7.30 (m, 5H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.4 Hz, 1H),
 15 6.12 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.29 (quint, J = 7.4 Hz, 1H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

EJEMPLO 117



20

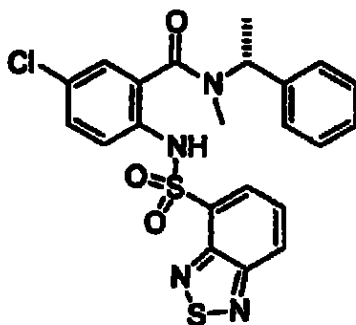
2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-metoxi-N-metil-benzamida

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 8. HPLC (fase inversa): $R_T = 9.09$ minutos (pico único).

5 MS (ESI): m/z 457 $[M+H]^+$, 479 $[M+Na]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 9.37 (bs, 1H), 8.27 (dd, $J = 7.0, 1.0$ Hz, 1H), 8.22 (dd, $J = 8.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 8.8, 7.0$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 8.4, 1.9$ Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.10 (s, 3H).

10

EJEMPLO 118



15

(R)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-5-cloro-N-metil-N-(1-fenil-etil)-benzamida

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 43. HPLC (fase inversa): $R_T = 9.83$ minutos (pico único). MS (ESI): m/z 487 $[M+H]^+$, 509 $[M+Na]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 8.71 (bs, 1H), 8.32 (bd, $J = 6.7$ Hz, 1H), 8.23 (bd, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.69 (bm, 1H), 7.49 (bd, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.49-7.30 (m,

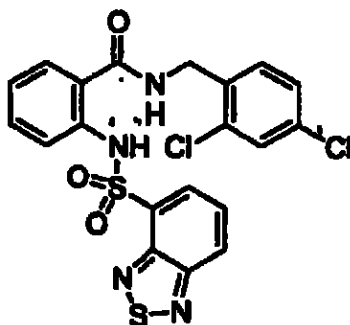
20

173
171

5H), 7.21 (bd, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (bm, 1H), 6.05 (bm, 1H), 2.42 (bs, 3H), 1.58 (bs, 3H).

EJEMPLO 119

5



10

2-(Benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonamino)-N-(2,4-dicloro-bencil)-benzamida

Este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 41:

HPLC (fase inversa): R_T = 9.94 minutos (pico único). MS (ESI): m/z ~494

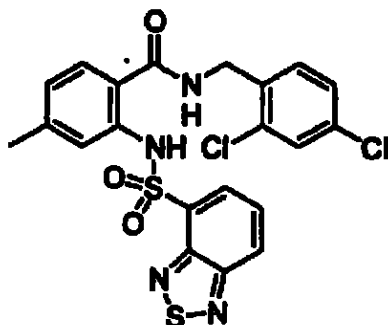
$[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 11.36 (s,

15 1H), 8.32 (bd, J = 6.9 Hz, 1H), 8.18 (bd, J = 8.7 Hz, 1H), 7.75-7.60 (bm, 2H), 7.46-7.40 (bm, 2H), 7.35-7.26 (bm, 3H), 6.97 (bm, 1H), 6.44 (bm, 1H), 4.59 (d, J = 6.0 Hz, 1H).

174
172

167

EJEMPLO 120



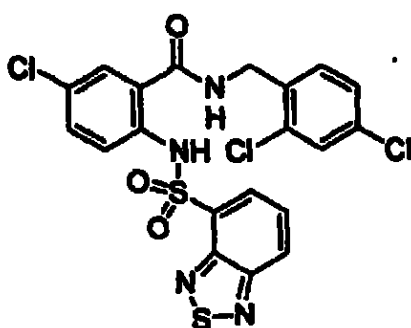
5

2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(2,4-dicloro-bencil)-4-metil-benzamida

Este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 44.

- 10 HPLC (fase inversa): $R_T = 10.43$ minutos (pico único). MS (ESI): m/z 507 $[M+H]^+$, 529 $[M+Na]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 11.50 (s, 1H), 8.32 (bd, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.18 (bd, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 8.8, 7.0$ Hz, 1H), 7.50 (bs, 1H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.76 (bd, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 6.1$ Hz,
- 15 2H), 2.27 (s, 3H).

EJEMPLO 121



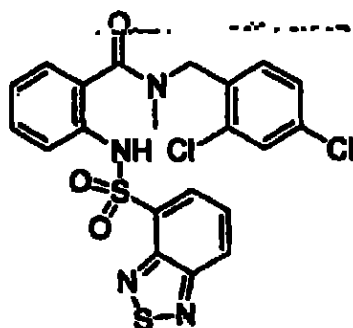
20

2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-5-cloro-N-(2,4-dicloro-bencil)-benzamida

Este compuesto se preparó como se describió utilizando el procedimiento general del Ejemplo 43. HPLC (fase inversa): $R_T = 10.41$ minutos (pico único). MS (ESI): m/z 527/529 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 11.15 (s, 1H), 8.31 (bd, $J = 7.0, 0.9$ Hz, 1H), 8.20 (dd, $J = 8.8, 0.9$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.32-7.24 (m, 3H), 6.36 (bm, 1H), 4.57 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H).

10

EJEMPLO 122



15

2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(2,4-dicloro-bencil)-N-metil-benzamida

Este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 41. HPLC (fase inversa): $R_T = 10.08$ minutos (pico único). MS (ESI): m/z 507 $[M+H]^+$, 529 $[M+Na]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 8.86 (bs, 1H), 8.28 (bd, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.24 (bd, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.69 (bm, 1H), 7.57 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.44-7.35 (bm, 2H), 7.35-7.26 (bm,

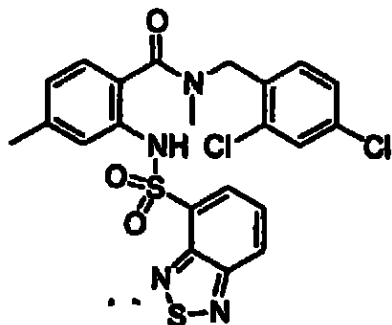
20

176
174

2H), 7.13-6.95 (bm, 2H), 4.7-4.5 (bs, 1.3H), 4.3-3.9 (bs, 0.7H), 3.0-2.7 (bs, 1.1H), 2.7-2.45 (bs, 1.9H).

EJEMPLO 123

5

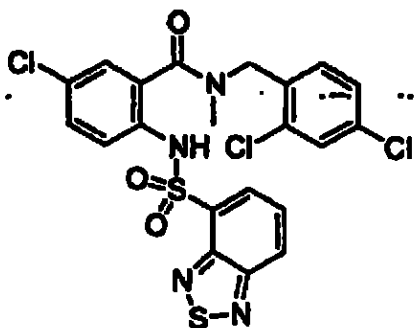


10 **2-(Benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonylamino)-N-(2,4-dicloro-bencil)-4,N-**
dimetil-benzamida

Este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 44.

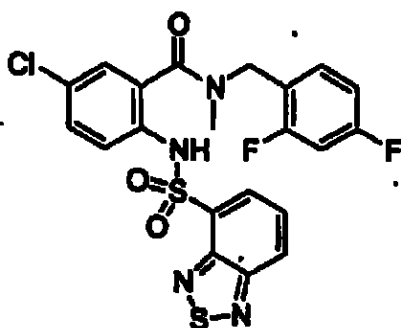
HPLC (fase inversa): R_T = 10.39 minutos (pico único). MS (ESI): m/z 521 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 8.92 (bs,

15 1H), 8.27 (bd, J = 7.0 Hz, 1H), 8.24 (bd, J = 9.0 Hz, 1H), 7.70 (bm, 1H), 7.43-7.35 (bm, 3H), 7.30 (bm, 1H), 7.02-6.70 (bm, 2H), 4.7-4.4 (bs, 1.3H), 4.25-3.9 (bs, 0.7H), 3.0-2.7 (bs, 1.1H), 2.7-2.5 (bs, 1.9H), 2.28 (s, 3H).

EJEMPLO 124

2-(benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonilamino)-5-cloro-N-(2,4-dicloro-bencil)-
N-metil-benzamida

Este compuesto se preparó como se describió utilizando el
 10 procedimiento general del Ejemplo 43. HPLC (fase inversa): R_T = 10.48
 minutos (pico único). MS (ESI): m/z ~542 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$):
 (ensanchamiento rotamérico) 8.72 (bs, 1H), 8.28-8.23 (bm, 2H), 7.70 (bm,
 1H), 7.53 (bd, J = 8.8 Hz, 1H), 7.45-7.31 (bm, 2H), 7.31 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz,
 1H), 7.05 (bm, 1H), 4.65-4.4 (bs, 1.3H), 4.4-4.1 (bs, 0.7H), 3.0-2.7 (bs, 1.1H),
 15 2.7-2.45 (bs, 1.9H).

EJEMPLO 125

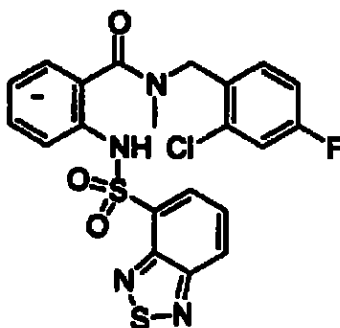
20

2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-5-cloro-N-(2,4-difluoro-bencil)-N-metil-benzamida

Este compuesto se preparó como se describió utilizando el procedimiento general del Ejemplo 43. HPLC (fase inversa): $R_T = 9.82$ minutos (pico único). MS (ESI): m/z 509 $[M+H]^+$, 531 $[M+Na]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 8.70 (bs, 1H), 8.32-8.17 (bm, 2H), 7.69 (bm, 1H), 7.54 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.53-7.40 (bm, 1H), 7.24 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.02 (bm, 1H), 6.96-6.80 (bm, 2H), 4.57-4.4 (bs, 1.3H), 4.4-4.1 (bs, 0.7H), 3.0-2.7 (bs, 1.1H), 2.7-2.45 (bs, 1.9H).

10

EJEMPLO 126



15

2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(2-cloro-4-fluoro-bencil)-N-metil-benzamida

Este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 41. HPLC (fase inversa): $R_T = 9.65$ minutos (pico único). MS (ESI): m/z 491 $[M+H]^+$, 513 $[M+Na]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 8.81 (bs, 1H), 8.28 (bd, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.24 (bd, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.69 (bm, 1H), 7.53 (bd, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.46 (bm, 1H), 7.31 (bd, $J = 8.8$ Hz,

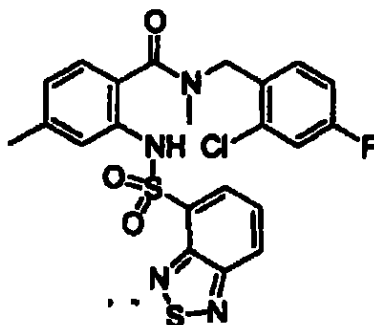
20

17A
17X

1H), 7.20-6.97 (bm, 3H), 7.05 (ddd, J = 8.2, 8.2, 2.6 Hz, 1H), 4.65-4.4 (bs, 1.3H), 4.4-4.0 (bs, 0.7H), 3.0-2.7 (bs, 1.1H), 2.7-2.4 (bs, 1.9H).

EJEMPLO 127

5



10 **2-(benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(2-cloro-4-fluoro-bencil)-4,N-dimetil-benzamida**

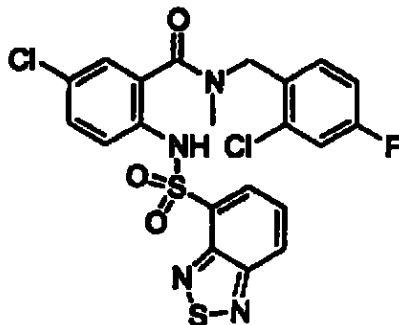
Este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 44.

HPLC (fase inversa): R_T = 10.00 minutos (pico único). MS (ESI): m/z 505 $[M+H]^+$, 527 $[M+Na]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 8.99 (bs, 1H), 8.27 (bd, J = 7.0 Hz, 1H), 8.23 (bd, J = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (bm, 1H), 7.41 (bm, 1H), 7.40 (bs, 1H), 7.15 (bm, 1H), 7.04 (ddd, J = 8.3, 8.2, 2.5 Hz, 1H), 6.96 (bm, 1H), 7.62 (bm, 1H), 4.65-4.3 (bs, 1.3H), 4.3-3.9 (bs, 0.7H), 2.9-2.65 (bs, 1.1H), 2.65-2.4 (bs, 1.9H), 2.28 (s, 3H).

180
173

173

EJEMPLO 128

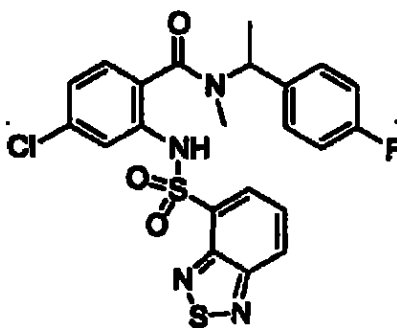


5

2-(benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonilamino)-5-chloro-N-(2-chloro-4-fluoro-bencil)-N-metil-benzamida

Este compuesto se preparó como se describió utilizando el
10 procedimiento general del Ejemplo 43. HPLC (fase inversa): $R_T = 10.10$
minutos (pico único). MS (ESI): $m/z \sim 526 [M+H]^+$, $547 [M+Na]^+$. 1H RMN (400
MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 8.69 (bs, 1H), 8.32-8.23 (bm, 2H),
7.70 (bm, 1H), 7.52 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.43 (bm, 1H), 7.17 (bm, 1H), 7.09-
7.01 (bm, 2H), 4.65-4.4 (bs, 1.3H), 4.4-4.05 (bs, 0.7H), 3.0-2.7 (bs, 1.1H), 2.7-
15 2.45 (bs, 1.9H).

EJEMPLO 129



20

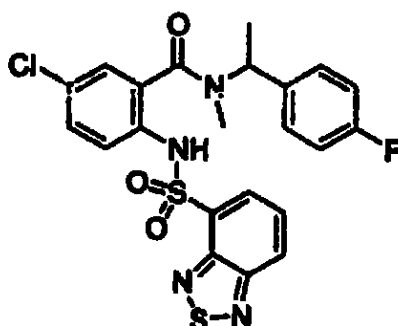
181
179

2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-[1-(4-fluoro-fenil)]-etil-N-metil-benzamida

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general del Ejemplo 7. HPLC (fase inversa): $R_T = 10.00$ minutos (pico único). MS (ESI): m/z 505 $[M+H]^+$, 527 $[M+Na]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 9.00 (bs, 1H), 8.38 (bd, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.25 (bd, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.74 (bm, 1H), 7.56 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.5-7.22 (bm, 2H), 7.13-7.02 (bm, 3H), 6.97 (bm, 1H), 6.05 (bm, 1H), 2.7-2.3 (bs, 3H), 2.25-1.8 (bs, 3H).

10

EJEMPLO 130



15

2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-5-cloro-N-[1-(4-fluoro-fenil)]-etil-N-metil-benzamida

Este compuesto se preparó como se describió utilizando el procedimiento general del Ejemplo 43. HPLC (fase inversa): $R_T = 9.93$ minutos (pico único). MS (ESI): m/z 505 $[M+H]^+$, 527 $[M+Na]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 8.68 (bs, 1H), 8.32 (bd, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.24 (bd, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.71 (bm, 1H), 7.5-7.3 (bm, 2H), 7.46 (bd, $J = 8.8$

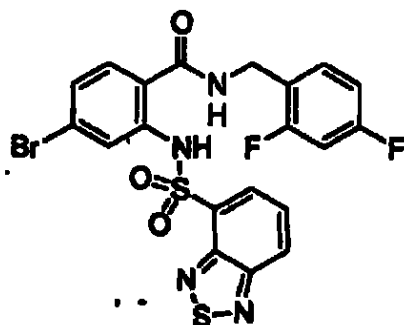
20

182
180

Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.14-7.07 (bm, 3H), 6.05 (bm, 1H), 2.6-2.3 (bs, 3H), 2.1-1.7 (bs, 3H).

EJEMPLO 131

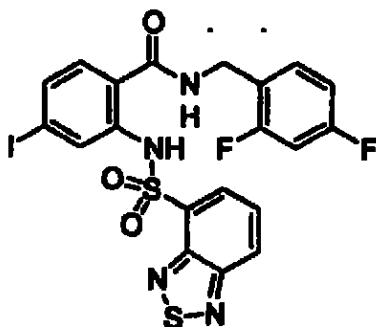
5



10 **2-(Benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-(2,4-difluorobencil)-benzamida**

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general del Ejemplo 8. HPLC (fase inversa): R_T = 10.02 minutos (pico único). MS (ESI): m/z 539/541 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 11.54 (s, 1H), 8.36 (dd, J = 7.0, 1.0 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 1.8 Hz, 1H) 7.71 (dd, J = 8.8, 7.0 Hz, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.31 (bm, 1H), 4.56 (d, J = 5.7 Hz, 2H).

EJEMPLO 132

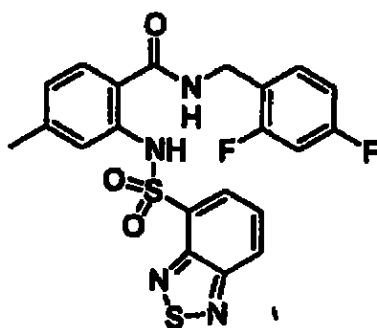


5

2-(Benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonylamino)-N-(2,4-difluorobenzyl)-4-yodo-benzamida

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general
 10 descrito en el Ejemplo 9. HPLC (fase inversa): $R_T = 10.07$ minutos (pico
 único). MS (ESI): m/z 587 $[M+H]^+$, 609 $[M+Na]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$):
 (ensanchamiento rotamérico) 11.54 (s, 1H), 8.36 (dd, $J = 7.0, 1.0$ Hz, 1H),
 8.21 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 8.8, 7.0$ Hz, 1H)
 7.43 (m, 1H), 7.30 (dd, $J = 8.3, 1.6$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.92 (m,
 15 1H), 6.84 (m, 1H), 6.30 (bm, 1H), 4.55 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H).

EJEMPLO 133



20

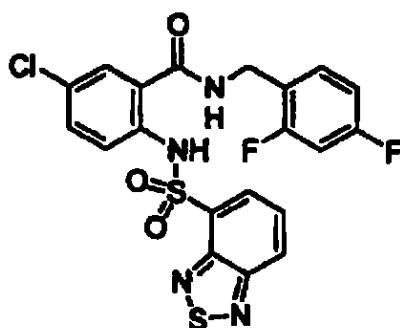
2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(2,4-dicloro-bencil)-4-metil-
benzamida

Este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 44.

HPLC (fase inversa): R_T = 9.70 minutos (pico único). MS (ESI): m/z 475
5 $[M+H]^+$, 497 $[M+Na]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento
rotamérico) 11.53 (bs, 1H), 8.32 (dd, J = 7.0, 1.0 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 8.8 Hz,
1H), 7.66 (dd, J = 8.8, 7.0 Hz, 1H), 7.51 (bs, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.17 (d, J = 8.0
Hz, 1H) 6.91 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.76 (bd, J = 8.4 Hz, 1H), 6.28 (bm, 1H),
4.54 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H).

10

EJEMPLO 134



15

2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-5-cloro-N-(2,4-difluoro-bencil)-
benzamida

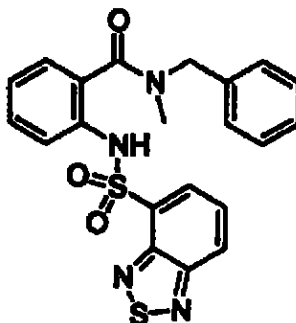
Este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 43.

20 HPLC (fase inversa): R_T = 9.95 minutos (pico único). MS (ESI): m/z 495
 $[M+H]^+$, 517 $[M+Na]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento
rotamérico) 11.17 (s, 1H), 8.31 (dd, J = 7.0, 1.0 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 8.8, 1.0
Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.8, 7.0 Hz, 1H), 7.45 (m, 1H),

7.31-7.23 (m, 2H), 6.92 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.26 (bm, 1H), 4.53 (d, J = 5.8 Hz, 2H).

EJEMPLO 135

5

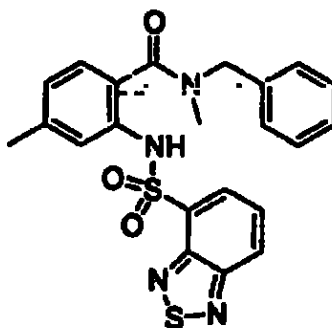


10 **2-(Benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonylamino)-N-benzyl-N-metil-benzamida**

Este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 41.

HPLC (fase inversa): R_T = 9.28 minutos (pico único). MS (ESI): m/z 439 $[M+H]^+$, 461 $[M+Na]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 8.82 (bs, 1H), 8.37-8.17 (bm, 1H), 7.66 (bm, 1H), 7.55 (bm, 1H),

15 7.45-7.25 (bm, 5H), 7.2-6.9 (bm, 3H), 4.63-4.4 (bs, 1.3H), 4.4-4.1 (bs, 0.7H), 3.1-2.65 (bs, 1.1H), 2.65-2.4 (bs, 1.9H).

EJEMPLO 136

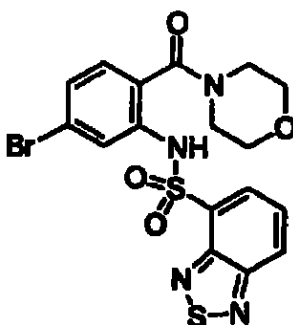
5

**2-(Benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonilamino)-N-benzyl-4,N-dimethyl-
benzamida**

Este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 44.

