

90397

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMER
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-019309-00001-0000
Fec: 2006-06-15 17:20:21 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tm. 11 PATENTENII
Evo: 379 FASENACIONALI
-A AAA. DECOMOTADENEE- F.E. 101

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.-F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de
Invencción en Fase Nacional PCT para "DERIVADOS DE 1-
(2-AMINO-BENZOL)-PIPERAZINA COMO INHIBIDORES
DE LA CAPTACION DE GLICINA PARA EL
TRATAMIENTO DE PSICOSIS".-Clase A61K 31/496.-
Expediente número 06-019.309.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho y notificado por fijación en lista el 21 de Abril de 2006.

2. Con el fin de dar respuesta al requerimiento mencionado, estando dentro del término legal, por medio del presente escrito me permito aclarar a ese Despacho que la traducción de la solicitud internacional tal como fue modificada, fue presentada junto con la solicitud de la referencia la cual consta de un total de 14 reivindicaciones contenidas en el expediente en los folios 354 a 389. Adicionalmente, con el fin de evidenciar la reivindicación 2, me permito informar a ese Despacho que por un error tipográfico la misma aparece mal numerada en el mencionado capítulo. De esa manera me permito junto a este memorial presentar dicho capítulo con la numeración correcta.

3. Anexo me permito presentar:

- (a) Copia del capítulo reivindicatorio originalmente presentado en Fase Internacional con su traducción, el cual consta de 16 reivindicaciones (folios 19 a 69); y
- (b) Copia del capítulo reivindicatorio presentado a ese Despacho en Fase Nacional, el cual consta de 14 reivindicaciones.

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

4. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor SuperIntendente,



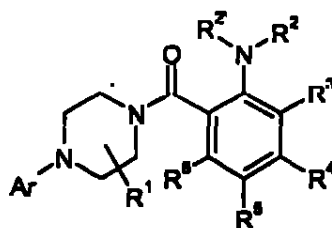
ALICIA LLORED A RICAURTE

T.P. 53.215

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

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula



I

en donde

- 5 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, NO₂, CN, (C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆) alquilo sustituido por halógeno, (C₁-C₆)-alcoxilo, (C₁-C₆)-alcoxilo sustituido por halógeno, NR'R'', C(O)R'' o SO₂R'';
- R¹ es hidrógeno o (C₁-C₆)-alquilo;
- R² y R^{2'} son independientemente el uno del otro hidrógeno, (CR₂)_n-hidroxilo para que R sea hidrógeno o (C₁-C₆)-alquilo, o son (C₁-C₆)-alquilo, (C₂-C₅)-alquénilo, (C₁-C₆)-alquilo sustituido por halógeno, (CH₂)_n-(C₃-C₆)-cicloalquilo, (CH₂)_n-heterocicloalquilo, (CH₂)_n-O-(C₁-C₆)-alquilo o (CH₂)_n-arilo o
- 20 R² 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 (CH₂)_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 conte-
 niendo además del átomo N uno, dos o tres átomos adi-
 cionales de nitrógeno y en donde el grupo heteroarilo
 5 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 $NR^{11}R^{12}$;

10 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 ani-
 llo heterocicloalquilo, opcionalmente conteniendo ade-
 más del átomo N otro heteroátomo más, seleccionados
 15 del grupo consistente en N, S ó O;

R^9 es hidroxilo, (C_1-C_6) -alquilo, (C_1-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,
 20 $C(O)-(C_1-C_6)$ -alquilo, $SO_2-(C_1-C_6)$ -alquilo, o forman jun-
 tamente con el átomo N un grupo heteroarilo de 5 miem-
 bros opcionalmente conteniendo además del átomo N uno,
 dos o tres átomos de nitrógeno y en donde el grupo
 heteroarilo está opcionalmente sustituido por halóge-
 25 no, (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 acepta-
 bles de los mismos,

con la condición de que

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

5 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,

10 1 [2- [4- (2-hidroxi-etil) -1-piperazinil] -5-
nitrobenzoil] -4- (4-metoxifenil) -piperazina,

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

15 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,

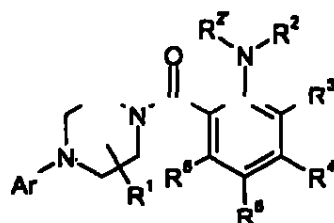
20 1 [2-fluoro-4- (1-oxopropil) fenil] -4- [2- (4-morfolinil) -
5-nitrobenzoil] -piperazina,

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

25 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, NO₂, CN, (C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆) alquilo sustituido por halógeno, (C₁-C₆)-alcoxilo, (C₁-C₆)-alcoxilo sustituido por halógeno, NRⁿR^m, C(O)Rⁿ o SO₂Rⁿ;

R¹ es hidrógeno o (C₁-C₆)-alquilo;

