QF

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21 **EXPEDIENTE No** 06-19309

54 **TÍTULO** "DERIVADOS DE 1-(2-AMINO-BENZOIL)-PIPERAZINA COMO INHIBIDORES DE LA CAPTACION DE GLICINA PARA EL TRATAMIENTO DE PSICOSIS"

51 **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** C07K 31/496, 31/136, 31/495, C07D 295/18, ACIP 25/28

71 **SOLICITANTE** F HOFFMANN-LA ROCHE AG.

DOMICILIO BASILEA, SUIZA

74 **APODERADO** ALICIA, LLORENTE RICHARTE
T P 53 215

22 **BOGOTÁ, D C,** 27 FEB 2006

59

(FORMA P 10)

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 06019369 00000000
Fecha (DMA): 2006-02-27 17:06:24 Folios: 397
Tramite . : 811 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 0020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL 09-04-2006

① SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

② SOLICITANTE (71)	Nombre: **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG** Dirección: Grenzacherstrasse 124 CH-4070 Basilea, Suiza Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza. Lugar de Constitución: Suiza. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	**IDENTIFICACI N** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE** Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39.690.713 TP 53.215
④ INVENTOR(ES) (72)	Nombre: ALBERATI-GIANI, Daniela; JOLIDON, Synese; NARQUIZIAN, Robert; NETTEKOVEN, Matthias, Heinrich; NORCROSS, Roger, David; PINARD, Emmanuel y STALDER, Henri. Dirección: Kirchplatz 4, CH-4800 Zofingen; Stutzhalde 2, CH-4223 Blauen; 4, Rue de Montreux, F-68300 St. Louis; Winkelmatten 9, 79639 Grenzach-Wyhlen; Maetteli 244, CH-4305 Olsberg; 7, Rue de Pujo, F-68480 Linsdorf y St. Johanns-Ring 145, CH-4056 Basel. Nacionalidad o Domicilio: Suiza, Alemania y Francia.	

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/009665 Fecha: 30/08/04

Publicación Internacional No. WO 2005/023260 A1 Fecha: 17/03/05

⑥ Título (54) "DERIVADOS DE 1-(2-AMINO-BENZOL)-PIPERAZINA COMO INHIBIDORES DE LA CAPTACION DE GLICINA PARA EL TRATAMIENTO DE PSICOSIS"

⑦ Clasificación Internacional (51) A61K 31/136
A61K 31/496, 31/445, C07D 295/18, A61P 25/28

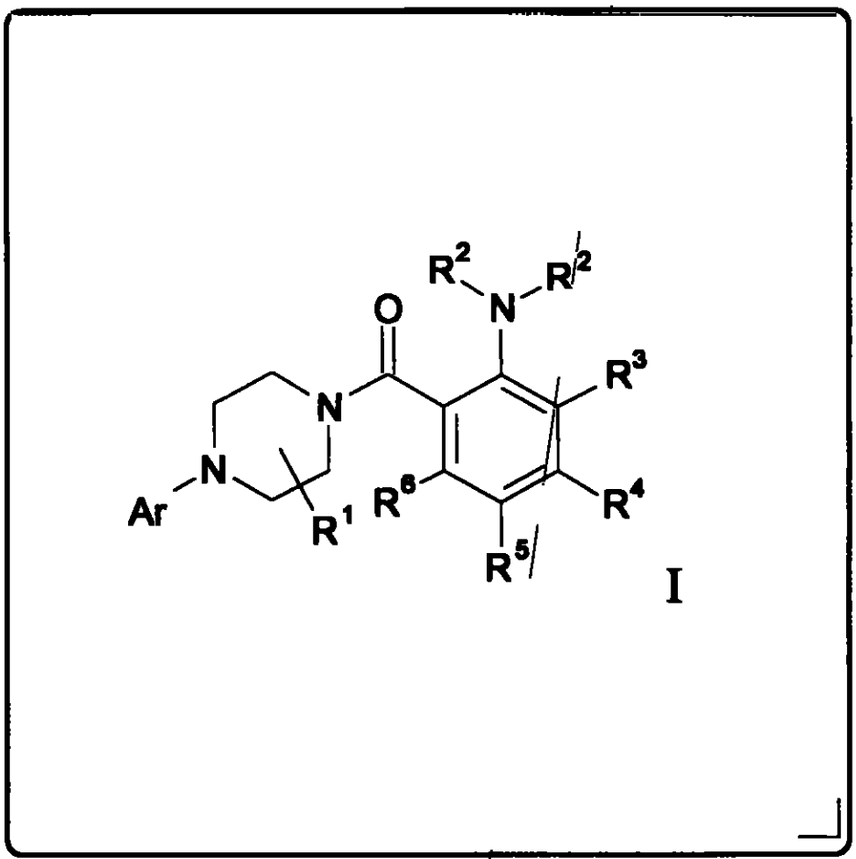
⑧ Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	EP	09/09/03	03019686.9

⑨ Comprobante de Pago No. 06-14.339 **Fecha:** 21-02-2006

(10) ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- [x] Documento de Representación Legal
- [x] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- [ ] Declaraciones
- [ ] Copia de la solicitud internacional (Resumen descripción reivindicaciones dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen descripción reivindicaciones)
- [x] Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad
- [x] Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad
- [ ] De ser el caso copia del contrato de acceso
- [ ] De ser el caso documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- [x] Arte Final 12X12
- [ ] De ser el caso información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- [ ] De ser el caso modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- [x] Otros Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción Publicación con su traducción Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en fase internacional con su traducción y Anexo Explicativo de modificaciones a las reivindicaciones

(11) FIGURA CARACTERISTICA



I

(12) Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C C 39 690 713 T P 53 215

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE NO. _____

2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 06019309 00000000 Folios: 397
Fecha (AMD): 2006-02-27 17:06:24
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NAC1 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 14.339
FECHA : FEBRERO 21 DE 2006

C O N S I G N A C I O N

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	39309442	21/02/2006	13,533,000.00

C O N C E P T O

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL : $	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

2

ANEXO

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

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No.

de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificacion se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

---

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza
   Este documento público
2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster
3. Actuando en calidad de notario público
4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea) 6. el 18 de agosto 2004
7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt
8. bajo el No 8835/13376
9. Sello Cancillería de Estado de la ciudad de Basel (Basilea)
10. Firma Fdo : firma ilegible Ruedi Eggs

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se dejó copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 2 de septiembre 2004

DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CORRESPONDE CON EL ORIGINAL QUE SE TUVO A LA VISTA
8 DIC 2005
PAOLA MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

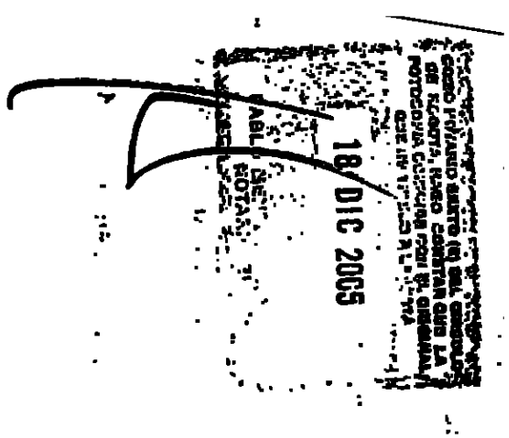
María Mercedes Uricoechea T.
Traductora Juramentada
Resolución 10607/81 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

258651
Maria Urcoecheca
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 SET -3 P 12:12
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.



Los abajo firmados, F.H FFMANN-LA ROCHE AG, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

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

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned, F.H FFMANN-LA ROCHE AG, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland

domiciled at 4070 Basel, Switzerland

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

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

18 DIC 2005

PABLO MENDEZ BARAJAS

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 17th day of August 2005.

F. Hoffmann-La Roche AG

Fridolin Klausner
Holder of procuration

Denise Strebel
Mandatory

6

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Suiza
Basilea (ss

Hoy 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strebel ambos ciudadanos y residentes suizos a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es Titular del poder/mandatario de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Suiza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Suiza, ciudad de Basilea, con fecha 19 Junio 1997. y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORP RATION)

Switzerland
Basel (ss

On this 17th day of August, 2004, personally came Fridolin Klausner and Denise Strebel both Swiss citizens and Swiss residents, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

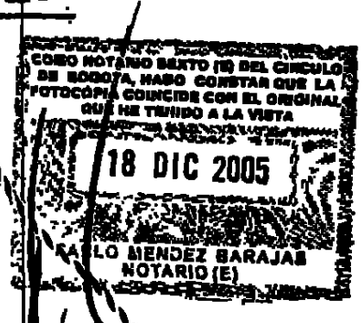
The undersigned Notary Public has seen the articles of incorporation of said Corporation executed at Suiza, ciudad de Basel, under date of 19th day of June 1997, and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of ... two thousand and four)

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel

17.08.2004
2 YFr.
DR. PETER KUSTER

Allg. Prot. - 4 No. 20



OFFICIAL AUTHENTICATION

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by .....

.....

3. in his/her function as .....

4. and certified by the seal of the .....

.....

Certified 18. Aug. 2004

5. in Basel (Bâle) 6. on .....

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt .....

8. No. 2335/13 926

9. Seal/Stamp: 10. Signature:

.....

(Seal/Stamp)

STATE CHANCERY * BASLE-CITY *

CONSUL NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, PARA CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CORRESPONDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.

18 DIC 2005

PABLO SENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

RETIRO FOLIO 8 PARA PUBLICAR.

RETIRO FOLIOS 9 Y 10 PARA TARJETERO.

Industria y Comercio

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS

Royal Technologies S.A.

Item	Expediente No	4GOP309	No de Folio
		No de unidades	√
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	√
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones: contiene orte Sinal

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/009665

A. CLASIFICACION DE MATERIA
IPC 7 A61K 31/496 A61K31/495 C07D295/18 A61P 25/28

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

B. CAMPOS BUSCADOS

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

IPC 7 A61K C07D A61P

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

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

EPO-Interno, WPI Dato, BEILSTEIN Dato, CHEM ABS Dato

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	US 4 244 871 A (KOSARY JUDIT ET AL) Enero 13, 1981 (1981-01-13) citado en la solicitud fórmula I, columna 1 reivindicación 6; ejemplo 6	1-12
X	DATABASE CHEMCATS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; Abril 23, 2003 (2003-04-23), XP002308402 Acceso a la Base de Datos no. 2003: 2142911 CHEMCATS 1-2-2-(dietilamino) etilamino-5-nitrobenzoil-4-(4-metoxifenil)-piperazina CAS-RN: 433700-28-8 resumen & Catálogo: AsInEx Express Gold Collection	1-9, 11

-/-

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

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

* Categorías especiales de documentos citados:

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

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

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

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

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

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

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

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

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional
1 de Diciembre de 2004	28/12/2004

Nombre y dirección de correo de ISA	Funcionario autorizado
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax No. (+31-70) 340-3016	Cortés, J

Forma PCT/ISA/210 (Segunda hoja) (Enero 2004)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/009665

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	DATABASE REGISTRY CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; Junio 6, 2003 (2003-06-06), XP002308481 Acceso a la Base de Datos no. CAS RN: 524034-40-0 1-(4-metoxifenil)-4-2-(4-metil-1-piperazinil)-5-nitrobenzoil-piperazina resumen	1-9, 11
P, X	& DATABASE CHEMCATS CHEMICAL ABSTRACS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; Enero 1, 2004 (2004-01-01), XP002308405 Acceso a la base de datos no. 2003: 2872406 CHEMCATS resumen & Catálogo: Ambinter Stock Screening Collection	1-9, 11
A	WO 99/44596 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV (BE)) Septiembre 10, 1999 (1999-09-10) página 1, párrafo 1 reivindicación 1	1-16
A	EP 0 171 636 A (RAVIZZA SPA (IT)) Febrero 19, 1986 (1986-02-19) reivindicación 1	1-16
A	US 3 933 802 A (CIBA GEIGY CO (US)) Enero 20, 1976 (1976-01-20) fórmula (I), columna 1	1-16
P, X	DATABASE CHEMCATS CHEMICAL ABSTRACS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; Enero 1, 2004 (2004-01-01), XP002308403 Acceso a la Base de Datos no. 2004: 591813 1-(4-metoxifenil)-4-2-4-(metilsulfonil)-1-piperazinil-5-nitrobenzoil-piperazina CAS-RN: 642430-04-4 resumen & Catálogo: Ambinter Stock Screening Collection	1-9, 11
P, X	DATABASE CHEMCATS CHEMICAL ABSTRACS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; Enero 1, 2004 (2004-01-01), XP002308404 Acceso a la Base de Datos no. 2004: 660630 1-(4-metoxifenil)-4-5-nitro-2-(1-piperazinil) benzoil-piperazina CAS-RN 642429-86-5 resumen & Catálogo: Ambinter Screening Library	1-9, 11

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/009665

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda		Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
US 4244871	A	13-01-1981	DE	2611705 A1	22-09-1977
			HU	172949 B	28-01-1979
			AT	348981 B	12-03-1979
			CA	1092111 A1	23-12-1980
			DE	2712023 A1	06-10-1977
			FR	2344531 A1	14-10-1977
			GB	1561243 A	13-02-1980
			JP	52136146 A	14-11-1977
			NL	7702991 A	20-09-1977
			SE	7703068 A	19-09-1977
			AT	180277 A	15-08-1978
			DK	117577 A	19-09-1977
			GR	62566 A1	10-05-1979
WO 9944596	A	10-09-1999	AU	3408999 A	20-09-1999
			BG	104685 A	30-04-2001
			BR	9907951 A	30-01-2001
			CA	2322164 A1	10-09-1999
			CN	1292698 T	25-04-2001
			EE	200000482 A	15-02-2002
			WO	9944596 A2	10-09-1999
			EP	1059922 A2	20-12-2000
			HR	20000523 A1	28-02-2001
			HU	0101048 A2	28-10-2001
			JP	2002505277 T	19-02-2002
			NO	20004431 A	30-10-2000
			PL	343435 A1	13-08-2001
			SK	13082000 A3	12-03-2001
			TR	200002567 T2	21-11-2000
EP 0171636	A	19-02-1986	IT	1176613 B	18-08-1987
			EP	0171636 A1	19-02-1986
			JP	61056167 A	20-03-1986
			US	4940793 A	10-07-1990
US 3933802	A	20-01-1976	AR	205402 A1	30-04-1976
			AU	6939974 A	27-11-1975
			DE	2423847 A1	02-01-1975
			DK	285974 A	20-01-1975
			FR	2231381 A1	27-12-1974
			JP	50019760 A	01-03-1975
			LU	70158 A1	13-04-1976
			NL	7406684 A	02-12-1974
			BE	815553 A1	27-11-1974
			MC	1020 A	28-02-1975
			ZA	7403363 A	28-05-1975

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/009665

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/496 A61K31/495 C07D295/18 A61P25/28

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 A61K C07D A61P

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, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 244 871 A (KOSARY JUDIT ET AL) 13 January 1981 (1981-01-13) cited in the application formula I, column 1 claim 6; example 6	1-12
X	DATABASE CHEMCATS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 23 April 2003 (2003-04-23), XP002308402 Database accession no. 2003: 2142911 CHEMCATS 1-''2-''2-(diethylamino)ethyl!amino!-5-nitr obenzoyl!-4-(4-methoxyphenyl)-piperazine CAS-RN: 433700-28-8 abstract & Catalog: AsInEx Express Gold Collection	1-9,11

-/—

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] 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 (as specified)

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
1 December 2004	28/12/2004

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL- 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Cortés, J

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/009665

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE REGISTRY CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 6 June 2003 (2003-06-06), XP002308481 Database accession no. CAS RN: 524034-40-0 1-(4-methoxyphenyl)-4-'2-(4-methyl-1-piper azinyl)-5-nitrobenzoyl!-piperazine abstract	1-9,11
P,X	& DATABASE CHEMCATS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1 January 2004 (2004-01-01), XP002308405 Database accession no. 2003: 2872406 CHEMCATS abstract & Catalog: Ambinter Stock Screening Collection	1-9,11
A	WO 99/44596 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV (BE)) 10 September 1999 (1999-09-10) page 1, paragraph 1 claim 1	1-16
A	EP 0 171 636 A (RAVIZZA SPA (IT)) 19 February 1986 (1986-02-19) claim 1	1-16
A	US 3 933 802 A (CIBA GEIGY CO (US)) 20 January 1976 (1976-01-20) formula (I), column 1	1-16
P,X	DATABASE CHEMCATS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1 January 2004 (2004-01-01), XP002308403 Database accession no. 2004:591813 1-(4-methoxyphenyl)-4-'2-'4-(methylsulfony l)-1-piperazinyl!-5-nitrobenzoyl!-piperazi ne CAS RN: 642430-04-4 abstract & Catalog: Ambinter Stock Screening Collection	1-9,11
P,X	DATABASE CHEMCATS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1 January 2004 (2004-01-01), XP002308404 Database accession no. 2004:660630 1-(4-methoxyphenyl)-4-'5-nitro-2-(1-pipera zinyl)benzoyl!-Piperazine CAS-RN 642429-86-5 abstract & Catalog: Ambinter Screening Library	1-9,11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2004/009665

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 4244871	A	13-01-1981	DE	2611705 A1	22-09-1977
			HU	172949 B	28-01-1979
			AT	348981 B	12-03-1979
			CA	1092111 A1	23-12-1980
			DE	2712023 A1	06-10-1977
			FR	2344531 A1	14-10-1977
			GB	1561243 A	13-02-1980
			JP	52136146 A	14-11-1977
			NL	7702991 A	20-09-1977
			SE	7703068 A	19-09-1977
			AT	180277 A	15-08-1978
			DK	117577 A	19-09-1977
			GR	62566 A1	10-05-1979
WO 9944596	A	10-09-1999	AU	3408999 A	20-09-1999
			BG	104685 A	30-04-2001
			BR	9907951 A	30-01-2001
			CA	2322164 A1	10-09-1999
			CN	1292698 T	25-04-2001
			EE	200000482 A	15-02-2002
			WO	9944596 A2	10-09-1999
			EP	1059922 A2	20-12-2000
			HR	20000523 A1	28-02-2001
			HU	0101048 A2	28-10-2001
			JP	2002505277 T	19-02-2002
			NO	20004431 A	30-10-2000
			PL	343435 A1	13-08-2001
			SK	13082000 A3	12-03-2001
			TR	200002567 T2	21-11-2000
EP 0171636	A	19-02-1986	IT	1176613 B	18-08-1987
			EP	0171636 A1	19-02-1986
			JP	61056167 A	20-03-1986
			US	4940793 A	10-07-1990
US 3933802	A	20-01-1976	AR	205402 A1	30-04-1976
			AU	6939974 A	27-11-1975
			DE	2423847 A1	02-01-1975
			DK	285974 A	20-01-1975
			FR	2231381 A1	27-12-1974
			JP	50019760 A	01-03-1975
			LU	70158 A1	13-04-1976
			NL	7406684 A	02-12-1974
			BE	815553 A1	27-11-1974
			MC	1020 A	28-02-1975
			ZA	7403363 A	28-05-1975

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación
Marzo 17 de 2005 (17.03.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2005/023260 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: A61K 31/496, 31/495, C07D 295/18, A61P 25/28

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2004/009665

(22) Fecha de Registro Internacional: Agosto 30 de 2004 (30.08.2004)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
03019686.9 Septiembre 9 de 2003 (09.09.2003) EP

(71) Solicitante: (para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventores; e
(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente) ALBERATI-GIANI, Daniela [CH/CH]; Kirchplatz 4, CH-4800 Zofingen (CH). JOLIDON, Synese; [CH/CH]; Stutzhalde 2, CH-4223 Blauen (CH). NARQUIZIAN, Robert; [FR/FR]; 4, Rue de Montreux, F-68300 St. Louis (FR). NETTEKOVEN, Matthias, Heinrich [DE/DE]; Winkelmatten 9, 79639 Grenzach-Wyhlen (DE) NORCROSS, Roger, David [GB/CH]; Alte Saline 20, CH-4310 Rheinfelden (CH). PINARD, Emmanuel [FR/FR]; 7, Rue de Pujo, F-68480 Linsdorf (FR). STALDER, Henri [CH/CH]; St. Johanns-Ring 145, CH-4056 Basel (CH).

(74) Agente: POPPE, Regina; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

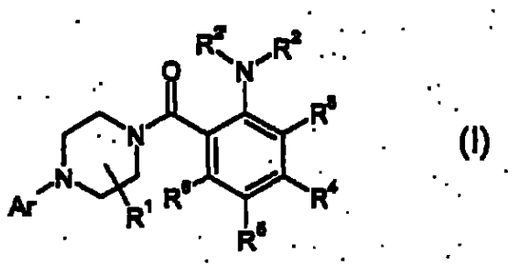
(81) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, 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.

(84) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario para cada tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiatica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Europea (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).

Publicado:
- con reporte de búsqueda internacional

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

(54) Título: "DERIVADOS DE 1-(2-AMINO-BENZOL)-PIPERAZINA COMO INHIBIDORES DE LA CAPTACION DE GLICINA PARA EL TRATAMIENTO DE PSICOSIS"



(I)

(57) Resumen: Un compuesto de fórmula (I) en donde los sustituyentes están descritos en la reivindicación 1 para el tratamiento de psicosis, dolor, disfunción neurodegenerativa en la memoria y aprendizaje, esquizofrenia, demencia y otras enfermedades en que los procesos cognitivos están deteriorados, tales como trastornos de déficit de atención o enfermedad de Alzheimer.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
17 March 2005 (17.03.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/023260 A1

(51) International Patent Classification[7]: A61K 31/496, 31/495, C07D 295/18, A61P 25/28

(21) International Application Number: PCT/EP2004/009665

(22) International Filing Date: 30 August 2004 (30.08.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
03019686.9 9 September 2003 (09.09.2003) EP

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: ALBERATI-GIANI, Daniela [CH/CH]; Kirchplatz 4, CH-4800 Zofingen (CH). JOLIDON, Syvese [CH/CH]; Stutzhalde 2, CH-4223 Blauen (CH). NARQUIZIAN, Robert [FR/FR]; 4 Rue de Montreux, F-68300 St. Louis (FR). NETTEKOVEN, Matthias, Heinrich [DE/DE]; Winkelmatten 9, 79639 Grenzach-Wyhlen (DE). NORCROSS, Roger, David [GB/CH]; Alte Saline 20, CH-4310 Rheinfelden (CH). PINARD, Emmanuel [FR/FR]; 7, rue de Pujo, F-68480 Linsdorf (FR). STALDER, Henri [CH/CH]; St. Johanns-Ring 145, CH-4056 Basel (CH).

(74) Agent: POPPE, Regina; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, 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.

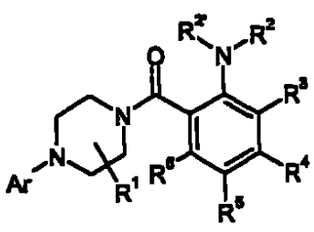
(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, 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:
— *with international search 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 2005/023260 A1

(54) Title: 1- (2-AMINO-BENZOL) -PIPERAZINE DERIVATIVES AS GLYCINE UPTAKE INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF PSYCHOSES



(I)

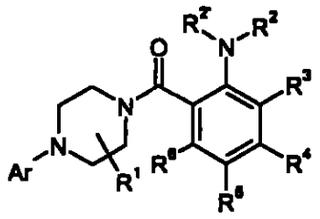
(57) Abstract: A compound of formula (I) wherein the substituents are described in claim 1 for the treatment of psychoses, pain, neurodegenerative disfunction in memory and learning, schizophrenia, dementia and other diseases in which cognitive processes are impaired, such as attention deficit disorders or Alzheimer's disease.

CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE INTERNACIONAL CON SU TRADUCCION

17

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula



I

en donde

Ar es arilo sin sustituir o sustituido o heteroarilo de 6 miembros, conteniendo uno, dos o tres átomos de nitrógeno, y en donde el arilo y los grupos heteroarilo están sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en hidroxilo, halógeno, NO_2, CN, (C_1-C_6)-alquilo, (C_1-C_6)-alquilo sustituido por halógeno, (C_1-C_6)-alcoxilo, (C_1-C_6)-alcoxilo sustituido por halógeno, NR^7R^8, $C(O)R^9$ o SO_2R^{10};

R^1 es hidrógeno o (C_1-C_6)-alquilo;

R^2 y $R^{2'}$ son independientemente el uno del otro hidrógeno, $(CR_2)_n$-hidroxilo para que R sea hidrógeno o (C_1-C_6)-alquilo, o son (C_1-C_6)-alquilo, (C_2-C_6)-alquenilo, (C_1-C_6)-alquilo sustituido por halógeno, $(CH_2)_n-(C_3-C_6)$-cicloalquilo, $(CH_2)_n$-heterocicloalquilo, $(CH_2)_n-O-(C_1-C_6)$-alquilo o $(CH_2)_n$-arilo o

R^2 y $R^{2'}$ forman juntamente con el átomo N al que están unidos un anillo heterocicloalquilo, opcionalmente conteniendo además del átomo N otro heteroátomo más, seleccionados del grupo consistente en N, S ó O, cuyos anillos están sin sustituir o sustituidos por $(CH_2)_n$-

20

hidroxilo, (C_1-C_6)-alquilo, (C_1-C_6)-alcoxilo, $(CH_2)_n$-O-(C_1-C_6)-alquilo, o forman juntamente con el átomo N un grupo heteroarilo de 5 miembros, opcionalmente conteniendo además del átomo N uno, dos o tres átomos adicionales de nitrógeno y en donde el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido por (C_1-C_6)-alquilo;

R^3, R^4 y R^5 son independientemente el uno del otro hidrógeno, halógeno, (C_1-C_6)-alquilo o (C_1-C_6)-alcoxilo;

R^5 es NO_2, CN, $C(O)R^9$, S-(C_1-C_6)-alquilo, SO_2R^{10} o es $NR^{11}R^{12}$;

R^7 y R^8 son independientemente el uno del otro hidrógeno, $(CH_2)_n$-(C_3-C_6)-cicloalquilo o (C_1-C_6)-alquilo, o forman juntamente con el átomo N al que están unidos un anillo heterocicloalquilo, opcionalmente conteniendo además del átomo N otro heteroátomo más, seleccionados del grupo consistente en N, S ó O;

R^9 es hidroxilo, (C_1-C_6)-alquilo, (C_3-C_6)-cicloalquilo, (C_1-C_6)-alcoxilo o NR^7R^8;

R^{10} es (C_1-C_6)-alquilo, $(CH_2)_n$-(C_3-C_6)-cicloalquilo o NR^7R^8;

R^{11} y R^{12} son independientemente el uno del otro hidrógeno, $C(O)$-(C_1-C_6)-alquilo, SO_2-(C_1-C_6)-alquilo, o forman juntamente con el átomo N un grupo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente conteniendo además del átomo N uno, dos o tres átomos de nitrógeno y en donde el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido por halógeno, (C_1-C_6)-alquilo o $(CH_2)_n(C_3-C_6)$-cicloalquilo;

n es 0, 1 o 2;

y a sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los mismos,

con la condición de que

1-[5-(aminosulfonil)-2-(4-morfolinil)benzoil]-4-fenil-piperazina,

1-(4-metoxifenil)-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-4-[2-nitro-4-(trifluorometil)fenil]-piperazina,

1-(4-metoxifenil)-4-[5-nitro-2-(1-pirrolidinil)benzoil]-piperazina,

1-[2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]-5-nitrobenzoil]-4-(4-metoxifenil)-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-piperidinil)benzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-pirrolidinil)benzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-piperidinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-piperazinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

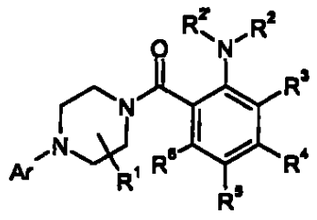
1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[5-[[metil(fenilmetil)amino]sulfonil]-2-(4-morfolinil)benzoil]-4-(4-nitrofenil)-piperazina y

1-(4-acetil-2-fluorofenil)-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]- piperazina,

se excluyen.

2. Unos compuestos de fórmula



I'

en donde

Ar es arilo sin sustituir o sustituido o heteroarilo de 6 miembros, conteniendo uno, dos o tres átomos de nitrógeno, y en donde el arilo y los grupos heteroarilo están sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en hidroxilo, halógeno, NO_2, CN, (C_1-C_6)-alquilo, (C_1-C_6)-alquilo sustituido por halógeno, (C_1-C_6)-alcoxilo, (C_1-C_6)-alcoxilo sustituido por halógeno, NR^7R^8, $C(O)R^9$ o SO_2R^{10};

R^1 es hidrógeno o (C_1-C_6)-alquilo;

R^2 y $R^{2'}$ son independientemente el uno del otro hidrógeno, hidroxilo, (C_1-C_6)-alquilo, (C_3-C_6)-alquenilo, (C_2-C_6)-alquilo sustituido por halógeno, (C_3-C_6)-cicloalquilo, heterocicloalquilo, (C_1-C_6)-alquil-(C_3-C_6)-cicloalquilo, (C_1-C_6)-alquil-heterocicloalquilo, (C_1-C_6)-alquil-$C(O)$-R^9, (C_1-C_6)-alquil-CN, (C_2-C_6)-alquil-O-R^{13}, (C_2-C_6)-alquil-NR^7R^8, arilo o heteroarilo de 6 miembros conteniendo uno, dos o tres átomos de nitrógeno, (C_1-C_6)-alquil-arilo o (C_1-C_6)-alquil heteroarilo de 5 o 6 miembros conteniendo uno, dos o tres heteroátomos, seleccionados del grupo consistente en oxígeno, azufre o nitrógeno, en donde arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos por uno o

más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en hidroxilo, halógeno, (C_1-C_6)-alquilo o (C_1-C_6)-alcoxilo; o R^2 y $R^{2'}$ forman juntamente con el átomo N al que están unidos un anillo heterocicloalquilo, opcionalmente conteniendo además del átomo N otro heteroátomo más, seleccionados del grupo consistente en N, S ó O, cuyos anillos están sin sustituir o sustituidos por hidroxilo, (C_1-C_6)-alquilo, (C_1-C_6)-alcoxilo, (C_1-C_6)-alquil-O-R^{13}, o forman juntamente con el átomo N un grupo heteroarilo de 5 miembros, opcionalmente conteniendo además del átomo N uno, dos o tres átomos adicionales de nitrógeno y en donde el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido por halógeno, (C_1-C_6)-alquilo, (C_1-C_6)-alquilo sustituido por halógeno o (C_3-C_6)-cicloalquilo;

R^3, R^4 y R^6 son independientemente el uno del otro hidrógeno, hidroxilo, halógeno, CN, (C_1-C_6)-alquilo, (C_1-C_6)-alcoxilo o NR^7R^8;

R^5 es NO_2, CN, $C(O)R^9$, S-(C_1-C_6)-alquilo, SO_2R^{10} o es $NR^{11}R^{12}$;

R^7 y R^8 son independientemente el uno del otro hidrógeno, (C_1-C_6)-alquil-(C_3-C_6)-cicloalquilo, (C_1-C_6)-alquilo, o (C_3-C_6)-cicloalquilo, o forman juntamente con el átomo N al que están unidos un anillo heterocicloalquilo, opcionalmente conteniendo además del átomo N otro heteroátomo más, seleccionados del grupo consistente en N, S ó O;

R^9 es hidroxilo, (C_1-C_6)-alquilo, (C_3-C_6)-cicloalquilo, (C_1-C_6)-alcoxilo o NR^7R^8;

R^{10} es (C_1-C_6)-alquilo, (C_3-C_6)-cicloalquilo, (C_1-C_6)-alquil-(C_3-C_6)-cicloalquilo o NR^7R^8;

R^{11} y R^{12} son independientemente el uno del otro hidrógeno, C(O)-(C_1-C_6)-alquilo, SO_2-(C_1-C_6)-alquilo, o forman juntamente con el átomo N un grupo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente conteniendo además del átomo N uno, dos o tres átomos de nitrógeno y en donde el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido por halógeno, (C_1-C_6)-alquilo, (C_1-C_6)-alquilo sustituido por halógeno o (C_3-C_6)-cicloalquilo;

R^{13} es hidrógeno, (C_1-C_6)-alquilo o (C_3-C_6)-cicloalquilo; y sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables de las mismas,

con la condición de que

1-[5-(aminosulfonil)-2-(4-morfolinil)benzoil]-4-fenil-piperazina,

1-(4-metoxifenil)-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-4-[2-nitro-4-(trifluorometil)fenil]-piperazina,

1-(4-metoxifenil)-4-[5-nitro-2-(1-pirrolidinil)benzoil]-piperazina,

1-[2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]-5-nitrobenzoil]-4-(4-metoxifenil)-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-piperidinil)benzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-pirrolidinil)benzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-piperidinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-piperazinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

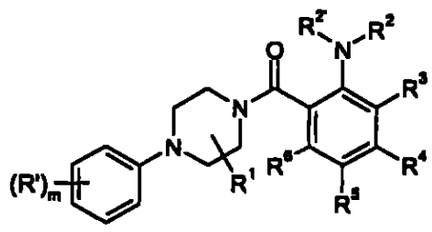
1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[5-[[metil(fenilmetil)amino]sulfonil]-2-(4-morfolinil)benzoil]-4-(4-nitrofenil)-piperazina y

1-(4-acetil-2-fluorofenil)-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

se excluyen.

3. Un compuesto de fórmula I-1 de acuerdo con la reivindicación 1



I-1

en donde

R' es hidroxilo, halógeno, NO_2, CN, (C_1-C_6)-alquilo, (C_1-C_6)-alquilo sustituido por halógeno, (C_1-C_6)-alcoxilo, (C_1-C_6)-alcoxilo sustituido por halógeno, NR^7R^8, $C(O)R^9$ o SO_2R^{10};

m es 0, 1, 2 o 3;

R^1 es hidrógeno o (C_1-C_6)-alquilo;

R^2 y $R^{2'}$ son independientemente el uno del otro hidrógeno, $(CR_2)_n$-hidroxilo para que R sea hidrógeno o $C_1-C_6)$-alquilo, o son (C_1-C_6)-alquilo, (C_2-C_6)-alquenilo, $(C_1-$

C_6)-alquilo sustituido por halógeno, $(CH_2)_n$-(C_3-C_6)-cicloalquilo, $(CH_2)_n$-heterocicloalquilo, $(CH_2)_n$-O-(C_1-C_6)-alquilo o $(CH_2)_n$-arilo;

R^3, R^4 y R^6 son independientemente el uno del otro hidrógeno, halógeno, (C_1-C_6)-alquilo o (C_1-C_6)-alcoxilo;

R^5 es NO_2, CN, $C(O)R^9$, S-(C_1-C_6)-alquilo, SO_2R^{10} o es $NR^{11}R^{12}$;

R^7 y R^8 son independientemente el uno del otro hidrógeno, $(CH_2)_n$-(C_3-C_6)-cicloalquilo o (C_1-C_6)-alquilo, o forman juntamente con el átomo N al que están unidos un anillo heterocicloalquilo, opcionalmente conteniendo además del átomo N otro heteroátomo más, seleccionados del grupo consistente en N, S ó O;

R^9 es hidroxilo, (C_1-C_6)-alquilo, (C_3-C_6)-cicloalquilo, (C_1-C_6)-alcoxilo o NR^7R^8;

R^{10} es (C_1-C_6)-alquilo, $(CH_2)_n$-(C_3-C_6)-cicloalquilo o NR^7R^8;

R^{11} y R^{12} son independientemente el uno del otro hidrógeno, C(O)-(C_1-C_6)-alquilo, SO_2-(C_1-C_6)-alquilo, o forman juntamente con el átomo N un grupo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente conteniendo además del átomo N uno, dos o tres átomos de nitrógeno y en donde el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido por halógeno, (C_1-C_6)-alquilo o $(CH_2)_n$(C_3-C_6)-cicloalquilo;

n es 0, 1 o 2;

y a sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los mismos.

4. Un compuesto de fórmula I-1 de acuerdo con la reivindicación 3, cuyos compuestos son

1-(4-{4-[2-(ciclopropilmetil-amino)-5-nitro-benzoil]-

piperazin-1-il}-3-fluoro-fenil)-etanona,

1-{4-[4-(2-ciclohexilamino-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona,

1-{4-[4-(2-dietilamino-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona,

1-{3-fluoro-4-[4-(2-isobutilamino-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona,

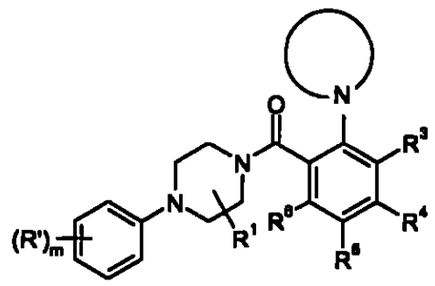
1-{4-[4-(2-ciclobutilamino-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona,

1-{4-[4-(2-ciclobutilamino-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona,

1-{4-[4-(2-ciclopentilamino-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona o

1-(4-{4-[2-(alil-metil-amino)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-3-fluoro-fenil)-etanona.

5. Un compuesto de fórmula I-2 de acuerdo con la reivindicación 1



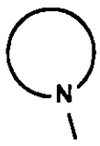
I-2

en donde

R' es hidroxilo, halógeno, NO_2, CN, (C_1-C_6)-alquilo, (C_1-C_6)-alquilo sustituido por halógeno, (C_1-C_6)-alcoxilo, (C_1-C_6)-alcoxilo sustituido por halógeno, NR^7R^8, $C(O)R^9$ o SO_2R^{10};

m es 0, 1, 2 o 3;

R^1 es hidrógeno o (C_1-C_6)-alquilo;



es un anillo heterocicloalquilo, opcionalmente conteniendo además del átomo N otro heteroátomo más, seleccionados del grupo consistente en N, S ó O, cuyos anillos están sin sustituir o sustituidos por $(CH_2)_n$-hidroxilo, (C_1-C_6)-alquilo, (C_1-C_6)-alcoxilo, $(CH_2)_n$-O-(C_1-C_6)-alquilo, o forman juntamente con el átomo N un grupo heteroarilo de 5 miembros, conteniendo opcionalmente además del átomo N uno, dos o tres átomos adicionales de nitrógeno y en donde el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido por (C_1-C_6)-alquilo;

R^3, R^4 y R^6 son independientemente el uno del otro hidrógeno, halógeno, (C_1-C_6)-alquilo o (C_1-C_6)-alcoxilo;

R^5 es NO_2, CN, $C(O)R^9$, S-(C_1-C_6)-alquilo, SO_2R^{10} o es $NR^{11}R^{12}$;

R^7 y R^8 son independientemente el uno del otro hidrógeno, $(CH_2)_n$-(C_3-C_6)-cicloalquilo o (C_1-C_6)-alquilo, o forman juntamente con el átomo N al que están unidos un anillo heterocicloalquilo, opcionalmente conteniendo además del átomo N otro heteroátomo más, seleccionados del grupo consistente en N, S ó O;

R^9 es hidroxilo, (C_1-C_6)-alquilo, (C_3-C_6)-cicloalquilo, (C_1-C_6)-alcoxilo o NR^7R^8;

R^{10} es (C_1-C_6)-alquilo, $(CH_2)_n$-(C_3-C_6)-cicloalquilo o NR^7R^8;

R^{11} y R^{12} son independientemente el uno del otro hidrógeno, $C(O)$-(C_1-C_6)-alquilo, SO_2-(C_1-C_6)-alquilo, o forman jun-

tamente con el átomo N un grupo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente conteniendo además del átomo N uno, dos o tres átomos de nitrógeno y en donde el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido por halógeno, (C_1-C_6)-alquilo o $(CH_2)_n(C_3-C_6)$-cicloalquilo;

n es 0, 1 o 2;

y a sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los mismos.

6. Un compuesto de fórmula I-2 de acuerdo con la reivindicación 5, cuyos compuestos son

1-{4-[4-(2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona,

1-{3-fluoro-4-[4-(5-nitro-2-pirrolidin-1-il-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona,

1-{3-fluoro-4-[4-(5-nitro-2-piperidin-1-il-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona,

1-{4-[4-(2-azepan-1-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona,

1-(3-fluoro-4-{4-[2-(2-metil-piperidin-1-il)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona,

1-(3-fluoro-4-{4-[2-(4-metil-piperidin-1-il)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona,

1-(3-fluoro-4-{4-[2-(3-metil-piperidin-1-il)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona,

1-(3-fluoro-4-{4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona,

1-(4-{4-[2-(2,5-dihidro-pirrol-1-il)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-3-fluoro-fenil)-etanona,

1-{3-fluoro-4-[4-(5-nitro-2-tiomorfolin-4-il-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona,

1-(3-fluoro-4-{4-[2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona,

1-{4-[4-(2-azepan-1-il-5-metanosulfanil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona,

1-{3-fluoro-4-[4-(5-metanosulfanil-2-pirrolidin-1-il-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona,

N-metil-4-pirrolidin-1-il-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-bencenosulfonamida,

N-metil-4-morfolin-4-il-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-bencenosulfonamida,

3-[4-(4-acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-pirrolidin-1-il-bencenosulfonamida,

1-(3-fluoro-4-{4-[2-(3-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona,

2-[4-(2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-5-trifluorometil-benzonitrilo,

3-fluoro-4-[4-(5-metanosulfanil-2-piperidin-1-il-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,

2-fluoro-4-[4-(5-metanosulfanil-2-piperidin-1-il-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,

[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-(5-metanosulfanil-2-piperidin-1-il-fenil)-metanona,

[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-(5-metanosulfanil-2-piperidin-1-il-fenil)-metanona,

3-[4-(4-ciano-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-pirrolidin-1-il-bencenosulfonamida,

3-[4-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-pirrolidin-1-il-bencenosulfonamida,

3-[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-pirrolidin-1-il-bencenosulfonamida,

3-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-pirrolidin-1-il-bencenosulfonamida,

3-[4-(4-acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-piperidin-1-il-bencenosulfonamida,

3-[4-(4-ciano-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-piperidin-1-il-bencenosulfonamida,

3-[4-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-piperidin-1-il-bencenosulfonamida,

3-[4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-piperidin-1-il-bencenosulfonamida,

N-metil-4-piperidin-1-il-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-bencenosulfonamida,

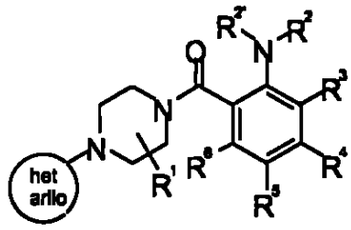
3-[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-piperidin-1-il-bencenosulfonamida,

3-[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-piperidin-1-il-bencenosulfonamida,

3-[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-morfolin-4-il-bencenosulfonamida o

3-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-morfolin-4-il-bencenosulfonamida.

7. Un compuesto de fórmula I-3 de acuerdo con la reivindicación 1



I-3

en donde

hetarilo es un heteroarilo de 6 miembros, conteniendo uno, dos o tres átomos de nitrógeno, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en hidroxilo, halógeno, NO_2, CN, $(C_1$-$C_6)$-alquilo, $(C_1$-$C_6)$-alquilo sustituido por halógeno, $(C_1$-$C_6)$-alcoxilo, $(C_1$-$C_6)$-alcoxilo sustituido por halógeno, NR^7R^8, $C(O)R^9$ o SO_2R^{10};

R^1 es hidrógeno o $(C_1$-$C_6)$-alquilo;

R^2 y $R^{2'}$ son independientemente el uno del otro hidrógeno, $(CR_2)_n$-hidroxilo para que R sea hidrógeno o C_1-$C_6)$-alquilo, o son $(C_1$-$C_6)$-alquilo, $(C_2$-$C_6)$-alquenilo, $(C_1$-$C_6)$-alquilo sustituido por halógeno, $(CH_2)_n$-$(C_3$-$C_6)$-cicloalquilo, $(CH_2)_n$-heterocicloalquilo, $(CH_2)_n$-O-$(C_1$-$C_6)$-alquilo o $(CH_2)_n$-arilo o

R^3, R^4 y R^6 son independientemente el uno del otro hidrógeno, halógeno, $(C_1$-$C_6)$-alquilo o $(C_1$-$C_6)$-alcoxilo;

R^5 es NO_2, CN, $C(O)R^9$, S-$(C_1$-$C_6)$-alquilo, SO_2R^{10} o es $NR^{11}R^{12}$;

R^7 y R^8 son independientemente el uno del otro hidrógeno, $(CH_2)_n$-$(C_3$-$C_6)$-cicloalquilo o $(C_1$-$C_6)$-alquilo, o forman juntamente con el átomo N al que están unidos un anillo heterocicloalquilo, opcionalmente conteniendo ade-

más del átomo N otro heteroátomo más, seleccionados del grupo consistente en N, S ó O;

R^9 es hidroxilo, (C_1-C_6)-alquilo, (C_3-C_6)-cicloalquilo, (C_1-C_6)-alcoxilo o NR^7R^8;

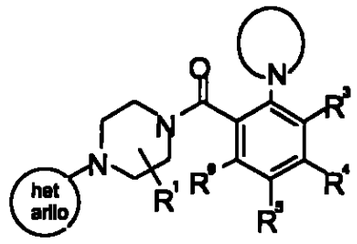
R^{10} es (C_1-C_6)-alquilo, $(CH_2)_n-(C_3-C_6)$-cicloalquilo o NR^7R^8;

R^{11} y R^{12} son independientemente el uno del otro hidrógeno, $C(O)-(C_1-C_6)$-alquilo, $SO_2-(C_1-C_6)$-alquilo, o forman juntamente con el átomo N un grupo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente conteniendo además del átomo N uno, dos o tres átomos de nitrógeno y en donde el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido por halógeno, (C_1-C_6)-alquilo o $(CH_2)_n(C_3-C_6)$-cicloalquilo;

n es 0, 1 o 2;

y a sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los mismos.

8. Un compuesto de fórmula I-4 de acuerdo con la reivindicación 1



I-4

en donde

hetarilo es un heteroarilo de 6 miembros, conteniendo uno, dos o tres átomos de nitrógeno, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en hidroxilo, halógeno, NO_2, CN, (C_1-C_6)-alquilo, (C_1-C_6)-alquilo sustituido por halógeno,

(C_1-C_6)-alcoxilo, (C_1-C_6)-alcoxilo sustituido por halógeno, NR^7R^8, $C(O)R^9$ o SO_2R^{10};

R^1 es hidrógeno o (C_1-C_6)-alquilo;



es un anillo heterocicloalquilo, opcionalmente conteniendo además del átomo N otro heteroátomo más, seleccionados del grupo consistente en N, S ó O, cuyos anillos están sin sustituir o sustituidos por $(CH_2)_n$-hidroxilo, (C_1-C_6)-alquilo, (C_1-C_6)-alcoxilo, $(CH_2)_n$-O-(C_1-C_6)-alquilo, o forman juntamente con el átomo N un grupo heteroarilo de 5 miembros, opcionalmente conteniendo además del átomo N uno, dos o tres átomos adicionales de nitrógeno y en donde el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido por (C_1-C_6)-alquilo;

R^3, R^4 y R^6 son independientemente el uno del otro hidrógeno, halógeno, (C_1-C_6)-alquilo o (C_1-C_6)-alcoxilo;

R^5 es NO_2, CN, $C(O)R^9$, S-(C_1-C_6)-alquilo, SO_2R^{10} o es $NR^{11}R^{12}$;

R^7 y R^8 son independientemente el uno del otro hidrógeno, $(CH_2)_n$-(C_3-C_6)-cicloalquilo o (C_1-C_6)-alquilo, o forman juntamente con el átomo N al que están unidos un anillo heterocicloalquilo, opcionalmente conteniendo además del átomo N otro heteroátomo más, seleccionados del grupo consistente en N, S ó O;

R^9 es hidroxilo, (C_1-C_6)-alquilo, (C_3-C_6)-cicloalquilo, (C_1-C_6)-alcoxilo o NR^7R^8;

R^{10} es (C_1-C_6)-alquilo, $(CH_2)_n$-(C_3-C_6)-cicloalquilo o NR^7R^8;

R^{11} y R^{12} son independientemente el uno del otro hidrógeno, $C(O)$-(C_1-C_6)-alquilo, SO_2-(C_1-C_6)-alquilo, o forman jun-

tamente con el átomo N un grupo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente conteniendo además del átomo N uno, dos o tres átomos de nitrógeno y en donde el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido por halógeno, (C_1-C_6)-alquilo o $(CH_2)_n(C_3-C_6)$-cicloalquilo;

n es 0, 1 o 2;

y a sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los mismos.

9. Un compuesto de fórmula I-4 de acuerdo con la reivindicación 8, cuyos compuestos son

3-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-morfolin-4-il-bencenosulfonamida

(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona

[4-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona

6-[4-(2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-nicotinonitrilo

[4-(3-cloro-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona

(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona

(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-[4-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona

[4-(5-bromo-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona

[4-(6-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona

(5-metanosulfanil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(2-trifluorometil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-metanona

(5-metanosulfanil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(6-trifluorometil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-metanona

(5-metanosulfanil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona

6-[4-(5-metanosulfanil-2-morfolin-4-il-benzoil)-piperazin-1-il]-nicotinonitrilo

(5-metanosulfanil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona

[4-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(5-metanosulfanil-2-morfolin-4-il-fenil)-metanona

[4-(5-cloro-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(5-metanosulfanil-2-morfolin-4-il-fenil)-metanona

(5-metanosulfanil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-piperazin-1-il]-metanona

[4-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(5-metanosulfanil-2-morfolin-4-il-fenil)-metanona

(5-metanosulfanil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(6-metil-piridin-3-il)-piperazin-1-il]-metanona

(5-metanosulfanil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(5-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona

(5-metanosulfanil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona

(5-metanosulfanil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona

(5-metanosulfanil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-piperazin-1-il]-metanona

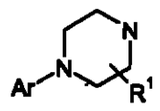
(5-metanosulfanil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(6-trifluorometil-piridazin-3-il)-piperazin-1-il]-metanona

[4-(4-dimetilamino-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazin-1-il]-(5-metanosulfanil-2-morfolin-4-il-fenil)-metanona o

(5-metanosulfanil-2-morfolin-4-il-fenil)-(5'-trifluorometil-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il)-metanona.

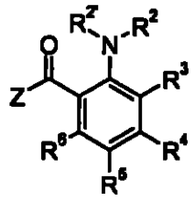
10. Procesos para la preparación de compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, cuyo proceso comprende

a) reaccionar un compuesto de fórmula



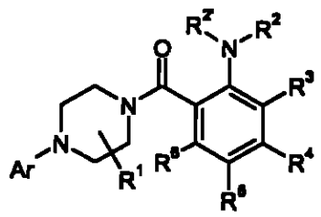
II

con un compuesto de fórmula



III

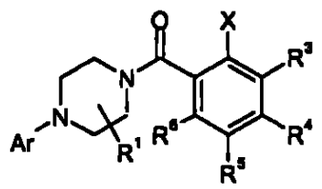
a un compuesto de fórmula



I

en donde Z es OH o halógeno y los otros sustituyentes son como se define en la reivindacación 1, o

b) reaccionar un compuesto de fórmula

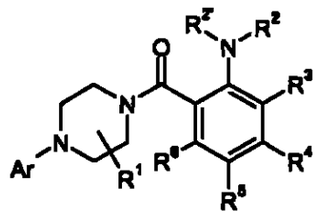


V

con un compuesto de fórmula

$R^2R^{2'}NH$

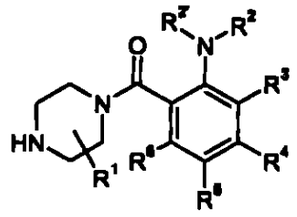
a un compuesto de fórmula



I

en donde X es halógeno y los otros sustituyentes son como se definen en la reivindicación 1,

c) reaccionar un compuesto de fórmula

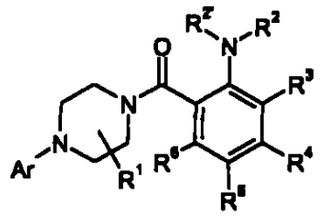


VII

con un compuesto de fórmula

ArX

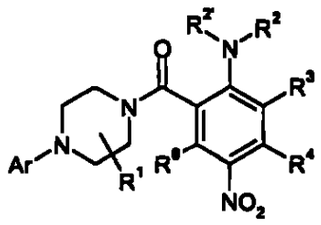
a un compuesto de fórmula



I

en donde X es halógeno y los otros sustituyentes son como se definen en la reivindicación 1,

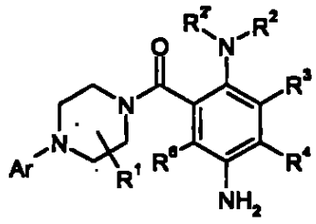
c) reaccionar un compuesto de fórmula



IA

con hidrógeno sobre Pd/C

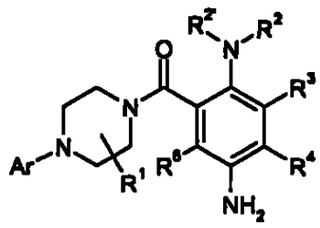
a un compuesto de fórmula



IB

en donde los sustituyentes son como se definen en la reivindicación 1,

d) reaccionar un compuesto de fórmula

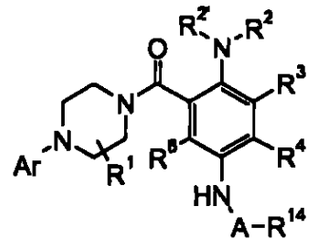


IB

con un compuesto de fórmula

$R^{14}AX$

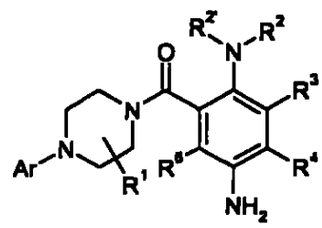
a un compuesto de fórmula



IC

en donde X es halógeno, A es -C(O)- o $-SO_2-$, R^{14} es (C_1-C_6)-alquilo y los otros sustituyentes son como se definen en la reivindicación 1,

e) reaccionar un compuesto de fórmula

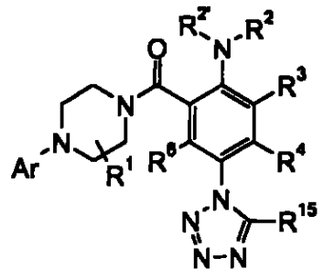


IB

con un compuesto de fórmula

$$R^{15}C(OEt)_3$$

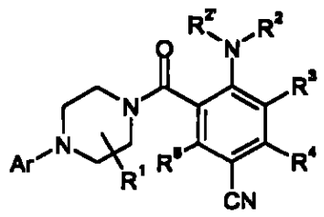
a un compuesto de fórmula



ID

en donde R^{15} es hidrógeno, halógeno, (C_1-C_6)-alquilo, (C_1-C_6)-alquilo sustituido por halógeno o (C_3-C_6)-cicloalquilo y los otros sustituyentes son como se definen en la reivindicación 1,

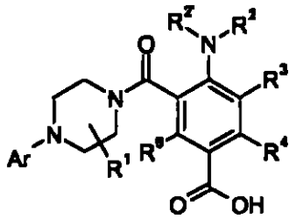
f) reaccionar un compuesto de fórmula



IE

con una base

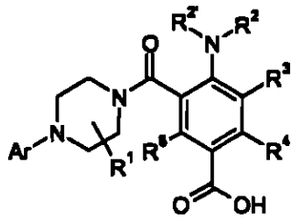
a un compuesto de fórmula



IF

en donde los sustituyentes son como se definen en la reivindicación 1,

g) reaccionar un compuesto de fórmula



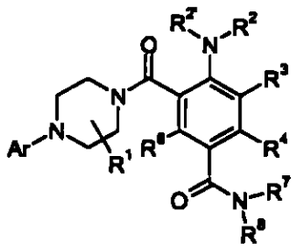
IF

con un compuesto de fórmula

R^7R^8NH

un compuesto de fórmula

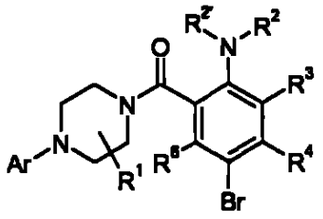
a



IG

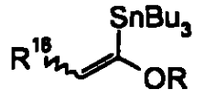
en donde los sustituyentes son como se definen en la reivindicación 1,

h) reaccionar un compuesto de fórmula



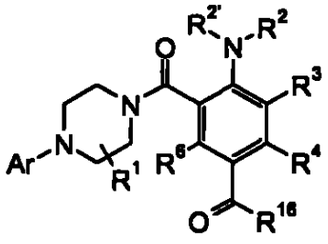
X

con un compuesto de fórmula



XI

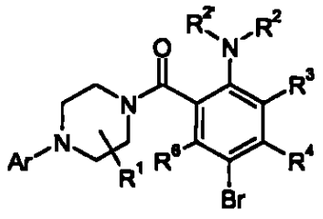
a un compuesto de fórmula



IH

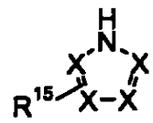
en donde R es (C_1-C_6)-alquilo, R^{16} es (C_1-C_6)-alquilo o (C_3-C_6)-cicloalquilo y los otros sustituyentes son como se definen en la reivindicación 1,

j) reaccionar un compuesto de fórmula



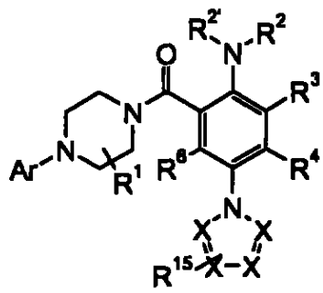
X

con un compuesto de fórmula



XII

to un compuesto de fórmula



I I

en donde X es CH o N y el anillo heteroarilo es seleccionados del grupo consistente en imidazol, pirazol o triazol, R^{15} es hidrógeno, halógeno, (C_1-C_6)-alquilo, (C_1-C_6)-alquilo sustituido por halógeno o (C_3-C_6)-cicloalquilo y los otros sustituyentes son como se definen en la reivindicación 1, y

si se desea, convertir el compuestos obtenido en sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, preparado en cualquier momento por un proceso como se reivindica en la reivindicación 10 o por un método equivalente.

12. Un medicamento conteniendo uno o más compuestos como se reivindica en la reivindicación 1 o conteniendo

1-[5-(aminosulfonil)-2-(4-morfolinil)benzoil]-4-fenil-piperazina,

1-(4-metoxifenil)-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-4-[2-nitro-4-(trifluorometil)fenil]-piperazina,

1-(4-metoxifenil)-4-[5-nitro-2-(1-pirrolidinil)benzoil]-piperazina,

1-[2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]-5-nitrobenzoil]-4-(4-metoxifenil)-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-piperidinil)benzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-pirrolidinil)benzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-piperidinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-piperazinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[5-[[metil(fenilmetil)amino]sulfonil]-2-(4-morfolinil)benzoil]-4-(4-nitrofenil)-piperazina,

1-(4-acetil-2-fluorofenil)-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]- piperazina,

1-{4-[4-(2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona y

[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona.

y excipientes farmacéuticamente aceptables.

13. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 12 para el tratamiento de enfermedades basadas en el inhibidor de entrada de glicina.

14. Un medicamento de acuerdo con las reivindicaciones 12 y 13, en donde las enfermedades son psicosis, dolor, disfunción en la memoria y el aprendizaje, esquizofrenia, demencia y otras enfermedades en que los procesos cognitivos están deteriorados, tales como trastornos de déficit de la atención o enfermedad de Alzheimer.

15. El uso de un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 y de

1-[5-(aminosulfonil)-2-(4-morfolinil)benzoil]-4-fenil-piperazina,

1-(4-metoxifenil)-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-4-[2-nitro-4-(trifluorometil)fenil]-piperazina,

1-(4-metoxifenil)-4-[5-nitro-2-(1-pirrolidinil)benzoil]-piperazina,

1-[2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]-5-nitrobenzoil]-4-(4-metoxifenil)-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-piperidinil)benzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-pirrolidinil)benzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-piperidinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-piperazinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[5-[[metil(fenilmetil)amino]sulfonil]-2-(4-morfolinil)benzoil]-4-(4-nitrofenil)-piperazina,

1-(4-acetil-2-fluorofenil)-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]- piperazina,

1-{4-[4-(2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona y

[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona

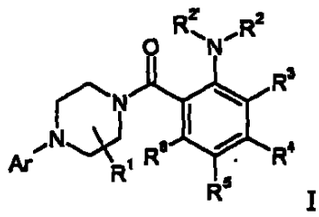
para la elaboración de medicamentos para el tratamiento de psicosis, dolor, disfunción neurodegenerativa en la memoria y aprendizaje, esquizofrenia, demencia y otras enfermedades en que los procesos cognitivos están deteriorados, tales como trastornos de déficit de atención o enfermedad de Alzheimer.

16. La invención tal como se ha descrito hasta aquí.

***

Claims

1. A compound of formula



I

wherein

Ar is unsubstituted or substituted aryl or 6-membered heteroaryl, containing one, two or three nitrogen atoms, and wherein the aryl and the heteroaryl groups are substituted by one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, halogen, NO_2, CN, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-alkyl substituted by halogen, (C_1-C_6)-alkoxy, (C_1-C_6)-alkoxy substituted by halogen, NR^7R^8, $C(O)R^9$ or SO_2R^{10};

R^1 is hydrogen or (C_1-C_6)-alkyl;

R^2 and $R^{2'}$ are independently from each other hydrogen, $(CR_2)_n$-hydroxy for R being hydrogen or $C_1-C_6)$-alkyl, or are (C_1-C_6)-alkyl, (C_2-C_6)-alkenyl, (C_1-C_6)-alkyl substituted by halogen, $(CH_2)_n$-(C_3-C_6)-cycloalkyl, $(CH_2)_n$-heterocycloalkyl, $(CH_2)_n$-O-(C_1-C_6)-alkyl or $(CH_2)_n$-aryl or

R^2 and $R^{2'}$ form together with the N atom to which they are attach a heterocycloalkyl ring, optionally containing in addition to the N atom a further heteroatom, selected from the group consisting of N, S or O, which rings are unsubstituted or substituted by $(CH_2)_n$-hydroxy, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-alkoxy, $(CH_2)_n$-O-(C_1-C_6)-alkyl, or form together with the N atom a 5-membered heteroaryl group, optionnally containing in addition to the N atom one, two or three further nitrogen atoms and wherein the heteroaryl group is optionally substituted by (C_1-C_6)-alkyl;

R^3, R^4 and R^6 are independently from each other hydrogen, halogen, (C_1-C_6)-alkyl or (C_1-C_6)-alkoxy;

R^5 is NO_2, CN, $C(O)R^9$, S-(C_1-C_6)-alkyl, SO_2R^{10} or is $NR^{11}R^{12}$;

R^7 and R^8 are independently from each other hydrogen, $(CH_2)_n$-(C_3-C_6)-cycloalkyl or (C_1-C_6)-alkyl, or form together with the N atom to which they are attached a heterocycloalkyl ring, optionally containing in addition to the N atom a further heteroatom, selected from the group consisting of N, S or O;

R^9 is hydroxy, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_6)-cycloalkyl, (C_1-C_6)-alkoxy or NR^7R^8;

R^{10} is (C_1-C_6)-alkyl, $(CH_2)_n$-(C_3-C_6)-cycloalkyl or NR^7R^8;

R^{11} and R^{12} are independently from each other hydrogen, C(O)-(C_1-C_6)-alkyl, SO_2-(C_1-C_6)-alkyl, or form together with the N-atom a 5-membered heteroaryl group optionally containing in addition to the N atom one, two or three nitrogen atoms and wherein the heteroaryl group is optionally substituted by halogen, (C_1-C_6)-alkyl or $(CH_2)_n$(C_3-C_6)-cycloalkyl;

n is 0, 1 or 2;

and to pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof,

with the proviso that

1-[5-(aminosulfonyl)-2-(4-morpholinyl)benzoyl]-4-phenyl-piperazine,

1-(4-methoxyphenyl)-4-[2-(4-morpholinyl)-5-nitrobenzoyl]-piperazine,

1-[2-(4-morpholinyl)-5-nitrobenzoyl]-4-[2-nitro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-piperazine,

1-(4-methoxyphenyl)-4-[5-nitro-2-(1-pyrrolidinyl)benzoyl]-piperazine,

1-[2-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl]-5-nitrobenzoyl]-4-(4-methoxyphenyl)-piperazine,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-4-[5-nitro-2-(1-piperidinyl)benzoyl]-piperazine,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-4-[5-nitro-2-(1-pyrrolidinyl)benzoyl]-piperazine,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-4-[2-(4-methyl-1-piperidinyl)-5-nitrobenzoyl]-piperazine,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-4-[2-(4-methyl-1-piperazinyl)-5-nitrobenzoyl]-piperazine,

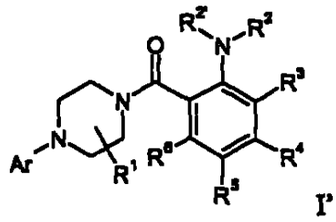
1-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-4-[2-(4-morpholinyl)-5-nitrobenzoyl]-piperazine,

1-[5-[[methyl(phenylmethyl)amino]sulfonyl]-2-(4-morpholinyl)benzoyl]-4-(4-nitrophenyl)-piperazine and

1-(4-acetyl-2-fluorophenyl)-4-[2-(4-morpholinyl)-5-nitrobenzoyl]- piperazine,

are excluded.