- 10 HPLC (fase inversa): $R_T = 9.62$ minutos (pico único). MS (ESI): m/z 453 $[M+H]^+$, 475 $[M+Na]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 8.96 (bs, 1H), 8.29-8.19 (bm, 2H), 7.67 (bm, 1H), 7.42-7.26 (bm, 1H), 7.42-7.26 (bm, 5H), 7.15-6.95 (bm, 2H), 6.80 (bm, 1H), 4.55-4.3 (bs, 1.3H), 4.3-4.1 (bs, 0.7H), 3.0-2.7 (bs, 1.1H), 2.7-2.35 (bs, 1.9H), 2.27 (s, 3H).

15

EJEMPLO 137

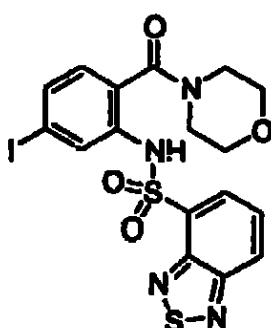
20

**Acido benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfónico [5-bromo-2-(morfolino-4-
carbonil)-fenil]-amida**

187
135

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 8. HPLC (fase inversa): $R_T = 8.43$ minutos (pico único). MS (ESI): $m/z \sim 484$ $[M+H]^+$, ~ 506 $[M+Na]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 8.97 (s, 1H), 8.32 (dd, $J = 7.0, 1.0$ Hz, 1H), 8.27 (dd, $J = 8.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 8.8, 7.0$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.7-3.18 (bm, 8H).

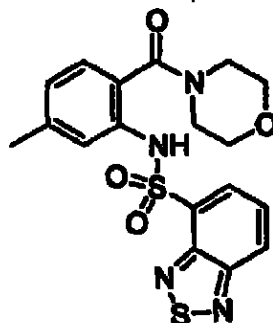
EJEMPLO 138



Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-yodo-2-(morfolino-4-carbonyl)-fenil]-amida

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 9. HPLC (fase inversa): $R_T = 8.50$ minutos (pico único). MS (ESI): m/z 531 $[M+H]^+$, 553 $[M+Na]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 8.91 (s, 1H), 8.31 (dd, $J = 7.0, 0.9$ Hz, 1H), 8.27 (dd, $J = 8.8, 0.9$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 8.8, 7.0$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 8.1, 1.6$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.75-3.0 (bm, 8H).

EJEMPLO 139



5

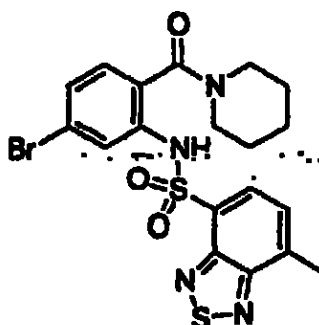
**Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-metil-2-(morfolino-4-carbonil)-
fenil]-amida**

Este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 44.

- 10 HPLC (fase inversa): $R_T = 8.02$ minutos (pico único). MS (ESI): m/z 419 $[M+H]^+$, 441 $[M+Na]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 8.95 (s, 1H), 8.26 (dd, $J = 7.0, 1.0$ Hz, 1H), 8.24 (dd, $J = 8.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J = 8.8, 7.0$ Hz, 1H), 7.40 (bs, 1H), 6.95 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.85 (bd, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.75-3.1 (bm, 8H), 2.29 (s, 3H).

15

EJEMPLO 140



20

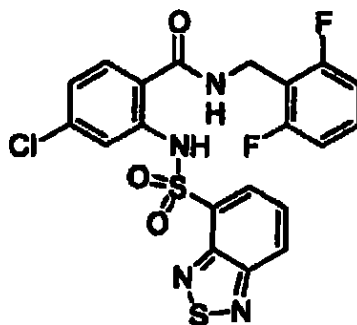
189
137

Acido 7-metil-benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-bromo-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida

A. 4-clorosulfonil-7-metil-2,1,3-benzotiazole. Una solución de 4-metil-2,1,3-benzotiazole (1.0 g, 6.7 mmol) y ácido clorosulfónico (2 mL) se
5 calentaron a una temperatura de 140°C durante 12 horas, y por se le permitió enfriarse a una temperatura de de 23°C. La mezcla fue vertida cuidadosamente sobre hielo triturado, y el precipitado resultante fue recolectado por filtración y secado al vacío para producir el compuesto del título en la forma de un sólido oscuro (1.08 g, 65%). Este material fue lo
10 suficientemente puro para ser utilizado directamente. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 8.31 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 7.4 Hz, 1.1, 1H), 2.91 (d, J = 1.1 Hz, 3).

B. Acido 7-metil-benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-bromo-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida. Este compuesto se preparó como se
15 describió en el Ejemplo 5 sustituyendo 4-clorosulfonil-7-metil-2,1,3-benzotiadiazole por 4-clorosulfonil-2,1,3-benzotiadiazole en el Paso D. HPLC (fase invertida): R_T = 10.01 minutos (pico único). MS (ESI): m/z ~496 [M+H]⁺, ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): (ensanchamiento rotamérico) 8.92 (s, 1H), 8.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 7.2, 1.0 Hz, 1H), 7.14
20 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.7-2.8 (bm, 4H), 2.80 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.8-1.2 (bm, 6H).

EJEMPLO 141



5

2-(Benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(2,6-difluoro-bencil)-benzamida

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general

10 descrito en el Ejemplo 7. HPLC (fase inversa): $R_T = 9.85$ minutos (pico único).

MS (ESI): ión negativo m/z 493/495 $[M-H]^-$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$):

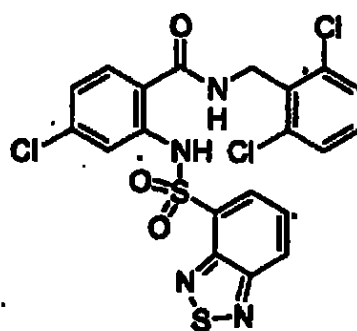
(ensanchamiento rotamérico) 11.52 (s, 1H), 8.35 (dd, $J = 7.0, 1.0$ Hz, 1H),

8.20 (dd, $J = 8.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 8.8, 7.0$

Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.0-6.89 (m, 3H), 6.22 (bm,

15 1H), 4.68 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H).

EJEMPLO 142



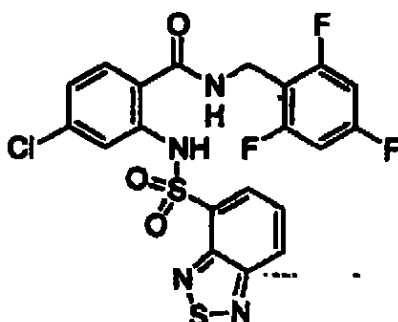
20

2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(2,6-dicloro-bencil)-benzamida

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 7. HPLC (fase inversa): $R_T = 10.31$ minutos (pico único). MS (ESI): ión negativo m/z 525/527/529 [M-H]. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 11.52 (s, 1H), 8.35 (dd, $J = 7.0, 1.0$ Hz, 1H), 8.20 (dd, $J = 8.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 8.8, 7.0$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 6.16 (bm, 1H), 4.88 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H).

10

EJEMPLO 143



15

2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(2,4,6-trifluoro-bencil)-benzamida

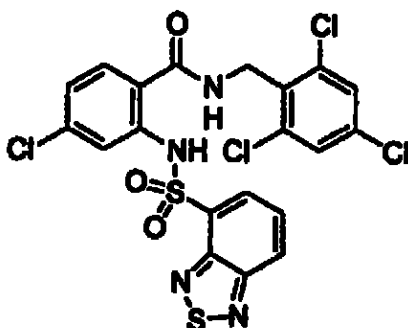
Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 7. HPLC (fase inversa): $R_T = 9.95$ minutos (pico único). MS (ESI): ión negativo m/z 511/513 [M-H]. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 11.48 (s, 1H), 8.36 (dd, $J = 7.0, 1.0$ Hz, 1H), 8.21 (dd, $J = 8.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 8.8, 7.0$

20

Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.76-6.69 (m, 2H), 6.18 (bm, 1H), 4.62 (d, J = 5.6 Hz, 2H).

EJEMPLO 144

5

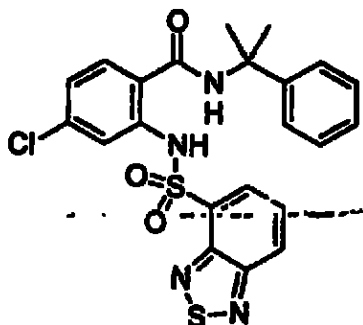


10 **2-(Benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(2,4,6-tricloro-bencil)-benzamida**

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 7. HPLC (fase inversa): R_T = 10.74 minutos (pico único). MS (ESI): ión negativo m/z 559/561/563 $[M-H]^-$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 11.47 (s, 1H), 8.36 (dd, J = 7.0, 1.0 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 8.8, 1.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.8, 7.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.13 (bm, 1H), 4.83 (d, J = 5.4 Hz, 2H).

193
191

EJEMPLO 145

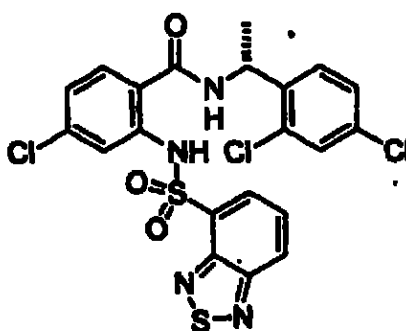


5

2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(1-metil-1-fenil-etil)-benzamida

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general
 10 descrito en el Ejemplo 7. HPLC (fase inversa): $R_T = 10.21$ minutos (pico
 único). MS (ESI): ión negativo m/z 485/487 $[M-H]^-$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$):
 (ensanchamiento rotamérico) 11.59 (s, 1H), 8.35 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H),
 8.22 (dd, $J = 8.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 8.8, 7.1$
 Hz, 1H), 7.41-7.32 (m, 4H), 7.32-7.26 (m, 2H), 6.94 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H),
 15 6.21 (s, 1H), 1.78 (s, 6H).

EJEMPLO 146

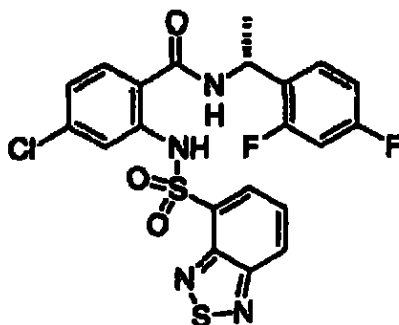


20

(R)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-[1-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-benzamida

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 7. Véase el Ejemplo 42 para la preparación de (R)-1-(2,4-dicloro-fenil)-etilamina. HPLC (fase inversa): $R_T = 10.63$ minutos (pico único). MS (ESI): ión negativo m/z 539/541/543 $[M-H]^-$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 11.53 (s, 1H), 8.35 (dd, $J = 7.0, 1.0$ Hz, 1H), 8.21 (dd, $J = 8.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 8.8, 7.0$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.3-7.25 (m, 2H), 7.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.42 (quint, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.57 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H).

EJEMPLO 147



(R)-2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(2,4-difluoro-fenil)-etil-benzamida

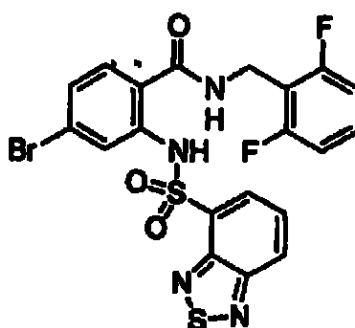
Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 7. Véase el Ejemplo 39 para la preparación de (R)-1-(2,4-dicloro-fenil)-etilamina. HPLC (fase inversa): $R_T = 10.10$ minutos (pico

195
193

único). MS (ESI): ión negativo m/z 507/509 $[M-H]^-$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$):
(ensanchamiento rotamérico) 11.58 (s, 1H), 8.35 (dd, $J = 7.0, 1.0$ Hz, 1H),
8.20 (dd, $J = 8.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 8.8, 7.0$
Hz, 1H), 7.32 (dt, $J = 8.5, 6.3$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J =$
5 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.93-6.80 (m, 2H), 6.39 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.34 (quint, $J =$
7.4 Hz, 1H), 1.56 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

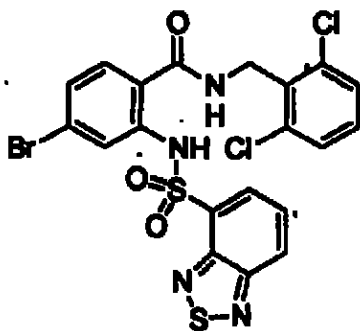
EJEMPLO 148

10



2-(benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-(2,6-difluoro- 15 bencil)-benzamida

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general
descrito en el Ejemplo 8. HPLC (fase inversa): $R_T = 9.93$ minutos (pico único).
MS (ESI): ión negativo m/z 537/539 $[M-H]^-$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$):
(ensanchamiento rotamérico) 11.46 (s, 1H), 8.35 (dd, $J = 7.0, 1.0$ Hz, 1H),
20 8.20 (dd, $J = 8.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 8.8, 7.0$
Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 1H),
7.00-6.92 (m, 2H), 6.21 (bm, 1H), 4.67 (d, $J = 5.6$, Hz, 2H).

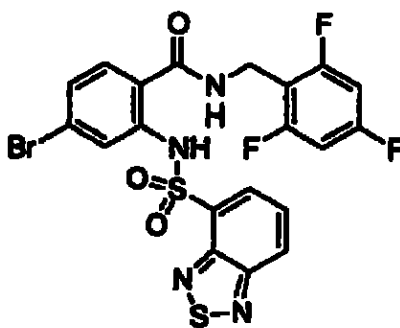
196
194**EJEMPLO 149**

5

2-(benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonamino)-4-bromo-N-(2,6-dicloro-bencil)-benzamida

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 8. HPLC (fase inversa): $R_T = 10.34$ minutos (pico único). MS (ESI): ión negativo m/z 569/571/573 $[M-H]^-$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 11.45 (s, 1H), 8.36 (dd, $J = 7.0, 0.9$ Hz, 1H), 8.21 (dd, $J = 8.8, 0.9$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 8.8, 7.0$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 1H), 6.15 (bm, 1H), 4.87 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H).

20

EJEMPLO 150

197
195

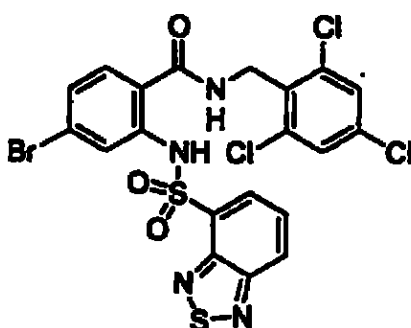
2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-(2,4,6-trifluoro-bencil)-benzamida

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 8. HPLC (fase inversa): $R_T = 9.97$ minutos (pico único).

5 MS (ESI): ión negativo m/z 555/557 $[M-H]^-$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 11.44 (s, 1H), 8.35 (dd, $J = 7.1, 0.8$ Hz, 1H), 8.22 (dd, $J = 8.8, 0.8$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 8.8, 7.1$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 6.78-6.67 (m, 2H), 6.19 (bm, 1H), 4.61 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H).

10

EJEMPLO 151



15

2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-(2,4,6-tricloro-bencil)-benzamida

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 8. HPLC (fase inversa): $R_T = 10.78$ minutos (pico

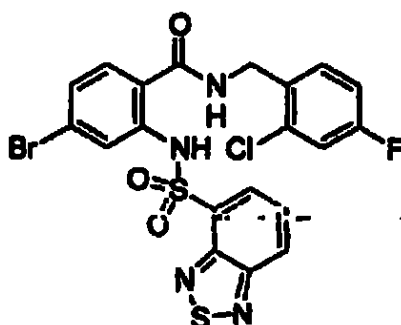
20 único). MS (ESI): ión negativo m/z 603/605/607 $[M-H]^-$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 11.42 (s, 1H), 8.36 (dd, $J = 7.0, 1.0$ Hz, 1H), 8.22 (dd, $J = 8.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 8.8,$

178
196

7.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 6.13 (bm, 1H), 4.82 (d, J = 5.5, Hz, 2H).

EJEMPLO 152

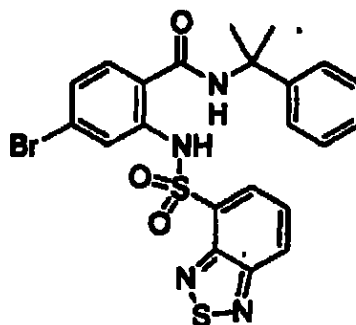
5



10 **2-(benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonylamino)-4-bromo-N-(2-chloro-4-fluoro-benzyl)-benzamide**

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 8. HPLC (fase inversa): R_T = 10.20 minutos (pico único). MS (ESI): ión negativo m/z 553/555/557 $[M-H]^-$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 11.51 (s, 1H), 8.36 (dd, J = 7.0, 1.0 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 8.8, 1.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.8, 7.0 Hz, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.17 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.41 (bm, 1H), 4.60 (d, J = 6.0, Hz, 2H).

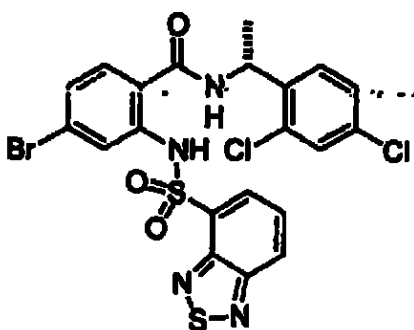
20

EJEMPLO 153

5

2-(Benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonamino)-4-bromo-N-(1-metil-1-fenil-etil)-benzamida

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general
 10 descrito en el Ejemplo 8. HPLC (fase inversa): $R_T = 10.26$ minutos (pico
 único). MS (ESI): ión negativo m/z 529/531 $[M-H]^-$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$):
 (ensanchamiento rotamérico) 11.54 (s, 1H), 8.35 (dd, $J = 7.0, 1.0$ Hz, 1H),
 8.22 (dd, $J = 8.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 8.8, 7.0$
 Hz, 1H), 7.41-7.33 (m, 4H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.10
 15 (dd, $J = 8.4, 1.9$ Hz, 1H), 6.21 (bs, 1H), 1.78 (s, 6H).

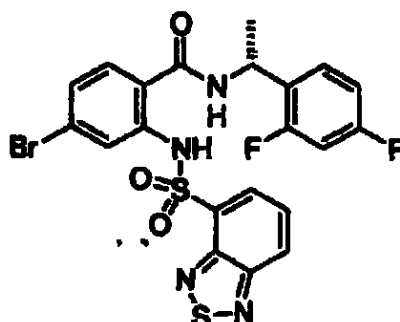
EJEMPLO 154

20

(R)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-[1-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-benzamida

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 8. Véase el Ejemplo 42 para la preparación de (R)-1-(2,4-dicloro-fenil)-etilamina. HPLC (fase inversa): R_T = 10.70 minutos (pico único). MS (ESI): ión negativo m/z 583/585/587 $[M-H]^-$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 11.47 (s, 1H), 8.35 (dd, J = 7.0, 1.0 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 8.8, 1.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.8, 7.0 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.41 (quint, J = 7.2 Hz, 1H), 1.56 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

EJEMPLO 155



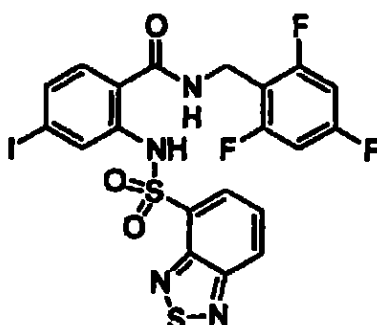
(R)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-[1-(2,4-difluoro-fenil)-etil]-benzamida

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 8. Véase el Ejemplo 39 para la preparación de (R)-1-(2,4-dicloro-fenil)-etilamina. HPLC (fase inversa): R_T = 10.17 minutos (pico

único). MS (ESI): ión negativo m/z 551/553 $[M-H]^-$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$):
(ensanchamiento rotamérico) 11.52 (s, 1H), 8.35 (dd, $J = 7.0, 1.0$ Hz, 1H),
8.20 (dd, $J = 8.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 8.8, 7.0$
Hz, 1H), 7.31 (dt, $J = 8.4, 6.2$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J =$
5 8.4, 1.8 Hz, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.37 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.33
(quint, $J = 7.5$ Hz, 1H), 1.56 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

EJEMPLO 156

10

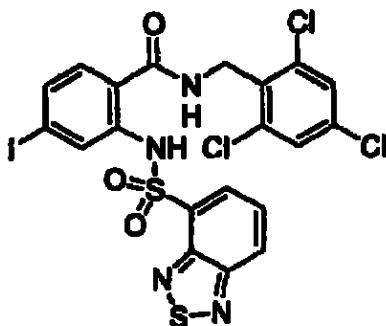


2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-yodo-N-(2,4,6-trifluoro- 15 bencil)-benzamida

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general
descrito en el Ejemplo 6. HPLC (fase inversa): $R_T = 9.96$ minutos (pico único).
MS (ESI): ión negativo m/z 603 $[M-H]^-$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$):
(ensanchamiento rotamérico) 11.34 (s, 1H), 8.35 (dd, $J = 7.0, 1.0$ Hz, 1H),
20 8.21 (dd, $J = 8.8, 1.0$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 8.8, 7.0$
Hz, 1H), 7.30 (dd, $J = 8.3, 1.6$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.78-6.69 (m,
2H), 6.18 (bm, 1H), 4.60 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H).