R² y R^{2'} son independientemente el uno del otro hidrógeno, hidroxilo, (C₁-C₆)-alquilo, (C₃-C₆)-alquenilo, (C₂-C₆)-alquilo sustituido por halógeno, (C₃-C₆)-cicloalquilo, heterocicloalquilo, (C₁-C₆)-alquil-(C₃-C₆)-cicloalquilo, (C₁-C₆)-alquil-heterocicloalquilo, (C₁-C₆)-alquil C(O)R⁹, (C₁-C₆)-alquil-CN, (C₂-C₆)-alquil-O-R¹³, (C₂-C₆)-alquil-NRⁿR^m, arilo o heteroarilo de 6 miembros conteniendo uno, dos o tres átomos de nitrógeno, (C₁-C₆)-alquil-arilo o (C₁-C₆)-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, (C₁-C₆)-alquilo o (C₁-C₆)-alcoxilo; o R² 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, (C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆)-alcoxilo, (C₁-C₆)-alquil-O-R¹³, 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, (C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆)-alquilo sustituido por halógeno o (C₃-C₆)-cicloalquilo;

R¹, R⁴ y R⁶ son independientemente el uno del otro hidrógeno, hidroxilo, halógeno, CN, (C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆)-alcoxilo o NR⁷R⁸;

R⁵ es NO₂, CN, C(O)R⁹, S-(C₁-C₆)-alquilo, SO₂R¹⁰ o es NR¹¹R¹²;

R⁷ y R⁸ son independientemente el uno del otro hidrógeno, (C₁-C₆)-alquil-(C₃-C₆)-cicloalquilo, (C₁-C₆)-alquilo, o (C₃-C₆)-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;

R⁹ es hidroxilo, (C₁-C₆)-alquilo, (C₃-C₆)-cicloalquilo, (C₁-C₆)-alcoxilo o NR⁷R⁸;

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_1-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,

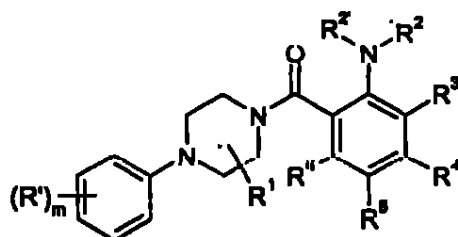
5 1- [2-fluoro-4- (1-oxopropil) fenil] -4- [2- (4-morfolinil) -5-nitrobenzoil] -piperazina,

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

10 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

15 en donde

R' es hidroxilo, halógeno, NO₂, CN, (C₁ C₆) alquilo, (C₁ C₆)-alquilo sustituido por halógeno, (C₁-C₆)-alcoxilo, (C₁-C₆)-alcoxilo sustituido por halógeno, NR⁷R⁸, C(O)R⁹ o SO₂R¹⁰;

20 m es 0, 1, 2 o 3;

R¹ es hidrógeno o (C₁-C₆)-alquilo;

R² y R^{2'} son independientemente el uno del otro hidrógeno, (CR₂)_n-hidroxilo para que R sea hidrógeno o C₁-C₆-alquilo, o son (C₁-C₆)-alquilo, (C₂-C₆)-alquenilo, (C₁-

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_1 - 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,

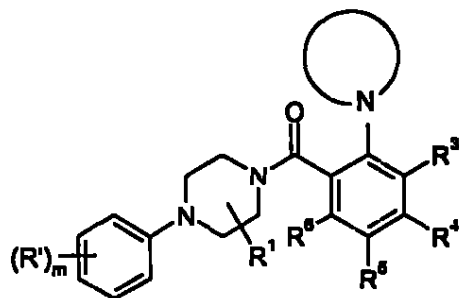
1-{4-[4-(2-ciclobutilamino-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona,

10 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

15 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



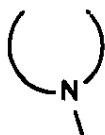
I-2

en donde

20 R' es hidroxilo, halógeno, NO₂, CN, (C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆)-alquilo sustituido por halógeno, (C₁-C₆)-alcoxilo, (C₁-C₆)-alcoxilo sustituido por halógeno, NR⁷R⁸, C(O)R⁹ o SO₂R¹⁰;

m es 0, 1, 2 o 3;

R¹ es hidrógeno o (C₁-C₆)-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 (CH₂)_n-hidroxilo, (C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆)-alcoxilo, (CH₂)_n-O-(C₁-C₆)-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 (C₁-C₆)-alquilo;

R³, R⁴ y R⁶ son independientemente el uno del otro hidrógeno, halógeno, (C₁-C₆)-alquilo o (C₁-C₆)-alcoxilo;

R⁵ es NO₂, CN, C(O)R⁹, S-(C₁-C₆)-alquilo, SO₂R¹⁰ o es NR¹¹R¹²;