2. A compounds of formula



I'

wherein

Ar is unsubstituted or substituted aryl or 6-membered heteroaryl, containing one, two or three nitrogen atoms, and wherein the aryl and the heteroaryl groups are substituted by one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, halogen, NO_2, CN, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-alkyl substituted by halogen, (C_1-C_6)-alkoxy, (C_1-C_6)-alkoxy substituted by halogen, NR^7R^8, $C(O)R^9$ or SO_2R^{10};

R^1 is hydrogen or (C_1-C_6)-alkyl;

R^2 and $R^{2'}$ are independently from each other hydrogen, hydroxy, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_6)-alkenyl, (C_2-C_6)-alkyl substituted by halogen, (C_3-C_6)-cycloalkyl, heterocycloalkyl, (C_1-C_6)-alkyl-(C_3-C_6)-cycloalkyl, (C_1-C_6)-alkyl-heterocycloalkyl, (C_1-C_6)-alkyl-$C(O)-R^9$, (C_1-C_6)-alkyl-CN, (C_2-C_6)-alkyl-$O-R^{13}$, (C_2-C_6)-alkyl-NR^7R^8, aryl or 6-membered heteroaryl containing one, two or three nitrogen atoms, (C_1-C_6)-alkyl-aryl or (C_1-C_6)-alkyl-5 or-6-membered heteroaryl containing one, two or three heteroatoms, selected from the group consisting of oxygen, sulphur or nitrogen, wherein aryl, heterocycloalkyl and heteroaryl are unsubstituted or substituted by one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, halogen, (C_1-C_6)-alkyl or (C_1-C_6)-alkoxy; or
R^2 and $R^{2'}$ form together with the N atom to which they are attach a heterocycloalkyl ring, optionally containing in addition to the N atom a further heteroatom, selected from the group consisting of N, S or O, which rings are unsubstituted or substituted by hydroxy, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-alkoxy, (C_1-C_6)-alkyl-$O-R^{13}$, or form together with the N atom a 5-membered heteroaryl group, optionnally containing in addition to the N atom one, two or three further nitrogen atoms and wherein the heteroaryl

group is optionally substituted by halogen, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-alkyl substituted by halogen or (C_3-C_6)-cycloalkyl;

R^3, R^4 and R^6 are independently from each other hydrogen, hydroxy, halogen, CN, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-alkoxy or NR^7R^8;

R^5 is NO_2, CN, $C(O)R^9$, S-(C_1-C_6)-alkyl, SO_2R^{10} or is $NR^{11}R^{12}$;

R^7 and R^8 are independently from each other hydrogen, (C_1-C_6)-alkyl-(C_3-C_6)-cycloalkyl, (C_1-C_6)-alkyl, or (C_3-C_6)-cycloalkyl, or form together with the N atom to which they are attached a heterocycloalkyl ring, optionally containing in addition to the N atom a further heteroatom, selected from the group consisting of N, S or O;

R^9 is hydroxy, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_6)-cycloalkyl, (C_1-C_6)-alkoxy or NR^7R^8;

R^{10} is (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_6)-cycloalkyl, (C_1-C_6)-alkyl-(C_3-C_6)-cycloalkyl or NR^7R^8;

R^{11} and R^{12} are independently from each other hydrogen, C(O)-(C_1-C_6)-alkyl, SO_2-(C_1-C_6)-alkyl, or form together with the N-atom a 5-membered heteroaryl group optionally containing in addition to the N atom one, two or three nitrogen atoms and wherein the heteroaryl group is optionally substituted by halogen, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-alkyl substituted by halogen or (C_3-C_6)-cycloalkyl;

R^{13} is hydrogen, (C_1-C_6)-alkyl or (C_3-C_6)-cycloalkyl;

and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof,

with the proviso that

1-[5-(aminosulfonyl)-2-(4-morpholinyl)benzoyl]-4-phenyl-piperazine,

1-(4-methoxyphenyl)-4-[2-(4-morpholinyl)-5-nitrobenzoyl]-piperazine,

1-[2-(4-morpholinyl)-5-nitrobenzoyl]-4-[2-nitro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-piperazine,

1-(4-methoxyphenyl)-4-[5-nitro-2-(1-pyrrolidinyl)benzoyl]-piperazine,

1-[2-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl]-5-nitrobenzoyl]-4-(4-methoxyphenyl)-piperazine,

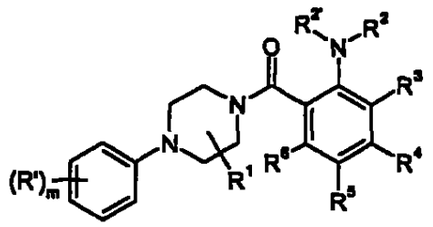
1-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-4-[5-nitro-2-(1-piperidinyl)benzoyl]-piperazine,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-4-[5-nitro-2-(1-pyrrolidinyl)benzoyl]-piperazine,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-4-[2-(4-methyl-1-piperidinyl)-5-nitrobenzoyl]-

piperazine,
1-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-4-[2-(4-methyl-1-piperazinyl)-5-nitrobenzoyl]-piperazine,
1-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-4-[2-(4-morpholinyl)-5-nitrobenzoyl]-piperazine,
1-[5-[[methyl(phenylmethyl)amino]sulfonyl]-2-(4-morpholinyl)benzoyl]-4-(4-nitrophenyl)-piperazine and
1-(4-acetyl-2-fluorophenyl)-4-[2-(4-morpholinyl)-5-nitrobenzoyl]- piperazine,
are excluded.

3. A compound of formula I-1 according to claim 1



I-1

wherein

R' is hydroxy, halogen, NO_2, CN, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-alkyl substituted by halogen, (C_1-C_6)-alkoxy, (C_1-C_6)-alkoxy substituted by halogen, NR^7R^8, $C(O)R^9$ or SO_2R^{10};

m is 0, 1, 2 or 3;

R^1 is hydrogen or (C_1-C_6)-alkyl;

R^2 and $R^{2'}$ are independently from each other hydrogen, $(CR_2)_n$-hydroxy for R being hydrogen or C_1-C_6)-alkyl, or are (C_1-C_6)-alkyl, (C_2-C_6)-alkenyl, (C_1-C_6)-alkyl substituted by halogen, $(CH_2)_n$-(C_3-C_6)-cycloalkyl, $(CH_2)_n$-heterocycloalkyl, $(CH_2)_n$-O-(C_1-C_6)-alkyl or $(CH_2)_n$-aryl;

R^3, R^4 and R^6 are independently from each other hydrogen, halogen, (C_1-C_6)-alkyl or (C_1-C_6)-alkoxy;

R^5 is NO_2, CN, $C(O)R^9$, S-(C_1-C_6)-alkyl, SO_2R^{10} or is $NR^{11}R^{12}$;

R^7 and R^8 are independently from each other hydrogen, $(CH_2)_n$-(C_3-C_6)-cycloalkyl or (C_1-C_6)-alkyl, or form together with the N atom to which they are attached a

heterocycloalkyl ring, optionally containing in addition to the N atom a further heteroatom, selected from the group consisting of N, S or O;

R^9 is hydroxy, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_6)-cycloalkyl, (C_1-C_6)-alkoxy or NR^7R^8;

R^{10} is (C_1-C_6)-alkyl, $(CH_2)_n$-(C_3-C_6)-cycloalkyl or NR^7R^8;

R^{11} and R^{12} are independently from each other hydrogen, C(O)-(C_1-C_6)-alkyl, SO_2-(C_1-C_6)-alkyl, or form together with the N-atom a 5-membered heteroaryl group optionally containing in addition to the N atom one, two or three nitrogen atoms and wherein the heteroaryl group is optionally substituted by halogen, (C_1-C_6)-alkyl or $(CH_2)_n(C_3-C_6)$-cycloalkyl;

n is 0, 1 or 2;

and to pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof.

4. A compound of formula I-1 according to claim 3, which compounds are

1-(4-{4-[2-(cyclopropylmethyl-amino)-5-nitro-benzoyl]-piperazin-1-yl}-3-fluoro-phenyl)-ethanone,

1-{4-[4-(2-cyclohexylamino-5-nitro-benzoyl)-piperazin-1-yl]-3-fluoro-phenyl}-ethanone,

1-{4-[4-(2-diethylamino-5-nitro-benzoyl)-piperazin-1-yl]-3-fluoro-phenyl}-ethanone,

1-{3-fluoro-4-[4-(2-isobutylamino-5-nitro-benzoyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-ethanone,

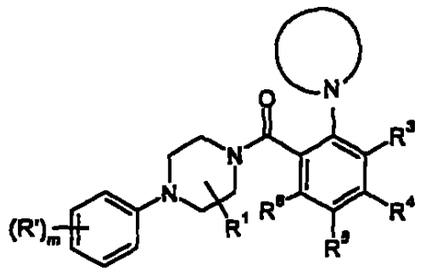
1-{4-[4-(2-cyclobutylamino-5-nitro-benzoyl)-piperazin-1-yl]-3-fluoro-phenyl}-ethanone,

1-{4-[4-(2-cyclobutylamino-5-nitro-benzoyl)-piperazin-1-yl]-3-fluoro-phenyl}-ethanone,

1-{4-[4-(2-cyclopentylamino-5-nitro-benzoyl)-piperazin-1-yl]-3-fluoro-phenyl}-ethanone or

1-(4-{4-[2-(allyl-methyl-amino)-5-nitro-benzoyl]-piperazin-1-yl}-3-fluoro-phenyl)-ethanone.

5. A compound of formula I-2 according to claim 1



I-2

wherein

R' is hydroxy, halogen, NO_2, CN, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-alkyl substituted by halogen, (C_1-C_6)-alkoxy, (C_1-C_6)-alkoxy substituted by halogen, NR^7R^8, $C(O)R^9$ or SO_2R^{10};

m is 0, 1, 2 or 3;

R^1 is hydrogen or (C_1-C_6)-alkyl;



is a heterocycloalkyl ring, optionally containing in addition to the N atom a further heteroatom, selected from the group consisting of N, S or O, which rings are unsubstituted or substituted by $(CH_2)_n$-hydroxy, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-alkoxy, $(CH_2)_n$-O-(C_1-C_6)-alkyl, or form together with the N atom a 5-membered heteroaryl group, optionnally containing in addition to the N atom one, two or three further nitrogen atoms and wherein the heteroaryl group is optionally substituted by (C_1-C_6)-alkyl;

R^3, R^4 and R^6 are independently from each other hydrogen, halogen, (C_1-C_6)-alkyl or (C_1-C_6)-alkoxy;

R^5 is NO_2, CN, $C(O)R^9$, S-(C_1-C_6)-alkyl, SO_2R^{10} or is $NR^{11}R^{12}$;

R^7 and R^8 are independently from each other are hydrogen, $(CH_2)_n$-(C_3-C_6)-cycloalkyl or (C_1-C_6)-alkyl, or form together with the N atom to which they are attached a heterocycloalkyl ring, optionally containing in addition to the N atom a further heteroatom, selected from the group consisting of N, S or O;

R^9 is hydroxy, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_6)-cycloalkyl, (C_1-C_6)-alkoxy or NR^7R^8;

R^{10} is (C_1-C_6)-alkyl, $(CH_2)_n$-(C_3-C_6)-cycloalkyl or NR^7R^8;

R^{11} and R^{12} are independently from each other hydrogen, C(O)-(C_1-C_6)-alkyl, SO_2-(C_1-C_6)-alkyl, or form together with the N-atom a 5-membered heteroaryl group optionally containing in addition to the N atom one, two or three nitrogen atoms and wherein the heteroaryl group is optionally substituted by halogen, (C_1-C_6)-alkyl or $(CH_2)_n$(C_3-C_6)-cycloalkyl;

n is 0, 1 or 2;

and to pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof.

6. A compound of formula I-2 according to claim 5, which compounds are

1-{4-[4-(2-morpholin-4-yl-5-nitro-benzoyl)-piperazin-1-yl]-3-fluoro-phenyl}-ethanone,
1-{3-fluoro-4-[4-(5-nitro-2-pyrrolidin-1-yl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-ethanone,
1-{3-fluoro-4-[4-(5-nitro-2-piperidin-1-yl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-ethanone,
1-{4-[4-(2-azepan-1-yl-5-nitro-benzoyl)-piperazin-1-yl]-3-fluoro-phenyl}-ethanone,
1-(3-fluoro-4-{4-[2-(2-methyl-piperidin-1-yl)-5-nitro-benzoyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-ethanone,
1-(3-fluoro-4-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-5-nitro-benzoyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-ethanone,
1-(3-fluoro-4-{4-[2-(3-methyl-piperidin-1-yl)-5-nitro-benzoyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-ethanone,
1-(3-fluoro-4-{4-[2-(2-methyl-pyrrolidin-1-yl)-5-nitro-benzoyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-ethanone,
1-(4-{4-[2-(2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-5-nitro-benzoyl]-piperazin-1-yl}-3-fluoro-phenyl)-ethanone,
1-{3-fluoro-4-[4-(5-nitro-2-thiomorpholin-4-yl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-ethanone,
1-(3-fluoro-4-{4-[2-(3-hydroxy-piperidin-1-yl)-5-nitro-benzoyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-ethanone,
1-{4-[4-(2-azepan-1-yl-5-methanesulfonyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-3-fluoro-phenyl}-ethanone,
1-{3-fluoro-4-[4-(5-methanesulfonyl-2-pyrrolidin-1-yl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-ethanone,
N-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-3-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-benzenesulfonamide,

N-methyl-4-morpholin-4-yl-3-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-benzenesulfonamide,

3-[4-(4-acetyl-2-fluoro-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-N-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-benzenesulfonamide,

1-(3-fluoro-4-{4-[2-(3-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-5-nitro-benzoyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-ethanone,

2-[4-(2-morpholin-4-yl-5-nitro-benzoyl)-piperazin-1-yl]-5-trifluoromethyl-benzonitrile,

3-fluoro-4-[4-(5-methanesulfonyl-2-piperidin-1-yl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-benzonitrile,

2-fluoro-4-[4-(5-methanesulfonyl-2-piperidin-1-yl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-benzonitrile,

[4-(2-fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methanesulfonyl-2-piperidin-1-yl-phenyl)-methanone,

[4-(3-fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methanesulfonyl-2-piperidin-1-yl-phenyl)-methanone,

3-[4-(4-cyano-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-N-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-benzenesulfonamide,

3-[4-(4-cyano-2-fluoro-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-N-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-benzenesulfonamide,

3-[4-(2-fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-N-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-benzenesulfonamide,

3-[4-(3-fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-N-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-benzenesulfonamide,

3-[4-(4-acetyl-2-fluoro-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-N-methyl-4-piperidin-1-yl-benzenesulfonamide,

3-[4-(4-cyano-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-N-methyl-4-piperidin-1-yl-benzenesulfonamide,

3-[4-(4-cyano-2-fluoro-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-N-methyl-4-piperidin-1-yl-benzenesulfonamide,

3-[4-(4-cyano-3-fluoro-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-N-methyl-4-piperidin-1-yl-benzenesulfonamide,

N-methyl-4-piperidin-1-yl-3-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-benzenesulfonamide,

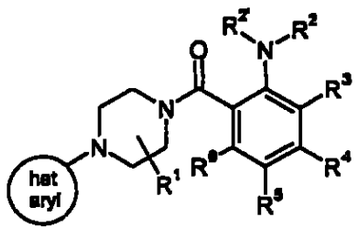
3-[4-(2-fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-N-methyl-4-piperidin-1-yl-benzenesulfonamide,

3-[4-(2-fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-N-methyl-4-piperidin-1-yl-benzenesulfonamide,

3-[4-(2-fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-N-methyl-4-morpholin-4-yl-benzenesulfonamide or

3-[4-(3-fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-N-methyl-4-morpholin-4-yl-benzenesulfonamide.

7. A compound of formula I-3 according to claim 1



I-3

wherein

hetaryl is a 6-membered heteroaryl, containing one, two or three nitrogen atoms, optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, halogen, NO_2, CN, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-alkyl substituted by halogen, (C_1-C_6)-alkoxy, (C_1-C_6)-alkoxy substituted by halogen, NR^7R^8, $C(O)R^9$ or SO_2R^{10};

R^1 is hydrogen or (C_1-C_6)-alkyl;

R^2 and $R^{2'}$ are independently from each other hydrogen, $(CR_2)_n$-hydroxy for R being hydrogen or $C_1-C_6)$-alkyl, or are (C_1-C_6)-alkyl, (C_2-C_6)-alkenyl, (C_1-C_6)-alkyl substituted by halogen, $(CH_2)_n$-(C_3-C_6)-cycloalkyl, $(CH_2)_n$-heterocycloalkyl, $(CH_2)_n$-O-(C_1-C_6)-alkyl or $(CH_2)_n$-aryl or

R^3, R^4 and R^6 are independently from each other hydrogen, halogen, (C_1-C_6)-alkyl or (C_1-C_6)-alkoxy;

R^5 is NO_2, CN, $C(O)R^9$, S-(C_1-C_6)-alkyl, SO_2R^{10} or is $NR^{11}R^{12}$;

R^7 and R^8 are independently from each other are hydrogen, $(CH_2)_n$-(C_3-C_6)-cycloalkyl or (C_1-C_6)-alkyl, or form together with the N atom to which they are attached a

heterocycloalkyl ring, optionally containing in addition to the N atom a further heteroatom, selected from the group consisting of N, S or O;

R^9 is hydroxy, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_6)-cycloalkyl, (C_1-C_6)-alkoxy or NR^7R^8;

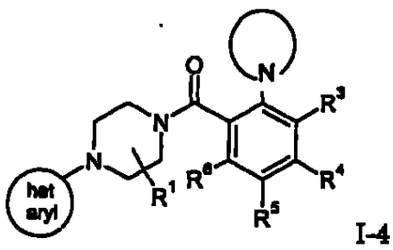
R^{10} is (C_1-C_6)-alkyl, $(CH_2)_n$-(C_3-C_6)-cycloalkyl or NR^7R^8;

R^{11} and R^{12} are independently from each other hydrogen, C(O)-(C_1-C_6)-alkyl, SO_2-(C_1-C_6)-alkyl, or form together with the N-atom a 5-membered heteroaryl group optionally containing in addition to the N atom one, two or three nitrogen atoms and wherein the heteroaryl group is optionally substituted by halogen, (C_1-C_6)-alkyl or $(CH_2)_n(C_3-C_6)$-cycloalkyl;

n is 0, 1 or 2;

and to pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof.

8. A compound of formula I-4 according to claim 1



I-4

wherein

hetaryl is a 6-membered heteroaryl, containing one, two or three nitrogen atoms, optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, halogen, NO_2, CN, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-alkyl substituted by halogen, (C_1-C_6)-alkoxy, (C_1-C_6)-alkoxy substituted by halogen, NR^7R^8, $C(O)R^9$ or SO_2R^{10};

R^1 is hydrogen or (C_1-C_6)-alkyl;



is a heterocycloalkyl ring, optionally containing in addition to the N atom a further heteroatom, selected from the group consisting of N, S or O, which rings are

unsubstituted or substituted by $(CH_2)_n$-hydroxy, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-alkoxy, $(CH_2)_n$-O-(C_1-C_6)-alkyl, or form together with the N atom a 5-membered heteroaryl group, optionnally containing in addition to the N atom one, two or three further nitrogen atoms and wherein the heteroaryl group is optionally substituted by (C_1-C_6)-alkyl;

R^3, R^4 and R^6 are independently from each other hydrogen, halogen, (C_1-C_6)-alkyl or (C_1-C_6)-alkoxy;

R^5 is NO_2, CN, $C(O)R^9$, S-(C_1-C_6)-alkyl, SO_2R^{10} or is $NR^{11}R^{12}$;

R^7 and R^8 are independently from each other hydrogen, $(CH_2)_n$-(C_3-C_6)-cycloalkyl or (C_1-C_6)-alkyl, or form together with the N atom to which they are attached a heterocycloalkyl ring, optionally containing in addition to the N atom a further heteroatom, selected from the group consisting of N, S or O;

R^9 is hydroxy, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_6)-cycloalkyl, (C_1-C_6)-alkoxy or NR^7R^8;

R^{10} is (C_1-C_6)-alkyl, $(CH_2)_n$-(C_3-C_6)-cycloalkyl or NR^7R^8;

R^{11} and R^{12} are independently from each other hydrogen, C(O)-(C_1-C_6)-alkyl, SO_2-(C_1-C_6)-alkyl, or form together with the N-atom a 5-membered heteroaryl group optionally containing in addition to the N atom one, two or three nitrogen atoms and wherein the heteroaryl group is optionally substituted by halogen, (C_1-C_6)-alkyl or $(CH_2)_n(C_3-C_6)$-cycloalkyl;

n is 0, 1 or 2;

and to pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof.

9. A compound of formula I-4 according to claim 8, which compounds are

3-[4-(3-fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-N-methyl-4-morpholin-4-yl-benzenesulfonamide

(2-morpholin-4-yl-5-nitro-phenyl)-[4-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-methanone

[4-(3-chloro-5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-(2-morpholin-4-yl-5-nitro-phenyl)-methanone

6-[4-(2-morpholin-4-yl-5-nitro-benzoyl)-piperazin-1-yl]-nicotinonitrile

[4-(3-chloro-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-(2-morpholin-4-yl-5-nitro-phenyl)-methanone

(2-morpholin-4-yl-5-nitro-phenyl)-[4-(4-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-methanone

(2-morpholin-4-yl-5-nitro-phenyl)-[4-(6-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-methanone

[4-(5-bromo-pyrimidin-2-yl)-piperazin-1-yl]-(2-morpholin-4-yl-5-nitro-phenyl)-methanone

[4-(6-chloro-5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-(2-morpholin-4-yl-5-nitro-phenyl)-methanone

(5-methanesulfonyl-2-morpholin-4-yl-phenyl)-[4-(2-trifluoromethyl-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-methanone

(5-methanesulfonyl-2-morpholin-4-yl-phenyl)-[4-(6-trifluoromethyl-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-methanone

(5-methanesulfonyl-2-morpholin-4-yl-phenyl)-[4-(5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-yl)-piperazin-1-yl]-methanone

6-[4-(5-methanesulfonyl-2-morpholin-4-yl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-nicotinonitrile

(5-methanesulfonyl-2-morpholin-4-yl-phenyl)-[4-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-methanone

[4-(3-chloro-5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-(5-methanesulfonyl-2-morpholin-4-yl-phenyl)-methanone

[4-(5-chloro-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-(5-methanesulfonyl-2-morpholin-4-yl-phenyl)-methanone

(5-methanesulfonyl-2-morpholin-4-yl-phenyl)-[4-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-piperazin-1-yl]-methanone

[4-(3-fluoro-5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-(5-methanesulfonyl-2-morpholin-4-yl-phenyl)-methanone

(5-methanesulfonyl-2-morpholin-4-yl-phenyl)-[4-(6-methyl-pyridin-3-yl)-piperazin-1-yl]-methanone

(5-methanesulfonyl-2-morpholin-4-yl-phenyl)-[4-(5-methyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-methanone

(5-methanesulfonyl-2-morpholin-4-yl-phenyl)-[4-(4-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-methanone

(5-methanesulfonyl-2-morpholin-4-yl-phenyl)-[4-(6-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-methanone

(5-methanesulfonyl-2-morpholin-4-yl-phenyl)-[4-(2-trifluoromethyl-pyrimidin-5-yl)-piperazin-1-yl]-methanone

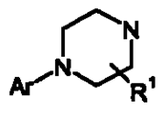
(5-methanesulfonyl-2-morpholin-4-yl-phenyl)-[4-(6-trifluoromethyl-pyridazin-3-yl)-piperazin-1-yl]-methanone

[4-(4-dimethylamino-[1,3,5]triazin-2-yl)-piperazin-1-yl]-(5-methanesulfonyl-2-morpholin-4-yl-phenyl)-methanone or

(5-methanesulfonyl-2-morpholin-4-yl-phenyl)-(5'-trifluoromethyl-2,3,5,6-tetrahydro-[1,2']bipyrazinyl-4-yl)-methanone.

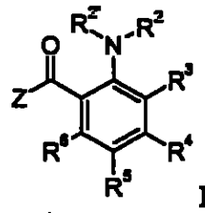
10. Processes for preparation of compounds of formula I and their pharmaceutically acceptable salts, which process comprises

a) reacting a compound of formula



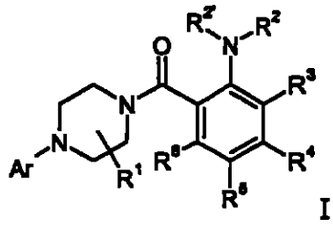
II

with a compound of formula



III

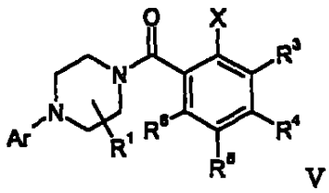
to a compound of formula



I

wherein Z is OH or halogen and the other substituents are as defined in claim 1, or

b) reacting a compound of formula

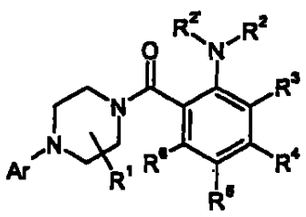


V

with a compound of formula

$R^2R^{2'}NH$

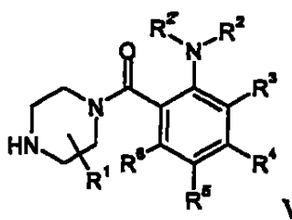
to a compound of formula



I

wherein X is halogen and the other substituents are as defined in claim 1,

c) reacting a compound of formula

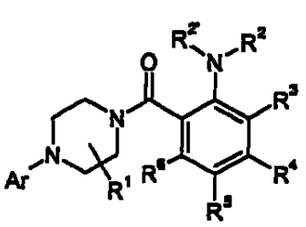


VII

with a compound of formula

ArX

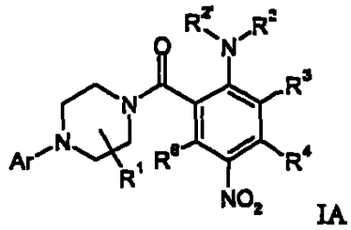
to a compound of formula



I

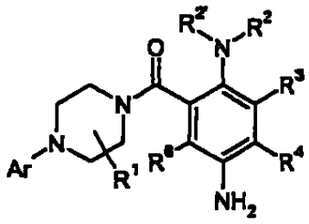
wherein X is halogen and the other substituents are as defined in claim 1,

c) reacting a compound of formula



IA

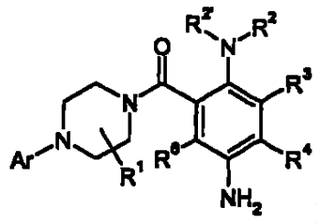
with hydrogen on Pd/C
to a compound of formula



IB

wherein the substituents are as defined in claim 1,

d) reacting a compound of formula

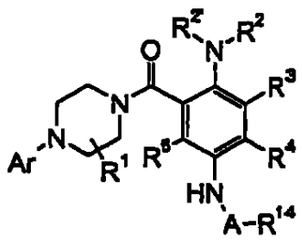


IB

with a compound of formula

$R^{14}AX$

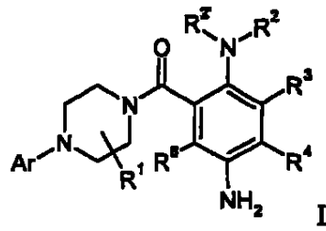
to a compound of formula



IC

wherein X is halogen, A is –C(O)- or –SO_2-, R^{14} is (C_1-C_6)-alkyl and the other substituents are as defined in claim 1,

e) reacting a compound of formula

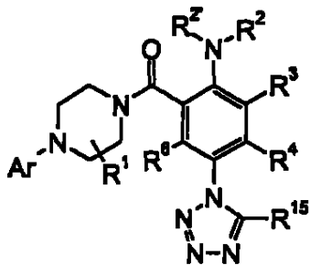


IB

with a compound of formula

$$R^{15}C(OEt)_3$$

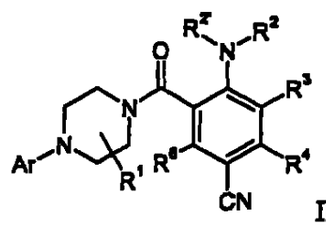
to a compound of formula



ID

wherein R^{15} is hydrogen, halogen, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-alkyl substituted by halogen or (C_3-C_6)-cycloalkyl and the other substituents are as defined in claim 1,

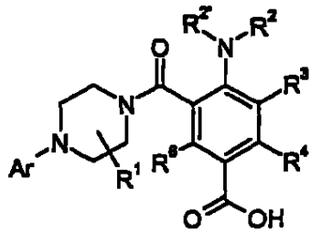
f) reacting a compound of formula



IE

with a base

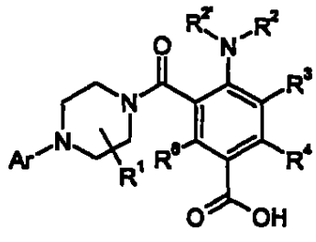
to a compound of formula



IF

wherein the substituents are as defined in claim 1,

g) reacting a compound of formula

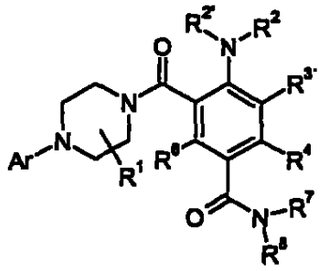


IF

with a compound of formula

R^7R^8NH

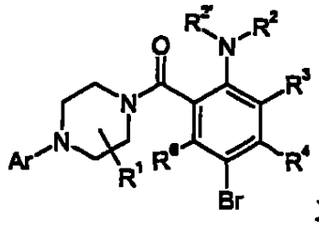
to a compound of formula



IG

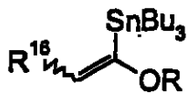
wherein the substituents are as defined in claim1,

h) reacting a compound of formula



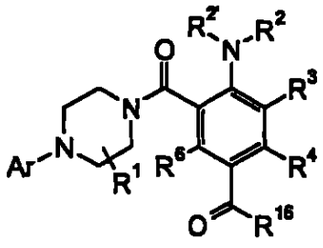
X

with a compound of formula



XI

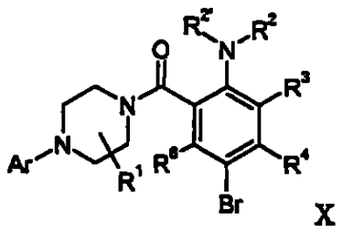
to a compound of formula



IH

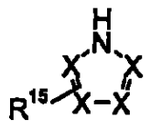
wherein R is (C_1-C_6)-alkyl, R^{16} is (C_1-C_6)-alkyl or (C_3-C_6)-cycloalkyl and the other substituents are as defined in claim 1,

j) reacting a compound of formula



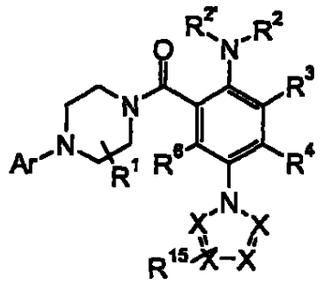
X

with a compound of formula



XII

to a compound of formula



II

wherein X is CH or N and the heteroaryl ring is selected from the group consisting of imidazole, pyrazole or triazole, R^{15} is hydrogen, halogen, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-alkyl substituted by halogen or (C_3-C_6)-cycloalkyl and the other substituents are as defined in claim 1,

and

if desired, converting the compounds obtained into pharmaceutically acceptable acid addition salts.

11. A compound according to claim 1, whenever prepared by a process as claimed in claim 10 or by an equivalent method.

12. A medicament containing one or more compounds as claimed in claim 1 or containing
1-[5-(aminosulfonyl)-2-(4-morpholinyl)benzoyl]-4-phenyl-piperazine,
1-(4-methoxyphenyl)-4-[2-(4-morpholinyl)-5-nitrobenzoyl]-piperazine,
1-[2-(4-morpholinyl)-5-nitrobenzoyl]-4-[2-nitro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-piperazine,
1-(4-methoxyphenyl)-4-[5-nitro-2-(1-pyrrolidinyl)benzoyl]-piperazine,
1-[2-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl]-5-nitrobenzoyl]-4-(4-methoxyphenyl)-piperazine,
1-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-4-[5-nitro-2-(1-piperidinyl)benzoyl]-piperazine,
1-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-4-[5-nitro-2-(1-pyrrolidinyl)benzoyl]-piperazine,
1-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-4-[2-(4-methyl-1-piperidinyl)-5-nitrobenzoyl]-piperazine,
1-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-4-[2-(4-methyl-1-piperazinyl)-5-nitrobenzoyl]-piperazine,
1-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-4-[2-(4-morpholinyl)-5-nitrobenzoyl]-piperazine,
1-[5-[[methyl(phenylmethyl)amino]sulfonyl]-2-(4-morpholinyl)benzoyl]-4-(4-nitrophenyl)-piperazine,

1-(4-acetyl-2-fluorophenyl)-4-[2-(4-morpholinyl)-5-nitrobenzoyl]- piperazine,
1-{4-[4-(2-morpholin-4-yl-5-nitro-benzoyl)-piperazin-1-yl]-3-fluoro-phenyl}-ethanone
and
[4-(4-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2-morpholin-4-yl-5-nitro-phenyl)-methanone.
and pharmaceutically acceptable excipients.

13. A medicament according to claim 12 for the treatment of illnesses based on the glycine uptake inhibitor.

14. A medicament according to claims 12 and 13, wherein the illnesses are psychoses, pain, disfunction in memory and learning, schizophrenia, dementia and other diseases in which cognitive processes are impaired, such as attention deficit disorders or Alzheimer's disease.

15. The use of a compound as claimed in claim 1 and of
1-[5-(aminosulfonyl)-2-(4-morpholinyl)benzoyl]-4-phenyl-piperazine,
1-(4-methoxyphenyl)-4-[2-(4-morpholinyl)-5-nitrobenzoyl]-piperazine,
1-[2-(4-morpholinyl)-5-nitrobenzoyl]-4-[2-nitro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-
piperazine,
1-(4-methoxyphenyl)-4-[5-nitro-2-(1-pyrrolidinyl)benzoyl]-piperazine,
1-[2-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl]-5-nitrobenzoyl]-4-(4-methoxyphenyl)-
piperazine,
1-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-4-[5-nitro-2-(1-piperidinyl)benzoyl]-piperazine,
1-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-4-[5-nitro-2-(1-pyrrolidinyl)benzoyl]-piperazine,
1-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-4-[2-(4-methyl-1-piperidinyl)-5-nitrobenzoyl]-
piperazine,
1-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-4-[2-(4-methyl-1-piperazinyl)-5-nitrobenzoyl]-
piperazine,
1-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-4-[2-(4-morpholinyl)-5-nitrobenzoyl]-piperazine,
1-[5-[[methyl(phenylmethyl)amino]sulfonyl]-2-(4-morpholinyl)benzoyl]-4-(4-
nitrophenyl)-piperazine,
1-(4-acetyl-2-fluorophenyl)-4-[2-(4-morpholinyl)-5-nitrobenzoyl]- piperazine,
1-{4-[4-(2-morpholin-4-yl-5-nitro-benzoyl)-piperazin-1-yl]-3-fluoro-phenyl}-ethanone
and
[4-(4-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2-morpholin-4-yl-5-nitro-phenyl)-methanone

for the manufacture of medicaments for the treatment of psychoses, pain, neurodegenerative disfunction in memory and learning, schizophrenia, dementia and

other diseases in which cognitive processes are impaired, such as attention deficit disorders or Alzheimer's disease.

16. The invention as herein before described.

***

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 21813	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416	
Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/009665	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 30.08.2004	Fecha de prioridad (día/mes/año) 09.09.2003

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC

A61K31/496, A61K31/495, C07D295/18, A61P25/28

Solicitante

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG et al.

1. Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y trasmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36.
2. Este REPORTE consta de un total de 7 hojas, incluyendo esta carátula.
3. Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden:
   a. ☒ *(enviado al solicitante y a la Oficina Internacional)* un total de 21 hojas, como sigue:
      ☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas).
      ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No. I y la Casilla Suplementaria.
   b. ☐ *(enviado únicamente a la Oficina Internacional)* un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) , que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello, únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).

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

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

Fecha de presentación de la demanda	Fecha de terminación de este reporte
28.02.2005	30.08.2005
Nombre y dirección de correo de la IPEA/SE European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 – 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 – 4465	Funcionario autorizado Cortés, J Teléfono No. +49 89 2399-8206

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

Solicitud internacional No.
PCT/EP2004/009665

Casilla No. I Bases del reporte

1. Respecto al idioma, este reporte se basó en la solicitud internacional en el idioma en el cual fue presentada, a menos que se indique lo contrario según este item.

☐ Este Reporte se basó en una traducción del idioma original al siguiente idioma, el cual es el idioma de una traducción suministrada para los propósitos de:

☐ búsqueda internacional (según la Regla 12.3. y 23.1 (b)).
☐ publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4)
☐ examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

2. Respecto a los elementos de la solicitud internacional, este reporte se basa en (Páginas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte):

Descripción, Páginas

1-163 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-16 recibidas el 04.06.2005 con carta de 01.06.2005

☐ la secuencia numerada y/o alguna tabla(s)-ver Casilla Suplementaria a la Secuencia Numerada

3. ☐ Las modificaciones resultaron en la cancelación de:

☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos.
☐ los dibujos, hojas/figuras
☐ listado de secuencia (especificar)
☐ cualquier tabla(s) relacionadascon la serie de listados (especificar)

4. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (alguno de) los anexos corregidos a este reporte y numerado antes no ha sido hecho, desde que ellos han sido considerados a través de la presentación original, como esta indicado en la casilla suplementaria (regla 70.2(c)).

☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos.
☐ los dibujos, hojas/figuras
☐ secuencia que enumera (especificar)
☐ algunas tabla(s) relatando secuencia numerada (especificar)

*si el Item 4 aplica, algunas o todas aquellas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas"

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

Solicitud internacional No. PCT/EP2004/009665

Casilla No. II Prioridad

1. ☒ Se ha establecido este reporte como si no se hubiese reivindicado ninguna prioridad debido a la falta de suministro dentro del tiempo límite presentado para el requerimiento:

   ☒ copia de la solicitud anterior cuya prioridad se ha reivindicado (Regla 43*bis*.1 y 66.7(a)).

   ☐ traducción de la solicitud anterior cuya prioridad se ha reivindicado (66.7(b)).

2. ☐ Se ha establecido este reporte como si no se hubiese reivindicado ninguna prioridad debido al hecho de que se ha encontrado que la reivindicación de prioridad es inválida (Regla 64.1). Por consiguiente, para los fines de este reporte, se considera que la fecha de registro internacional indicada anteriormente es la fecha relevante.

3. Observaciones adicionales, si es necesario:

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

1. Las cuestiones de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar nivel inventivo (ser no obvia) o ser industrialmente aplicable no han sido examinadas respecto a:

   ☐ toda la solicitud internacional

   ☒ las reivindicaciones Nos. 16

   porque:

   ☐ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. se relacionan con la siguiente materia objeto las cuales no requieren examen preliminar internacional (*especificar*):

   ☒ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. 16 son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*): ver hoja separada

   ☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. 16 están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.

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

   ☐ el listado de secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos no cumple con la norma proporcionada por el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:

   la forma escrita ☐ no ha sido suministrada

   ☐ no cumple con la norma

   la forma legible en computador ☐ no ha sido suministrada

   ☐ no cumple con la norma

   ☐ las tablas relacionadas con el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos, si únicamente en forma legible en computador, no cumple con los requerimientos técnicos proporcionados por el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

   ☐ Ver Casilla Suplementaria para detalles adicionales.

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD	Solicitud internacional No. PCT/EP2004/009665

Casilla No. V Afirmación razonada bajo el Articulo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Sí: Reivindicaciones 1-15 No: Reivindicaciones
Nivel inventivo (IS)	Sí: Reivindicaciones 1-15 No: Reivindicaciones
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí: Reivindicaciones 1-15 No: Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones (Regla 70.7):

ver hoja separada

Casilla No. VI Ciertos documentos citados

1. Ciertos documentos publicados (Regla 70.10)
y/o

2. Revelaciones No-escritas (Regla 70.9)

ver hoja separada

Re Item I

Bases de la Opinión

Con carta de fecha 01.06.2005, el solicitante ha radicado un juego de reivindicaciones modificadas en donde el significado de "Ar" es fenilo sin sustituir" ha sudo excluido con el fin de remover la coincidencia con D1 y en donde los compuestos específicos revelados en D2 y D3 han sido excluidos mediante condiciones.

D1-D3 representan las llamadas "revelaciones accidentales", estas modificaciones están por lo tanto en línea con 70.2(C) PCT.

Re Item III

No establecimiento de opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

La reivindicación 16 ("la invención tal como se ha descrito hasta aquí) carece de claridad dentro del significado del Artículo 6 PCT y es superflua. Por lo tanto, no se da opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial para esta reivindicación.

Re Item V

Declaración razonada bajo la Regla 66.2(a)(ii) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que soportan tal declaración

Se han citado los siguientes documentos en el Reporte de Búsqueda Internacional:

D1: US-A-4 244871 (KOSARY JUDIT ET AL) Enero 13 de 1981 (1981-01-13)

D2: BASE DE DATOS CHEMCATS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; Abril 23 de 2003 (2003-04-23), XP002308402 No. de acceso a la base de datos 2003:2142911 CHEMCATS

D3: BASE DE DATOS REGISTRO CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; Junio 6 de 2003 (2003-06-06), XP002308481 No. de acceso a la base de datos CAS RN: 524034-40-0

D4: WO 99/44596 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV (BE)) Septiembre 10 de 1999 (1999-09-10)

D5: EP-A-0 171 636 (RAVIZZA SPA (IT)) Febrero 19 de 1986 (1986-02-19)

D6: US-A-3 933 802 (CIBA GEIGY CO (US)) Enero 20 de 1976 (1976-01-20)

Novedad (Artículo 33(2) PCT)

La coincidencia con D1 ha sido removida y los compuestos de D2 y D3 han sido excluidos.

Los presentes compuestos difieren de los compuestos de D4 en el grupo bencilo. Los presentes compuestos son una nueva selección de los compuestos de D5. Los presentes compuestos difieren de los compuestos de D6 en el grupo arilo Ar.

Nivel inventivo (Artículo 33(3) PCT)

D4 revela inhibidores del transportador de glicina basados en piperazina y podrían considerarse como la técnica previa más cercana.

El problema de la invención fue la provisión de nuevos inhibidores del transportador de glicina.

La estructura de los presentes compuestos es sustancialmente diferente de la de los compuestos de D4. La presente invención no es sugerida por D4 y por lo tanto está basada en un nivel inventivo.

Re Item VI

Ciertos documentos citados

Se hace referencia a los siguientes documentos P:

D7: BASE DE DATOS CHEMCATS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; Enero 1 de 2004 (2001-01-01), XP002308403 No. de acceso a la base de datos 2004:591813, Documento P

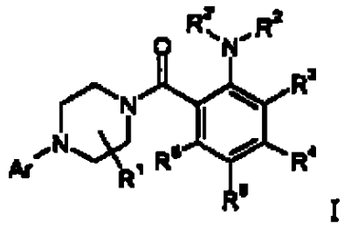
D8: BASE DE DATOS CHEMCATS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; Enero 1 de 2004 (2001-01-01), XP002308404 No. de acceso a la base de datos 2004:660630, Documento P

Los documentos de prioridad relacionados con la presente solicitud no estaban disponibles al momento de establecer este reporte. Por consiguiente, se asume que todas las reivindicaciones gozan de derechos de prioridad desde la fecha de radicación del documento de prioridad. Si después resulta que esto no es correcto, los documentos P citados en el reporte de búsqueda internaciones podrían volverse relevantes para evaluar si las presentes reivindicaciones satisfacen los criterios establecidos en el Artículo 33(1) PCT.

74

Reivindicaciones

1. Un compuesto de formula



I

en donde

Ar es arilo sin sustituir o sustituido, o heteroarilo de 6 miembros con la excepción de fenilo sin sustituir, conteniendo uno, dos o tres átomos de nitrógeno, y en donde el arilo y los grupos heteroarilo están sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en hidroxilo, halógeno, NO_2, CN, (C_1-C_6)-alquilo, (C_1-C_6)-alquilo sustituido por halógeno, (C_1-C_6)-alcoxilo, (C_1-C_6)-alcoxilo sustituido por halógeno, NR^7R^8, $C(O)R^9$ o SO_2R^{10};

R^1 es hidrógeno o (C_1-C_6)-alquilo;

R^2 y $R^{2'}$ son independientemente el uno del otro hidrógeno, $(CR_2)_n$-hidroxilo para que R sea hidrógeno o (C_1-C_6)-alquilo, o son (C_1-C_6)-alquilo, (C_2-C_6)-alquenilo, (C_1-C_6)-alquilo sustituido por halógeno, $(CH_2)_n$-(C_3-C_6)-cicloalquilo, $(CH_2)_n$-heterocicloalquilo, $(CH_2)_n$-O-(C_1-C_6)-alquilo o $(CH_2)_n$-arilo o

R^2 y $R^{2'}$ forman juntamente con el átomo de N al que están unidos un anillo heterocicloalquilo, opcionalmente conteniendo además del átomo de N otro heteroátomo más, seleccionados del grupo consistente de N, S u O, cuyos anillos están sin sustituir o sustituidos por $(CH_2)_n$-hidroxilo, (C_1-C_6)-alquilo, (C_1-C_6)-alcoxilo, $(CH_2)_n$-O-(C_1-C_6)-alquilo, o forman juntamente con el átomo N un grupo heteroarilo de 5 miembros, opcionalmente conteniendo además del átomo de N uno, dos o tres átomos adicionales de nitrógeno y en donde el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido por (C_1-C_6)-alquilo;

R^3, R^4 y R^6 son independientemente el uno del otro hidrógeno, halógeno, (C_1-C_6)-alquilo o (C_1-C_6)-alcoxilo;

R^5 es NO_2, CN, $C(O)R^9$, S-(C_1-C_6)-alquilo, SO_2R^{10} o es $NR^{11}R^{12}$;

R^7 y R^8 son independientemente el uno del otro hidrógeno, $(CH_2)_n$-$(C_3$-$C_8)$-cicloalquilo o $(C_1$-$C_8)$-alquilo, o forman juntamente con el átomo N al que están unidos un anillo heterocicloalquilo, opcionalmente conteniendo además del átomo N otro heteroátomo más, seleccionados del grupo consistente en N, S, u O;

R^9 es hidroxilo, $(C_1$-$C_8)$-alquilo, $(C_3$-$C_8)$-cicloalquilo, $(C_1$-$C_8)$-alcoxilo o NR^7R^8;

R^{10} es $(C_1$-$C_8)$-alquilo, $(CH_2)_n$-$(C_3$-$C_8)$-cicloalquilo o NR^7R^8;

R^{11} y R^{12} son independientemente el uno del otro hidrógeno, C(O)-$(C_1$-$C_8)$-alquilo, SO_2-$(C_1$-$C_8)$-alquilo, o forman juntamente con el átomo N un grupo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente conteniendo además del átomo N uno, dos o tres átomos de nitrógeno y en donde el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido por halógeno, $(C_1$-$C_8)$-alquilo o $(CH_2)_n(C_3$-$C_8)$-cicloalquilo;

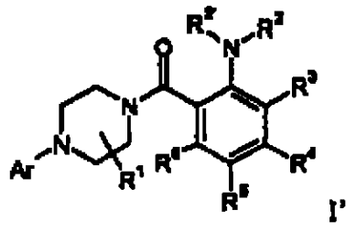
n es 0, 1 o 2;

y a sales de adición ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos,

con la condición que

1-(4-metoxifenil)-4-([2-(4-metil-1-piperazinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,
1-(4-metoxifenil)-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,
1-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-4-[2-nitro-4-(trifluorometil)fenil]-piperazina,
1-(4-metoxifenil)-4-[5-nitro-2-(1-pirrolidinil)benzoil]-piperazina,
1-[2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]-5-nitrobenzoil]-4-(4-metoxifenil)-piperazina,
1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-piperidinil)benzoil]-piperazina,
1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-pirrolidinil)benzoil]-piperazina,
1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-piperidinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,
1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-piperazinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,
1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,
1-[5-[[metil(fenilmetil)amino]sulfonil]-2-(4-morfolinil)benzoil]-4-(4-nitrofenil)-piperazina, y
1-(4-acetil-2-fluorofenil)-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,
se excluyen.

3. Unos compuestos de formula



I'

en donde

Ar es arilo sin sustituir o sustituido, o heteroarilo de 6 miembros con la excepción de fenilo sin sustituir, conteniendo uno, dos o tres átomos de nitrógeno, y en donde el arilo y los grupos heteroarilo están sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en hidroxilo, halógeno, NO_2, CN, (C_1-C_6)-alquilo, (C_1-C_6)-alquilo sustituido por halógeno, (C_1-C_6)-alcoxilo, (C_1-C_6)-alcoxilo sustituido por halógeno, NR^7R^8, $C(O)R^9$ o SO_2R^{10};

R^1 es hidrógeno o (C_1-C_6)-alquilo;

R^2 y $R^{2'}$ son independientemente el uno del otro hidrógeno, hidroxilo (C_1-C_6)-alquilo, (C_2-C_6)-alquenilo, (C_2-C_6)-alquilo sustituido por halógeno, (C_3-C_6)-cicloalquilo, heterocicloalquilo, (C_1-C_6)-alquilo-(C_3-C_6)-cicloalquilo, (C_1-C_6)-alquilo-heterocicloalquilo, (C_1-C_6)-alquilo-$C(O)-R^9$, (C_1-C_6)-alquilo-CN, (C_2-C_6)-alquilo-$O-R^{13}$, (C_2-C_6)-alquilo-NR^7R^8, arilo o heteroarilo de seis miembros conteniendo uno, dos o tres átomos de nitrógeno,
(C_1-C_6)-alquil-arilo o (C_1-C_6)-alquilo heteroarilo de 5 o 6 miembros conteniendo uno, dos o tres heteroátomos, seleccionados del grupo consistente en oxígeno, azufre o nitrógeno, en donde arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en hidroxilo, halógeno, (C_1-C_6)-alquilo o (C_1-C_6)-alcoxilo; o R^2 y $R^{2'}$ forman juntamente con el átomo N al que están unidos un anillo heterocicloalquilo, opcionalmente conteniendo además del átomo N otro heteroátomo más, seleccionados del grupo consistente en N, S u O, cuyos anillos están sin sustituir o sustituidos por hidroxilo, (C_1-C_6)-alquilo, (C_1-C_6)-alcoxilo, (C_1-C_6)-alquilo-$O-R^{13}$, o forman juntamente con el átomo N un grupo heteroarilo de 5 miembros, opcionalmente conteniendo además del átomo N uno, dos o tres átomos adicionales de nitrógeno y en donde el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido por halógeno, (C_1-C_6)-alquilo, (C_1-C_6)-alquilo sustituido por halógeno o (C_3-C_6)-cicloalquilo;

R^3, R^4 y R^6 son independientemente el uno del otro hidrógeno, hidroxilo, halógeno, CN, (C_1-C_6)-alquilo, (C_1-C_6)-alcoxilo o NR^7R^8;

R^5 es NO_2, CN, $C(O)R^9$, S-$(C_1$-$C_6)$-alquilo, SO_2R^{10} o es $NR^{11}R^{12}$;

R^7 y R^8 son independientemente el uno del otro hidrógeno, $(C_1$-$C_6)$-alquilo-$(C_3$-$C_6)$-cicloalquilo, $(C_1$-$C_6)$-alquilo, $(C_3$-$C_6)$-cicloalquilo, o forman juntamente con el átomo N al que están unidos un anillo heterocicloalquilo, opcionalmente conteniendo además del átomo N otro heteroátomo más, seleccionado del grupo consistente en N, S, u O;

R^9 es hidroxilo, $(C_1$-$C_6)$-alquilo, $(C_3$-$C_6)$-cicloalquilo, $(C_1$-$C_6)$-alcoxilo o NR^7R^8;

R^{10} es $(C_1$-$C_6)$-alquilo, $(C_3$-$C_6)$-cicloalquilo, $(C_1$-$C_6)$-alquil-$(C_3$-$C_6)$-cicloalquilo o NR^7R^8;

R^{11} y R^{12} son independientemente el uno del otro hidrógeno, C(O)-$(C_1$-$C_6)$-alquilo, SO_2-$(C_1$-$C_6)$-alquilo, o forman juntamente con el átomo N un grupo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente conteniendo además del átomo N uno, dos o tres átomos de nitrógeno y en donde el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido por halógeno, $(C_1$-$C_6)$-alquilo, $(C_1$-$C_6)$-alquilo sustituido por halógeno o $(C_3$-$C_6)$-cicloalquilo;

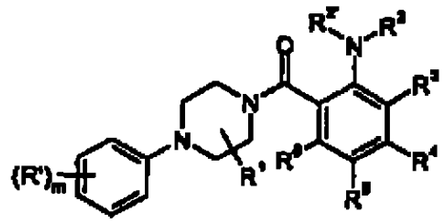
R^{13} es hidrógeno, $(C_1$-$C_6)$-alquilo o $(C_3$-$C_6)$-cicloalquilo;

y a sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de las mismas,

con la condición que

1-[2-[[2-(dietilamino)etil]amino-5-nitrobenzoil]-4-(metoxifenil)-piperazina,
1-(4-metoxifenil)-4-[2-(4-metil-1-piperazinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,
1-(4-metoxifenil)-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,
1-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-4-[2-nitro-4-(trifluorometil)fenil]-piperazina,
1-(4-metoxifenil)-4-[5-nitro-2-(1-pirrolidinil)benzoil]-piperazina,
1-[2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]-5-nitrobenzoil]-4-(4-metoxifenil)-piperazina,
1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-piperidinil)benzoil]-piperazina,
1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-pirrolidinil)benzoil]-piperazina,
1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-piperidinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,
1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-piperazinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,
1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,
1-[5-[[metil(fenilmetil)amino]sulfonil]-2-(4-morfolinil)benzoil]-4-(4-nitrofenil)-piperazina, y
1-(4-acetil-2-fluorofenil)-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,
se excluyen.

3. Un compuesto de formula I-1 de acuerdo con la reivindicación 1



I-1

en donde

R' es hidroxilo, halógeno, NO_2, CN, (C_1-C_6)-alquilo, (C_1-C_6)-alquilo sustituido por halógeno, (C_1-C_6)-alcoxilo, (C_1-C_6)-alcoxilo sustituido por halógeno, NR^7R^8, $C(O)R^9$ o SO_2R^{10};

m es 1, 2 o 3;

R^1 es hidrógeno o (C_1-C_6)-alquilo;

R^2 y $R^{2'}$ son independientemente el uno del otro hidrógeno, $(CR_2)_n$-hidroxilo para que R sea hidrógeno o (C_1-C_6)-alquilo, o son (C_1-C_6)-alquilo, (C_2-C_6)-alquenilo, (C_1-C_6)-alquilo sustituido por halógeno, $(CH_2)_n$-(C_3-C_6)-cicloalquilo, $(CH_2)_n$-heterocicloalquilo, $(CH_2)_n$-O-(C_1-C_6)-alquilo o $(CH_2)_n$-arilo;

R^3, R^4 y R^6 son independientemente el uno del otro hidrógeno, halógeno, (C_1-C_6)-alquilo o (C_1-C_6)-alcoxilo;

R^5 es NO_2, CN, $C(O)R^9$, S-(C_1-C_6)-alquilo, SO_2R^{10} o es $NR^{11}R^{12}$;

R^7 y R^8 son independientemente el uno del otro hidrógeno, $(CH_2)_n$-(C_3-C_6)-cicloalquilo o (C_1-C_6)-alquilo, o forman juntamente con el átomo N al que están unidos un anillo heterocicloalquilo, opcionalmente conteniendo además del átomo N otro heteroátomo más, seleccionados del grupo consistente en N, S, u O;

R^9 es hidroxilo, (C_1-C_6)-alquilo, (C_3-C_6)-cicloalquilo, (C_1-C_6)-alcoxilo o NR^7R^8;

R^{10} es (C_1-C_6)-alquilo, $(CH_2)_n$-(C_3-C_6)-cicloalquilo o NR^7R^8;

R^{11} y R^{12} son independientemente el uno del otro hidrógeno, C(O)-(C_1-C_6)-alquilo, SO_2-(C_1-C_6)-alquilo, o forman juntamente con el átomo N un grupo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente conteniendo además del átomo N uno, dos o tres átomos de nitrógeno y en donde el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido por halógeno, (C_1-C_6)-alquilo o $(CH_2)_n$(C_3-C_6)-cicloalquilo;

n es 0, 1 o 2;

y a sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los mismos.

4. Un compuesto de formula I-1 de acuerdo con la reivindicación 3, cuyos compuestos son:

1-(4-{4-[2-(ciclopropilmetil-amino)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-3-fluoro-fenil)-etanona,

1-{4-[4-(2-ciclohexilamino-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil)-etanona,

1-{4-[4-(2-dietilamino-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil)-etanona,

1-{3-fluoro-4-[4-(2-isobutilamino-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil)-etanona,

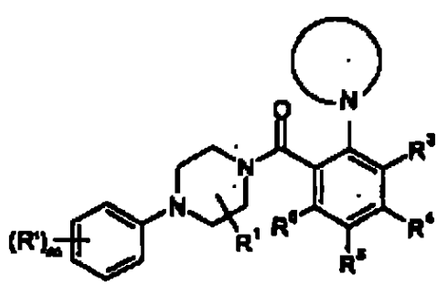
1-{4-[4-(2-ciclobutilamino-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil)-etanona,

1-{4-[4-(2-ciclobutilamino-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil)-etanona,

1-{4-[4-(2-ciclopentilamino-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil)-etanona, o

1-(4-{4-[2-(alil-metil-amino)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-3-fluoro-fenil)-etanona.

5. Un compuesto de formula I-2 de acuerdo con la reivindicación 1



I-2

en donde

R' es hidroxilo, halógeno, NO_2, CN, (C_1-C_6)-alquilo, (C_1-C_6)-alquilo sustituido por halógeno, (C_1-C_6)-alcoxilo, (C_1-C_6)-alcoxilo sustituido por halógeno, NR^7R^8, $C(O)R^9$ o SO_2R^{10};

m es 0, 1, 2 o 3;

R^1 es hidrógeno o (C_1-C_6)-alquilo;



es un anillo heterocicloalquilo, opcionalmente conteniendo además del átomo N otro heteroátomo más, seleccionados del grupo consistente de N, S u O, cuyos anillos están sin sustituir o sustituidos por $(CH_2)_n$-hidroxilo, (C_1-C_6)-alquilo, (C_1-C_6)-alcoxilo, $(CH_2)_n$-O-(C_1-C_6)-alquilo, o forman juntamente con el átomo de N un grupo heteroarilo de 5 miembros, opcionalmente conteniendo además del átomo N uno, dos o tres átomos adicionales de nitrógeno y en donde el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido por (C_1-C_6)-alquilo;

R^3, R^4 y R^5 son independientemente el uno del otro hidrógeno, halógeno, (C_1-C_6)-alquilo o (C_1-C_6)-alcoxilo;

R^5 es NO_2, CN, $C(O)R^9$, S-(C_1-C_6)-alquilo, SO_2R^{10} o es $NR^{11}R^{12}$;

R^7 y R^8 son independientemente el uno del otro hidrógeno, $(CH_2)_n$-(C_3-C_6)-cicloalquilo o (C_1-C_6)-alquilo, o forman juntamente con el átomo N al que están unidos un anillo heterocicloalquilo, opcionalmente conteniendo además del átomo N otro heteroátomo más, seleccionados del grupo consistente en N, S, u O;

R^9 es hidroxilo, (C_1-C_6)-alquilo, (C_3-C_6)-cicloalquilo, (C_1-C_6)-alcoxilo o NR^7R^8;

R^{10} es (C_1-C_6)-alquilo, $(CH_2)_n$-(C_3-C_6)-cicloalquilo o NR^7R^8;

R^{11} y R^{12} son independientemente el uno del otro hidrógeno, C(O)-(C_1-C_6)-alquilo, SO_2-(C_1-C_6)-alquilo, o forman juntamente con el átomo N un grupo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente conteniendo además del átomo N uno, dos o tres átomos de nitrógeno y en donde el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido por halógeno, (C_1-C_6)-alquilo o (CH_2)$_n$(C_3-C_6)-cicloalquilo;

n es 0, 1 o 2;

y a sales de adición ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

6. Un compuesto de formula I-2 de acuerdo con la reivindicación 5, cuyos compuestos son

1-{4-[4-(2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona,

1-{3-fluoro-4-[4-(5-nitro-2-pirrolidin-1-il-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona,

1-{3-fluoro-4-[4-(5-nitro-2-piperidin-1-il-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona,

1-{4-[4-(2-azepan-1-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona,

1-(3-fluoro-4-{4-[2-(2-metil-piperidin-1-il)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona,

1-(3-fluoro-4-{4-[2-(4-metil-piperidin-1-il)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona,

1-(3-fluoro-4-{4-[2-(3-metil-piperidin-1-il)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona,

1-(3-fluoro-4-{4-[2-(2-metil-piperidin-1-il)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona,

1-(4-{4-[2-(2,5-dihidro-pirrol-1-il)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-3-fluoro-fenil)-etanona,

1-{3-fluoro-4-[4-(5-nitro-2-tiomorfolin-4-il-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona,

1-(3-fluoro-4-{4-[2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona,

1-{4-[4-(2-azepan-1-il-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona,

1-{3-fluoro-4-[4-(5-metanosulfonil-2-pirrolidin-1-il-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona,

N-metil-4-pirrolidin-1-il-3-4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-carbonil]-bencenosulfonamida,

N-metil-4-morfolin-4-il-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-carbonil]-bencenosulfonamida,

3-[4-(4-acetil-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il-carbonil]-N-metil-4-pirrolidin-1-il-3- bencenosulfonamida,

1-(3-fluoro-4-{4-[2-(3-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona,

2-[4-(2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-5-trifluorometil-benzonitrilo,

3-fluoro-4-[4-(5-metanosulfonil-2-piperidin-1-il-benzoil)-piperazin-1-il]- benzonitrilo,

2-fluoro-4-[4-(5-metanosulfonil-2-piperidin-1-il-benzoil)-piperazin-1-il]- benzonitrilo,

[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-(5-metanosulfonil-2-piperidin-1-il-fenil)-metanona,

[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-(5-metanosulfonil-2-piperidin-1-il-fenil)-metanona,

3-[4-(4-ciano-fenil)-piperazin-1-carbonil]-N-metil-4-pirrolidin-1-il-bencenosulfonamida,

3-[4-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-carbonil]-N-metil-4-pirrolidin-1-il-bencenosulfonamida,

3-[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-carbonil]-N-metil-4-pirrolidin-1-il-bencenosulfonamida,

3-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-carbonil]-N-metil-4-pirrolidin-1-il-bencenosulfonamida,

3-[4-(4-acetil-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-carbonil]-N-metil-4-piperidin-1-il-bencenosulfonamida,

3-[4-(4-ciano-fenil)-piperazin-1-carbonil]-N-metil-4-piperidin-1-il-bencenosulfonamida,

3-[4-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-carbonil]-N-metil-4-piperidin-1-il-bencenosulfonamida,

3-[4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-piperazin-1-carbonil]-N-metil-4-piperidin-1-il-bencenosulfonamida,

N-metil-4-piperidin-1-il-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-carbonil]- bencenosulfonamida,

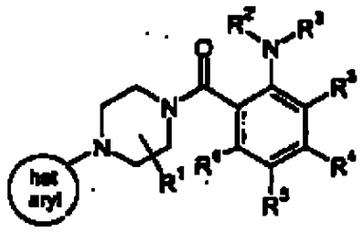
3-[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-carbonil]-N-metil-4-piperidin-1-il-bencenosulfonamida,

3-[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-carbonil]-N-metil-4-piperidin-1-il-bencenosulfonamida,

3-[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-carbonil]-N-metil-4-morfolin-1-il-bencenosulfonamida, o

3-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-carbonil]-N-metil-4-morfolin-1-il-bencenosulfonamida.

7. Un compuesto de formula I-3 de acuerdo con la reivindicación 1



I-3

Hetarilo es un heteroarilo de 6 miembros, conteniendo uno, dos o tres átomo de nitrógeno, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en hidroxilo, halógeno, NO_2, CN, (C_1-C_6)-alquilo, (C_1-C_6)-alquilo sustituido por halógeno, (C_1-C_6)-alcoxilo, (C_1-C_6)-alcoxilo sustituido por halógeno, NR^7R^8, $C(O)R^9$ o SO_2R^{10};

R^1 es hidrógeno o (C_1-C_6)-alquilo;

R^2 y $R^{2'}$ son independiente el uno del otro hidrógeno, $(CH_2)_n$-hidroxilo para que R sea hidrógeno o (C_1-C_6)-alquilo, o son (C_1-C_6)-alquilo, (C_2-C_6)-alquenilo, (C_1-C_6)-alquilo sustituido por halógeno, $(CH_2)_n$-(C_3-C_6)-cicloalquilo,
$(CH_2)_n$-heterocicloalquilo, $(CH_2)_n$-O-(C_1-C_6)-alquilo o $(CH_2)_n$-arilo o

R^3, R^4 y R^5 son independientemente el uno del otro hidrógeno, halógeno, (C_1-C_6)-alquilo o (C_1-C_6)-alcoxilo;

R^6 es NO_2, CN, $C(O)R^9$, S-(C_1-C_6)-alquilo, SO_2R^{10} o es $NR^{11}R^{12}$;

R^7 y R^8 son independientemente el uno del otro hidrógeno, $(CH_2)_n$-$(C_3$-$C_8)$-cicloalquilo o $(C_1$-$C_8)$-alquilo, o forman juntamente con el átomo N al que están unidos un anillo heterocicloalquilo, opcionalmente conteniendo además del átomo N otro heteroátomo más, seleccionados del grupo consistente en N, S, u O;

R^9 es hidroxilo, $(C_1$-$C_8)$-alquilo, $(C_3$-$C_8)$-cicloalquilo, $(C_1$-$C_8)$-alcoxilo o NR^7R^8;

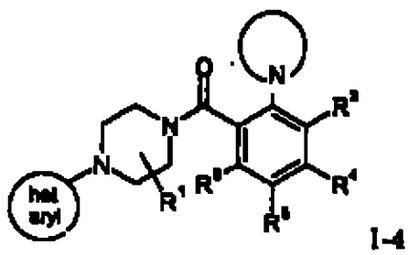
R^{10} es $(C_1$-$C_8)$-alquilo, $(CH_2)_n$-$(C_3$-$C_8)$-cicloalquilo o NR^7R^8;

R^{11} y R^{12} son independientemente el uno del otro hidrógeno, $C(O)$-$(C_1$-$C_8)$-alquilo, SO_2-$(C_1$-$C_8)$-alquilo, o forman juntamente con el átomo N un grupo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente conteniendo además del átomo N uno, dos o tres átomos de nitrógeno y en donde el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido por halógeno, $(C_1$-$C_8)$-alquilo o $(CH_2)_n(C_3$-$C_8)$-cicloalquilo;

n es 0, 1 o 2;

y a sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los mismos.

8. Un compuesto de formula I-4 de acuerdo con la reivindicación 1



I-4

en donde

hetarilo es un heteroarilo de 6 miembros, conteniendo uno, dos o tres átomo de nitrógeno, opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en hidroxilo, halógeno, NO_2, CN, $(C_1$-$C_8)$-alquilo, $(C_1$-$C_8)$-alquilo sustituido por halógeno, $(C_1$-$C_8)$-alcoxilo, $(C_1$-$C_8)$-alcoxilo sustituido por halógeno, NR^7R^8, $C(O)R^9$ o SO_2R^{10};

R^1 es hidrógeno o $(C_1$-$C_8)$-alquilo;



es un anillo heterocicloalquilo, opcionalmente conteniendo además del átomo N otro heteroátomo más, seleccionados del grupo consistente de N, S u O, cuyos anillos están sin sustituir o sustituidos por $(CH_2)_n$-hidroxilo, (C_1-C_6)-alquilo, (C_1-C_6)-alcoxilo, $(CH_2)_n$-O-(C_1-C_6)-alquilo, o forman juntamente con el átomo de N un grupo heteroarilo de 5 miembros, opcionalmente conteniendo además del átomo N uno, dos o tres átomos adicionales de nitrógeno y en donde el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido por (C_1-C_6)-alquilo;

R^3, R^4 y R^6 son independientemente el uno del otro hidrógeno, halógeno, (C_1-C_6)-alquilo o (C_1-C_6)-alcoxilo;

R^5 es NO_2, CN, $C(O)R^9$, $S-(C_1-C_6)$-alquilo, SO_2R^{10} o es $NR^{11}R^{12}$;

R^7 y R^8 son independientemente el uno del otro hidrógeno, $(CH_2)_n-(C_3-C_8)$-cicloalquilo o (C_1-C_6)-alquilo, o forman juntamente con el átomo N al que están unidos un anillo heterocicloalquilo, opcionalmente conteniendo además del átomo N otro heteroátomo más, seleccionados del grupo consistente en N, S, u O;

R^9 es hidroxilo, (C_1-C_6)-alquilo, (C_3-C_8)-cicloalquilo, (C_1-C_6)-alcoxilo o NR^7R^8;

R^{10} es (C_1-C_6)-alquilo, $(CH_2)_n-(C_3-C_8)$-cicloalquilo o NR^7R^8;

R^{11} y R^{12} son independientemente el uno del otro hidrógeno, $C(O)-(C_1-C_6)$-alquilo, $SO_2-(C_1-C_6)$-alquilo, o forman juntamente con el átomo N un grupo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente conteniendo además del átomo N uno, dos o tres átomos de nitrógeno y en donde el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido por halógeno, (C_1-C_6)-alquilo o $(CH_2)_n(C_3-C_8)$-cicloalquilo;

n es 0, 1 o 2;

y a sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los mismos.