292
230

EJEMPLO 157

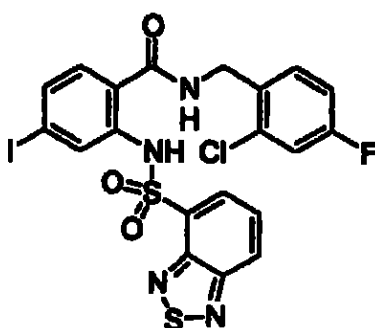


5

2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-iodo-N-(2,4,6-triclorobencil)-benzamida

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general
10 descrito en el Ejemplo 6. HPLC (fase inversa): $R_T = 10.83$ minutos (pico
único). MS (ESI): ión negativo m/z 651/653/655 $[M-H]^-$. 1H RMN (400 MHz,
 $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 11.34 (s, 1H), 8.35 (dd, $J = 7.0, 0.9$ Hz,
1H), 8.22 (dd, $J = 8.8, 0.9$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 8.8,$
7.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 2H), 7.29 (dd, $J = 8.2, 1.5$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.2$ Hz,
15 1H), 6.13 (bm, 1H), 4.81 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H).

EJEMPLO 158

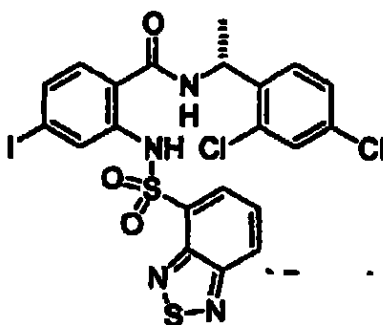


20

2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(2-cloro-4-fluoro-bencil)-4-yodo-benzamida

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 9. HPLC (fase inversa): R_T = 10.26 minutos (pico
5 único). MS (ESI): ión negativo m/z 601/603 $[M-H]^-$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 11.45 (s, 1H), 8.36 (dd, J = 7.0, 1.0 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 8.8, 1.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.8, 7.0 Hz, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.30 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.98 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.41 (bm, 1H), 4.60 (d, J = 6.0 Hz,
10 2H).

EJEMPLO 159



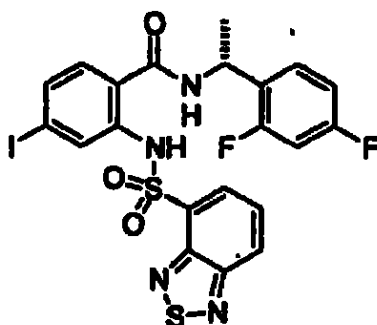
15

(R)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-[1-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-4-yodo-benzamida

20 Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 9. Véase el Ejemplo 42 para la preparación de (R)-1-(2,4-dicloro-fenil)-etilamina. HPLC (fase inversa): R_T = 10.75 minutos (pico único). MS (ESI): ión negativo m/z 631/633 $[M-H]^-$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$):

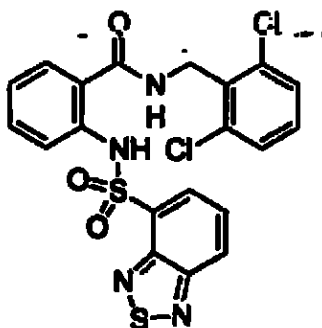
(ensanchamiento rotamérico) 11.38 (s, 1H), 8.34 (dd, J = 7.0, 1.0 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 8.8, 1.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.8, 7.0 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.40 (quint, J = 7.2 Hz, 1H), 1.56 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

EJEMPLO 160



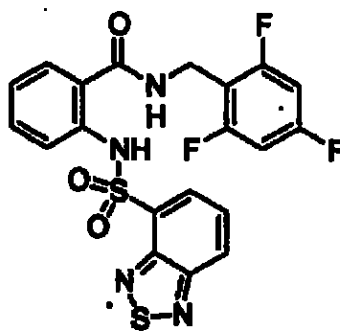
(R)-2-(Benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonilamino)-N-[1-(2,4-difluoro-fenil)-etil]-4-yodo-benzamida

Este compuesto se preparó utilizando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 9. Véase el Ejemplo 39 para la preparación de (R)-1-(2,4-dicloro-fenil)-etilamina. HPLC (fase inversa): R_T = 10.20 minutos (pico único). MS (ESI): ión negativo m/z 599 $[M-H]^-$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 11.43 (s, 1H), 8.34 (dd, J = 7.0, 1.0 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 8.8, 1.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.8, 7.0 Hz, 1H), 7.35-7.27 (m, 2H), 6.99 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.37 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.32 (quint, J = 7.4 Hz, 1H), 1.56 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

205
203**EJEMPLO 161**

2-(Benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(2,6-dicloro-bencil)-
benzamida

- Este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 41.
- HPLC (fase inversa): $R_T = 9.78$ minutos (pico único). MS (ESI): ión negativo m/z 491/493 $[M-H]^-$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 11.32 (s, 1H), 8.31 (dd, $J = 7.0, 0.8$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 8.8, 7.0$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.16 (bm, 1H), 4.86 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H).

EJEMPLO 162

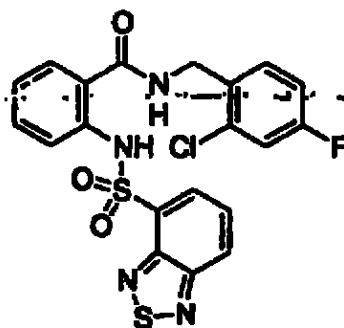
2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(2,4,6-trifluoro-bencil)-benzamida

Este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 41.

HPLC (fase inversa): $R_T = 9.46$ minutos (pico único). MS (ESI): ión negativo
 5 m/z 477 $[M-H]^-$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 11.28 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 8.8, 7.0$ Hz, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 6.21 (bm, 1H); 4.60 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H).

10

EJEMPLO 163



15

2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(2-cloro-4-fluoro-bencil)-benzamida

Este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 41.

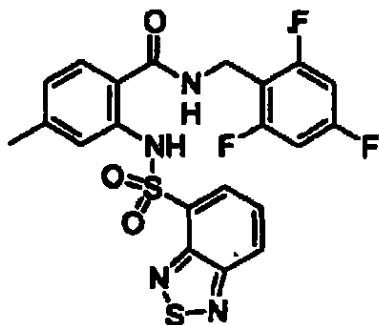
HPLC (fase inversa): $R_T = 9.68$ minutos (pico único). MS (ESI): ión negativo
 20 m/z 475/477 $[M-H]^-$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 11.39 (s, 1H), 8.33 (dd, $J = 7.0, 1.0$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J = 8.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.69 (dd, $J = 8.8, 7.0$ Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.37-7.26 (m, 2H),

297
25

7.17 (dd, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.43 (bm, 1H), 4.60 (d, J = 6.0 Hz, 2H).

EJEMPLO 164

5



10

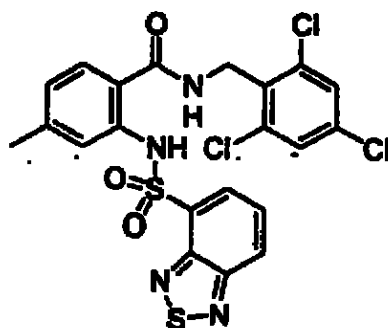
2-(benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonilamino)-4-metil-N-(2,4,6-trifluorobencil)-benzamida

Este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 44.

HPLC (fase inversa): R_T = 9.69 minutos (pico único). MS (ESI): ión negativo m/z 491 $[M-H]^-$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico)

15 11.42 (s, 1H), 8.31 (dd, J = 7.0, 1.0 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 8.8, 1.0 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.8, 7.0 Hz, 1H), 7.51 (bs, 1H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.77-6.67 (m, 3H), 6.16 (bm, 1H), 4.58 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H).

EJEMPLO 165



5

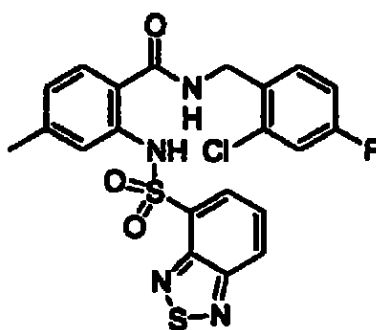
2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonlamino)-4-metil-N-(2,4,6-tricloro-bencil)-benzamida

10 Este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 44.

HPLC (fase inversa): $R_T = 10.47$ minutos (pico único). MS (ESI): ión negativo m/z 539/541 $[M-H]^-$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 11.40 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 8.8, 7.0$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.39 (s, 2H), 7.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.10 (bm, 1H), 4.79 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.27 (s, 3H).

15

EJEMPLO 166



20

209
208

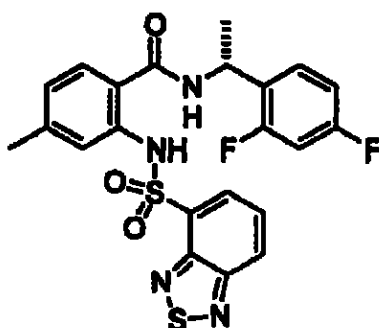
2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(2-cloro-4-fluoro-bencil)-4-metil-benzamida

Este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 44.

HPLC (fase inversa): R_T = 9.89 minutos (pico único). MS (ESI): ión negativo m/z 489/491 $[M-H]^-$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 11.52 (s, 1H), 8.32 (dd, J = 7.0, 1.0 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.8, 1.0 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.8, 7.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.49 (dd, J = 8.5, 6.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.76 (dd, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 6.30 (bm, 1H), 4.58 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H).

10

EJEMPLO 167



15

(R)-2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-[1-(2,4-difluoro-fenil)-etil]-4-metil-benzamida

Este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 44.

Véase el Ejemplo 39 para la preparación de (R)-1-(2,4-difluoro-fenil)-etilamina. HPLC (fase inversa): R_T = 9.76 minutos (pico único). MS (ESI): ión negativo m/z 487 $[M-H]^-$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 11.52 (s, 1H), 8.31 (dd, J = 7.1, 1.0 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 8.8, 1.0 Hz, 1H),

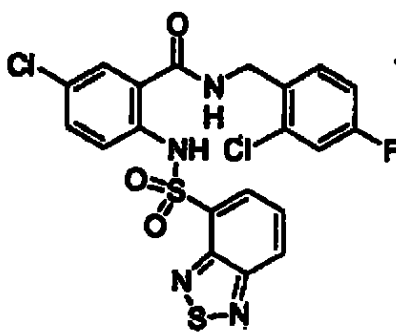
20

210
208

7.66 (dd, J = 8.8, 7.1 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.31 (dt, J = 8.8, 6.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.91-6.80 (m, 2H), 6.78 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.51 (quint, J = 7.4 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.54 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

5

EJEMPLO 168

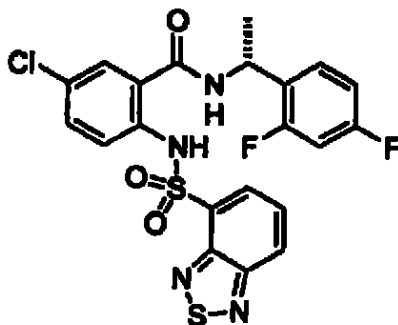


10

2-(benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonilamino)-5-chloro-N-(2-chloro-4-fluorobencil)-benzamida

Este compuesto se preparó como se describió utilizando el procedimiento general del Ejemplo 43. HPLC (fase inversa): R_T = 10.15 minutos (pico único). MS (ESI): ión negativo m/z 509/511 $[M-H]^-$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 11.17 (s, 1H), 8.31 (dd, J = 7.0, 1.0 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 8.8, 1.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.8, 7.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.18 (dd, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.37 (bm, 1H), 4.58 (d, J = 6.0 Hz, 2H).

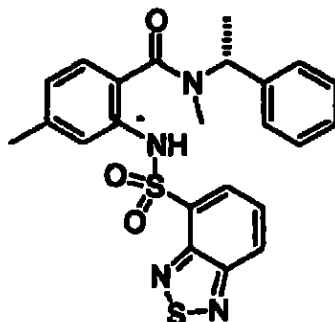
20

211
209**EJEMPLO 169**

5

(R)-2-(benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonilamino)-5-cloro-N-[1-(2,4-difluoro-fenil)-etil]-benzamida

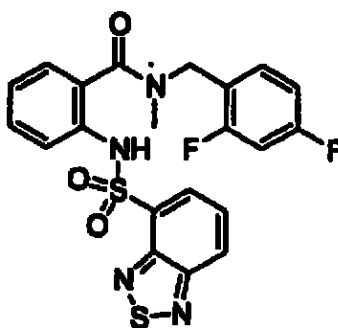
Este compuesto se preparó como se describió utilizando el
 10 procedimiento general del Ejemplo 43. Véase el Ejemplo 39 para la
 preparación de (R)-1-(2,4-difluoro-fenil-etilamina. HPLC (fase inversa): R_T =
 10.12 minutos (pico único). MS (ESI): ión negativo m/z 507/509 $[M-H]^-$. 1H
 RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 11.17 (s, 1H), 8.30 (dd,
 J = 7.0, 1.0 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 8.8, 1.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H),
 15 7.66 (dd, J = 8.8, 7.0 Hz, 1H), 7.34-7.25 (m, 3H), 6.92-6.82 (m, 2H), 6.32 (d, J
 = 7.8 Hz, 1H), 5.29 (quint, J = 7.4 Hz, 1H), 1.56 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

EJEMPLO 170

(R)-2-(benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonilamino)-4,N-dimethyl-N-(1-phenyl-ethyl)-benzamida

Este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 44.

- 10 HPLC (fase inversa): $R_T = 9.81$ minutos (pico único). MS (ESI): ión negativo m/z 467 $[M+H]^+$, 489 $[M+Na]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 9.08 (bs, 1H), 8.34 (dd, $J = 7.0, 0.7$ Hz, 1H), 8.20 (bd, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.69 (bm, 1H), 7.45-7.37 (bm, 4H), 7.37-7.26 (bm, 2H), 7.01 (bd, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.78 (bd, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.05 (bm, 1H), 2.7-2.25 (bs, 3H), 2.25 (s,
- 15 3H), 1.7-1.4 (bs, 3H).

EJEMPLO 171

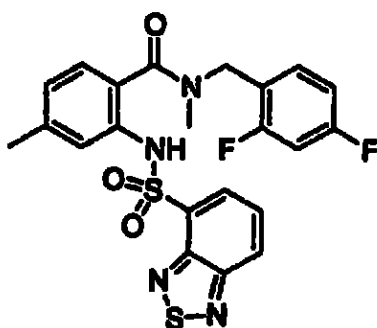
2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(2,4-difluoro-bencil)-N-metil-benzamida

Este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 41.

HPLC (fase inversa): R_T = 9.41 minutos (pico único). MS (ESI): m/z 475
5 $[M+H]^+$, 497 $[M+Na]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 8.83 (bs, 1H), 8.27 (bd, J = 6.7 Hz, 1H), 8.22 (bd, J = 8.7 Hz, 1H), 7.67 (bm, 1H), 7.55-7.45 (bm, 1H), 7.54 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.30 (bm, 1H), 7.10-7.00 (bm, 2H), 6.93 (bm, 1H), 6.84 (bm, 1H), 4.65-4.4 (bs, 1.3H), 4.4-4.1 (bs, 0.7H), 3.0-2.65 (bs, 1.1H), 2.65-2.4 (bs, 1.9H).

10

EJEMPLO 172



15

2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(2,4-difluoro-bencil)-4,N-dimetil-benzamida

Este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 41.

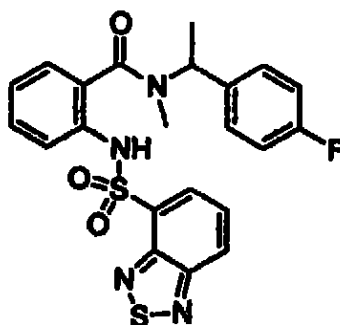
20 HPLC (fase inversa): R_T = 9.80 minutos (pico único). MS (ESI): m/z 489 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 9.00 (bs, 1H), 8.27 (bd, J = 6.9 Hz, 1H), 8.22 (bd, J = 8.8 Hz, 1H), 7.68 (bm, 1H), 7.6-7.4

214
-212

(bm, 1H), 7.42 (bs, 1H), 6.96-6.85 (bm, 2H), 6.85-6.75 (bm, 2H), 4.65-4.3 (bs, 1.4H), 4.3-4.0 (bs, 0.6H), 2.9-2.65 (bs, 1H), 2.65-2.45 (bs, 2H), 2.28 (s, 3H).

EJEMPLO 173

5



10 **2-(Benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonilamino)-N-[1-(4-fluorofenil)-etil]-N-**
metil-benzamida

Este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 41.

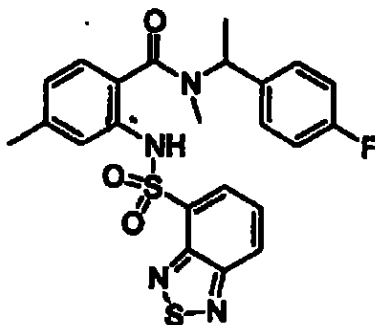
HPLC (fase inversa): R_T = 9.48 minutos (pico único). MS (ESI): m/z 471

$[M+H]^+$, 493 $[M+Na]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento

15 rotamérico) 8.83 (bs, 1H), 8.35 (bd, J = 6.9 Hz, 1H), 8.22 (bd, J = 8.7 Hz, 1H),
7.70 (bm, 1H), 7.48 (bd, J = 8.3 Hz, 1H), 7.48-7.35 (bm, 2H), 7.23 (bm, 1H),
7.19-7.05 (bm, 3H), 7.01 (bm, 1H), 6.05 (bm, 1H), 2.9-2.3 (bs, 3H), 2.2-1.8 (bs,
3H).

215
213

EJEMPLO 174



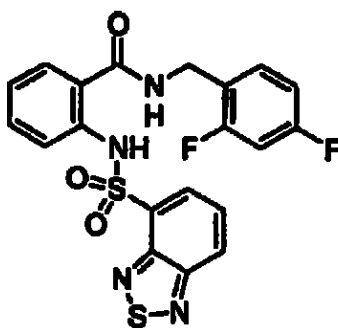
5

2-(Benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonylamino)-N-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]-4,N-dimetil-benzamida

Este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 43.

- 10 HPLC (fase inversa): R_T = 9.72 minutos (pico único). MS (ESI): m/z 485 $[M+H]^+$, 507 $[M+Na]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 9.03 (bs, 1H), 8.35 (dd, J = 7.0, 0.8 Hz, 1H), 8.22 (bd, J = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.8, 7.0 Hz, 1H), 7.5-7.25 (bm, 1H), 7.35 (bs, 1H), 7.11-7.05 (bm, 2H), 7.01 (bd, J = 7.6 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 7.8, 0.6 Hz, 1H), 6.05 (bm,
- 15 1H), 2.8-2.2 (bm, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.65-1.45 (bm, 6H).

EJEMPLO 175



20

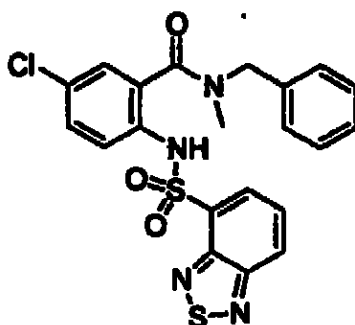
2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(2,4-difluoro-bencil)-benzamida

Este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 41.

HPLC (fase inversa): R_T = 9.47 minutos (pico único). MS (ESI): m/z 461
5 $[M+H]^+$, 483 $[M+Na]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): (ensanchamiento
rotamérico) 11.39 (s, 1H), 8.32 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.8 Hz, 1H),
7.69 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.8, 7.0 Hz,
1H), 7.43 (m, 1H), 7.35-7.25 (m, 2H), 6.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (m, 1H),
6.84 (m, 1H), 6.35 (bm, 1H), 4.55 (d, J = 5.8 Hz, 2H).

10

EJEMPLO 176



15

2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-bencil-5-cloro-N-metil-benzamida

Este compuesto se preparó como se describió utilizando el
20 procedimiento general del Ejemplo 43. HPLC (fase inversa): R_T = 9.75 minutos
(pico único). MS (ESI): m/z 473 $[M+H]^+$, 495 $[M+Na]^+$. 1H RMN (400 MHz,
 $CDCl_3$): (ensanchamiento rotamérico) 8.82 (bs, 1H), 8.30-8.18 (bm, 2H), 7.75-

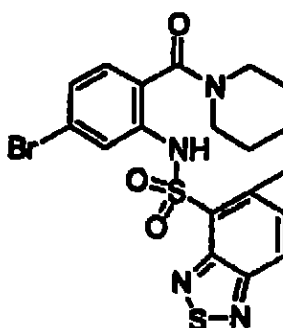
217
215

7.50 (bm, 2H), 7.42-7.29 (bm, 5H), 7.24 (bm, 1H), 7.1-7.0 (bm, 1H), 4.6-4.3 (bs, 1.3H), 4.3-4.1 (bs, 0.7H), 3.0-2.7 (bs, 1.1H), 2.7-2.35 (bs, 1.9H).

Los compuestos de los Ejemplos 177 y 178 fueron preparados
5 utilizando el procedimiento general del Ejemplo 5.