R⁷ y R⁸ son independientemente el uno del otro hidrógeno, (CH₂)_n-(C₃-C₆)-cicloalquilo o (C₁-C₆)-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;

R⁹ es hidroxilo, (C₁-C₆)-alquilo, (C₃-C₆)-cicloalquilo, (C₁-C₆)-alcoxilo o NR⁷R⁸;

R¹⁰ es (C₁-C₆)-alquilo, (CH₂)_n-(C₃-C₆)-cicloalquilo o NR⁷R⁸;

R¹¹ y R¹² son independientemente el uno del otro hidrógeno, C(O)-(C₁-C₆)-alquilo, SO₂-(C₁-C₆)-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, (C₁-C₆)-alquilo o (CH₂)_n(C₃-C₆)-cicloalquilo;
5
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,

15 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,

20 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,

25 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-idroxi-piperidin-1-il)]-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona,

5 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,

10 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,

15 1-(3-fluoro-4-{4-[2-(3-idroximetil-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,

20 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,

25 [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,

5 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,

10 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,

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

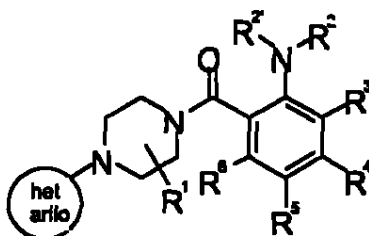
3-[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-
carbonil]-N-metil-4-piperidin-1-il-bencenosulfonamida,

20 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.

25 7. Un compuesto de fórmula I-3 de acuerdo con la rei-
vindicación 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, NO₂, CN, (C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆)-alquilo sustituido por halógeno, (C₁-C₆)-alcoxilo, (C₁-C₆)-alcoxilo sustituido por halógeno, NR⁷R⁸, C(O)R⁹ o SO₂R¹⁰;

R¹ es hidrógeno o (C₁-C₆)-alquilo;

R² y R^{2'} son independientemente el uno del otro hidrógeno, (CR₂)_n-hidroxilo para que R sea hidrógeno o C₁-C₆-alquilo, o son (C₁-C₆)-alquilo, (C₂-C₆)-alquenilo, (C₁-C₆)-alquilo sustituido por halógeno, (CH₂)_n-(C₃-C₆)-cicloalquilo, (CH₂)_n-heterocicloalquilo, (CH₂)_n-O-(C₁-C₆)-alquilo o (CH₂)_n-arilo ó

R³, R⁴ y R⁶ son independientemente el uno del otro hidrógeno, halógeno, (C₁-C₆)-alquilo o (C₁-C₆)-alcoxilo;

R⁵ es NO₂, CN, C(O)R⁹, S-(C₁-C₆)-alquilo, SO₂R¹⁰ o es NR¹¹R¹²;

R⁷ y R⁸ son independientemente el uno del otro hidrógeno, (CH₂)_n-(C₃-C₆)-cicloalquilo o (C₁-C₆)-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 ;

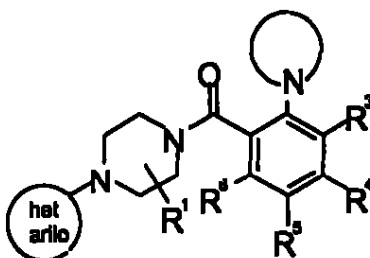
5 R^{10} es (C_1-C_6) -alquilo, $(CH_2)_n$ - (C_3-C_6) -cicloalquilo o NR^7R^8 ;

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;

10 n es 0, 1 o 2;

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

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



I-4

en donde

20 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,

(C₁-C₆)-alcoxilo, (C₁-C₆)-alcoxilo sustituido por halógeno, NR⁷R⁸, C(O)R⁹ o SO₂R¹⁰;

R¹ es hidrógeno o (C₁-C₆)-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 (CH₂)_n-hidroxilo, (C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆)-alcoxilo, (CH₂)_n-O-(C₁-C₆)-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 (C₁-C₆)-alquilo;

R³, R⁴ y R⁶ son independientemente el uno del otro hidrógeno, halógeno, (C₁-C₆)-alquilo o (C₁-C₆)-alcoxilo;

R⁵ es NO₂, CN, C(O)R⁹, S-(C₁-C₆)-alquilo, SO₂R¹⁰ o es NR¹¹R¹²;

R⁷ y R⁸ son independientemente el uno del otro hidrógeno, (CH₂)_n-(C₁-C₆)-cicloalquilo o (C₁-C₆)-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;

R⁹ es hidroxilo, (C₁-C₆)-alquilo, (C₃-C₆)-cicloalquilo, (C₁-C₆)-alcoxilo o NR⁷R⁸;

R¹⁰ es (C₁-C₆)-alquilo, (CH₂)_n-(C₃-C₆)-cicloalquilo o NR⁷R⁸;