9. Un compuesto de formula I-4 de acuerdo con la reivindicación 8, cuyos compuestos son:

3-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-carbonil]-N-metil-4-morfolin-4-il-bencenosulfonamida,

(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona,

[4-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona,

6-[4-(2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-nicotinonitrilo,

[4-(3-cloro-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona,

(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona,

(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-[4-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona,

4-[-(5-bromo-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona,

[4-(6-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona,

(5-metanosulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(2-trifluorometil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-metanona

(5-metanosulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(6-trifluorometil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-metanona

(5-metanosulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona

6-[4-(5-metanosulfonil-2-morfolin-4-il-benzoil)-piperazin-1-il]-nicotinonitrilo

(5-metanosulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona

[4-(3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(5-metanosulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-metanona

[4-(5-cloro-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(5-metanosulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-metanona

(5-metanosulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-piperazin-1-il]-metanona

[4-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(5-metanosulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-metanona

(5-metanosulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(6-metil-piridin-3-il)-piperazin-1-il]-metanona

(5-metanosulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(5-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona

(5-metanosulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona

(5-metanosulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona

(5-metanosulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-piperazin-1-il]-metanona

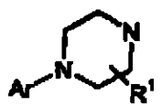
(5-metanosulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(6-trifluorometil-piridazin-3-il)-piperazin-1-il]-metanona

[4-(4-dimetilamino-[1,3,5]triazin-2-il-piperazin-1-il]-(5-metanosulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-metanona, o

(5-metanosulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-(5'-trifluorometil-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il)-metanona.

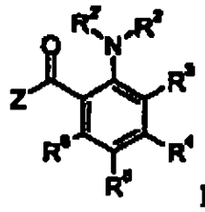
10. Procesos para la preparación de compuestos de formula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, cuyo proceso comprende:

a) reaccionar un compuesto de formula



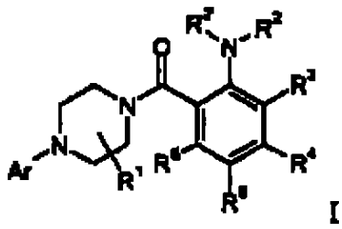
II

Con un compuesto de formula



III

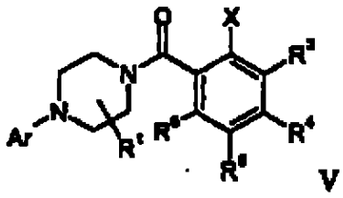
A un compuesto de formula



I

en donde Z es OH o halógeno y los otros sustituyentes son como se definen en la reivindicación 1, o

b) reaccionar un compuesto de formula

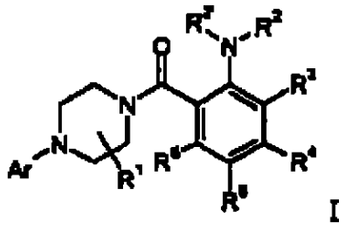


V

Con un compuesto de formula

$R^2R^{2a}NH$

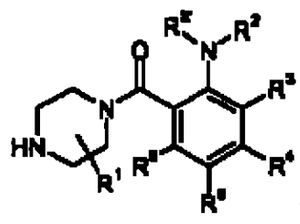
A un compuesto de formula



I

En donde X es halógeno y los otros sustituyentes son como se definen en la reivindicación 1,

g) reaccionar un compuesto de formula

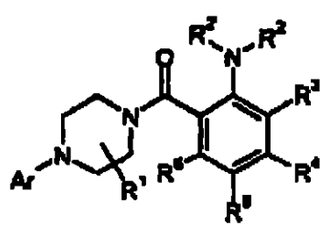


VII

Con un compuesto de formula

ArX

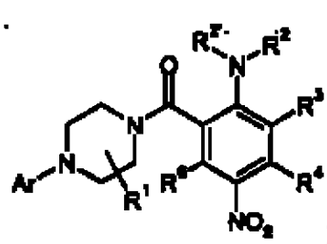
A un compuesto de formula



I

En donde X es halógeno y los otros sustituyentes son como se definen en la reivindicación 1,

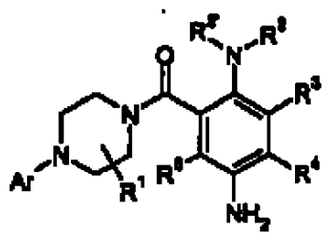
j) reaccionar un compuesto de formula



IA

con hidrógeno sobre Pd/C

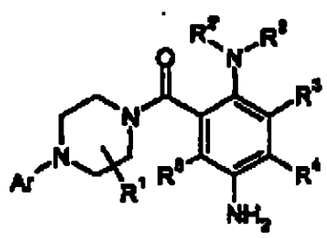
a un compuesto de formula



IB

En donde los sustituyentes son como se definen en la reivindicación 1,

j) reaccionar un compuesto de formula

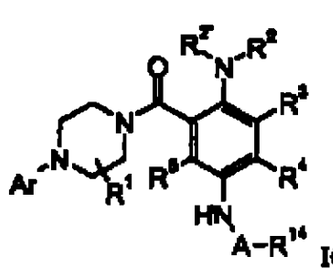


IB

Con un compuesto de formula

$R^{14}AX$

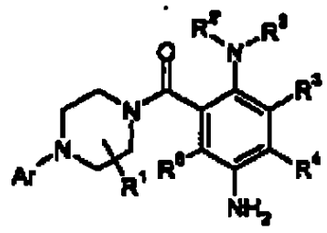
A un compuesto de formula



IC

En donde X es halógeno, A es –C(O)- o $–SO_2-$, R_{14} es (C_1-C_6)-alquilo y los otros sustituyentes son como de definen en la reivindicación 1,

k) reaccionar un compuesto de formula

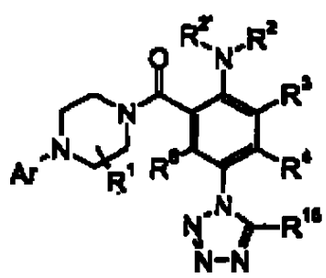


IB

Con un compuesto de formula

$$R^{15}C(OEt)_3$$

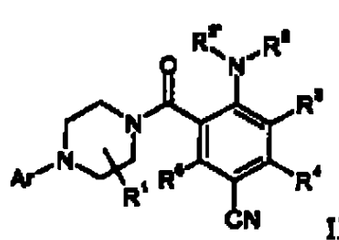
A un compuesto de formula



ID

En donde R^{15} es hidrógeno, halógeno, (C_1-C_6)-alquilo, (C_1-C_6)-alquilo sustituido por halógeno o (C_3-C_6)-cicloalquilo, y los otros sustituyentes son como se definen en la reivindicación 1,

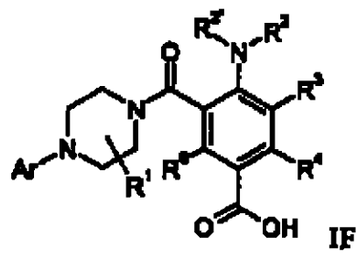
l) reaccionar un compuesto de formula



IE

con una base

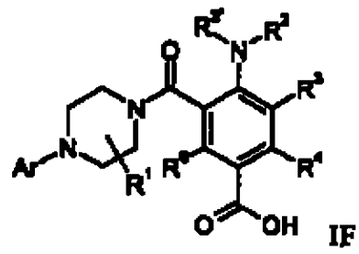
A un compuesto de formula



IF

En donde los sustituyentes son como se definen en la reivindicación 1,

m) reaccionar un compuesto de formula

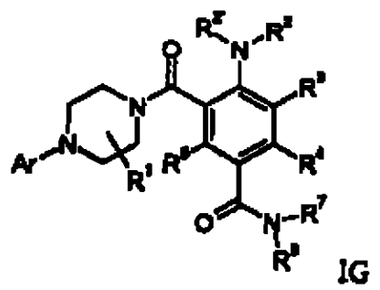


IF

Con un compuesto de formula

R^7R^8NH

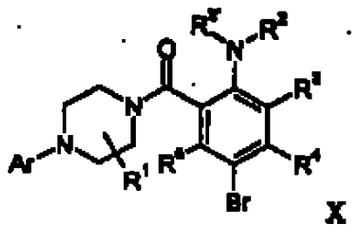
A un compuesto de formula



IG

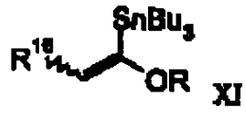
En donde los sustituyentes con como se definen en la reivindicación 1,

n) reaccionar un compuesto de formula



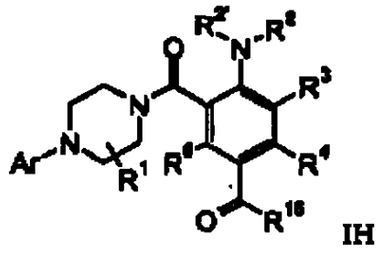
X

con un compuesto de formula



XI

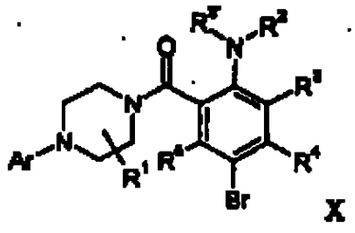
A un compuesto de formula



IH

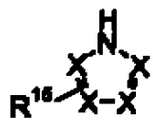
En donde R es (C_1-C_6)-alquilo, R^{16} es (C_1-C_6)-alquilo, o (C_3-C_6)-cicloalquilo, y los otros sustituyentes son como se definen en la reivindicación 1,

j) reaccionar un compuesto de formula



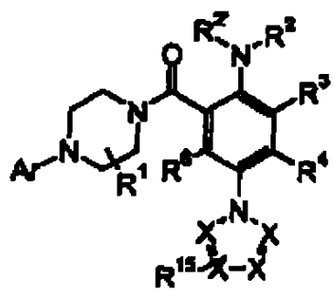
X

con un compuesto de formula



XII

A un compuesto de formula



II

En donde X es CH o N y el anillo heteroarilo es seleccionado del grupo consistente de imidazol, pirazol o triazol, R^{15} es hidrógeno, halógeno, (C_1-C_6)-alquilo, (C_1-C_6)-alquilo sustituido por halógeno o (C_3-C_8)-cicloalquilo y los otros sustituyentes son como se definen en la reivindicación 1, y

Si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, siempre que sea preparado mediante un proceso como se reivindica en la reivindicación 10 o por un método equivalente.

12. Un medicamento conteniendo uno o más compuestos como se reivindica en la reivindicación 1 o conteniendo

1-(4-metoxifenil)-4-[2-(4-metil-1-piperazinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,
1-(4-metoxifenil)-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,
1-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-4-[2-nitro-4-(trifluorometil)fenil]-piperazina,
1-(4-metoxifenil)-4-[5-nitro-2-(1-pirrolidinil)benzoil]-piperazina,
1-[2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]-5-nitrobenzoil]-4-(4-metoxifenil)-piperazina,
1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-piperidinil)benzoil]-piperazina,
1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-pirrolidinil)benzoil]-piperazina,
1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-piperidinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,
1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-piperazinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,
1-[5-[[metil(fenilmetil)amino]sulfonil]-2-(4-morfolinil)benzoil]-4-(4-nitrofenil)-piperazina,
1-(4-acetil-2-fluorofenil)-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,
1-{4-[4-(2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona y
[4-(4-(metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona.

Y excipientes farmacéuticamente aceptables.

13. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 12 para el tratamiento de enfermedades basadas en el inhibidor de recaptación de glicina.

14. Un medicamento de acuerdo con las reivindicaciones 12 y 13, en donde las enfermedades son psicosis, dolor, disfunción en la memoria y el aprendizaje, esquizofrenia, demencia y otras enfermedades en que los procesos cognitivos están deteriorados, tales como trastornos de déficit de la atención o enfermedad de Alzheimer.

15. El uso de un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 y de

1-(4-metoxifenil)-4-[2-(4-metil-1-piperazinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,
1-(4-metoxifenil)-4-[2-(4-morfolinil)benzoil]-5-nitrobenzoil]-piperazina,
1-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-4-[2-nitro-4-(trifluorometil)fenil]-piperazina,
1-(4-metoxifenil)-4-[5-nitro-2-(1-pirrolidinil)benzoil]-piperazina,
1-[2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]-5-nitrobenzoil]-4-(4-metoxifenil)-piperazina,
1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-piperidinil)benzoil]-piperazina,
1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-pirrolidinil)benzoil]-piperazina,
1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-piperidinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,
1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-piperazinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,
1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,
1-[5-[[metil(fenilmetil)amino]sulfonil]-2-(4-morfolinil)benzoil]-4-(4-nitrofenil)-piperazina,
1-(4-acetil-2-fluorofenil)-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,
1-{4-[4-(2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona y
[4-(4-(metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona.

Para la elaboración de medicamentos para el tratamiento de psicosis, dolor, disfunción neurodegenerativa en la memoria y aprendizaje, esquizofrenia, demencia y otras enfermedades en las cuales los procesos cognitivos están deteriorados, tales como trastornos de déficit de atención o enfermedad de Alzheimer.

16. La invención tal como se ha descrito hasta aquí.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Case 21813	FOR FURTHER ACTION	See Form PCT/IPEA/416
International application No. PCT/EP2004/009665	International filing date *(day/month/year)* 30.08.2004	Priority date *(day/month/year)* 09.09.2003
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K31/496, A61K31/495, C07D295/18, A61P25/28		
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG et al.		

1. This report is the International preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet.
3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:
   a. ☒ *sent to the applicant and to the International Bureau)* a total of 21 sheets, as follows:
      ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions).
      ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the International application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.
   b. ☐ *(sent to the International Bureau only)* a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).

4. This report 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 Article 35(2) 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

Date of submission of the demand	Date of completion of this report
28.02.2005	30.08.2005
Name and mailing address of the International preliminary examining authority: European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Cortés, J Telephone No. +49 89 2399-8208

Form PCT/IPEA/409 (Cover Sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL PRELIMINARY REP RT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/EP2004/009665

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

   ☐ This report is based on translations 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))
   - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
   - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)

2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

   Description, Pages

   1-163 as originally filed

   Claims, Numbers

   1-16 received on 04.06.2005 with letter of 01.06.2005

   ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
   - ☐ the description, pages
   - ☐ the claims, Nos.
   - ☐ the drawings, sheets/figs
   - ☐ the sequence listing *(specify)*:
   - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
   - ☐ the description, pages
   - ☐ the claims, Nos.
   - ☐ the drawings, sheets/figs
   - ☐ the sequence listing *(specify)*:
   - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

* *If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."*

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No. PCT/EP2004/009665

Box No. II Priority

1. ☒ This report has been established as if no priority had been claimed due to the failure to furnish within the prescribed time limit the requested:
   - ☒ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 66.7(a)).
   - ☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 66.7(b)).
2. ☐ This report has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rule 64.1). Thus for the purposes of this report, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

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

   ☐ the entire international application,

   ☒ claims Nos. 16

   because:

   ☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

   ☒ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. 16 are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

   see separate sheet

   ☐ 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 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

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/EP2004/009665

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-15
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1-15
	No:	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-15
	No:	Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

see separate sheet

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY (SEPARATE SHEET)

International application No.
PCT/EP2004/009665

Re Item I
Basis of the opinion

With letter of 01.06.2005 the Applicant has filed an amended claim set wherein the meaning "Ar is unsubstituted phenyl" has been excluded in order to remove the overlap with D1 and wherein the specific compounds disclosed in D2 and D3 have been excluded by means of provisos.

D1-D3 represent so-called "accidental disclosures", these amendments are therefore in line with 70.2(c) PCT.

Re Item III
N n-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claim 16 ("the invention as herein before described") lacks clarity within the meaning of Article 6 PCT and is superfluos. Therefore no opinion with regard to novelty, inventive step or industrial applicability is given for this claim.

Re Item V
Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step r industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

The following documents have been cited in the International Search Report:

D1: US-A-4 244 871 (KOSARY JUDIT ET AL) 13 January 1981 (1981-01-13)

D2: DATABASE CHEMCATS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 23 April 2003 (2003-04-23), XP002308402 Database accession no. 2003: 2142911 CHEMCATS

D3: DATABASE REGISTRY CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 6 June 2003 (2003-06-06), XP002308481 Database accession no. CAS RN: 524034-40-0

D4: WO 99/44596 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV (BE)) 10 September 1999 (1999-09-10)

D5: EP-A-0 171 636 (RAVIZZA SPA (IT)) 19 February 1986 (1986-02-19)

D6: US-A-3 933 802 (CIBA GEIGY CO (US)) 20 January 1976 (1976-01-20)

Novelty (Article 33(2) PCT)

The overlap with D1 has been removed and the specific compounds of D2 and D3 have been excluded.

The present compounds differ from the compounds in D4 in the benzoyl group. The present compounds are a new selection of the compounds in D5. The present compounds differ from the compounds in D6 in the aryl group Ar.

The present claim set is therefore novel.

Inventive Step (Article 33(3) PCT)

D4 discloses piperazine based glycine transport inhibitors and could be regarded as the closest prior art.

The problem of the invention was the provision of new glycine transport inhibitors.

The structure of the present compounds is substantially different from the one of the compounds in D4. The present invention is not suggested by D4 and therefore based on an inventive step.

Re Item VI
Certain documents cited

Reference is made to the following P-documents:

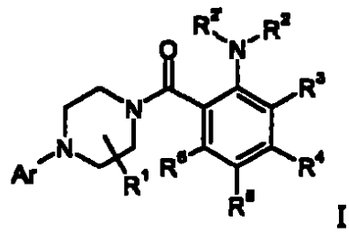
D7: DATABASE CHEMCATS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1 January 2004 (2004-01-01), XP002308403 Database accession no. 2004:591813, P-document

D8: DATABASE CHEMCATS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1 January 2004 (2004-01-01), XP002308404 Database accession no. 2004:660630, P-document

The priority documents pertaining to the present application were not available at the time of establishing this report. Hence, it is based on the assumption that all claims enjoy priority rights from the filing date of the priority document. If it later turns out that this is not correct, the P-documents cited in the international search report could become relevant to asses whether the present claims satisfy the criteria set forth in Article 33(1) PCT.

Claims

1. A compound of formula



I

wherein

Ar is unsubstituted or substituted aryl or 6-membered heteroaryl with the exception of unsubstituted phenyl, containing one, two or three nitrogen atoms, and wherein the aryl and the heteroaryl groups are substituted by one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, halogen, NO_2, CN, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-alkyl substituted by halogen, (C_1-C_6)-alkoxy, (C_1-C_6)-alkoxy substituted by halogen, NR^7R^8, $C(O)R^9$ or SO_2R^{10};

R^1 is hydrogen or (C_1-C_6)-alkyl;

R^2 and $R^{2'}$ are independently from each other hydrogen, $(CR_2)_n$-hydroxy for R being hydrogen or $C_1-C_6)$-alkyl, or are (C_1-C_6)-alkyl, (C_2-C_6)-alkenyl, (C_1-C_6)-alkyl substituted by halogen, $(CH_2)_n$-(C_3-C_6)-cycloalkyl, $(CH_2)_n$-heterocycloalkyl, $(CH_2)_n$-O-(C_1-C_6)-alkyl or $(CH_2)_n$-aryl or

R^2 and $R^{2'}$ form together with the N atom to which they are attach a heterocycloalkyl ring, optionally containing in addition to the N atom a further heteroatom, selected from the group consisting of N, S or O, which rings are unsubstituted or substituted by $(CH_2)_n$-hydroxy, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-alkoxy, $(CH_2)_n$-O-(C_1-C_6)-alkyl, or form together with the N atom a 5-membered heteroaryl group, optionnally containing in addition to the N atom one, two or three further nitrogen atoms and wherein the heteroaryl group is optionally substituted by (C_1-C_6)-alkyl;

R^3, R^4 and R^6 are independently from each other hydrogen, halogen, (C_1-C_6)-alkyl or (C_1-C_6)-alkoxy;

R^5 is NO_2, CN, $C(O)R^9$, S-$(C_1$-$C_6)$-alkyl, SO_2R^{10} or is $NR^{11}R^{12}$;

R^7 and R^8 are independently from each other hydrogen, $(CH_2)_n$-$(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl or $(C_1$-$C_6)$-alkyl, or form together with the N atom to which they are attached a heterocycloalkyl ring, optionally containing in addition to the N atom a further heteroatom, selected from the group consisting of N, S or O;

R^9 is hydroxy, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl, $(C_1$-$C_6)$-alkoxy or NR^7R^8;

R^{10} is $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $(CH_2)_n$-$(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl or NR^7R^8;

R^{11} and R^{12} are independently from each other hydrogen, $C(O)$-$(C_1$-$C_6)$-alkyl, SO_2-$(C_1$-$C_6)$-alkyl, or form together with the N-atom a 5-membered heteroaryl group optionally containing in addition to the N atom one, two or three nitrogen atoms and wherein the heteroaryl group is optionally substituted by halogen, $(C_1$-$C_6)$-alkyl or $(CH_2)_n(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl;

n is 0, 1 or 2;

and to pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof,

with the proviso that

1-(4-methoxyphenyl)-4-[2-(4-methyl-1-piperazinyl)-5-nitrobenzoyl]-piperazine

1-(4-methoxyphenyl)-4-[2-(4-morpholinyl)-5-nitrobenzoyl]-piperazine,

1-[2-(4-morpholinyl)-5-nitrobenzoyl]-4-[2-nitro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-piperazine,

1-(4-methoxyphenyl)-4-[5-nitro-2-(1-pyrrolidinyl)benzoyl]-piperazine,

1-[2-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl]-5-nitrobenzoyl]-4-(4-methoxyphenyl)-piperazine,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-4-[5-nitro-2-(1-piperidinyl)benzoyl]-piperazine,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-4-[5-nitro-2-(1-pyrrolidinyl)benzoyl]-piperazine,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-4-[2-(4-methyl-1-piperidinyl)-5-nitrobenzoyl]-piperazine,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-4-[2-(4-methyl-1-piperazinyl)-5-nitrobenzoyl]-piperazine,

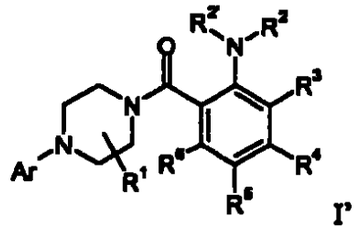
1-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-4-[2-(4-morpholinyl)-5-nitrobenzoyl]-piperazine,

1-[5-[[methyl(phenylmethyl)amino]sulfonyl]-2-(4-morpholinyl)benzoyl]-4-(4-nitrophenyl)-piperazine and

1-(4-acetyl-2-fluorophenyl)-4-[2-(4-morpholinyl)-5-nitrobenzoyl]- piperazine,

are excluded.

13. A compounds of formula



I'

wherein

Ar is unsubstituted or substituted aryl or 6-membered heteroaryl with the exception of unsubstituted phenyl, containing one, two or three nitrogen atoms, and wherein the aryl and the heteroaryl groups are substituted by one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, halogen, NO_2, CN, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-alkyl substituted by halogen, (C_1-C_6)-alkoxy, (C_1-C_6)-alkoxy substituted by halogen, NR^7R^8, $C(O)R^9$ or SO_2R^{10};

R^1 is hydrogen or (C_1-C_6)-alkyl;

R^2 and $R^{2'}$ are independently from each other hydrogen, hydroxy, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_6)-alkenyl, (C_2-C_6)-alkyl substituted by halogen, (C_3-C_6)-cycloalkyl, heterocycloalkyl, (C_1-C_6)-alkyl-(C_3-C_6)-cycloalkyl, (C_1-C_6)-alkyl-heterocycloalkyl, (C_1-C_6)-alkyl-$C(O)-R^9$, (C_1-C_6)-alkyl-CN, (C_2-C_6)-alkyl-$O-R^{13}$, (C_2-C_6)-alkyl-NR^7R^8, aryl or 6-membered heteroaryl containing one, two or three nitrogen atoms, (C_1-C_6)-alkyl-aryl or (C_1-C_6)-alkyl-5 or-6-membered heteroaryl containing one, two or three heteroatoms, selected from the group consisting of oxygen, sulphur or nitrogen, wherein aryl, heterocycloalkyl and heteroaryl are unsubstituted or substituted by one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, halogen, (C_1-C_6)-alkyl or (C_1-C_6)-alkoxy; or R^2 and $R^{2'}$ form together with the N atom to which they are attach a heterocycloalkyl ring, optionally containing in addition to the N atom a further heteroatom, selected from the group consisting of N, S or O, which rings are unsubstituted or substituted by hydroxy, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-alkoxy, (C_1-C_6)-alkyl-$O-R^{13}$, or form together with the N atom a 5-membered heteroaryl group, optionnally containing in addition to the N atom one, two or three further nitrogen atoms and wherein the heteroaryl group is optionally substituted by halogen, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-alkyl substituted by halogen or (C_3-C_6)-cycloalkyl;

R^3, R^4 and R^6 are independently from each other hydrogen, hydroxy, halogen, CN, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-alkoxy or NR^7R^8;

R^5 is NO_2, CN, $C(O)R^9$, S-(C_1-C_6)-alkyl, SO_2R^{10} or is $NR^{11}R^{12}$;

R^7 and R^8 are independently from each other hydrogen, (C_1-C_6)-alkyl-(C_3-C_6)-cycloalkyl, (C_1-C_6)-alkyl, or (C_3-C_6)-cycloalkyl, or form together with the N atom to which they are attached a heterocycloalkyl ring, optionally containing in addition to the N atom a further heteroatom, selected from the group consisting of N, S or O;

R^9 is hydroxy, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_6)-cycloalkyl, (C_1-C_6)-alkoxy or NR^7R^8;

R^{10} is (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_6)-cycloalkyl, (C_1-C_6)-alkyl-(C_3-C_6)-cycloalkyl or NR^7R^8;

R^{11} and R^{12} are independently from each other hydrogen, $C(O)$-(C_1-C_6)-alkyl, SO_2-(C_1-C_6)-alkyl, or form together with the N-atom a 5-membered heteroaryl group optionally containing in addition to the N atom one, two or three nitrogen atoms and wherein the heteroaryl group is optionally substituted by halogen, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-alkyl substituted by halogen or (C_3-C_6)-cycloalkyl;

R^{13} is hydrogen, (C_1-C_6)-alkyl or (C_3-C_6)-cycloalkyl;

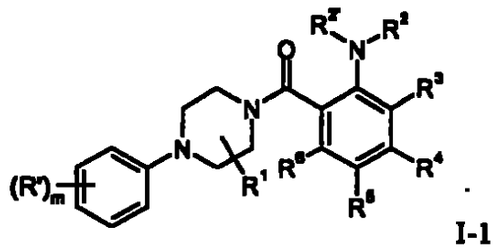
and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof,

with the proviso that

1-[2-[[2-(diethylamino)ethyl]amino]-5-nitrobenzoyl]-4-(methoxyphenyl)-piperazine,
1-(4-methoxyphenyl)-4-[2-(4-methyl-1-piperazinyl)-5-nitrobenzoyl]-piperazine,
1-(4-methoxyphenyl)-4-[2-(4-morpholinyl)-5-nitrobenzoyl]-piperazine,
1-[2-(4-morpholinyl)-5-nitrobenzoyl]-4-[2-nitro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-piperazine,
1-(4-methoxyphenyl)-4-[5-nitro-2-(1-pyrrolidinyl)benzoyl]-piperazine,
1-[2-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl]-5-nitrobenzoyl]-4-(4-methoxyphenyl)-piperazine,
1-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-4-[5-nitro-2-(1-piperidinyl)benzoyl]-piperazine,
1-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-4-[5-nitro-2-(1-pyrrolidinyl)benzoyl]-piperazine,
1-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-4-[2-(4-methyl-1-piperidinyl)-5-nitrobenzoyl]-piperazine,
1-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-4-[2-(4-methyl-1-piperazinyl)-5-nitrobenzoyl]-piperazine,
1-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-4-[2-(4-morpholinyl)-5-nitrobenzoyl]-piperazine,

1-[5-[[methyl(phenylmethyl)amino]sulfonyl]-2-(4-morpholinyl)benzoyl]-4-(4-nitrophenyl)-piperazine and
1-(4-acetyl-2-fluorophenyl)-4-[2-(4-morpholinyl)-5-nitrobenzoyl]- piperazine,
are excluded.

3. A compound of formula I-1 according to claim 1



I-1

wherein

R' is hydroxy, halogen, NO_2, CN, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-alkyl substituted by halogen, (C_1-C_6)-alkoxy, (C_1-C_6)-alkoxy substituted by halogen, NR^7R^8, $C(O)R^9$ or SO_2R^{10};

m is 1, 2 or 3;

R^1 is hydrogen or (C_1-C_6)-alkyl;

R^2 and $R^{2'}$ are independently from each other hydrogen, $(CR_2)_n$-hydroxy for R being hydrogen or $C_1-C_6)$-alkyl, or are (C_1-C_6)-alkyl, (C_2-C_6)-alkenyl, (C_1-C_6)-alkyl substituted by halogen, $(CH_2)_n$-(C_3-C_6)-cycloalkyl, $(CH_2)_n$-heterocycloalkyl, $(CH_2)_n$-O-(C_1-C_6)-alkyl or $(CH_2)_n$-aryl;

R^3, R^4 and R^6 are independently from each other hydrogen, halogen, (C_1-C_6)-alkyl or (C_1-C_6)-alkoxy;

R^5 is NO_2, CN, $C(O)R^9$, S-(C_1-C_6)-alkyl, SO_2R^{10} or is $NR^{11}R^{12}$;

R^7 and R^8 are independently from each other hydrogen, $(CH_2)_n$-(C_3-C_6)-cycloalkyl or (C_1-C_6)-alkyl, or form together with the N atom to which they are attached a heterocycloalkyl ring, optionally containing in addition to the N atom a further heteroatom, selected from the group consisting of N, S or O;

R^9 is hydroxy, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_6)-cycloalkyl, (C_1-C_6)-alkoxy or NR^7R^8;

R^{10} is (C_1-C_6)-alkyl, $(CH_2)_n$-(C_3-C_6)-cycloalkyl or NR^7R^8;

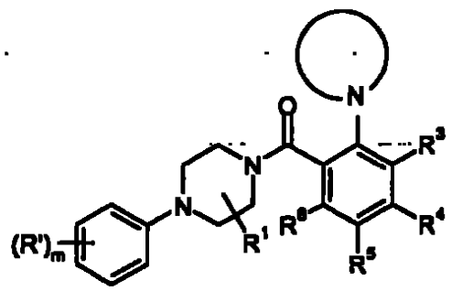
R^{11} and R^{12} are independently from each other hydrogen, C(O)-(C_1-C_6)-alkyl, SO_2-(C_1-C_6)-alkyl, or form together with the N-atom a 5-membered heteroaryl group optionally containing in addition to the N atom one, two or three nitrogen atoms and wherein the heteroaryl group is optionally substituted by halogen, (C_1-C_6)-alkyl or $(CH_2)_n(C_3-C_6)$-cycloalkyl;

n is 0, 1 or 2;
and to pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof.

4. A compound of formula I-1 according to claim 3, which compounds are

1-(4-{4-[2-(cyclopropylmethyl-amino)-5-nitro-benzoyl]-piperazin-1-yl}-3-fluoro- phenyl)-ethanone,
1-{4-[4-(2-cyclohexylamino-5-nitro-benzoyl)-piperazin-1-yl]-3-fluoro-phenyl}-ethanone,
1-{4-[4-(2-diethylamino-5-nitro-benzoyl)-piperazin-1-yl]-3-fluoro-phenyl}-ethanone,
1-{3-fluoro-4-[4-(2-isobutylamino-5-nitro-benzoyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-ethanone,
1-{4-[4-(2-cyclobutylamino-5-nitro-benzoyl)-piperazin-1-yl]-3-fluoro-phenyl}-ethanone,
1-{4-[4-(2-cyclobutylamino-5-nitro-benzoyl)-piperazin-1-yl]-3-fluoro-phenyl}-ethanone,
1-{4-[4-(2-cyclopentylamino-5-nitro-benzoyl)-piperazin-1-yl]-3-fluoro-phenyl}-ethanone or
1-(4-{4-[2-(allyl-methyl-amino)-5-nitro-benzoyl]-piperazin-1-yl}-3-fluoro-phenyl)-ethanone.

5. A compound of formula I-2 according to claim 1



I-2

wherein

R^4 is hydroxy, halogen, NO_2, CN, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-alkyl substituted by halogen, (C_1-C_6)-alkoxy, (C_1-C_6)-alkoxy substituted by halogen, NR^7R^8, $C(O)R^9$ or SO_2R^{10};

m is 1, 2 or 3;

R^1 is hydrogen or (C_1-C_6)-alkyl;



is a heterocycloalkyl ring, optionally containing in addition to the N atom a further heteroatom, selected from the group consisting of N, S or O, which rings are unsubstituted or substituted by $(CH_2)_n$-hydroxy, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-alkoxy, $(CH_2)_n$-O-(C_1-C_6)-alkyl, or form together with the N atom a 5-membered heteroaryl group, optionnally containing in addition to the N atom one, two or three further nitrogen atoms and wherein the heteroaryl group is optionally substituted by (C_1-C_6)-alkyl;

R^3, R^4 and R^6 are independently from each other hydrogen, halogen, (C_1-C_6)-alkyl or (C_1-C_6)-alkoxy;

R^5 is NO_2, CN, $C(O)R^9$, S-(C_1-C_6)-alkyl, SO_2R^{10} or is $NR^{11}R^{12}$;

R^7 and R^8 are independently from each other are hydrogen, $(CH_2)_n$-(C_3-C_6)-cycloalkyl or (C_1-C_6)-alkyl, or form together with the N atom to which they are attached a heterocycloalkyl ring, optionally containing in addition to the N atom a further heteroatom, selected from the group consisting of N, S or O;

R^9 is hydroxy, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_6)-cycloalkyl, (C_1-C_6)-alkoxy or NR^7R^8;

R^{10} is (C_1-C_6)-alkyl, $(CH_2)_n$-(C_3-C_6)-cycloalkyl or NR^7R^8;

R^{11} and R^{12} are independently from each other hydrogen, $C(O)$-(C_1-C_6)-alkyl, SO_2-(C_1-C_6)-alkyl, or form together with the N-atom a 5-membered heteroaryl group optionally containing in addition to the N atom one, two or three nitrogen atoms and wherein the heteroaryl group is optionally substituted by halogen, (C_1-C_6)-alkyl or $(CH_2)_n(C_3-C_6)$-cycloalkyl;

n is 0, 1 or 2;

and to pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof.

6. A compound of formula I-2 according to claim 5, which compounds are

1-{4 [4-(2-morpholin-4-yl-5-nitro-benzoyl)-piperazin-1-yl]-3-fluoro-phenyl}-ethanone,
1-{3-fluoro-4-[4-(5-nitro-2-pyrrolidin-1-yl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-ethanone,
1-{3-fluoro-4-[4-(5-nitro-2-piperidin-1-yl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-ethanone,
1-{4-[4-(2-azepan-1-yl-5-nitro-benzoyl)-piperazin-1-yl]-3-fluoro-phenyl}-ethanone,
1-(3-fluoro-4-{4-[2-(2-methyl-piperidin-1-yl)-5-nitro-benzoyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-ethanone,
1-(3-fluoro-4-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-5-nitro-benzoyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-ethanone,
1-(3-fluoro-4-{4-[2-(3-methyl-piperidin-1-yl)-5-nitro-benzoyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-ethanone,
1-(3-fluoro-4-{4-[2-(2-methyl-pyrrolidin-1-yl)-5-nitro-benzoyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-ethanone,
1-(4-{4-[2-(2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-5-nitro-benzoyl]-piperazin-1-yl}-3-fluoro-phenyl)-ethanone,
1-{3-fluoro-4-[4-(5-nitro-2-thiomorpholin-4-yl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-ethanone,
1-(3-fluoro-4-{4-[2-(3-hydroxy-piperidin-1-yl)-5-nitro-benzoyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-ethanone,
1-{4-[4-(2-azepan-1-yl-5-methanesulfonyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-3-fluoro-phenyl}-ethanone,
1-{3-fluoro-4-[4-(5-methanesulfonyl-2-pyrrolidin-1-yl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-ethanone,
N-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-3-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-benzenesulfonamide,
N-methyl-4-morpholin-4-yl-3-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-benzenesulfonamide,
3-[4-(4-acetyl-2-fluoro-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-N-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-benzenesulfonamide,
1-(3-fluoro-4-{4-[2-(3-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-5-nitro-benzoyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-ethanone,
2-[4-(2-morpholin-4-yl-5-nitro-benzoyl)-piperazin-1-yl]-5-trifluoromethyl-benzonitrile,
3-fluoro-4-[4-(5-methanesulfonyl-2-piperidin-1-yl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-benzonitrile,
2-fluoro-4-[4-(5-methanesulfonyl-2-piperidin-1-yl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-benzonitrile,

[4-(2-fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methanesulfonyl-2-piperidin-1-yl-phenyl)-methanone,

[4-(3-fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methanesulfonyl-2-piperidin-1-yl-phenyl)-methanone,

3-[4-(4-cyano-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-N-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-benzenesulfonamide,

3-[4-(4-cyano-2-fluoro-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-N-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-benzenesulfonamide,

3-[4-(2-fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-N-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-benzenesulfonamide,

3-[4-(3-fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-N-methyl-4-pyrrolidin-1-yl-benzenesulfonamide,

3-[4-(4-acetyl-2-fluoro-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-N-methyl-4-piperidin-1-yl-benzenesulfonamide,

3-[4-(4-cyano-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-N-methyl-4-piperidin-1-yl-benzenesulfonamide,

3-[4-(4-cyano-2-fluoro-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-N-methyl-4-piperidin-1-yl-benzenesulfonamide,

3-[4-(4-cyano-3-fluoro-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-N-methyl-4-piperidin-1-yl-benzenesulfonamide,

N-methyl-4-piperidin-1-yl-3-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-benzenesulfonamide,

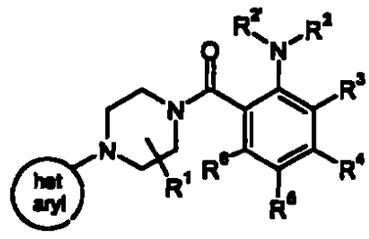
3-[4-(2-fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-N-methyl-4-piperidin-1-yl-benzenesulfonamide,

3-[4-(2-fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-N-methyl-4-piperidin-1-yl-benzenesulfonamide,

3-[4-(2-fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-N-methyl-4-morpholin-4-yl-benzenesulfonamide or

3-[4-(3-fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-N-methyl-4-morpholin-4-yl-benzenesulfonamide.

7. A compound of formula I-3 according to claim 1



I-3

wherein

hetaryl is a 6-membered heteroaryl, containing one, two or three nitrogen atoms, optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, halogen, NO_2, CN, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-alkyl substituted by halogen, (C_1-C_6)-alkoxy, (C_1-C_6)-alkoxy substituted by halogen, NR^7R^8, $C(O)R^9$ or SO_2R^{10};

R^1 is hydrogen or (C_1-C_6)-alkyl;

R^2 and $R^{2'}$ are independently from each other hydrogen, $(CR_2)_n$-hydroxy for R being hydrogen or (C_1-C_6)-alkyl, or are (C_1-C_6)-alkyl, (C_2-C_6)-alkenyl, (C_1-C_6)-alkyl substituted by halogen, $(CH_2)_n$-(C_3-C_6)-cycloalkyl, $(CH_2)_n$-heterocycloalkyl, $(CH_2)_n$-O-(C_1-C_6)-alkyl or $(CH_2)_n$-aryl or

R^3, R^4 and R^6 are independently from each other hydrogen, halogen, (C_1-C_6)-alkyl or (C_1-C_6)-alkoxy;

R^5 is NO_2, CN, $C(O)R^9$, S-(C_1-C_6)-alkyl, SO_2R^{10} or is $NR^{11}R^{12}$;

R^7 and R^8 are independently from each other are hydrogen, $(CH_2)_n$-(C_3-C_6)-cycloalkyl or (C_1-C_6)-alkyl, or form together with the N atom to which they are attached a heterocycloalkyl ring, optionally containing in addition to the N atom a further heteroatom, selected from the group consisting of N, S or O;

R^9 is hydroxy, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_6)-cycloalkyl, (C_1-C_6)-alkoxy or NR^7R^8;

R^{10} is (C_1-C_6)-alkyl, $(CH_2)_n$-(C_3-C_6)-cycloalkyl or NR^7R^8;

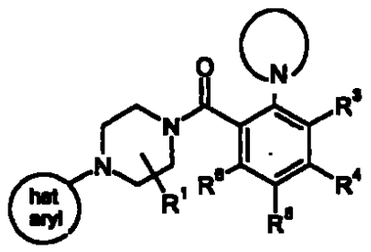
R^{11} and R^{12} are independently from each other hydrogen, C(O)-(C_1-C_6)-alkyl, SO_2-(C_1-C_6)-alkyl, or form together with the N-atom a 5-membered heteroaryl group

optionally containing in addition to the N atom one, two or three nitrogen atoms and wherein the heteroaryl group is optionally substituted by halogen, (C_1-C_6)-alkyl or $(CH_2)_n(C_3-C_6)$-cycloalkyl;

n is 0, 1 or 2;

and to pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof.

8. A compound of formula I-4 according to claim 1



I-4

wherein

hetaryl is a 6-membered heteroaryl, containing one, two or three nitrogen atoms, optionally substituted by one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, halogen, NO_2, CN, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-alkyl substituted by halogen, (C_1-C_6)-alkoxy, (C_1-C_6)-alkoxy substituted by halogen, NR^7R^8, $C(O)R^9$ or SO_2R^{10};

R^1 is hydrogen or (C_1-C_6)-alkyl;



is a heterocycloalkyl ring, optionally containing in addition to the N atom a further heteroatom, selected from the group consisting of N, S or O, which rings are unsubstituted or substituted by $(CH_2)_n$-hydroxy, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-alkoxy, $(CH_2)_n$-O-(C_1-C_6)-alkyl, or form together with the N atom a 5-membered heteroaryl group, optionnally containing in addition to the N atom one, two or three further nitrogen atoms and wherein the heteroaryl group is optionally substituted by (C_1-C_6)-alkyl;

R^3, R^4 and R^6 are independently from each other hydrogen, halogen, (C_1-C_6)-alkyl or (C_1-C_6)-alkoxy;

R^5 is NO_2, CN, $C(O)R^9$, S-$(C_1$-$C_6)$-alkyl, SO_2R^{10} or is $NR^{11}R^{12}$;

R^7 and R^8 are independently from each other hydrogen, $(CH_2)_n$-$(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl or $(C_1$-$C_6)$-alkyl, or form together with the N atom to which they are attached a heterocycloalkyl ring, optionally containing in addition to the N atom a further heteroatom, selected from the group consisting of N, S or O;

R^9 is hydroxy, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl, $(C_1$-$C_6)$-alkoxy or NR^7R^8;

R^{10} is $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $(CH_2)_n$-$(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl or NR^7R^8;

R^{11} and R^{12} are independently from each other hydrogen, $C(O)$-$(C_1$-$C_6)$-alkyl, SO_2-$(C_1$-$C_6)$-alkyl, or form together with the N-atom a 5-membered heteroaryl group optionally containing in addition to the N atom one, two or three nitrogen atoms and wherein the heteroaryl group is optionally substituted by halogen, $(C_1$-$C_6)$-alkyl or $(CH_2)_n(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl;

n is 0, 1 or 2;

and to pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof.

9. A compound of formula I-4 according to claim 8, which compounds are

3-[4-(3-fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-N-methyl-4-morpholin-4-yl-benzenesulfonamide

(2-morpholin-4-yl-5-nitro-phenyl)-[4-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-methanone

[4-(3-chloro-5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-(2-morpholin-4-yl-5-nitro-phenyl)-methanone

6-[4-(2-morpholin-4-yl-5-nitro-benzoyl)-piperazin-1-yl]-nicotinonitrile

[4-(3-chloro-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-(2-morpholin-4-yl-5-nitro-phenyl)-methanone

(2-morpholin-4-yl-5-nitro-phenyl)-[4-(4-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-methanone

(2-morpholin-4-yl-5-nitro-phenyl)-[4-(6-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-methanone

[4-(5-bromo-pyrimidin-2-yl)-piperazin-1-yl]-(2-morpholin-4-yl-5-nitro-phenyl)-methanone

[4-(6-chloro-5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-(2-morpholin-4-yl-5-nitro-phenyl)-methanone

(5-methanesulfonyl-2-morpholin-4-yl-phenyl)-[4-(2-trifluoromethyl-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-methanone

(5-methanesulfonyl-2-morpholin-4-yl-phenyl)-[4-(6-trifluoromethyl-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-methanone

(5-methanesulfonyl-2-morpholin-4-yl-phenyl)-[4-(5-trifluoromethyl-pyrimidin-2-yl)-piperazin-1-yl]-methanone

6-[4-(5-methanesulfonyl-2-morpholin-4-yl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-nicotinonitrile

(5-methanesulfonyl-2-morpholin-4-yl-phenyl)-[4-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-methanone

[4-(3-chloro-5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-(5-methanesulfonyl-2-morpholin-4-yl-phenyl)-methanone

[4-(5-chloro-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-(5-methanesulfonyl-2-morpholin-4-yl-phenyl)-methanone

(5-methanesulfonyl-2-morpholin-4-yl-phenyl)-[4-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-piperazin-1-yl]-methanone

[4-(3-fluoro-5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-(5-methanesulfonyl-2-morpholin-4-yl-phenyl)-methanone

(5-methanesulfonyl-2-morpholin-4-yl-phenyl)-[4-(6-methyl-pyridin-3-yl)-piperazin-1-yl]-methanone

(5-methanesulfonyl-2-morpholin-4-yl-phenyl)-[4-(5-methyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-methanone

(5-methanesulfonyl-2-morpholin-4-yl-phenyl)-[4-(4-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-methanone

(5-methanesulfonyl-2-morpholin-4-yl-phenyl)-[4-(6-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-methanone

(5-methanesulfonyl-2-morpholin-4-yl-phenyl)-[4-(2-trifluoromethyl-pyrimidin-5-yl)-piperazin-1-yl]-methanone

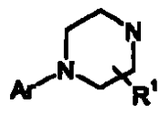
(5-methanesulfonyl-2-morpholin-4-yl-phenyl)-[4-(6-trifluoromethyl-pyridazin-3-yl)-piperazin-1-yl]-methanone

[4-(4-dimethylamino-[1,3,5]triazin-2-yl)-piperazin-1-yl]-(5-methanesulfonyl-2-morpholin-4-yl-phenyl)-methanone or

(5-methanesulfonyl-2-morpholin-4-yl-phenyl)-(5'-trifluoromethyl-2,3,5,6-tetrahydro-[1,2']bipyrazinyl-4-yl)-methanone.

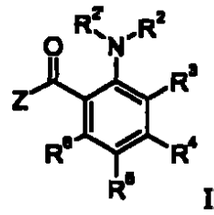
10. Processes for preparation of compounds of formula I and their pharmaceutically acceptable salts, which process comprises

a) reacting a compound of formula



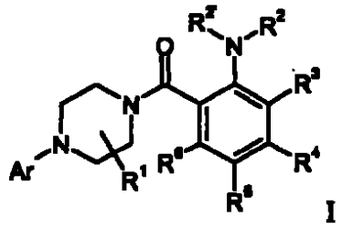
II

with a compound of formula



III

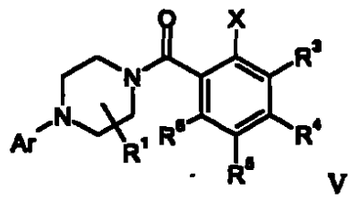
to a compound of formula



I

wherein Z is OH or halogen and the other substituents are as defined in claim 1, or

b) reacting a compound of formula

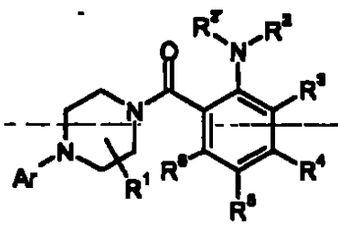


V

with a compound of formula

$R^2R^{2'}NH$

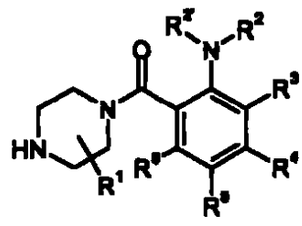
to a compound of formula



I

wherein X is halogen and the other substituents are as defined in claim 1,

d) reacting a compound of formula

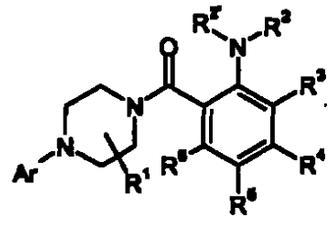


VII

with a compound of formula

ArX

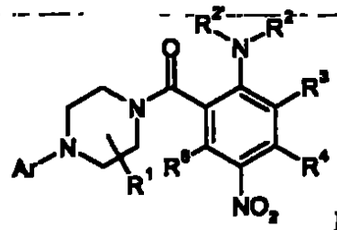
to a compound of formula



I

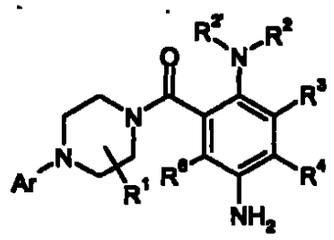
wherein X is halogen and the other substituents are as defined in claim 1,

i) reacting a compound of formula



IA

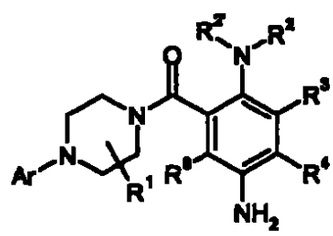
with hydrogen on Pd/C
to a compound of formula



IB

wherein the substituents are as defined in claim 1,

j) reacting a compound of formula

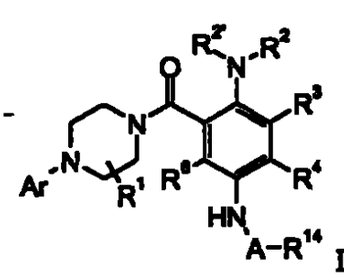


IB

with a compound of formula

$$R^{14}AX$$

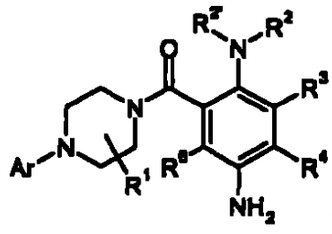
to a compound of formula



IC

wherein X is halogen, A is –C(O)- or $-SO_2-$, R^{14} is (C_1-C_6)-alkyl and the other substituents are as defined in claim 1,

k)reacting a compound of formula

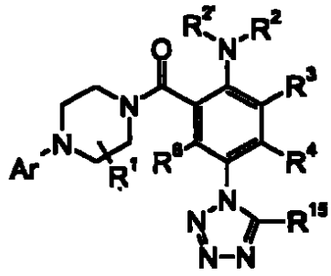


IB

with a compound of formula

$$R^{15}C(OEt)_3$$

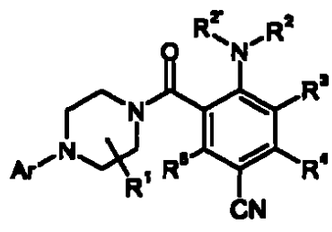
to a compound of formula



ID

wherein R^{15} is hydrogen, halogen, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-alkyl substituted by halogen or (C_3-C_6)-cycloalkyl and the other substituents are as defined in claim 1,

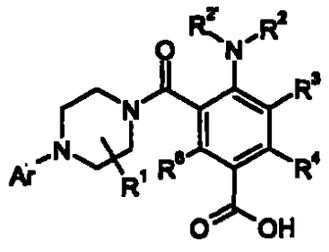
l) reacting a compound of formula



IE

with a base

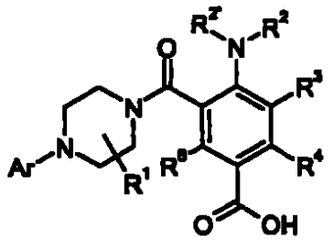
to a compound of formula



IF

wherein the substituents are as defined in claim 1,

m) reacting a compound of formula

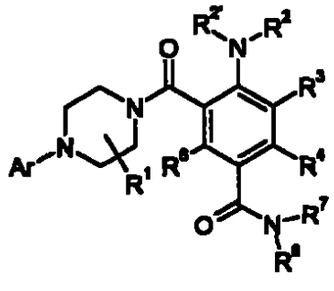


IF

with a compound of formula

R^7R^8NH

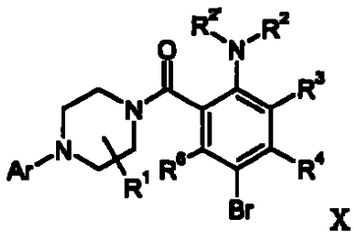
to a compound of formula



IG

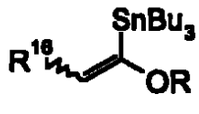
wherein the substituents are as defined in claim1,

n) reacting a compound of formula



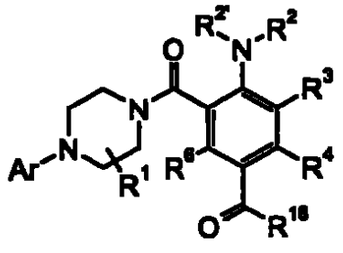
X

with a compound of formula



XI

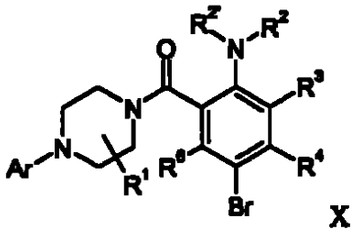
to a compound of formula



IH

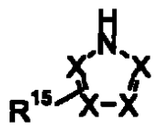
wherein R is (C_1-C_6)-alkyl, R^{16} is (C_1-C_6)-alkyl or (C_3-C_6)-cycloalkyl and the other substituents are as defined in claim 1,

j) reacting a compound of formula



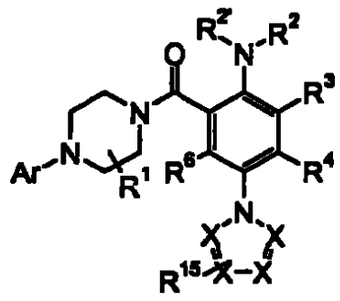
X

with a compound of formula



XII

to a compound of formula



II

wherein X is CH or N and the heteroaryl ring is selected from the group consisting of imidazole, pyrazole or triazole, R^{15} is hydrogen, halogen, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-alkyl substituted by halogen or (C_3-C_6)-cycloalkyl and the other substituents are as defined in claim 1,

and

if desired, converting the compounds obtained into pharmaceutically acceptable acid addition salts.

11. A compound according to claim 1, whenever prepared by a process as claimed in claim 10 or by an equivalent method.

12. A medicament containing one or more compounds as claimed in claim 1 or containing
1-(4-methoxyphenyl)-4-[2-(4-methyl-1-piperazinyl)-5-nitrobenzoyl]-piperazine
1-(4-methoxyphenyl)-4-[2-(4-morpholinyl)-5-nitrobenzoyl]-piperazine,
1-[2-(4-morpholinyl)-5-nitrobenzoyl]-4-[2-nitro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-piperazine,
1-(4-methoxyphenyl)-4-[5-nitro-2-(1-pyrrolidinyl)benzoyl]-piperazine,
1-[2-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl]-5-nitrobenzoyl]-4-(4-methoxyphenyl)-piperazine,
1-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-4-[5-nitro-2-(1-piperidinyl)benzoyl]-piperazine,
1-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-4-[5-nitro-2-(1-pyrrolidinyl)benzoyl]-piperazine,
1-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-4-[2-(4-methyl-1-piperidinyl)-5-nitrobenzoyl]-piperazine,
1-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-4-[2-(4-methyl-1-piperazinyl)-5-nitrobenzoyl]-piperazine,
1-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-4-[2-(4-morpholinyl)-5-nitrobenzoyl]-piperazine,
1-[5-[[methyl(phenylmethyl)amino]sulfonyl]-2-(4-morpholinyl)benzoyl]-4-(4-nitrophenyl)-piperazine,
1-(4-acetyl-2-fluorophenyl)-4-[2-(4-morpholinyl)-5-nitrobenzoyl]- piperazine,
1-{4-[4-(2-morpholin-4-yl-5-nitro-benzoyl)-piperazin-1-yl]-3-fluoro-phenyl}-ethanone and
[4-(4-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2-morpholin-4-yl-5-nitro-phenyl)-methanone.

and pharmaceutically acceptable excipients.

13. A medicament according to claim 12 for the treatment of illnesses based on the glycine uptake inhibitor.

14. A medicament according to claims 12 and 13, wherein the illnesses are psychoses, pain, disfunction in memory and learning, schizophrenia, dementia and other diseases in which cognitive processes are impaired, such as attention deficit disorders or Alzheimer's disease.

15. The use of a compound as claimed in claim 1 and of
1-(4-methoxyphenyl)-4-[2-(4-methyl-1-piperazinyl)-5-nitrobenzoyl]-piperazine
1-(4-methoxyphenyl)-4-[2-(4-morpholinyl)-5-nitrobenzoyl]-piperazine,
1-[2-(4-morpholinyl)-5-nitrobenzoyl]-4-[2-nitro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-piperazine,
1-(4-methoxyphenyl)-4-[5-nitro-2-(1-pyrrolidinyl)benzoyl]-piperazine,
1-[2-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl]-5-nitrobenzoyl]-4-(4-methoxyphenyl)-piperazine,
1-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-4-[5-nitro-2-(1-piperidinyl)benzoyl]-piperazine,
1-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-4-[5-nitro-2-(1-pyrrolidinyl)benzoyl]-piperazine,
1-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-4-[2-(4-methyl-1-piperidinyl)-5-nitrobenzoyl]-piperazine,
1-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-4-[2-(4-methyl-1-piperazinyl)-5-nitrobenzoyl]-piperazine,
1-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-4-[2-(4-morpholinyl)-5-nitrobenzoyl]-piperazine,
1-[5-[[methyl(phenylmethyl)amino]sulfonyl]-2-(4-morpholinyl)benzoyl]-4-(4-nitrophenyl)-piperazine,
1-(4-acetyl-2-fluorophenyl)-4-[2-(4-morpholinyl)-5-nitrobenzoyl]- piperazine,
1-{4-[4-(2-morpholin-4-yl-5-nitro-benzoyl)-piperazin-1-yl]-3-fluoro-phenyl}-ethanone and
[4-(4-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2-morpholin-4-yl-5-nitro-phenyl)-methanone

for the manufacture of medicaments for the treatment of psychoses, pain, neurodegenerative disfunction in memory and learning, schizophrenia, dementia and other diseases in which cognitive processes are impaired, such as attention deficit disorders or Alzheimer's disease.

16. The invention as herein before described.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

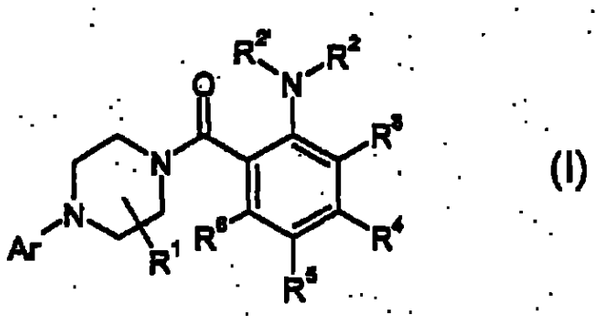
En ejercicio del derecho conferido por el Articulo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capitulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

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

DERIVADOS DE 1-(2-AMINO-BENZOL)-PIPERAZINA COMO INHIBIDORES DE LA CAPTACION DE GLICINA PARA EL TRATAMIENTO DE PSICOSIS

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Un compuesto de fórmula (I)



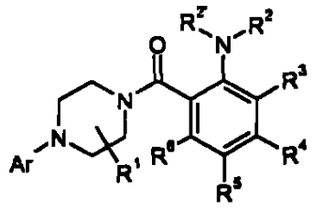
(I)

en donde los sustituyentes están descritos en la reivindicación 1 para el tratamiento de psicosis, dolor, disfunción neurodegenerativa en la memoria y aprendizaje, esquizofrenia, demencia y otras enfermedades en que los procesos cognitivos están deteriorados, tales como trastornos de déficit de atención o enfermedad de Alzheimer.

DERIVADOS DE 1-(2-AMINO-BENZOL)-PIPERAZINA COMO INHIBIDORES DE LA CAPTACION DE GLICINA PARA EL TRATAMIENTO DE PSICOSIS

Caso 21813

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general I



I

en donde

Ar es arilo sin sustituir o sustituido o heteroarilo de 6 miembros, conteniendo uno, dos o tres átomos de nitrógeno, y en donde el arilo y los grupos heteroarilo están sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en hidroxilo, halógeno, NO_2, CN, (C_1-C_6)-alquilo, (C_1-C_6)-alquilo sustituido por halógeno, (C_1-C_6)-alcoxilo, (C_1-C_6)-alcoxilo sustituido por halógeno, NR^7R^8, $C(O)R^9$ o SO_2R^{10};

R^1 es hidrógeno o (C_1-C_6)-alquilo;

R^2 y $R^{2'}$ son independientemente el uno del otro hidrógeno, $(CR_2)_n$-hidroxilo para R siendo hidrógeno o $C_1-C_6)$-alquilo, o siendo (C_1-C_6)-alquilo, (C_2-C_6)-alquenilo, (C_1-C_6)-alquilo sustituido por halógeno, $(CH_2)_n-(C_3-C_6)$-cicloalquilo, $(CH_2)_n$-heterocicloalquilo, $(CH_2)_n-O-(C_1-C_6)$-alquilo o $(CH_2)_n$-arilo o

R^2 y $R^{2'}$ forman juntamente con el átomo N al que están unidos un anillo heterocicloalquilo, opcionalmente conteniendo además del átomo N otro heteroátomo más, seleccionados del grupo consistente en N, S ó O, cuyos anillos están sin sustituir o sustituidos por $(CH_2)_n$-

hidroxilo, (C_1-C_6)-alquilo, (C_1-C_6)-alcoxilo, $(CH_2)_n$-O-(C_1-C_6)-alquilo, o forman juntamente con el átomo N un grupo heteroarilo de 5 miembros, opcionalmente conteniendo además del átomo N uno, dos o tres átomos adicionales de nitrógeno y en donde el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido por (C_1-C_6)-alquilo;

R^3, R^4 y R^6 son independientemente el uno del otro hidrógeno, halógeno, (C_1-C_6)-alquilo o (C_1-C_6)-alcoxilo;

R^5 es NO_2, CN, $C(O)R^9$, S-(C_1-C_6)-alquilo, SO_2R^{10} o es $NR^{11}R^{12}$;

R^7 y R^8 son independientemente el uno del otro hidrógeno, $(CH_2)_n$-(C_3-C_6)-cicloalquilo o (C_1-C_6)-alquilo, o forman juntamente con el átomo N al que están unidos un anillo heterocicloalquilo, opcionalmente conteniendo además del átomo N otro heteroátomo más, seleccionado del grupo consistente en N, S ó O;

R^9 es hidroxilo, (C_1-C_6)-alquilo, (C_3-C_6)-cicloalquilo, (C_1-C_6)-alcoxilo o NR^7R^8;

R^{10} es (C_1-C_6)-alquilo, $(CH_2)_n$-(C_3-C_6)-cicloalquilo o NR^7R^8;

R^{11} y R^{12} son independientemente el uno del otro hidrógeno, $C(O)$-(C_1-C_6)-alquilo, SO_2-(C_1-C_6)-alquilo, o forman juntamente con el átomo N un grupo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente conteniendo además del átomo N uno, dos o tres átomos de nitrógeno y en donde el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido por halógeno, (C_1-C_6)-alquilo ó $(CH_2)_n(C_3-C_6)$-cicloalquilo;

n es 0, 1 ó 2;

y a sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los mismos,

con la condición de que

1-[5-(aminosulfonil)-2-(4-morfolinil)benzoil]-4-fenil-piperazina,

1-(4-metoxifenil)-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-4-[2-nitro-4-(trifluorometil)fenil]-piperazina,

1-(4-metoxifenil)-4-[5-nitro-2-(1-pirrolidinil)benzoil]-piperazina,

1-[2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]-5-nitrobenzoil]-4-(4-metoxifenil)-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-piperidinil)benzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-pirrolidinil)benzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-piperidinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-piperazinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[5-[[metil(fenilmetil)amino]sulfonil]-2-(4-morfolinil)benzoil]-4-(4-nitrofenil)-piperazina y

1-(4-acetil-2-fluorofenil)-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

se excluyen.

El compuesto 1-[5-(aminosulfonil)-2-(4-morfolinil)benzoil]-4-fenil-piperazina se ha descrito específicamente

en la Patente Estadounidense 4,244,871, que posee actividad tirosin-paralizante, y los otros compuestos mencionados anteriormente son productos disponibles y comerciales.

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general I, a una composición farmacéutica que los contiene y su uso en el tratamiento de trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos. Se ha encontrado sorprendentemente que los compuestos de fórmula general I son buenos inhibidores del transportador de glicina 1 (GlyT-1), y que tiene una buena selectividad a los inhibidores del transportador de glicina 2 (GlyT-2).

La esquizofrenia es un trastorno neurológico devastante y progresivo caracterizado por síntomas positivos episódicos tales como falsas ilusiones, alucinaciones, trastornos del pensamiento y psicosis y síntomas negativos persistentes tales como embotamiento afectivo, falta de atención y retracción social, y deterioros cognitivos (Lewis DA y Lieberman JA, *Neuron, 28:325-33, 2000*). Durante décadas la investigación se ha centrado en la hipótesis de la "hiperactividad dopaminérgica" que ha llevado a intervenciones terapéuticas implicando el bloqueo del sistema dopaminérgico (Vandenberg RJ y Aubrey KR., *Exp. Opin. Ther. Targets, 5(4): 507-518, 2001;* Nakazato A y Okuyama S, et al., *Exp. Opin. Ther. Patents, 10(1): 5-98, 2000*). Éste logro farmacológico se dirige pobremente a los síntomas cognitivos y negativos que son los mejores indicadores de las repercusiones funcionales (Sharma T., *Br.J. Psychiatry, 174(suppl. 28): 44-51, 1999*).