EJEMPLO 177

10



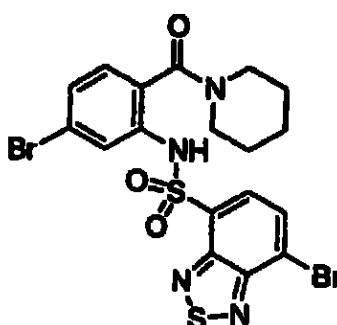
**Acido 5-metil-benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-bromo-2-(piperidina-1-
carbonil)-fenil]-amida**

15

MS (ESI): m/z 495 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 178

20



Acido 7-bromo-benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-bromo-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida

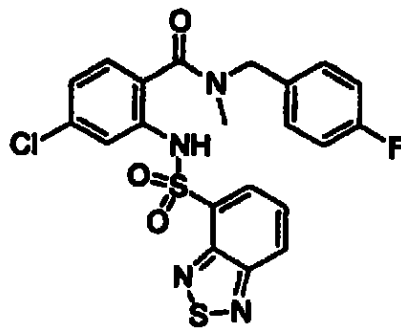
MS (ESI): m/z 559/561/563 [M+H]⁺, 581/583/585 [M+Na]⁺.

5

Los compuestos de los Ejemplos 180 a 182 fueron preparados utilizando el procedimiento general del Ejemplo 7.

EJEMPLO 180

10



15

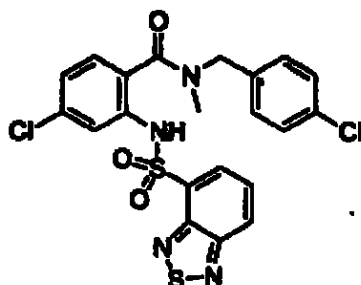
2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(4-fluoro-bencil)-N-metil-benzamida

MS (ESI): ión negativo m/z 489/491 [M-H]⁻.

219
217

212

EJEMPLO 181



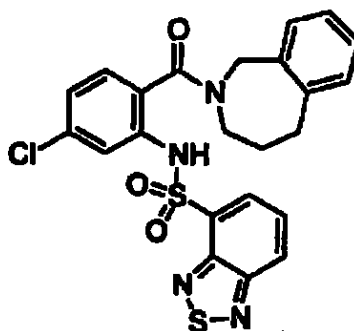
5

2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(4-cloro-bencil)-N-
metil-benzamida

MS (ESI): ión negativo m/z 505/507 [M-H]⁻

10

EJEMPLO 182



15

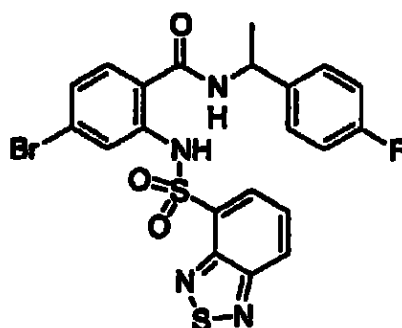
Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-cloro-2-(1,3,4,5-tetrahidro-
benzo[c]azepina-2-carbonil)]-fenil-amida

MS (ESI): m/z 499/501 [M+H]⁺, 521/523 [M+Na]⁺

20

Los compuestos de los Ejemplos 183 a 185 se prepararon
utilizando el procedimiento general del Ejemplo 8.

EJEMPLO 183



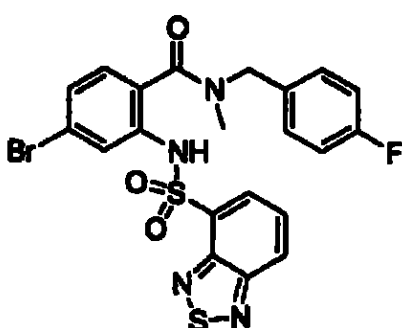
5

**2-(Benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-[1-(4-fluorophenyl)-
etil]-benzamida**

MS (ESI): ión negativo m/z 533/535 [M-H]⁻.

10

EJEMPLO 184



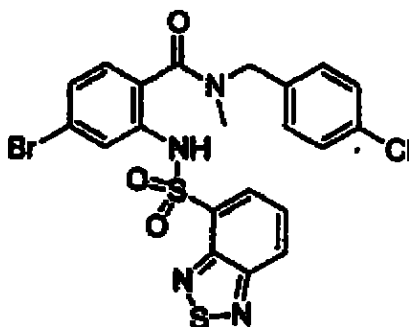
15

**2-(Benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-(4-fluorobencil)-N-
metil-benzamida**

MS (ESI): ión negativo m/z 533/535 [M-H]⁻.

20

EJEMPLO 185



5

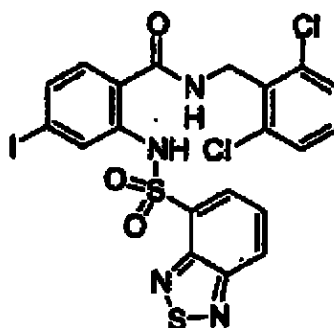
2-(Benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-(4-cloro-bencil)-N-metil-benzamida

MS (ESI): ión negativo m/z 549/551/553 [M-H]⁻.

10

Los compuestos de los Ejemplos 186 a 198 se prepararon utilizando el procedimiento general del Ejemplo 9.

EJEMPLO 186

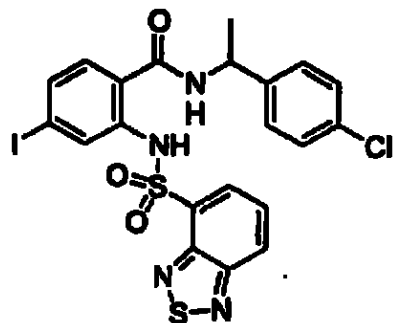


15

2-(Benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(2,6-dicloro-bencil)-4-yodo-benzamida

20

EJEMPLO 187



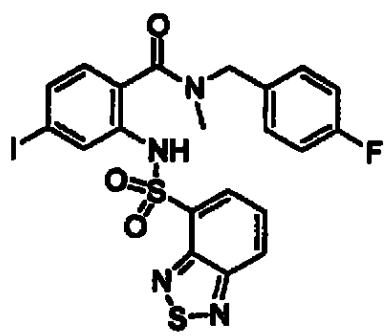
5

2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-[1-(4-cloro-fenil)-etil]-4-yodo-
benzamida

MS (ESI): ión negativo m/z 597/599 [M-H]⁻.

10

EJEMPLO 188



15

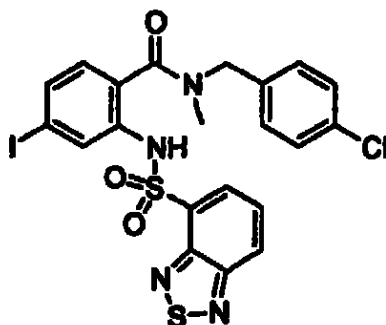
2-(Benzof1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(4-fluoro-bencil)-4-yodo-N-
metil-benzamida

MS (ESI): ión negativo m/z 581 [M-H]⁻.

20

EJEMPLO 189

5



2-(benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(4-cloro-bencil)-4-yodo-N-metil-benzamida

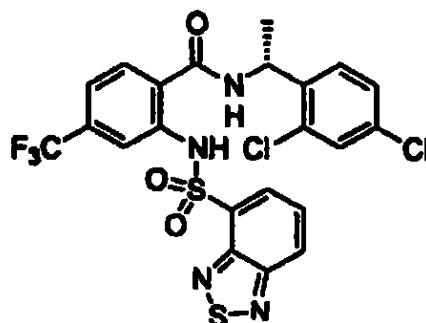
MS (ESI): ión negativo m/z 597/599 [M-H]⁻.

10

Los compuestos de los Ejemplos 190 a 195 se prepararon utilizando el procedimiento general del Ejemplo 39.

EJEMPLO 190

15

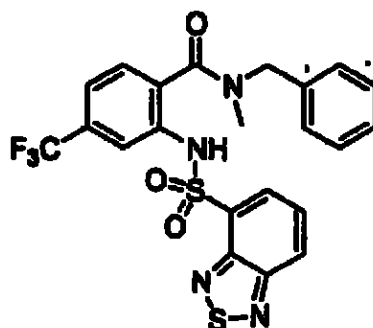


20

2-(benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonilamino)-N-[1-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-4-trifluorometil-benzamida

MS (ESI): m/z 575/577 [M+H]⁺, 597/599 [M+Na]⁺.

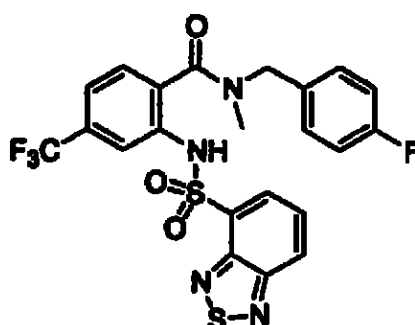
EJEMPLO 191



2-(benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonylamino)-N-benzyl-N-metil-4-trifluorometil-benzamida

MS (ESI): m/z 507 [M+H]⁺, 529 [M+Na]⁺.

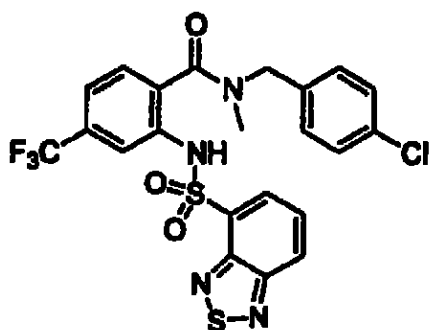
EJEMPLO 192



2-(benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonylamino)-N-(4-fluoro-bencil)-N-metil-4-trifluorometil-benzamida

MS (ESI): m/z 525 [M+H]⁺, 547 [M+Na]⁺.

EJEMPLO 193



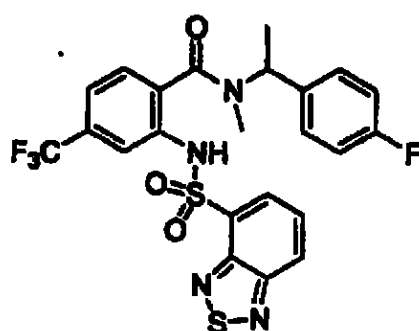
5

2-(benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonylamino)-N-(4-cloro-bencil)-N-metil-4-
trifluorometil-benzamida

MS (ESI): m/z 541 [M+H]⁺, 563 [M+Na]⁺.

10

EJEMPLO 194



15

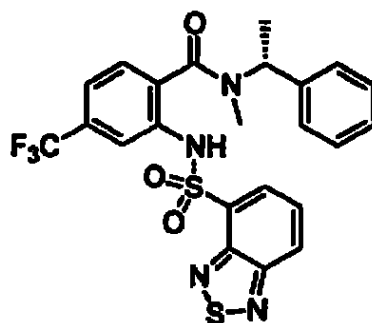
2-(benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonylamino)-N-[1-(4-fluoro-fenil)-etil]-N-
metil-4-trifluorometil-benzamida

MS (ESI): m/z 539 [M+H]⁺, 561 [M+Na]⁺.

20

226
224

EJEMPLO 195



5

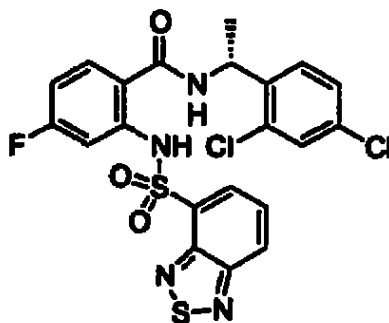
(R)-2-(Benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonilamino)-N-metil-N-(1-fenil-etil)-4-trifluorometil-benzamida

MS (ESI): m/z 521 [M+H]⁺, 543 [M+Na]⁺.

10

Los compuestos de los Ejemplos 196 a 198 se prepararon utilizando el procedimiento general del Ejemplo 40

EJEMPLO 196



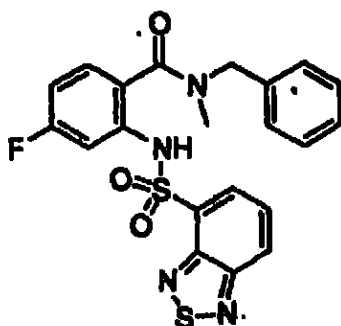
15

(R)-2-(Benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonilamino)-N-[1-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-4-fluoro-benzamida

MS (ESI): m/z 525/527 [M+H]⁺, 547/549 [M+Na]⁺.

20

EJEMPLO 197



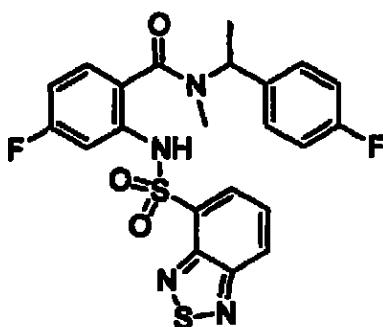
5

2-(Benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonilamino)-N-bencil-4-fluoro-N-metilbenzamida

MS (ESI): m/z [M+H]⁺, 479 [M+Na]⁺.

10

EJEMPLO 198



15

2-(Benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonilamino)-4-fluoro-N-[1-(4-fluorofenil)etil]-N-metilbenzamida

MS (ESI): m/z 489 [M+H]⁺, 511 [M+Na]⁺.

20

METODOS DE ENSAYO

ENSAYO DE ENLACE

Desarrollo del ensayo

Las proteínas Zinc Finger (ZFP) específicas para el gen CCK2R se identificaron mediante bioensayos Sangamo. El dominio ZFP se fusiono con el dominio de activación de virus de herpes simples (VP16), y la proteína de fusión se clonó en forma subsecuente dentro del vector de expresión de mamífero pcDNA3 (Invitrogen, San Diego, CA). Las líneas celulares que se pueden inducir por Tet que expresan la región de codificación del vector ZFP fueron creadas utilizando la línea celular T-REx-293™ (Invitrogen). Después de 2 semanas de selección en un medio de cultivo que contiene 400 mg/mL de Zeocina (Invitrogen), sesenta clones estables resistentes al fármaco se aislaron y se analizaron para la expresión ZFP así como también para la inducción de CCK2R a partir de la adición de doxíciclina al medio de cultivo. La línea celular con la construcción ZFP CCK2R más adecuada se utilizó en todos los ensayos adicionales y se denominó la línea celular HEKZFP.

15 Cultivo celular

Las células HEKZFP se hicieron crecer en DMEM suplementadas con L-glutamina (2 mM), penicilina (50 unidades/mL) y estreptomycin (50 µg/mL) y el 10% de FBS (v/v). Las células HEKZFP se trataron con 2mM de doxíciclina (Sigma-Aldrich, MO; USA) durante 2 días para la no supresión de la expresión regulada por tet de las proteínas de dedo de zinc selectivas del receptor CCK2 y se recolectaron utilizando un recogedor de células de hule.

Preparación de la membrana

Las membranas se prepararon a partir de células HEKZFP después de la inducción. Los comprimidos de células congeladas (-40°C) se descongelaron en 14 mL de regulador A (10 mM HEPES, 130 mM de NaCl, 4.7 mM de KCl, 5 mM de MgCl, 1mM de EGTA y 15.4 mg/100 mL de bactracina en un pH de 7.2) adaptado a partir de la publicación de E. A. Harper, et al (Br. J. Pharmacol (1996) 118 (7): 1717-1726). Los comprimidos descongelados se homogeneizaron utilizando un PT-10 (7 X 1 s) Polytron. Los comprimidos homogenizados se centrifugaron durante 5 minutos a 1500 rpm (600 x g) y los comprimidos resultantes se apartaron. Los sobrenadantes se centrifugaron nuevamente con el objeto de recolectar los comprimidos de membrana receptora (25 min 15,000 rpm; 39,800 X g), los cuales se suspendieron nuevamente en el regulador A.

Condiciones de incubación

Todos los ensayos se realizaron en placas de 96 depósitos (placas de filtro de poro milimétrico GF/B) utilizando un regulador A. Para los experimentos de determinación del número celular óptimo, las células en las concentraciones que se encuentran dentro de la escala desde 2.5×10^5 hasta 12.5×10^5 células/depósito se incubaron con 20 pM [125 I]-BH-CCK-8S (solución 50 μ L 60 mP) en un volumen total de 150 μ L. El enlace total de [125 I]-BH-CCK-8S se determinó en la presencia de 15 μ L de regulador A. El enlace no específico de [125 I]-BH-CCK-8S se determinó en la presencia de 15 μ L de

10 μ M de YF476, un antagonista selectivo del receptor CCK-2 que no está relacionado en forma estructural al radioligando [125 I]-BH-CCK-8S. La preparación del ensayo se incubó durante 1 hora a una temperatura de de $21\pm3^{\circ}\text{C}$, y posteriormente el ensayo se terminó mediante la filtración rápida
5 para la preparación bajo presión reducida. Los filtros cargados fueron lavados en tres ocasiones utilizando PBS no diluido (100 μ L), y posteriormente con 100 μ L de fluido de centelleo se agregó a la placa de filtro. La radioactividad de enlace se determinó utilizando un Topcoun (Packard BioScience, Meriden, CT) con un tiempo de conteo de 1 minuto. A partir de estos experimentos, una
10 concentración celular de 1 comprimido en 15 mL de regulador se eligió para ser utilizado en otros ensayos. Para validar la concentración del radioligando y el tiempo de incubación para el ensayo, los estudios de saturación y enlace cinético también se realizaron (véase la publicación de M.F. Morton, The Pharmacological Characterization of Cholecystokinin Receptors en the Human
15 Gastrointestinal Tract. PhD thesis, Universidad de Londres, 2000). La afinidad de los compuestos novedosos se estimaron mediante la incubación de preparaciones de membrana con 15 μ L de ligando opuesto (0.1 pM-1mM) durante 60 minutos a una temperatura de $21\pm3^{\circ}\text{C}$. El ensayo fue entonces terminado de acuerdo con el procedimiento señalado con anterioridad.

20

Análisis de datos

231
224

Los valores pKi se determinaron utilizando la ecuación de Y.-C. Cheng y W. H. Prusoff (Biliochem. Pharmacol., 1973, 22 (23): páginas 3099-3108):

$$K_i \frac{IC_{50}}{1 + \frac{[L]}{K_D}}$$

5 Para evitar los problemas asociados con el análisis de datos asistido por computadora de los compuestos de baja afinidad, los datos obtenidos en el estudio actual se pesaron de acuerdo con un método descrito por Morton. En resumen, el 100% y el 0% de enlace específico se definieron independientemente utilizando enlace total y enlace obtenido en la presencia

10 de una concentración alta del antagonista de referencia, 2-NAP.

Cuadro 1

15

Ejemplo	pK _i	Ejemplo	pK _i
2	6.8	63	6.2
4	7.0	70	7.5
5	7.6	79	7.1
6	8.4	89	6.2
10	6.2	138	7.5
22	6.7	140	7.0
36	7.8		

Cuadro 2

20

Ejemplo	pK _i	Ejemplo	pK _i
48	6.4	117	6.4
58	6.9	118	6.9
59	6.2	155	7.6
105	8.0	167	7.6
111	7.8	195	8.1
112	8.3		

232
238

Ensayo de músculo corporal gástrico de conejillos de indias

La contracción del músculo mediado por el receptor CCK2 se midió en un ensayo de separando el músculo aislado del músculo corporal gástrico del conejillo de indias de acuerdo con los métodos descritos por

5 Roberts, et al., (S. P. Roberts, E.A. Harper, G.F. Watt, V.P. Gerskowitch, R.A. Hull, N.P. Shankley, y J. W Black, Br. J. Pharmacol., 1996, 118 (7): 1779-1789). En resumen. Las separaciones del músculo fueron analizadas y suspendidas en baños de órgano de tejido aislado para registrar la contracción de músculo isotónico. Los baños, que contienen soluciones

10 Krebs-Henseleit, se mantuvieron a una temperatura de 24°C y son gaseadas en forma continua con 95% de O₂ y 5% de CO₂. Los receptores CCK1 conocidos para estar presente en este ensayo se bloquearon utilizando una concentración selectiva de un antagonista receptor CCK1 adecuado (por ejemplo, 2-NAP). La efectividad de los compuestos de prueba se evaluó

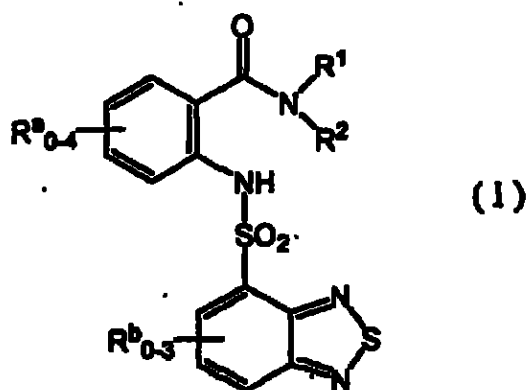
15 mediante la medición de su efecto en las curvas de respuesta de concentración contráctil obtenidas utilizando un reemplazo bien caracterizado para la hormona gastrina (pentagastrina). El compuesto del título del Ejemplo 5 se comportó como un antagonista competitivo en este ensayo con un valor pK_B de 8.8

NOVEDAD DE LA INVENCION**REIVINDICACIONES**

5

1.- Un compuesto de la fórmula (I):

10



en donde R^1 y R^2 son cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de: a) H, alquilo de C_{1-7} , alquenilo de C_{2-7} , alquinilo de C_{2-7} , cicloalquilo de C_{3-7} , cicloalquenilo de C_{3-7} , cicloalquilo de C_{4-7} benzo fusionado, en donde el punto de unión es un átomo de carbono adyacente a la unión del anillo, cicloalquilo de C_{3-7} alquilo de C_{1-7} ; b) naftilo- $(CR^S_2)-$, alquilo de C_{0-3} benzoilo- $(CR^S_2)-$, fenilo, en donde dicho fenilo está opcionalmente fusionado en dos átomos de carbono adyacentes a R^f , fenilo- $(CR^S_2)-$, en donde dicho fenilo está fusionado opcionalmente en dos átomos de carbono adyacentes a R^f ; R^f es una porción de hidrocarburo de 3 a 5 miembros que tiene 0 ó 1 enlaces no saturados y tiene 0, 1 ó 2 miembros de carbono el cual es un carbonilo; c) $Ar^S-(CR^S_2)-$, en donde Ar^S es un heteroarilo de 6 miembros que tienen un carbono como un punto de unión tiene 1 ó 2 miembros de