R¹¹ y R¹² son independientemente el uno del otro hidrógeno, C(O)-(C₁-C₆)-alquilo, SO₂-(C₁-C₆)-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, (C₁-C₆)-alquilo o (CH₂)_n(C₃-C₆)-cicloalquilo;

5

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

10

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

15

[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

20

(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

25

[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 (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

10 (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

15 (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

20 (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

25 (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

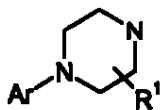
(5-metanosulfanil-2-morfolin-4-il-fenil) - [4-(6-trifluorometil-piridazin-3-il) - piperazin-1-il] - metanona

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

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

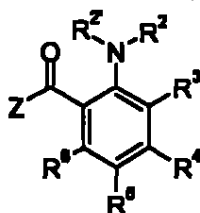
10. Procesos para la preparación de compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, cuyo proceso comprende

a) reaccionar un compuesto de fórmula



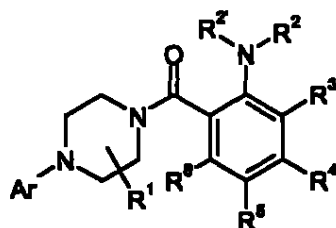
II

con un compuesto de fórmula



III

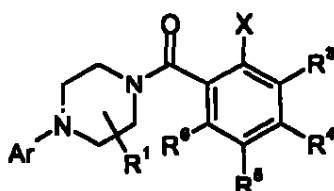
a un compuesto de fórmula



I

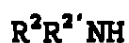
15 en donde Z es OH o halógeno y los otros sustituyentes son como se define en la reivindicación 1, o