Un modelo complementario de esquizofrenia se propuso a mediados de los años 60 basándose en la acción psicotomimética causada por el bloqueo del sistema del glutamato por compuestos como la fenciclidina (PCP) y agentes relacionados (ketamina) que no son antagonistas competitivos del receptor NMDA. Interesantemente en voluntarios sanos, la acción psicotomimética inducida por PCP incorpora síntomas positivos y negativos así como disfunción cognitiva, asemejándose así estrechamente con la esquizofrenia en pacientes (Javitt DC et al., *Biol. Psychiatry, 45: 668-679,* 1999). Además, ratones transgénicos que expresan niveles reducidos de la subunidad NMDAR1 muestran anormalidades en el comportamiento parecidas a aquellas observadas en modelos inducidos farmacológicamente de esquizofrenia, proporcionando un modelo en que la actividad reducida del receptor de NMDA resulta en un comportamiento similar a la esquizofrenia (Mohn AR et al., *Cell, 98: 427-236,* 1999).

La neurotransmisión de Glutamato, en particular la actividad del receptor NMDA, juega un papel crítico en la plasticidad sináptica, aprendizaje y memoria, ya que los receptores de NMDA parecen servir como un activador en cascada para alcanzar el umbral de la plasticidad sináptica y de la formación de memoria (Wiley, NY; Bliss TV y Collingridge GL, *Nature, 361: 31-39,* 1993). Los ratones transgénicos que sobreexpresan la subunidad NR2B de NMDA presentan plasticidad sináptica potenciada y capacidad superior en el aprendizaje y memoria (Tang JP et al., *Nature, 401- 63-69, 1999*).

Así, si un déficit de glutamato está implicado en la patofisiología de la esquizofrenia, potenciando la transmisión del glutamato, en particular mediante la activación del receptor NMDA, se pronosticará la producción de ambos efectos antipsicóticos y potenciación cognitiva.

El aminoácido glicina se conoce por tener al menos dos funciones importantes en el SNC. Actúa como un aminoácido inhibidor, uniéndose a los receptores de glicina sensibles a estricnina, y también influye en la actividad excitativa, actuando como un co-agonista esencial con el glutamato para la función del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA). Mientras que el glutamato se libera de forma dependiente de la actividad de las terminaciones sinápticas, la glicina está presente aparentemente a un nivel más constante y parece modular / controlar el receptor para su respuesta al glutamato.

Una de las formas más efectivas de controlar las concentraciones sinápticas de neurotransmisores es influir en su recaptación en las sinapsis. Haciendo que los transportadores de neurotransmisores eliminen los neurotransmisores del espacio extracelular, pudiendo controlar su vida media extracelular y por lo tanto modular la magnitud de la transmisión sináptica (Gainetdinov RR et al, *Trends in Pharm. Sci., 23(8): 367-373, 2002*).

Los transportadores de glicina, que forman parte de la familia del sodio y del cloro de los transportadores de neurotransmisores, juegan un papel importante en la terminación de acciones glicinérgicas post-sinápticas y el man-

tenimiento de la baja concentración extracelular de glicina mediante la recaptación de glicina en las terminales nerviosas presinápticas y procesos gliales circundantes.

Dos genes transportadores distintos de glicina han sido clonados (GlyT-1 y GlyT-2) del cerebro de mamíferos, lo que proporciona dos transportadores con una homología de secuencia de aminoácidos del ~50 %. GlyT-1 presenta cuatro isoformas que provienen del empalme alternativo y del uso de promotor alternativo (1a, 1b, 1c y 1d). Sólo dos de estas isoformas se han encontrado en el cerebro de roedores (GlyT-1a y GlyT-1b). GlyT-2 también presenta algún grado de heterogeneidad. Las dos isoformas de GlyT-2 (2a y 2b) han sido identificadas en cerebro de roedores. GlyT-1 se conoce por estar localizado en el SNC y en los tejidos periféricos, mientras que GlyT-2 es específico del SNC. GlyT-1 posee predominantemente una distribución glial y se encuentra no sólo en áreas correspondientes a receptores de glicina sensibles a estricnina sino también fuera de estas áreas, donde se ha postulado estar implicado en la modulación de la función del receptor de NMDA (López-Corcuera B et al., *Mol. Mem. Biol., 18: 13-20, 2001*). Así, una estrategia para potenciar la actividad del receptor de NMDA es elevar la concentración de glicina en el microentorno local de los receptores sinápticos NMDA mediante la inhibición de transportadores de GlyT-1 (Bergereon R. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95: 15730-15734,* 1998; Chen L. et al., *J. Neurophisiol., 89(2): 691-703,* 2003).

Los inhibidores de los transportadores de glicina son

adecuados para el tratamiento de trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos. La mayoría de estados de enfermedades implicados son psicosis, esquizofrenia (Armer RE y Miller DJ, *Exp. Opin. Ther. Patents, 11 (4): 563-572, 2001)*, trastornos psicóticos del humor como trastorno depresivo mayor, trastornos del humor asociados con trastornos psicóticos tal como manía aguda o depresión, asociados con trastornos bipolares y trastornos del humor, asociados con esquizofrenia, (Pralong ET et al., *Prog. Neurobiol., 67: 173-202, 2002)*, trastornos autísticos (Carlsson ML, *J. Neural Trans,. 105: 525-535, 1998)*, trastornos cognitivos como demencias, incluyendo demencia relacionada con la edad y demencia senil del tipo Alzheimer, trastornos de la memoria en un mamífero, incluyendo un humano, trastornos del déficit de atención y dolor (Armer RE y Miller DJ, *Exp. Opin. Ther. Patents, 11 (4): 563-572, 2001)*.

Así, aumentando la activación de los receptores de NMDA mediante la inhibición de GlyT-1 puede llevar a agentes para tratar la psicosis, esquizofrenia, demencia y otras enfermedades en que los procesos cognitivos están deteriorados, como trastornos por déficit de atención o enfermedad de Alzheimer.

Objetos de la presente invención son los compuestos de fórmula I per se, el uso de compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables para la elaboración de medicamentos para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la activación de receptores de NMDA mediante la inhibición de GlyT-1, su elaboración, medicamentos basados

en un compuesto de acuerdo con la invención y su producción así como el uso de compuestos de fórmula I en el control o prevención de enfermedades tales como psicosis, pérdidas en la memoria y aprendizaje, esquizofrenia, demencia y otras enfermedades en que los procesos cognitivos están deteriorados, tales como trastornos de déficit de atención o enfermedad de Alzheimer.

Las indicaciones preferidas usando los compuestos de la presente invención son esquizofrenia, deterioro cognitivo y enfermedad de Alzheimer.

Además, la invención incluye todas las mezclas racémicas, todos sus enantiómeros correspondientes y/o isómeros ópticos.

Tal como se usa aquí, el término "alquilo" denota un grupo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, 2-butilo, t-butilo y similares. Grupos alquilo preferidos son grupos con 1 - 4 átomos de carbono.

El término "alquenilo" denota un grupo de cadena ramificada o insaturada conteniendo de 2 a 6 átomos de carbono. El grupo alquenilo preferido es alilo.

El término "halógeno" denota cloro, yodo, flúor y bromo.

El término "arilo" denota un radical hidrocarburo aromático cíclico monovalente consistente de uno o más anillos fusionados en los que al menos un anillo es aromático en naturaleza, por ejemplo fenilo o naftilo.

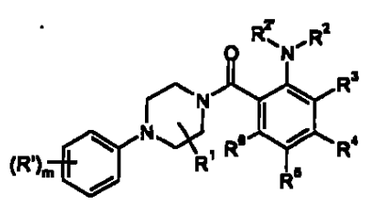
El término "heteroarilo de 6 miembros conteniendo uno, dos o tres átomos de nitrógeno" denota un radical carbocíclico aromático monovalente, por ejemplo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo o triazinilo.

El término "grupo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente conteniendo además del átomo N uno, dos o tres átomos adicionales de nitrógeno" denota un radical carbocíclico aromático monovalente, por ejemplo pirrolilo, 2,5-dihidropirrol-1-ilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo.

El término "heterocicloalquilo" denota un radical hidrocarburo no aromático, por ejemplo azepanilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, azetidinilo; pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo.

El término "sales de adición ácidas aceptables farmacéuticamente" comprende sales con ácidos orgánicos e inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

Compuestos preferidos de fórmula I son aquellos de fórmula I-1



I-1

en donde

R' es hidroxilo, halógeno, NO_2, CN, (C_1-C_6)-alquilo, (C_1-C_6)-alquilo sustituido por halógeno, (C_1-C_6)-alcoxilo, (C_1-C_6)-alcoxilo sustituido por halógeno, NR^7R^8, $C(O)R^9$ o SO_2R^{10};

m es 0, 1, 2 ó 3;

R^1 es hidrógeno o (C_1-C_6)-alquilo;

R^2 y $R^{2'}$ son independientemente el uno del otro hidrógeno, $(CR_3)_n$-hidroxilo para R siendo hidrógeno o $C_1-C_6)$-alquilo, o son (C_1-C_6)-alquilo, (C_2-C_6)-alquenilo, (C_1-C_6)-alquilo sustituido por halógeno, $(CH_2)_n-(C_3-C_6)$-cicloalquilo, $(CH_2)_n$-heterocicloalquilo, $(CH_2)_n-O-(C_1-C_6)$-alquilo o $(CH_2)_n$-arilo;

R^3, R^4 y R^6 son independientemente el uno del otro hidrógeno, halógeno, (C_1-C_6)-alquilo o (C_1-C_6)-alcoxilo;

R^5 es NO_2, CN, $C(O)R^9$, $S-(C_1-C_6)$-alquilo, SO_2R^{10} o es $NR^{11}R^{12}$;

R^7 y R^8 son independientemente el uno del otro hidrógeno, $(CH_2)_n-(C_3-C_6)$-cicloalquilo o (C_1-C_6)-alquilo, o forman juntamente con el átomo N al que están unidos un anillo heterocicloalquilo, opcionalmente conteniendo además del átomo N otro heteroátomo más, seleccionados del grupo consistente en N, S ó O;

R^9 es hidroxilo, (C_1-C_6)-alquilo, (C_3-C_6)-cicloalquilo, (C_1-C_6)-alcoxilo o NR^7R^8;

R^{10} es (C_1-C_6)-alquilo, $(CH_2)_n-(C_3-C_6)$-cicloalquilo o NR^7R^8;

R^{11} y R^{12} son independientemente el uno del otro hidrógeno, $C(O)-(C_1-C_6)$-alquilo, $SO_2-(C_1-C_6)$-alquilo, o forman jun-

tamente con el átomo N un grupo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente conteniendo además del átomo N uno, dos o tres átomos de nitrógeno y en donde el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido por halógeno, (C_1-C_6)-alquilo o $(CH_2)_n(C_3-C_6)$-cicloalquilo;

n es 0, 1 ó 2;

y a sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los siguientes compuestos de fórmula I-1 son preferidos:

1-(4-{4-[2-(ciclopropilmetil-amino)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-3-fluoro-fenil)-etanona,

1-{4-[4-(2-ciclohexilamino-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona,

1-{4-[4-(2-dietilamino-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona,

1-{3-fluoro-4-[4-(2-isobutilamino-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona,

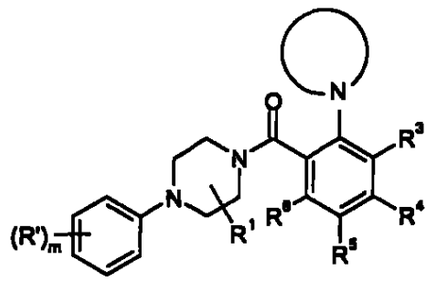
1-{4-[4-(2-ciclobutilamino-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona,

1-{4-[4-(2-ciclobutilamino-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona,

1-{4-[4-(2-ciclopentilamino-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona o

1-(4-{4-[2-(alil-metil-amino)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-3-fluoro-fenil)-etanona.

Más preferidos son los compuestos de fórmula I-2



I-2

en donde

R' es hidroxilo, halógeno, NO_2, CN, (C_1-C_6)-alquilo, (C_1-C_6)-alquilo sustituido por halógeno, (C_1-C_6)-alcoxilo, (C_1-C_6)-alcoxilo sustituido por halógeno, NR^7R^8, $C(O)R^9$ o SO_2R^{10};

m es 0, 1, 2 ó 3;

R^1 es hidrógeno o (C_1-C_6)-alquilo;



es un anillo heterocicloalquilo, opcionalmente conteniendo además del átomo N otro heteroátomo más, seleccionados del grupo consistente en N, S ó O, cuyos anillos están sin sustituir o sustituidos por $(CH_2)_n$-hidroxilo, (C_1-C_6)-alquilo, (C_1-C_6)-alcoxilo, $(CH_2)_n$-O-(C_1-C_6)-alquilo, o forman juntamente con el átomo N un grupo heteroarilo de 5 miembros, opcionalmente conteniendo además del átomo N uno, dos o tres átomos adicionales de nitrógeno y en donde el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido por (C_1-C_6)-alquilo;

R^3, R^4 y R^6 son independientemente el uno del otro hidrógeno, halógeno, (C_1-C_6)-alquilo o (C_1-C_6)-alcoxilo;

R^5 es NO_2, CN, $C(O)R^9$, S-(C_1-C_6)-alquilo, SO_2R^{10} o es

$NR^{11}R^{12}$;

R^7 y R^8 son independientemente el uno del otro hidrógeno, $(CH_2)_n$-$(C_3$-$C_6)$-cicloalquilo o $(C_1$-$C_6)$-alquilo, o forman juntamente con el átomo N al que están unidos un anillo heterocicloalquilo, opcionalmente conteniendo además del átomo N otro heteroátomo más, seleccionados del grupo consistente en N, S ó O;

R^9 es hidroxilo, $(C_1$-$C_6)$-alquilo, $(C_3$-$C_6)$-cicloalquilo, $(C_1$-$C_6)$-alcoxilo o NR^7R^8;

R^{10} es $(C_1$-$C_6)$-alquilo, $(CH_2)_n$-$(C_3$-$C_6)$-cicloalquilo o NR^7R^8;

R^{11} y R^{12} son independientemente el uno del otro hidrógeno, $C(O)$-$(C_1$-$C_6)$-alquilo, SO_2-$(C_1$-$C_6)$-alquilo, o forman juntamente con el átomo N un grupo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente conteniendo además del átomo N uno, dos o tres átomos de nitrógeno y en donde el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido por halógeno, $(C_1$-$C_6)$-alquilo o $(CH_2)_n(C_3$-$C_6)$-cicloalquilo;

n es 0, 1 o 2;

y a sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los siguientes compuestos de fórmula I-2 son preferidos:

1-{4-[4-(2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona,

1-{3-fluoro-4-[4-(5-nitro-2-pirrolidin-1-il-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona,

1-{3-fluoro-4-[4-(5-nitro-2-piperidin-1-il-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona,

1-{4-[4-(2-azepan-1-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona,

1-(3-fluoro-4-{4-[2-(2-metil-piperidin-1-il)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona,

1-(3-fluoro-4-{4-[2-(4-metil-piperidin-1-il)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona,

1-(3-fluoro-4-{4-[2-(3-metil-piperidin-1-il)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona,

1-(3-fluoro-4-{4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona,

1-(4-{4-[2-(2,5-dihidro-pirrol-1-il)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-3-fluoro-fenil)-etanona,

1-{3-fluoro-4-[4-(5-nitro-2-tiomorfolin-4-il-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona,

1-(3-fluoro-4-{4-[2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona,

1-{4-[4-(2-azepan-1-il-5-metanosulfanil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona,

1-{3-fluoro-4-[4-(5-metanosulfanil-2-pirrolidin-1-il-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona,

N-metil-4-pirrolidin-1-il-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-bencenosulfonamida,

N-metil-4-morfolin-4-il-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-bencenosulfonamida,

3-[4-(4-acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-pirrolidin-1-il-bencenosulfonamida,

1-(3-fluoro-4-{4-[2-(3-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona,

2-[4-(2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-5-trifluorometil-benzonitrilo,

3-fluoro-4-[4-(5-metanosulfanil-2-piperidin-1-il-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,

2-fluoro-4-[4-(5-metanosulfanil-2-piperidin-1-il-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,

[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-(5-metanosulfanil-2-piperidin-1-il-fenil)-metanona,

[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-(5-metanosulfanil-2-piperidin-1-il-fenil)-metanona,

3-[4-(4-ciano-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-pirrolidin-1-il-bencenosulfonamida,

3-[4-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-pirrolidin-1-il-bencenosulfonamida,

3-[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-pirrolidin-1-il-bencenosulfonamida,

3-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-pirrolidin-1-il-bencenosulfonamida,

3-[4-(4-acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-piperidin-1-il-bencenosulfonamida,

3-[4-(4-ciano-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-piperidin-1-il-bencenosulfonamida,

3-[4-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-piperidin-1-il-bencenosulfonamida,

3-[4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-piperidin-1-il-bencenosulfonamida,

N-metil-4-piperidin-1-il-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-bencenosulfonamida,

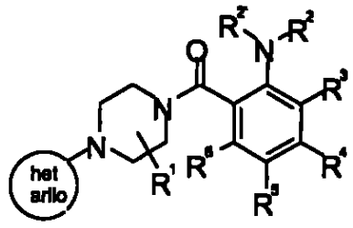
3-[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-piperidin-1-il-bencenosulfonamida,

3-[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-piperidin-1-il-bencenosulfonamida,

3-[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-morfolin-4-il-bencenosulfonamida o

3-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-morfolin-4-il-bencenosulfonamida.

Más preferidos son los compuestos de fórmula I-3



I-3

en donde

hetarilo es un heteroarilo de 6 miembros, conteniendo uno, dos o tres átomos de nitrógeno, opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en hidroxilo, halógeno, NO_2, CN, (C_1-C_6)-alquilo, (C_1-C_6)-alquilo sustituido por halógeno, (C_1-C_6)-alcoxilo, (C_1-C_6)-alcoxilo sustituido por halógeno, NR^7R^8, $C(O)R^9$ o SO_2R^{10};

R^1 es hidrógeno o (C_1-C_6)-alquilo;

R^2 y $R^{2'}$ son independientemente el uno del otro hidrógeno, $(CR_2)_n$-hidroxilo para R siendo hidrógeno o C_1-C_6)-alquilo, o son (C_1-C_6)-alquilo, (C_2-C_6)-alquenilo, (C_1-C_6)-alquilo sustituido por halógeno, $(CH_2)_n$-(C_3-C_6)-cicloalquilo, $(CH_2)_n$-heterocicloalquilo, $(CH_2)_n$-O-(C_1-C_6)-alquilo o $(CH_2)_n$-arilo o

R^3, R^4 y R^6 son independientemente el uno del otro hidrógeno, halógeno, (C_1-C_6)-alquilo o (C_1-C_6)-alcoxilo;

R^5 es NO_2, CN, $C(O)R^9$, S-(C_1-C_6)-alquilo, SO_2R^{10} o es $NR^{11}R^{12}$;

R^7 y R^8 son independientemente el uno del otro hidrógeno, $(CH_2)_n$-(C_3-C_6)-cicloalquilo o (C_1-C_6)-alquilo, o forman juntamente con el átomo N al que están unidos un anillo heterocicloalquilo, opcionalmente conteniendo además del átomo N otro heteroátomo más, seleccionado del grupo consistente en N, S ó O;

R^9 es hidroxilo, (C_1-C_6)-alquilo, (C_3-C_6)-cicloalquilo, (C_1-C_6)-alcoxilo o NR^7R^8;

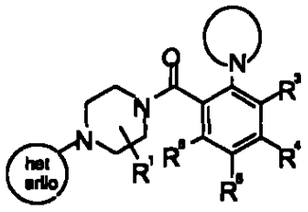
R^{10} es (C_1-C_6)-alquilo, $(CH_2)_n$-(C_3-C_6)-cicloalquilo o NR^7R^8;

R^{11} y R^{12} son independientemente el uno del otro hidrógeno, $C(O)$-(C_1-C_6)-alquilo, SO_2-(C_1-C_6)-alquilo, o forman juntamente con el átomo N un grupo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente conteniendo además del átomo N uno, dos o tres átomos de nitrógeno y en donde el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido por halógeno, (C_1-C_6)-alquilo o $(CH_2)_n(C_3-C_6)$-cicloalquilo;

n es 0, 1 ó 2;

y a sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Más preferidos son los compuestos de la fórmula I-4



I-4

en donde

hetarilo es un heteroarilo de 6 miembros, conteniendo uno, dos o tres átomos de nitrógeno, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en hidroxilo, halógeno, NO_2, CN, (C_1-C_6)-alquilo, (C_1-C_6)-alquilo sustituido por halógeno, (C_1-C_6)-alcoxilo, (C_1-C_6)-alcoxilo sustituido por halógeno, NR^7R^8, $C(O)R^9$ o SO_2R^{10};

R^1 es hidrógeno o (C_1-C_6)-alquilo;



es un anillo heterocicloalquilo, opcionalmente conteniendo además del átomo N otro heteroátomo más, seleccionado del grupo consistente en N, S ó O, cuyos anillos están sin sustituir o sustituidos por $(CH_2)_n$-hidroxilo, (C_1-C_6)-alquilo, (C_1-C_6)-alcoxilo, $(CH_2)_n$-O-(C_1-C_6)-alquilo, o forman juntamente con el átomo N un grupo heteroarilo de 5 miembros, opcionalmente conteniendo además del átomo N uno, dos o tres átomos adicionales de nitrógeno y en donde el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido por (C_1-C_6)-alquilo;

R^3, R^4 y R^6 son independientemente el uno del otro hidrógeno, halógeno, (C_1-C_6)-alquilo o (C_1-C_6)-alcoxilo;

R^5 es NO_2, CN, $C(O)R^9$, S-(C_1-C_6)-alquilo, SO_2R^{10} o es $NR^{11}R^{12}$;

R^7 y R^8 son independientemente el uno del otro hidrógeno, $(CH_2)_n$-(C_3-C_6)-cicloalquilo o (C_1-C_6)-alquilo, o forman juntamente con el átomo N al que están unidos un anillo

heterocicloalquilo, opcionalmente conteniendo además del átomo N otro heteroátomo más, seleccionado del grupo consistente en N, S ó O;

R^9 es hidroxilo, (C_1-C_6)-alquilo, (C_3-C_6)-cicloalquilo, (C_1-C_6)-alcoxilo o NR^7R^8;

R^{10} es (C_1-C_6)-alquilo, $(CH_2)_n-(C_3-C_6)$-cicloalquilo o NR^7R^8;

R^{11} y R^{12} son independientemente el uno del otro hidrógeno, $C(O)-(C_1-C_6)$-alquilo, $SO_2-(C_1-C_6)$-alquilo, o forman juntamente con el átomo N un grupo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente conteniendo además del átomo N uno, dos o tres átomos de nitrógeno y en donde el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido por halógeno, (C_1-C_6)-alquilo o $(CH_2)_n(C_3-C_6)$-cicloalquilo;

n es 0, 1 ó 2;

y a sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los siguientes compuestos de fórmula I-4 son preferidos:

3-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-morfolin-4-il-bencenosulfonamida

(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona

[4-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona

6-[4-(2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-nicotinonitrilo

[4-(3-cloro-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona

~~A40~~

(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona

(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-[4-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona

[4-(5-bromo-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona

[4-(6-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona

(5-metanosulfanil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(2-trifluorometil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-metanona

(5-metanosulfanil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(6-trifluorometil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-metanona

(5-metanosulfanil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona

6-[4-(5-metanosulfanil-2-morfolin-4-il-benzoil)-piperazin-1-il]-nicotinonitrilo

(5-metanosulfanil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona

[4-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(5-metanosulfanil-2-morfolin-4-il-fenil)-metanona

[4-(5-cloro-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(5-metanosulfanil-2-morfolin-4-il-fenil)-metanona

(5-metanosulfanil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-piperazin-1-il]-metanona

[4-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(5-metanosulfanil-2-morfolin-4-il-fenil)-metanona

(5-metanosulfanil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(6-metil-piridin-3-il)-piperazin-1-il]-metanona

(5-metanosulfanil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(5-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona

(5-metanosulfanil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona

(5-metanosulfanil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona

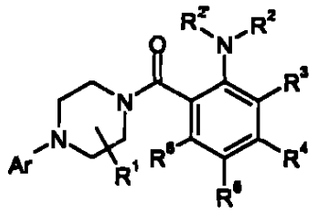
(5-metanosulfanil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-piperazin-1-il]-metanona

(5-metanosulfanil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(6-trifluorometil-piridazin-3-il)-piperazin-1-il]-metanona

[4-(4-dimetilamino-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazin-1-il]-(5-metanosulfanil-2-morfolin-4-il-fenil)-metanona o

(5-metanosulfanil-2-morfolin-4-il-fenil)-(5'-trifluorometil-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il)-metanona.

Una realización de la invención son compuestos de fórmula



I'

en donde

Ar es arilo sin sustituir o sustituido o heteroarilo de 6 miembros, conteniendo uno, dos o tres átomos de nitrógeno, y en donde el arilo y los grupos heteroarilo están sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en hidroxilo, halógeno,

NO_2, CN, (C_1-C_6)-alquilo, (C_1-C_6)-alquilo sustituido por halógeno, (C_1-C_6)-alcoxilo, (C_1-C_6)-alcoxilo sustituido por halógeno, NR^7R^8, $C(O)R^9$ o SO_2R^{10};

R^1 es hidrógeno o (C_1-C_6)-alquilo;

R^2 y $R^{2'}$ son independientemente el uno del otro hidrógeno, hidroxilo, (C_1-C_6)-alquilo, (C_3-C_6)-alquenilo, (C_2-C_6)-alquilo sustituido por halógeno, (C_3-C_6)-cicloalquilo, heterocicloalquilo, (C_1-C_6)-alquil-(C_3-C_6)-cicloalquilo, (C_1-C_6)-alquil-heterocicloalquilo, (C_1-C_6)-alquil-C(O)-R^9, (C_1-C_6)-alquil-CN, (C_2-C_6)-alquil-O-R^{13}, (C_2-C_6)-alquil-NR^7R^8, arilo o heteroarilo de 6 miembros conteniendo uno, dos o tres átomos de nitrógeno, (C_1-C_6)-alquil-arilo o (C_1-C_6)-alquil-5 o heteroarilo de 6 miembros conteniendo uno, dos o tres heteroátomos, seleccionados del grupo consistente en oxígeno, sulfuro o nitrógeno, en donde arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en hidroxilo, halógeno, (C_1-C_6)-alquilo o (C_1-C_6)-alcoxilo; o

R^2 y $R^{2'}$ forman juntamente con el átomo N al que están unidos un anillo heterocicloalquilo, opcionalmente conteniendo además del átomo N otro heteroátomo más, seleccionados del grupo consistente en N, S ó O, cuyos anillos están sin sustituir o sustituidos por hidroxilo, (C_1-C_6)-alquilo, (C_1-C_6)-alcoxilo, (C_1-C_6)-alquil-O-R^{13}, o forman juntamente con el átomo N un grupo hete-

roarilo de 5 miembros, opcionalmente conteniendo además del átomo N uno, dos o tres átomos adicionales de nitrógeno y en donde el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido por halógeno, (C_1-C_6)-alquilo, (C_1-C_6)-alquilo sustituido por halógeno o (C_3-C_6)-cicloalquilo;

R^3, R^4 y R^6 son independientemente el uno del otro hidrógeno, hidroxilo, halógeno, CN, (C_1-C_6)-alquilo, (C_1-C_6)-alcoxilo o NR^7R^8;

R^5 es NO_2, CN, $C(O)R^9$, $S-(C_1-C_6)$-alquilo, SO_2R^{10} o es $NR^{11}R^{12}$;

R^7 y R^8 son independientemente el uno del otro hidrógeno, (C_1-C_6)-alquil-(C_3-C_6)-cicloalquilo, (C_1-C_6)-alquilo, o (C_3-C_6)-cicloalquilo, o forman juntamente con el átomo N al que están unidos un anillo heterocicloalquilo, opcionalmente conteniendo además del átomo N otro heteroátomo más, seleccionados del grupo consistente en N, S ó O;

R^9 es hidroxilo, (C_1-C_6)-alquilo, (C_3-C_6)-cicloalquilo, (C_1-C_6)-alcoxilo o NR^7R^8;

R^{10} es (C_1-C_6)-alquilo, (C_3-C_6)-cicloalquilo, (C_1-C_6)-alquil-(C_3-C_6)-cicloalquilo o NR^7R^8;

R^{11} y R^{12} son independientemente el uno del otro hidrógeno, $C(O)-(C_1-C_6)$-alquilo, $SO_2-(C_1-C_6)$-alquilo, o forman juntamente con el átomo N un grupo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente conteniendo además del átomo N uno, dos o tres átomos de nitrógeno y en donde el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido por halóge-

no, (C_1-C_6)-alquilo, (C_1-C_6)-alquilo sustituido por halógeno o (C_3-C_6)-cicloalquilo;

R^{13} es hidrógeno, (C_1-C_6)-alquilo o (C_3-C_6)-cicloalquilo;

y sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de las mismas,

con la condición de que

1-[5-(aminosulfonil)-2-(4-morfolinil)benzoil]-4-fenil-piperazina,

1-(4-metoxifenil)-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-4-[2-nitro-4-(trifluorometil)fenil]-piperazina,

1-(4-metoxifenil)-4-[5-nitro-2-(1-pirrolidinil)benzoil]-piperazina,

1-[2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]-5-nitrobenzoil]-4-(4-metoxifenil)-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-piperidinil)benzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-pirrolidinil)benzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-piperidinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-piperazinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

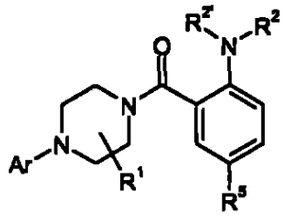
1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[5-[[metil(fenilmetil)amino]sulfonil]-2-(4-morfolinil)benzoil]-4-(4-nitrofenil)-piperazina y

1-(4-acetil-2-fluorofenil)-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]- piperazina,

se excluyen.

Una realización de la invención son compuestos de fórmula Ia



Ia

en donde

Ar es fenilo o heteroarilo de 6 miembros sin sustituir o sustituido, conteniendo uno o dos átomos de nitrógeno, y en donde los grupos fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, NO_2, CN, (C_1-C_6)-alquilo, (C_1-C_6)-alquilo sustituido por halógeno, (C_1-C_6)-alcoxilo, (C_1-C_6)-alcoxilo sustituido por halógeno, NR^7R^8, $C(O)R^9$ o SO_2R^{10};

R^1 es hidrógeno o (C_1-C_6)-alquilo;

R^2 y $R^{2'}$ son independientemente el uno del otro hidrógeno, hidroxilo, (C_1-C_6)-alquilo, (C_3-C_6)-alquenilo, (C_3-C_6)-cicloalquilo, heterocicloalquilo, (C_1-C_6)-alquil-(C_3-C_6)-cicloalquilo, (C_1-C_6)-alquil-arilo, (C_2-C_6)-alquil-O-R^{13}, oR^2 y $R^{2'}$ forman juntamente con el átomo N al que están unidos un anillo heterocicloalquilo, opcionalmente conteniendo además del átomo N otro heteroátomo más, seleccionados del grupo consistente en N, S ó O, cuyos anillos están sin sustituir o sustituidos por

hidroxilo, (C_1-C_6)-alquilo, (C_1-C_6)-alcoxilo, (C_1-C_6)-alquil-O-R^{13}, o forman juntamente con el átomo N un grupo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente conteniendo además del átomo N uno o dos átomos de nitrógeno;

R^5 es NO_2, CN, $C(O)R^9$, S-(C_1-C_6)-alquilo, SO_2R^{10} o es $NR^{11}R^{12}$;

R^7 y R^8 son independientemente el uno del otro hidrógeno, (C_1-C_6)-alquil-(C_3-C_6)-cicloalquilo, (C_1-C_6)-alquilo o forman juntamente con el átomo N al que están unidos un anillo heterocicloalquilo, opcionalmente conteniendo además del átomo N otro heteroátomo más, seleccionado del grupo consistente en oxígeno;

R^9 es (C_1-C_6)-alquilo, (C_1-C_6)-alcoxilo o NR^7R^8;

R^{10} es (C_1-C_6)-alquilo, (C_1-C_6)-alquil-(C_3-C_6)-cicloalquilo o NR^7R^8;

R^{11} y R^{12} son independientemente el uno del otro SO_2-(C_1-C_6)-alquilo, o forman juntamente con el átomo N un grupo heteroarilo de 5 miembros conteniendo además del átomo N uno, dos o tres átomos de nitrógeno;

R^{13} es hidrógeno o (C_1-C_6)-alquilo;

y sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables de las mismas,

con la condición de que

1-[5-(aminosulfonil)-2-(4-morfolinil)benzoil]-4-fenil-piperazina,

1-(4-metoxifenil)-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-4-[2-nitro-4-(trifluorometil)fenil]-piperazina,

1-(4-metoxifenil)-4-[5-nitro-2-(1-pirrolidinil)benzoil]-piperazina,

1-[2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]-5-nitrobenzoil]-4-(4-metoxifenil)-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-piperidinil)benzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-pirrolidinil)benzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-piperidinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-piperazinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

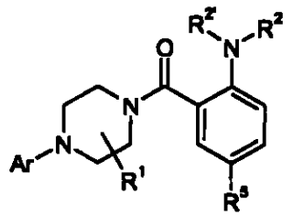
1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[5-[[metil(fenilmetil)amino]sulfonil]-2-(4-morfolinil)benzoil]-4-(4-nitrofenil)-piperazina y

1-(4-acetil-2-fluorofenil)-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]- piperazina,

se excluyen.

Otra realización son aquellos compuestos de fórmula Ia, en donde



Ia

en donde

Ar es sustituido o sin sustituir sustituido fenilo, piridilo o pirimidinilo, opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, NO_2, CN, metilo, CF_3, metoxilo, OCF_3, NH_2, $C(O)CH_3$, $C(O)OCH_3$, $C(O)OCH_2CH_3$, SO_2NH_2 ó SO_2CH_3;

R^1 es hidrógeno o metilo;

R^2 y $R^{2'}$ son independientemente el uno del otro hidrógeno, hidroxilo, (C_1-C_6)-alquilo, $-CH_2CH=CH_2$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH(CH_3)CH_2OH$, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidropiranilo, $-CH_2$-ciclopropilo, $(CH_2)_2OCH_3$, bencilo, ó R^2 y $R^{2'}$ forman juntamente con el átomo N al que están unidos un anillo heterocicloalquilo, seleccionados del grupo consistente en morfolinilo, tiomorfolinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinil o azepaniló, cuyos anillos están sustituidos o sin sustituir por hidroxilo, metilo, metoxilo, etoxilo, CH_2OH, o forman juntamente con el átomo N un anillo heteroarilo de 5 miembros, seleccionados del grupo consistente en imidazolilo, triazolilo o dihidro-pirrolilo;

R^5 es NO_2, CN, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)CH_3$, $-SCH_3$, $-SO_2-(C_1-C_6)$-alquilo, $-SO_2-NH-(C_1-C_6)$-alquilo, $-SO_2-N-[(C_1-C_6)\text{-alquil}]_2$, $-SO_2NH_2$, $-NHSO_2CH_3$, $-SO_2-NHCH_2$-cicloalquilo, $-SO_2-CH_2$-cicloalquilo, $-SO_2$-pirrolidin-1-ilo, $-SO_2$-morfolidin-1-ilo, imidazolilo o tetrazolilo;

y sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los mismos,

con la condición de que

1-[5-(aminosulfonil)-2-(4-morfolinil)benzoil]-4-fenil-

piperazina,

1-(4-metoxifenil)-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-4-[2-nitro-4-(trifluorometil)fenil]-piperazina,

1-[2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]-5-nitrobenzoil]-4-(4-metoxifenil)-piperazina y

1-(4-acetil-2-fluorofenil)-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

se excluyen.

Aún otra realización son compuestos, en donde R^2 y $R^{2'}$ forman juntamente con el átomo N al que están unidos un anillo morfolina, por ejemplo los siguientes compuestos:

1-{4-[4-(2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona,

N-metil-4-morfolin-4-il-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-bencenosulfonamida o

2-[4-(2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-5-trifluorometil-benzonitrilo.

Otra realización son compuestos, en donde R^2 y $R^{2'}$ forman juntamente con el átomo N al que están unidos a un anillo pirrolidin- o 2,5-dihidropirrol, que están opcionalmente sustituidos por metilo o CH_2OH, por ejemplo los siguientes compuestos:

1-{3-fluoro-4-[4-(5-nitro-2-pirrolidin-1-il-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona,

1-(3-fluoro-4-{4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona,

1-(4-{4-[2-(2,5-dihidro-pirrol-1-il)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-3-fluoro-fenil)-etanona,

1-{3-fluoro-4-[4-(5-metanosulfanil-2-pirrolidin-1-il-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona,

N-metil-4-pirrolidin-1-il-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-bencenosulfonamida,

3-[4-(4-acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-pirrolidin-1-il-bencenosulfonamida o

1-(3-fluoro-4-{4-[2-(3-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona.

Aún otra realización son además aquellos compuestos, en donde R^2 y $R^{2'}$ forman juntamente con el átomo N al que están unidos un anillo piperidina, que está opcionalmente sustituido por metil o hidroxilo, por ejemplo los siguientes compuestos:

1-{3-fluoro-4-[4-(5-nitro-2-piperidin-1-il-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona,

1-(3-fluoro-4-{4-[2-(2-metil-piperidin-1-il)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona,

1-(3-fluoro-4-{4-[2-(4-metil-piperidin-1-il)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona,

1-(3-fluoro-4-{4-[2-(3-metil-piperidin-1-il)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona o

1-(3-fluoro-4-{4-[2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona.

Una realización de la invención son además aquellos compuestos, en donde R^2 y $R^{2'}$ forman juntamente con el átomo N al que están unidos un anillo azepan, por ejemplo los

siguientes compuestos:

1-{4-[4-(2-azepan-1-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona o

1-{4-[4-(2-azepan-1-il-5-metanosulfanil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona.

Compuestos de la invención son además aquellos, en donde R^2 y $R^{2'}$ forman juntamente con el átomo N al que están unidos un anillo tiomorfolina, por ejemplo el siguiente compuesto:

1-{3-fluoro-4-[4-(5-nitro-2-tiomorfolin-4-il-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona.

Además una realización de la invención son aquellos compuestos, en donde R^2 o $R^{2'}$ es CH_2-cicloalquilo o cicloalquilo, por ejemplo los siguientes compuestos:

1-(4-{4-[2-(ciclopropilmetil-amino)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-3-fluoro-fenil)-etanona,

1-{4-[4-(2-ciclohexilamino-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona,

1-{4-[4-(2-ciclobutilamino-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona o

1-{4-[4-(2-ciclopentilamino-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona.

Una realización de la invención son además aquellos compuestos, en donde uno de R^2 o $R^{2'}$ es (C_1-C_6)-alquilo, y el otro es hidrógeno o ambos de R^2 o $R^{2'}$ son (C_1-C_6)-alquilo, por ejemplo los siguientes compuestos:

1-{3-fluoro-4-[4-(2-isopropilamino-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona,

1-{3-fluoro-4-[4-(2-isobutilamino-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona,

1-{3-fluoro-4-[4-(2-terc-butilamino-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona o

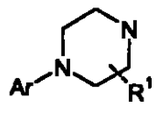
1-{4-[4-(2-dietilamino-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona.

Compuestos de la invención son además aquellos, en donde uno de R^2 o $R^{2'}$ es (C_2-C_6)-alquenilo, y el otro es (C_1-C_6)-alquilo, por ejemplo el siguiente compuesto:

1-(4-{4-[2-(alil-metil-amino)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-3-fluoro-fenil)-etanona.

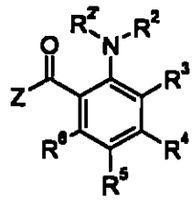
Los presentes compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse mediante métodos conocidos en el campo, por ejemplo, mediante procesos descritos posteriormente, cuyos procesos comprenden

a) Reaccionar un compuesto de fórmula



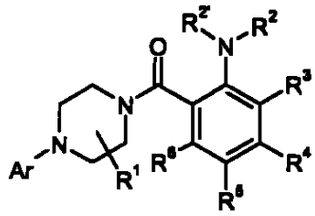
II

con un compuesto de fórmula



III

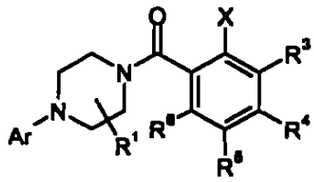
para dar un compuesto de fórmula



I

en donde Z es OH o halógeno y los otros sustituyentes con tal como se han definido anteriormente, o

b) reaccionando un compuesto de fórmula

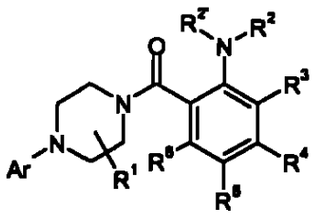


V

con un compuesto de fórmula

$R^2R^{2'}NH$

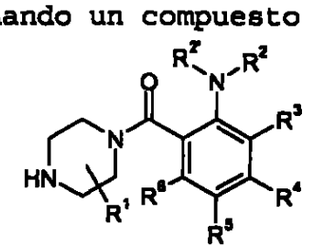
hacia un compuesto de fórmula



I

en donde X es halógeno y los otros sustituyentes son tal como se han definido anteriormente,

c) reaccionando un compuesto de fórmula

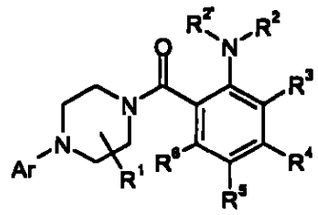


VII

con un compuesto de fórmula

ArX

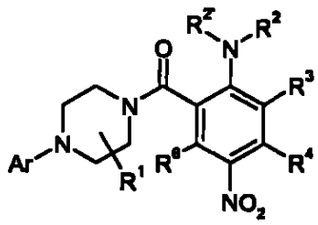
a un compuesto de fórmula



I

en donde X es halógeno y los otros sustituyentes son tal como se ha definido anteriormente,

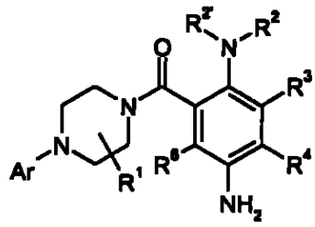
d) reaccionando un compuesto de fórmula



IA

con hidrógeno en Pd/C

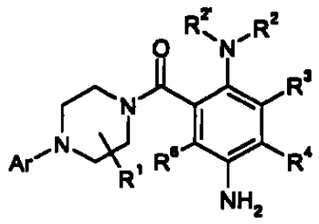
a un compuesto de fórmula



IB

en donde los sustituyentes son tal como se han definido anteriormente,

e) reaccionando un compuesto de fórmula

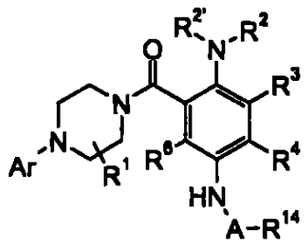


IB

con un compuesto de fórmula

$R^{14}AX$

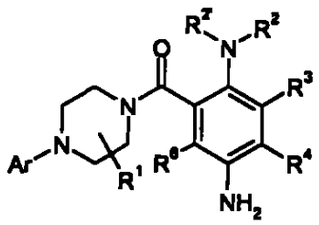
hacia un compuesto de fórmula



IC

en donde X es halógeno, A es -C(O)- ó $-SO_2-$, R^{14} es (C_1-C_6)-alquilo y los otros sustituyentes son tal como se han definido anteriormente,

f) reaccionando un compuesto de fórmula

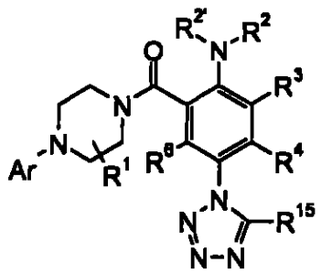


IB

con un compuesto de fórmula

$R^{15}C(OEt)_3$

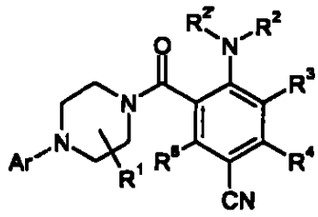
hacia un compuesto de fórmula



ID

en donde R^{15} es hidrógeno, halógeno, (C_1-C_6)-alquilo, (C_1-C_6)-alquilo sustituido por halógeno o (C_3-C_6)-cicloalquilo y los otros sustituyentes son tal como se han definido anteriormente,

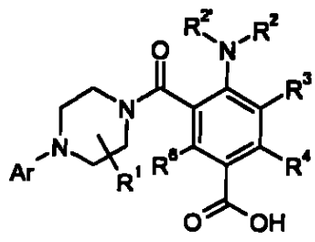
g) reaccionando un compuesto de fórmula



IE

con una base

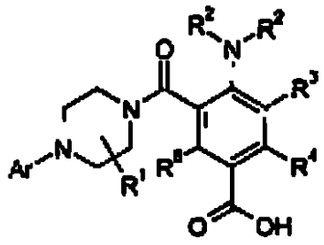
hacia un compuesto de fórmula



IF

en donde los sustituyentes son tal como se han definido anteriormente,

h) reaccionar un compuesto de fórmula

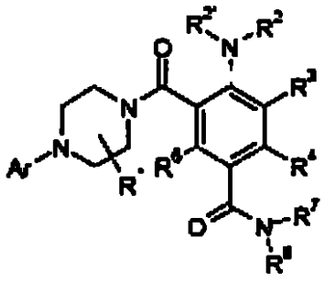


IF

con un compuesto de fórmula

R^7R^8NH

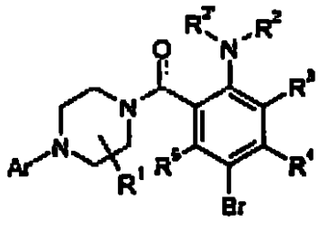
hacia un compuesto de fórmula



IG

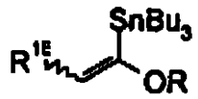
en donde los sustituyentes son tal como se han definido anteriormente

b) reaccionando un compuesto de fórmula



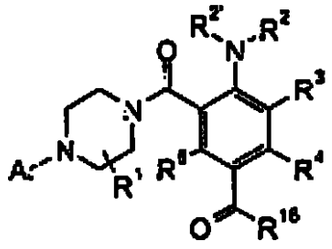
X

con un compuesto de fórmula



XI

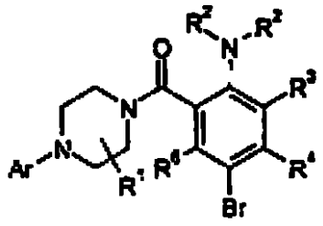
hacia un compuesto de fórmula



IH

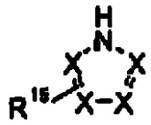
en donde R es (C_1-C_6)-alquilo, R^{16} es (C_1-C_6)-alquilo o (C_3-C_8)-cicloalquilo y los otros sustituyentes son tal como se han definido anteriormente,

j) reaccionar un compuesto de fórmula



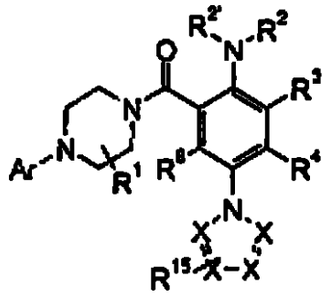
X

con un compuesto de fórmula



XII

a un compuesto de fórmula



I:

en donde X es CH ó N y el anillo heteroarilo son seleccionados del grupo consistente en imidazol, pirazol o triazol, R^{15} es hidrógeno, halógeno, (C_1-C_6)-alquilo, $(C_1-$

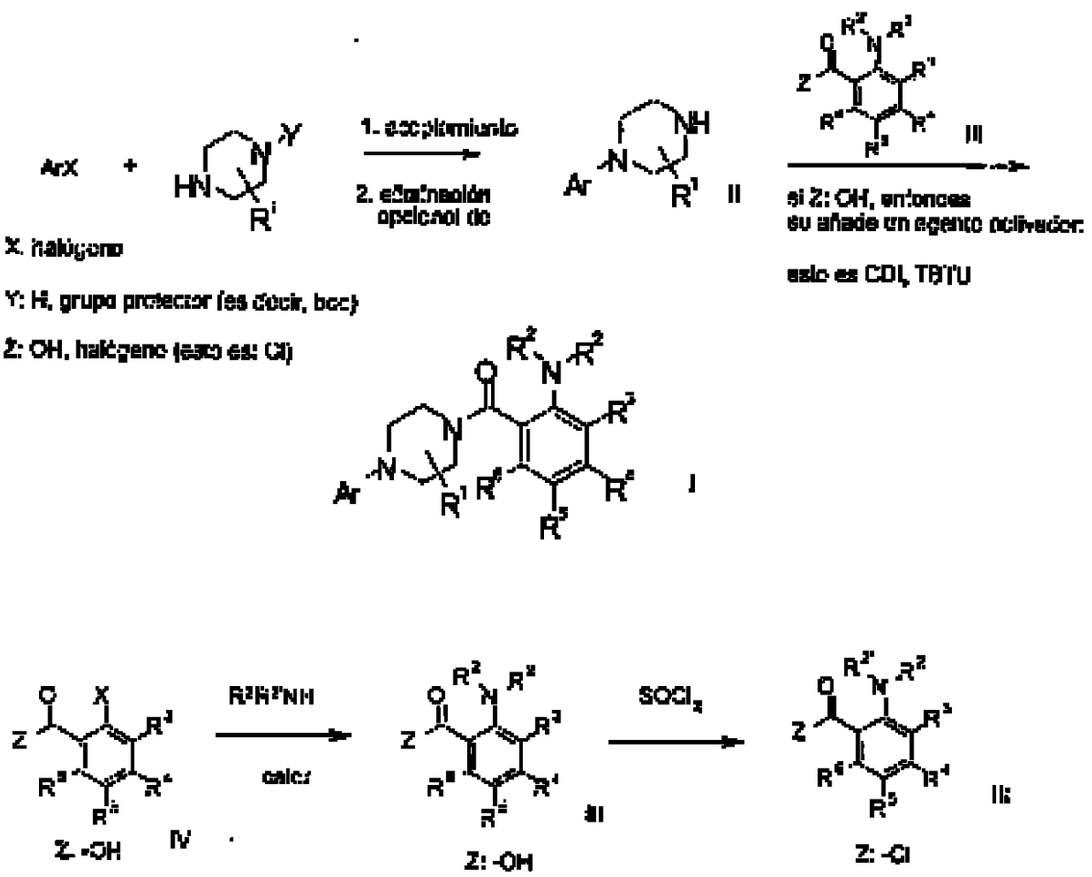
C_6)-alquilo sustituido por halógeno o (C_3-C_6)-cicloalquilo y los otros sustituyentes son tal como se han definido anteriormente, y

si se desea, convirtiendo los compuestos obtenidos en forma de sales de adición ácida aceptables farmacéuticamente.

Los compuestos de fórmula I pueden prepararse de acuerdo con las variantes del procedimiento de a) a j) y con los siguientes esquemas de 1 a 6.

El material de partida está comercialmente disponible o puede estar preparado de acuerdo con los métodos conocidos.

Esquema 1

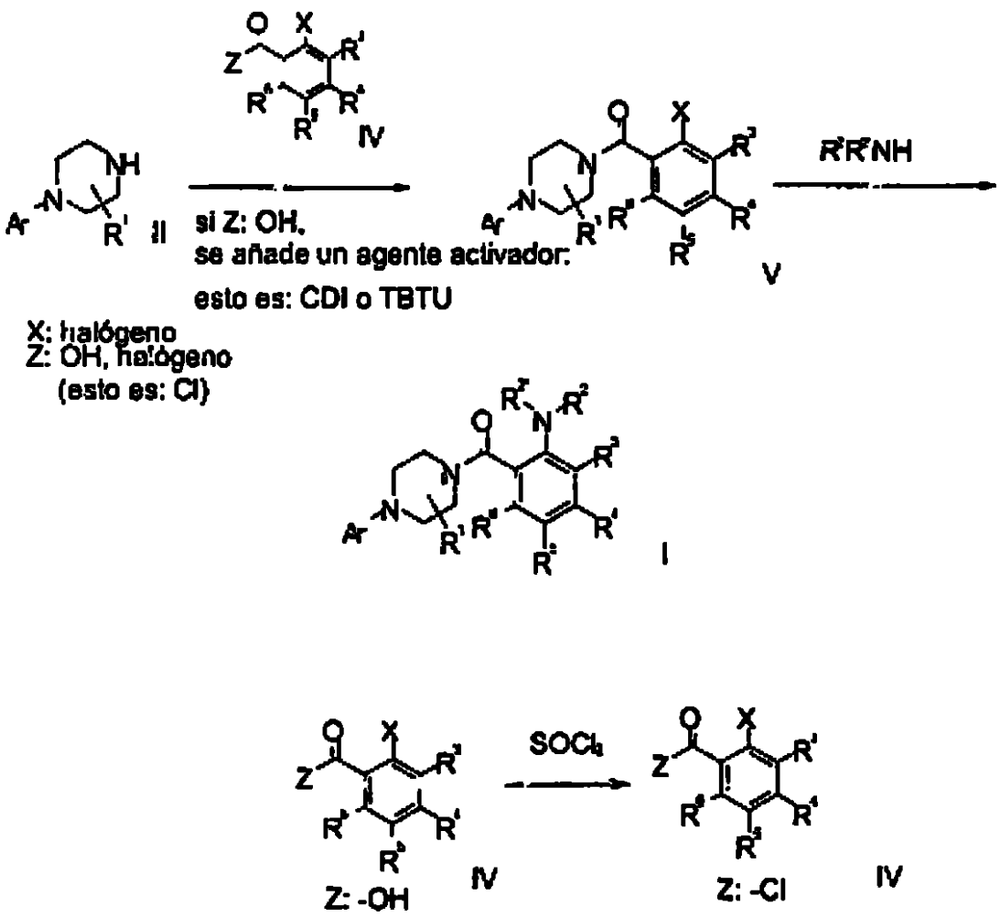


Compuestos de fórmula general I se pueden preparar por reacción de una piperazina de fórmula II con un compuesto de fórmula III (Z: Cl) o III (Z: OH) en presencia de un agente activador como CDI (N,N-carbonildiimidazol) o TSTU (2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio-tetrafluoroborato).

Un compuesto de fórmula III (Z: Cl) se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula III (Z: OH) en presencia de un agente activador como cloruro de tionilo. A su vez el ácido de fórmula III (Z: OH) puede prepararse mediante el calentamiento de una mezcla de un ácido de fórmula IV y un derivado amino de fórmula $R^2R^{2'}NH$.

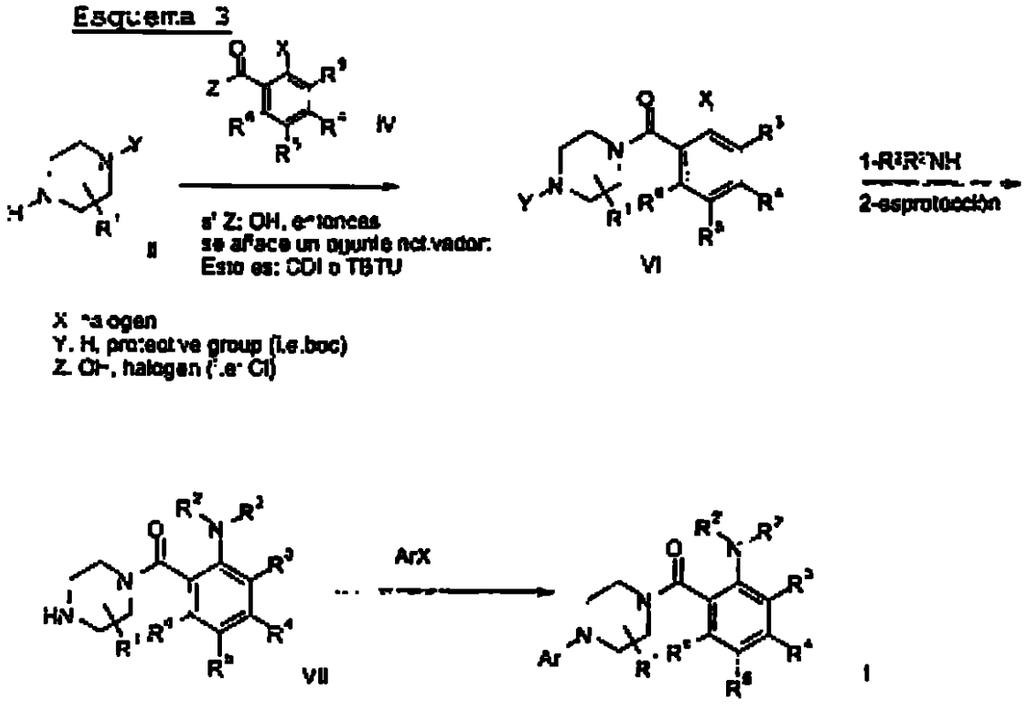
La piperazina de fórmula II se puede preparar por calentamiento de una piperazina correspondiente con ArX o por reacción de una piperazina N-protegida en presencia de un catalizador de paladio seguido por la eliminación del grupo protector. El grupo protector es típicamente terc-butoxicarbonilo (Boc).

Esquema 2



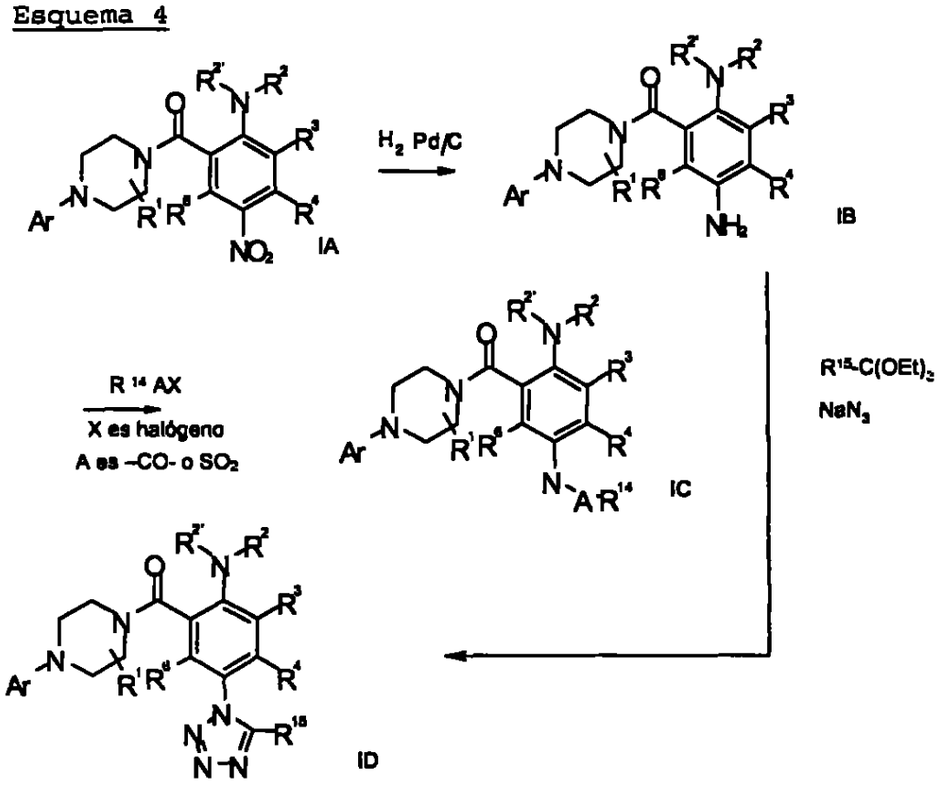
Alternativamente, los compuestos de fórmula general I se pueden preparar por reacción de un derivado de fórmula V con una amina correspondiente de fórmula $R^2R^{2'}NH$. Los compuestos de fórmula V se pueden preparar por reacción de derivados de fórmula II con compuestos de fórmula IV(Z: Cl) o con compuestos de fórmula IV(Z: OH) en presencia de un agente activador como CDI (N-carbonildiimidazol) o TBTU (2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluroniotetrafluoroborato).

Esquema 3



Alternativamente, los compuestos de fórmula general I se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula VII con ArX. Un compuesto de fórmula VII se puede preparar por reacción de un derivado N-protegido de fórmula VI con una amina de fórmula $R^2R^{2'}NH$, seguido por la eliminación del grupo protector. El grupo protector es típicamente terc-butoxicarbonilo (Boc). A su vez, un compuesto de fórmula VI se puede preparar por reacción de una piperazina de fórmula II con compuesto de fórmula IV (Z: Cl) o con un compuesto de fórmula IV (Z: OH) en presencia de un agente activador como CDI (N-carbonildiimidazol) o TBTU (2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluroniotetrafluoroborato).

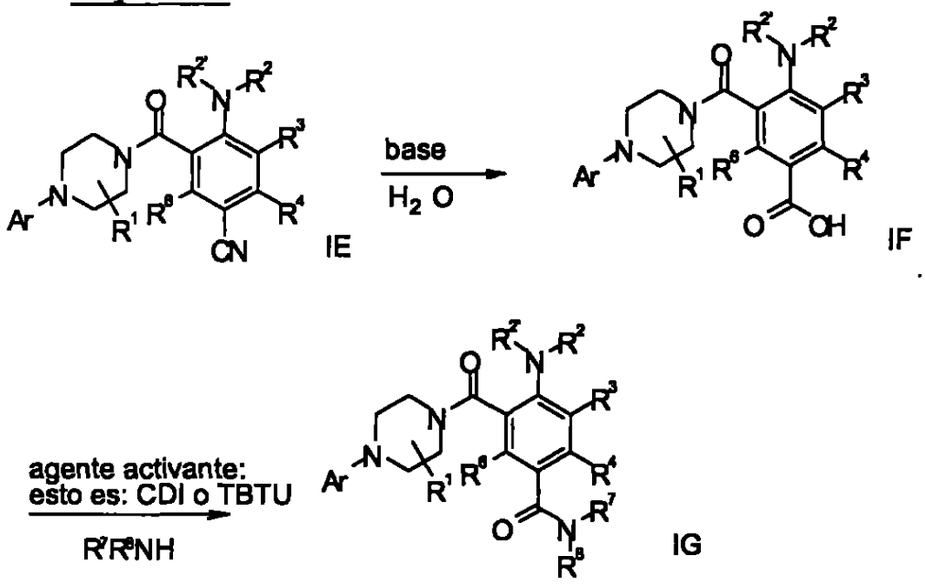
Esquema 4



Compuestos de fórmula IC (A es -CO-) e IC (A es $-SO_2-$) se pueden preparar respectivamente por carbonilación o sulfonilación de un derivado amino correspondiente IB en presencia de un compuesto de fórmula $R^{14}AX$. A su vez, un compuesto de fórmula IB se puede preparar por hidrogenación de un compuesto de fórmula IA.

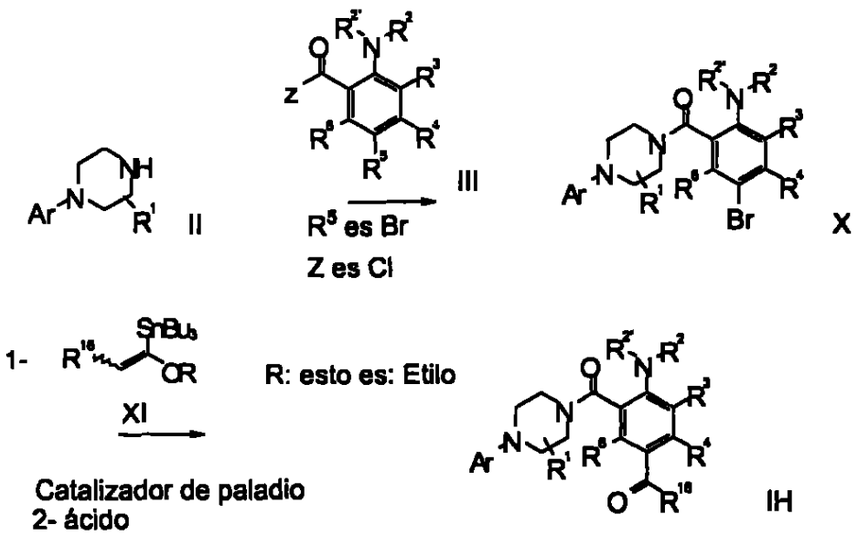
Los compuestos heterocíclicos de fórmula ID se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula IB con un derivado ortoformato trietil sustituidos de fórmula R^{15}-$C(OEt)_3$ en presencia de azida sódica.

Esquema 5



Los compuestos de fórmula IG se pueden preparar por reacción de un derivado ácido de fórmula IF con una amina de fórmula R^7R^8NH en presencia de un agente activador como CDI (N-carbonildiimidazol) o TBTU (2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluroniotetrafluoroborato). Un compuesto de fórmula IF se puede preparar por hidrólisis de un compuesto de fórmula IE en presencia de una base como hidróxido sódico.

Esquema 6



Un compuesto de fórmula IH puede preparase por reacción bajo condiciones Stille con un derivado aril-bromo de fórmula X y con un vinil estanano de fórmula XI en presencia de un catalizador de paladio como dicloro-bis(trifenilfosfina) paladio (II). Un compuesto de fórmula I puede prepararse por reacción de un compuesto de fórmula X con un compuesto de fórmula XII en presencia de un catalizador de Cu como CuI. Un compuesto de fórmula X puede

prepararse por acoplamiento de cloruro de ácido III con un derivado piperazina de fórmula II.

Las sales de adición ácida de los compuestos básicos de fórmula I pueden convertirse en las correspondientes bases libres para tratamiento con al menos un equivalente estequiométrico de una base adecuada tal como hidróxido sódico y potásico, carbonato potásico, bicarbonato sódico, amonio y similares.

Los compuestos de fórmula I y sus sales de adición ácida farmacéuticamente utilizables poseen valiosas propiedades farmacológicas. Específicamente, se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son buenos inhibidores del transportador I de la glicina (GlyT-1).

Los compuestos se investigaron de acuerdo con el ensayo dado aquí anteriormente.

Soluciones y materiales

Medio completo DMEM: Mezcla de nutrientes F-12 (Gibco Life-technologies), suero bovino fetal (FBS) 5 %, (Gibco life technologies), Penicilina/Estreptomicina 1 % (Gibco life technologies), Higromicina 0,6 mg/ml (Gibco life technologies), Glutamina 1 mM (Gibco life technologies)

Tampón de recaptación (UB): NaCl 150 mM, Hepes-Tris 10 mM, pH 7,4, $CaCl_2$ 1 mM, KCl 2,5 mM, $MgSO_4$ 2,5 mM, (+) D-glucosa 10 mM.

Células Flp-in™-CHO (Invitrogen nº Cat R758-07) transfectadas de forma estable con mGlyT1b cDNA.