234
232

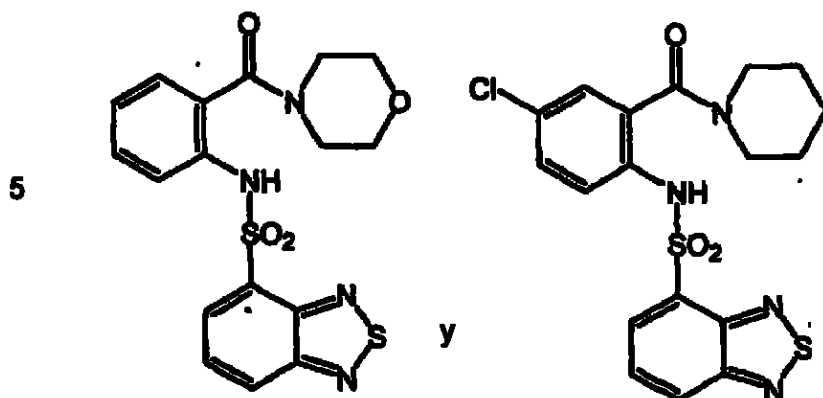
heteroátomos los cuales son $-N=$ y opcionalmente están fusionados con benzo o fusionados con pirido; d) $Ar^5-(CR^S_2)-$, en donde Ar^5 es un heteroarilo de 5 miembros que tienen un carbono como un punto de unión, que tiene un miembro de heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de O, S, $>NH$ ó $>N$ Alquilo de C_{1-4} , que tiene 0 ó 1 miembro de heteroátomo adicional, el cual es $-N=$ y opcionalmente fusionado por benzo o fusionado por pirido; e) $Ar^{S-6}-(CR^S_2)-$, en donde Ar^{S-6} es fenilo que tiene el punto de unión y está fusionado a una heteroarilo de 6 miembros que tiene 1 ó 2 miembros de heteroátomo los cuales son $-N=$; f) $Ar^{S-5}-(CR^S_2)-$, en donde Ar^{S-5} es fenilo que tiene el punto de unión y está fusionado a un heteroarilo de 5 miembros que tiene 1 miembro de heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de O, S, $>NH$ ó $>N$ Alquilo de C_{1-4} y que tiene 0 ó 1 miembros de heteroátomo adicionales, el cual es $-N=$; g) alquilo de C_{1-4} O- y HS Alquilo de C_{1-4} ; en donde R^1 y R^2 no son en forma simultánea H y, excepto en posiciones en donde R^S se indica, cada uno de a) a g) es substituido con 0, 1, 2 ó 3, de R^q ; R^q es seleccionado independientemente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4} , hidroxí, fluoro, cloro, bromo, yodo, trifluorometilo, aminoalquilo de C_{1-4} , alquilamino de C_{1-4} alquilo de C_{1-4} , dialquilamino de C_{1-4} alquilo de C_{1-4} , HO-Alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} O-Alquilo de C_{1-4} , HS-Alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} S-alquilo de C_{1-4} , alcoxi de C_{1-4} y alquilo de C_{1-4} S-, R^S es seleccionado independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , trifluorometilo, aminoalquilo de C_{1-4} , alquilamino de C_{1-4} alquilo de C_{1-4} , dialquilamino de C_{1-4} alquilo C_{1-4} , HO-alquilo de C_{1-4} , HS-alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} S-alquilo C_{1-4} y fenilo; o,

alternativamente, R^1 y R^2 pueden tomarse juntos con el nitrógeno al cual están
unidos y son seleccionados del grupo que consiste de i) 10-Oxa-4-aza-
tríciclo[5.2.1.0²⁻⁶]dec-4-ilo, opcionalmente mono- o di-sustituido con R^p , R^p es
seleccionado independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, alquilo
5 C_{1-4} , hidroxialquilo de C_{1-4} , fenilo, fenilo e hidroxifenilo mono-, di- ó tri-halo
sustituídos, ii) un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros en donde dicho anillo
heterocíclico tiene 0 ó 1 miembros de heteroátomo adicionales separados del
nitrógeno de unión mediante por lo menos un miembro de carbono y
seleccionado de O, S, -N=, >NH ó >NR^p, que tiene 0, 1 ó 2 enlaces no
10 saturados, que tienen 0, 1 ó 2 miembros de carbono, los cuales son un
carbonilo, que opcionalmente tiene un miembro de carbono, el cual forma un
puente y tiene 0, 1 ó 2 sustituyentes R^p ; iii) un anillo heterocíclico benzo
fusionado de 4 a 7 miembros, en donde dicho anillo heterocíclico tiene 0 ó 1
miembros de heteroátomos adicionales separados del nitrógeno de unión
15 mediante por lo menos un miembro de carbono y es seleccionado de O, S,
-N=, >NH ó >NR^p, que tiene 0 ó 1 enlaces no saturados adicionales, que tiene
0, 1 ó 2 miembros de carbono los cuales son un carbonilo que tiene 0, 1, 2 ó 3
halo sustituyentes únicamente en el anillo de benceno y tiene 0, 1 ó 2
sustituyentes R^p ; iv) un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros en donde dicho
20 anillo heterocíclico tiene 0 ó 1 miembros de heteroátomos adicionales
separados del nitrógeno de unión mediante por lo menos un miembro de
carbono y seleccionado de O, S, -N=, >NH ó >NR^p, que tiene 0, 1 ó 2 enlaces
no saturados, que tienen 0, 1 ó 2 miembros de carbono, los cuales son un

carbonilo y opcionalmente que tienen un miembro de carbono, el cual forma un puente, el anillo heterocíclico fusionado en dos átomos de carbono adyacentes que forman un enlace saturado o un carbono adyacente y un átomo de nitrógeno que forma un enlace saturado a un anillo de hidrocarburo de 4 a 7 miembros, que tiene 0 ó 1 miembro de heteroátomo posiblemente adicional, no en el anillo de unión, seleccionado de O, S, -N=, >NH ó >NR^p, que tiene 0, 1 ó 2 enlaces no saturados, que tienen 0, 1 ó 2 miembros de carbono, los cuales son un carbonilo y que tienen 0, 1 ó 2 sustituyentes R^p; v) 8-oxo-1,5,6,8-tetrahydro-2H,4H-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-3-ilo, que opcionalmente tiene 0, 1 ó 2 sustituyentes R^p; R^a es, seleccionado independientemente del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, fenilo, furanilo, tienilo, bencilo, pirrol-1-ilo, -OH, -O alquilo de C₁₋₆, -O cicloalquilo de C₃₋₆, -O fenilo, -O bencilo, -SH, -S alquilo de C₁₋₆, -S cicloalquilo de C₃₋₆, -S fenilo, -S bencilo, -CN, -NO₂, -N(R^y)R^z (en donde R^y y R^z son seleccionados independientemente de H, alquilo de C₁₋₄ ó cicloalquilo de C₁₋₆ alquilo de C₁₋₄), -(C=O)alquilo de C₁₋₄, -SCF₃, halo, -CF₃, -OCF₃ y -COO alquilo de C₁₋₄, o alternatively, dos R^a adyacentes, pueden ser tomados junto con los carbonos de la unión para formar un anillo fusionado y seleccionado del grupo que consiste de fenilo, piridilo y pirimidinilo; R^b es seleccionado independientemente del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₄ y halógeno; y enantiómeros, diaestereómeros, hidratos, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables, ésteres y amidas de los mismos, siempre que el compuesto de la fórmula I no pueda incluir los

237
235

compuestos en los cuales: A) Uno de R¹ y R² es fenilo sustituido con 1, 2, ó 3 de halo, o B) un compuesto de la fórmula:



2.- El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1,
 10 caracterizado además porque R¹ y R² son, seleccionados independientemente del grupo que consiste de a) H, alquilo de C₁₋₇, etenilo, propenilo, butenilo, etinilo, propinilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, indan-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ilo, ciclobutilalquilo de C₁₋₄,
 15 ciclopentalquilo de C₁₋₄, ciclohexilalquilo de C₁₋₄, cicloheptilalquilo de C₁₋₄; b) fenilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-1,2,3 ó 4 ilo, opcionalmente 5,6,7,8 ó 9 oxo sustituido, 5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1,2,3 ó 4 ilo, opcionalmente 5,6,7 u 8 oxo sustituido, bencilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-1,2,3 ó 4-ilmetilo, opcionalmente 5,6,7,8 ó 9 oxo sustituido,
 20 5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1,2,3 ó 4-ilmetilo, opcionalmente 5,6,7 u 8 oxo sustituido, 1-fenilet-1-ilo, benzhidrilo, naftilmetilo, benzoilmetilo, 1-benzoilet-1-ilo; c) piridilmetilo, pirazinilmetilo, pirimidinilmetilo, piridazinilmetilo, quinolin-2,3 ó 4-ilmetilo, isoquinolin-1,3 ó 4-ilmetilo, quinazolin-2 ó 4 ilmetilo, quinoxalin-2 ó

238
236

3-ilmetilo; d) furanilmetilo, tiofenilmetilo 1-(H ó alquilo de C₁₋₄)pirrolilmetilo, oxazolilmetilo, tiazolilmetilo, pirazolilmetilo, imidazolilmetilo, isoxazolilmetilo, isotiazolilmetilo, benzofuran-2 ó 3-ilmetilo, benzotiofen-2 ó 3-ilmetilo, 1-(H ó alquilo de C₁₋₄)-1H-indol-2 ó 3-ilmetilo, 1-(H ó alquilo de C₁₋₄)-1H-benzimidazol-
5 2-ilmetil, benzooxazol-2-ilmetilo, benzotiazol-2-ilmetil; e) quinolin-5,6,7 u 8-ilmetilo, isoquinolin-5,6,7 u 8-ilmetilo, quinazolin-5,6,7 u 8-ilmetilo, quinoxalin-5,6,7 u 8-ilmetilo; f) benzofuran-4,5,6 ó 7-ilmetilo, benzotiofen-4,5,6 ó 7-ilmetilo, 1-(H ó alquilo de C₁₋₄)-1H-indol-4,5,6 ó 7-ilmetilo, 1-(H ó alquilo de C₁₋₄)-1H-bencimidazol-4,5,6 ó 7-ilmetilo, benzooxazol-4,5,6 ó 7-ilmetil,
10 benzotiazol-4,5,6 ó 7-ilmetilo; g) alquilo de C₁₋₄ O- y HS alquilo de C₁₋₄, en donde cada uno de a) a g) es sustituido con 0, 1, 2, ó 3 de R^q.

3.- El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizado además porque R¹ y R² son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, etilo, butilo, hexilo, fenilo, 6,7,8,9-
15 tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-ilo, opcionalmente 5,6,7,8 ó 9 oxo sustituido, bencilo, 1-fenilet-1-ilo, furanilmetilo, benzoiletilo, 1-benzoilet-1-ilo, metilO-, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, piridilmetilo, naftilmetilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilo, benzhidrilo, en donde cada miembro es sustituido con 0, 1, 2, ó 3 de R^q.

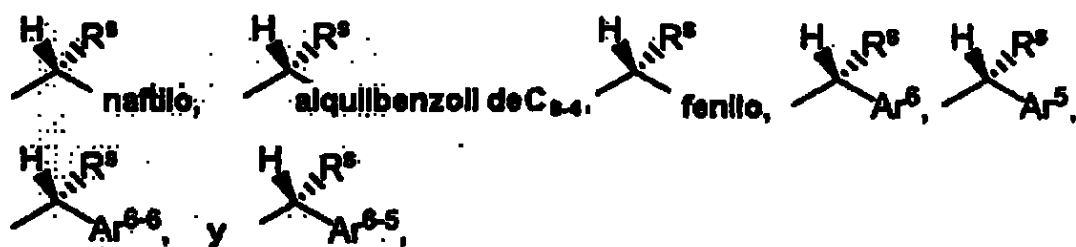
20 4.- El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizado además porque R¹ y R², son seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno metilo, etilo, butilo, fenilo, bencilo, 2-bromobencilo, 2-clorobencilo, 4-clorobencilo, 2,4-diclorobencilo, 3,4-

diclorobencilo, 2,6-diclorobencilo, 2,4,6-triclorobencilo, 2-fluorobencilo, 4-fluorobencilo, 2,4-difluorobencilo, 2,6-difluorobencilo, 2,4,6-trifluorobencilo, 2-cloro-4-fluorobencilo, 2-fluoro-4-bromobencilo, 2-fluoro-4-clorobencilo, 2-metilbencilo, 2-metilsulfanilbencilo, 2-trifluorometilbencilo, 1-fenilet-1-ilo, 1-
5 fenilprop-1-ilo, 1-(4-bromofenil)et-1-ilo, 1-(4-fluorofenil)et-1-ilo, 1-(2,4-dibromofenil)et-1-ilo, 1-(2,4-diclorofenil)et-1-ilo, 1-(3,4-diclorofenil)et-1-ilo, 1-(2,4-difluorofenil)et-1-ilo, 1-(4-metilfenil)et-1-ilo, 1-metil-1-fenilet-1-ilo, 1-fenil-2-dimetilaminoet-1-ilo, 1-benzoilet-1-ilo, ciclohexilo, 1-ciclohexilet-1-ilo, furan-2-ilmetilo, naft-1-ilmetilo, metoxi, metiltioetilo, 6-metil-6-hidroxihept-2-ilo, 1,2,3,4,-
10 tetrahidro-naftalen-1-ilo, 1-fenil-2-hidroxiet-1-ilo, benzhidrilo, 4-hidroximetilpiperidin-1-ilo, y 9-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H,benzociclohepten-2-ilo.

5.- El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizado además porque uno de R^1 y R^2 , es H ó alquilo de C_{1-4} en donde
15 el otro no es H ó alquilo de C_{1-4} .

6.- El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizado además porque uno de R^1 y R^2 , es H, metilo o etilo.

7.- El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizado además porque por lo menos uno de R^1 y R^2 son, seleccionados
20 independientemente de los grupos que consisten de:



en donde R^s no es hidrógeno, en donde dicho fenilo es opcionalmente fusionado en dos átomos de carbono adyacentes a R^f y, excepto en posiciones en donde R^s es indicado, cada miembro es sustituido con 0, 1, 2 ó

5 3 de R^q.

8.- El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizado además porque R^f es seleccionada del grupo que consiste de -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂- y -(C=O)CH₂CH₂CH₂-.

10 9.- El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizado además porque R^s se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, trifluorometilo, aminometilo, metilaminometilo, dimetilaminometilo, hidroximetilo, metoximetilo, tiometilo, metiltiometilo y fenilo.

15 10.- El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizado además porque R^s es seleccionado del grupo que consiste de H, metilo, etilo, hidroximetilo y dimetilaminometilo.

11.- El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizado además porque R^q es seleccionado del grupo que consiste de
20 metilo, etilo, propilo, t-butilo, hidroxilo, fluoro, cloro, bromo, yodo, trifluorometilo,

aminometilo, metilaminometilo, dimetilaminometilo, hidroximetilo, metoximetilo, tiometilo, metiltiometilo, metoxi, etoxi, metilmercapto y etilmercapto.

12.- El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizado además porque R^q es seleccionado del grupo que consiste de metilo, hidroxilo, fluoro, cloro, bromo, yodo y trifluorometilo.

13.- El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizado además porque R^1 y R^2 tomados juntos con el nitrógeno al cual están unidos son seleccionados del grupo que consiste de: i) 10-Oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-4-ilo; ii) 2-pirrolin-1-ilo, 3-pirrolin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 2-imidazolin-1-ilo, 3-(H ó R^p)imidazolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, triomorfolin-4-ilo, 3-(H ó R^p)piperazin-1-ilo, azepan-1-ilo, tiazolidin-3-ilo, oxazolidin-3-ilo, 2,5-dihidro-pirrol-1-ilo, azetidín-1-ilo, en donde cada miembro de ii) en cada anillo tiene 0 ó 1 enlace no saturado y tiene 0, 1 ó 2 miembros de carbono el cual es carbonilo; iii) 3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilo, 3,4-dihidro-2H-quinolin-2-ilo, 2,3-dihidro-indol-1-ilo, 1,3-dihidro-isoindol-2-ilo, 1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilo, tetrahidro-benzo[b,c ó d]azepin-1-ilo, en donde cada miembro de iii) en cada anillo tiene 0 ó 1 enlaces no saturados y tiene 0, 1 ó 2 miembros de carbono los cuales son un carbonilo; iv) decahidro-quinolin-1-ilo, octahidro-isoquinolin-2-ilo, octahidro-[1 ó 2]piridin-1 ó 2-ilo, octahidro-indol-1-ilo, octahidro-isoindol-2-ilo, hexahidro-ciclopenta[b]pirrol-1-ilo, hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-ilo, (5,6,7 u 8-H ó R^p)-decahidro-[1,5 ó 1,6 ó 1,7 ó 1,8]naftiridin-1-ilo, (5,6,7 u 8-H ó R^p)-decahidro-[2,5 ó 2,6 ó 2,7 ó 2,8]naftiridin-2-ilo, 1-H ó R^p -octahidro-pirrol[2,3-c]piridin-6-ilo, 2-H ó R^p -octahidro-

pirrolo[3,4-c]piridin-5-ilo, 1-H ó R^P-octahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-5-ilo, 1-H ó R^P-
 octahidro-pirrolo[2,3-b]piridin-7-ilo, 6-H ó R^P-octahidro-pirrolo[3,4-b]piridin-1-ilo,
 1-H ó R^P-octahidro-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilo, 5-H ó R^P-octahidro-pirrolo[3,4-
 c]piridin-2-ilo, 6-H ó R^P-octahidro-pirrolo[2,3-c]piridin-1-ilo, 1-H ó R^P-octahidro-
 5 pirrolo[3,4-b]piridin-6-ilo, 7-H ó R^P-octahidro-pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilo,
 octahidro-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-3-ilo, en donde cada miembro
 de iv) en cada anillo tiene 0, 1 ó 2 miembros de carbono el cual es un
 carbonilo, en donde cada anillo de unión tiene 0 ó 1 enlace no saturado y cada
 anillo secundario tiene 0, 1 ó 2 enlaces no saturados; v) 8-oxo-1,5,6,8-
 10 tetrahidro-2H,4H-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-3-ilo; en donde cada
 miembro de i), ii), iii), iv) ó v) es sustituido adicionalmente con 0, 1 ó 2 de R^P.

14.- El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1,
 caracterizado además porque R¹ y R² tomados juntos con el nitrógeno al cual
 están unidas son seleccionados del grupo que consiste de 10-oxa-4-aza-
 15 triciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-4-ilo, 2-pirrolin-1-ilo, 3-pirrolin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 2-
 imidazolin-1-ilo, imidazolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-
 ilo, piperazin-1-ilo, azepan-1-ilo, tiazolidin-3-ilo, oxazolidin-3-ilo, 2,5-dihidro-
 pirrol-1-ilo, 8-oxo-1,5,6,8-tetrahidro-2H,4H-1,5metano-pirido[1,2-
 a][1,5]diazocin-3-ilo, azetidin-1-ilo, octahidro-quinolin-1-ilo, 3,4-dihidro-2H-
 20 quinolin-1-ilo, 3,4-dihidro-2H-quinolin-2-ilo, en donde cada miembro está
 sustituido adicionalmente con 0, 1 ó 2 de R^P.

15.- El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1,
 caracterizado además porque R¹ y R² tomados juntos con el nitrógeno al cual

están unidos son seleccionados del grupo que consiste de 1-metil-10-oxa-4-aza-triciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-4-ilo, azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 2-hidroximetilpirrolidin-1-ilo, 2,4-dimetil-3-etilpirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, 2-metilpiperidin-1-ilo, 4-hidroximetilpiperidin-1-ilo, 4-fenilpiperidin-1-ilo, azepan-
 5 1-ilo, 4-(2-hidroxifenil)piperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo, octahidro-isoquinolin-2-ilo, decahidro-quinolin-1-ilo, tiazolidin-3-ilo, 2,5-dimetil-2,5-dihidro-pirrol-1-ilo, 8-oxo-1,5,6,8-tetrahidro-2H,4H-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-3-ilo y 3,4-dihidro-2H-quinolin-2-ilo.

16.- El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1,
 10 caracterizado además porque R^p es seleccionado del grupo que consiste de hidroxil, metilo, etilo, propilo, hidroximetilo, hidroxietilo, fenilo, p-halofenilo, m-halofenilo, o-halofenilo, y p-hidroxifenilo.

17.- El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1,
 15 caracterizado además porque R^p es seleccionado del grupo que consiste de hidroxil, metilo, etilo, hidroximetilo, hidroxietilo, fenilo, mono-fluorosustituido fenilo y mono-clorosustituido fenilo.

18.- El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1,
 caracterizado además porque R^a es seleccionado del grupo que consiste de metilo, etilo, propilo, etenilo, propenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, fenilo, furanilo,
 20 tienilo, pirrol-1-ilo, bencilo, hidroxil, metoxil, etoxil, propoxil, ciclopropoxil, ciclobutoxil, ciclopentoxil, fenoxil, benzoxil, -SH, -Smetilo, -Setilo, -S-t-butilo, -Sciclopropilo, -Sfenilo, -Sbencilo, -NO₂, -CN, amino, dimetilamino, (ciclohexilmetil)amino, acetilo, -SCF₃, I, F, Cl, Br, -CF₃, -OCF₃ y carboximetilo.