b) reaccionar un compuesto de fórmula

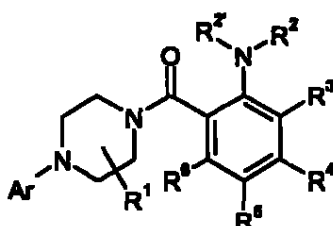


V

con un compuesto de fórmula



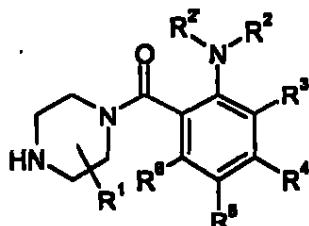
a un compuesto de fórmula



I

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

c) reaccionar un compuesto de fórmula

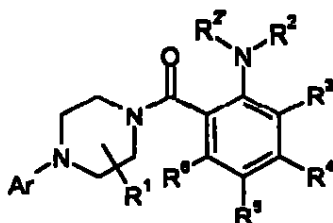


VII

con un compuesto de fórmula



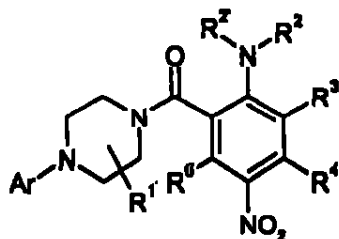
a un compuesto de fórmula



I

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

c) reaccionar un compuesto de fórmula

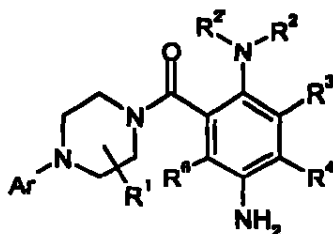


IA

5

con hidrógeno sobre Pd/C

a un compuesto de fórmula

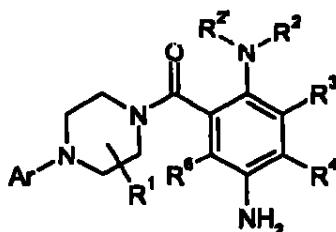


IB

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

10

d) reaccionar un compuesto de fórmula



IB

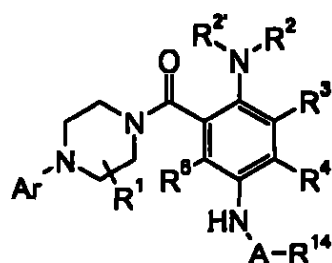
con un compuesto de fórmula

R¹⁴AX

a un compuesto de fórmula

15

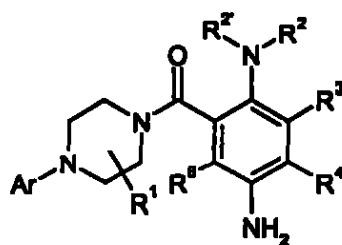
-248-



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,

5 e) reaccionar un compuesto de fórmula

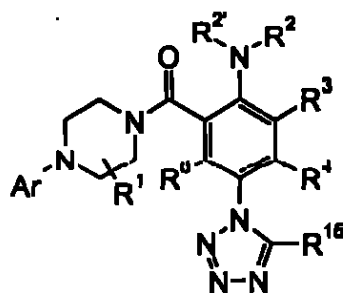


IB

con un compuesto de fórmula



a un compuesto de fórmula

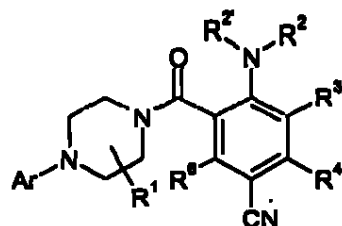


ID

10 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,

15 f) reaccionar un compuesto de fórmula

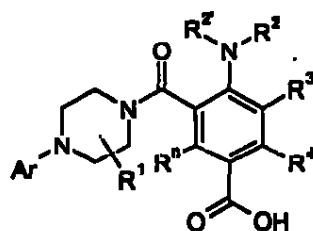
-249-



IE

con una base

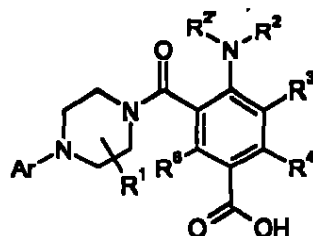
a un compuesto de fórmula



IF

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

g) reaccionar un compuesto de fórmula



IF

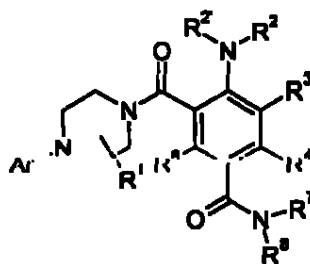
con un compuesto de fórmula

10

 R^7R^8NH

un compuesto de fórmula

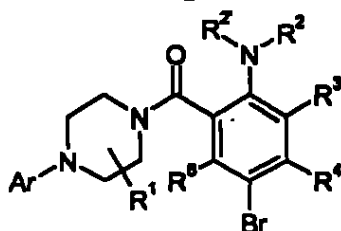
a



IG

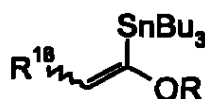
en donde los sustituyentes son como se definen en la reivindicación 1,

h) reaccionar un compuesto de fórmula



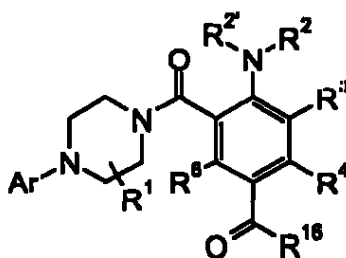
X

5 con un compuesto de fórmula



XI

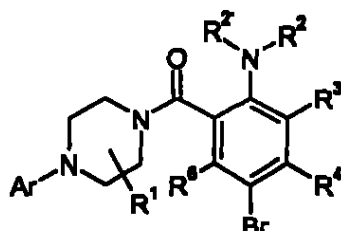
a un compuesto de fórmula



IH

en donde R es (C₁-C₆)-alquilo, R¹⁶ es (C₁-C₆)-alquilo o
10 (C₁-C₆)-cicloalquilo y los otros sustituyentes son como se definen en la reivindicación 1,

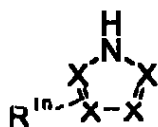
j) reaccionar un compuesto de fórmula



X

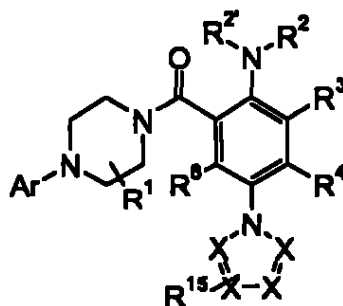
con un compuesto de fórmula

-251-



XII

to un compuesto de fórmula



I I

en donde X es CH o N y el anillo heteroarilo es seleccionado 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-fenilpiperazina,

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,

5 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,

10 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,

15 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,

20 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.

25 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,

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

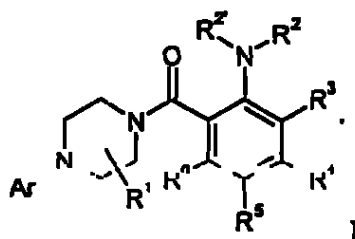
[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona

10 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.

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

Claims

1. A compound of formula



5 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, NO₂, CN, (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkyl substituted by halogen, 10 (C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₆)-alkoxy substituted by halogen, NR⁷R⁸, C(O)R⁹ or SO₂R¹⁰;

R¹ is hydrogen or (C₁-C₆)-alkyl;

15 R² and R^{2'} are independently from each other hydrogen, (CH₂)_n-hydroxy for R being hydrogen or C₁-C₆-alkyl, or are (C₁-C₆)-alkyl, (C₂-C₆)-alkenyl, (C₁-C₆)-alkyl substituted by halogen, (CH₂)_n-(C₃-C₆)-cycloalkyl, (CH₂)_n-heterocycloalkyl, (CH₂)_n-O-(C₁-C₆)-alkyl or (CH₂)_n-aryl or