Ensayo de inhibición de la recaptación de Glicina(mGlyT-1b)

El día 1, las células de mamífero, (Flp-in™-CHO),

transfectadas con mGlyT-1b cDNA, se hicieron crecer en placas hasta una densidad de 40,000 células/pocillo en medio completo F-12, sin higromicina en placas de cultivo de 96 pocillos. El día 2, se aspiró el medio y las células se lavaron dos veces con tampón de resorción (UB). Las células se incubaron entonces durante 20 min a 22°C con tanto (i) competidor no potencial, (ii) glicina no radioactiva 10 mM, (iii) una concentración de un inhibidor potencial. Un rango de concentraciones del inhibidor potencial se usó para generar datos para calcular la concentración de inhibidor resultando en el 50% del efecto (p.ej. CI_{50}, la concentración de competidor que inhibe la recaptación de glicina en 50%). Entonces se añadió una solución inmediatamente conteniendo [^{3}H]-glicina 60 nM (11-16 Ci/mmol) y 25 µM de glicina no radioactiva. Las placas se incubaron con agitación enérgica y la reacción se paró mediante aspiración de la mezcla y lavando (tres veces) con UB enfriada en hielo. Las células se lisaron con líquido de centelleo, se agitó 3 horas y la radioactividad en las células se contó usando un contador de centelleo.

Los compuestos en la tabla siguientes muestran un IC_{50} (µM) a mGlyT-1 < 0,02 (µM)

Ejemplo No.	IC_{50} (µM)	Ejemplo No.	IC_{50} (µM)
1	0,015	131	0,008
4	0,013	133	0,009
6	0,01	175	0,0097
11	0,015	176	0,02
16	0,012	186	0,015

18	0,0025	216	0,012
19	0,003	217	0,016
20	0,0021	219	0,017
21	0,0023	220	0,019
27	0,0012	233	0,016
28	0,0033	234	0,01
35	0,006	235	0,0065
36	0,014	236	0,004
37	0,007	245	0,018
38	0,008	246	0,011
41	0,014	247	0,014
42	0,0035	248	0,01
43	0,009	250	0,015
45	0,019	251	0,019
76	0,019	263	0,01
83	0,019	264	0,012
129	0,005		

Los compuestos de fórmula I y las sales aceptables farmacéuticamente de los compuestos de fórmula I pueden utilizarse como medicamento, por ejemplo, en la forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse oralmente, p. ej., en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. La administración puede, sin embargo, también ser efectuada rectalmente, por ejemplo, en la forma de supositorios, parenteralmente, por ejemplo en forma de soluciones inyectables.

Los compuestos de fórmula I pueden ser procesados con transportadores orgánicos o inorgánicos, farmacéuticamente inertes para la producción de preparaciones farmacéuticas. Lactosa, almidón de maíz o derivados de los mismos, talco, ácidos o sus sales y similares se pueden utilizar, por ejemplo, como transportadores para comprimidos, comprimidos recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Son transportadores adecuados para cápsulas de gelatina blanda, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas polioles líquidos y semi-líquidos y similares. Dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa sin embargo no se requieren transportadores normalmente en el caso de cápsulas de gelatina blanda. Transportadores adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, glicerol, aceite vegetal y similares. Transportadores adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites endurecidos o naturales, ceras, grasas, polioles líquidos o semi-líquidos o polioles líquidos y similares.

Las preparaciones farmacéuticas pueden, además, contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromatizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. También pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Los medicamentos que contienen un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y un vehículo terapéuticamente inerte son también objeto de la presente invención, como es un procedimiento para su pro-

ducción, que comprende llevar uno o más compuestos de fórmula I y/o sales farmacéuticamente aceptables de adición ácida y, si se desea, una o más sustancias terapéuticamente valiosas en una forma de administración galénica junto con uno o más vehículos terapéuticamente inertes.

Las indicaciones más preferidas de acuerdo con la presente invención son aquellas, que incluyen trastornos del sistema nervioso central, por ejemplo el tratamiento o prevención de esquizofrenia, deterioro cognitivo y enfermedad de Alzheimer.

La dosis puede variar dentro de amplios límites y será, por supuesto, ajustada a los requerimientos individuales en cada caso en particular. En el caso de la administración oral, la dosis para adultos puede variar desde alrededor de 0,01 mg a alrededor de 1000 mg por día de un compuesto de fórmula general I o de la cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Las dosis diarias pueden administrarse como una dosis simple o en dosis divididas y, además, el límite superior se podrá superar cuando se considere que es lo indicado.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención pero sin limitarla. Todas las temperaturas se dan en grados Celsius.

Las siguientes abreviaciones se usaron en los ejemplos:

TA: temperatura ambiente;

n-Boc-piperazina: terc-Butil 1-piperazinacarboxilato,

oxone®: (peroximonosulfato potásico) $2KHSO_5 \cdot KHSO_4 \cdot K_2SO_4$,

179

EtOAc: acetato de etilo;

THF: tetrahidrofurano;

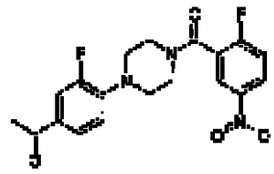
TBTU: 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,2,3-tetrametiluronio-tetrafluoroborato;

DIPEA: diisopropiletilamina,

DMF: N,N-dimetilformamida

Ejemplo A

1-{3-Fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona



Una solución de cloruro de 2-fluoro-5-nitro-benzoil (CAS: 7304-32-7; Feng, Y.; Burgess, K.; Chem.Europ.J.; EN; 5; 11; 1999; 3261 - 3272) (0,054 g, 0,261 mmol) en dioxano (1ml) se trató con trietilamina (0,073 ml, 0,522 mmol) y entonces con una solución de 1-(3-fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (CAS: 185763-57-3; WO9714690) (58 mg, 0,261 mmol) en dioxano (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El solvente se eliminó al vacío. El aceite crudo se sustrajo en agua. La fase acuosa se extrajo 3 veces con CH_2Cl_2. Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el solvente se eliminó al vacío. La goma cruda se purificó en gel de sílice (eluyente: heptano/acetato de etilo 5%-20% (10 minutos) para proporcionar el compuesto del título (69 mg, 66%) como un sólido amarillo claro, MS (m/e): 390,2 (MH^+, 100%)

Ejemplo 1

1-{4-[4-(2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona (compuesto conocido, RN 310415)

Una solución de 1-(3-fluoro-4-(4-(2-fluoro-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona (0,065 g, 0,167 mmol) en morfolina (0,29 ml) se calentó durante 30 minutos a 105 °C entonces se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. El sólido resultante se filtró y secó para proporcionar el compuesto del título (71 mg, 93%) como un sólido amarillo, ME (m/e): 457,3 ($M+H^+$, 100%)

De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 1 más derivados se han sintetizado y comprenden los Ejemplos 179,180, 189, 190, 191, 196, 197, 198 en la Tabla 1.

Ejemplo 2

1-{4-[4-(2-Etilamino-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona

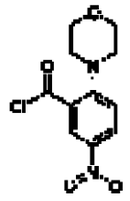
Una mezcla de 27,4 mg (0,07 mmol) 1-{2-fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona, 91 ul (0,091 mmol) de una solución 1M de etilamina en DMF y 30 ul (0,175 mmol) DIPEA en 2 ml THF se calentó a 60 °C durante 16 h. Después de la evaporación de los volátiles el residuo se puso en 2 ml metanol / Ácido fórmico 9/1 y se sometió a purificación mediante HPLC preparativa de fase reversa eluyendo con un gradiente acetonitrilo / agua para proporcionar después de las fracciones del producto 20,2 mg (70%) del compuesto del título. MS (m/e): 415,2 (MH^+, 100%)

De acuerdo con el procedimiento descrito para la sín-

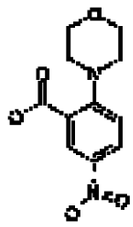
tesis del Ejemplo 2 más derivados se han sintetizado a partir de 1-[3-Fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil]-etanona y aminas y comprenden los Ejemplos 2-45 en la Tabla 1.

Ejemplo B

Cloruro de 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoil

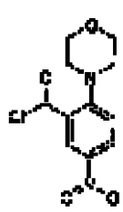


Paso 1: Ácido 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoico



A una solución de ácido 2-fluoro-5-nitrobenzoico (4,86 g, 26,2 mmol) en dioxano (50 ml) se añadió morfolina (11,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en agua y la mezcla se acidificó con HCl 2N. El sólido se filtró, se secó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título (6,2 g, 92%) como un sólido amarillo, MS (m/e): 251,2 (M-H, 100%).

Paso 2: cloruro de 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo

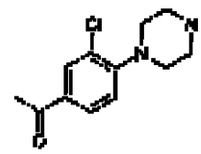


A una suspensión de ácido 2-morfolin-4-il-5-nitro-

benzoico (4,6 g, 16 mmol) en tolueno se añadieron 2 gotas de DMF y cloruro de tionilo (5,7 ml, 79,2 mmol). La mezcla se calentó a 80°C durante 50 minutos. El solvente se eliminó al vacío, y el sólido resultante se agitó en éter, se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título (4,0 g, 93%) como un sólido amarillo.

Ejemplo C

1-(3-Cloro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona

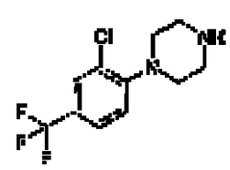


Una mezcla de 5,0 g (25 mmol) de 3-Cloro-4-fluoroacetofenona y 12,5 g (145 mmol) de piperazina en 10 ml N,N-dimetil-acetamida se calentó a 120 °C durante 23 h. Todos los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna flash en sílice eluyendo con una mezcla de DCM / metanol / 5% NH_3 ac. Para proporcionar 2,47 g (50 %) del compuesto del título como un sólido amorfo amarillo.

1-H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ= 7,96 (d, J_1=8,4 Hz, J_2=2,1 Hz, H-2, 1H), 7,82 (dd, J_1=8,4 Hz, J_2=2,1 Hz, H-6, 1H), 7,04 (d, J_1=8,4 Hz, H-5, 1H), 3,03 (m, 4H, piperazina), 2,88 (m, 4H, piperazina), 2,55 (s, 3H, COMe). MS (m/e): 239,2 (MH^+, 100%)

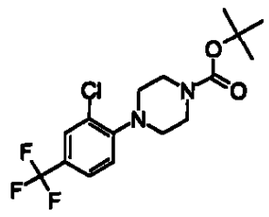
Ejemplo D

1-(2-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina



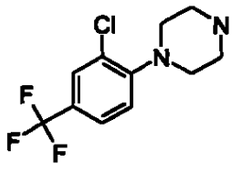
paso 1: 4-(2-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de 0,5 g (1,6 mmol) de 3-cloro-4-yodobenzotrifluoruro 0,7 g (3,8 mmol), N-Boc-piperazina, 41 mg (0,04 mmol) de un complejo Tris(dibenciliden-



acetona)dipaladio cloroformo, 0,44 g (4,43 mmol) -t-butóxido sódico y 48 mg (0,16 mmol) tri-o-tolilfosfina en 6 ml de dioxano se calentó durante toda la noche a 100 °C. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente, se cogió en éter (30ml) y se lavó con salmuera (25 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtraron y el solvente se eliminó *al vacío*. El aceite crudo se cromatografió sobre gel de sílice: Eluyente: Heptano-AcOEt 0-10% durante 15min para proporcionar el compuesto del título (0,06g, 10%) como un aceite marrón, MS (m/e): 365,1 (MH^+, 100%).

Paso 2: 1-(2-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina

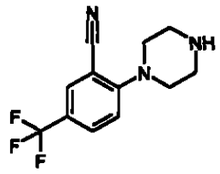


Una solución de 4-(2-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,164 mmol) en $MeCl_2$ (0,8 ml) se trató con ácido trifluoroacético (63 µl), se calentó hasta 40°C y se agitó durante 4h. El solvente se eliminó *al vacío*. El residuo se disolvió en agua y se basificó con NaOH 1N. La fase acuosa se extrajo dos

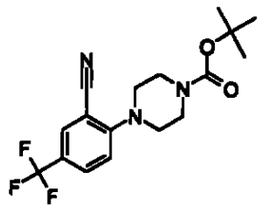
veces con $MeCl_2$. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el solvente se eliminó *al vacío* para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 46%) como un aceite amarillo, MS (m/e): 265,0 (MH^+, 100%).

Ejemplo E

2-Piperazin-1-il-5-trifluorometil-benzonitrilo

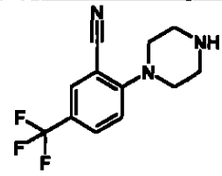


paso 1: 4-(2-Ciano-4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo G a partir de N-Boc-piperazina y 2-Cloro-5-trifluorometilbenzonitrilo (CAS: 328-87-0)(15% rendimiento, aceite amarillo, MS (m/e): 373,1 ($M+NH4^+$, 100%).

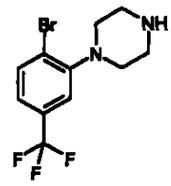
Paso 2: 2-Piperazin-1-il-5-trifluorometil-benzonitrilo



El compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo D/ paso2, (82% rendimiento, aceite amarillo, MS (m/e): 256,0 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo F

1-(2-Bromo-5-trifluorometil-fenil)-piperazina



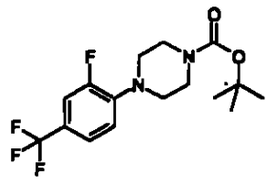
Una mezcla de 2 g (8 mmol) 1-Bromo-2-fluoro-4-trifluorometil-benceno y 2,13 g (25 mmol) piperazina en 2 ml de N,N-dimetilacetamida se calentó a 100 °C durante 2 h y subsecuentemente todos los volátiles se eliminaron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash de sílice eluyendo con DCM / metanol / 1% NH_3 ac. para proporcionar 0,765 g (37 %) del compuesto del título como un aceite incoloro.

1-H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ= 7,81 (d, J = 8 Hz, 1H, H-4), 7,30 (m, 2H, H-3 / H-6), 3,2-3,5 (s, br, 1H, NH), 2,93 (m, 4H, piperazina) 2,86 (m, 4H, piperazina).

MS (m/e): 309,1 (MH^+, 100%)

Ejemplo G

4-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



Una mezcla de 5 g (20 mmol) de 1-Bromo-2-fluoro-4-trifluorometil-benceno, 4,6 g (24,7 mmol) de n-Boc-piperazina, 106 mg (0,1 mmol) de complejo de cloroformo Tris(dibencilidenacetona)dipaladio 2,77 g (28,8 mmol) t-butóxido sódico y 144 mg (0,4 mmol) de 2-(Diciclohexilfosfino)bifenil en 50 ml de tolueno se calentó durante 16 h a 80 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente la

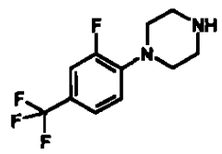
mezcla se trató con 15 g de Isoluto HM-N y todos los volátiles se eliminaron al vacío. El residuo se purificó en sílice eluyendo con un gradiente de heptano/EtOAc para proporcionar después de la evaporación 4,54 g (63%) del compuesto del título como un amorfo sólido.

1-H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ= 7,50 (d, J = 12 Hz, 1H, H-3), 7,48 (d, J = 8 Hz, 1H, H-5), 7,2 (dd, J_1 = 8 Hz, J_2 = 8 Hz, 1H, H-6), 3,49 (m, 4H, piperazina), 3,08 (m, 4H, piperazina).

MS (m/e): 349,2 (MH^+, 100%)

Ejemplo H

1-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina



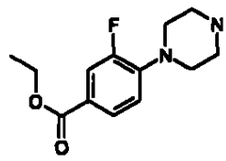
Una mezcla de 3,11 g (9 mmol) de 4-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo en 20 ml de dioxano se trató con 8,93 ml 4N HCl en dioxano durante 2 h a 80 °C. La mezcla se concentró y trató con 20 ml de agua, 20 ml 2M Na_2CO_3 y se extrajo con 50 ml EtOAc. La fase orgánica se lavó con 30 ml de NaCl saturado. Todas las fases acuosas se combinaron y extrajeron con 50 ml EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$ y se evaporaron para proporcionar 2,1 g (95 %) del compuesto del título como cristales marrones.

1-H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ= 7,50 (d, J = 13,3 Hz, 1H, H-3), 7,45 (d, J = 8,8 Hz, 1H, H-5), 7,16 (dd, J_1 = 8,8 Hz, J_2 = 8,8 Hz, 1H, H-6), 3,5-3,2 (s, br, 1H, NH), 3,04 (m, 4H, piperazina), 2,87 (m, 4H, piperazina).

MS (m/e): 249,2 (MH^+, 100%)

Ejemplo I

3-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzoato de etilo



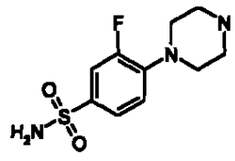
Una mezcla de 5 g (27 mmol) de 3,4-Difluoro-benzoato de etilo y 11,56 g (134 mmol) de piperazina en 15 ml de N,N-dimetilacetamida se calentó a 120 °C durante 1,5 h y subsecuentemente todos los volátiles se eliminaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash de sílice eluyendo con DCM / metanol para proporcionar 6,19 g (91 %) del compuesto del título como un sólido amorfo blanco.

1-H-RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ= 7,69(dd, J_1= 8,4 Hz, J_2=1,9 Hz, 1H, H-6), 7,57(dd, J_1=12,1Hz, J_2=2,0Hz, 1H, H-2), 7,07(dd, J_1=8,7 Hz, J_2=8,7 Hz, 1H, H-5), 4,26(q, J_1=7,1 Hz, 2H, O-CH_2), 3,06(m, 4H, piperazina), 2,83(m, 4H, piperazina), 1,30(t, J_1=7,1Hz, 3H, CH_3).

MS (m/e): 253,2 (MH^+, 100%)

Ejemplo J

3-Fluoro-4-piperazin-1-il-bencenosulfonamida



Una mezcla de 0,5 g (3 mmol) de 3,4-Difluoro-bencenosulfonamida y 1,15 g (13 mmol) de piperazina en 2,3 ml de agua se calentaron a 110 °C durante 3 h y subsecuentemente el precipitado se filtró y se lavó con agua y to-

lueno. El residuo se secó al vacío elevado para proporcionar 0,578 g (86 %) del compuesto del título como cristales blancos.

1-H-RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ= 7,53 (dd, J_1=8,6 Hz, J_2=2Hz, 1H, H-6), 7,48(dd, J_1=15 Hz, J_2=2 Hz, 1H, H-2), 7,2-7,4(s, br, 2H, NH_2), 7,13(dd, J_1=8,6 Hz, J_2=8,6 Hz 1H, H-5), 3,2-3,5(s, br, 1H, NH), 3,03(m, 4H, piperazina), 2,83(m, 4H, piperazina).

MS (m/e): 260,0 (MH^+, 100%)

Ejemplo 46

[4-(2-Cloro-fenil)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona

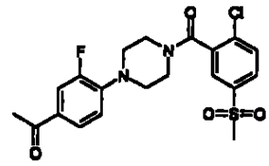
Una mezcla de 18,9 mg (0,07 mmol) de Cloruro de 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo, 16,5 mg (0,084 mmol) 1-(2-Cloro-fenil)-piperazina y 34 ul (0,245 mmol) NEt_3 en 2 ml DCM se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de la evaporación de los volátiles el residuo se recogió en 2 ml CH_3CN/MeOH/HCOOH 2/2/1 y se sometió a purificación HPLC preparativa en fase reversa eluyendo con un gradiente acetonitrilo / agua para proporcionar después de la evaporación del producto fracciones de 23,2 mg (77%) del compuesto del título.

MS (m/e): 431,2 (MH^+, 100%)

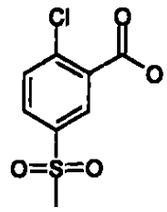
De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 46 más derivados se han sintetizado a partir del cloruro de 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo y derivados de piperazina y comprenden los Ejemplos 46-74, 177, 184, 185, 186,187,188, 192, 200, 201 en la Tabla 1.

Ejemplo K

1-{4-[4-(2-Cloro-5-metanosulfanil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona

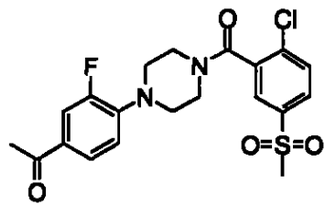


paso 1: Ácido 2-cloro-5-metanosulfanil-benzoico



Una solución de Ácido 2-cloro-5-(metiltio)benzoico (CAS: 51546-12-4; 2,5 g, 11,8 mmol) se disolvió en metanol (50 ml) y se enfrió a 0°C. Oxona (21,9 g, 35,5 mmol) se añadió porción a porción en 5 minutos. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y entonces a temperatura ambiente 22 horas. La mezcla se filtró. El filtrado se vertió en agua (200 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (5x50 ml). Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el solvente se eliminó al vacío. El sólido se agitó en éter (30 ml), se filtró y secó para proporcionar el compuesto del título (1,96 g, 70%) como un sólido beige, MS (m/e): 232,9 ($M-H^+$, 100%).

Paso 2: 1-{4-[4-(2-Cloro-5-metanosulfanil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona



A una solución de ácido 2-cloro-5-metanosulfanil-benzoico (200 mg, 0,852 mmol) en DMF (3 ml) se añadió gota a gota 1,1'-Carbonildiimidazol (142 mg, 0,852 mmol). Cuando la formación de CO_2 cesó, la mezcla se calentó a 50 °C durante 15 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. 1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (189 mg, 0,852 mmol) se añadió porción a porción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución se lavó dos veces con agua, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el solvente se eliminó al vacío. El aceite crudo se purificó en gel de sílice (Heptano/AcOEt 0%-50% (15 minutos) para proporcionar el compuesto del título (185 mg, 49 %) como un sólido blanco, MS (m/e): 439,1 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 75

1-(3-Fluoro-4-{4-[5-metanosulfanil-2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona

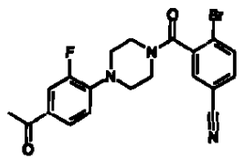
Una mezcla de 30,7 mg (0,7 mmol) 1-{4-[4-(2-Cloro-5-metanosulfanil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona, 30 ul (0,175 mmol) DIPEA y 91 ul (0,91 mmol) de una solución 1M de 2-Metil-pirrolidina en DMF se calentó a 100 °C durante 24 h. Después de la eliminación de THF 2 ml dioxano, 180 ul de una solución 1M de 2-Metil-pirrolidina

en DMF y 30 ul (0,175 mmol) DIPEA se añadieron y la mezcla se calentó a 120 °C durante 16 h. Después de la evaporación de todos los volátiles el residuo se recogió en 1 ml MeOH / ácido fórmico 6 / 1 y se sometió a purificación HPLC de fase reversa con un gradiente acetonitrilo/agua para proporcionar después de la evaporación del producto fracciones de 4,7 mg (14 %) del compuesto del título. MS (m/e): 488,2 (MH^-, 100%)

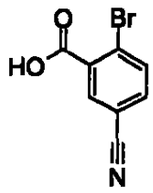
De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 75 más derivados se han sintetizado a partir de 1-{4-[4-(2-Cloro-5-metanosulfanil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona y aminas y comprenden los Ejemplos 75-89 en la Tabla 1.

Ejemplo L

3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-bromo-benzonitrilo



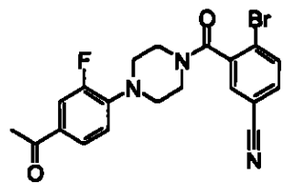
paso 1: ácido 2-bromo-5-ciano-benzoico



A una suspensión de bromuro de cobre (II) (1,6 g, 7,1 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se añadió gota a gota nitrito de terc-butilo (1,15 ml, 8,63 mmol) a 0 °C en 2 minutos. Ácido 2-amino-5-ciano-benzoico (CAS: 99767-45-0; WO9518097) (1,0 g, 6,17 mmol) se añadió porción a porción en 10 minu-

tos a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas y entonces se dejo a temperatura ambiente durante toda la noche. La mitad del solvente se eliminó al vacío. El residuo se recogió en HCl 1N (15 ml) y acetato de etilo (30 ml). La fase orgánica se extrajo con NaOH 1N (3x10 ml). La fase acuosa se acidificó con HCl 2N. El sólido resultante se filtró, lavó con agua y se secó (vacío elevado, 50 °C) para proporcionar el compuesto del título (0,92 g, 66%) como un sólido amarillo.

Paso 2: 3-[4-(4-acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-bromo benzonitrilo



El compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo K/ paso2 a partir de 1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona y ácido 2-bromo-5-ciano-benzoico, (49% rendimiento, sólido blanco, MS (m/e): 430 (M^+, 100%).

Ejemplo 90

3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-azepan-1-il-benzonitrilo

Una mezcla de 30,1 mg (0,7 mmol) 3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-bromo-benzonitrilo, 30 ul (0,175 mmol) DIPEA y 91 ul (0,91 mmol) de una solución 1M de azepan en DMF se calentó a 100 °C durante 24 h. Después de la eliminación de THF 2 ml dioxano, 180 ul de una solución 1M de azepan en DMF y 30 ul (0,175 mmol) DIPEA

se añadieron y la mezcla se calentó a 120 °C durante 16 h. Después de la evaporación de todos los volátiles el residuo se recogió en 1 ml MeOH / ácido fórmico 6 / 1 y se sometió a purificación HPLC se fase reversa con un gradiente acetonitrilo / agua para proporcionar después de la evaporación de fracciones de producto 9,3 mg (30 %) del compuesto del título. MS (m/e): 449,2 (MH^+, 100%)

De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 90 más derivados se han sintetizado a partir de 3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-bromo-benzonitrilo y aminas y comprende los Ejemplos 90-103 en la Tabla 1.

Ejemplo 104

3-Cloro-4-[4-(2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo

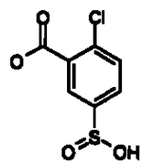
Una mezcla de 40,6 mg (0,15 mmol) de Cloruro de 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoil, 39,9 mg (0,18 mmol) 3-Cloro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO9625414) y 62,5 ul (0,45 mmol) NEt_3 en 1 ml DCM se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de la evaporación de los volátiles el residuo se recogió en 1 ml CH_3CN/DMF/HCOOH 3/5/2 y se sometió a purificación HPLC preparativa en fase reversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua para proporcionar después de la evaporación del producto fracciones de 4,9 mg (8 %) del compuesto del título. MS (m/e): 456,2 (MH^+, 100%)

De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 104 más derivados se han sintetizado a partir del cloruro de 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo y

derivados piperazina y comprenden los Ejemplos 104-122 en la Tabla 1.

Ejemplo M

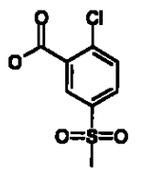
Ácido 2-cloro-5-sulfino-benzoico



Una solución de 33,59 g (267 mmol) de sulfato sódico en 100 ml de agua a 0 °C se trata con 21,2 g (89 mmol) ácido 2-cloro-5-fluorosulfonil-benzoico y 26,6 ml de una solución NaOH acuosa 10M (267 mmol). La mezcla se dejó agitar durante 3 h a temperatura ambiente, se acidificó con HCl conc. (pH = 4) y el agua se eliminó al vacío. Se añadió metanol, el precipitado se filtro y el filtrado se concentró. Se añadieron metanol y dietiléter y el precipitado se filtró y lavo con éter y se secó para proporcionar 15 g (76,5%) del compuesto del título como una goma blanca. MS (m/e): 219,1 (MH^-, 100%)

Ejemplo N

Ácido 2-cloro-5-metanosulfanil-benzoico

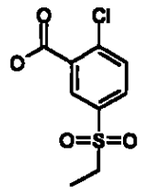


Una mezcla de 1 g (4 mmol) de ácido 2-cloro-5-sulfino-benzoico en 20 ml de Metanol y 20 ml de agua se trató con 10N NaOH a pH = 9 antes de adicionar 1,7 g (12 mmol) Metilyoduro. La mezcla se calentó durante 48 h a 80 °C con adición ocasional de NaOH para mantener pH = 9.

Después de eliminar todos los volátiles se añadió HCl conc. Y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secaron con $MgSO_4$ y se evaporaron a sequedad. El residuo se recogió en metanol y se sometió a purificación HPLC de fase reversa eluyendo con un gradiente acetonitrilo / agua para proporcionar después de la evaporación del producto fracciones de 323 mg (34 %) del compuesto del título. MS (m/e): 233,0 (MH^-, 100%).

Ejemplo O

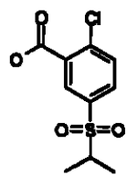
Ácido 2-cloro-5-etansulfonil-benzoico



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del ácido 2-cloro-5-metanosulfanil-benzoico a partir de ácido 2-cloro-5-sulfino-benzoico y yoduro de etilo en 20 ml de etanol / 20 ml de agua y se obtuvo en 27% rendimiento. MS (m/e): 247,1 (MH^-, 100%).

Ejemplo P

Ácido 2-cloro-5-(propan-2-sulfonil)-benzoico

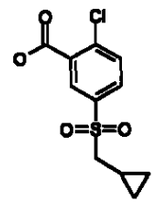


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de ácido 2-cloro-5-metanosulfanil-benzoico a partir de ácido 2-Cloro-5-

sulfino-benzoico y 2-yodopropano en 20 ml isopropanol/ 20 ml agua y se obtuvo en 42% rendimiento. MS (m/e): 261,1 (MH^-, 100%).

Ejemplo Q

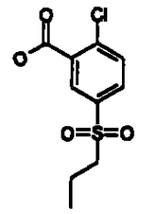
Ácido 2-cloro-5-ciclopropilmetanosulfanil-benzoico



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de ácido 2-cloro-5-metanosulfanil-benzoico a partir de ácido 2-cloro-5-sulfino-benzoico y Bromometil-ciclopropano (+cantidad catalítica de I_2) en 20 ml de ciclopropil metanol/ 20 ml agua y obtenido en 8% de rendimiento. MS (m/e): 273,1 (MH^-, 100%).

Ejemplo R

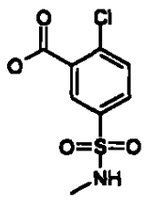
Ácido 2-cloro-5-(propan-1-sulfonil)-benzoico



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de ácido 2-cloro-5-metanosulfanil-benzoico a partir de ácido 2-cloro-5-sulfino-benzoico y 1-yodopropano en 20 ml propanol/ 20 ml agua y se obtuvo en 3% de rendimiento. MS (m/e): 261,1 (MH^-, 100%).

Ejemplo S

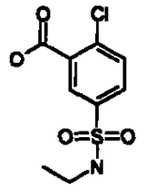
Ácido 2-cloro-5-metilsulfamoil-benzoico



Una mezcla de 1 g (4 mmol) de ácido 2-cloro-5-sulfino-benzoico y 0,62 g (20 mmol) de metilamina en 10 ml dioxano se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Después de la evaporación de los volátiles 15 ml 5N HCl se añadió y la mezcla se extrajo 3x con acetato de etilo. El solvente se eliminó al vacío para proporcionar 0,724 g (72 %) del compuesto del título como un sólido blanco amorfo. MS (m/e): 248,1 (MH^-, 100%).

Ejemplo T

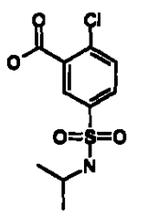
Ácido 2-cloro-5-etilsulfamoil-benzoico



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para ácido 2-cloro-5-metilsulfamoil-benzoico a partir de ácido 2-cloro-5-sulfino-benzoico y etilamina y se obtuvo en 78 % de rendimiento. MS (m/e): 262,2 (MH^-, 100%).

Ejemplo U

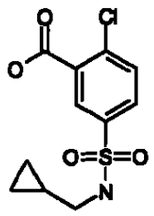
Ácido 2-cloro-5-isopropilsulfamoil-benzoico



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para ácido 2-cloro-5-metilsulfamoil-benzoico a partir de ácido 2-cloro-5-sulfino-benzoico y isopropilamina y se obtuvo en 74 % de rendimiento. MS (m/e): 276,1 (MH^-, 100%).

Ejemplo V

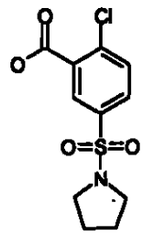
Ácido 2-cloro-5-(ciclopropilmetil-sulfamoil)-benzoico



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para 2-Cloro-5-metilsulfamoil-benzoico ácido a partir de ácido 2-cloro-5-sulfino-benzoico y ciclopropilmetilamina y se obtuvo en un 81 % de rendimiento. MS (m/e): 288,0 (MH^-, 100%).

Ejemplo W

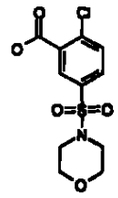
Ácido 2-cloro-5-(pirrolidin-1-sulfonil)-benzoico



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para ácido 2-cloro-5-metilsulfamoil-benzoico a partir de ácido 2-cloro-5-sulfino-benzoico y pirrolidina y se obtuvo en un 91 % de rendimiento. MS (m/e): 288,0 (MH^-, 100%).

Ejemplo X

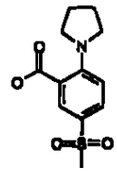
Ácido 2-cloro-5-(morfolin-4-sulfonil)-benzoico



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para ácido 2-cloro-5-metilsulfamoil-benzoico a partir de ácido 2-cloro-5-sulfino-benzoico y morfolina y se obtuvo en un 100 % de rendimiento. MS (m/e): 304,0 (MH^-, 100%).

Ejemplo Y

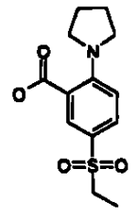
Ácido 5-metanosulfanil-2-pirrolidin-1-il-benzoico



Una mezcla de 163,8 mg (0,7 mmol) ácido 2-cloro-5-metanosulfanil-benzoico en 2 ml pirrolidina se calentó durante 16 h a 100 °C. Después de la evaporación de todos los volátiles el residuo se recogió en 2 ml metanol/ácido fórmico 3/1 y se sometió a purificación HPLC en fase reversa eluyendo con un gradiente acetonitrilo / agua para proporcionar después de la evaporación del producto fracciones 143,4 mg (77 %) del compuesto del título. MS (m/e): 268,1 (MH^-, 100%).

Ejemplo Z

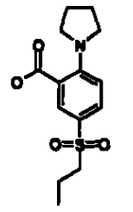
Ácido 5-etansulfonil-2-pirrolidin-1-il-benzoico



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de ácido 5-metanosulfanil-2-pirrolidin-1-il-benzoico a partir de 2-ácido cloro-5-(etan-2-sulfonil)-benzoico y pirrolidina y se obtuvo en 73 % de rendimiento. MS (m/e): 282,2 (MH^-, 100%).

Ejemplo AA

Ácido 5-(propan-1-sulfonil)-2-pirrolidin-1-il-benzoico

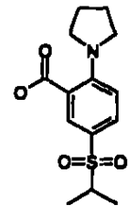


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de ácido 5-metanosulfanil-2-pirrolidin-1-il-benzoico a partir de 2-ácido cloro-5-(propan-2-sulfonil)-benzoico y pirrolidina y se obtuvo en 63 % de rendimiento. MS (m/e): 296,2 (MH^-, 100%).

Ejemplo AB

5-(Propan-2-sulfonil)-2-pirrolidin-1-il-benzoico ácido

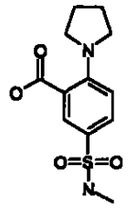
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el



procedimiento descrito para la síntesis de ácido 5-metanosulfanil-2-pirrolidin-1-il-benzoico a partir de ácido 2-cloro-5-(propan-2-sulfonil)-benzoicó y pirrolidina y se obtuvo en 72 % de rendimiento. MS (m/e): 296,2 (MH^-, 100%).

Ejemplo AC

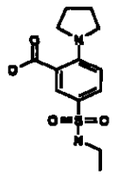
5-Metilsulfamoil-2-pirrolidin-1-il-benzoico ácido



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de ácido 5-metanosulfanil-2-pirrolidin-1-il-benzoico a partir de ácido 2-cloro-5-metilsulfamoil-benzoico y pirrolidina y se obtuvo en 45 % de rendimiento. MS (m/e): 283,1 (MH^-, 100%).

Ejemplo AD

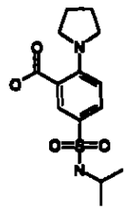
Ácido 5-etilsulfamoil-2-pirrolidin-1-il-benzoico



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de ácido 5-metanosulfanil-2-pirrolidin-1-il-benzoico a partir de ácido 2-cloro-5-etilsulfamoil-benzoico y pirrolidina y se obtuvo en 43 % de rendimiento. MS (m/e): 202,2 (MH^-, 100%).

Ejemplo AE

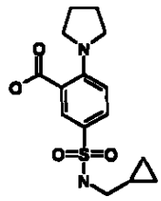
Ácido 5-isopropilsulfamoil-2-pirrolidin-1-il-benzoico



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de ácido 5-metanosulfanil-2-pirrolidin-1-il-benzoico a partir de 2-ácido cloro-5-isopropilsulfamoil-benzoico y pirrolidina y se obtuvo en 40 % de rendimiento. MS (m/e): 311,2 (MH^-, 100%).

Ejemplo AF

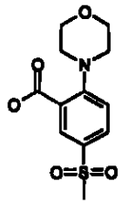
Ácido 5-(ciclopropilmetil-sulfamoil)-2-pirrolidin-1-il-benzoico



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de ácido 5-metanosulfanil-2-pirrolidin-1-il-benzoico a partir de 2-ácido cloro-5-(ciclopropilmetil-sulfamoil)-benzoico y pirrolidina y se obtuvo en 38 % de rendimiento. MS (m/e): 323,2 (MH^-, 100%).

Ejemplo AG

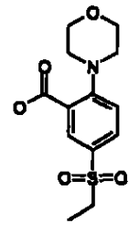
Ácido 5-metanosulfanil-2-morfolin-4-il-benzoico



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de ácido 5-metanosulfanil-2-pirrolidin-1-il-benzoico a partir de ácido 2-cloro-5-(metan-2-sulfonil)-benzoico y morfolina y se obtuvo en 80 % de rendimiento. MS (m/e): 284,1 (MH^-, 100%).

Ejemplo AH

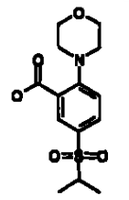
Ácido 5-etansulfonil-2-morfolin-4-il-benzoico



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de ácido 5-metanosulfanil-2-pirrolidin-1-il-benzoico a partir de 2-ácido cloro-5-(etan-2-sulfonil)-benzoico y morfolina y se obtuvo en 77 % de rendimiento. MS (m/e): 298,2 (MH^-, 100%).

Ejemplo AI

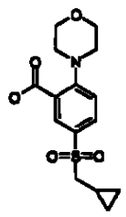
Ácido 2-morfolin-4-il-5-(propan-2-sulfonil)-benzoico



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de ácido 5-metanosulfanil-2-pirrolidin-1-il-benzoico a partir de ácido 2-cloro-5-(isopropan-2-sulfonil)-benzoico y morfolina y se obtuvo en 53 % de rendimiento. MS (m/e): 312,1 (MH^-, 100%).

Ejemplo AJ

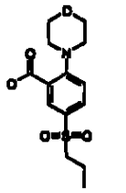
Ácido 5-ciclopropilmetanosulfanil-2-morfolin-4-il-benzoico



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de ácido 5-metanosulfanil-2-pirrolidin-1-il-benzoico a partir de 2-ácido cloro-5-ciclopropilmetanosulfanil-benzoico y morfolina y se obtuvo en 27 % de rendimiento. MS (m/e): 324,2 (MH^-, 100%).

Ejemplo AK

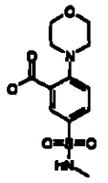
Ácido 2-morfolin-4-il-5-(propan-1-sulfonil)-benzoico



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de ácido 5-metanosulfanil-2-pirrolidin-1-il-benzoico a partir de ácido 2-cloro-5-(propan-2-sulfonil)-benzoico y morfolina y se obtuvo en 62 % de rendimiento. MS (m/e): 312,2 (MH^-, 100%).

Ejemplo AL

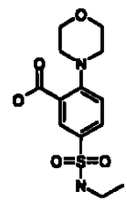
Ácido 5-metilsulfamoil-2-morfolin-4-il-benzoico



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de ácido 5-metanosulfanil-2-pirrolidin-1-il-benzoico a partir de ácido 2-cloro-5-metilsulfamoil-benzoico y morfolina y se obtuvo en 40 % de rendimiento. MS (m/e): 299,2 (MH^-, 100%).

Ejemplo AM

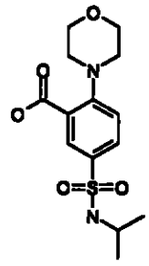
Ácido 5-etilsulfamoil-2-morfolin-4-il-benzoico



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de 5-Metanosulfanil-2-pirrolidin-1-il-benzoico ácido a partir de ácido 2-cloro-5-etilsulfamoil-benzoico y morfolina y se obtuvo en 42 % de rendimiento. MS (m/e): 313,2 (MH^-, 100%).

Ejemplo AN

Ácido 5-isopropilsulfamoil-2-morfolin-4-il-benzoico

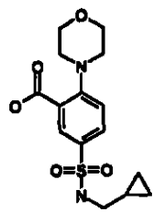


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de ácido 5-metanosulfanil-2-pirrolidin-1-il-benzoico a partir de ácido 2-cloro-5-isopropilsulfamoil-benzoico y morfolina y se obtuvo en un rendimiento del 38 %. MS (m/e): 327,2 (MH^-,

100%).

Ejemplo AO

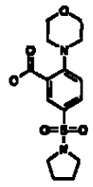
Ácido 5-(ciclopropilmetil-sulfamoil)-2-morfolin-4-il-benzoico



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de ácido 5-metanosulfanil-2-pirrolidin-1-il-benzoico a partir de ácido 2-cloro-5-(ciclopropilmetil-sulfamoil)-benzoico y morfolina y se obtuvo en un rendimiento del 33 %. MS (m/e): 339,2 (MH^-, 100%).

Ejemplo AP

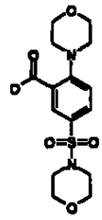
Ácido 2-morfolin-4-il-5-(pirrolidin-1-sulfonil)-benzoico



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de ácido 5-metanosulfanil-2-pirrolidin-1-il-benzoico a partir de ácido 2-cloro-5-(pirrolidin-1-sulfonil)-benzoico y morfolina y se obtuvo en un rendimiento del 34 %. MS (m/e): 339,2 (MH^-, 100%).

Ejemplo AQ

Ácido 5-(morfolin-4-sulfonil)-2-morfolin-4-il-benzoico



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de ácido 5-metanosulfanil-2-pirrolidin-1-il-benzoico a partir de 2-ácido cloro-5-(morfolin-1-sulfonil)-benzoico y morfolina y se obtuvo en un rendimiento del 22 %. MS (m/e): 355,2 (MH^-, 100%).

Ejemplo 123

4-Fluoro-2-[4-(5-metanosulfanil-2-pirrolidin-1-il-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo

Una mezcla de 13,6 mg (0,05 mmol) de ácido 5-metanosulfanil-2-pirrolidin-1-il-benzoico, 15,7 mg (0,06 mmol) 2-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (Org. Proc. Res. Dev. 1999, 460), 17,9 mg (0,06 mmol) TBTU y 43 ul (0,25 mmol) DIPEA en 1 ml DMF se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de la adición de 100ul ácido fórmico la mezcla se sometió a purificación HPLC preparativa en fase reversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua para proporcionar después de la evaporación del producto fracciones de 10,6 mg (33%) del compuesto del título. MS (m/e): 457,2 (MH^+, 100%)

De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 123 más derivados se han sintetizado a partir de derivados de ácido y derivados de piperazina y

comprenden los Ejemplos 123-173 en la Tabla 1.

Ejemplo 174

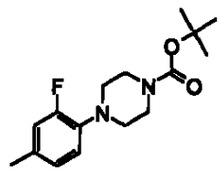
1-(4-{4-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona

Una mezcla agitada de 150 mg (0,39 mmol) de 1-{3-fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona, 200 mg (2,0 mmol) 1-metilpiperazina en 4 ml THF se calentó a 80 °C durante 1h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, el precipitado aislado, secado y purificado por cromatografía flash en gel de sílice con heptano/AcOEt como eluyente. El compuesto del título se obtuvo como un polvo amarillo pálido, MS (m/e): 471,2 (MH^+, 100%).

De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 174 más derivados se han sintetizado a partir de 1-{3-fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona y aminas y comprenden los Ejemplos 174 a 176 en la Tabla 1.

Ejemplo AR

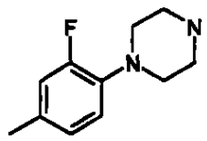
4-(2-Fluoro-4-metil-fenil)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



El compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo G a partir de N-Boc-piperazina y 4-bromo-3-fluorotolueno (40% de rendimiento, aceite amarillo, MS (m/e): 295,2 (M+H+, 100%).

Ejemplo AS

1-(2-Fluoro-4-metil-fenil)-piperazina



El compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo D/ paso 2, (rendimiento 99%, aceite amarillo, MS (m/e): 195,3 ($M+H^+$, 100%).

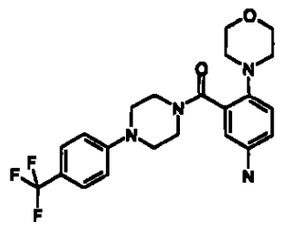
Ejemplo 177

[4-(2-Fluoro-4-metil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona

El compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 46 a partir de 1-(2-Fluoro-4-metil-fenil)-piperazina y cloruro de 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoil (rendimiento 70%, aceite amarillo, MS (m/e): 429,2 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo AT

(5-Amino-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona



A una solución de (2-Morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (preparación descrita en el ejemplo 57, 150 mg, 0,323 mmol) en metanol (3 ml) se añadió Pd/C 10 % (6,9 mg). La mezcla se agitó bajo presión atmosférica de hidrógeno a temperatura

ambiente durante 1 hora. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (Eluyente: Heptano/Acetato de etilo (0-100% en 20 minutos) para proporcionar el compuesto del título (111 mg, 79% de rendimiento) como un sólido amarillo, MS (m/e): 435,2 ($M+H^+$, 100%).

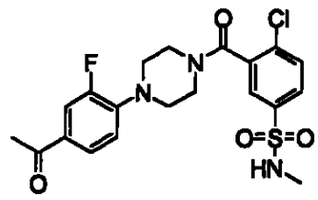
Ejemplo 178

(2-Morfolin-4-il-5-tetrazol-1-il-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

Una suspensión de (5-Amino-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (50 mg, 0,115 mmol) en ácido acético (1 ml) se calentó a 75°C bajo nitrógeno y entonces se le añadió lentamente trietil ortoformato (36,76 ul, 0,34 mmol). Después de 1 hora, se añadió porción a porción azida de sodio (22,4 mg, 0,34 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 75°C durante 1h30. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se basificó con una solución 1N NaOH. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, filtraron y evaporaron a sequedad. El residuo se cromatografió en gel de sílice: Eluyente: Heptano/Acetato de etilo 0% a 60% (10 minutos) para proporcionar el compuesto del título (29 mg, 52%) como un sólido amarillo, MS (m/e): 488,2 ($M+H^+$, 100%)

Ejemplo AU

3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-cloro-N-metil-bencenosulfonamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito por el ejemplo K/ paso2 a partir de 1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona y ácido 2-Cloro-5-metilsulfamoil-benzoico (CAS: 68901-09-7; BE 620741) (69%, espuma amarilla clara, MS (m/e): 452,1 (M-H, 100%)

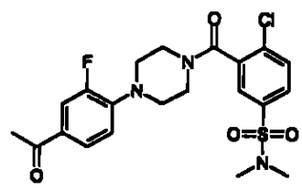
Ejemplo 179

3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-morfolin-4-il-bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito por ejemplo 1 a partir de 3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-cloro-N-metil-bencenosulfonamida y morfolina (58%, sólido amarillo claro, MS (m/e): 503,1 (M-H, 100%)

Ejemplo AV

3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-cloro-N,N-dimetil-bencenosulfonamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito por el ejemplo K/ paso2 a partir de 1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona y ácido 2 -

cloro-5-dimetilsulfamoil-benzoico (CAS: 37088-27-0; BE 620741) (64%, espuma amarilla clara, MS (m/e): 468,1 ($M+H^+$, 100%)

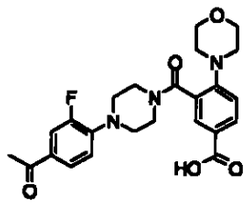
Ejemplo 180

3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N,N-dimetil-4-morfolin-4-il-bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito por el ejemplo 1 a partir 3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-cloro-N,N-dimetil-bencenosulfonamida y morfolina (60%, sólido amarillo claro, MS (m/e): 519,2 (M+H, 100%)

Ejemplo AW

Ácido 3-[4-(4-acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-morfolin-4-il-benzoico



Una suspensión de 3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-morfolin-4-il-benzonitrilo (ejemplo 196, 469 mg, 1,07 mmol) en etanol (6 ml) y NaOH 2N (6 ml) se calentó a 85°C durante 17 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se acidificó con 2N HCl. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título (0,47 g, 96%) como un sólido naranja.

Ejemplo 181

3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-morfolin-4-il-benzamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito por el ejemplo K/paso2 a partir de 3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-morfolin-4-il-benzoico ácido y amoníaco (10%, sólido blanco, MS (m/e): 455,2 (M+H, 100%)

Ejemplo 182

3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-morfolin-4-il-benzamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito por el ejemplo K/paso2 a partir de ácido 3-[4-(4-acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-morfolin-4-il-benzoico y metilamina (43%, sólido blanco, MS (m/e): 469,3 (M+H, 100%)

Ejemplo 183

3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N,N-dimetil-4-morfolin-4-il-benzamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito por el ejemplo K/paso2 a partir de 3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-morfolin-4-il-benzoico ácido y dimetilamina (44%, sólido amarillo, MS (m/e): 483,2 (M+H, 100%)

Ejemplo 184

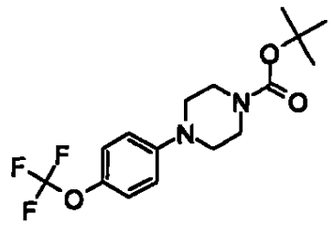
[4-(2-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito por el ejemplo 46 a partir de 1-(2-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina y cloruro de 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoil (74%, sólido amarillo, MS

(m/e): 499,2 (M+H, 100%)

Ejemplo AX

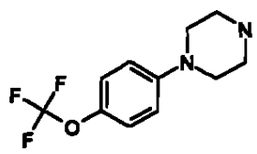
4-(4-Trifluorometoxi-fenil)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



A una mezcla de carbonato de cesio (1,88 g, 5,7 mmol), acetato de paladio (II) (46,1 mg, 0,205 mmol), rac-2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (192 mg, 0,31 mmol), terc-Butil-1-piperazina carboxilato (928mg, 4,93 mmol) y 1-Bromo-4-(trifluorometoxi)benceno (1g, 4,11 mmol) se añadió tolueno desgasificado (10 ml). La mezcla se calentó a 100°C durante 4 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se filtró y el solvente se eliminó al vacío. El aceite crudo se cromatografió sobre gel de sílice: eluyente: heptano/acetato de etilo 0-10% aproximadamente 20 minutos para proporcionar el compuesto del título (180 mg, 13%) como un sólido amarillo, MS (m/e): 347,4 (M+H, 100%).

Ejemplo AY

1-(4-Trifluorometoxi-fenil)-piperazina



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo D paso 2 a partir de

4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (44%, aceite marrón, MS (m/e): 247,1(M+H, 100%)

Ejemplo 185

(2-Morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 46 a partir de 1-(4-Trifluorometoxi-fenil)-piperazina y cloruro de 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo (74%%, sólido amarillo, MS (m/e): 481,2(M+H, 100%)

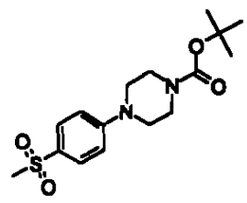
Ejemplo 186

2-[4-(2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-5-trifluorometil-benzonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 46 a partir de 2-piperazin-1-il-5-trifluorometil-benzonitrilo y cloruro de 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo (69%, sólido amarillo, MS (m/e): 490,2 (M+H, 100%)

Ejemplo AZ

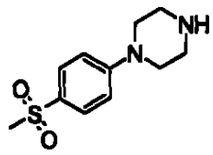
4-(4-Metanosulfanil-fenil)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo AX a partir de 4-bromofenil metil sulfona y N-Boc-piperazina (31%, sólido blanco, MS (m/e): 241,2(M-Boc, 100%)

Ejemplo BA

1-(4-Metanosulfanil-fenil)-piperazina



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo D paso 2 a partir de 4-(4-Metanosulfanil-fenil)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (99%, sólido marrón, MS (m/e): 241,2(M+H, 100%)

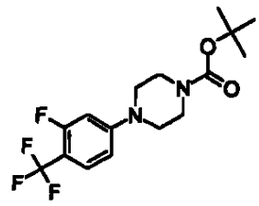
Ejemplo 187

[4-(4-Metanosulfanil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 46 a partir de 1-(4-Metanosulfanil-fenil)-piperazina y cloruro de 2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo (76%, sólido amarillo, MS (m/e): 475,1 (M+H, 100%)

Ejemplo BB

4-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

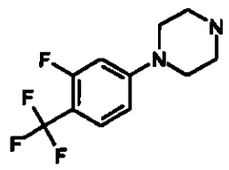


A una mezcla de terc-butóxido sódico (0,68 g, 6,9 mmol), acetato de paladio(II) (11 mg, 0,05 mmol), 2-(di-t-butilfosfino)bifenilo (149 mg, 0,49 mmol), carboxilato de terc-Butil-1-piperazina (1,1 g, 5,9 mmol) y 4-cloro-2-fluorobenzotrifluoruro (1 g, 4,94 mmol) se añadió tolueno

desgasificado (10 ml). La mezcla se calentó a 80 °C toda la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con éter, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice: eluyente: Heptano/Acetato de etilo 0-10% durante 15 minutos para proporcionar el compuesto del título (1,05 g, 61%) como un sólido blanco, MS (m/e): 349,2 (M+H, 100%)

Ejemplo BC

1-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo D paso 2 a partir de 4-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (98%, sólido marrón, MS (m/e): 249,2(M+H, 100%)

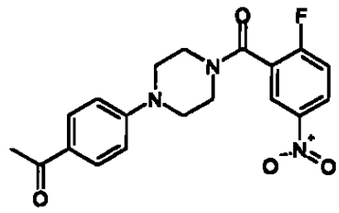
Ejemplo 188

[4-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 46 a partir de 1-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina y cloruro de 2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo (62%, sólido amarillo, MS (m/e): 483,2 (M+H, 100%)

Ejemplo BD

1-{4-[4-(2-Fluoro-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo K paso 2 a partir de 4'-piperazino-acetofenona y ácido 2-fluoro-5-nitrobenzoico (16%, sólido amarillo, MS (m/e): 372,1 (M+H, 100%)

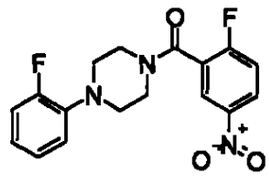
Ejemplo 189

1-{4-[4-(2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 1 a partir de 1-{4-[4-(2-Fluoro-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona y morfolina (85%, sólido amarillo, MS (m/e): 439,3 (M+H, 100%)

Ejemplo BE

(2-Fluoro-5-nitro-fenil)-[4-(2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 46 a partir de cloruro de 2-Fluoro-5-nitro-benzoilo y 1-(2-fluorofenil)-piperazina (52%, sólido naranja, MS (m/e): 348,1 (M+H, 100%)

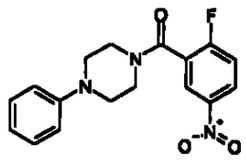
Ejemplo 190

[4-(2-Fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 1 a partir de (2-Fluoro-5-nitro-fenil)-[4-(2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona y morfolina (87%, sólido amarillo, MS (m/e): 415,2 (M+H, 100%)

Ejemplo BF

(2-Fluoro-5-nitro-fenil)-(4-fenil-piperazin-1-il)-metanona



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 46 a partir de cloruro de 2-Fluoro-5-nitro-benzoilo y 1-fenil-piperazina (70%, sólido naranja, MS (m/e): 330,1 (M+H, 100%)

Ejemplo 191

(2-Morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-(4-fenil-piperazin-1-il)-metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 1 a partir de (2-Fluoro-5-nitro-fenil)-(4-fenil-piperazin-1-il)-metanona y morfolina (87%, sólido amarillo, MS (m/e): 397,3 (M+H, 100%)

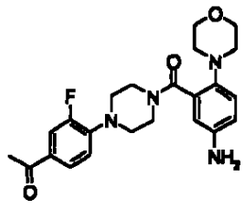
Ejemplo 192

[4-(4-Cloro-fenil)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 46 a partir de cloruro de 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo y 4-cloro-fenil-piperazina (sólido naranja), MS (m/e): 449,2 (M+H, 100%).

Ejemplo BG

1-{4-[4-(5-Amino-2-morfolin-4-il-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo a partir de 1-{4-[4-(2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona (72%, sólido amarillo, MS (m/e): 427,2 (M+H, 100%)

Ejemplo 193

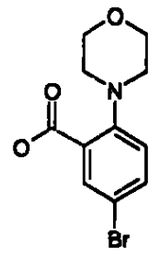
N-{3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-morfolin-4-il-fenil}-metansulfonamida

A una solución de 1-{4-[4-(5-Amino-2-morfolin-4-il-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona (50 mg, 0,12 mmol) y trietilamina (33 ul, 0,234 mmol) en dioxano (1,5 ml) se añadió una solución de cloruro de metansulfonilo (15 mg, 0,13 mmol) en dioxano (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se agitó en agua. El sólido amarillo se filtró, se lavó con agua y se disolvió en CH_2Cl_2. La solución se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyente:

Heptano/acetato de etilo 0%-100% (5 minutos) para proporcionar el compuesto del título (35 mg, 59%) como un sólido amarillo MS (m/e): 505,3 (M+H, 100%)

Ejemplo BH

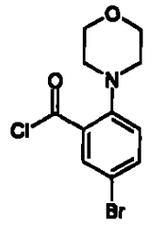
Ácido 5-Bromo-2-morfolin-4-il-benzoico



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo B paso 1 a partir de ácido 5-Bromo-2-fluorobenzoico y morfolina excepto que la mezcla se calentó a 130 °C durante 48 horas (77%, sólido blanco), 1-H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ= 8,45 (d), 7,74 (dxd, 7,33 (d)

Ejemplo BI

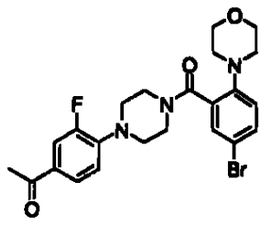
Cloruro de 5-bromo-2-morfolin-4-il-benzoilo



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo B paso2 a partir de 5-Bromo-2-morfolin-4-il-benzoico ácido (100%, aceite amarillo, MS (m/e): 305,0 (M+H, 100%)

Ejemplo BJ

1-{4-[4-(5-Bromo-2-morfolin-4-il-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 46 a partir de 5-Bromo-2-morfolin-4-il-benzoilo cloruro de y 1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (94%, espuma amarilla, MS (m/e): 490,3 (M+, 100%)

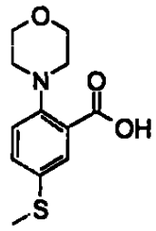
Ejemplo 194

1-{4-[4-(5-Acetil-2-morfolin-4-il-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona

A una suspensión de 1-{4-[4-(5-Bromo-2-morfolin-4-il-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona (160 mg, 0,33 mmol) en tolueno (2 ml) se le añadió $PdCl_2(PPh_3)_2$ (5 mg, 0,0065 mmol) y tributil(1-etoxivinil)estaño (125 ul, 0,36 mmol). La mezcla se calentó a 100°C durante 6 horas. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió HCl 2N (0,55 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se filtró. La fase orgánica se separó y se añadió 10% de solución acuosa de KF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se filtró. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el solvente se eliminó al vacío. La goma bruta se cromatografió sobre gel de sílice, eluyente: heptano/acetato de etilo 0%-50% (10 minutos) para proporcionar el compuesto del título (15 mg, 10%) como un sólido blanco MS (m/e): 454,2 (M+H, 100%).

Ejemplo BK

5-Metilsulfanil-2-morfolin-4-il-benzoico ácido



Una mezcla de ácido 2-Cloro-5-(metiltio)-benzoico (1g, 4,7 mmol), morfolina (620ul, 7,1 mmol), carbonato potásico (1,05 g, 7,6 mmol) y cobre (24 mg, 0,38 mmol) en pentanol (6 ml) se agitó durante 1h a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 100°C y se agitó durante 40 minutos. El solvente se evaporó. El residuo se extrajo en agua y se acidificó a pH 2. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fase orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el solvente se eliminó al vacío. El aceite bruto se cromatografió sobre gel de sílice: eluyente: heptano/acetato de etilo 0-20% durante 15 minutos para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (120 mg, 10%), MS (m/e): 252,1 (M-H, 100%)

Ejemplo 195

1-{3-Fluoro-4-[4-(5-metilsulfanil-2-morfolin-4-il-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo K paso 2 a partir de ácido 5-mtilsulfanil-2-morfolin-4-il-benzoico y 1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (8%, sólido blanco), MS (m/e): 458,2 (M+, 100%)

Ejemplo 196

3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-morfolin-4-il-benzonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 1 a partir de 3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-bromo-benzonitrilo (ejemplo L) y morfolina (71%, sólido blanco), MS (m/e): 437,2 (M+H, 100%)

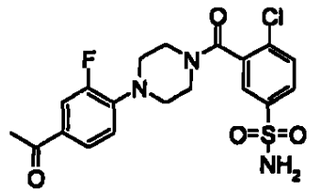
Ejemplo 197

1-{3-Fluoro-4-[4-(5-metanosulfanil-2-morfolin-4-il-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 1 a partir de 1-{4-[4-(2-Cloro-5-metanosulfanil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona (ejemplo K) y morfolina (57%, sólido blanco), MS (m/e): 490,2 (M+H, 100%)

Ejemplo BL

3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-cloro-bencenosulfonamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo K/ paso 2 a partir de 1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona y ácido 2-Cloro-5-sulfamoil-benzoico (CAS: 97-04-1; Basu; D.-G.; J.Indian Chem.Soc.; 16; 1939; 100, 106) (42%, sólido blanco), MS (m/e): 438,1 (M-H, 100%)

225

Ejemplo 198

3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-morfolin-4-il-bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 1 a partir de 3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-cloro-bencenosulfonamida y morfolina (39%, sólido amarillo), MS (m/e): 489,4 (M-H, 100%)

Ejemplo 199

1-{3-Fluoro-4-[4-(5-imidazol-1-il-2-morfolin-4-il-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona

En un tubo se añadieron sucesivamente 1-{4-[4-(5-Bromo-2-morfolin-4-il-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona (ejemplo BJ, 0,05 g, 0,1 mmol), imidazol (8,4 mg, 0,12 mmol), carbonato de cesio (70 mg, 0,21 mmol), CuI (4 mg, 0,02 mmol), 1,10-fenantrolina (7,3 mg, 0,04 mmol) y dioxano (0,2 ml). La mezcla se calentó bajo argón a 120°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se paró con agua/acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el solvente se eliminó al vacío. El aceite bruto se cromatografió sobre gel de sílice: eluyente: CH_2Cl_2/metanol: 0-5% para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (20 mg, 40%), MS (m/e): 478,4 (M+H, 100%)

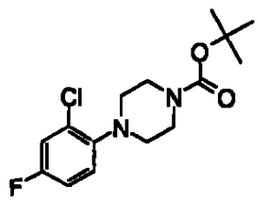
Ejemplo 200

[4-(2,4-Difluoro-fenil)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 46 a partir de cloruro de 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo y 1-(2,4-difluorofenil)-piperazina (87%, sólido amarillo, MS (m/e): 433,4 (M+H, 100%)

Ejemplo BM

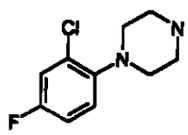
4-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo AX a partir de 1-bromo-2-cloro-4-fluorobenceno y N-Boc-piperazina (10%, sólido blanco apagado, MS (m/e): 315,1(M+H, 100%)

Ejemplo BN

1-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-piperazina



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo D paso 2 a partir de 4-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

(91%, aceite amarillo claro, MS (m/e): 215,2(M+H, 100%)

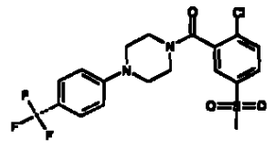
Ejemplo 201

[4-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 46 a partir de cloruro de 2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo y 1-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-piperazina (70%, sólido amarillo, MS (m/e): 449,2 (M+H, 100%)

Ejemplo BO

(2-Cloro-5-metanosulfanil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona



A una solución de ácido 2-Cloro-5-metanosulfanil-benzoico (102mg, 0,43 mmol) en dimetilformamida (20 ml) se añadieron sucesivamente TBTU (153 mg, 0,48 mmol), N-etildiisopropilamina (0,28 ml, 2,17 mmol) y 1-(4-triflurometilfenil)piperazina (ABCR F07741NB, [30459-17-7], 100 mg, 0,43 mmol). La reacción se agitó entonces a temperatura ambiente durante dos horas, luego se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, 50g, heptano/acetato de etilo = 0 a 100%), para proporcionar el compuesto del título como una goma incolora (170 mg, 0,38 mmol). MS (m/e): 464,3 ($M+NH_4^+$, 100%)

Ejemplo 202

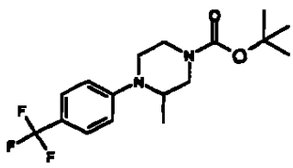
5-Metanosulfanil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

A una solución de (2-Cloro-5-metanosulfanil-fenil)-[4-

(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (0,28 mmol, 130 mg) se añadió morfolina (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó entonces a 100°C durante 48 horas antes de ser concentrado al vacío. El residuo se purificó entonces por cromatografía en columna (SiO_2, 20 g, Heptano/EtOAc 0-100%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (118 mg, 85 %). MS (m/e): 497,5 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo BP

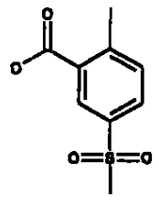
rac-3-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



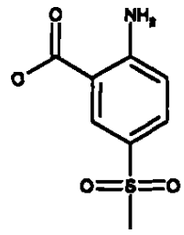
A una solución de 3-Metil-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 5,3 mmol) y de 1-Bromo-4-trifluorometil-benceno (1,0 g, 4,4 mmol) en tolueno (10 ml) se añadieron terc-butilato sódico (0,6 g, 6,2 mmol), 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (31 mg, 89 mmol), y complejo tris(dibencilidenacetona)dipaladio-cloroformo (23 mg, 22 mmol). La mezcla de reacción se agitó entonces durante 16 horas a 80 °C. Tras dejar enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, 70g, heptano/acetato de etilo 0-30%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón claro(0,47 g, 31 %). MS (m/e): 345,2 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo BQ

Ácido 2-Yodo-5-metanosulfanil-benzoico

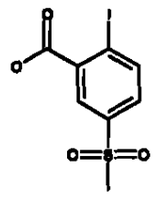


(a) Ácido 2-Amino-5-metánosulfanil-benzoico



Una mezcla de 4,26 mmol de ácido 2-cloro-5-metanosulfanil-benzoico (ver ejemplo K, paso 1), 0,39 mmol polvo de cobre y 10 ml de hidróxido de amonio al 25% se calentó a 125-130°C con agitación durante 18 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con metanol. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se acidificó con HCl 1N a pH=2. El sólido obtenido se lavó con agua y se secó (HV, 50°C, 1 hora) para proporcionar el compuesto del título. MS (m/e): 214,1 (M-H, 100%)

(b) Ácido 2-Yodo-5-metanosulfanil-benzoico

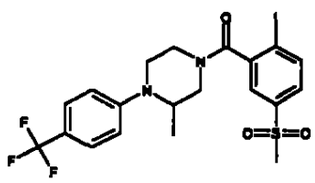


A una suspensión de 3,0 mmol de ácido 2-amino-5-metano-sulfanil-benzoico en una mezcla de 1,7 ml de ácido sulfúrico y 1,7 ml agua se añadió por goteo una solución de 3,92 mmol de nitrito de sodio en 1,7 ml de agua a una tasa

tal que la temperatura no superó los 3°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. Una solución de 3,0 mmol de KI en 1,7 ml agua se añadió por goteo a 0°C. La suspensión marrón se dejó calentar a TA y se agitó durante 30 minutos. El exceso de yodo se destruyó por adición de unas cuantas gotas de una solución de hidrogenosulfito de sodio. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó (HV, 50°C, 1 hora) para proporcionar el compuesto del título. MS (m/e): 325,0 (M-H, 100%)

Ejemplo BR

***rac*-(2-Yodo-5-metanosulfanil-fenil)-[3-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona**



A una solución de *rac*-3-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (95 mg, 0,27 mmol) en diclorometano (2 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Tras este tiempo la mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se disolvió en dimetilformamida (3 ml). A la solución se añadieron ácido 2-yodo-5-metanosulfanil-benzoico (81 mg, 0,25 mmol), *N*-etildiisopropilamina (0,29 ml, 1,7 mmol), y TBTU (99 mg, 0,3 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró entonces al vacío *y* el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, 20g, Heptano/EtOAc 0-100%)

para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón claro (135 mg, 90 %). MS (m/e): 553,1 ($M+H^+$).