19.- El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizado además porque existe un R^a.

20.- El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizado además porque existe un R^a colocado sobre el anillo para en el
5 sustituyente de amida.

21.- El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizado además porque dos R^a adyacentes son tomados junto con los carbonos de unión para formar un anillo fusionado.

22.- El compuesto de conformidad con la Reivindicación 21,
10 caracterizado además porque el anillo fusionado es benzo.

23.- El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizado además porque R^a se selecciona del grupo que consiste de nitro, F, Cl, Br, benzo fusionado, I, CF₃, metoxi, etoxi, propoxi, i-propoxi, etenilo, ciclopentoxi, 2-propenilo, fenilo, furanilo, tienilo, amino, pirrol-1-ilo,
15 dimetilamino, (ciclohexilmetil)amino, -Smetilo, -Setilo, -S-t-butilo, -Sbencilo, -SCF₃, i-propilo y metilo.

24.- El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizado además porque R^b está ausente o es seleccionado del grupo que consiste de metilo, etilo, I, F, Cl y Br.

20 25.- El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizado además porque R^b está ausente.

26.- El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizado además porque dichas sales farmacéuticamente aceptables

245
243

seleccionadas del grupo que consiste de sales de bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, trifluoroacetato, oxalato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, 5 lactiobionato y laurilsulfonato.

27.- Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

	Ej.	Compuesto
	1	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-cloro-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida;
10	2	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-nitro-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida;
	3	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [4-bromo-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida;
	4	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [3-(piperidina-1-carbonil)-naftalen-2-il]-amida;
	5	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-bromo-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida;
	6	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-yodo-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida;
15	10	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-metoxi-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida;
	11	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-etoxi-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida;
	12	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [2-(piperidina-1-carbonil)-5-propoxi-fenil]-amida;
	13	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-isopropoxi-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida;
	14	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-ciclopentiloxi-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida;
20	15	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [2-(piperidina-1-carbonil)-5-vinil-fenil]-amida;
	16	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-alil-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida;
	17	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-etil-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida;

246
244

5	18	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [2-(piperidina-1-carbonil)-5-propil-fenil]-amida;
	19	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [4-(piperidina-1-carbonil)-bifenil-3-il]-amida;
	20	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-furan-2-il-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida;
	21	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-furan-3-il-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida;
	22	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [2-(piperidina-1-carbonil)-5-tiofen-2-il-fenil]-amida;
10	23	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [2-(piperidina-1-carbonil)-5-tiofen-3-il-fenil]-amida;
	24	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-amino-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida;
	25	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [2-(piperidina-1-carbonil)-5-pirrol-1-il-fenil]-amida;
	26	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-dimetilamino-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida;
	27	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-(ciclohexilmetil-amino)-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida;
15	28	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-metilsulfanil-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida;
	29	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-etilsulfanil-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida;
	30	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-isobutilsulfanil-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida;
	31	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-bencilsulfanil-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida;
	32	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [2-(piperidina-1-carbonil)-5-trifluorometil-fenil]-amida;
20	33	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-fluoro-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida;
	34	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [3-cloro-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida;
	35	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [4,5-dibromo-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida;
	36	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [4,5-dicloro-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida;

247
245

5	37	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-isopropil-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida;
	44	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-metil-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida;
	54	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-cloro-2-(1-metil-10-oxa-4-aza-triciclo[5.2.1.0 ^{2,6}]decano-4-carbonil)-fenil]-amida;
	60	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-cloro-2-(pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-amida;
	62	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-cloro-2-(4-hidroximetil-piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida;
10	63	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-cloro-2-[4-(2-hidroxifenil)-piperazina-1-carbonil]-fenil]-amida;
	64	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-cloro-2-(2-hidroximetil-pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-amida;
	66	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-cloro-2-(2,5-dimetil-2,5-dihidro-pirrole-1-carbonil)-fenil]-amida;
	68	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [2-(azepano-1-carbonil)-5-cloro-fenil]-amida;
	70	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-cloro-2-(2-metil-piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida;
15	71	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-cloro-2-(octahidro-isoquinolina-2-carbonil)-fenil]-amida;
	72	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-cloro-2-(3-etil-2,4-dimetil-pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-amida;
	73	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-cloro-2-(4-fenil-piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida;
	75	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-cloro-2-(octahidro-quinolina-1-carbonil)-fenil]-amida;
	78	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [2-(azetidina-1-carbonil)-5-cloro-fenil]-amida;
	79	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-cloro-2-(tiazolidina-3-carbonil)-fenil]-amida;
	80	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-cloro-2-(1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2-carbonil)-fenil]-amida;
	89	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-cloro-2-(8-oxo-1,5,6,8-tetrahidro-2H,4H-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocina-3-carbonil)-fenil]-amida;
	90	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-cloro-2-(2,5-dimetil-pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-amida;

248
246

5

91	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-cloro-2-(morfolino-4-carbonil)-fenil]-amida;
137	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-bromo-2-(morfolino-4-carbonil)-fenil]-amida;
138	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-yodo-2-(morfolino-4-carbonil)-fenil]-amida;
139	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-metil-2-(morfolino-4-carbonil)-fenil]-amida;
140	Acido 7-metil-benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-bromo-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida;
177	Acido 5-metil-benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-bromo-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida;
178	Acido 7-bromo-benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-bromo-2-(piperidina-1-carbonil)-fenil]-amida; y
182	Acido benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfónico [5-cloro-2-(1,3,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepina-2-carbonil)-fenil]-amida;

10

28.- Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

15

Ej.	Compuesto
7	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-bencil-4-cloro-N-metil-benzamida;
8	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-bencil-4-bromo-N-metil-benzamida;
9	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-bencil-4-yodo-N-metil-benzamida;
38	Acido 3-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-naftaleno-2-carboxílico (4-fluoro-bencil)-metilamida;
39	(R)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-[1-(2,4-difluoro-fenil)-etil]-4-trifluorometilbenzamida;
40	(R)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-[1-(2,4-difluorofenil)-etil]-4-fluorobenzamida;
41	(R)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-[1-(2,4-difluoro-fenil)-etil]-benzamida;
42	(R)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-[1-(2,4-diclorofenil)-etil]-4-metilbenzamida;
43	(R)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-5-cloro-N-[1-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-benzamida;
45	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(2-cloro-bencil)-benzamida;

20

249
247

5	46	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-bencil-4-cloro-N-(5-hidroxi-1,5-dimetilhexil)benzamida;
	47	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(2-metilsulfanil-bencil)benzamida;
	48	Sal TFA 2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(2-dimetilamino-1-fenil-etil)-N-metilbenzamida
	49	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-bencil-4-cloro-N-etil-benzamida;
	50	N-Benzhidril-2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-metil-benzamida;
10	51	(S) 2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-metil-N-(1-fenil-etil)-benzamida;
	52	(R) 2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-metil-N-(1-fenil-etil)-benzamida;
	53	(R) 2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(1-fenil-etil)-benzamida;
	55	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(4-bromo-2-fluoro-bencil)-4-cloro-benzamida;
	56	(R) 2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-[1-(4-bromo-fenil-etil)]-4-cloro-benzamida;
15	57	(R) 2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(1-p-tolil-etil)-benzamida;
	58	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-metil-N-fenil-benzamida;
	59	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-butil-4-cloro-benzamida;
	61	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-[1-(4-fluoro-fenil)-etil]-benzamida;
	65	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N,N-dietil-benzamida;
20	67	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-furan-2-ilmetil-N-metil-benzamida;
	69	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-metil-N-naftalen-1-ilmetil-benzamida;
	74	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-ciclohexil-N-metil-benzamida;
	76	(R)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(1-ciclohexil-etil)-benzamida;

250
43

5	77	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(9-oxo-6,7,8,9-tetraidro-5H-benzociclohepten-2-il)-benzamida;
	81	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(2,4-difluoro-bencil)-benzamida;
	82	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(2-fluoro-bencil)-benzamida;
	83	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(2,4-dicloro-bencil)-benzamida;
	84	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(3,4-dicloro-bencil)-benzamida;
10	85	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(4-cloro-bencil)-benzamida;
	86	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(4-fluoro-bencil)-benzamida;
	87	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il)-benzamida;
	88	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-[1-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-benzamida;
	92	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(4-cloro-2-fluoro-bencil)-benzamida;
15	93	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(2-cloro-4-fluoro-bencil)-benzamida;
	94	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(2-trifluorometil-bencil)-benzamida;
	95	(S)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(2-hiroxi-1-fenil-etil)-benzamida;
	96	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(4-bromo-bencil)-4-cloro-benzamida;
	97	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(1-fenil-propil)-benzamida;
20	98	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(2-metil-bencil)-benzamida;
	99	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(2-bromo-bencil)-4-cloro-benzamida;
	100	(R)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-yodo-N-metil-N-(1-fenil-etil)-benzamida;
	101	(R)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-metil-N-(1-fenil-etil)-benzamida;

351
219

5	102	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-(2,4-dicloro-bencil)-benzamida;
	103	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(2,4-dicloro-bencil)-4-yodo-N-metil-benzamida;
	104	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(2,4-difluoro-bencil)-4-yodo-N-metil-benzamida;
	105	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-[1-(4-fluoro-fenil)-etil]-4-yodo-N-metil-benzamida;
	106	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(2-cloro-4-fluoro-bencil)-4-yodo-N-metil-benzamida;
10	107	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(2,4-dicloro-bencil)-N-metil-benzamida;
	108	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(2-cloro-4-fluoro-bencil)-N-metil-benzamida;
	109	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(2,4-difluoro-bencil)-N-metil-benzamida;
	110	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-(2-cloro-4-fluoro-bencil)-N-metil-benzamida;
	111	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-(2,4-difluoro-bencil)-N-metil-benzamida;
15	112	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-[1-(4-fluoro-fenil)-etil]-N-metil-benzamida;
	113	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-(2,4-dicloro-bencil)-N-metil-benzamida;
	114	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(2,4-dicloro-bencil)-4-yodo-benzamida;
	115	(R)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-yodo-N-(1-fenil-etil)-benzamida;
	116	(R)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-(1-fenil-etil)-benzamida;
20	117	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-metoxi-N-metil-benzamida;
	118	(R)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-5-cloro-N-metil-N-(1-fenil-etil)-benzamida;
	119	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(2,4-dicloro-bencil)-benzamida;
	120	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(2,4-dicloro-bencil)-4-metil-benzamida;
	121	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-5-cloro-N-(2,4-dicloro-bencil)-benzamida;

252
5

5	122	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(2,4-dicloro-bencil)-N-metil-benzamida;
	123	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(2,4-dicloro-bencil)-4,N-dimetil-benzamida;
	124	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-5-cloro-N-(2,4-dicloro-bencil)-N-metil-benzamida;
	125	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-5-cloro-N-(2,4-difluoro-bencil)-N-metil-benzamida;
	126	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(2-cloro-4-fluoro-bencil)-N-metil-benzamida;
10	127	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(2-cloro-4-fluoro-bencil)-4,N-dimetil-benzamida;
	128	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-5-cloro-N-(2-cloro-4-fluoro-bencil)-N-metil-benzamida;
	129	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-[1-(4-fluoro-fenil)-etil]-N-metil-benzamida;
	130	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-5-cloro-N-[1-(4-fluoro-fenil)-etil]-N-metil-benzamida;
	131	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-(2,4-difluoro-bencil)-benzamida;
15	132	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(2,4-difluoro-bencil)-4-yodo-benzamida;
	133	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(2,4-dicloro-bencil)-4-metil-benzamida;
	134	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-5-cloro-N-(2,4-difluoro-bencil)-benzamida;
	135	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-bencil-N-metil-benzamida;
	136	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-bencil-4,N-dimetil-benzamida;
20	141	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(2,6-difluoro-bencil)-benzamida;
	142	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(2,6-dicloro-bencil)-benzamida;
	143	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(2,4,6-trifluoro-bencil)-benzamida;
	144	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(2,4,6-tricloro-bencil)-benzamida;

283
51

5

10

15

20

145	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(1-metil-1-fenil-etil)-benzamida;
146	(R)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-[1-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-benzamida;
147	(R)-2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(2,4-difluoro-fenil)-etil]-benzamida;
148	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-(2,6-difluoro-bencil)-benzamida;
149	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-(2,6-dicloro-bencil)-benzamida;
150	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-(2,4,6-trifluoro-bencil)-benzamida;
151	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-(2,4,6-tricloro-bencil)-benzamida;
152	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-(2-cloro-4-fluoro-bencil)-benzamida;
153	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-(1-metil-1-fenil-etil)-benzamida;
154	(R)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-[1-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-benzamida;
155	(R)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-[1-(2,4-difluoro-fenil)-etil]-benzamida;
156	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-yodo-N-(2,4,6-trifluoro-bencil)-benzamida;
157	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-yodo-N-(2,4,6-tricloro-bencil)-benzamida;
158	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(2-cloro-4-fluoro-bencil)-4-yodo-benzamida;
159	(R)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-[1-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-4-yodo-benzamida;
160	(R)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-[1-(2,4-difluoro-fenil)-etil]-4-yodo-benzamida;
161	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(2,6-dicloro-bencil)-benzamida;
162	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(2,4,6-trifluoro-bencil)-benzamida;
163	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(2-cloro-4-fluoro-bencil)-benzamida;

254
52

5	164	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-metil-N-(2,4,6-trifluoro-bencil)-benzamida;
	165	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-metil-N-(2,4,6-tricloro-bencil)-benzamida;
	166	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(2-cloro-4-fluoro-bencil)-4-metil-benzamida;
	167	(R)-2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-[1-(2,4-difluoro-fenil)-etil]-4-metil-benzamida;
	168	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-5-cloro-N-(2-cloro-4-fluoro-bencil)-benzamida;
10	169	(R)-2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-5-cloro-N-[1-(2,4-difluoro-fenil)-etil]-benzamida;
	170	(R)-2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4,N-dimetil-N-(1-fenil-etil)-benzamida;
	171	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(2,4-difluoro-bencil)-N-metil-benzamida;
	172	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(2,4-difluoro-bencil)-4,N-dimetil-benzamida;
	173	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-[1-(4-fluoro-fenil)-etil]-N-metil-benzamida;
15	174	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-[1-(4-fluoro-fenil)-etil]-4,N-dimetil-benzamida;
	175	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(2,4-difluoro-bencil)-benzamida;
	176	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-bencil-5-cloro-N-metil-benzamida;
	180	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(4-fluoro-bencil)-N-metil-benzamida;
	181	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-cloro-N-(4-cloro-bencil)-N-metil-benzamida;
20	183	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-[1-(4-fluoro-fenil)-etil]-benzamida;
	184	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-(4-fluoro-bencil)-N-metil-benzamida;
	185	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-bromo-N-(4-cloro-bencil)-N-metil-benzamida;
	186	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(2,6-dicloro-bencil)-4-yodo-benzamida;
	187	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-[1-(4-cloro-fenil)-etil]-4-yodo-benzamida;

255
63

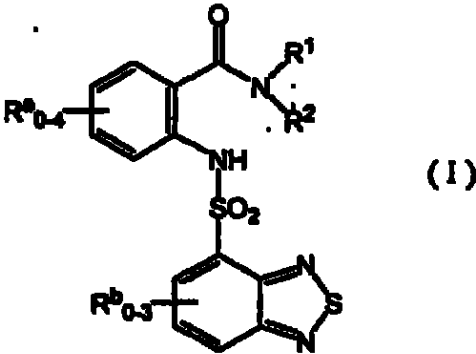
5

10

188	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(4-fluoro-bencil)-4-yodo-N-metil-benzamida;
189	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(4-cloro-bencil)-4-yodo-N-metil-benzamida;
190	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-[1-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-4-trifluorometil-benzamida;
191	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-bencil-N-metil-4-trifluorometil-benzamida;
192	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(4-fluoro-bencil)-N-metil-4-trifluorometil-benzamida;
193	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-(4-cloro-bencil)-N-metil-4-trifluorometil-benzamida;
194	2-(benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-[1-(4-fluoro-fenil)-etil]-N-metil-4-trifluorometil-benzamida;
195	(R)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-metil-N-(1-fenil-etil)-4-trifluorometil-benzamida;
196	(R)-2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-[1-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-4-fluoro-benzamida;
197	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-N-bencil-4-fluoro-N-metil-benzamida; y
198	2-(Benzo[1,2,5]tiadiazole-4-sulfonilamino)-4-fluoro-N-[1-(4-fluoro-fenil)-etil]-N-metil-benzamida.

29.- Una composición farmacéuticamente, caracterizada porque
comprende una cantidad adecuada de diluyente inerte farmacéuticamente
aceptable y una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la
fórmula (I):

20



en donde R^1 y R^2 son cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de: a) H, alquilo de C_{1-7} , alquenilo de C_{2-7} , alquinilo de C_{2-7} , cicloalquilo de C_{3-7} , cicloalquenilo de C_{3-7} , cicloalquilo de C_{4-7} benzo fusionado, en donde el punto de unión es un átomo de carbono adyacente a la unión del
 5 anillo, cicloalquilo de C_{3-7} alquilo de C_{1-7} ; b) naftilo- $(CR^S_2)-$, alquilo de C_{0-3} benzoilo- (CR^S_2) , fenilo, en donde dicho fenilo está opcionalmente fusionado en dos átomos de carbono adyacentes a R^f , fenilo- $(CR^S_2)-$, en donde dicho fenilo está fusionado opcionalmente en dos átomos de carbono adyacentes a R^f ; R^f es una porción de hidrocarburo de 3 a 5 miembros que tiene 0 ó 1
 10 enlaces no saturados y tiene 0, 1 ó 2 miembros de carbono el cual es un carbonilo; c) $Ar^6-(CR^S_2)-$, en donde Ar^6 es un heteroarilo de 6 miembros que tienen un carbono como un punto de unión tiene 1 ó 2 miembros de heteroátomos los cuales son $-N=$ y opcionalmente están fusionados con benzo o fusionados con pirido; d) $Ar^5-(CR^S_2)-$, en donde Ar^5 es un heteroarilo
 15 de 5 miembros que tienen un carbono como un punto de unión, que tiene un miembro de heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de O, S, $>NH$ ó $>N$ Alquilo de C_{1-4} , que tiene 0 ó 1 miembro de heteroátomo adicional, el cual es $-N=$ y opcionalmente fusionado por benzo o fusionado por pirido; e) $Ar^{6-6}-(CR^S_2)-$, en donde Ar^{6-6} es fenilo que tiene el punto de unión y está fusionado
 20 a una heteroarilo de 6 miembros que tiene 1 ó 2 miembros de heteroátomo los cuales son $-N=$; f) $Ar^{6-5}-(CR^S_2)-$, en donde Ar^{6-5} es fenilo que tiene el punto de unión y está fusionado a un heteroarilo de 5 miembros que tiene 1 miembro de heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de O, S, $>NH$ ó $>N$ Alquilo

257
25

de C₁₋₄ y que tiene 0 ó 1 miembros de heteroátomo adicionales, el cual es -N=; g) alquilo de C₁₋₄ O- y HS Alquilo de C₁₋₄; en donde R¹ y R² no son en forma simultánea H y, excepto en posiciones en donde R^S se indica, cada uno de a) a g) es substituido con 0, 1, 2 ó 3, de R^q; R^q es seleccionado
5 independientemente del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₄, hidroxilo, fluoro, cloro, bromo, yodo, trifluorometilo, aminoalquilo de C₁₋₄, alquilamino de C₁₋₄ alquilo de C₁₋₄, dialquilamino de C₁₋₄ alquilo de C₁₋₄, HO-Alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄ O-Alquilo de C₁₋₄, HS-Alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄S-alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄ y alquilo de C₁₋₄S-, R^S es seleccionado independientemente del
10 grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, trifluorometilo, aminoalquilo de C₁₋₄, alquilamino de C₁₋₄ alquilo de C₁₋₄, dialquilamino de C₁₋₄ alquilo C₁₋₄, HO-alquilo de C₁₋₄, HS-alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄ S-alquilo C₁₋₄ y fenilo; o, alternativamente, R¹ y R² pueden tomarse juntos con el nitrógeno al cual están unidos y son seleccionados del grupo que consiste de i) 10-Oxa-4-aza-
15 triciclo[5.2.1.0²⁻⁶]dec-4-ilo, opcionalmente mono- o di-sustituido con R^p, R^p es seleccionado independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo de C₁₋₄, fenilo, fenilo e hidroxifenilo mono-, di- ó tri-halo sustituidos, ii) un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros en donde dicho anillo heterocíclico tiene 0 ó 1 miembros de heteroátomo adicionales separados del
20 nitrógeno de unión mediante por lo menos un miembro de carbono y seleccionado de O, S, -N=, >NH ó >NR^p, que tiene 0, 1 ó 2 enlaces no saturados, que tienen 0, 1 ó 2 miembros de carbono, los cuales son un carbonilo, que opcionalmente tiene un miembro de carbono, el cual forma un