20 R² and R^{2'} 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, which rings are unsubstituted or substituted by (CH₂)_n-hydroxy, (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkoxy, (CH₂)_n-O-(C₁-C₆)-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 further nitrogen atoms and wherein the 25 heteroaryl group is optionally substituted by (C₁-C₆)-alkyl;

R³, R⁴ and R⁵ are independently from each other hydrogen, halogen, (C₁-C₆)-alkyl or (C₁-C₆)-alkoxy;

R^5 is NO_2 , CN , $\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $\text{S}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl}$, SO_2R^{10} or is $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$;

R^7 and R^8 are independently from each other hydrogen, $(\text{CH}_2)_n\text{-(C}_3\text{-C}_6\text{)-cycloalkyl}$ or $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, or form together with the N atom to which they are attached a
 5 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, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, $(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{-cycloalkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkoxy}$ or NR^7R^8 ;

10 R^{10} is $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-(C}_3\text{-C}_6\text{)-cycloalkyl}$ or NR^7R^8 ;

R^{11} and R^{12} are independently from each other hydrogen, $\text{C}(\text{O})\text{-(C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$,
 $\text{SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, 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
 15 atoms and wherein the heteroaryl group is optionally substituted by halogen,
 $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$ or $(\text{CH}_2)_n\text{-(C}_3\text{-C}_6\text{)-cycloalkyl}$;

n is 0, 1 or 2;

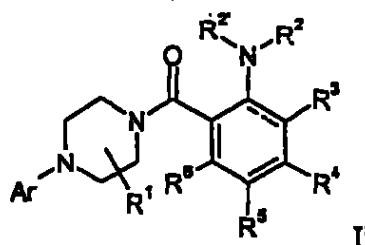
and to pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof,

20 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,
- 25 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,
- 30 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,
- 35 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



wherein

5

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, NO₂, CN, (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkyl substituted by halogen, 10 (C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₆)-alkoxy substituted by halogen, NR⁷R⁸, C(O)R⁹ or SO₂R¹⁰;

R¹ is hydrogen or (C₁-C₆)-alkyl;

15 R² and R^{2'} are independently from each other hydrogen, hydroxy, (C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₆)-alkenyl, (C₂-C₆)-alkyl substituted by halogen, (C₃-C₆)-cycloalkyl, heterocycloalkyl, (C₁-C₆)-alkyl-(C₃-C₆)-cycloalkyl, (C₁-C₆)-alkyl-heterocycloalkyl, (C₁-C₆)-alkyl-C(O)-R⁹, (C₁-C₆)-alkyl-CN, (C₂-C₆)-alkyl-O-R¹³, (C₂-C₆)-alkyl-NR⁷R⁸, aryl or 6 membered heteroaryl containing one, two or three nitrogen atoms, (C₁-C₆)-alkyl-aryl or (C₁-C₆)-alkyl-5 or-6-membered heteroaryl containing one, two 20 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, (C₁-C₆)-alkyl or (C₁-C₆)-alkoxy; or R² and R^{2'} form together with the N atom to which they are attach a heterocycloalkyl 25 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, (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₆)-alkyl-O-R¹³, 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, (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkyl substituted by halogen or (C₃-C₆)-cycloalkyl;

5 R³, R⁴ and R⁶ are independently from each other hydrogen, hydroxy, halogen, CN, (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkoxy or NR⁷R⁸;

R⁵ is NO₂, CN, C(O)R⁹, S-(C₁-C₆)-alkyl, SO₂R¹⁰ or is NR¹¹R¹²;

10 R⁷ and R⁸ are independently from each other hydrogen, (C₁-C₆)-alkyl-(C₃-C₆)-cycloalkyl, (C₁-C₆)-alkyl, or (C₃-C₆)-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;

15 R⁹ is hydroxy, (C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₆)-cycloalkyl, (C₁-C₆)-alkoxy or NR⁷R⁸;

R¹⁰ is (C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₆)-cycloalkyl, (C₁-C₆)-alkyl-(C₃-C₆)-cycloalkyl or NR⁷R⁸;

20 R¹¹ and R¹² are independently from each other hydrogen, C(O)-(C₁-C₆)-alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-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, (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkyl substituted by halogen or (C₃-C₆)-cycloalkyl;

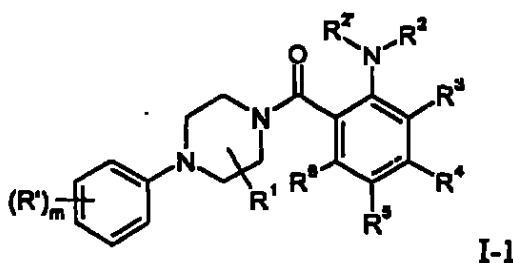
25 R¹³ is hydrogen, (C₁-C₆)-alkyl or (C₃-C₆)-cycloalkyl;