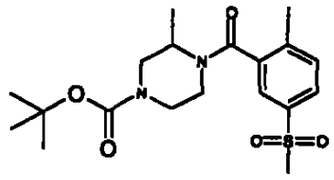
Ejemplo 203

rac-(5-Metanosulfanil-2-morfolin-4-il-fenil)-[3-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

(2-Yodo-5-metanosulfanil-fenil)-[3-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (50 mg, 0,09 mmol) se vertió en morfolina (2,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 h a 100°C antes de ser concentrado al vacío. El residuo se purificó entonces por cromatografía en columna (SiO_2, 20g, Heptano/EtOAc 0-100%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón claro(43,5 mg, 94 %). MS (m/e): 512,3 ($M+H^+$).

Ejemplo BS

rac-4-(2-Yodo-5-metanosulfanil-benzoil)-3-metil-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

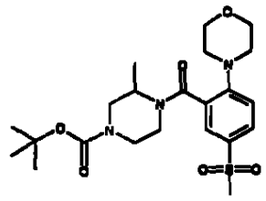


A una solución de *rac*-3-Metil-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (350 mg, 1,75 mmol) en dimetilformamida (3 ml) se añadieron ácido 2-Yodo-5-metanosulfanil-benzoico (540 mg, 1,67 mmol), *N*-etildiisopropilamina (1,8 ml, 10,5 mmol), y TBTU (630 mg, 1,92 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró entonces al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, 20g, Heptano/EtOAc 0-100%) para proporcionar el compuesto del

título (400 mg, 45 %). MS (m/e): 526,2 ($M+NH_4^+$).

Ejemplo BT

***rac*-4-(5-Metanosulfanil-2-morfolin-4-il-benzoil)-3-metil-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo**



rac-4-(2-Yodo-5-metanosulfanil-benzoil)-3-metil-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 0,78 mmol) se vertió en morfolina (5,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 h a 100°C antes de ser concentrado al vacío. El residuo se purificó entonces por cromatografía en columna (SiO_2, 20g, diclorometano/metanol = 0-5%) para proporcionar el compuesto del título como una espuma incolora (322 mg, 88 %). MS (m/e): 468,3 ($M+H^+$).

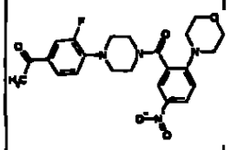
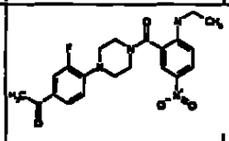
Ejemplo 204

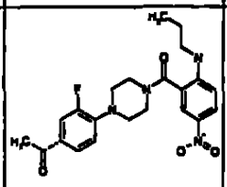
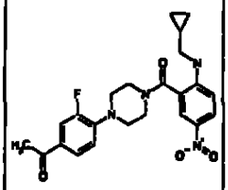
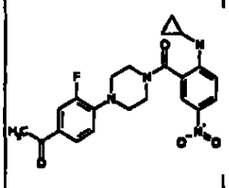
***rac*-(5-Metanosulfanil-2-morfolin-4-il-fenil)-[2-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona**

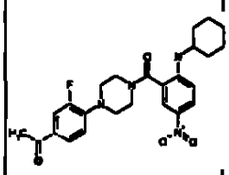
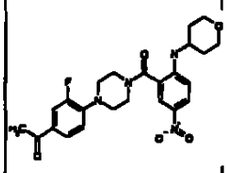
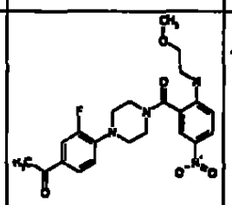
A una solución de *rac*-4-(5-Metanosulfanil-2-morfolin-4-il-benzoil)-3-metil-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 0,54 mmol) en diclorometano (2 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Tras este tiempo la mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se disolvió en tolueno (5 ml). A la solución se añadieron 1-Bromo-4-trifluorometil-benceno (0,15 ml, 1,1 mmol), terc-butilato sódico (128 mg, 1,4 mmol), 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (3,8 mg, 0,011 mmol), y com-

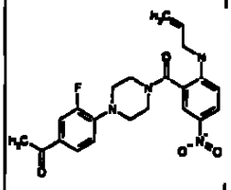
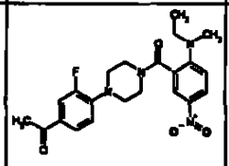
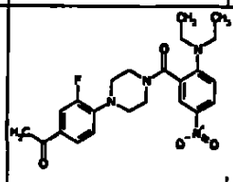
plejo tris(dibencilidenacetona)dipaladio-cloroformo (5,5 mg, 0,005 mmol). La mezcla de reacción se agitó entonces durante 16 horas a 80 °C. Tras dejar enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, 70g, diclorometano/metanol 0-5%) para proporcionar el compuesto del título (83 mg, 30 %). MS (m/e): 512,3 ($M+H^+$)

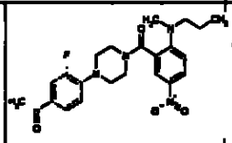
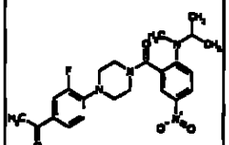
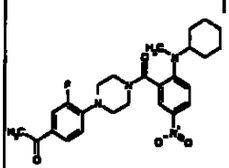
Tabla 1

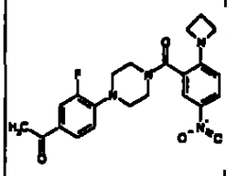
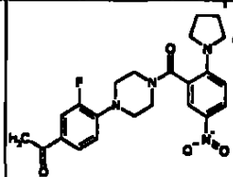
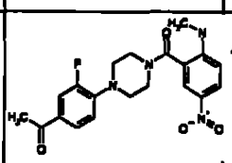
No	Estructura	PM	Nombre Sistemático	Materiales de partida	PM enc (MH^+)
1		456,5	1-{4-[4-(2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona	1-{3-Fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona y morfolina	457,3
2		414,4	1-{4-[4-(2-Etilamino-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona	1-{3-Fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona y etilamina (disponible comercialmente)	415,2

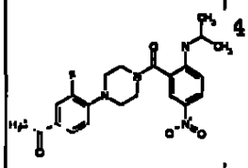
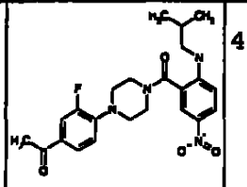
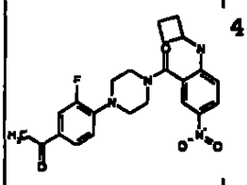
No	Estructura	PM	Nombre Sistemático	Materiales de partida	PM enc (MH^+)
3		428,5	1-{3-Fluoro-4-[4-(5-nitro-2-propilamino-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona	1-{3-Fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona y propilamina (disponible comercialmente)	429,2
4		440,5	1-(4-{4-[2-(Ciclopropilmetil-amino)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-3-fluoro-fenil)-etanona	1-{3-Fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona y ciclopropilmetilamina (disponible comercialmente)	441,2
5		426,5	1-{4-[4-(2-Ciclopropilamino-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona	1-{3-Fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona y ciclopropilamina (disponible comercialmente)	427,2

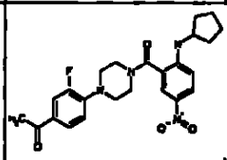
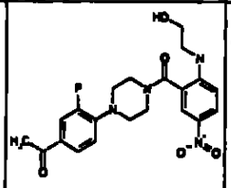
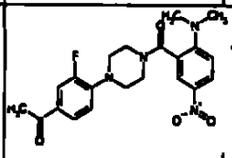
No	Estructura	PM	Nombre Sistemático	Materiales de partida	PM enc (MH^+)
6		468,5	1-{4-[4-(2-Ciclohexilamino-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona	1-{3-Fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona y ciclohexilamina (disponible comercialmente)	469,2
7		470,5	1-(3-Fluoro-4-{4-[5-nitro-2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona	1-{3-Fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona y tetrahidro-piran-4-ilamina (disponible comercialmente)	471,2
8		444,5	1-(3-Fluoro-4-{4-[2-(2-metoxi-etilamino)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona	1-{3-Fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona y 2-Metoxi-etilamina (disponible comercialmente)	445,2

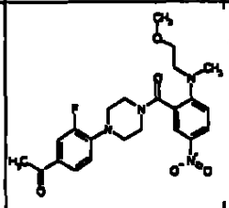
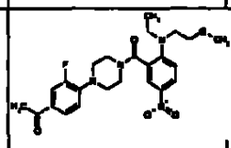
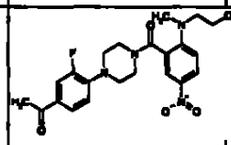
No	Estructura	PM	Nombre Sistemático	Materiales de partida	PM enc (MH^+)
9		426,5	1-{4-[4-(2-Alilamino-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona	1-{3-Fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona y alilamina (disponible comercialmente)	427,1
10		428,5	1-(4-{4-[2-(Etil-metil-amino)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-3-fluoro-fenil)-etanona	1-{3-Fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona y metil etilamina (disponible comercialmente)	429,2
11		442,5	1-{4-[4-(2-Dietilamino-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona	1-{3-Fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona y dietilamina (disponible comercialmente)	443,2

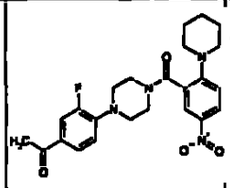
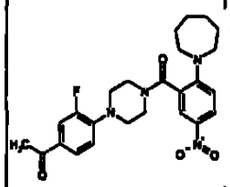
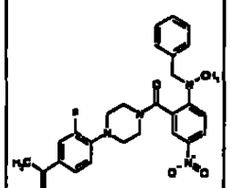
No	Estructura	PM	Nombre Sistemático	Materiales de partida	PM enc (MH^+)
12		442,5	1-(3-Fluoro-4-{4-[2-(metil-propil-amino)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona	1-{3-Fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona y metilpropilamina (disponible comercialmente)	443,2
13		442,5	1-(3-Fluoro-4-{4-[2-(isopropil-metil-amino)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona	1-{3-Fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona y isopropilmetilamina (disponible comercialmente)	443,2
14		482,6	1-(4-{4-[2-(Ciclohexil-metil-amino)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-3-fluoro-fenil)-etanona	1-{3-Fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona y ciclohexilmetilamina (disponible comercialmente)	483,3

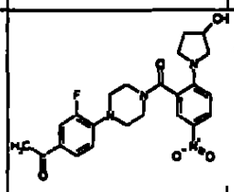
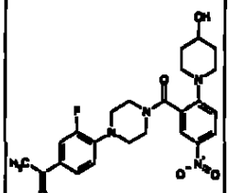
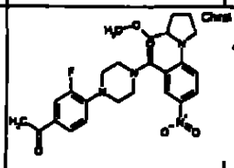
No	Estructura	PM	Nombre Sistemático	Materiales de partida	PM enc (MH^+)
15		426,5	1-{4-[4-(2-Azetidin-1-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona	1-{3-Fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona y azetidina (disponible comercialmente)	427,1
16		440,5	1-{3-Fluoro-4-[4-(5-nitro-2-pirrolidin-1-il-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona	1-{3-Fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona y pirrolidina (disponible comercialmente)	441,2
17		400,4	1-{3-Fluoro-4-[4-(2-metilamino-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona	1-{3-Fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona y metilamina (disponible comercialmente)	401,2

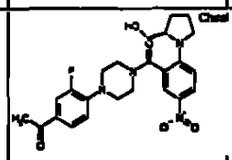
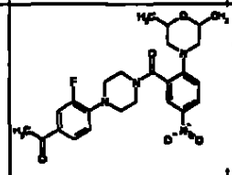
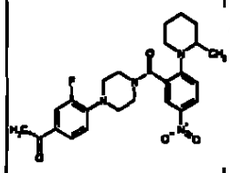
No	Estructura	PM	Nombre Sistemático	Materiales de partida	PM enc (MH^+)
18		428,5	1-{3-Fluoro-4-[4-(2-isopropilamino-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona	1-{3-Fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona y isopropilamina (disponible comercialmente)	429,2
19		442,5	1-{3-Fluoro-4-[4-(2-isobutil-amino-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona	1-{3-Fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona y isobutilamina (disponible comercialmente)	443,2
20		440,5	1-{4-[4-(2-Ciclobutilamino-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona	1-{3-Fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona y ciclobutilamina (disponible comercialmente)	441,2

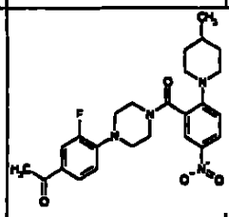
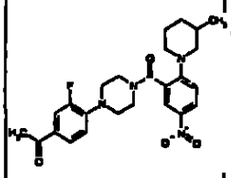
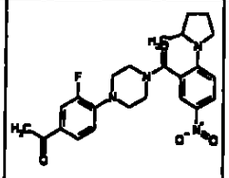
No	Estructura	PM	Nombre Sistemático	Materiales de partida	PM enc (MH^+)
21		454,5	1-{4-[4-(2-Ciclopentilamino-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona	1-{3-Fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona y ciclopentilamina (disponible comercialmente)	455,2
22		430,4	1-(3-Fluoro-4-{4-[2-(2-hidroxi-etilamino)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona	1-{3-Fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona y hidroxietilamina (disponible comercialmente)	431,2
23		414,4	1-{4-[4-(2-Dimetilamino-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona	1-{3-Fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona y dimetilamina (disponible comercialmente)	415,2

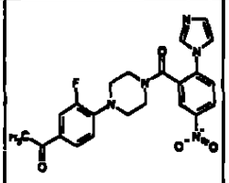
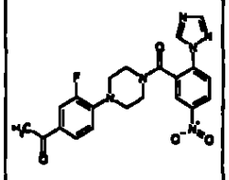
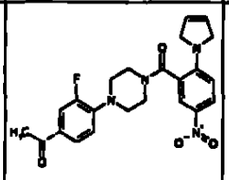
No	Estructura	PM	Nombre Sistemático	Materiales de partida	PM enc (MH^+)
24		458,5	1-[3-Fluoro-4-(4-{2-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-5-nitro-benzoil}-piperazin-1-il)-fenil]-etanona	1-{3-Fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona y (2-Metoxi-etil)-metil-amina (disponible comercialmente)	459,2
25		472,5	1-[4-(4-{2-[Etil-(2-metoxi-etil)-amino]-5-nitro-benzoil}-piperazin-1-il)-3-fluoro-fenil]-etanona	1-{3-Fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona y (2-Metoxi-etil)-etil-amina (disponible comercialmente)	473,2
26		444,5	1-[3-Fluoro-4-(4-{2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-5-nitro-benzoil}-piperazin-1-il)-fenil]-etanona	1-{3-Fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona y (2-hidroxi-etil)-metil-amina (disponible comercialmente)	445,2

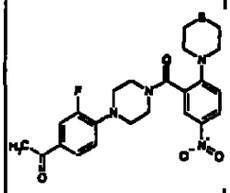
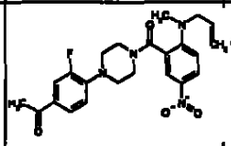
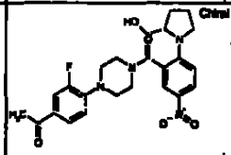
No	Estructura	PM	Nombre Sistemático	Materiales de partida	PM enc (MH^+)
27		454,5	1-{3-Fluoro-4-[4-(5-nitro-2-piperidin-1-il-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona	1-{3-Fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona y piperidina (disponible comercialmente)	455,2
28		468,5	1-{4-[4-(2-Azepan-1-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona	1-{3-Fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona y azepan (disponible comercialmente)	469,2
29		490,5	1-(4-{4-[2-(Bencil-metil-amino)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-3-fluoro-fenil)-etanona	1-{3-Fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona y bencilmetilamina (disponible comercialmente)	491,3

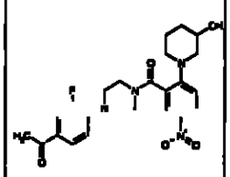
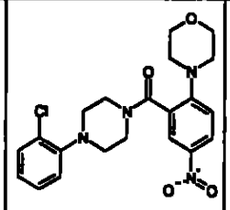
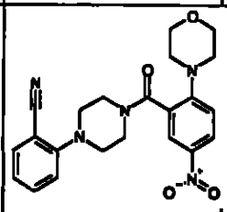
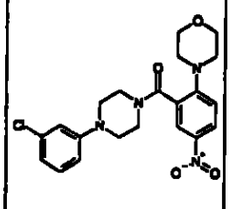
No	Estructura	PM	Nombre Sistemático	Materiales de partida	PM enc (MH^+)
30		456,5	1-(3-Fluoro-4-{4-[2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona	1-{3-Fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona y 3-hidroxipirrolidina (disponible comercialmente)	457,2
31		470,5	1-(3-Fluoro-4-{4-[2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona	1-{3-Fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona y 4-hidroxipiperidina (disponible comercialmente)	471,2
32		484,5	1-(3-Fluoro-4-{4-[2-((S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona	1-{3-Fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona y 2-((S)-2-metoximetil-pirrolidina (disponible comercialmente)	485,3

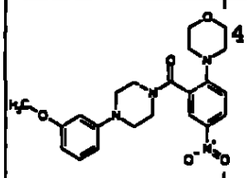
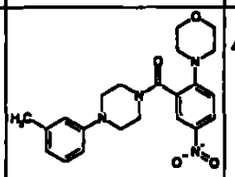
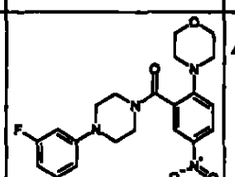
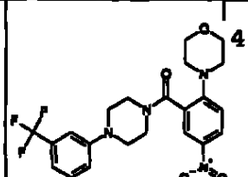
No	Estructura	PM	Nombre Sistemático	Materiales de partida	PM enc (MH^+)
33		470,5	1-(3-Fluoro-4-{4-[2-((R)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona	1-{3-Fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona y 2-((R)-2-metoximetil-pirrolidina (disponible comercialmente)	471,2
34		484,5	1-(4-{4-[2-(2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-3-fluoro-fenil)-etanona	1-{3-Fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona y 2,6-Dimetil-morfolina (disponible comercialmente)	485,3
35		468,5	1-(3-Fluoro-4-{4-[2-(2-metil-piperidin-1-il)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona	1-{3-Fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona y 2-metil-piperidina (disponible comercialmente)	469,2

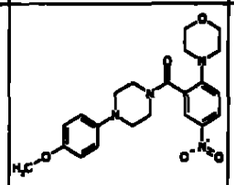
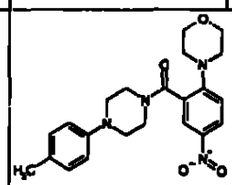
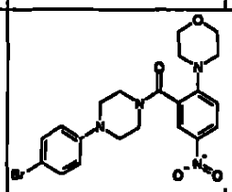
No	Estructura	PM	Nombre Sistemático	Materiales de partida	PM enc (MH^+)
36		468,5	1-(3-Fluoro-4-{4-[2-(4-metil-piperidin-1-il)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona	1-{3-Fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona y 4-metil-piperidina (disponible comercialmente)	469,2
37		468,5	1-(3-Fluoro-4-{4-[2-(3-metil-piperidin-1-il)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona	1-{3-Fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona y 3-metil-piperidina (disponible comercialmente)	469,2
38		454,5	1-(3-Fluoro-4-{4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona	1-{3-Fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona y 2-metil-pirrolidina (disponible comercialmente)	455,2

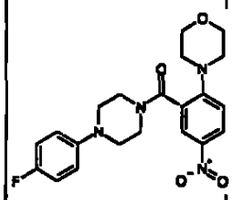
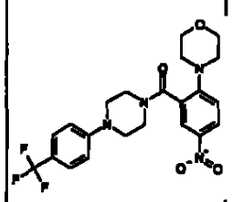
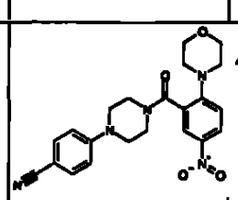
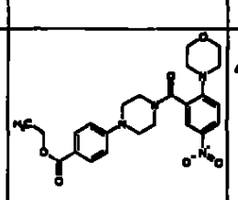
No	Estructura	PM	Nombre Sistemático	Materiales de partida	PM enc (MH⁺)
39		437,4	1-{3-Fluoro-4-[4-(2-imidazol-1-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona	1-{3-Fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona y imidazol (disponible comercialmente)	438,1
40		438,4	1-{3-Fluoro-4-[4-(5-nitro-2-[1,2,4]triazol-1-il-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona	1-{3-Fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona y triazol (disponible comercialmente)	439,2
41		438,5	1-(4-{4-[2-(2,5-Dihidro-pirrol-1-il)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-3-fluoro-fenil)-etanona	1-{3-Fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona y 2,5-Dihidro-pirrol (disponible comercialmente)	439,2

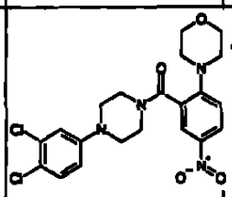
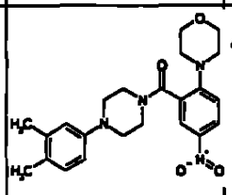
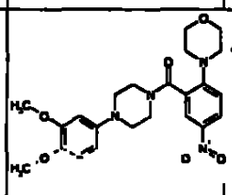
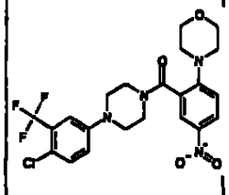
No	Estructura	PM	Nombre Sistemático	Materiales de partida	PM enc (MH^+)
42		472,5	1-{3-Fluoro-4-[4-(5-nitro-2-tiomorfolin-4-il-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona	1-{3-Fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona y tiomorfolina	473,1
43		440,5	1-(4-{4-[2-(Alil-metil-amino)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-3-fluoro-fenil)-etanona	1-{3-Fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona y alilmetilamina (disponible comercialmente)	441,2
44		470,5	1-(3-Fluoro-4-{4-[2(S)-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona	1-{3-Fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona y 2(S)-(2-hidroximetil-pirrolidin (disponible comercialmente)	471,2

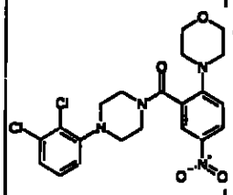
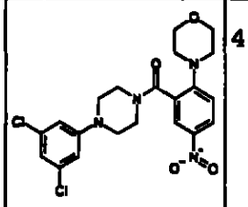
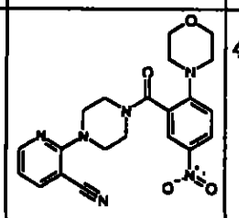
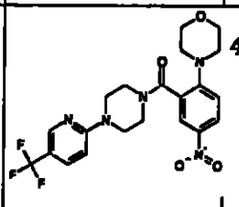
No	Estructura	PM	Nombre Sistemático	Materiales de partida	PM enc (MH^+)
45		470,5	1-(3-Fluoro-4-{4-[2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona	1-{3-Fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona y 3-hidroxi-piperidina (disponible comercialmente)	471,2
46		430,9	[4-(2-Cloro-fenil)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona	1-(2-Cloro-fenil)-piperazina (disponible comercialmente) y cloruro de 2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo	431,2
47		421,5	2-[4-(2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo	1-(2-Ciano-fenil)-piperazina (disponible comercialmente) y cloruro de 2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo	422,2
48		430,9	[4-(3-Cloro-fenil)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona	1-(3-Cloro-fenil)-piperazina (disponible comercialmente) y cloruro de 2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo	431,2

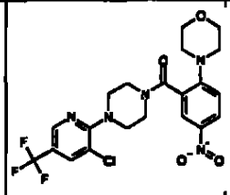
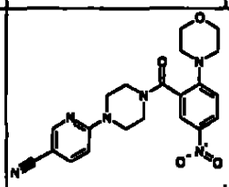
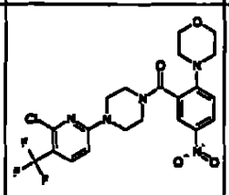
No	Estructura	PM	Nombre Sistemático	Materiales de partida	PM enc (MH^+)
49		426,5	[4-(3-Metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona	1-(3-Metoxi-fenil)-piperazina (disponible comercialmente) y cloruro de 2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo	427,2
50		410,5	(2-Morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-(4-m-tolil-piperazin-1-il)-metanona	1-(3-Metil-fenil)-piperazina (disponible comercialmente) y cloruro de 2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo	411,2
51		414,4	[4-(3-Fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona	1-(3-Fluoro-fenil)-piperazina (disponible comercialmente) y cloruro de 2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo	415,2
52		464,4	(2-Morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-[4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	1-(3-Trifluorometil-fenil)-piperazina (disponible comercialmente) y cloruro de 2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo	465,2

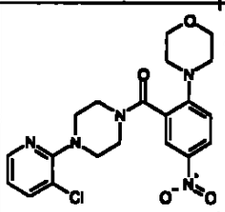
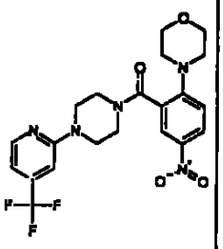
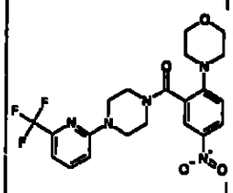
No	Estructura	PM	Nombre Sistemático	Materiales de partida	PM enc (MH^+)
53		426,5	[4-(4-Metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona Compuesto conocido, RN 433242-97-8	1-(4-Metoxi-fenil)-piperazina (disponible comercialmente) y cloruro de 2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo	427,2
54		410,5	(2-Morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-(4-p-tolil-piperazin-1-il)-metanona	1-(4-Metil-fenil)-piperazina (disponible comercialmente) y cloruro de 2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo	411,2
55		475,3	[4-(4-Bromo-fenil)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona	1-(4-Bromo-fenil)-piperazina (disponible comercialmente) y cloruro de 2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo	477,0

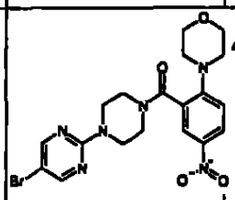
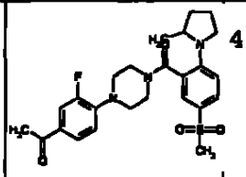
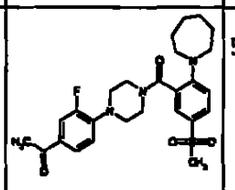
No	Estructura	PM	Nombre Sistemático	Materiales de partida	PM enc (MH^+)
56		414,4	[4-(4-Fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona	1-(4-Fluoro-fenil)-piperazina (disponible comercialmente) y cloruro de 2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo	415,2
57		464,4	(2-Morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	1-(4-Trifluorometil-fenil)-piperazina (disponible comercialmente) y cloruro de 2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo	465,2
58		421,5	4-[4-(2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo	1-(4-Ciano-fenil)-piperazina (disponible comercialmente) y cloruro de 2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo	422,2
59		468,5	4-[4-(2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-benzoato de etilo	4-Piperazin-1-il-benzoato de etilo (WO9938849) y cloruro de 2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo	469,2

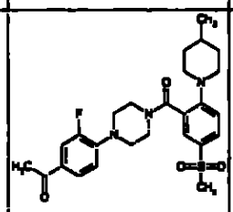
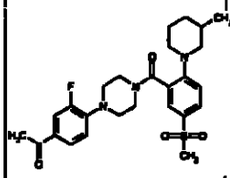
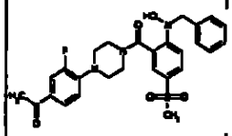
No	Estructura	PM	Nombre Sistemático	Materiales de partida	PM enc (MH^+)
60		465,3	[4-(3,4-Dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona	1-(3,4-Dicloro-fenil)-piperazina (disponible comercialmente) y cloruro de 2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo	466,2
61		424,5	[4-(3,4-Dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona	1-(3,4-Dimetil-fenil)-piperazina (disponible comercialmente) y cloruro de 2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo	425,2
62		456,5	[4-(3,4-Dimetoxi-fenil)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona	1-(3,4-Dimetoxi-fenil)-piperazina (disponible comercialmente) y cloruro de 2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo	457,2
63		498,9	[4-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona	1-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-piperazina (disponible comercialmente) y cloruro de 2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo	499,3

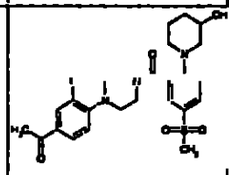
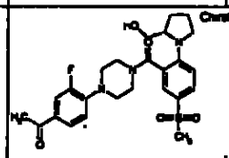
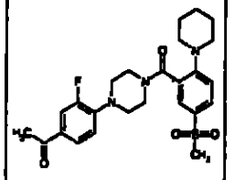
No	Estructura	PM	Nombre Sistemático	Materiales de partida	PM enc (MH^+)
64		465,3	[4-(2,3-Dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona	1-(2,3-Dicloro-fenil)-piperazina (disponible comercialmente) y cloruro de 2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo	465,1
65		465,3	[4-(3,5-Dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona	1-(3,5-Dicloro-fenil)-piperazina (disponible comercialmente) y cloruro de 2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo	464,9
66		422,4	2-[4-(2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-nicotinonitrilo	2-Piperazin-1-il-nicotinonitrilo y cloruro de 2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo	423,2
67		465,4	(2-Morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona	1-(5-Trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina y cloruro de 2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo	466,2

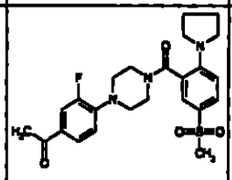
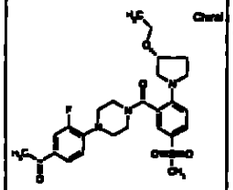
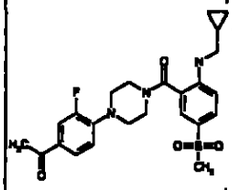
No	Estructura	PM	Nombre Sistemático	Materiales de partida	PM enc (MH^+)
68		499,9	[4-(3-Cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona	1-(3-Cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina y cloruro de 2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo	500,1
69		422,4	6-[4-(2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-nicotinonitrilo	6-Piperazin-1-il-nicotinonitrilo y cloruro de 2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo	423,2
70		499,9	[4-(6-Cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona	1-(6-Cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina y cloruro de 2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo	500,1

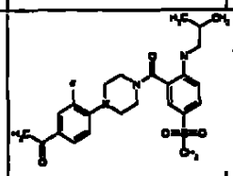
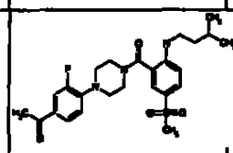
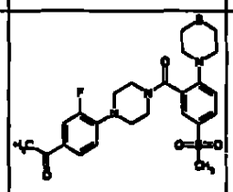
No	Estructura	PM	Nombre Sistemático	Materiales de partida	PM enc (MH^+)
71		431,9	[4-(3-Cloro-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona	1-(3-Cloro-piridin-2-il)-piperazina y cloruro de 2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo	432,2
72		465,4	(2-Morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona	1-(4-Trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina y cloruro de 2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo	466,2
73		465,4	(2-Morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-[4-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona	1-(6-Trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina y cloruro de 2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo	466,2

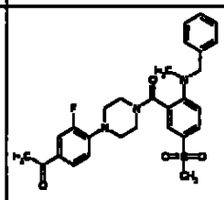
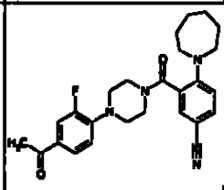
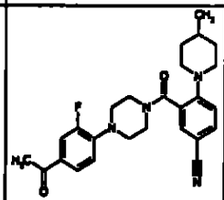
No	Estructura	PM	Nombre Sistemático	Materiales de partida	PM enc (MH^+)
74		477,3	[4-(5-Bromo-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona	5-Bromo-2-piperazin-1-il-pirimidina y cloruro de 2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo	477,0
75		487,6	1-(3-Fluoro-4-{4-[5-metanosulfanil-2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona	1-{4-[4-(2-Cloro-5-metanosulfanil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona y 2-metil-pirrolidin (disponible comercialmente)	488,2
76		501,6	1-{4-[4-(2-Azepan-1-il-5-metanosulfanil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona	1-{4-[4-(2-Cloro-5-metanosulfanil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona y azepan (disponible comercialmente)	502,2

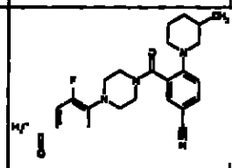
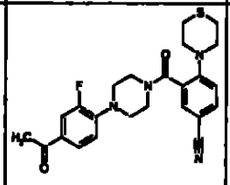
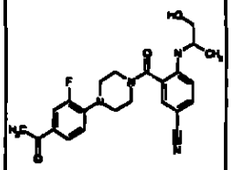
No	Estructura	PM	Nombre Sistemático	Materiales de partida	PM enc (MH^+)
77		501,6	1-(3-Fluoro-4-{4-[5-metanosulfanil-2-(4-metil-piperidin-1-il)-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona	1-{4-[4-(2-Cloro-5-metanosulfanil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona y 4-metilpiperidina (disponible comercialmente)	502,2
78		501,6	1-(3-Fluoro-4-{4-[5-metanosulfanil-2-(3-metil-piperidin-1-il)-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona	1-{4-[4-(2-Cloro-5-metanosulfanil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona y 3-metilpiperidina (disponible comercialmente)	502,2
79		525,6	1-(4-{4-[2-(Bencil-hidroxi-amino)-5-metanosulfanil-benzoil]-piperazin-1-il}-3-fluoro-fenil)-etanona	1-{4-[4-(2-Cloro-5-metanosulfanil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona y bencilhidroxilamina (disponible comercialmente)	527,1

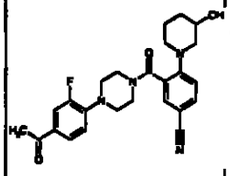
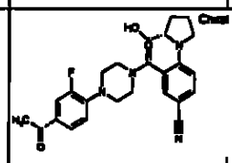
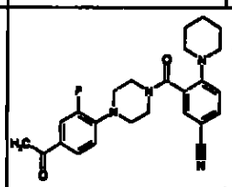
No	Estructura	PM	Nombre Sistemático	Materiales de partida	PM enc (MH^+)
80		503,6	1-(3-Fluoro-4-{4-[2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-5-metanosulfanil-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona	1-{4-[4-(2-Cloro-5-metanosulfanil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona y 3-hidroxipiperidina (disponible comercialmente)	504,2
81		503,6	1-(3-Fluoro-4-{4-[2(S)-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-5-metanosulfanil-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona	1-{4-[4-(2-Cloro-5-metanosulfanil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona y 2(S)-(2-hidroximetil-pirrolidina (disponible comercialmente)	504,2
82		487,6	1-{3-Fluoro-4-[4-(5-metanosulfanil-2-piperidin-1-il-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona	1-{4-[4-(2-Cloro-5-metanosulfanil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona y piperidina (disponible comercialmente)	488,2

No	Estructura	PM	Nombre Sistemático	Materiales de partida	PM enc (MH^+)
83		473,6	1-{3-Fluoro-4-[4-(5-metanosulfanil-2-pirrolidin-1-il-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona	1-{4-[4-(2-Cloro-5-metanosulfanil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona y pirrolidina (disponible comercialmente)	474,1
84		517,6	1-(4-{4-[2-(R)-(3-Etoxi-pirrolidin-1-il)-5-metanosulfanil-benzoil]-piperazin-1-il}-3-fluoro-fenil)-etanona	1-{4-[4-(2-Cloro-5-metanosulfanil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona y 2-(R)-3-Etoxi-pirrolidina (disponible comercialmente)	518,2
85		473,6	1-(4-{4-[2-(Ciclopropilmetil-amino)-5-metanosulfanil-benzoil]-piperazin-1-il}-3-fluoro-fenil)-etanona	1-{4-[4-(2-Cloro-5-metanosulfanil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona y ciclopropilmetilamina (disponible comercialmente)	474,2

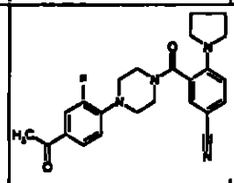
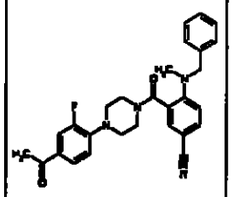
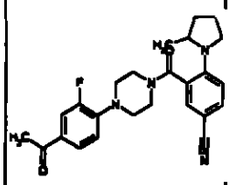
No	Estructura	PM	Nombre Sistemático	Materiales de partida	PM enc (MH^+)
86		475,6	1-{3-Fluoro-4-[4-(2-isobutilamino-5-metanosulfanil-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona	1-{4-[4-(2-Cloro-5-metanosulfanil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona y isobutilamina (disponible comercialmente)	476,3
87		489,6	1-(3-Fluoro-4-{4-[5-metanosulfanil-2-(3-metil-butilamino)-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona	1-{4-[4-(2-Cloro-5-metanosulfanil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona y 3-metilbutilamina (disponible comercialmente)	490,4
88		505,6	1-{3-Fluoro-4-[4-(5-metanosulfanil-2-tiomorfolin-4-il-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona	1-{4-[4-(2-Cloro-5-metanosulfanil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona y tiomorfolina (disponible comercialmente)	506,3

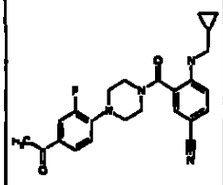
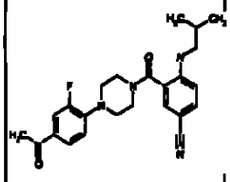
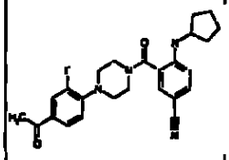
No	Estructura	PM	Nombre Sistemático	Materiales de partida	PM enc (MH^+)
89		523,6	1-(4-{4-[2-(Bencil-metil-amino)-5-metanosulfanil-benzoil]-piperazin-1-il}-3-fluoro-fenil)-etanona	1-{4-[4-(2-Cloro-5-metanosulfanil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona y bencilmetilamina (disponible comercialmente)	524,2
90		448,5	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-azepan-1-il-benzonitrilo	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-bromo-benzonitrilo y azepan (disponible comercialmente)	449,2
91		448,5	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-(4-metil-piperidin-1-il)-benzonitrilo	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-bromo-benzonitrilo y 4-metil-piperidina (disponible comercialmente)	449,2

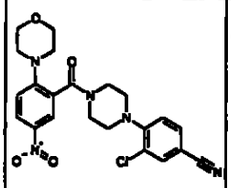
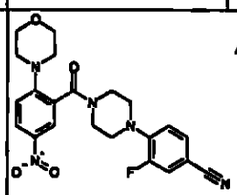
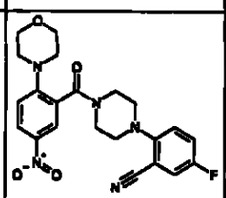
No	Estructura	PM	Nombre Sistemático	Materiales de partida	PM enc (MH^+)
92		448,5	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-(3-metil-piperidin-1-il)-benzonitrilo	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-bromo-benzonitrilo y 3-metil-piperidina (disponible comercialmente)	449,2
93		452,6	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-tiomorfolin-4-il-benzonitrilo	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-bromo-benzonitrilo y tiomorfolina (disponible comercialmente)	453,1
94		424,5	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-benzonitrilo	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-bromo-benzonitrilo y 2-hidroxi-1-metil-etilamina (disponible comercialmente)	425,1

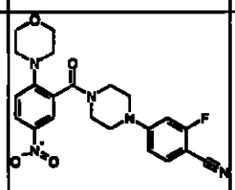
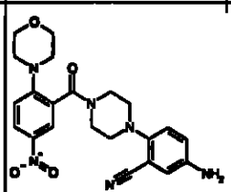
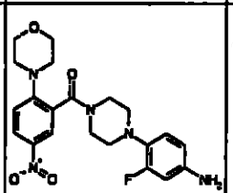
No	Estructura	PM	Nombre Sistemático	Materiales de partida	PM enc (MH^+)
95		450,5	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-benzonitrilo	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-bromo-benzonitrilo y 3-hidroxi-piperidina (disponible comercialmente)	451,2
96		450,5	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-(2-(S)-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-benzonitrilo	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-bromo-benzonitrilo y 2-(S)-hidroximetil-pirrolidina (disponible comercialmente)	451,2
97		434,5	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-piperidin-1-il-benzonitrilo	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-bromo-benzonitrilo y piperidina (disponible comercialmente)	435,2

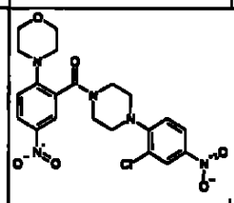
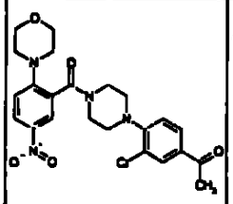
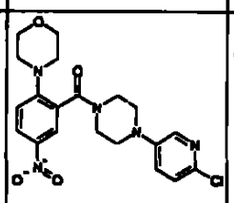
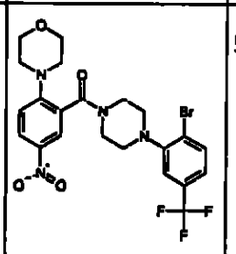
264

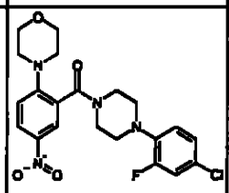
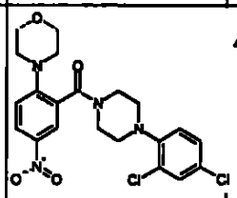
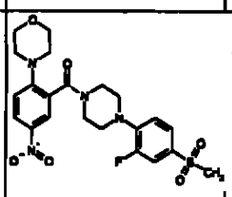
No	Estructura	PM	Nombre Sistemático	Materiales de partida	PM enc (MH^+)
98		420,5	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-pirrolidin-1-il-benzonitrilo	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-bromo-benzonitrilo y pirrolidina (disponible comercialmente)	421,1
99		470,6	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-(bencil-metil-amino)-benzonitrilo	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-bromo-benzonitrilo y bencilmetilamina (disponible comercialmente)	471,2
100		434,5	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-(2-metil-pirrolidin-1-il)-benzonitrilo	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-bromo-benzonitrilo y 2-metilpirrolidina (disponible comercialmente)	435,2

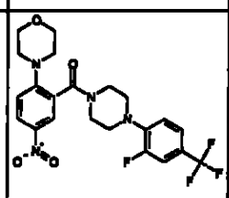
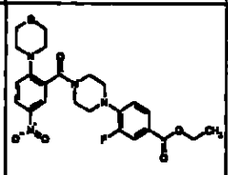
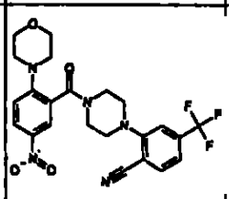
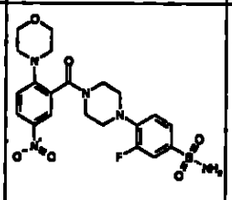
No	Estructura	PM	Nombre Sistemático	Materiales de partida	PM enc (MH^+)
101		420,5	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-(ciclopropil-metil-amino)-benzonitrilo	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-bromo-benzonitrilo y ciclopropilmetilamina (disponible comercialmente)	421,2
102		422,5	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-isobutilamino-benzonitrilo	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-bromo-benzonitrilo y isobutilamina (disponible comercialmente)	423,2
103		434,5	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-ciclopentilamino-benzonitrilo	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-bromo-benzonitrilo y ciclopentilamina (disponible comercialmente)	435,2

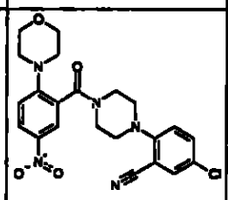
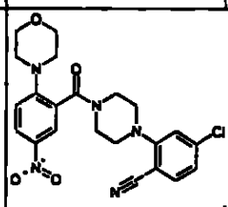
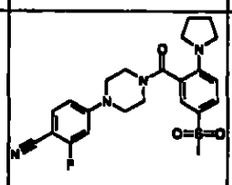
No	Estructura	PM	Nombre Sistemático	Materiales de partida	PM enc (MH⁺)
104		455,9	3-Cloro-4-[4-(2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo	3-Cloro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO9625414) y cloruro de 2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo	456,2
105		439,5	3-Fluoro-4-[4-(2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo	3-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (disponible comercialmente) y cloruro de 2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo	440,3
106		439,5	5-Fluoro-2-[4-(2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo	5-Fluoro-2-piperazin-1-il-benzonitrilo (disponible comercialmente) y cloruro de 2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo	440,3

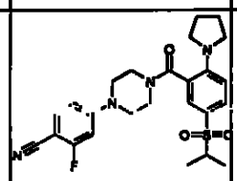
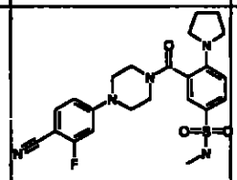
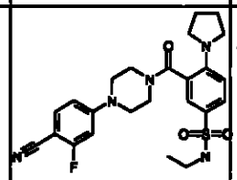
No	Estructura	PM	Nombre Sistemático	Materiales de partida	PM enc (MH^+)
107		439,5	2-Fluoro-4-[4-(2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo	2-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (Org. Proc. Res. Dev. 1999, 460) y cloruro de 2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo	440,3
108		436,5	5-Amino-2-[4-(2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo	5-Amino-2-piperazin-1-il-benzonitrilo (disponible comercialmente) y cloruro de 2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo	437,2
109		429,5	[4-(4-Amino-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona	3-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenilamina (DE190798440) y cloruro de 2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo	430,3

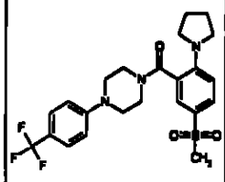
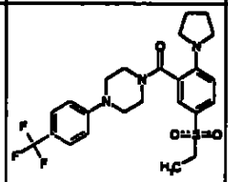
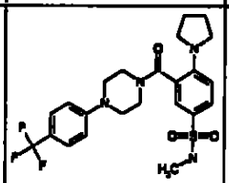
No	Estructura	PM	Nombre Sistemático	Materiales de partida	PM enc (MH^+)
110		475,9	[4-(2-Cloro-4-nitro-fenil)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona	1-(2-Cloro-4-nitro-fenil)-piperazina (disponible comercialmente) y cloruro de 2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo	476,1
111		472,9	1-{3-Cloro-4-[4-(2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona	1-(3-Cloro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona y cloruro de 2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo	473,1
112		431,9	[4-(6-Cloro-piridin-3-il)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona	1-(6-Cloro-piridin-3-il)-piperazina (WO0230405) y cloruro de 2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo	432,2
113		543,3	[4-(2-Bromo-5-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona	1-(2-Bromo-5-trifluorometil-fenil)-piperazina y cloruro de 2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo	545,0

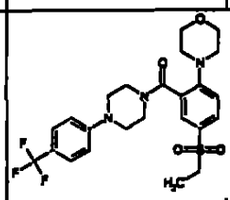
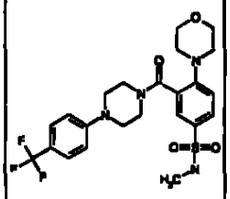
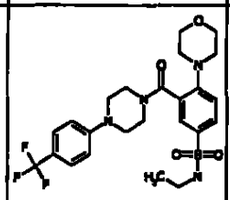
No	Estructura	PM	Nombre Sistemático	Materiales de partida	PM enc (MH^+)
114		448,9	[4-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona	1-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-piperazina (disponible comercialmente) y cloruro de 2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo	449,2
115		465,3	[4-(2,4-Diclo-ro-fenil)-pipe-razin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona	1-(2,4-Dicloro-fenil)-piperazina (disponible comercialmente) y cloruro de 2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo	465,1
116		492,5	[4-(2-Fluoro-4-metanosulfanil-fenil)-pipera-zin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona	1-(2-Fluoro-4-metanosulfanil-fenil)-piperazina y cloruro de 2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo	492,5

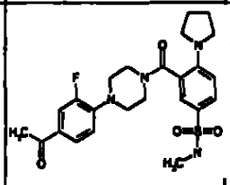
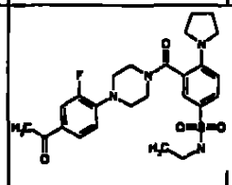
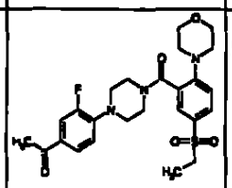
No	Estructura	PM	Nombre Sistemático	Materiales de partida	PM enc (MH^+)
117		482,4	[4-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona	1-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina y cloruro de 2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo	482,4
118		486,5	3-Fluoro-4-[4-(2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-benzoato de etilo	3-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzoato de etilo y cloruro de 2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo	487,3
119		489,5	2-[4-(2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-4-trifluorometil-benzonitrilo	2-Piperazin-1-il-4-trifluorometil-benzonitrilo (WO0259108) y cloruro de 2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo	490,3
120		493,5	3-Fluoro-4-[4-(2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-bencenosulfonamida	3-Fluoro-4-piperazin-1-il-bencenosulfonamida y cloruro de 2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo	494,4

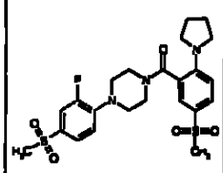
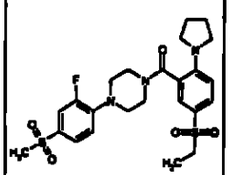
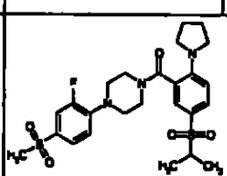
No	Estructura	PM	Nombre Sistemático	Materiales de partida	PM enc (MH^+)
121		455,9	5-Cloro-2-[4-(2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo	5-Cloro-2-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO9625414) y cloruro de 2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo	455,8
122		455,9	4-Cloro-2-[4-(2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo	4-Cloro-2-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO0105765) y cloruro de 2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo	455,8
123		456,5	2-Fluoro-4-[4-(5-metanosulfanil-2-pirrolidin-1-il-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo	2-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (Org. Proc. Res. Dev. 1999, 460) y ácido 5-Metano-sulfanil-2-pirrolidin-1-il-benzoico	457,2

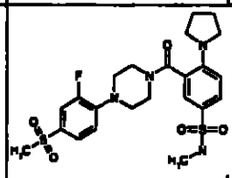
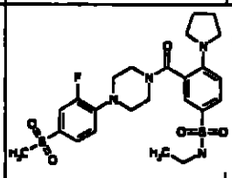
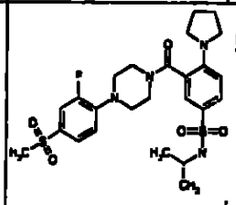
No	Estructura	PM	Nombre Sistemático	Materiales de partida	PM enc (MH^+)
124		484,6	2-Fluoro-4-{4-[5-(propan-2-sulfonil)-2-pirrolidin-1-il-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo	2-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (Org. Proc. Res. Dev. 1999, 460) y ácido 5-(Propan-2-sulfonil)-2-pirrolidin-1-il-benzoico	485,3
125		471,6	3-[4-(4-Ciano-3-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-pirrolidin-1-il-bencenosulfonamida	2-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (Org. Proc. Res. Dev. 1999, 460) y ácido 5-Metilsulfamoil-2-pirrolidin-1-il-benzoico	472,2
126		485,6	3-[4-(4-Ciano-3-fluoro-fenil)-piperazin-1-carbonil]-N-etil-4-pirrolidin-1-il-bencenosulfonamida	2-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (Org. Proc. Res. Dev. 1999, 460) y ácido 5-Etilsulfamoil-2-pirrolidin-1-il-benzoico	486,3

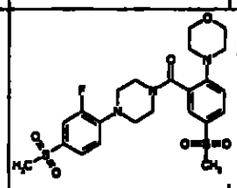
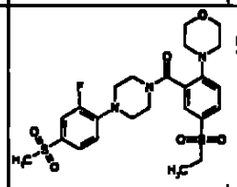
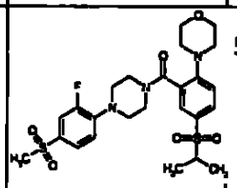
No	Estructura	PM	Nombre Sistemático	Materiales de partida	PM enc (MH^+)
127		481,5	(5-Metanosulfanil-2-pirrolidin-1-il-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	1-(4-Trifluorometil-fenil)-piperazina (disponible comercialmente) y ácido 5-Metanosulfanil-2-pirrolidin-1-il-benzoico	482,2
128		495,6	(5-Etansulfonil-2-pirrolidin-1-il-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	1-(4-Trifluorometil-fenil)-piperazina (disponible comercialmente) y ácido 5-Etanosulfonil-2-pirrolidin-1-il-benzoico	496,2
129		496,6	N-Metil-4-pirrolidin-1-il-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-benceno-sulfonamida	1-(4-Trifluorometil-fenil)-piperazina (disponible comercialmente) y ácido 5-Metilsulfamoil-2-pirrolidin-1-il-benzoico	497,2

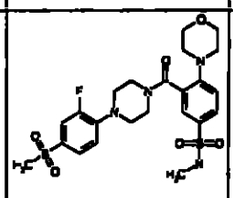
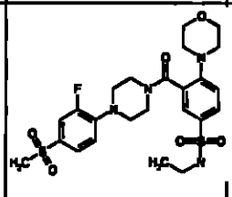
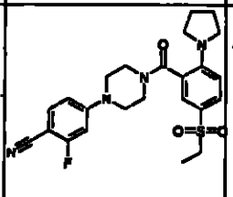
No	Estructura	PM	Nombre Sistemático	Materiales de partida	PM enc (MH^+)
130		511,6	(5-Etansulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	1-(4-Trifluorometil-fenil)-piperazina (disponible comercialmente) y ácido 5-Etansulfonil-2-morfolin-1-il-benzoico	512,3
131		512,6	N-Metil-4-morfolin-4-il-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-bencenosulfonamida	1-(4-Trifluorometil-fenil)-piperazina (disponible comercialmente) y ácido 5-Metilsulfamoil-2-morfolin-1-il-benzoico	513,3
132		526,6	N-Etil-4-morfolin-4-il-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-bencenosulfonamida	1-(4-Trifluorometil-fenil)-piperazina (disponible comercialmente) y ácido 5-Etilsulfamoil-2-morfolin-1-il-benzoico	527,2

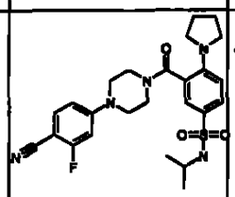
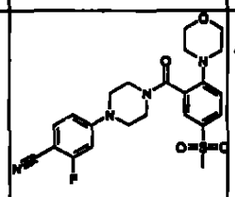
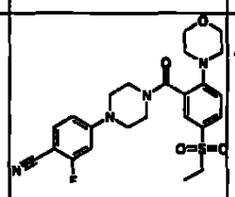
No	Estructura	PM	Nombre Sistemático	Materiales de partida	PM enc (MH^+)
133		488,6	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-pirrolidin-1-il-bencenosulfonamida	1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (comercialmente disponible) y ácido 5-Metilsulfamoil-2-pirrolidin-1-il-benzoico	489,2
134		502,6	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-etil-4-pirrolidin-1-il-bencenosulfonamida	1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (comercialmente disponible) y ácido 5-Etilsulfamoil-2-pirrolidin-1-il-benzoico	503,1
135		503,6	1-{4-[4-(5-Etansulfonil-2-morfolin-4-il-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona	1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (comercialmente disponible) y ácido 5-Etansulfonil-2-morfolin-4-il-benzoico	504,2

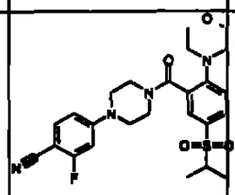
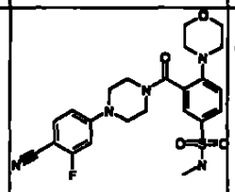
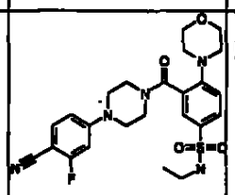
No	Estructura	PM	Nombre Sistemático	Materiales de partida	PM enc (MH^+)
136		509,6	[4-(2-Fluoro-4-metanosulfanil-fenil)-piperazin-1-il]-(5-metanosulfanil-2-pirrolidin-1-il-fenil)-metanona	1-(2-Fluoro-4-metanosulfanil-fenil)-piperazina y ácido 5-Metanosulfanil-2-pirrolidin-1-il-benzoico	510,2
137		523,7	(5-Etansulfonil-2-pirrolidin-1-il-fenil)-[4-(2-fluoro-4-metanosulfanil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	1-(2-Fluoro-4-metanosulfanil-fenil)-piperazina y ácido 5-Etansulfonil-2-pirrolidin-1-il-benzoico	524,3
138		537,7	[4-(2-Fluoro-4-metanosulfanil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-(propan-2-sulfonil)-2-pirrolidin-1-il-fenil]-metanona	1-(2-Fluoro-4-metanosulfanil-fenil)-piperazina y ácido 5-(Propan-2-sulfonil)-2-pirrolidin-1-il-benzoico	538,3

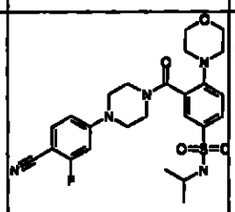
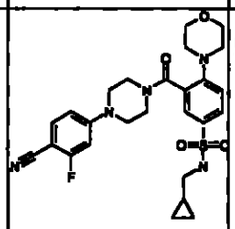
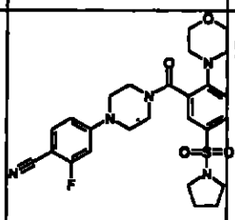
No	Estructura	PM	Nombre Sistemático	Materiales de partida	PM enc (MH^+)
139		524,6	3-[4-(2-Fluoro-4-metanosulfanil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-pirrolidin-1-il-bencenosulfonamida	1-(2-Fluoro-4-metanosulfanil-fenil)-piperazina y ácido 5-Metilsulfamoil-2-pirrolidin-1-il-benzoico	525,2
140		538,7	N-Etil-3-[4-(2-fluoro-4-metanosulfanil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-pirro-lidin-1-il-benceno-sulfonamida	1-(2-Fluoro-4-metanosulfanil-fenil)-piperazina y ácido 5-Etilsulfamoil-2-pirrolidin-1-il-benzoico	539,3
141		552,7	3-[4-(2-Fluoro-4-metanosulfanil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-iso-propil-4-pirro-lidin-1-il-ben-cenosulfonamida	1-(2-Fluoro-4-metanosulfanil-fenil)-piperazina y ácido 5-Isopropilsulfamoil-2-pirrolidin-1-il-benzoico	553,3

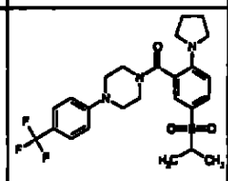
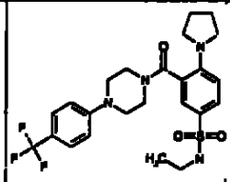
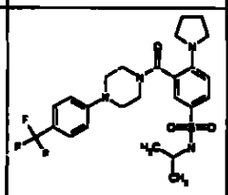
No	Estructura	PM	Nombre Sistemático	Materiales de partida	PM enc (MH^+)
142		525,6	[4-(2-Fluoro-4-metanosulfanil-fenil)-piperazin-1-il]-(5-metanosulfanil-2-morfolin-4-il-fenil)-metanona	1-(2-Fluoro-4-metanosulfanil-fenil)-piperazina y ácido 5-Metanosulfanil-2-morfolin-4-il-benzoico	526,2
143		539,6	(5-Etansulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(2-fluoro-4-metanosulfanil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	1-(2-Fluoro-4-metanosulfanil-fenil)-piperazina y ácido 5-Etansulfonil-2-morfolin-4-il-benzoico	540,3
144		553,7	[4-(2-Fluoro-4-metanosulfanil-fenil)-piperazin-1-il]-[2-morfolin-4-il-5-(propan-2-sulfonil)-fenil]-metanona	1-(2-Fluoro-4-metanosulfanil-fenil)-piperazina y ácido 2-Morfolin-4-il-5-(propan-2-sulfonil)-benzoico	554,2

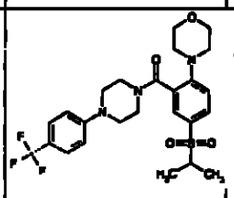
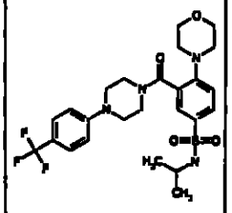
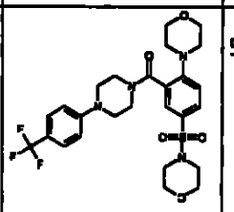
No	Estructura	PM	Nombre Sistemático	Materiales de partida	PM enc (MH^+)
145		540,6	3-[4-(2-Fluoro-4-metanosulfanil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-morfolin-4-il-bencenosulfonamida	1-(2-Fluoro-4-metanosulfanil-fenil)-piperazina y ácido 5-Metilsulfamoil-2-morfolin-4-il-benzoico	541,2
146		554,7	N-Etil-3-[4-(2-fluoro-4-metanosulfanil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-morfolin-4-il-bencenosulfonamida	1-(2-Fluoro-4-metanosulfanil-fenil)-piperazina y ácido 5-Etilsulfamoil-2-morfolin-4-il-benzoico	555,2
147		470,6	4-[4-(5-Etansulfonil-2-pirrolidin-1-il-benzoil)-piperazin-1-il]-2-fluoro-benzonitrilo	2-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (Org. Proc. Res. Dev. 1999, 460) y ácido 5-Etansulfonil-2-pirrolidin-1-il-benzoico	471,2

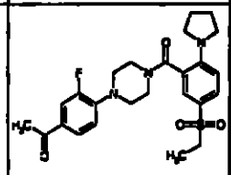
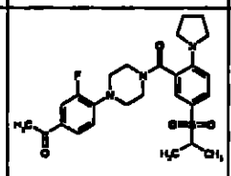
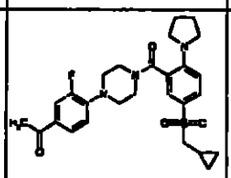
No	Estructura	PM	Nombre Sistemático	Materiales de partida	PM enc (MH^+)
148		499,6	3-[4-(4-Ciano-3-fluoro-fenil)-piperazin-1-carbonil]-N-isopropil-4-pirrolidin-1-il-bencenosulfonamida	2-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (Org. Proc. Res. Dev. 1999, 460) y ácido Isopropilsulfamoil-2-pirrolidin-1-il-benzoico	500,2
149		472,5	2-Fluoro-4-[4-(5-metanosulfanil-2-morfolin-4-il-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo	2-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (Org. Proc. Res. Dev. 1999, 460) y ácido 5-Metanosulfanil-2-morfolin-4-il-benzoico	473,1
150		486,6	4-[4-(5-Etansulfonil-2-morfolin-4-il-benzoil)-piperazin-1-il]-2-fluoro-benzonitrilo	2-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (Org. Proc. Res. Dev. 1999, 460) y ácido 5-Etansulfonil-2-morfolin-4-il-benzoico	487,3

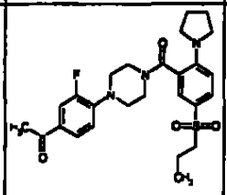
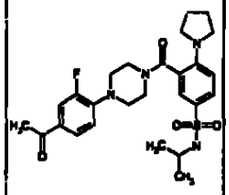
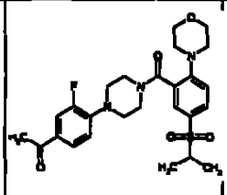
No	Estructura	PM	Nombre Sistemático	Materiales de partida	PM enc (MH^+)
151		500,6	2-Fluoro-4-{4-[2-morfolin-4-il-5-(propan-2-sulfonil)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo	2-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (Org. Proc. Res. Dev. 1999, 460) y ácido 2-Morfolin-4-il-5-(propan-2-sulfonil)-benzoico	501,2
152		487,6	3-[4-(4-Ciano-3-fluoro-fenil)-piperazin-1-carbonil]-N-metil-4-morfolin-4-il-bencenosulfonamida	2-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (Org. Proc. Res. Dev. 1999, 460) y ácido 5-Metilsulfamoil-2-morfolin-4-il-benzoico	488,2
153		501,6	3-[4-(4-Ciano-3-fluoro-fenil)-piperazin-1-carbonil]-N-etil-4-morfolin-4-il-bencenosulfonamida	2-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (Org. Proc. Res. Dev. 1999, 460) y ácido 5-Etilsulfamoil-2-morfolin-4-il-benzoico	502,2