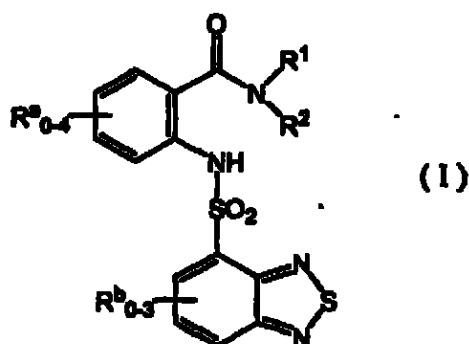
288
256

puede y tiene 0, 1 ó 2 sustituyentes R^P ; iii) un anillo heterocíclico benzo
fusionado de 4 a 7 miembros, en donde dicho anillo heterocíclico tiene 0 ó 1
miembros de heteroátomos adicionales separados del nitrógeno de unión
mediante por lo menos un miembro de carbono y es seleccionado de O, S,
5 -N=, >NH ó >NR^P, que tiene 0 ó 1 enlaces no saturados adicionales, que tiene
0, 1 ó 2 miembros de carbono los cuales son un carbonilo que tiene 0, 1, 2 ó 3
halo sustituyentes únicamente en el anillo de benceno y tiene 0, 1 ó 2
sustituyentes R^P ; iv) un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros en donde dicho
anillo heterocíclico tiene 0 ó 1 miembros de heteroátomos adicionales
10 separados del nitrógeno de unión mediante por lo menos un miembro de
carbono y seleccionado de O, S, -N=, >NH ó >NR^P, que tiene 0, 1 ó 2 enlaces
no saturados, que tienen 0, 1 ó 2 miembros de carbono, los cuales son un
carbonilo y opcionalmente que tienen un miembro de carbono, el cual forma
un puente, el anillo heterocíclico fusionado en dos átomos de carbono
15 adyacentes que forman un enlace saturado o un carbono adyacente y un
átomo de nitrógeno que forma un enlace saturado a un anillo de hidrocarburo
de 4 a 7 miembros, que tiene 0 ó 1 miembro de heteroátomo posiblemente
adicional, no en el anillo de unión, seleccionado de O, S, -N=, >NH ó >NR^P,
que tiene 0, 1 ó 2 enlaces no saturados, que tienen 0, 1 ó 2 miembros de
20 carbono, los cuales son un carbonilo y que tienen 0, 1 ó 2 sustituyentes R^P ; v)
8-oxo-1,5,6,8-tetrahidro-2H,4H-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-3-ilo, que
opcionalmente tiene 0, 1 ó 2 sustituyentes R^P ; R^a es, seleccionado
independientemente del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₈, alquenilo de

359
57

C₂₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, fenilo, furanilo, tienilo, bencilo, pirrol-1-ilo, -OH, -O alquilo de C₁₋₆, -O cicloalquilo de C₃₋₆, -O fenilo, -O bencilo, -SH, -S alquilo de C₁₋₆, -S cicloalquilo de C₃₋₆, -S fenilo, -S bencilo, -CN, -NO₂, -N(R^y)R^z (en donde R^y y R^z son seleccionados independientemente de H, alquilo de C₁₋₄ ó
5 cicloalquilo de C₁₋₆ alquilo de C₁₋₄), -(C=O)alquilo de C₁₋₄, -SCF₃, halo, -CF₃, -OCF₃ y -COO alquilo de C₁₋₄, o alternatively, dos R^a adyacentes, pueden ser tomados junto con los carbonos de la unión para formar un anillo fusionado y seleccionado del grupo que consiste de fenilo, piridilo y pirimidinilo; R^b es seleccionado independientemente del grupo que consiste de
10 alquilo de C₁₋₄ y halógeno; y enantiómeros, diaestereómeros, hidratos, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables, ésteres y amidas de los mismos.

30.- Un método para el tratamiento o prevención de estados de padecimiento mediados por CCK2, caracterizado porque comprende la
15 administración a un mamífero que necesita dicho tratamiento o prevención de una dosis efectiva de un compuesto de la fórmula (I):



20

caracterizado porque R¹ y R² son cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de: a) H, alquilo de C₁₋₇, alqueno de C₂₋₇, alquino de

76
53

C₂₋₇, cicloalquilo de C₃₋₇, cicloalquenilo de C₃₋₇, cicloalquilo de C₄₋₇ benzo fusionado, en donde el punto de unión es un átomo de carbono adyacente a la unión del anillo, cicloalquilo de C₃₋₇ alquilo de C₁₋₇; b) naftilo-(CR^S₂)-, alquilo de C₀₋₃ benzoilo-(CR^S₂), fenilo, en donde dicho fenilo está opcionalmente fusionado en dos átomos de carbono adyacentes a R^f, fenilo-(CR^S₂)-, en donde dicho fenilo está fusionado opcionalmente en dos átomos de carbono adyacentes a R^f; R^f es una porción de hidrocarburo de 3 a 5 miembros que tiene 0 ó 1 enlaces no saturados y tiene 0, 1 ó 2 miembros de carbono el cual es un carbonilo; c) Ar⁶-(CR^S₂)-, en donde Ar⁶ es un heteroarilo de 6 miembros que tienen un carbono como un punto de unión tiene 1 ó 2 miembros de heteroátomos los cuales son -N= y opcionalmente están fusionados con benzo o fusionados con pirido; d) Ar⁵-(CR^S₂)-, en donde Ar⁵ es un heteroarilo de 5 miembros que tienen un carbono como un punto de unión, que tiene un miembro de heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de O, S, >NH ó >N Alquilo de C₁₋₄, que tiene 0 ó 1 miembro de heteroátomo adicional, el cual es -N= y opcionalmente fusionado por benzo o fusionado por pirido; e) Ar⁶⁻⁶-(CR^S₂)-, en donde Ar⁶⁻⁶ es fenilo que tiene el punto de unión y está fusionado a una heteroarilo de 6 miembros que tiene 1 ó 2 miembros de heteroátomo los cuales son -N=; f) Ar⁶⁻⁵-(CR^S₂)-, en donde Ar⁶⁻⁵ es fenilo que tiene el punto de unión y está fusionado a un heteroarilo de 5 miembros que tiene 1 miembro de heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de O, S, >NH ó >N Alquilo de C₁₋₄ y que tiene 0 ó 1 miembros de heteroátomo adicionales, el cual es -N=; g) alquilo de C₁₋₄ O- y HS Alquilo de C₁₋₄; en donde R¹ y R² no son en

forma simultánea H y, excepto en posiciones en donde R^S se indica, cada uno de a) a g) es substituido con 0, 1, 2 ó 3, de R^q ; R^q es seleccionado independientemente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4} , hidroxí, fluoro, cloro, bromo, yodo, trifluorometilo, aminoalquilo de C_{1-4} , alquilamino de C_{1-4} alquilo de C_{1-4} , dialquilamino de C_{1-4} alquilo de C_{1-4} , HO-Alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} O-Alquilo de C_{1-4} , HS-Alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} S-alquilo de C_{1-4} , alcoxi de C_{1-4} y alquilo de C_{1-4} S-, R^S es seleccionado independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , trifluorometilo, aminoalquilo de C_{1-4} , alquilamino de C_{1-4} alquilo de C_{1-4} , dialquilamino de C_{1-4} alquilo C_{1-4} , HO-alquilo de C_{1-4} , HS-alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} S-alquilo C_{1-4} y fenilo; o, alternativamente, R^1 y R^2 pueden tomarse juntos con el nitrógeno al cual están unidos y son seleccionados del grupo que consiste de i) 10-Oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0²⁻⁶]dec-4-ilo, opcionalmente mono- o di-sustituido con R^p , R^p es seleccionado independientemente del grupo que consiste de hidroxí, alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo de C_{1-4} , fenilo, fenilo e hidroxifenilo mono-, di- ó tri-halo sustituidos, ii) un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros en donde dicho anillo heterocíclico tiene 0 ó 1 miembros de heteroátomo adicionales separados del nitrógeno de unión mediante por lo menos un miembro de carbono y seleccionado de O, S, -N=, >NH ó >NR^p, que tiene 0, 1 ó 2 enlaces no saturados, que tienen 0, 1 ó 2 miembros de carbono, los cuales son un carbonilo, que opcionalmente tiene un miembro de carbono, el cual forma un puente y tiene 0, 1 ó 2 sustituyentes R^p ; iii) un anillo heterocíclico benzo fusionado de 4 a 7 miembros, en donde dicho anillo heterocíclico tiene 0 ó 1

miembros de heteroátomos adicionales separados del nitrógeno de unión mediante por lo menos un miembro de carbono y es seleccionado de O, S, -N=, >NH ó >NR^P, que tiene 0 ó 1 enlaces no saturados adicionales, que tiene 0, 1 ó 2 miembros de carbono los cuales son un carbonilo que tiene 0, 1, 2 ó 3

5 halo sustituyentes únicamente en el anillo de benceno y tiene 0, 1 ó 2 sustituyentes R^P; iv) un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros en donde dicho anillo heterocíclico tiene 0 ó 1 miembros de heteroátomos adicionales separados del nitrógeno de unión mediante por lo menos un miembro de carbono y seleccionado de O, S, -N=, >NH ó >NR^P, que tiene 0, 1 ó 2 enlaces

10 no saturados, que tienen 0, 1 ó 2 miembros de carbono, los cuales son un carbonilo y opcionalmente que tienen un miembro de carbono, el cual forma un puente, el anillo heterocíclico fusionado en dos átomos de carbono adyacentes que forman un enlace saturado o un carbono adyacente y un átomo de nitrógeno que forma un enlace saturado a un anillo de hidrocarburo

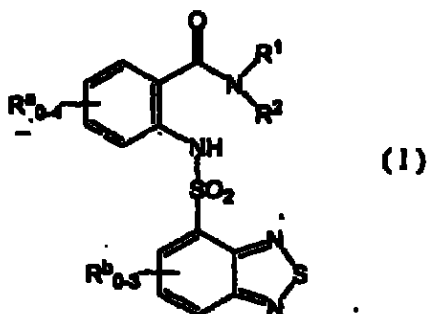
15 de 4 a 7 miembros, que tiene 0 ó 1 miembro de heteroátomo posiblemente adicional, no en el anillo de unión, seleccionado de O, S, -N=, >NH ó >NR^P, que tiene 0, 1 ó 2 enlaces no saturados, que tienen 0, 1 ó 2 miembros de carbono, los cuales son un carbonilo y que tienen 0, 1 ó 2 sustituyentes R^P; v)

8-oxo-1,5,6,8-tetrahidro-2H,4H-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-3-ilo, que

20 opcionalmente tiene 0, 1 ó 2 sustituyentes R^P; R^a es, seleccionado independientemente del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, fenilo, furanilo, tienilo, bencilo, pirrol-1-ilo, -OH, -O alquilo de C₁₋₆, -O cicloalquilo de C₃₋₆, -O fenilo, -O bencilo, -SH, -S alquilo de

C₁₋₆, -S cicloalquilo de C₃₋₈, -S fenilo, -S bencilo, -CN, -NO₂, -N(R^y)R^z (en donde R^y y R^z son seleccionados independientemente de H, alquilo de C₁₋₄ ó cicloalquilo de C₁₋₆ alquilo de C₁₋₄), -(C=O)alquilo de C₁₋₄, -SCF₃, halo, -CF₃, -OCF₃ y -COO alquilo de C₁₋₄, o alternativamente, dos R^a adyacentes, pueden ser tomados junto con los carbonos de la unión para formar un anillo fusionado y seleccionado del grupo que consiste de fenilo, piridilo y pirimidinilo; R^b es seleccionado independientemente del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₄ y halógeno; y enantiómeros, diaestereómeros, hidratos, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables, ésteres y amidas de los mismos.

31.- Un método para el tratamiento o prevención de adenocarcinoma pancreático, dolor, desórdenes alimenticios, enfermedad de reflujo gastro-esofágico, úlceras gastroduodenales, esofaguitis por reflujo, ansiedad, cáncer de colon, úlceras pépticas, tumores pancreáticos, tumores gástricos, esófago de Barrett, hiperplasia de célula G antral, anemia perniciosa y síndrome de Zollinger-Ellison, caracterizado porque comprende la administración a un mamífero que necesita dicho tratamiento o prevención, de una dosis efectiva de un compuesto de la fórmula (I):



(I)

254
252

en donde R^1 y R^2 son cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de: a) H, alquilo de C_{1-7} , alquenilo de C_{2-7} , alquinilo de C_{2-7} , cicloalquilo de C_{3-7} , cicloalquenilo de C_{3-7} , cicloalquilo de C_{4-7} benzo fusionado, en donde el punto de unión es un átomo de carbono adyacente a la unión del
5 anillo, cicloalquilo de C_{3-7} alquilo de C_{1-7} ; b) naftilo- $(CR^S_2)-$, alquilo de C_{0-3} benzoilo- $(CR^S_2)-$, fenilo, en donde dicho fenilo está opcionalmente fusionado en dos átomos de carbono adyacentes a R^f , fenilo- $(CR^S_2)-$, en donde dicho fenilo está fusionado opcionalmente en dos átomos de carbono adyacentes a R^f ; R^f es una porción de hidrocarburo de 3 a 5 miembros que tiene 0 ó 1
10 enlaces no saturados y tiene 0, 1 ó 2 miembros de carbono el cual es un carbonilo; c) $Ar^6-(CR^S_2)-$, en donde Ar^6 es un heteroarilo de 6 miembros que tienen un carbono como un punto de unión tiene 1 ó 2 miembros de heteroátomos los cuales son $-N=$ y opcionalmente están fusionados con benzo o fusionados con pirido; d) $Ar^5-(CR^S_2)-$, en donde Ar^5 es un heteroarilo
15 de 5 miembros que tienen un carbono como un punto de unión, que tiene un miembro de heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de O, S, $>NH$ ó $>N$ Alquilo de C_{1-4} , que tiene 0 ó 1 miembro de heteroátomo adicional, el cual es $-N=$ y opcionalmente fusionado por benzo o fusionado por pirido; e) $Ar^{6-6}-(CR^S_2)-$, en donde Ar^{6-6} es fenilo que tiene el punto de unión y está fusionado
20 a una heteroarilo de 6 miembros que tiene 1 ó 2 miembros de heteroátomo los cuales son $-N=$; f) $Ar^{6-5}-(CR^S_2)-$, en donde Ar^{6-5} es fenilo que tiene el punto de unión y está fusionado a un heteroarilo de 5 miembros que tiene 1 miembro de heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de O, S, $>NH$ ó $>N$ Alquilo

de C₁₋₄ y que tiene 0 ó 1 miembros de heteroátomo adicionales, el cual es -N=; g) alquilo de C₁₋₄ O- y HS Alquilo de C₁₋₄; en donde R¹ y R² no son en forma simultánea H y, excepto en posiciones en donde R^S se indica, cada uno de a) a g) es substituido con 0, 1, 2 ó 3, de R^q; R^q es seleccionado
5 independientemente del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₄, hidroxí, fluoro, cloro, bromo, yodo, trifluorometilo, aminoalquilo de C₁₋₄, alquilamino de C₁₋₄ alquilo de C₁₋₄, dialquilamino de C₁₋₄ alquilo de C₁₋₄, HO-Alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄ O-Alquilo de C₁₋₄, HS-Alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄S-alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄ y alquilo de C₁₋₄S-, R^S es seleccionado independientemente del
10 grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, trifluorometilo, aminoalquilo de C₁₋₄, alquilamino de C₁₋₄ alquilo de C₁₋₄, dialquilamino de C₁₋₄ alquilo C₁₋₄, HO-alquilo de C₁₋₄, HS-alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄ S-alquilo C₁₋₄ y fenilo; o, alternativamente, R¹ y R² pueden tomarse juntos con el nitrógeno al cual están unidos y son seleccionados del grupo que consiste de i) 10-Oxa-4-aza-
15 tríciclo[5.2.1.0²⁻⁶]dec-4-ilo, opcionalmente mono- o di-sustituido con R^p, R^p es seleccionado independientemente del grupo que consiste de hidroxí, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo de C₁₋₄, fenilo, fenilo e hidroxifenilo mono-, di- ó tri-halo sustituidos, ii) un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros en donde dicho anillo heterocíclico tiene 0 ó 1 miembros de heteroátomo adicionales separados del
20 nitrógeno de unión mediante por lo menos un miembro de carbono y seleccionado de O, S, -N=, >NH ó >NR^p, que tiene 0, 1 ó 2 enlaces no saturados, que tienen 0, 1 ó 2 miembros de carbono, los cuales son un carbonilo, que opcionalmente tiene un miembro de carbono, el cual forma un

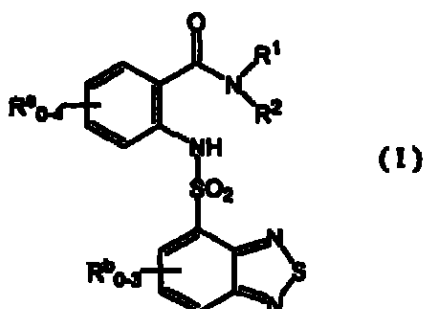
puede y tiene 0, 1 ó 2 sustituyentes R^p ; iii) un anillo heterocíclico benzo
fusionado de 4 a 7 miembros, en donde dicho anillo heterocíclico tiene 0 ó 1
miembros de heteroátomos adicionales separados del nitrógeno de unión
mediante por lo menos un miembro de carbono y es seleccionado de O, S,
5 -N=, >NH ó >NR^p, que tiene 0 ó 1 enlaces no saturados adicionales, que tiene
0, 1 ó 2 miembros de carbono los cuales son un carbonilo que tiene 0, 1, 2 ó 3
halo sustituyentes únicamente en el anillo de benceno y tiene 0, 1 ó 2
sustituyentes R^p ; iv) un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros en donde dicho
anillo heterocíclico tiene 0 ó 1 miembros de heteroátomos adicionales
10 separados del nitrógeno de unión mediante por lo menos un miembro de
carbono y seleccionado de O, S, -N=, >NH ó >NR^p, que tiene 0, 1 ó 2 enlaces
no saturados, que tienen 0, 1 ó 2 miembros de carbono, los cuales son un
carbonilo y opcionalmente que tienen un miembro de carbono, el cual forma
un puente, el anillo heterocíclico fusionado en dos átomos de carbono
15 adyacentes que forman un enlace saturado o un carbono adyacente y un
átomo de nitrógeno que forma un enlace saturado a un anillo de hidrocarburo
de 4 a 7 miembros, que tiene 0 ó 1 miembro de heteroátomo posiblemente
adicional, no en el anillo de unión, seleccionado de O, S, -N=, >NH ó >NR^p,
que tiene 0, 1 ó 2 enlaces no saturados, que tienen 0, 1 ó 2 miembros de
20 carbono, los cuales son un carbonilo y que tienen 0, 1 ó 2 sustituyentes R^p ; v)
8-oxo-1,5,6,8-tetrahidro-2H,4H-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-3-ilo, que
opcionalmente tiene 0, 1 ó 2 sustituyentes R^p ; R^a es, seleccionado
independientemente del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₆, alquenilo de

267
265

C₂₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, fenilo, furanilo, tienilo, bencilo, pirrol-1-ilo, -OH, -O alquilo de C₁₋₆, -O cicloalquilo de C₃₋₆, -O fenilo, -O bencilo, -SH, -S alquilo de C₁₋₆, -S cicloalquilo de C₃₋₆, -S fenilo, -S bencilo, -CN, -NO₂, -N(R^y)R^z (en donde R^y y R^z son seleccionados independientemente de H, alquilo de C₁₋₄ ó
5 cicloalquilo de C₁₋₆ alquilo de C₁₋₄), -(C=O)alquilo de C₁₋₄, -SCF₃, halo, -CF₃, -OCF₃ y -COO alquilo de C₁₋₄, o alternatively, dos R^a adyacentes, pueden ser tomados junto con los carbonos de la unión para formar un anillo fusionado y seleccionado del grupo que consiste de fenilo, piridilo y pirimidinilo; R^b es seleccionado independientemente del grupo que consiste de
10 alquilo de C₁₋₄ y halógeno; y enantiómeros, diaestereómeros, hidratos, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables, ésteres y amidas de los mismos.