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,
30 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,
35 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,
 5 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



wherein

R^1 is hydroxy, halogen, NO_2 , CN , $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$ substituted by halogen,
 $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkoxy}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkoxy}$ substituted by halogen, NR^7R^8 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ or SO_2R^{10} ;

15 m is 0, 1, 2 or 3;

R^1 is hydrogen or $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$;

R^2 and R^2 are independently from each other hydrogen, $(\text{CR}_2)_n\text{-hydroxy}$ for R being
 20 hydrogen or $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, or are $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{-alkenyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$
 substituted by halogen, $(\text{CH}_2)_n\text{-(C}_3\text{-C}_6\text{)-cycloalkyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-heterocycloalkyl}$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{-O-(C}_1\text{-C}_6\text{)-alkyl}$ or $(\text{CH}_2)_n\text{-aryl}$;

R^3 , R^4 and R^6 are independently from each other hydrogen, halogen,
 25 $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$ or $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkoxy}$;

R^5 is NO_2 , CN , $\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $\text{S-(C}_1\text{-C}_6\text{)-alkyl}$, SO_2R^{10} or is $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$;

R^7 and R^8 are independently from each other hydrogen, $(\text{CH}_2)_n\text{-(C}_3\text{-C}_6\text{)-cycloalkyl}$ or
 30 $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, 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 ;

5

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

10

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;

15

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,

20

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}-

25

ethanone,

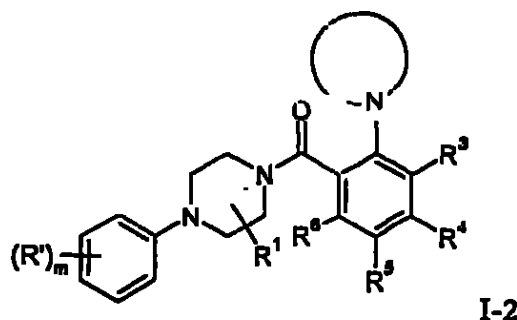
1-{4-[4-(2-cyclobutylamino-5-nitro-benzoyl)-piperazin-1-yl]-3-fluoro-phenyl}-ethanone,

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

30

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

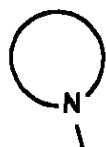


wherein

R^1 is hydroxy, halogen, NO_2 , CN, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$ substituted by halogen, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkoxy}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkoxy}$ substituted by halogen, NR^7R^8 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ or SO_2R^{10} ;

m is 0, 1, 2 or 3;

R^1 is hydrogen or $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$;



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 $(\text{CH}_2)_n\text{-hydroxy}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkoxy}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-O}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, or form together with the N atom a 5-membered heteroaryl group, optionally containing in addition to the N atom one, two or three further nitrogen atoms and wherein the heteroaryl group is optionally substituted by $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$;

15

R^2 , R^3 and R^4 are independently from each other hydrogen, halogen, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$ or $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkoxy}$;

20

R^5 is NO_2 , CN, $\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $\text{S}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, SO_2R^{10} or is $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$;

25

R^7 and R^8 are independently from each other are hydrogen, $(\text{CH}_2)_n\text{-(C}_3\text{-C}_6\text{)-cycloalkyl}$ or $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, 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;

30

R^9 is hydroxy, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, $(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{-cycloalkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkoxy}$ or NR^7R^8 ;

R^{10} is $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-(C}_3\text{-C}_6\text{)-cycloalkyl}$ or NR^7R^8 ;

R¹¹ and R¹² are independently from each other hydrogen, C(O)-(C₁-C₆)-alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-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, (C₁-C₆)-alkyl or (CH₂)_n(C₃-C₆)-cycloalkyl;

n is 0, 1 or 2;

and to pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof

10

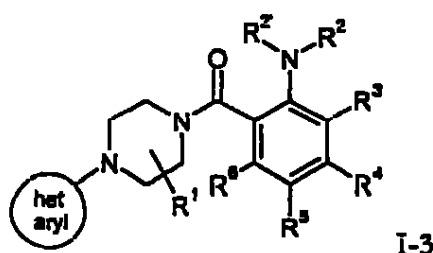
6. A compound of formula I-2 according to claim 5, which compounds are

- 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,
- 15 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,
- 20 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,
- 25 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,
- 30 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,
- 35

- 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,
- 5 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,
- 10 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,
- 15 [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,
- 20 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,
- 25 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,
- 30 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,
- 35 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
 5 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



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, NO₂, CN, (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkyl substituted by halogen, (C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₆)-alkoxy substituted by halogen, NR⁷R⁸, C(O)R⁹ or SO₂R¹⁰;