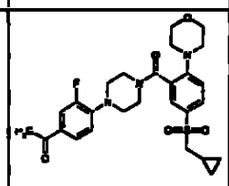
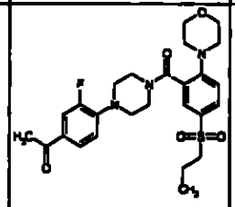
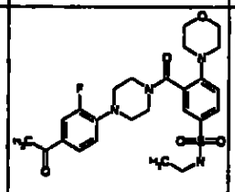
No	Estructura	PM	Nombre Sistemático	Materiales de partida	PM enc (MH^+)
154		515,6	3-[4-(4-Ciano-3-fluoro-fenil)-piperazin-1-carbonil]-N-isopropil-4-morfolin-4-il-bencenosulfonamida	2-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (Org. Proc. Res. Dev. 1999, 460) y ácido Isopropilsulfamoil-2-morfolin-1-il-benzoico	516,2
155		527,6	3-[4-(4-Ciano-3-fluoro-fenil)-piperazin-1-carbonil]-N-ciclopropilmetil-4-morfolin-4-il-bencenosulfonamida	2-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (Org. Proc. Res. Dev. 1999, 460) y ácido 5-(Ciclopropilmetil-sulfamoil)-2-morfolin-4-il-benzoico	528,2
156		527,6	2-Fluoro-4-{4-[2-morfolin-4-il-5-(pirrolidin-1-sulfonil)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo	2-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (Org. Proc. Res. Dev. 1999, 460) y ácido 2-Morfolin-4-il-5-(pirrolidin-1-sulfonil)-benzoico	528,2

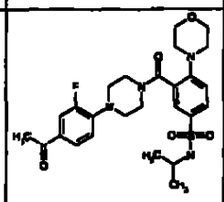
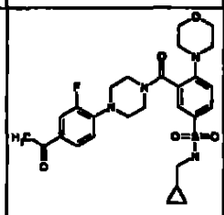
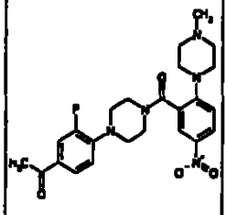
No	Estructura	PM	Nombre Sistemático	Materiales de partida	PM enc (MH^+)
157		509,6	[5-(Propan-2-sulfonil)-2-pirrolidin-1-il-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	1-(4-Trifluorometil-fenil)-piperazina (disponible comercialmente) y ácido 5-(Propan-2-sulfonil)-2-pirrolidin-1-il-benzoico	510,2
158		510,6	N-Etil-4-pirrolidin-1-il-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-bencenosulfonamida	1-(4-Trifluorometil-fenil)-piperazina (disponible comercialmente) y ácido 5-Etilsulfamoil-2-pirrolidin-1-il-benzoico	511,3
159		524,6	N-Isopropil-4-pirrolidin-1-il-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-bencenosulfonamida	1-(4-Trifluorometil-fenil)-piperazina (disponible comercialmente) y ácido Isopropilsulfamoil-2-pirrolidin-1-il-benzoico	525,3

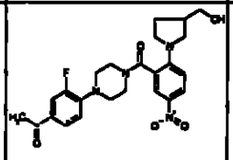
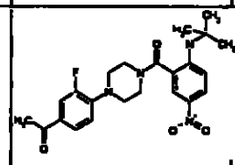
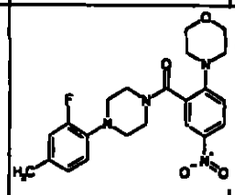
No	Estructura	PM	Nombre Sistemático	Materiales de partida	PM enc (MH^+)
160		525,6	[2-Morfolin-4-il-5-(propan-2-sulfonil)-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	1-(4-Trifluorometil-fenil)-piperazina (disponible comercialmente) y ácido 2-Morfolin-4-il-5-(propan-2-sulfonil)-benzoico	526,2
161		540,6	N-Isopropil-4-morfolin-4-il-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-benceno-sulfonamida	1-(4-Trifluorometil-fenil)-piperazina (disponible comercialmente) y ácido Isopropilsulfamoil-2-morfolin-1-il-benzoico	541,3
162		568,6	[5-(Morfolin-4-sulfonil)-2-morfolin-4-il-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	1-(4-Trifluorometil-fenil)-piperazina (disponible comercialmente) y ácido 5-(Morfolin-4-sulfonil)-2-morfolin-4-il-benzoico	569,3

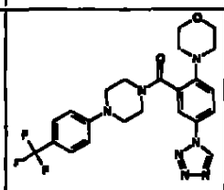
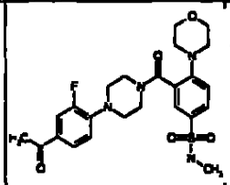
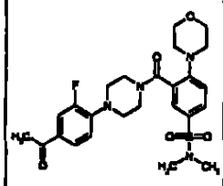
No	Estructura	PM	Nombre Sistemático	Materiales de partida	PM enc (MH⁺)
163		487,6	1-{4-[4-(5-Etansulfonil-2-pirrolidin-1-il-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona	1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (comercialmente disponible) y ácido 5-Etilsulfamoil-2-pirrolidin-1-il-benzoico	488,2
164		501,6	1-(3-Fluoro-4-{4-[5-(propan-2-sulfonil)-2-pirrolidin-1-il-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona	1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (comercialmente disponible) y ácido 5-(Propan-2-sulfonil)-2-pirrolidin-1-il-benzoico	502,2
165		513,6	1-{4-[4-(5-Ciclopropilmetanosulfanil-2-pirrolidin-1-il-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona	1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (comercialmente disponible) y ácido 5-Ciclopropilmetanosulfanil-2-pirrolidin-4-il-benzoico	514,3

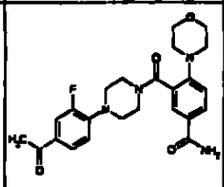
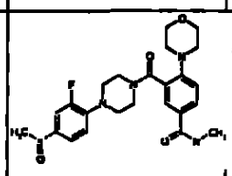
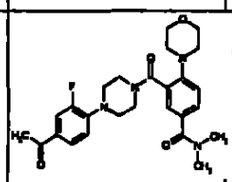
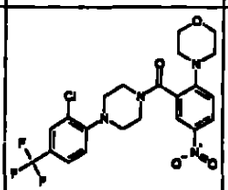
No	Estructura	PM	Nombre Sistemático	Materiales de partida	PM enc (MH^+)
166		501,6	1-(3-Fluoro-4-{4-[5-(propan-1-sulfonil)-2-pirrolidin-1-il-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona	1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (comercialmente disponible) y ácido 5-(Propan-1-sulfonil)-2-pirrolidin-1-il-benzoico	502,2
167		516,6	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-isopropil-4-pirrolidin-1-il-bencenosulfonamida	1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (comercialmente disponible) y ácido Isopropilsulfamoil-2-pirrolidin-1-il-benzoico	517,3
168		517,6	1-(3-Fluoro-4-{4-[2-morfolin-4-il-5-(propan-2-sulfonil)-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona	1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (comercialmente disponible) y ácido 5-(Propan-2-sulfonil)-2-morfolin-1-il-benzoico	518,3

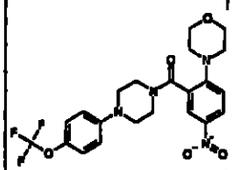
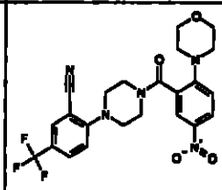
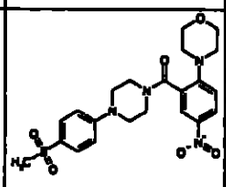
No	Estructura	PM	Nombre Sistemático	Materiales de partida	PM enc (MH^+)
169		529,6	1-{4-[4-(5-Ciclopropilmetanosulfanil-2-morfolin-4-il-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona	1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (comercialmente disponible) y ácido 5-Ciclopropilmetanosulfanil-2-morfolin-4-il-benzoico	530,1
170		517,6	1-(3-Fluoro-4-{4-[2-morfolin-4-il-5-(propan-1-sulfonil)-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona	1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (comercialmente disponible) y ácido 5-(Propan-1-sulfonil)-2-morfolin-1-il-benzoico	518,3
171		518,6	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-etil-4-morfolin-4-il-bencenosulfonamida	1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (comercialmente disponible) y ácido 5-Etilsulfamoil-2-morfolin-4-il-benzoico	519,2

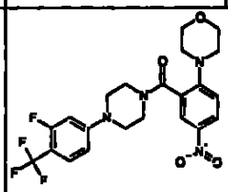
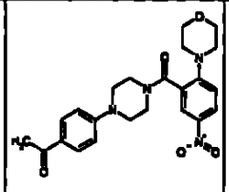
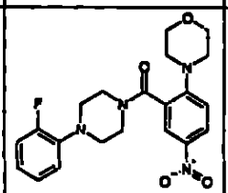
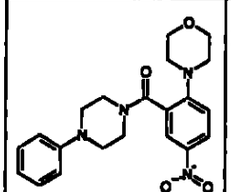
No	Estructura	PM	Nombre Sistemático	Materiales de partida	PM enc (MH^+)
172		532,6	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-isopropil-4-morfolin-4-il-bencenosulfonamida	1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (comercialmente disponible) y ácido Isopropilsulfamoil-2-morfolin-1-il-benzoico	533,2
173		544,7	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-ciclopropilmetil-4-morfolin-4-il-bencenosulfonamida	1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (comercialmente disponible) y ácido 5-(Ciclopropilmetil-sulfamoil)-2-morfolin-4-il-benzoico	545,2
174		469,5	1-(4-{4-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona	1-{3-fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona y 1-metil-piperazina	471,2

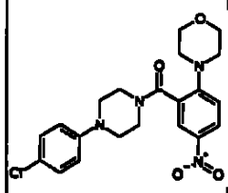
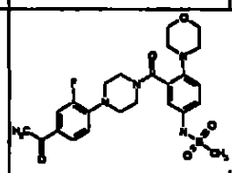
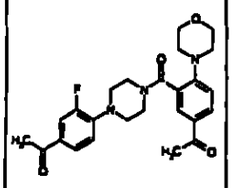
No	Estructura	PM	Nombre Sistemático	Materiales de partida	PM enc (MH^+)
175		470,5	1-(3-Fluoro-4-{4-[2-(3-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona	1-{3-fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona y rac-pirrolidin-3-il-metanol	472,1
176		442,5	1-{3-Fluoro-4-[4-(2-terc-butilamino-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona	1-{3-fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona y terc-butilamina	443,1
177		428,5	[4-(2-Fluoro-4-metil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona	1-(2-Fluoro-4-metil-fenil)-piperazina y cloruro de 2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo	429,2

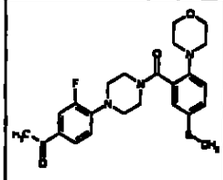
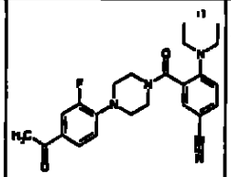
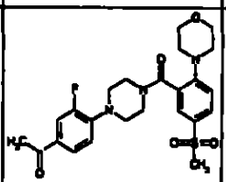
No	Estructura	PM	Nombre Sistemático	Materiales de partida	PM enc (MH^+)
178		487,5	(2-Morfolin-4-il-5-tetrazol-1-il-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	(5-Amino-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	488,2
179		504,6	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-morfolin-4-il-bencenosulfonamida	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-cloro-N-metil-bencenosulfonamida y morfolina	503,1
180		518,6	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N,N-dimetil-4-morfolin-4-il-bencenosulfonamida	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-cloro-N,N-dimetil-bencenosulfonamida y morfolina	519,2

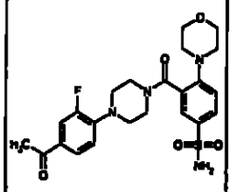
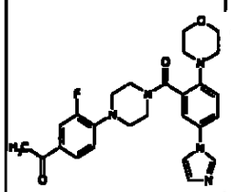
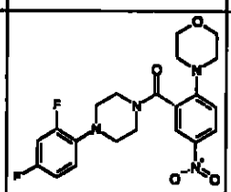
No	Estructura	PM	Nombre Sistemático	Materiales de partida	PM enc (MH^+)
181		454,5	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-morfolin-4-il-benzamida	ácido 3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-morfolin-4-il-benzoico y amonio	455,2
182		468,5	3-[4-(4-Acetil-2-fluor-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-morfolin-4-il-benzamida	ácido 3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-morfolin-4-il-benzoico y metilamina	469,3
183		482,6	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N,N-dimetil-4-morfolin-4-il-benzamida	ácido 3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-morfolin-4-il-benzoico y dimetilamina	483,2
184		498,9	[4-(2-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona	1-(2-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina y cloruro de 2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo	499,2

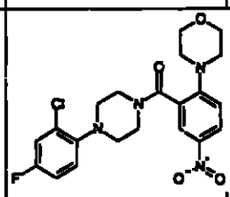
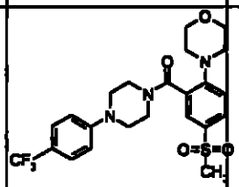
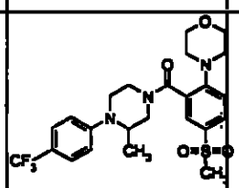
No	Estructura	PM	Nombre Sistemático	Materiales de partida	PM enc (MH^+)
185		480,4	(2-Morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	1-(4-Trifluorometoxi-fenil)-piperazina y cloruro de 2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo	481,2
186		489,5	2-[4-(2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-5-trifluorometil-benzonitrilo	2-Piperazin-1-il-5-trifluorometil-benzonitrilo y cloruro de 2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo	490,2
187		474,5	[4-(4-Metanosulfanil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona	1-(4-Metanosulfanil-fenil)-piperazina y cloruro de 2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo	475,1

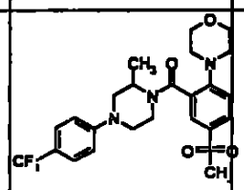
No	Estructura	PM	Nombre Sistemático	Materiales de partida	PM enc (MH^+)
188		482,4	[4-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona	1-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina y cloruro de 2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo	483,2
189		438,5	1-{4-[4-(2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona	1-{4-[4-(2-Fluoro-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona y morfolina	439,3
190		414,4	[4-(2-Fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona	(2-Fluoro-5-nitro-fenil)-[4-(2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona y morfolina	415,2
191		396,4	(2-Morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-(4-fenil-piperazin-1-il)-metanona	(2-Fluoro-5-nitro-fenil)-(4-fenil-piperazin-1-il)-metanona y morfolina	397,3

No	Estructura	PM	Nombre Sistemático	Materiales de partida	PM enc (MH^+)
192		430,9	[4-(4-Cloro-fenil)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona	cloruro de 2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo y 4-cloro-fenil-piperazina	449,2
193		504,6	N-{3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-morfolin-4-il-fenil}-metansulfonamida	1-{4-[4-(5-Amino-2-morfolin-4-il-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona y cloruro de metansulfonilo	505,3
194		453,5	1-{4-[4-(5-Acetil-2-morfolin-4-il-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona	1-{4-[4-(5-Bromo-2-morfolin-4-il-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona y tributil(1-etoxivinil)estaño	454,2

No	Estructura	PM	Nombre Sistemático	Materiales de partida	PM enc (MH^+)
195		457,6	1-{3-Fluoro-4-[4-(5-metilsulfanil-2-morfolin-4-il-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona	ácido 5-Metilsulfanil-2-morfolin-4-il-benzoico y 1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona	458,2
196		436,5	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-morfolin-4-il-benzonitrilo	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-bromo-benzonitrilo y morfolina	437,2
197		489,6	1-{3-Fluoro-4-[4-(5-metanosulfanil-2-morfolin-4-il-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona	1-{4-[4-(2-Cloro-5-metanosulfanil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona y morfolina	490,2

No	Estructura	PM	Nombre Sistemático	Materiales de partida	PM enc (MH^+)
198		490,6	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-morfolin-4-il-bencenosulfonamida	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-cloro-bencenosulfonamida y morfolina	489,4
199		477,5	1-{3-Fluoro-4-[4-(5-imidazol-1-il-2-morfolin-4-il-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona	1-{4-[4-(5-Bromo-2-morfolin-4-il-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona y imidazol	478,4
200		432,4	[4-(2,4-Difluoro-fenil)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona	cloruro de 2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo y 1-(2,4-difluorofenil)-piperazina	433,4

No	Estructura	PM	Nombre Sistemático	Materiales de partida	PM enc (MH^+)
201		448,9	[4-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona	cloruro de 2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo y 1-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-piperazina	449,2
202			5-Metanosulfanil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)piperazin-1-il]-metanona	Morfolina y (2-Cloro-5- metanosulfanil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]metanona	497,5
203			*rac*-(5-Metanosulfanil-2-morfolin-4-il-fenil)-[3-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	Morfolina y (2-yodo-5- metanosulfanil-fenil)-[3-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]metanona	512,3

No	Estructura	PM	Nombre Sistemático	Materiales de partida	PM enc (MH^+)
204			rac-(5-Metanosulfanil-2-morfolin-4-il-fenil)-[2-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	*rac*-4-(5-Metanosulfanil-2-morfolin-4-il-benzoil)-3-metil-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo y ácido trifluoroacético then 1-Bromo-4-trifluorometil-benceno	512,3

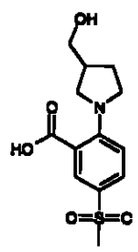
Ejemplo 205

4-[4-(2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-benzoato de butilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 46 a partir de 4-Piperazin-1-il-benzoato de butilo (CAS: 86620-18-0) y cloruro de 2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo (ejemplo B) (rendimiento :16 %, MS (m/e): 497,3 (M+H, 100%)

Ejemplo BU

Ácido rac-2-(3-Hidroximetil-pirrolidin-1-il)-5-metanosulfanil-benzoico

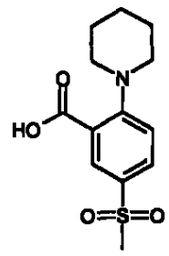


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el

procedimiento descrito para la síntesis del ácido 5-metanosulfanil-2-pirrolidin-1-il-benzoico (Ejemplo Y) a partir de ácido 2-cloro-5-metanosulfanil-benzoico y rac-pirrolidin-3-il-metanol y se obtuvo un rendimiento del 39 %. MS (m/e): 298,1 (M-H, 100%).

Ejemplo BV

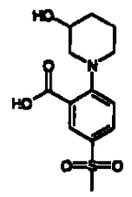
Ácido 5-metanosulfanil-2-piperidin-1-il-benzoico



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de ácido 5-metanosulfanil-2-pirrolidin-1-il-benzoico (Ejemplo Y) a partir de ácido 2-cloro-5-metanosulfanil-benzoico y piperidina y se obtuvo un rendimiento del 78 %. MS (m/e): 282,0 ($M-H^+$ 100%)

Ejemplo BW

Ácido rac-2-(3-Hidroxi-piperidin-1-il)-5-metanosulfanil-benzoico

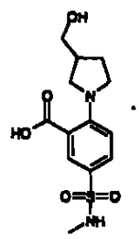


El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de ácido 5-metanosulfanil-2-pirrolidin-1-il-benzoico (Ejemplo Y) a partir de ácido 2-Cloro-5-metanosulfanil-benzoico y rac-3-

hidroxi-piperidina y se obtuvo un rendimiento del 9 %. MS (m/e): 298,1 (M-H 100%).

Ejemplo BX

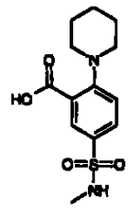
Ácido rac-2-(3-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-5-metilsulfamoil-benzoico



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de ácido 5-metanosulfanil-2-pirrolidin-1-il-benzoico (Ejemplo S) a partir de ácido 2-cloro-5-metilsulfamoil-benzoico y rac-pirrolidin-3-il-metanol y se obtuvo un rendimiento del 25 %. MS (m/e): 313,0 MH- (100%).

Ejemplo BY

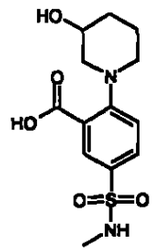
Ácido 5-Metilsulfamoil-2-piperidin-1-il-benzoico



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de ácido 5-metanosulfanil-2-pirrolidin-1-il-benzoico (Ejemplo S) a partir de ácido 2-cloro-5-metilsulfamoil-benzoico y piperidina y se obtuvo un rendimiento del 48 %. MS (m/e): 297,4 MH- (100%).

Ejemplo BZ

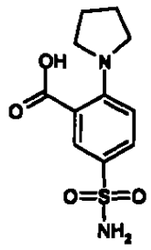
Ácido rac-2-(3-Hidroxi-piperidin-1-il)-5-metilsulfamoil-benzoico



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de ácido 5-metanosulfanil-2-pirrolidin-1-il-benzoico (Ejemplo S) a partir de ácido 2-cloro-5-metilsulfamoil-benzoico y rac-3-hidroxi-piperidina y se obtuvo un rendimiento del 15 %. MS (m/e): 312,9 (MH^- 100%).

Ejemplo CA

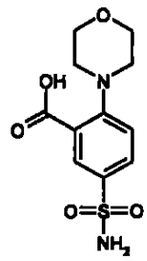
Ácido 2-Pirrolidin-1-il-5-sulfamoil-benzoico



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de ácido 5-metanosulfanil-2-pirrolidin-1-il-benzoico (Ejemplo S) a partir de ácido 2-cloro-5-sulfamoil-benzoico (CAS: 97-04-1; Basu; D.-G.; J.Indian Chem.Soc.; 16; 1939; 100, 106) y pirrolidina y se obtuvo un rendimiento del 19%. MS (m/e): 269,4 (MH^- 100%).

Ejemplo CB

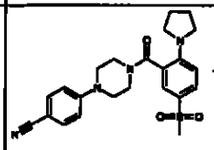
Ácido 2-morfolin-4-il-5-sulfamoil-benzoico

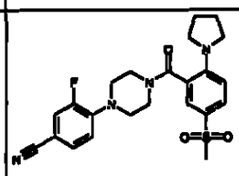
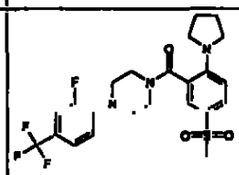
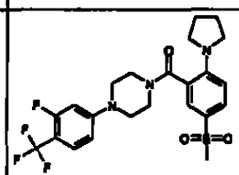


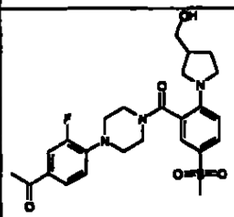
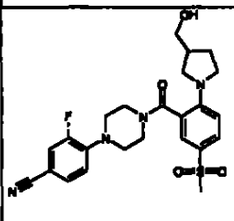
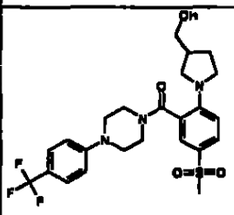
El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de ácido 5-metanosulfanil-2-pirrolidin-1-il-benzoico (Ejemplo S) a partir de ácido 2-cloro-5-sulfamoil-benzoico (CAS: 97-04-1; Basu; D.-G.; J.Indian Chem.Soc.; 16; 1939; 100, 106) y morfolina y se obtuvo un rendimiento del 85%.. MS (m/e): 285,1 (MH^- 100%).

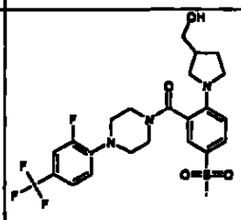
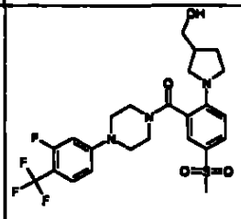
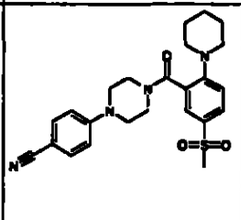
De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 123 más derivados se han sintetizado a partir de los derivados del ácido y derivados de piperazina y comprenden los Ejemplos 206-279 en la Tabla 2.

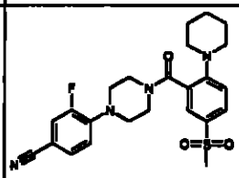
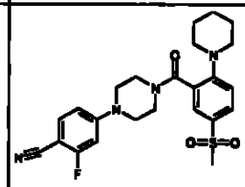
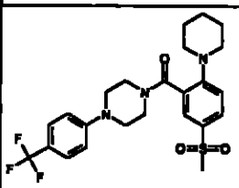
Tabla 2

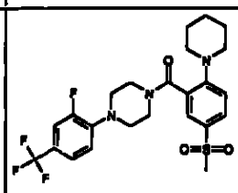
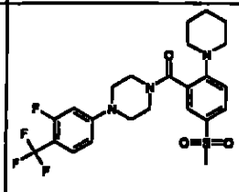
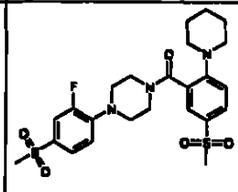
No	Estructura	PM	Nombre sistemático	Materiales de Partida	PM enc. (MH^+)
206		438,5	4-[4-(5-Metanosulfanil-2-pirrolidin-1-il-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo	4-Piperazin-1-il-benzonitrilo (comercial) y ácido 5-metanosulfanil-2-pirrolidin-1-il-benzoico (Ejemplo Y)	439,3

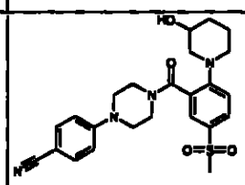
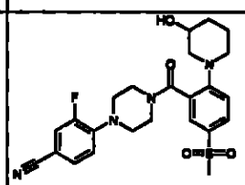
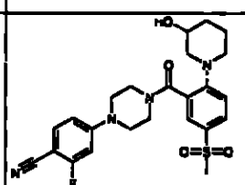
No	Estructura	PM	Nombre sistemático	Materiales de Partida	PM enc. (MH^+)
207		456,5	3-Fluoro-4-[4-(5-metanosulfa-nil-2-pirroli-din-1il-benzo-il)-piperazin-1-il]-benzonitrilo	3-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO9625414) y ácido 5-metanosulfanil-2-pirrolidin-1-il-benzoico (Ejemplo Y)	457,3
208		499,5	[4-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-(5-metanosulfanil-2-pirrolidin-1-il-fenil)-metanona	1-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (ejemplo H) y ácido 5-metanosulfanil-2-pirrolidin-1-il-benzoico (Ejemplo Y)	500,2
209		499,5	[4-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-(5-metanosulfanil-2-pirrolidin-1-il-fenil)-metanona	1-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (ejemplo BC) y ácido 5-metanosulfanil-2-pirrolidin-1-il-benzoico (Ejemplo Y)	500,2

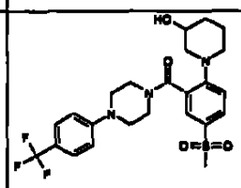
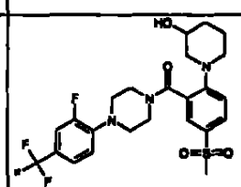
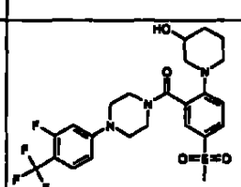
No	Estructura	PM	Nombre sistemático	Materiales de Partida	PM enc. (MH^+)
210		503,6	rac-1-(3-Fluoro-4-{4-[2-(3-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-5-metanosulfanil-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona	1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (WO9714690) y ácido rac-2-(3-Hidroximetil-pirrolidin-1-il)-5-metanosulfanil-benzoico (ejemplo BU)	504,2
211		486,6	rac-3-Fluoro-4-{4-[2-(3-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-5-metanosulfanil-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo	3-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO9625414) y ácido rac-2-(3-Hidroximetil-pirrolidin-1-il)-5-metanosulfanil-benzoico (ejemplo BU)	487,3
212		511,6	rac-[2-(3-Hidroximetil-pirrolidin-1-il)-5-metanosulfanil-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	1-(4-Trifluorometil-fenil)-piperazina (comercial) y ácido rac-2-(3-Hidroximetil-pirrolidin-1-il)-5-metanosulfanil-benzoico (ejemplo BU)	512,4

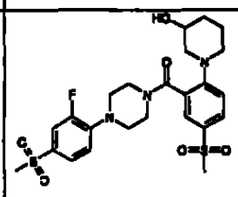
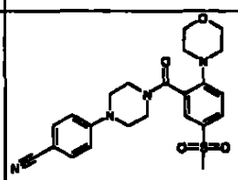
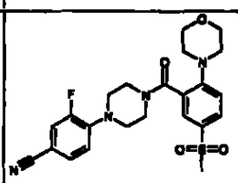
No	Estructura	PM	Nombre sistemático	Materiales de Partida	PM enc. (MH^+)
213		529,6	rac-[4-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-[2-(3-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-5-metanosulfanil-fenil]-metanona	1-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (ejemplo H) y ácido rac-2-(3-Hidroximetil-pirrolidin-1-il)-5-metanosulfanil-benzoico (ejemplo BU)	530,1
214		529,6	rac-[4-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-[2-(3-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-5-metanosulfanil-fenil]-metanona	1-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (ejemplo BC) y ácido rac-2-(3-Hidroximetil-pirrolidin-1-il)-5-metanosulfanil-benzoico (ejemplo BU)	530,1
215		452,6	4-[4-(5-Metanosulfanil-2-piperidin-1-il-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo	4-Piperazin-1-il-benzonitrilo (comercial) y ácido 5-Metanosulfanil-2-piperidin-1-il-benzoico (ejemplo BV)	453,2

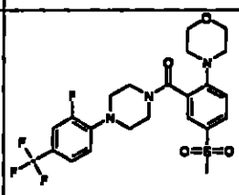
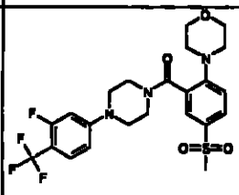
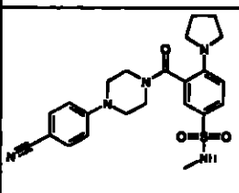
No	Estructura	PM	Nombre sistemático	Materiales de Partida	PM enc. (MH^+)
216		470,6	3-Fluoro-4-[4-(5-metanosulfanil-2-piperidin-1-il-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo	3-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO9625414) y ácido 5-metanosulfanil-2-piperidin-1-il-benzoico (ejemplo BV)	471,3
217		470,6	2-Fluoro-4-[4-(5-metanosulfanil-2-piperidin-1-il-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo	2-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO 9808835) y ácido 5-Metanosulfanil-2-piperidin-1-il-benzoico (ejemplo BV)	471,3
218		495,6	(5-Metanosulfanil-2-piperidin-1-il-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	1-(4-Trifluorometil-fenil)-piperazina (comercial) y ácido 5-Metanosulfanil-2-piperidin-1-il-benzoico (ejemplo BV)	496,3

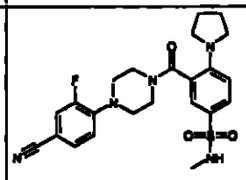
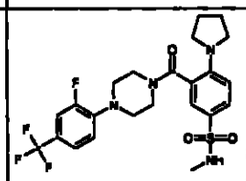
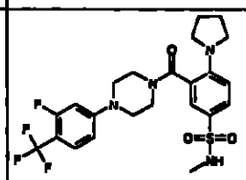
No	Estructura	PM	Nombre sistemático	Materiales de Partida	PM enc. (MH^+)
219		513,6	[4-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-(5-metanosulfanil-2-piperidin-1-il-fenil)-metanona	1-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (ejemplo H) y ácido 5-Metanosulfanil-2-piperidin-1-il-benzoico (ejemplo BV)	514,3
220		513,6	[4-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-(5-metanosulfanil-2-piperidin-1-il-fenil)-metanona	1-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (ejemplo BC) y ácido 5-Metanosulfanil-2-piperidin-1-il-benzoico (ejemplo BV)	514,3
221		523,6	[4-(2-Fluoro-4-metanosulfanil-fenil)-piperazin-1-il]-(5-metanosulfanil-2-piperidin-1-il-fenil)-metanona	1-(2-Fluoro-4-metanosulfanil-fenil)-piperazina (comercial) y ácido 5-metanosulfanil-2-piperidin-1-il-benzoico (ejemplo BV)	524,3

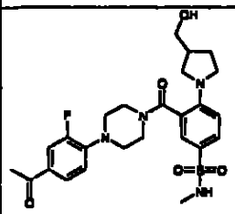
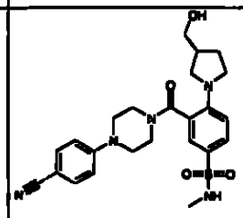
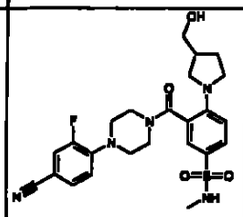
No	Estructura	PM	Nombre sistemático	Materiales de Partida	PM enc. (MH^+)
222		468,6	rac-4-{4-[2-(3-Hidroxi-piperidin-1-il)-5-metanosulfanil-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo	4-Piperazin-1-il-benzonitrilo (comercial) y ácido rac-2-(3-Hidroxi-piperidin-1-il)-5-metanosulfanil-benzoico (ejemplo BW)	469,2
223		486,6	rac-3-Fluoro-4-{4-[2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-5-metanosulfanil-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo	3-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO9625414) y ácido rac-2-(3-Hidroxi-piperidin-1-il)-5-metanosulfanil-benzoico (ejemplo BW)	487,3
224		486,6	rac-2-Fluoro-4-{4-[2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-5-metanosulfanil-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo	2-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO 9808835) y ácido rac-2-(3-Hidroxi-piperidin-1-il)-5-metanosulfanil-benzoico (ejemplo BW)	487,3

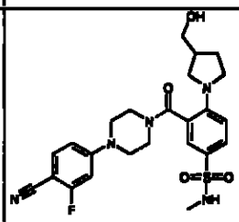
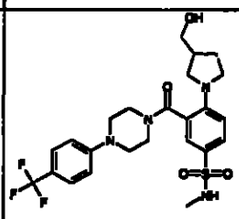
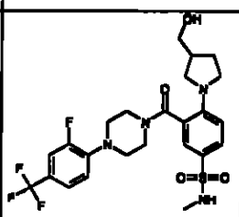
No	Estructura	PM	Nombre sistemático	Materiales de Partida	PM enc. (MH^+)
225		511,6	rac-[2-(3-Hidroxipiperidin-1-il)-5-metanosulfanil-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	1-(4-Trifluorometil-fenil)-piperazina (comercial) y ácido rac-2-(3-Hidroxi-piperidin-1-il)-5-metanosulfanil-benzoico (ejemplo BW)	512,4
226		529,6	rac-[4-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-[2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-5-metanosulfanil-fenil]-metanona	1-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (ejemplo H) y ácido rac-2-(3-Hidroxi-piperidin-1-il)-5-metanosulfanil-benzoico (ejemplo BW)	530,1
227		529,6	rac-[4-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-[2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-5-metanosulfanil-fenil]-metanona	1-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (ejemplo BC) y ácido rac-2-(3-Hidroxi-piperidin-1-il)-5-metanosulfanil-benzoico (ejemplo BW)	530,1

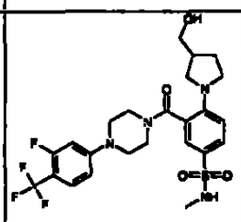
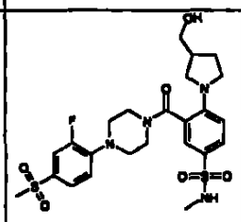
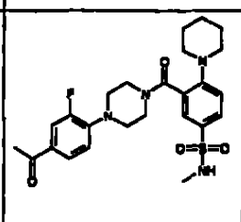
No	Estructura	PM	Nombre sistemático	Materiales de Partida	PM enc. (MH^+)
228		539,6	rac-[4-(2-Fluoro-4-metanosulfanil-fenil)-piperazin-1-il]-[2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-5-metanosulfanil-fenil]-metanona	1-(2-Fluoro-4-metanosulfanil-fenil)-piperazina (comercial) y rac-2-(3-Hidroxi-piperidin-1-il)-5-metanosulfanil-benzoico ácido (ejemplo BW)	540,3
229		454,5	4-[4-(5-Metanosulfanil-2-morfolin-4-il-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo	4-Piperazin-1-il-benzonitrilo (comercial) y ácido 5-Metanosulfanil-2-morfolin-4-il-benzoico (ejemplo AG)	455,2
230		472,5	3-Fluoro-4-[4-(5-metanosulfanil-2-morfolin-4-il-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo	3-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO9625414) y ácido 5-Metanosulfanil-2-morfolin-4-il-benzoico (ejemplo AG)	473,2

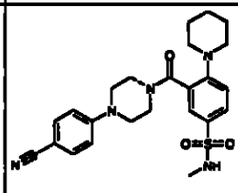
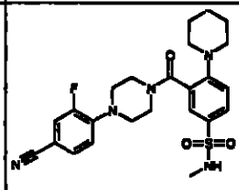
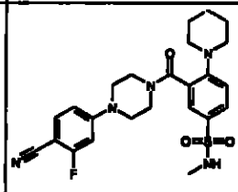
No	Estructura	PM	Nombre sistemático	Materiales de Partida	PM enc. (MH^+)
231		515,5	[4-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-(5-metanosulfanil-2-morfolin-4-il-fenil)-metanona	1-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (ejemplo H) y ácido 5-Metanosulfanil-2-morfolin-4-il-benzoico (ejemplo AG)	516,2
232		515,5	[4-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-(5-metanosulfanil-2-morfolin-4-il-fenil)-metanona	1-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (ejemplo BC) y ácido 5-Metanosulfanil-2-morfolin-4-il-benzoico (ejemplo AG)	516,2
233		453,6	3-[4-(4-Ciano-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-pirrolidin-1-il-bencenosulfonamida	4-Piperazin-1-il-benzonitrilo (comercial) y ácido 5-Metilsulfamoil-2-pirrolidin-1-il-benzoico (ejemplo AC)	454,3

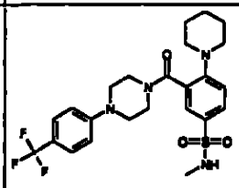
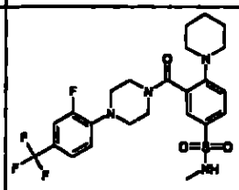
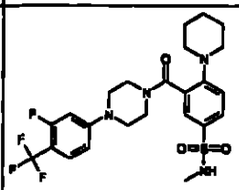
No	Estructura	PM	Nombre sistemático	Materiales de Partida	PM enc. (MH^+)
234		471,6	3-[4-(4-Ciano-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-pirrolidin-1-il-bencenosulfonamida	3-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO9625414) y ácido 5-Metilsulfamoil-2-pirrolidin-1-il-benzoico (ejemplo AC)	472,3
235		514,5	3-[4-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-pirrolidin-1-il-bencenosulfonamida	1-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (ejemplo H) y ácido 5-Metilsulfamoil-2-pirrolidin-1-il-benzoico (ejemplo AC)	515,3
236		514,5	3-[4-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-pirrolidin-1-il-bencenosulfonamida	1-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (ejemplo BC) y ácido 5-Metilsulfamoil-2-pirrolidin-1-il-benzoico (ejemplo AC)	515,3

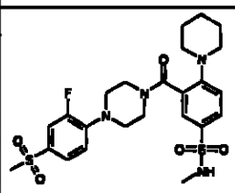
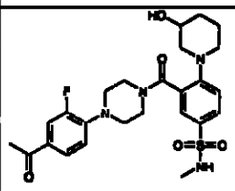
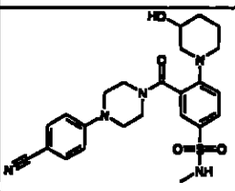
No	Estructura	PM	Nombre sistemático	Materiales de Partida	PM enc. (MH^+)
237		518,6	rac-3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-(3-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-N-metil-bencenosulfonamida	1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (WO9714690) y ácido rac-2-(3-Hidroximetil-pirrolidin-1-il)-5-metilsulfamoil-benzoico (ejemplo BX)	519,3
238		483,6	rac-3-[4-(4-Ciano-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-(3-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-N-metil-bencenosulfonamida	4-Piperazin-1-il-benzonitrilo (comercial) y ácido rac-2-(3-Hidroximetil-pirrolidin-1-il)-5-metilsulfamoil-benzoico (ejemplo BX)	484,3
239		501,6	rac-3-[4-(4-Ciano-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-(3-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-N-metil-bencenosulfonamida	3-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO9625414) y ácido rac-2-(3-Hidroximetil-pirrolidin-1-il)-5-metil-sulfamoil-benzoico (ejemplo BX)	502,3

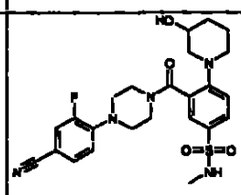
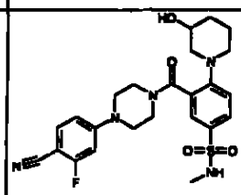
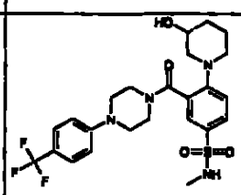
No	Estructura	PM	Nombre sistemático	Materiales de Partida	PM enc. (MH^+)
240		501,579	rac-3-[4-(4-Ciano-3-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-(3-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-N-metil-bencenosulfonamida	2-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO 9808835) y ácido rac-2-(3-Hidroximetil-pirrolidin-1-il)-5-metilsulfamoil-benzoico (ejemplo BX)	502,3
241		526,6	rac-4-(3-Hidroximetil-pirrolidin-1-il)-N-metil-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-bencenosulfonamida	1-(4-Trifluorometil-fenil)-piperazina (comercial) y ácido rac-2-(3-Hidroximetil-pirrolidin-1-il)-5-metilsulfamoil-benzoico (ejemplo BX)	527,3
242		544,6	rac-3-[4-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-(3-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-N-metil-bencenosulfonamida	1-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (ejemplo H) y ácido rac-2-(3-Hidroximetil-pirrolidin-1-il)-5-metilsulfamoil-benzoico (ejemplo BX)	545,3

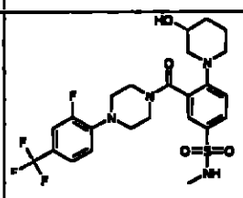
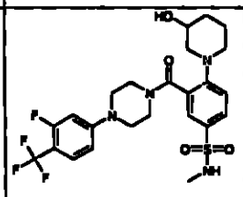
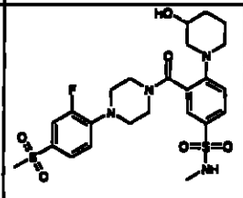
No	Estructura	PM	Nombre sistemático	Materiales de Partida	PM enc. (MH^+)
243		544,6	rac-3-[4-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-(3-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-N-metil-bencenosulfonamida	1-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (ejemplo BC) y ácido rac-2-(3-Hidroximetil-pirrolidin-1-il)-5-metilsulfamoil-benzoico (ejemplo BX)	545,3
244		554,7	rac-3-[4-(2-Fluoro-4-metanosulfanil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-(3-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-N-metil-bencenosulfonamida	1-(2-Fluoro-4-metanosulfanil-fenil)-piperazina (comercial) y ácido rac-2-(3-Hidroximetil-pirrolidin-1-il)-5-metilsulfamoil-benzoico (ejemplo BX)	555,2
245		502,6	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-piperidin-1-il-bencenosulfonamida	1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (WO9714690) y ácido 5-Metilsulfamoil-2-piperidin-1-il-benzoico (ejemplo BY)	503,2

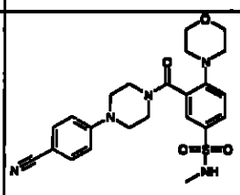
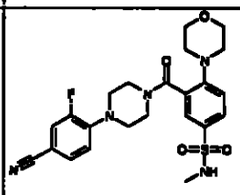
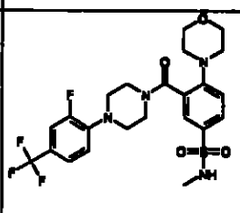
No	Estructura	PM	Nombre sistemático	Materiales de Partida	PM enc. (MH^+)
246		467,6	3-[4-(4-Ciano-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-piperidin-1-il-bencenosulfonamida	4-Piperazin-1-il-benzonitrilo (comercial) y ácido 5-Metilsulfamoil-2-piperidin-1-il-benzoico (ejemplo BY)	468,2
247		485,6	3-[4-(4-Ciano-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-piperidin-1-il-bencenosulfonamida	3-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO9625414) y ácido 5-Metilsulfamoil-2-piperidin-1-il-benzoico (ejemplo BY)	486,3
248		485,58	3-[4-(4-Ciano-3-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-piperidin-1-il-bencenosulfonamida	2-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO 9808835) y ácido 5-Metilsulfamoil-2-piperidin-1-il-benzoico (ejemplo BY)	486,3

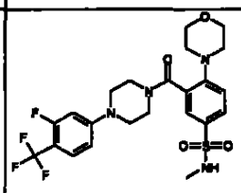
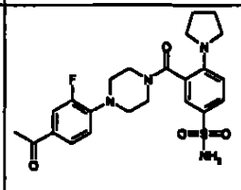
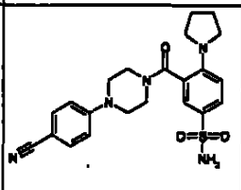
No	Estructura	PM	Nombre sistemático.	Materiales de Partida	PM enc. (MH^+)
249		510,6	N-Metil-4-piperidin-1-il-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-bencenosulfonamida	1-(4-Trifluorometil-fenil)-piperazina (comercial) y ácido 5-Metilsulfamoil-2-piperidin-1-il-benzoico (ejemplo BY)	511,4
250		528,6	3-[4-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-piperidin-1-il-bencenosulfonamida	1-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (ejemplo H) y ácido 5-Metilsulfamoil-2-piperidin-1-il-benzoico (ejemplo BY)	529,2
251		528,6	3-[4-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-piperidin-1-il-bencenosulfonamida	1-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (ejemplo BC) y ácido 5-Metilsulfamoil-2-piperidin-1-il-benzoico (ejemplo BY)	529,2

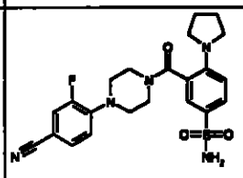
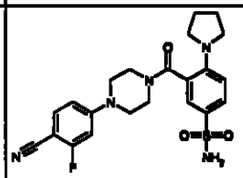
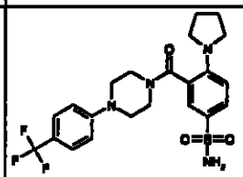
No	Estructura	PM	Nombre sistemático	Materiales de Partida	PM enc. (MH^+)
252		538,7	3-[4-(2-Fluoro-4-metanosulfanil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-piperidin-1-il-benceno-sulfonamida	1-(2-Fluoro-4-metanosulfanil-fenil)-piperazina (comercial) y ácido 5-Metilsulfamoil-2-piperidin-1-il-benzoico (ejemplo BY)	539,3
253		518,6	rac-3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-N-metil-benceno-sulfonamida	1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (WO9714690) y ácido rac-2-(3-Hidroxi-piperidin-1-il)-5-metilsulfamoil-benzoico (ejemplo BZ)	519,3
254		483,6	rac-3-[4-(4-Ciano-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-N-metil-bencenosulfonamida	4-Piperazin-1-il-benzonitrilo (comercial) y ácido rac-2-(3-Hidroxi-piperidin-1-il)-5-metil-sulfamoilbenzoico (ejemplo BZ)	484,3

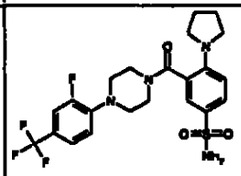
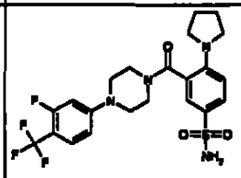
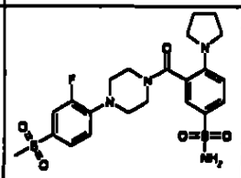
No	Estructura	PM	Nombre sistemático	Materiales de Partida	PM enc. (MH^+)
255		501,6	rac-3-[4-(4-Ciano-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-N-metil-bencenosulfonamida	3-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO9625414) y ácido rac-2-(3-Hidroxi-piperidin-1-il)-5-metilsulfamoil-benzoico (ejemplo BZ)	502,3
256		501,6	rac-3-[4-(4-Ciano-3-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-N-metil-bencenosulfonamida	2-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO 9808835) y ácido rac-2-(3-Hidroxi-piperidin-1-il)-5-metilsulfamoil-benzoico (ejemplo BZ)	502,2
257		526,6	rac-4-(3-Hidroxi-piperidin-1-il)-N-metil-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-bencenosulfonamida	1-(4-Trifluorometil-fenil)-piperazina (comercial) y ácido rac-2-(3-Hidroxi-piperidin-1-il)-5-metilsulfamoil-benzoico (ejemplo BZ)	527,3

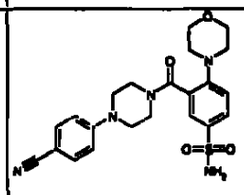
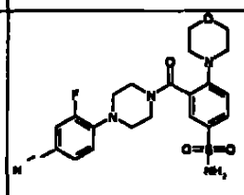
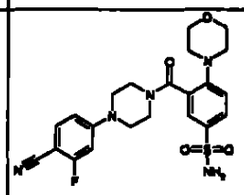
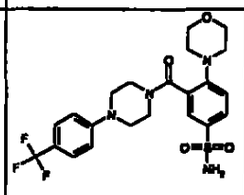
No	Estructura	PM	Nombre sistemático	Materiales de Partida	PM enc. (MH^+)
258		544,6	rac-3-[4-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-N-metil-bencenosulfonamida	1-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (ejemplo H) y ácido rac-2-(3-Hidroxi-piperidin-1-il)-5-metilsulfamoil-benzoico (ejemplo BZ)	545,3
259		544,6	rac-3-[4-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-N-metil-bencenosulfonamida	1-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (ejemplo BC) y ácido rac-2-(3-Hidroxi-piperidin-1-il)-5-metilsulfamoil-benzoico (ejemplo BZ)	545,3
260		554,7	rac-3-[4-(2-Fluoro-4-metanosulfanil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-N-metil-bencenosulfonamida	1-(2-Fluoro-4-metanosulfanil-fenil)-piperazina (comercial) y ácido rac-2-(3-Hidroxi-piperidin-1-il)-5-metilsulfa-moil-benzoico (ejemplo BZ)	555,2

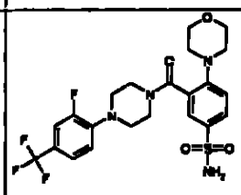
No	Estructura	PM	Nombre sistemático	Materiales de Partida	PM enc. (MH^+)
261		469,6	3-[4-(4-Ciano-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-morfolin-4-il-benceno-sulfonamida	4-Piperazin-1-il-benzonitrilo (comercial) y ácido 5-Metilsulfamoil-2-morfolin-4-il-benzoico (ejemplo AL)	470,2
262		487,6	3-[4-(4-Ciano-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-morfolin-4-il-benceno-sulfonamida	3-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO9625414) y ácido 5-Metilsulfamoil-2-morfolin-4-il-benzoico (ejemplo AL)	488,2
263		530,5	3-[4-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-morfolin-4-il-benceno-sulfonamida	1-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (ejemplo H) y ácido 5-Metilsulfamoil-2-morfolin-4-il-benzoico (ejemplo AL)	531,2

No	Estructura	PM	Nombre sistemático	Materiales de Partida	PM enc. (MH^+)
264		530,5	3-[4-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-morfolin-4-il-bencenosulfonamida	1-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (ejemplo BC) y ácido 5-Metilsulfamoil-2-morfolin-4-il-benzoico (ejemplo AL)	531,2
265		474,6	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-pirrolidin-1-il-bencenosulfonamida	1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (WO9714690) y ácido 2-Pirrolidin-1-il-5-sulfamoil-benzoico (ejemplo CA)	475,2
266		439,5	3-[4-(4-Ciano-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-pirrolidin-1-il-benceno-sulfonamida	4-Piperazin-1-il-benzonitrilo (comercial) y ácido 2-Pirrolidin-1-il-5-sulfamoil-benzoico (ejemplo CA)	440,3

No	Estructura	PM	Nombre sistemático	Materiales de Partida	PM enc. (MH^+)
267		457,5	3-[4-(4-Ciano-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-pirrolidin-1-il-bencenosulfonamida	3-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO9625414) y ácido 2-Pirrolidin-1-il-5-sulfamoil-benzoico (ejemplo CA)	458,3
268		457,6	3-[4-(4-Ciano-3-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-pirrolidin-1-il-bencenosulfonamida	2-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO 9808835) y ácido 2-Pirrolidin-1-il-5-sulfamoil-benzoico (ejemplo CA)	458,3
269		482,5	4-Pirrolidin-1-il-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-bencenosulfonamida	1-(4-Trifluorometil-fenil)-piperazina (comercial) y ácido 2-Pirrolidin-1-il-5-sulfamoil-benzoico (ejemplo CA)	483,2

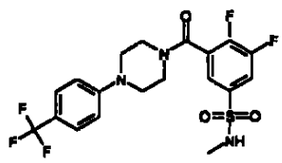
No	Estructura	PM	Nombre sistemático	Materiales de Partida	PM enc. (MH^+)
270		500,5	3-[4-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-pirrolidin-1-il-bencenosulfonamida	1-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (ejemplo H) y ácido 2-Pirrolidin-1-il-5-sulfamoil-benzoico (ejemplo CA)	501,2
271		500,5	3-[4-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-pirrolidin-1-il-bencenosulfonamida	1-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (ejemplo BC) y ácido 2-Pirrolidin-1-il-5-sulfamoil-benzoico (ejemplo CA)	501,2
272		510,6	3-[4-(2-Fluoro-4-metanosulfanil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-pirrolidin-1-il-bencenosulfonamida	1-(2-Fluoro-4-metanosulfanil-fenil)-piperazina (comercial) y ácido 2-Pirrolidin-1-il-5-sulfamoil-benzoico (ejemplo CA)	511,3

No	Estructura	PM	Nombre sistemático	Materiales de Partida	PM enc. (MH^+)
273		455,5	3-[4-(4-Ciano-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-morfolin-4-il-bencenosulfonamida	4-Piperazin-1-il-benzonitrilo (comercial) y ácido 2-Morfolin-4-il-5-sulfamoil-benzoico (ejemplo CB)	456,2
274		473,5	3-[4-(4-Ciano-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-morfolin-4-il-bencenosulfonamida	3-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO9625414) y ácido 2-Morfolin-4-il-5-sulfamoil-benzoico (ejemplo CB)	474,1
275		473,5	3-[4-(4-Ciano-3-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-morfolin-4-il-bencenosulfonamida	2-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO 9808835) y ácido 2-Morfolin-4-il-5-sulfamoil-benzoico (ejemplo CB)	474,2
276		498,5	4-Morfolin-4-il-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-bencenosulfonamida	1-(4-Trifluorometil-fenil)-piperazina (comercial) y ácido 2-Morfolin-4-il-5-sulfamoil-benzoico (ejemplo CB)	499,3

No	Estructura	PM	Nombre sistemático	Materiales de Partida	PM enc. (MH^+)
277		516,5	3-[4-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-morfolin-4-il-bencenosulfonamida	1-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (ejemplo H) y ácido 2-Morfolin-4-il-5-sulfamoil-benzoico (ejemplo CB)	517,2
278	falta imagen	516,5	3-[4-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-morfolin-4-il-bencenosulfonamida	1-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (ejemplo BC) y ácido 2-Morfolin-4-il-5-sulfamoil-benzoico (ejemplo CB)	517,2
279	falta imagen	526,6	3-[4-(2-Fluoro-4-metanosulfanil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-morfolin-4-il-bencenosulfonamida	1-(2-Fluoro-4-metanosulfanil-fenil)-piperazina (comercial) y ácido 2-Morfolin-4-il-5-sulfamoil-benzoico (ejemplo CB)	527,2

Ejemplo CC

3,4-Difluoro-N-metil-5-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-bencenosulfonamida



(a) Ácido 5-clorosulfonil-2,3-difluoro-benzoico

Al ácido 2,3-difluoro-benzoico (3g) se le añadió una solución de ácido clorosulfónico y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Tras este tiempo, la mezcla de reacción se vertió en hielo. El sólido resultante precipitado se filtró entonces y se secó in vacuo para proporcionar el compuesto del título como un sólido gris claro (4,8 g, pf = 109-114°C, MS (EI): 256,0 (M^+) y se usó directamente en el siguiente paso sin más purificación.

(b) Ácido 2,3-Difluoro-5-metilsulfamoil-benzoico

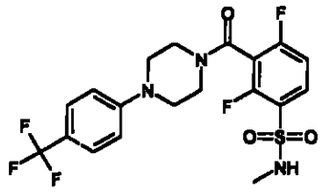
A una solución de ácido 5-clorosulfonil-2,3-difluoro-benzoico (400 mg) en diclorometano (5 mL) a -10°C se añadió una solución de metilamina en etanol (8M). La mezcla de reacción se agitó entonces a -10°C durante 5 minutos y se vertió sobre una solución 1N de NaOH. La fase acuosa se extrajo con dietil éter dos veces y luego se acidificó con una solución concentrada de HCl. La fase acuosa se extrajo entonces 3 veces con una mezcla de diclorometano:etanol (9:1) y la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico y se concentró in vacuo para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón claro (390 mg, mp=191-194°C, MS (m/e): 250,1 (M-H, 100%).

(c) 3,4-Difluoro-N-metil-5-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo BO por reacción de ácido 2,3-Difluoro-5-metilsulfamoil-benzoico y 1-(4-triflurometilfenil) piperazina (ABCR F07741NB, [30459-17-7]) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo amarillo claro. (m/e): 462,1 (M-H, 100%).

Ejemplo CD

2,4-Difluoro-N-metil-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-bencenosulfonamida



El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo CC usando ácido 3-clorosulfonil-2,6-difluoro-benzoico [142576-91-8] para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón claro (m/e): 462,3 (M-H, 100%).

Ejemplo 280

(5-Metanosulfanil-2-tiomorfolin-4-il-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 202 a partir de (2-Cloro-5-metanosulfanil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (ejemplo BO) y tiomorfolina para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. MS (m/e): 514,5 (M+H, 100%).

Ejemplo 281

3-Fluoro-N-metil-4-morfolin-4-il-5-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 202 a partir de 3,4-Difluoro-N-metil-5-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-bencenosulfonamida (ejemplo CC) y morfolina para proporcionar el compuesto del título como una espuma incolora, MS (m/e): 531,1 (M+H, 100%).

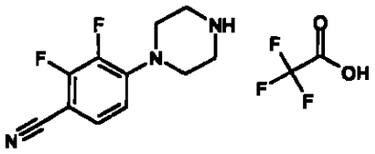
Ejemplo 282

2-Fluoro-N-metil-4-morfolin-4-il-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 202 a partir de 2,4-Difluoro-N-metil-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-bencenosulfonamida (ejemplo CD) y morfolina para proporcionar el compuesto del título como una espuma incolora, MS (m/e): 529,3 (M+H, 100%).

Ejemplo CE

Ácido 2,3-Difluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo- trifluoro-acético



(a) 4-(4-Ciano-2,3-difluoro-fenil)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de *N*-Boc-Piperazina (0,65 g) en DMA (20 mL) se le añadió lentamente una solución de 2,3,4-

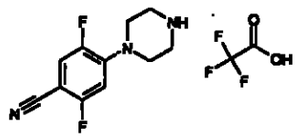
trifluorobenzonitrilo (0,49 g) en DMA (10 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 80°C. Tras este tiempo el solvente se eliminó in vacuo y se purificó por cromatografía en columna (SiO_2) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,76 g).

(b) Ácido 2,3-Difluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo-trifluoro-acético

A una solución de 4-(4-Ciano-2,3-difluoro-fenil)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,72 g) en diclorometano (5 mL) se añadió trifluoroacético ácido y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras este tiempo la mezcla de reacción se concentró in vacuo para proporcionar el compuesto del título (0,63 g). MS (m/e): 224,3 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo CF

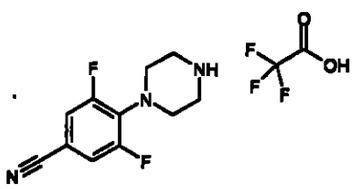
Ácido 2,5-Difluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo-trifluoro-acético



El ejemplo CF se preparó en analogía al Ejemplo CE usando 2,4,5-trifluorobenzonitrilo. MS (m/e): 224,3 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo CG

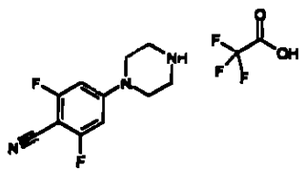
Ácido 3,5-Difluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo trifluoro-acético



El compuesto CG se preparó en analogía al compuesto CE usando 3,4,5-trifluorobenzonitrilo. MS (m/e): 224,1 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo CH

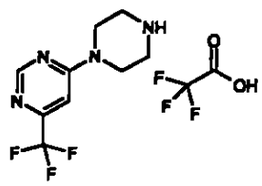
Ácido 2,6-Difluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo trifluoro-acético



El compuesto CH se preparó en analogía al compuesto CE usando 2,4,6-trifluorobenzonitrilo. MS (m/e): 224,1 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo CI

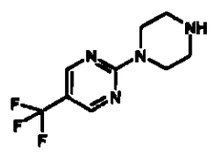
Ácido 4-Piperazin-1-il-6-trifluorometil-pirimidina trifluoro-acético



El compuesto CI se preparó en analogía al compuesto CE usando 4-cloro-6-trifluorometil-pirimidina [37552-81-1]. MS (m/e): 233,1 ($M+H^+$).

Ejemplo CJ

2-Piperazin-1-il-5-trifluorometil-pirimidina



(a) 2-(4-Bencil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-pirimidina

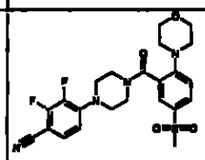
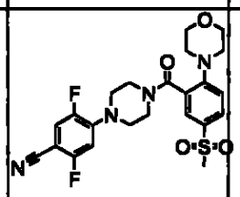
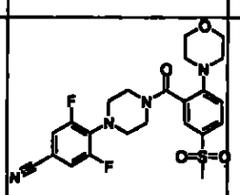
A una solución de cloruro de (3-Dimetilamino-2-trifluorometil-aliliden)-dimetil-amonio ([176214-18-9], 0,60 g) en acetonitrilo (10 mL) se añadió hidrocloruro de 4-Bencil-piperazina-1-carboxamidina ([7773-69-5], 0,66 g) y trietilamina (0,87 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Tras este tiempo la mezcla de reacción se concentró in vacuo y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (0,79 g). MS (m/e): 323,4 ($M+H^+$).

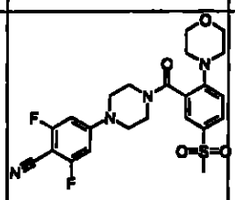
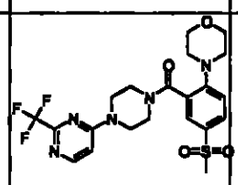
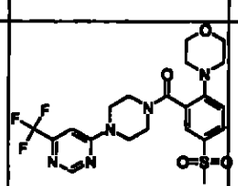
(b) 2-Piperazin-1-il-5-trifluorometil-pirimidina

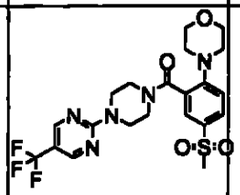
A una solución de 2-(4-Bencil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-pirimidina (0,63 g) en metanol se añadió Paladio-C (Degussa E101N; 5%) y la mezcla de reacción se calentó a 60°C bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, el catalizador se eliminó por filtración y el solvente se eliminó in vacuo para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (0,41 g). MS (m/e): 233,1 ($M+H^+$).

De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 123 se han sintetizado más derivados a partir de los derivados de los ácidos y derivados de piperazina y comprende los Ejemplos 283-289 en la Tabla 3.

Tabla 3

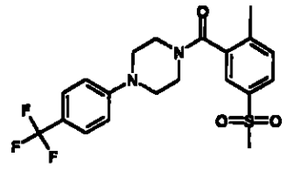
No	Estructura	PM	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM enc. (MH^+)
283		490, 528	2,3-Difluoro-4-[4-(5-metanosul-fanil-2-morfolin-4-il-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo	ácido 2,3-Difluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo-trifluoroacético (compuesto CE) y ácido 5-Metanosulfanil-2-morfolin-4-il-benzoico (ejemplo AG)	491,1
284		490, 528	2,5-Difluoro-4-[4-(5-metanosul-fanil-2-morfolin-4-il-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo	ácido 2,5-Difluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo-trifluoroacético (compuesto CF) y ácido 5-Metanosulfanil-2-morfolin-4-il-benzoico (ejemplo AG)	491,1
285		490, 528	3,5-Difluoro-4-[4-(5-metanosul-fanil-2-morfolin-4-il-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo	ácido 3,5-Difluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo-trifluoroacético (compuesto CG) y ácido 5-Metanosulfanil-2-morfolin-4-il-benzoico (ejemplo AG)	491,1

No	Estructura	PM	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM enc. (MH^+)
286		490, 528	2,6-Difluoro-4-[4-(5-metanosul-fanil-2-morfolin-4-il-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo	ácido 2,6-Difluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo-trifluoroacético (compuesto CH) y ácido 5-Metanosulfanil-2-morfolin-4-il-benzoico (ejemplo AG)	508,4 ($M+NH_4^+$)
287		499, 51	(5-Metanosulfanil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(2-trifluorometil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-metanona	ácido 4-Piperazin-1-il-2-trifluorometil-pirimidina trifluoroacético (WO030249) y ácido 5-Metanosulfanil-2-morfolin-4-il-benzoico (ejemplo AG)	500,4
288		499, 51	(5-Metanosulfanil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(6-trifluorometil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-metanona	ácido 4-Piperazin-1-il-6-trifluorometil-pirimidina trifluoroacético (compuesto CI) y ácido 5-Metanosulfanil-2-morfolin-4-il-benzoico (ejemplo AG)	500,3

No	Estructura	PM	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM enc. (MH^+)
289		499, 511	(5-Metanosulfanil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona	2-Piperazin-1-il-5-trifluorometil-pirimidina (compuesto CJ) y ácido 5-Metanosulfanil-2-morfolin-4-il-benzoico (ejemplo AG)	500,3

Ejemplo CK

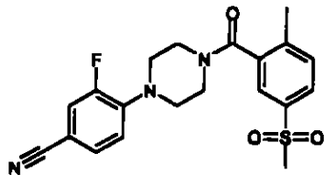
(2-Yodo-5-metanosulfanil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona



El ejemplo CK se preparó en analogía al Ejemplo 123 a partir de ácido 2-yodo-5-metanosulfanil-benzoico (ejemplo BQ) y 1-(4-Trifluorometil-fenil)-piperazina (comercial). MS (m/e): 539,1 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo CL

3-Fluoro-4-[4-(2-yodo-5-metanosulfanil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo

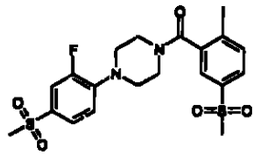


Ejemplo CL se preparó en analogía al Ejemplo 123 a partir de ácido 2-Yodo-5-metanosulfanil-benzoico (ejemplo

BQ) y 3-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO9625414). MS (m/e): 514,0 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo CM

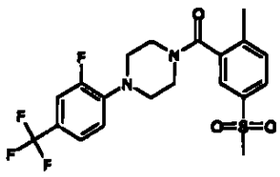
[4-(2-Fluoro-4-metanosulfanil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-yodo-5-metanosulfanil-fenil)-metanona



El ejemplo CM se preparó en analogía al Ejemplo 123 a partir de ácido 2-Yodo-5-metanosulfanil-benzoico (ejemplo BQ) y 1-(2-Fluoro-4-metanosulfanil-fenil)-piperazina (comercial). MS (m/e): 567,0 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo CN

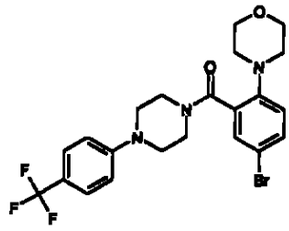
[4-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-yodo-5-metanosulfanil-fenil)-metanona.