32.- Un método para el tratamiento o prevención de adenocarcinoma pancreático, dolor, enfermedad de reflujo gastro-esofágico, úlceras gastroduodenales, esofagitis de reflujo, ansiedad, cáncer de colon, úlceras pépticas, tumores pancreáticos y tumores gástricos, caracterizado porque comprende la administración a un mamífero que necesita dicho
15 tratamiento o prevención de una dosis efectiva de un compuesto de la fórmula

(I):



en donde R^1 y R^2 son cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de: a) H, alquilo de C_{1-7} , alquenilo de C_{2-7} , alquinilo de C_{2-7} , cicloalquilo de C_{3-7} , cicloalquenilo de C_{3-7} , cicloalquilo de C_{4-7} benzo fusionado, en donde el punto de unión es un átomo de carbono adyacente a la unión del anillo, cicloalquilo de C_{3-7} alquilo de C_{1-7} ; b) naftilo- $(CR^S_2)-$, alquilo de C_{0-3} benzoilo- (CR^S_2) , fenilo, en donde dicho fenilo está opcionalmente fusionado en dos átomos de carbono adyacentes a R^f , fenilo- $(CR^S_2)-$, en donde dicho fenilo está fusionado opcionalmente en dos átomos de carbono adyacentes a R^f ; R^f es una porción de hidrocarburo de 3 a 5 miembros que tiene 0 ó 1 enlaces no saturados y tiene 0, 1 ó 2 miembros de carbono el cual es un carbonilo; c) $Ar^6-(CR^S_2)-$, en donde Ar^6 es un heteroarilo de 6 miembros que tienen un carbono como un punto de unión tiene 1 ó 2 miembros de heteroátomos los cuales son $-N=$ y opcionalmente están fusionados con benzo o fusionados con pirido; d) $Ar^5-(CR^S_2)-$, en donde Ar^5 es un heteroarilo de 5 miembros que tienen un carbono como un punto de unión, que tiene un miembro de heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de O, S, $>NH$ ó $>N$ Alquilo de C_{1-4} , que tiene 0 ó 1 miembro de heteroátomo adicional, el cual es $-N=$ y opcionalmente fusionado por benzo o fusionado por pirido; e) $Ar^{6-6}-(CR^S_2)-$, en donde Ar^{6-6} es fenilo que tiene el punto de unión y está fusionado a una heteroarilo de 6 miembros que tiene 1 ó 2 miembros de heteroátomo los cuales son $-N=$; f) $Ar^{6-5}-(CR^S_2)-$, en donde Ar^{6-5} es fenilo que tiene el punto de unión y está fusionado a un heteroarilo de 5 miembros que tiene 1 miembro de heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de O, S, $>NH$ ó $>N$ Alquilo

269
267

de C₁₋₄ y que tiene 0 ó 1 miembros de heteroátomo adicionales, el cual es
-N=; g) alquilo de C₁₋₄ O- y HS Alquilo de C₁₋₄; en donde R¹ y R² no son en
forma simultánea H y, excepto en posiciones en donde R^S se indica, cada uno
de a) a g) es substituido con 0, 1, 2 ó 3, de R^q; R^q es seleccionado
5 independientemente del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₄, hidroxilo, fluoro,
cloro, bromo, yodo, trifluorometilo, aminoalquilo de C₁₋₄, alquilamino de C₁₋₄
alquilo de C₁₋₄, dialquilamino de C₁₋₄ alquilo de C₁₋₄, HO-Alquilo de C₁₋₄, alquilo
de C₁₋₄ O-Alquilo de C₁₋₄, HS-Alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄S-alquilo de C₁₋₄,
alcoxi de C₁₋₄ y alquilo de C₁₋₄S-, R^S es seleccionado independientemente del
10 grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, trifluorometilo, aminoalquilo
de C₁₋₄, alquilamino de C₁₋₄ alquilo de C₁₋₄, dialquilamino de C₁₋₄ alquilo C₁₋₄,
HO-alquilo de C₁₋₄, HS-alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄ S-alquilo C₁₋₄ y fenilo; o,
alternativamente, R¹ y R² pueden tomarse juntos con el nitrógeno al cual están
unidos y son seleccionados del grupo que consiste de i) 10-Oxa-4-aza-
15 triciclo[5.2.1.0²⁻⁶]dec-4-ilo, opcionalmente mono- o di-sustituido con R^p, R^p es
seleccionado independientemente del grupo que consiste de hidroxilo, alquilo
C₁₋₄, hidroxialquilo de C₁₋₄, fenilo, fenilo e hidroxifenilo mono-, di- ó tri-halo
sustituidos, ii) un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros en donde dicho anillo
heterocíclico tiene 0 ó 1 miembros de heteroátomo adicionales separados del
20 nitrógeno de unión mediante por lo menos un miembro de carbono y
seleccionado de O, S, -N=, >NH ó >NR^p, que tiene 0, 1 ó 2 enlaces no
saturados, que tienen 0, 1 ó 2 miembros de carbono, los cuales son un
carbonilo, que opcionalmente tiene un miembro de carbono, el cual forma un

puente y tiene 0, 1 ó 2 sustituyentes R^P ; iii) un anillo heterocíclico benzo
fusionado de 4 a 7 miembros, en donde dicho anillo heterocíclico tiene 0 ó 1
miembros de heteroátomos adicionales separados del nitrógeno de unión
mediante por lo menos un miembro de carbono y es seleccionado de O, S,
5 -N=, >NH ó >NR^P, que tiene 0 ó 1 enlaces no saturados adicionales, que tiene
0, 1 ó 2 miembros de carbono los cuales son un carbonilo que tiene 0, 1, 2 ó 3
halo sustituyentes únicamente en el anillo de benceno y tiene 0, 1 ó 2
sustituyentes R^P ; iv) un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros en donde dicho
anillo heterocíclico tiene 0 ó 1 miembros de heteroátomos adicionales
10 separados del nitrógeno de unión mediante por lo menos un miembro de
carbono y seleccionado de O, S, -N=, >NH ó >NR^P, que tiene 0, 1 ó 2 enlaces
no saturados, que tienen 0, 1 ó 2 miembros de carbono, los cuales son un
carbonilo y opcionalmente que tienen un miembro de carbono, el cual forma
un puente, el anillo heterocíclico fusionado en dos átomos de carbono
15 adyacentes que forman un enlace saturado o un carbono adyacente y un
átomo de nitrógeno que forma un enlace saturado a un anillo de hidrocarburo
de 4 a 7 miembros, que tiene 0 ó 1 miembro de heteroátomo posiblemente
adicional, no en el anillo de unión, seleccionado de O, S, -N=, >NH ó >NR^P,
que tiene 0, 1 ó 2 enlaces no saturados, que tienen 0, 1 ó 2 miembros de
20 carbono, los cuales son un carbonilo y que tienen 0, 1 ó 2 sustituyentes R^P ; v)
8-oxo-1,5,6,8-tetrahidro-2H,4H-1,5-metano-pirido[1,2-a][1,5]diazocin-3-ilo, que
opcionalmente tiene 0, 1 ó 2 sustituyentes R^P ; R^a es, seleccionado
independientemente del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₆, alquenilo de

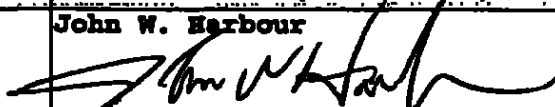
271
269

C₂₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, fenilo, furanilo, tienilo, bencilo, pirrol-1-ilo, -OH, -O
alquilo de C₁₋₆, -O cicloalquilo de C₃₋₆, -O fenilo, -O bencilo, -SH, -S alquilo de
C₁₋₆, -S cicloalquilo de C₃₋₆, -S fenilo, -S bencilo, -CN, -NO₂, -N(R^y)R^z (en
5 donde R^y y R^z son seleccionados independientemente de H, alquilo de C₁₋₄ ó
cicloalquilo de C₁₋₆ alquilo de C₁₋₄), -(C=O)alquilo de C₁₋₄, -SCF₃, halo, -CF₃, -
OCF₃ y -COO alquilo de C₁₋₄, o alternatively, dos R^a adyacentes, pueden
ser tomados junto con los carbonos de la unión para formar un anillo
fusionado y seleccionado del grupo que consiste de fenilo, piridilo y
pirimidinilo; R^b es seleccionado independientemente del grupo que consiste de
10 alquilo de C₁₋₄ y halógeno; y enantiómeros, diaestereómeros, hidratos,
solvatos y sales farmacéuticamente aceptables, ésteres y amidas de los
mismos.

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

Original (for SUBMISSION)

(This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	Date stamp of the receiving Office	
0-4	Form PCT/RO/101 (Annex) PCT Fee Calculation Sheet Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.158)
0-8	Applicant's or agent's file reference	PRD 2053
2	Applicant	JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V.
12	Calculation of prescribed fees	fee amount/multiplier Total amounts (USD)
12-1	Transmittal fee T	⇒ 300
12-2-1	Search fee S	⇒ 1818
12-2-2	International search to be carried out by	EP
12-3	International filing fee (first 30 sheets) H	1035
12-4	Remaining sheets	170
12-5	Additional amount (A)	11
12-6	Total additional amount B	1870
12-7	H + B =	2905
12-12	EASY Filing reduction R	-74
12-13	Total international filing fee (I-R)	⇒ 2831
12-14	Fee for priority document Number of priority documents requested	1
12-15	Fee per document (Q)	20
12-16	Total priority document fee: P	⇒ 20
12-17	TOTAL FEES PAYABLE (T+S+H+P)	⇒ 4969
12-18	Mode of payment	authorization to charge deposit account
12-20	Deposit account instructions The receiving Office	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
12-20-1	Authorization to charge the total fees indicated above.	✓
12-20-2	Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.	✓
12-20-3	Authorization to charge the fee for priority document.	✓
12-21	Deposit account No.	10-0750/PRD2053/PCT/JWH
12-22	Date	26 March 2004 (26.03.2004)
12-23	Name and signature	John W. Harbour 

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION).

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.158)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	PRD 2053
I	Title of invention	BENZO[1,2,5]THIADIAZOLE COMPOUNDS
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name:	JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V.
II-5	Address:	Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium.
II-6	State of nationality	BE
II-7	State of residence	BE
II-8	Telephone No.	732-524-2169
II-9	Facsimile No.	732-524-2808
II-10	e-mail	jharbou@corus.jnj.com
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	ALLISON, Brett,
III-1-5	Address:	2741 Caminito Cedros Del Mar, California 92014 United States of America
III-1-6	State of nationality	US
III-1-7	State of residence	US

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

II-2	Applicant and/or inventor	applicant and inventor US only MCATEE, Laura, C., 803 Monroe Blvd. King of Prussia, Pennsylvania 19406 United States of America US US
III-2-1	This person is:	
III-2-2	Applicant for	
III-2-4	Name (LAST, First)	
III-2-5	Address:	
III-2-6	State of nationality	
III-2-7	State of residence	
II-3	Applicant and/or inventor	applicant and inventor US only PHUONG, Victor, K., 10249 Black Mountain Road, #Q4 San Diego, California 92126 United States of America US US
III-3-1	This person is:	
III-3-2	Applicant for	
III-3-4	Name (LAST, First)	
III-3-5	Address:	
III-3-6	State of nationality	
III-3-7	State of residence	
II-4	Applicant and/or inventor	applicant and inventor US only RABINOWITZ, Michael, H., 8525 Celtic Court San Diego, California 92129 United States of America US US
III-4-1	This person is:	
III-4-2	Applicant for	
III-4-4	Name (LAST, First)	
III-4-5	Address:	
III-4-6	State of nationality	
III-4-7	State of residence	
II-5	Applicant and/or inventor	applicant and inventor US only SHANKLEY, Nigel, P., 449 Marview Lane Solana Beach, California 92075 United States of America GB US
III-5-1	This person is:	
III-5-2	Applicant for	
III-5-4	Name (LAST, First)	
III-5-5	Address:	
III-5-6	State of nationality	
III-5-7	State of residence	

274
272

PCT REQUEST

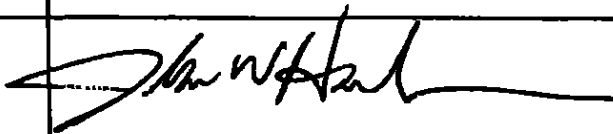
Original (for SUBMISSION)

IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	JOHNSON, Philip, S.,
IV-1-2	Address:	JOHNSON & JOHNSON 1 Johnson & Johnson Plaza New Brunswick, 32 08933 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	732-524-2169
IV-1-4	Facsimile No.	732-524-2808
IV-1-5	e-mail	jharbour@corus.jnj.com
IV-2	Additional agent(s)	additional agent(s) with same address as first named agent
IV-2-1	Name(s)	HARBOUR, John
V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	28 March 2003 (28.03.2003)
VI-1-2	Number	60/458,638
VI-1-3	Country	US
VI-2	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1
VI-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)

275
23

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VII	Declarations	Number of declarations	
VII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	✓
IX-2	Description	160	-
IX-3	Claims	35	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	201	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name:	JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V.	
X-1-2	Name of signatory	John W. Harbour	
X-1-3	Capacity	Proxy Holder	

227
275

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

278
276

PATENT COOPERATION TREATY

From the RECEIVING OFFICE

To: The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211, Geneva 20 Switzerland	PCT REQUEST FOR THE RECORDING OF A CHANGE (PCT Rule 92b4.1)
International application No. PCT/US2004/009589	Date of mailing (day/month/year) 18/09/2005 International filing date (day/month/year) 28/03/2004

1. The following indications appear on record concerning: ☐ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative		
Name and address ALLISON, Brett 2741 Caminito Cedros Del Mar, CA 92014	State of Nationality*	State of Residence*
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
2. This receiving Office hereby requests the International Bureau to record the following change in: ☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality* ☐ the residence*		
Name and address ALLISON, Brett D.	State of Nationality*	State of Residence*
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary: International Publication Number: WO2005/012275A2. If additional information is needed contact attorney on record: John W. Harbour, Johnson & Johnson, One Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, NJ 08933. Phone # 732-524-2189. * To be indicated only for a change concerning the applicant.		

Name and mailing address of the receiving Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

329
227

PATENT COOPERATION TREATY

From the RECEIVING OFFICE

To: The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211, Geneva 20 Switzerland		PCT REQUEST FOR THE RECORDING OF A CHANGE (PCT Rule 92bis.1)
		Date of mailing (day/month/year) 16/09/2005
International application No. PCT/US2004/009589	International filing date (day/month/year) 28/03/2004	

1. The following indications appear on record concerning: ☐ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative		
Name and address ALLISON, Brett 2741 Camino Cedros Del Mar, CA 92014	State of Nationality*	State of Residence*
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
2. This receiving Office hereby requests the International Bureau to record the following change in: ☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality* ☐ the residence*		
Name and address ALLISON, Brett D.	State of Nationality*	State of Residence*
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary: International Publication Number: WO2005/012275A2. If additional information is needed contact attorney on record: John W. Harbour, Johnson & Johnson, One Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, NJ 08933. Phone # 732-524-2169. * To be indicated only for a change concerning the applicant.		

Name and mailing address of the receiving Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

280
270

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
10 February 2005 (10.02.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/012275 A2

- (51) International Patent Classification: C07D 285/00 (74) Agents: JOHNSON, Philip, S. et al.; JOHNSON & JOHNSON, 1 Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, 32 08933 (US).
- (21) International Application Number: PCT/US2004/009589 (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AR, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CZ, CU, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (23) International Filing Date: 26 March 2004 (26.03.2004)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60458,638 28 March 2003 (28.03.2003) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. [BE/BE]; Turnhoutseweg 30, B-2340 Borne (BE).
- (72) Inventors; and
- (73) Inventors/Applicants (for US only): ALLISON, Brett [US/US]; 2741 Camino Cedros, Del Mar, CA 92014 (US). MCATEE, Laura, C. [US/US]; 803 Monroe Blvd., King of Prussia, PA 19406 (US). PHUONG, Victor, K. [US/US]; 10249 Black Mountain Road, #Q4, San Diego, CA 92126 (US). RABINOWITZ, Michael, H. [US/US]; 8525 Celtic Court, San Diego, CA 92129 (US). SHANKLEY, Nigel, P. [GB/US]; 449 Marview Lane, Solana Beach, CA 92075 (US).
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— without international search report and to be republished upon receipt of that report
- 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.

WO 2005/012275 A2

(54) Title: BENZO[1,2,5]THIADIAZOLE COMPOUNDS

(57) Abstract: Certain amidophenyl-sulfonyl and no-benzo[1,2,5]thiadiazole compounds are CCK2 modulators useful in the treatment of CCK2 mediated diseases.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PRD 2053	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT /US2004/009589	International filing date (day/month/year) 26/03/2004	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 28/03/2003
Applicant JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V.		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 5 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box II).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box III).

4. With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

BENZO '1,2,5' THIADIAZOLE COMPOUNDS AS CCK2 MODULATORS

5. With regard to the abstract,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2004/009589

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

Amidophenyl-sulfanylamino-benzo-1,2,5-thiadiazole compounds
of formula I with the definitions of R , R , R and R according to
claim 1 are CCK2 modulaors useful in the treatment of CCK2 mediated diseases.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/US2004/009589

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D285/14 C07D417/12 A61K31/433

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)

IPC 7 C07D

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

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

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 620 221 A (ELF SANOFI) 19 October 1994 (1994-10-19) the whole document	1-32
A	WO 02/42248 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H; BRAIN) 30 May 2002 (2002-05-30) Page 8, last paragraph.claim 1; example 13	1-32
A	WO 02/090353 A (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION; DHANAK, DASHYANT; GALLAGHER, TIMOTHY,) 14 November 2002 (2002-11-14) Examples on page 5, lines 5 and 6, lines 11 and 12. page 3, line 11 - line 12; claim 1	1-32



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document 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 (see specification)
- *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.

A document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 March 2005

Date of mailing of the international search report

15/03/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 6618 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 661 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Von Daacke, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2004/009589

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 30-32 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
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 3 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

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2004/009589

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0620221	A	19-10-1994	FR 2703995 A1 21-10-1994
		AU 678208 B2 22-05-1997	
		AU 5945094 A 27-10-1994	
		CA 2121425 A1 17-10-1994	
		CN 1100724 A ,C 29-03-1995	
		EP 0620221 A1 19-10-1994	
		FI 941776 A 17-10-1994	
		HU 70542 A2 30-10-1995	
		IL 109275 A 08-02-1998	
		JP 3029372 B2 04-04-2000	
		JP 6340663 A 13-12-1994	
		NO 941374 A 17-10-1994	
		NZ 260313 A 22-12-1994	
		RU 2129550 C1 27-04-1999	
		US 5534530 A 09-07-1996	
		ZA 9402577 A 16-10-1995	
WO 0242248	A	30-05-2002	AU 2635002 A 03-06-2002
		BR 0115605 A 16-09-2003	
		CA 2427844 A1 30-05-2002	
		CN 1476424 A 18-02-2004	
		CZ 20031424 A3 13-08-2003	
		WO 0242248 A2 30-05-2002	
		EP 1339663 A2 03-09-2003	
		HU 0302125 A2 28-10-2003	
		JP 2004514663 T 20-05-2004	
		MX PA03004593 A 04-09-2003	
		NO 20032327 A 18-07-2003	
		PL 361142 A1 20-09-2004	
		SK 6222003 A3 07-10-2003	
		US 2004053890 A1 18-03-2004	
		ZA 200302916 A 23-04-2004	
WO 02090353	A	14-11-2002	EP 1385841 A1 04-02-2004
		JP 2004529170 T 24-09-2004	
		WO 02090353 A1 14-11-2002	

285
283

PATENT COOPERATION TREATY

286
234

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2004/009589

International filing date (day/month/year)
26.03.2004

Priority date (day/month/year)
28.03.2003

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D285/14, C07D417/12, A61K31/433

Applicant
JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 68.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80238 Munich
Tel. +49 89 2369 - 0 Tx: 523686 epmu d
Fax: +49 89 2369 - 4485

Authorized Officer

Von Daecke, A
Telephone No. +49 89 2369-8286



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2004/009589

287
/ 05

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
☐ a sequence listing
☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
☐ in written format
☐ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing:
☐ contained in the international application as filed.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2004/009589

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

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. 30-32 (IA)

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 30-32 (IA) relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

see separate sheet

- ☐ 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 the whole application or for said claims Nos.
- ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
- | | |
|----------------------------|--|
| the written form | ☐ has not been furnished |
| | ☐ does not comply with the standard |
| the computer readable form | ☐ has not been furnished |
| | ☐ does not comply with the standard |
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

289
287

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2004/009589

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-32
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-32
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-29
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

270
288

III NON-ESTABLISHMENT

Claims 30-32 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

V REASONED STATEMENT

1. PRIOR ART

The documents cited in the International Search Report

D1: EP-A-0 620 221 (ELF SANOFI) 19 October 1994 (1994-10-19)

D2: WO 02/42248 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS ERFINDUNGEN
VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H; BRAIN) 30 May 2002 (2002-05-30)

D3: WO 02/090353 A (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION; DHANAK,
DASHYANT; GALLAGHER, TIMOTHY,) 14 November 2002 (2002-11-14)

have been considered for the examination procedure.

2. NOVELTY

The claimed subject-matter is considered to be novel (Article 33(2) PCT). The essential structural difference between the claimed compounds and those of D3 relates in the presence of the amido group in ortho position to NH-SO₂-benzothiadiazolyl.

3. INVENTIVE STEP

The claimed subject-matter appears also to fulfil the requirements of Article 33(3) PCT for the following reasons.

The closest state of the art for the present application is represented by D1. D1 discloses structurally related compounds having similar CCK antagonistic properties. However, the core unit does not represent benzothiadiazole, even not a 1,2,5-

271
239

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2004/009589

thiadiazole moiety.

Therefore, the problem underlying the present application should be seen in the provision of new benzothiadiazole derivatives which are CCK-2 receptor modulators. The description contains experimental test data which indicate that this problem may be expected as having been solved.

The D3 compounds are structurally far away as explained above so that a skilled person would not have arrived at the present compounds without inventive ingenuity.

4. INDUSTRIAL APPLICABILITY

No objection for Claims 1-29. For the assessment of the present Claims 30-32 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

VIII CERTAIN OBSERVATIONS (CLAIMS)

The reason for disclaimer B) at the end of Claim 1 is not clear (Article 6 PCT).

PATENT COOPERATION TREATY

RECEIVED

MAR 31 2005

PCT

181 PAT. DKT. SECTION

From: the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
JOHNSON & JOHNSON
Attn: Johnson, Philip S.
1 Johnson & Johnson Plaza
New Brunswick, 32 08933
UNITED STATES OF AMERICA

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing
(day/month/year) 15/03/2005

Applicant's or agent's file reference

PRD 2053

FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/US2004/009589

International filing date
(day/month/year)

26/03/2004

Applicant

JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V.

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 18:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 48):

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
☐ no decision has been made yet on the protest: the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

Shortly after the expiration of 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within 18 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within 20 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 18 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the PCT Applicant's Guide, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority

 European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 851 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Federico Bonomelli

Form PCT/ISA/220 (January 2004)

(See notes on accompanying sheet)

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the PCT Applicant's Guide, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purpose of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

What parts of the international application may be amended?

Under Article 18, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

293
291

297
292

NOTES TO FORM PCT/ISA/220 (continued)

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under article 19(1)" (Rule 46.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequences if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.2(a), first sentence).

Consequences with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, where upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.