El ejemplo CN se preparó en analogía al Ejemplo 123 a partir de ácido 2-Yodo-5-metanosulfanil-benzoico (ejemplo BQ) y 1-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (ejemplo H). MS (m/e): 574,2 ($M+NH_4^+$, 100%).

Ejemplo CR

(5-Bromo-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona



El ejemplo CR se preparó en analogía al Ejemplo 46 a partir de cloruro de 5-Bromo-2-morfolin-4-il-benzoilo (ejemplo BI) y 1-(4-Trifluorometil-fenil)-piperazina (comercial). MS (m/e): 500,1 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 290

(2-Imidazol-1-il-5-metanosulfanil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 199 a partir de (2-Yodo-5-metanosulfanil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (compuesto CK) e imidazol (20%, sólido gris claro , MS (m/e): 479,2 (M+H, 100%)

Ejemplo 291

5-Metanosulfanil-2-(2-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 199 a partir de (2-Yodo-5-metanosulfanil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (compuesto CK) y 2-metil-imidazol (10% de rendimiento, sólido amarillo , MS (m/e): 493,1 (M+H, 100%)

Ejemplo 292

[5-Metanosulfanil-2-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 199 a partir de (2-Yodo-5-metanosulfanil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (compuesto CK) y 4-Metil-1H-

imidazol (32% de rendimiento, sólido blanco , MS (m/e): 493,4 (M+H, 100%)

Ejemplo 293

[[5-(2-Ciclopropil-imidazol-1-il)-2-morfolin-4-il-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 199 a partir de (5-Bromo-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (compuesto CR) y 2-Ciclopropil-1H-imidazol (CAS: 89532-38-7) (16% de rendimiento, sólido blanco , MS (m/e): 526,3(M+H, 100%)

Ejemplo 294

(5-Metanosulfanil-2-pirazol-1-il-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

En un tubo se añadieron sucesivamente (2-Yodo-5-metanosulfanil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (compuesto CK, 0,1 g, 0,19 mmol), pirazol (15 mg, 0,223 mmol), carbonato potásico (51 mg, 0,37 mmol), CuI (7 mg, 0,037 mmol), Trans-1,2-diamino-ciclohexano (9 ul, 0,07 mmol) y dioxano (0,4 ml). La mezcla se calentó bajo argón a 120°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se paró con agua/diclorometano. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el solvente se eliminó al vacío. El aceite crudo se cromatografió sobre gel de sílice: eluyente: heptano/acetato de etilo: 0-5% para proporcionar el compuesto del título como un polvo gris claro (19

mg, 21%), MS (m/e): 479,1 (M+H, 100%)

Ejemplo 295

[5-Metanosulfanil-2-(3-metil-pirazol-1-il)-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 294 a partir de (2-Yodo-5-metanosulfanil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (compuesto CK) y 3-Metil-1H-pirazol (15% de rendimiento, sólido blanco , MS (m/e): 493,5 (M+H, 100%)

Ejemplo 296

[5-Metanosulfanil-2-(4-metil-pirazol-1-il)-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 294 a partir de (2-Yodo-5-metanosulfanil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (compuesto CK) y 4-Metil-1H-pirazol (43 % de rendimiento, sólido blanco , MS (m/e): 493,1 (M+H, 100%)

Ejemplo 297

3-Fluoro-4-{4-[5-metanosulfanil-2-(4-metil-pirazol-1-il)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 294 a partir de 3-Fluoro-4-[4-(2-yodo-5-metanosulfanil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo (compuesto CL) y 4-Metil-1H-pirazol (20% de rendimiento, espuma blanca , MS (m/e): 468,3 (M+H, 100%)

Ejemplo 298

[4-(2-Fluoro-4-metanosulfanil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfanil-2-(4-metil-pirazol-1-il)-fenil]-metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 294 a partir de [4-(2-Fluoro-4-metanosulfanil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-yodo-5-metanosulfanil-fenil)-metanona (compuesto CM) y 4-Metil-1H-pirazol (29% de rendimiento, espuma amarilla, MS (m/e): 521,3(M+H, 100%)

Ejemplo 299

[4-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfanil-2-(4-metil-pirazol-1-il)-fenil]-metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 294 a partir de [4-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-yodo-5-metanosulfanil-fenil)-metanona (compuesto CN) y 4-Metil-1H-pirazol (30% de rendimiento, sólido marrón claro, MS (m/e): 511,2(M+H, 100%)

Ejemplo 300

(5-Metanosulfanil-2-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

En un tubo se añadieron sucesivamente (2-Yodo-5-metanosulfanil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (compuesto CK, 0,1 g, 0,19 mmol), 1,2,4-triazol (11 mg, 0,155 mmol), fosfato potásico (71 mg, 0,326 mmol), CuI (7 mg, 0,037 mmol), (1R,2R)-diaminometilciclohexano (2,3 mg, 0,015 mmol) y DMF (1 ml). La mezcla se calentó bajo argón a 120°C durante 24 horas. La

mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se paró con agua/diclorometano. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el solvente se eliminó al vacío. El aceite crudo se cromatografió sobre gel de sílice: eluyente: heptano/acetato de etilo: 0-100% para proporcionar el compuesto del título como un sólido gris claro (5 mg, 6%), MS (m/e): 480,4 (M+H, 100%)

Ejemplo 301

(2-Ciclobutilamino-5-metanosulfanil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

Una solución de (2-Yodo-5-metanosulfanil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (compuesto CK, 0,05 g, 0,09 mmol) y de ciclobutilamina (0,1 ml) en dimetilacetamida se calentó en un horno microondas (180 deg) durante 10 min antes de ser concentrado al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, 5 g, Heptano/EtOAc 0-50%) para proporcionar el compuesto del título como una espuma blanca (24 mg, 54%). MS (m/e): 482,5 ($M+H^+$, 100%).

Ejemplo 302

[2-(Ciclopropilmetil-amino)-5-metanosulfanil-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 301 a partir de (2-Yodo-5-metanosulfanil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-

piperazin-1-il]-metanona (compuesto CK) y Ciclopropanometilamina (40% de rendimiento, espuma blanca, MS (m/e): 482,5 (M+H, 100%)

Ejemplo 303

(2-Isobutilamino-5-metanosulfanil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 301 a partir de (2-Yodo-5-metanosulfanil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (compuesto CK) y Isobutilamina (49% de rendimiento, espuma blanca apagada, MS (m/e): 484,5 (M+H, 100%)

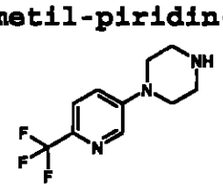
Ejemplo 304

rac-{5-Metanosulfanil-2-[(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amino]-fenil}-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 301 a partir de (2-Yodo-5-metanosulfanil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (compuesto CK) y tetrahidrofurfurilamina (28% de rendimiento, MS (m/e): 512,4 (M+H, 100%)

Ejemplo CO

1-(6-Trifluorometil-piridin-3-il)-piperazina

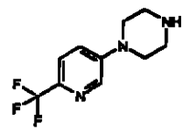


El compuesto se preparó en analogía al Ejemplo H a partir de 5-Bromo-2-trifluorometil-piridina [436799-32-5].

MS (m/e): 232,1 ($M+H^+$, 100%)

Ejemplo CP

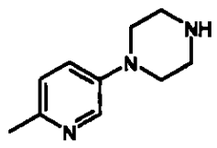
1-(3-Fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina



El compuesto se preparó en analogía al Ejemplo CE a partir de 2,3-Difluoro-5-trifluorometil-piridina (EP0104715). MS (m/e): 250,2 (MH^+, 100%)

Ejemplo CQ

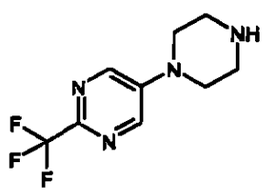
1-(6-Metil-piridin-3-il)-piperazina



El compuesto se preparó en analogía al Ejemplo H a partir de 5-Bromo-2-metill-piridina (comercial). MS (m/e): 178,1 ($M+H^+$, 100%)

Ejemplo CS

5-Piperazin-1-il-2-trifluorometil-pirimidina



(a) 5-Cloro-2-trifluorometil-pirimidina

A una solución de 38 mmol trifluoroacetamidina en 70 ml de acetonitrilo se añadió 37,92 mmol de hexafluorofosfato de ((Z)-2-Cloro-3-dimetilamino-aliliden)-dimetil-amonio (CAS: 291756-76-8) seguido por 45,5 mmol de trietilamina. La solución amarilla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, luego se vertió sobre agua y se extrajo 3 veces

con éter. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y destilaron a 760 mm Hg para proporcionar el compuesto del título. MS (m/e): 182,2 (M^+, 100%)

(b) 4-(2-Trifluorometil-pirimidin-5-il)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

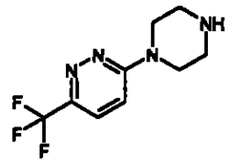
Se añadió 0,26 mmol de 5-Cloro-2-trifluorometil-pirimidina a 0,26 mmol piperazina-1-carboxilato de terc-butilo en 1,5 ml de dimetilacetamida y la mezcla de reacción se agitó a 150°C durante 10 min. en un horno microondas. Tras este tiempo la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó entonces por cromatografía en columna (SiO_2, Heptano/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título. MS (m/e): 333,2 ($M+H^+$, 100%)

(c) 5-Piperazin-1-il-2-trifluorometil-pirimidina

El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo H a partir de 4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo MS (m/e): 233,0 ($M+H^+$, 100%)

Ejemplo CT

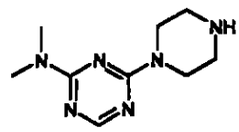
3-Piperazin-1-il-6-trifluorometil-piridazina



El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo CS (b-c) a partir de 3-Cloro-6-trifluorometil-piridazina (CAS: 258506-68-2). MS (m/e): 233,0 ($M+H^+$, 100%)

Ejemplo CU

Dimetil-(4-piperazin-1-il-[1,3,5]triazin-2-il)-amina



(a) 4-(4-Cloro-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

Una solución de 11 mmol de 2,4-diclorotriazina (WO 02/083654) en 20 ml de acetonitrilo se enfrió y trató con 11 mmol de trietilamina y 11 mmol de N-BOC-piperazina. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 0° C luego durante 2 horas a temperatura ambiente. La adición de 100 ml de salmuera y la extracción con acetato de etilo proporcionó el producto bruto que se purificó a través de la trituración en acetato de etilo. MS (m/e): 300,3 (MH^+, 100%)

(b) 4-(4-Dimetilamino-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

Una solución de 2 mmol de 4-(4-Cloro-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo en 15 ml de dimetilamina 2M en metanol se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La concentración y purificación por cromatografía (SiO_2; acetato de etilo/ ciclohexano 1:1) proporcionó el compuesto del título como un sólido incoloro. MS (m/e): 309,1 (MH^+, 100%)

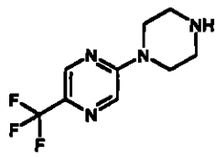
(c) Dimetil-(4-piperazin-1-il-[1,3,5]triazin-2-il)-amina

Una solución de 1 mmol de 4-(4-Dimetilamino-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo en 10 ml de diclorometano se enfrió y trató con 14 mmol de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se

calentó a 40° C durante 30 min. Tras enfriar, se añadió 50 ml de hidróxido sódico acuoso 2M. La fase orgánica se separó, se secó y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillento. MS (m/e): 267,0 ($M+CH_3COO^-$, 100%)

Ejemplo CV

5'-Trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo



(a) 2-Bromo-5-trifluorometil-pirazina

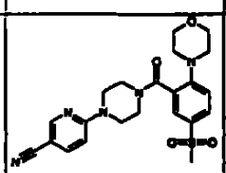
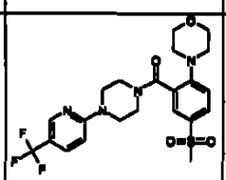
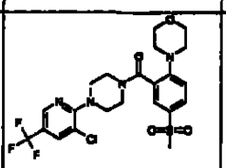
A una suspensión de 0,423 mmol de bromuro de cobre (II) en THF (1 ml) se añadió por goteo 0,51 mmol de terc-butilnitrito a 0°C en 2 minutos. 0,37 mmol de 5-Trifluorometil-pirazin-2-ilamina (CAS: 69816-38-2; WO9518097) en solución en THF (0,5 ml) se añadió por goteo en 5 minutos a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora, a temperatura ambiente durante 21 horas y se paró con agua. La fase acuosa se extrajo con éter. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron y concentraron a presión atmosférica. El residuo se purificó entonces por cromatografía en columna (SiO_2, éter) para proporcionar el compuesto del título.

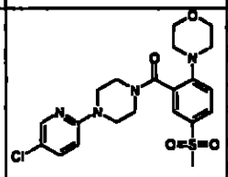
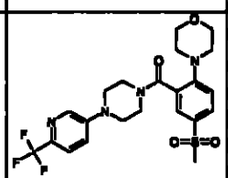
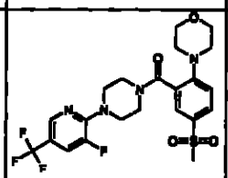
(b) 5'-Trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo

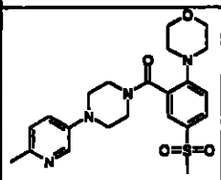
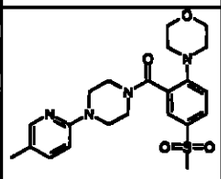
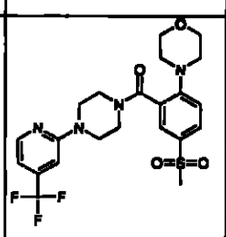
El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo CS (b-c) a partir de 2-Bromo-5-trifluorometil-pirazina MS (m/e): 233,0 ($M+H^+$, 100%)

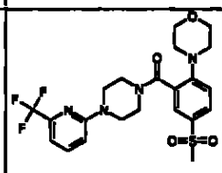
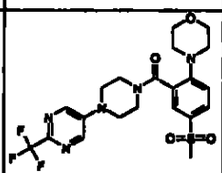
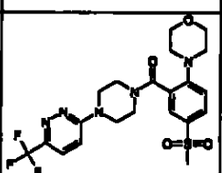
De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 123 más derivados se han sintetizado a partir de derivados del ácido y derivados de piperazina y comprende los Ejemplos 305-318 en la Tabla 4.

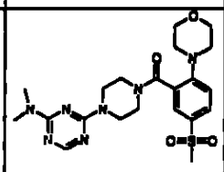
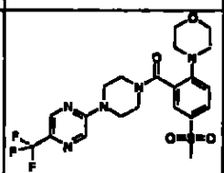
Tabla 4

No.	Estructura	PM	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM enc (MH^+)
305		455,536	6-[4-(5-Metanosulfanil-2-morfolin-4-il-benzoil)-piperazin-1-il]-nicotinonitrilo	6-Piperazin-1-il-ni-cotinonitrilo (comercial) y ácido 5-Metanosulfanil-2-morfolin-4-il-benzoico (ejemplo AG)	456,5
306		498,523	(5-Metanosulfanil-2-morfo-lin-4-il-fenil)-[4-(5-trifluoro-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona	1-(5-Trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina (comercial) y ácido 5-Metanosulfanil-2-morfolin-4-il-benzoico (ejemplo AG)	499,3
307		532,968	[4-(3-Cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(5-metanosulfanil-2-morfolin-4-il-fenil)-metanona	1-(3-Cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina (comercial) y ácido 5-Metanosulfanil-2-morfolin-4-il-benzoico (ejemplo AG)	533,4

No.	Estructura	PM	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM enc (MH^+)
308		464,971	[4-(5-Cloro-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(5-metanosulfanil-2-morfolin-4-il-fenil)-metanona	1-(5-Cloro-piridin-2-il)-piperazina (WO01062751) y ácido 5-Metanosulfanil-2-morfolin-4-il-benzoico (ejemplo AG)	465,4
309		498,523	(5-Metanosulfanil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(6-trifluoro-metil-piridin-3-il)-piperazin-1-il]-metanona	1-(6-Trifluoro-metil-piridin-3-il)-piperazina (compuesto CO) y ácido 5-Metanosulfanil-2-morfolin-4-il-benzoico (ejemplo AG)	499,4
310		516,513	[4-(3-Fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(5-metanosulfanil-2-morfolin-4-il-fenil)-metanona	1-(3-Fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina (compuesto CP) y ácido 5-Metanosulfanil-2-morfolin-4-il-benzoico (ejemplo AG)	516,9

No.	Estructura	PM	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM enc (MH^+)
311		444,553	(5-Metanosulfanil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(6-metil-piridin-3-il)-piperazin-1-il]-metanona	1-(6-Metil-piridin-3-il)-piperazina (compuesto CQ) y ácido 5-Metanosulfanil-2-morfolin-4-il-benzoico (ejemplo AG)	445,4
312		444,553	(5-Metanosulfanil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(5-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona	1-(5-Metil-piridin-2-il)-piperazina (WO03032996) y ácido 5-Metanosulfanil-2-morfolin-4-il-benzoico (ejemplo AG)	445,1
313		498,523	(5-Metanosulfanil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(4-trifluoro-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona	1-(4-Trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina (WO02002529) y ácido 5-Metanosulfanil-2-morfolin-4-il-benzoico (ejemplo AG)	499,1

No.	Estructura	PM	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM enc (MH^+)
314		498,523	(5-Metanosulfanil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona	1-(6-Trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina (EP 462638) y ácido 5-Metanosulfanil-2-morfolin-4-il-benzoico (ejemplo AG)	499,1
315		499,511	(5-Metanosulfanil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-piperazin-1-il]-metanona	5-Piperazin-1-il-2-trifluorometil-pirimidina (compuesto CS) y ácido 5-Metanosulfanil-2-morfolin-4-il-benzoico (ejemplo AG)	500,0
316		499,511	(5-Metanosulfanil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(6-trifluorometil-piridazin-3-il)-piperazin-1-il]-metanona	3-Piperazin-1-il-6-trifluorometil-piridazina (compuesto CT) y ácido 5-Metanosulfanil-2-morfolin-4-il-benzoico (ejemplo AG)	500,4

No.	Estructura	PM	Nombre sistemático	Materiales de partida	PM enc (MH^+)
317		475,571	[4-(4-Dimetilamino-[1,3,5]-triazin-2-il)-piperazin-1-il]-(5-metanosulfanil-2-morfolin-4-il-fenil)-metanona	Dimetil-(4-piperazin-1-il-[1,3,5] triazin-2-il)-amina (compuesto CU) y ácido 5-Metanosulfanil-2-morfolin-4-il-benzoico (ejemplo AG)	476,1
318		499,511	(5-Metanosulfanil-2-morfolin-4-il-fenil)-(5'-trifluorometil-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il)-metanona	5'-Trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil (compuesto CV) y ácido 5-Metanosulfanil-2-morfolin-4-il-benzoico (ejemplo AG)	500,4

Formulación de comprimidos (Granulación húmeda)

Objeto	Ingredientes	mg/comprimido			
		5 mg	25 mg	100mg	500 mg
1.	Compuesto de fórmula I	5	25	100	500
2.	Lactosa Anhidra DTG	125	105	30	150
3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4.	Celulosa Microcristalina	30	30	30	150
5.	Estearato Magnésico	1	1	1	1
	Total	167	167	167	831

Proceso de Manufactura

1. Mezclar los objetos 1, 2, 3 y 4 y granular con agua purificada.

2. Secar los gránulos a 50°C.

3. Pasar los gránulos a través de un equipo de molienda adecuado.

4. Añadir el objeto 5 y mezclar durante tres minutos; comprimir en una prensa adecuada.

Formulación de Cápsulas

Objeto	Ingredientes	mg/cápsula			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	Compuesto de fórmula I	5	25	100	500
2.	Lactosa Hidratada	159	123	148	---
3.	Almidón de maíz	25	35	40	70
4.	Talco	10	15	10	25
5.	Estearato Magnésico	1	2	2	5
	Total	200	200	300	600

Proceso de Manufactura

1. Mezclar los objetos 1, 2 y 3 en un mezclador adecuado durante 30 minutos.

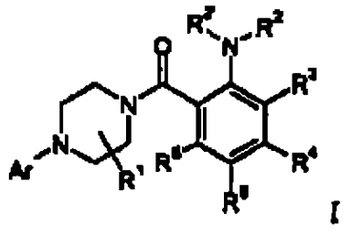
2. Añadir los objetos 4 y 5 y mezclar durante 3 minutos.

3. Rellenar en una cápsula adecuada.

351

Reivindicaciones

1. Un compuesto de formula



I

en donde

Ar es arilo sin sustituir o sustituido, o heteroarilo de 6 miembros con la excepción de fenilo sin sustituir, conteniendo uno, dos o tres átomos de nitrógeno, y en donde el arilo y los grupos heteroarilo están sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en hidroxilo, halógeno, NO_2, CN, (C_1-C_6)-alquilo, (C_1-C_6)-alquilo sustituido por halógeno, (C_1-C_6)-alcoxilo, (C_1-C_6)-alcoxilo sustituido por halógeno, NR^7R^8, $C(O)R^9$ o SO_2R^{10};

R^1 es hidrógeno o (C_1-C_6)-alquilo;

R^2 y $R^{2'}$ son independientemente el uno del otro hidrógeno, $(CR_2)_n$-hidroxilo para que R sea hidrógeno o (C_1-C_6)-alquilo, o son (C_1-C_6)-alquilo, (C_2-C_6)-alquenilo, (C_1-C_6)-alquilo sustituido por halógeno, $(CH_2)_n-(C_3-C_6)$-cicloalquilo, $(CH_2)_n$-heterocicloalquilo,

3.10

$(CH_2)_n$-O-$(C_1$-$C_6)$-alquilo o $(CH_2)_n$-arilo o

R^2 y $R^{2'}$ forman juntamente con el átomo de N al que están unidos un anillo heterocicloalquilo, opcionalmente conteniendo además del átomo de N otro heteroátomo más, seleccionados del grupo consistente de N, S u O, cuyos anillos están sin sustituir o sustituidos por $(CH_2)_n$-hidroxilo, $(C_1$-$C_6)$-alquilo, $(C_1$-$C_6)$-alcoxilo, $(CH_2)_n$-O-$(C_1$-$C_6)$-alquilo, o forman juntamente con el átomo N un grupo heteroarilo de 5 miembros, opcionalmente conteniendo además del átomo de N uno, dos o tres átomos adicionales de nitrógeno y en donde el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido por $(C_1$-$C_6)$-alquilo;

R^3, R^4 y R^6 son independientemente el uno del otro hidrógeno, halógeno, $(C_1$-$C_6)$-alquilo o $(C_1$-$C_6)$-alcoxilo;

R^5 es NO_2, CN, $C(O)R^9$, S-$(C_1$-$C_6)$-alquilo, SO_2R^{10} o es $NR^{11}R^{12}$;

R^7 y R^8 son independientemente el uno del otro hidrógeno, $(CH_2)_n$-$(C_3$-$C_6)$-cicloalquilo o $(C_1$-$C_6)$-alquilo, o forman juntamente con el átomo N al que están unidos un anillo heterocicloalquilo, opcionalmente conteniendo además del átomo N otro heteroátomo más, seleccionados del grupo consistente en N, S, u O;

R^9 es hidroxilo, (C_1-C_6)-alquilo, (C_3-C_6)-cicloalquilo, (C_1-C_6)-alcoxilo o NR^7R^8;

R^{10} es (C_1-C_6)-alquilo, $(CH_2)_n-(C_3-C_6)$-cicloalquilo o NR^7R^8;

R^{11} y R^{12} son independientemente el uno del otro hidrógeno, $C(O)-(C_1-C_6)$-alquilo, $SO_2-(C_1-C_6)$-alquilo, o forman juntamente con el átomo N un grupo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente conteniendo además del átomo N uno, dos o tres átomos de nitrógeno y en donde el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido por halógeno, (C_1-C_6)-alquilo o $(CH_2)_n(C_3-C_6)$-cicloalquilo;

n es 0, 1 o 2;

y a sales de adición ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos,

con la condición que

1-(4-metoxifenil)-4-([2-(4-metil-1-piperazinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,
1-(4-metoxifenil)-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,
1-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-4-[2-nitro-4-(trifluorometil)fenil]-piperazina,
1-(4-metoxifenil)-4-[5-nitro-2-(1-pirrolidinil)benzoil]-piperazina,

1-[2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]-5-nitrobenzoil]-4-(4-metoxifenil)-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-piperidinil)benzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-pirrolidinil)benzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-piperidinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-piperazinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

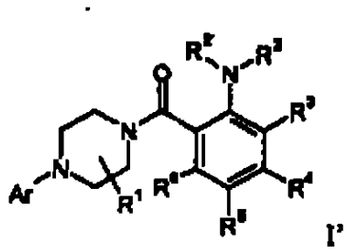
1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[5-[[metil(fenilmetil)amino]sulfonil]-2-(4-morfolinil)benzoil]-4-(4-nitrofenil)-piperazina, y

1-(4-acetil-2-fluorofenil)-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

se excluyen.

3. Unos compuestos de formula



I'

en donde

Ar es arilo sin sustituir o sustituido, o heteroarilo de 6 miembros con la excepción de fenilo sin sustituir, conteniendo uno, dos o tres átomos de nitrógeno, y en donde el arilo y los grupos heteroarilo están sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en hidroxilo, halógeno, NO_2, CN, (C_1-C_6)-alquilo, (C_1-C_6)-alquilo sustituido por halógeno, (C_1-C_6)-alcoxilo, (C_1-C_6)-alcoxilo sustituido por halógeno, NR^7R^8, $C(O)R^9$ o SO_2R^{10};

R^1 es hidrógeno o (C_1-C_6)-alquilo;

R^2 y $R^{2'}$ son independientemente el uno del otro hidrógeno, hidroxilo (C_1-C_6)-alquilo, (C_2-C_6)-alquenilo, (C_2-C_6)-alquilo sustituido por halógeno, (C_3-C_6)-cicloalquilo, heterocicloalquilo, (C_1-C_6)-alquilo-(C_3-C_6)-cicloalquilo, (C_1-C_6)-alquilo-heterocicloalquilo, (C_1-C_6)-alquilo-$C(O)$-R^9, (C_1-C_6)-alquilo-CN, (C_2-C_6)-alquilo-O-R^{13}, (C_2-C_6)-alquilo-NR^7R^8, arilo o heteroarilo de seis miembros conteniendo uno, dos o tres átomos de nitrógeno, (C_1-C_6)-alquil-arilo o (C_1-C_6)-alquilo heteroarilo de 5 o 6 miembros conteniendo uno, dos o tres heteroátomos, seleccionados del grupo consistente en oxígeno, azufre o nitrógeno, en donde arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en hidroxilo, halógeno, (C_1-C_6)-alquilo o (C_1-C_6)-alcoxilo; o R^2 y $R^{2'}$ forman juntamente con el átomo N al que están

unidos un anillo heterocicloalquilo, opcionalmente conteniendo además del átomo N otro heteroátomo más, seleccionados del grupo consistente en N, S u O, cuyos anillos están sin sustituir o sustituidos por hidroxilo, (C_1-C_6)-alquilo, (C_1-C_6)-alcoxilo, (C_1-C_6)-alquilo-O-R^{13}, o forman juntamente con el átomo N un grupo heteroarilo de 5 miembros, opcionalmente conteniendo además del átomo N uno, dos o tres átomos adicionales de nitrógeno y en donde el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido por halógeno, (C_1-C_6)-alquilo, (C_1-C_6)-alquilo sustituido por halógeno o (C_3-C_6)-cicloalquilo;

R^3, R^4 y R^6 son independientemente el uno del otro hidrógeno, hidroxilo, halógeno, CN, (C_1-C_6)-alquilo, (C_1-C_6)-alcoxilo o NR^7R^8;

R^5 es NO_2, CN, $C(O)R^9$, S-(C_1-C_6)-alquilo, SO_2R^{10} o es $NR^{11}R^{12}$;

R^7 y R^8 son independientemente el uno del otro hidrógeno, (C_1-C_6)-alquilo-(C_3-C_6)-cicloalquilo, (C_1-C_6)-alquilo, (C_3-C_6)-cicloalquilo, o forman juntamente con el átomo N al que están unidos un anillo heterocicloalquilo, opcionalmente conteniendo además del átomo N otro heteroátomo más, seleccionado del grupo consistente en N, S, u O;

357

R^9 es hidroxilo, (C_1-C_6)-alquilo, (C_3-C_6)-cicloalquilo, (C_1-C_6)-alcoxilo o NR^7R^8;

R^{10} es (C_1-C_6)-alquilo, (C_3-C_6)-cicloalquilo, (C_1-C_6)-alquil-(C_3-C_6)-cicloalquilo o NR^7R^8;

R^{11} y R^{12} son independientemente el uno del otro hidrógeno, $C(O)-(C_1-C_6)$-alquilo, $SO_2-(C_1-C_6)$-alquilo, o forman juntamente con el átomo N un grupo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente conteniendo además del átomo N uno, dos o tres átomos de nitrógeno y en donde el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido por halógeno, (C_1-C_6)-alquilo, (C_1-C_6)-alquilo sustituido por halógeno o (C_3-C_6)-cicloalquilo;

R^{13} es hidrógeno, (C_1-C_6)-alquilo o (C_3-C_6)-cicloalquilo;

y a sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de las mismas,

con la condición que

1-[2-[[2-(dietilamino)etil]amino-5-nitrobenzoil]-4-(metoxifenil)-piperazina,
1-(4-metoxifenil)-4-[2-(4-metil-1-piperazinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,
1-(4-metoxifenil)-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

360

1-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-4-[2-nitro-4-(trifluorometil)fenil]-piperazina,

1-(4-metoxifenil)-4-[5-nitro-2-(1-pirrolidinil)benzoil]-piperazina,

1-[2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]-5-nitrobenzoil]-4-(4-metoxifenil)-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-piperidinil)benzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-pirrolidinil)benzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-piperidinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-piperazinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

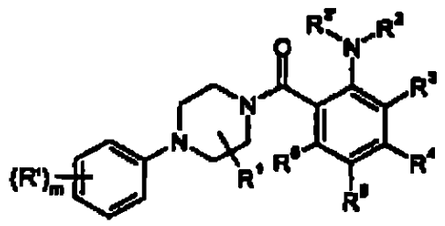
1-[5-[[metil(fenilmetil)amino]sulfonil]-2-(4-morfolinil)benzoil]-4-(4-nitrofenil)-piperazina, y

1-(4-acetil-2-fluorofenil)-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

se excluyen.

3. Un compuesto de formula I-1 de acuerdo con la reivindicación 1

359



I-1

en donde

R' es hidroxilo, halógeno, NO_2, CN, (C_1-C_6)-alquilo, (C_1-C_6)-alquilo sustituido por halógeno, (C_1-C_6)-alcoxilo, (C_1-C_6)-alcoxilo sustituido por halógeno, NR^7R^8, $C(O)R^9$ o SO_2R^{10};

m es 1, 2 o 3;

R^1 es hidrógeno o (C_1-C_6)-alquilo;

R^2 y $R^{2'}$ son independientemente el uno del otro hidrógeno, $(CR_2)_n$-hidroxilo para que R sea hidrógeno o (C_1-C_6)-alquilo, o son (C_1-C_6)-alquilo, (C_2-C_6)-alquenilo, (C_1-C_6)-alquilo sustituido por halógeno, $(CH_2)_n$-(C_3-C_6)-cicloalquilo, $(CH_2)_n$-heterocicloalquilo, $(CH_2)_n$-O-(C_1-C_6)-alquilo o $(CH_2)_n$-arilo;

R^3, R^4 y R^6 son independientemente el uno del otro hidrógeno, halógeno, (C_1-C_6)-alquilo o (C_1-C_6)-alcoxilo;

R^5 es NO_2, CN, $C(O)R^9$, S-(C_1-C_6)-alquilo, SO_2R^{10} o es $NR^{11}R^{12}$;

362

R^7 y R^8 son independientemente el uno del otro hidrógeno, $(CH_2)_n$-$(C_3$-$C_6)$-cicloalquilo o $(C_1$-$C_6)$-alquilo, o forman juntamente con el átomo N al que están unidos un anillo heterocicloalquilo, opcionalmente conteniendo además del átomo N otro heteroátomo más, seleccionados del grupo consistente en N, S, u O;

R^9 es hidroxilo, $(C_1$-$C_6)$-alquilo, $(C_3$-$C_6)$-cicloalquilo, $(C_1$-$C_6)$-alcoxilo o NR^7R^8;

R^{10} es $(C_1$-$C_6)$-alquilo, $(CH_2)_n$-$(C_3$-$C_6)$-cicloalquilo o NR^7R^8;

R^{11} y R^{12} son independientemente el uno del otro hidrógeno, $C(O)$-$(C_1$-$C_6)$-alquilo, SO_2-$(C_1$-$C_6)$-alquilo, o forman juntamente con el átomo N un grupo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente conteniendo además del átomo N uno, dos o tres átomos de nitrógeno y en donde el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido por halógeno, $(C_1$-$C_6)$-alquilo o $(CH_2)_n(C_3$-$C_6)$-cicloalquilo;

n es 0, 1 o 2;

y a sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los mismos.

4. Un compuesto de formula I-1 de acuerdo con la reivindicación 3, cuyos compuestos son:

1-(4-{4-[2-(ciclopropilmetil-amino)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-3-fluoro-fenil)-etanona,

1-{4-[4-(2-ciclohexilamino-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil)-etanona,

1-{4-[4-(2-dietilamino-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil)-etanona,

1-{3-fluoro-4-[4-(2-isobutilamino-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil)-etanona,

1-{4-[4-(2-ciclobutilamino-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil)-etanona,

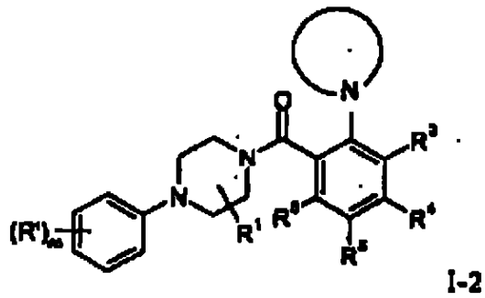
1-{4-[4-(2-ciclobutilamino-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil)-etanona,

1-{4-[4-(2-ciclopentilamino-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil)-etanona, o

1-(4-{4-[2-(alil-metil-amino)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-3-fluoro-fenil)-etanona.

5. Un compuesto de formula I-2 de acuerdo con la reivindicación 1

362



I-2

en donde

R' es hidroxilo, halógeno, NO_2, CN, (C_1-C_6)-alquilo, (C_1-C_6)-alquilo sustituido por halógeno, (C_1-C_6)-alcoxilo, (C_1-C_6)-alcoxilo sustituido por halógeno, NR^7R^8, $C(O)R^9$ o SO_2R^{10};

m es 0, 1, 2 o 3;

R^1 es hidrógeno o (C_1-C_6)-alquilo;



es un anillo heterocicloalquilo, opcionalmente conteniendo además del átomo N otro heteroátomo más, seleccionados del grupo consistente de N, S u O, cuyos anillos están sin sustituir o sustituidos por $(CH_2)_n$-hidroxilo, (C_1-C_6)-alquilo, (C_1-C_6)-alcoxilo, $(CH_2)_n$-O-(C_1-C_6)-alquilo, o forman juntamente con el átomo de N un grupo heteroarilo de 5 miembros, opcionalmente conteniendo además del átomo N uno, dos o tres átomos

365

adicionales de nitrógeno y en donde el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido por (C_1-C_6)-alquilo;

R^3, R^4 y R^6 son independientemente el uno del otro hidrógeno, halógeno, (C_1-C_6)-alquilo o (C_1-C_6)-alcoxilo;

R^5 es NO_2, CN, $C(O)R^9$, $S-(C_1-C_6)$-alquilo, SO_2R^{10} o es $NR^{11}R^{12}$;

R^7 y R^8 son independientemente el uno del otro hidrógeno, $(CH_2)_n-(C_3-C_6)$-cicloalquilo o (C_1-C_6)-alquilo, o forman juntamente con el átomo N al que están unidos un anillo heterocicloalquilo, opcionalmente conteniendo además del átomo N otro heteroátomo más, seleccionados del grupo consistente en N, S, u O;

R^9 es hidroxilo, (C_1-C_6)-alquilo, (C_3-C_6)-cicloalquilo, (C_1-C_6)-alcoxilo o NR^7R^8;

R^{10} es (C_1-C_6)-alquilo, $(CH_2)_n-(C_3-C_6)$-cicloalquilo o NR^7R^8;

R^{11} y R^{12} son independientemente el uno del otro hidrógeno, $C(O)-(C_1-C_6)$-alquilo, $SO_2-(C_1-C_6)$-alquilo, o forman juntamente con el átomo N un grupo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente conteniendo además del átomo N uno, dos o tres átomos de nitrógeno y en donde el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido por halógeno, (C_1-C_6)-alquilo o $(CH_2)_n(C_3-C_6)$-cicloalquilo;

n es 0, 1 o 2;

y a sales de adición ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

6. Un compuesto de formula I-2 de acuerdo con la reivindicación 5, cuyos compuestos son

1-{4-[4-(2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil)-etanona,

1-{3-fluoro-4-[4-(5-nitro-2-pirrolidin-1-il-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona,

1-{3-fluoro-4-[4-(5-nitro-2-piperidin-1-il-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil)-etanona,

1-{4-[4-(2-azepan-1-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil)-etanona,

1-(3-fluoro-4-{4-[2-(2-metil-piperidin-1-il)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona,

1-(3-fluoro-4-{4-[2-(4-metil-piperidin-1-il)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona,

1-(3-fluoro-4-{4-[2-(3-metil-piperidin-1-il)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona,

1-(3-fluoro-4-{4-[2-(2-metil-piperidin-1-il)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona,

1-(4-{4-[2-(2,5-dihidro-pirrol-1-il)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-3-fluoro-fenil)-etanona,

1-{3-fluoro-4-[4-(5-nitro-2-tiomorfolin-4-il-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona,

1-(3-fluoro-4-{4-[2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona,

1-{4-[4-(2-azepan-1-il-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona,

1-{3-fluoro-4-[4-(5-metanosulfonil-2-pirrolidin-1-il-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil)-etanona,

N-metil-4-pirrolidin-1-il-3-4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-carbonil]-bencenosulfonamida,

N-metil-4-morfolin-4-il-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-carbonil]-bencenosulfonamida,

3-[4-(4-acetil-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il-carbonil]-N-metil-4-pirrolidin-1-il-3- bencenosulfonamida,

1-(3-fluoro-4-{4-[2-(3-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona,

2-[4-(2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-5-trifluorometil-benzonitrilo,

3-fluoro-4-[4-(5-metanosulfonil-2-piperidin-1-il-benzoil)-piperazin-1-il]- benzonitrilo,

2-fluoro-4-[4-(5-metanosulfonil-2-piperidin-1-il-benzoil)-piperazin-1-il]- benzonitrilo,

[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-(5-metanosulfonil-2-piperidin-1-il-fenil)-metanona,

[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-(5-metanosulfonil-2-piperidin-1-il-fenil)-metanona,

3-[4-(4-ciano-fenil)-piperazin-1-carbonil]-N-metil-4-pirrolidin-1-il-bencenosulfonamida,

3-[4-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-carbonil]-N-metil-4-pirrolidin-1-il-bencenosulfonamida,

3-[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-carbonil]-N-metil-4-pirrolidin-1-il-bencenosulfonamida,

3-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-carbonil]-N-metil-4-pirrolidin-1-il-bencenosulfonamida,

3-[4-(4-acetil-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-carbonil]-N-metil-4-piperidin-1-il-bencenosulfonamida,

3-[4-(4-ciano-fenil)-piperazin-1-carbonil]-N-metil-4-piperidin-1-il-bencenosulfonamida,

3-[4-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-carbonil]-N-metil-4-piperidin-1-il-bencenosulfonamida,

3-[4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-piperazin-1-carbonil]-N-metil-4-piperidin-1-il-bencenosulfonamida,

N-metil-4-piperidin-1-il-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-carbonil]- bencenosulfonamida,

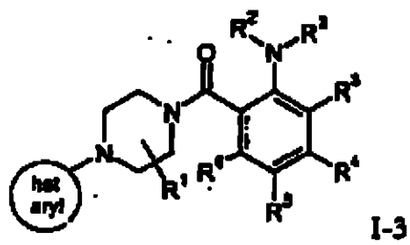
3-[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-carbonil]-N-metil-4-piperidin-1-il-bencenosulfonamida,

3-[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-carbonil]-N-metil-4-piperidin-1-il-bencenosulfonamida,

3-[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-carbonil]-N-metil-4-morfolin-1-il-bencenosulfonamida, o

3-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-carbonil]-N-metil-4-morfolin-1-il-bencenosulfonamida.

7. Un compuesto de formula I-3 de acuerdo con la reivindicación 1



I-3

Hetarilo es un heteroarilo de 6 miembros, conteniendo uno, dos o tres átomo de nitrógeno, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en hidroxilo, halógeno, NO_2, CN, (C_1-C_6)-alquilo, (C_1-C_6)-alquilo sustituido por halógeno, (C_1-C_6)-alcoxilo, (C_1-C_6)-alcoxilo sustituido por halógeno, NR^7R^8, $C(O)R^9$ o SO_2R^{10};

R^1 es hidrógeno o (C_1-C_6)-alquilo;

R^2 y $R^{2'}$ son independiente el uno del otro hidrógeno, $(CH_2)_n$-hidroxilo para que R sea hidrógeno o (C_1-C_6)-alquilo, o son (C_1-C_6)-alquilo, (C_2-C_6)-alquenilo, (C_1-C_6)-

alquilo sustituido por halógeno, $(CH_2)_n$-$(C_3$-$C_6)$-cicloalquilo, $(CH_2)_n$-heterocicloalquilo, $(CH_2)_n$-O-$(C_1$-$C_6)$-alquilo o $(CH_2)_n$-arilo o

R^3, R^4 y R^6 son independientemente el uno del otro hidrógeno, halógeno, $(C_1$-$C_6)$-alquilo o $(C_1$-$C_6)$-alcoxilo;

R^5 es NO_2, CN, $C(O)R^9$, S-$(C_1$-$C_6)$-alquilo, SO_2R^{10} o es $NR^{11}R^{12}$;

R^7 y R^8 son independientemente el uno del otro hidrógeno, $(CH_2)_n$-$(C_3$-$C_6)$-cicloalquilo o $(C_1$-$C_6)$-alquilo, o forman juntamente con el átomo N al que están unidos un anillo heterocicloalquilo, opcionalmente conteniendo además del átomo N otro heteroátomo más, seleccionados del grupo consistente en N, S, u O;

R^9 es hidroxilo, $(C_1$-$C_6)$-alquilo, $(C_3$-$C_6)$-cicloalquilo, $(C_1$-$C_6)$-alcoxilo o NR^7R^8;

R^{10} es $(C_1$-$C_6)$-alquilo, $(CH_2)_n$-$(C_3$-$C_6)$-cicloalquilo o NR^7R^8;

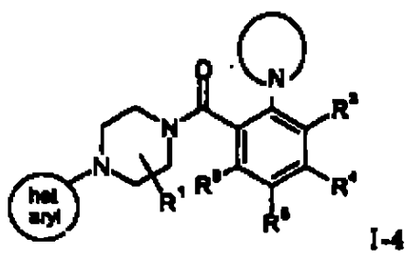
R^{11} y R^{12} son independientemente el uno del otro hidrógeno, $C(O)$-$(C_1$-$C_6)$-alquilo, SO_2-$(C_1$-$C_6)$-alquilo, o forman juntamente con el átomo N un grupo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente conteniendo además del átomo N uno, dos o tres átomos de nitrógeno y en donde el grupo

heteroarilo está opcionalmente sustituido por halógeno, (C_1-C_6)-alquilo o $(CH_2)_n(C_3-C_6)$-cicloalquilo;

n es 0, 1 o 2;

y a sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los mismos.

8. Un compuesto de formula I-4 de acuerdo con la reivindicación 1



I-4

en donde

hetarilo es un heteroarilo de 6 miembros, conteniendo uno, dos o tres átomo de nitrógeno, opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en hidroxilo, halógeno, NO_2, CN, (C_1-C_6)-alquilo, (C_1-C_6)-alquilo sustituido por halógeno, (C_1-C_6)-alcoxilo, (C_1-C_6)-alcoxilo sustituido por halógeno, NR^7R^8, $C(O)R^9$ o SO_2R^{10};

R^1 es hidrógeno o (C_1-C_6)-alquilo;

371



es un anillo heterocicloalquilo, opcionalmente conteniendo además del átomo N otro heteroátomo más, seleccionados del grupo consistente de N, S u O, cuyos anillos están sin sustituir o sustituidos por $(CH_2)_n$-hidroxilo, (C_1-C_6)-alquilo, (C_1-C_6)-alcoxilo, $(CH_2)_n$-O-(C_1-C_6)-alquilo, o forman juntamente con el átomo de N un grupo heteroarilo de 5 miembros, opcionalmente conteniendo además del átomo N uno, dos o tres átomos adicionales de nitrógeno y en donde el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido por (C_1-C_6)-alquilo;

R^3, R^4 y R^6 son independientemente el uno del otro hidrógeno, halógeno, (C_1-C_6)-alquilo o (C_1-C_6)-alcoxilo;

R^5 es NO_2, CN, $C(O)R^9$, S-(C_1-C_6)-alquilo, SO_2R^{10} o es $NR^{11}R^{12}$;

R^7 y R^8 son independientemente el uno del otro hidrógeno, $(CH_2)_n$-(C_3-C_6)-cicloalquilo o (C_1-C_6)-alquilo, o forman juntamente con el átomo N al que están unidos un anillo heterocicloalquilo, opcionalmente conteniendo además del átomo N otro heteroátomo más, seleccionados del grupo consistente en N, S, u O;

374

R^9 es hidroxilo, (C_1-C_6)-alquilo, (C_3-C_6)-cicloalquilo, (C_1-C_6)-alcoxilo o NR^7R^8;

R^{10} es (C_1-C_6)-alquilo, $(CH_2)_n$-(C_3-C_6)-cicloalquilo o NR^7R^8;

R^{11} y R^{12} son independientemente el uno del otro hidrógeno, $C(O)$-(C_1-C_6)-alquilo, SO_2-(C_1-C_6)-alquilo, o forman juntamente con el átomo N un grupo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente conteniendo además del átomo N uno, dos o tres átomos de nitrógeno y en donde el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido por halógeno, (C_1-C_6)-alquilo o $(CH_2)_n(C_3-C_6)$-cicloalquilo;

n es 0, 1 o 2;

y a sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los mismos.

9. Un compuesto de formula I-4 de acuerdo con la reivindicación 8, cuyos compuestos son:

3-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-carbonil]-N-metil-4-morfolin-4-il-bencenosulfonamida,

(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona,

373

[4-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona,

6-[4-(2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-nicotinonitrilo,

[4-(3-cloro-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona,

(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona,

(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-[4-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona,

4-[-(5-bromo-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona,

[4-(6-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona,

(5-metanosulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(2-trifluorometil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-metanona

(5-metanosulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(6-trifluorometil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-metanona

376

(5-metanosulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona

6-[4-(5-metanosulfonil-2-morfolin-4-il-benzoil)-piperazin-1-il]-nicotinonitrilo

(5-metanosulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona

[4-(3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(5-metanosulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-metanona

[4-(5-cloro-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(5-metanosulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-metanona

(5-metanosulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-piperazin-1-il]-metanona

[4-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(5-metanosulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-metanona

(5-metanosulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(6-metil-piridin-3-il)-piperazin-1-il]-metanona

(5-metanosulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(5-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona

(5-metanosulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(4-trilfuorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona

(5-metanosulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona

(5-metanosulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-piperazin-1-il]-metanona

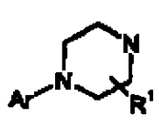
(5-metanosulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(6-trifluorometil-piridazin-3-il)-piperazin-1-il]-metanona

[4-(4-dimetilamino-[1,3,5]triazin-2-il-piperazin-1-il]-(5-metanosulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-metanona, o

(5-metanosulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-(5'-trifluorometil-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il)-metanona.

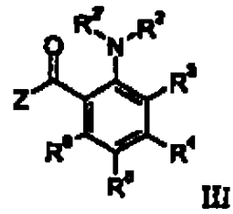
10. Procesos para la preparación de compuestos de formula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, cuyo proceso comprende:

a) reaccionar un compuesto de formula



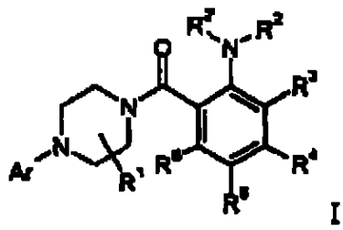
II

Con un compuesto de formula



III

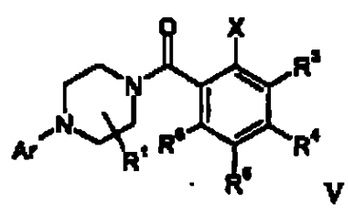
A un compuesto de formula



I

en donde Z es OH o halógeno y los otros sustituyentes son como se definen en la reivindicación 1, o

b) reaccionar un compuesto de formula

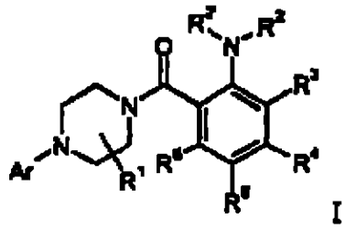


V

Con un compuesto de formula

$R^2R^{2'}NH$

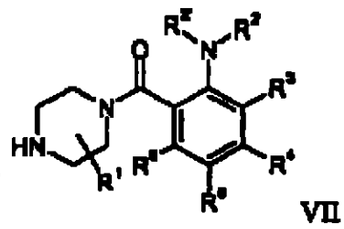
A un compuesto de formula



I

En donde X es halógeno y los otros sustituyentes son como se definen en la reivindicación 1,

g) reaccionar un compuesto de formula

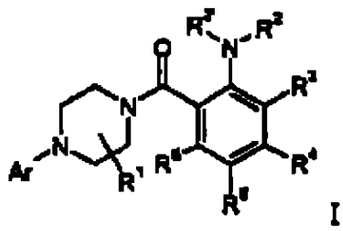


VII

Con un compuesto de formula

ArX

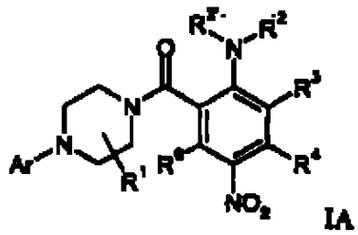
A un compuesto de formula



I

En donde X es halógeno y los otros sustituyentes son como se definen en la reivindicación 1,

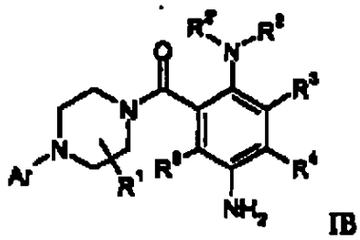
g) reaccionar un compuesto de formula



IA

con hidrógeno sobre Pd/C

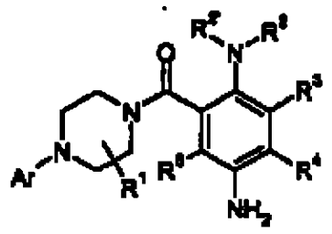
a un compuesto de formula



IB

En donde los sustituyentes son como se definen en la reivindicación 1,

e) reaccionar un compuesto de formula

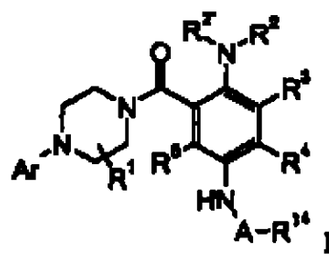


IB

Con un compuesto de formula

$$R^{14}AX$$

A un compuesto de formula

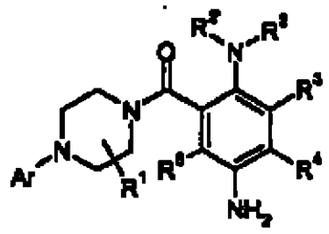


IC

En donde X es halógeno, A es -C(O)- o $-SO_2-$, R_{14} es (C_1-C_6)-alquilo y los otros sustituyentes son como de definen en la reivindicación 1,

f) reaccionar un compuesto de formula

380

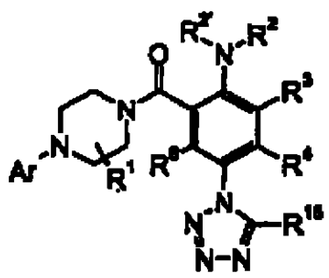


IB

Con un compuesto de formula

$$R^{15}C(OEt)_3$$

A un compuesto de formula

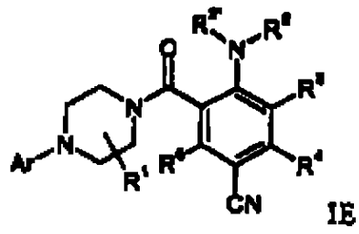


ID

En donde R^{15} es hidrógeno, halógeno, (C_1-C_6)-alquilo, (C_1-C_6)-alquilo sustituido por halógeno o (C_3-C_6)-cicloalquilo, y los otros sustituyentes son como se definen en la reivindicación 1,

g) reaccionar un compuesto de formula

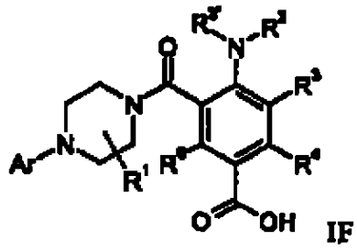
383



IE

con una base

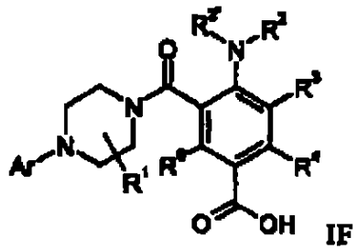
A un compuesto de formula



IF

En donde los sustituyentes son como se definen en la reivindicación 1,

(h) reaccionar un compuesto de formula

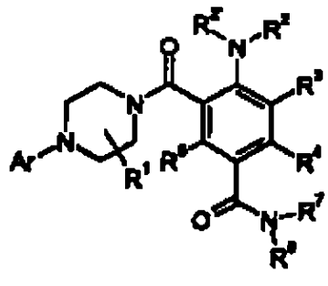


IF

Con un compuesto de formula

R^7R^8NH

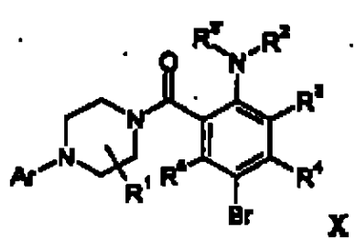
A un compuesto de formula



IG

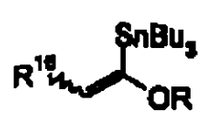
En donde los sustituyentes con como se definen en la reivindicación 1,

i) reaccionar un compuesto de formula



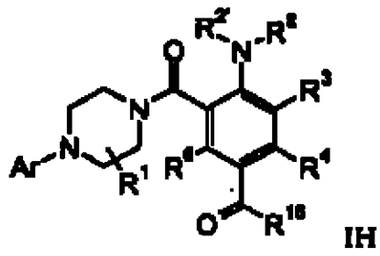
X

con un compuesto de formula



XI

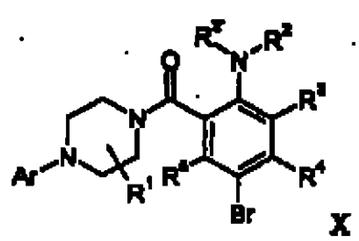
A un compuesto de formula



IH

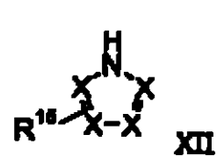
En donde R es (C_1-C_6)-alquilo, R^{16} es (C_1-C_6)-alquilo, o (C_3-C_6)-cicloalquilo, y los otros sustituyentes son como se definen en la reivindicación 1,

j) reaccionar un compuesto de formula



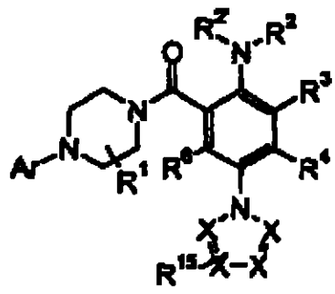
X

con un compuesto de formula



XII

A un compuesto de formula



II

En donde X es CH o N y el anillo heteroarilo es seleccionado del grupo consistente de imidazol, pirazol o triazol, R^{15} es hidrógeno, halógeno, (C_1-C_6)-alquilo, (C_1-C_6)-alquilo sustituido por halógeno o (C_3-C_6)-cicloalquilo y los otros sustituyentes son como se definen en la reivindicación 1, y

Si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, siempre que sea preparado mediante un proceso como se reivindica en la reivindicación 10 o por un método equivalente.

12. Un medicamento conteniendo uno o más compuestos como se reivindica en la reivindicación 1 o conteniendo

1-(4-metoxifenil)-4-[2-(4-metil-1-piperazinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-(4-metoxifenil)-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-4-[2-nitro-4-(trifluorometil)fenil]-piperazina,

1-(4-metoxifenil)-4-[5-nitro-2-(1-pirrolidinil)benzoil]-piperazina,

1-[2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]-5-nitrobenzoil]-4-(4-metoxifenil)-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-piperidinil)benzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-pirrolidinil)benzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-piperidinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-piperazinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[5-[[metil(fenilmetil)amino]sulfonil]-2-(4-morfolinil)benzoil]-4-(4-nitrofenil)-piperazina,

1-(4-acetil-2-fluorofenil)-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-{4-[4-(2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona y

[4-(4-(metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona.

Y excipientes farmacéuticamente aceptables.

13. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 12 para el tratamiento de enfermedades basadas en el inhibidor de recaptación de glicina.

14. Un medicamento de acuerdo con las reivindicaciones 12 y 13, en donde las enfermedades son psicosis, dolor, disfunción en la memoria y el aprendizaje, esquizofrenia, demencia y otras enfermedades en que los procesos cognitivos están deteriorados, tales como trastornos de déficit de la atención o enfermedad de Alzheimer.

TRADUCCION OFICIAL No. 11186

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

---

Traducción de las certificaciones y apostilla en alemán que se encuentran a continuación de una declaración expedida en idioma inglés bajo el No. 2004/326 por el notario Peter Kuster, el 19.07.2004, en Basilea, Suiza, sobre la autenticidad de la copia de un documento de Cesión, caso 21813, escrito en inglés, presentado a él por la F. Hoffmann-La Roche AG.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

   Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)	6. el 20 de julio de 2004
7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt	
8. bajo el No. 7761/11884	
9. Sello	10. Firma
Cancillería de Estado	Fdo.: firma ilegible
de Basel-Stadt (Ciudad de Basilea)	Heidi Fischer

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 18 de febrero de 2006

C. 1007

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.599 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

Luz 46713
Arriaga

ESTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006 FEB 21 A 11:18

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

TRADUCCION OFICIAL No. 2006-02-21-137
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Colombia Caso 21813

Declaración

Yo, el suscrito notario público de Basilea/Suiza, por el presente declaro que la copia anexa llamada 'Cesión' es una copia fiel del documento original que me ha presentado

F. Hoffmann-La Roche AG

Basilea/Suiza.
Basilea/Suiza, este día 19-07-2004 (día diecinueve de julio de dos mil cuatro)

Sello notarial.
Leg. Prot. 2004 No. 326 (firma: llegible)
Notario Público

Caso 21813

Traspaso

Yo/Nosotros, el suscrito(s)

Daniela **Alberti-Giani**, bióloga, ciudadana italiana y suiza
Kirchplatz 4, CH-4800 Zofingen, Suiza

Synese **Jolidon**, químico, ciudadano suizo
Stutzhalde 2, CH-4223 Blauen, Suiza

Robert **Narquizian**, químico, ciudadano francés
4 Rue de Montreaux, F-68300 St. Louis, Francia

Matthias Heinrich **Nettekoven**, químico, ciudadano alemán
Winkelmatten 9, D-79639 Grenzach-Wyhlen, Alemania

Roger David **Norcross**, químico, ciudadano británico
Maetteli 244, CH-4305 Olsberg, Suiza

Emmanuel **Pinard**, químico, ciudadano francés
7 rue de Pujo, F-68480 Linsdorf, Francia

Henri **Stalder**, químico, ciudadano suizo
St. Johanns-Ring 145, CH-4056 Basilea, Suiza

CEDENTE(S), por el presente declaro que soy/somos el inventor(es) único/conjunto de la invención llamada:

Derivados de 1-(2-amino-benzoil)-piperazina como inhibidores de la captación de glicina para el tratamiento de psicosis

para la cual la primera solicitud(es) se presentó así:

País	Fecha de presentación	No. Serial
Europa	09.09.2003	03019686.9

y que por una causa contractual adecuada, el recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por el presente, yo/nosotros hemos vendido, cedido y transferido todos los derechos y título a y de dicha invención y de dicha solicitud(es) en todos los países del mundo al CESIONARIO:

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel (Suiza)

La presente cesión es para, pero no se limita a, los siguientes países:

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, Colombia, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazakhstán, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sur Africa, España, Suecia, Suiza, Taiwán, Turquía, Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, EE.UU., Venezuela.

Heidi Fischer

En virtud de esta cesión dicho CESIONARIO tiene pleno poder para solicitar y obtener en su propio nombre o en cualquier otro nombre y para sus propios fines y cuenta PATENTE DE INVENCIÓN en todo el mundo, especialmente en los países anteriormente nombrados, y a reivindicar el derecho de prioridad de la primera solicitud(es) presentada en el país (países) anteriormente nombrado de acuerdo con las convenciones internacionales.

Se requiere legalización

Firmado en Basilea, Suiza
el 30 de junio de 2004

(firma: ilegible)	Daniela Alberti-Giani
(firma: ilegible)	Synese Jolidon
(firma: ilegible)	Robert Narquizian
(firma: ilegible)	Matthias Heinrich Nettekoven
(firma: ilegible)	Roger David Norcross
(firma: ilegible)	Emmanuel Pinard
(firma: ilegible)	Henri Stalder

Legalización

Por el presente certificamos que la firma de las personas anteriormente nombradas

Daniela Alberti-Giani, bióloga
Synese Jolidon, Robert Narquizian,
Matthias Heinrich Nettekoven, Roger David Norcross
Emmanuel Pinard, Henri Stalder
todos químicos

empleados de F. Hoffmann-La Roche AG, a quien/es conocemos personalmente, es auténtica.

Basilea, Suiza (ilegible)
No. n'709

(firma: ilegible)
Heidi Fischer

Cancillería de Estado del
Cantón de la Ciudad de Basilea

Sello: Cancillería de Estado * Ciudad de Basilea *

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 21 de febrero de 2006, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

Colombia

Case 21813

Declaration

I, the undersigned Notary public of Basel/Switzerland, herewith declare that the annexed copy entitled 'Assignment' is a true copy of the original document which has been presented to me by

F. Hoffmann-La Roche AG

of Basel/Switzerland.

Basel/Switzerland, this 19-07-2004 (nineteenth day of July two thousand and four)

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel

Lega. Prot. 2004 No. 326

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Schweiz (Suisse)
   Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von .....
   .....
3. in seiner Eigenschaft als .....
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des (der) .....
   .....

Bestätigt 20. Juli 2004

5. in Basel (Bâle) 6. am .....
7. durch die Staatskanzlei des Kantons Basel-Stadt .....
8. unter Nr. .....
9. Siegel/Stempel: 10. Unterschrift:

Heidi Fischer

STATE CHANCERY BASLE-CITY



Case 21813

Assignment

I/WE, the undersigned

Daniela Alberati-Giani, biologist, an Italian and Swiss citizen
Kirchplatz 4, CH-4800 Zofingen, Switzerland

Synese Jolidon, chemist, a Swiss citizen
Stutzhalde 2, CH-4223 Blauen, Switzerland

Robert Narquizian, chemist, a French citizen
4 Rue de Montreux, F-68300 St. Louis, France

Matthias Heinrich Nettekoven, chemist, a German citizen
Winkelmatten 9, D-79639 Grenzach-Wyhlen, Germany

Roger David Norcross, chemist, a British citizen
~~Alte Saline 20, CH-4310 Rheinfelden, Switzerland~~ Maethell 244, CH-4305 Olsberg, Switzerland

Emmanuel Pinard, chemist, a French citizen
7 rue de Pujo, F-68480 Linsdorf, France

Henri Stalder, chemist, a Swiss citizen
St. Johanns-Ring 145, CH-4056 Basel, Switzerland

ASSIGNOR(S), herewith declare that I am/we are the sole/joint inventor(s) of the invention entitled:

(8) ~~Benzoyl-piperazine derivatives~~

for which the first application(s) was (were) filed as follows:

Country	Filing date	Serial No.
Europe	09.09.2003	03019686.9

and that for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, I/WE have sold, assigned and transferred all rights and title to and from the said invention and from the said application(s) in all countries of the world to the ASSIGNEE:

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel (Switzerland)

The present assignment is for, but is not limited to the following countries:

Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Colombia, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russia, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, Turkey, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, U.S.A., Venezuela.

By virtue of this assignment the said ASSIGNEE is fully entitled to apply for and obtain in their own name or in any other name and for their own purposes and account LETTERS PATENT in the whole world, especially in the above-named countries, and to claim therefor the right of priority of the first filed application(s) in the above-named country (countries) in accordance with international conventions.

(9) 1-~~(2-Amino-Benzol)-Piperazine~~ Derivatives as Glycine Uptake Inhibitors for the Treatment of Psychoses

Legalization required

Signed at Basle, Switzerland
on June 30, 2004

Daniela Alberati-Giani

Synese Jolidon

Robert Narquizian

Matthias Heinrich Nettekoven

Roger David Norcross

Emmanuel Pinard

Henri Stalder

Legalization

We hereby certify that the signature of the above named

Daniela Alberati-Giani, biologist
Synese Jolidon, Robert Narquizian,
Matthias Heinrich Nettekoven, Roger David Norcross
Emmanuel Pinard, Henri Stalder
all chemists

in the employ of F. Hoffmann-La Roche AG, who is/are personally known to us, is genuine.

Basle, Switzerland 12 JUL 2004

No. m 1709

Heidi Fischer

STATE CHANCERY BASLE-CITY

State Chancery of the
Canton of Basle-City

3475

375

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 06019309 00000000 Folios: 397
Fecha (AMD): 2006-02-27 17:06:24
Tramite : 811 PCT-PATENT 379 FASE NAC1 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [x] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- Descripción de la invención [x] 128
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha Febrero 27 de 2006.

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

399
396

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
F HOFFMANN LA ROCHE AG

REFERENCIA	Radicación No.	6 19309
	Solicitud internacional	EP2004/009665
	Fecha inicio fase nacional	09/04/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	4325

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. a solicitud nacional no contiene la traducción de la solicitud internacional tal como fue modificada. (Numeral 5.2.5, capítulo quinto del título décimo de la Circular Única de la SIC). No se evidencia la reivindicación 2.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 21 ABR. 2006
jramos