R¹ is hydrogen or (C₁-C₆)-alkyl;
 20 R² and R² are independently from each other hydrogen, (CR₂)_n-hydroxy for R being hydrogen or C₁-C₆-alkyl, or are (C₁-C₆)-alkyl, (C₂-C₆)-alkenyl, (C₁-C₆)-alkyl substituted by halogen, (CH₂)_n-(C₃-C₆)-cycloalkyl, (CH₂)_n-heterocycloalkyl, (CH₂)_n-O-(C₁-C₆)-alkyl or (CH₂)_n-aryl or

25 R³, R⁴ and R⁶ are independently from each other hydrogen, halogen, (C₁-C₆)-alkyl or (C₁-C₆)-alkoxy;

R⁵ is NO₂, CN, C(O)R⁹, S-(C₁-C₆)-alkyl, SO₂R¹⁰ or is NR¹¹R¹²;

30 R⁷ and R⁸ are independently from each other are hydrogen, (CH₂)_n-(C₃-C₆)-cycloalkyl or (C₁-C₆)-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 ;

5

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;

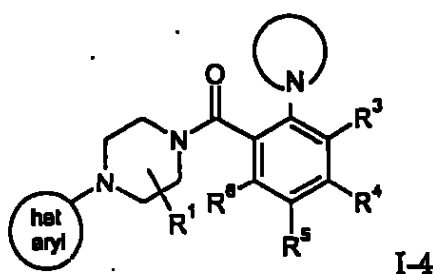
10

n is 0, 1 or 2;

15

and to pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof.

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



20 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} ;

25

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

30

unsubstituted or substituted by $(\text{CH}_2)_n$ -hydroxy, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkoxy, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -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 further nitrogen atoms and wherein the heteroaryl group is optionally substituted by $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkyl;

R^3 , R^4 and R^6 are independently from each other hydrogen, halogen, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkyl or $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkoxy;

R^5 is NO_2 , CN , $\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $\text{S-}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkyl, SO_2R^{10} or is $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$;

R^7 and R^8 are independently from each other hydrogen, $(\text{CH}_2)_n\text{-(C}_3\text{-C}_6\text{)-cycloalkyl}$ or $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -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, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkyl, $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ -cycloalkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkoxy or NR^7R^8 ;

R^{10} is $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkyl, $(\text{CH}_2)_n\text{-(C}_3\text{-C}_6\text{)-cycloalkyl}$ or NR^7R^8 ;

R^{11} and R^{12} are independently from each other hydrogen, $\text{C}(\text{O})\text{-(C}_1\text{-C}_6)$ -alkyl, $\text{SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_6)$ -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, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkyl or $(\text{CH}_2)_n\text{-(C}_3\text{-C}_6\text{)-cycloalkyl}$;

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-[1-(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]-
5 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
- 10 [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)-
15 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)-
20 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
- 25 (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-
30 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
- 35 (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

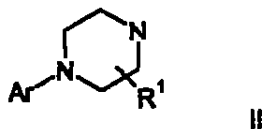
(5-methanesulfonyl-2-morpholin-4-yl-phenyl)-[4-(6-trifluoromethyl-pyridazin-3-yl)-piperazin-1-yl]-methanone

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

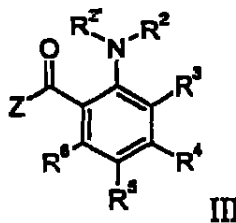
(5-methanesulfonyl-2-morpholin-4-yl-phenyl)-(5'-trifluoromethyl-2,3,5,6-tetrahydro-[1,2']bipyrazinyl-4-yl)-methanone.

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

a) reacting a compound of formula

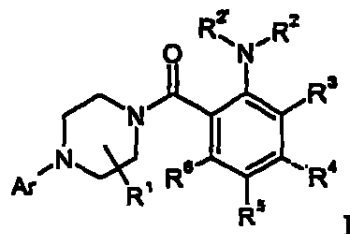


with a compound of formula



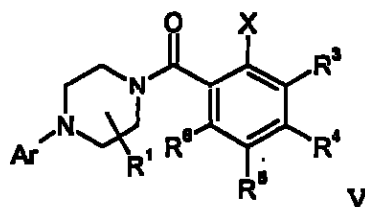
15

to a compound of formula



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

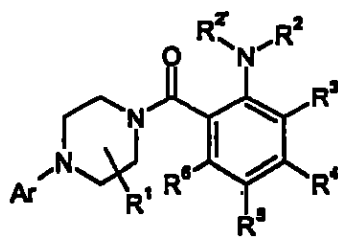
b) reacting a compound of formula



with a compound of formula



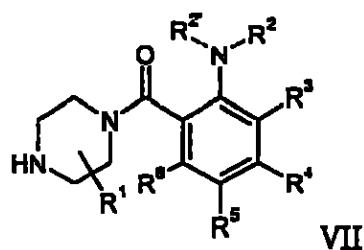
to a compound of formula



5

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

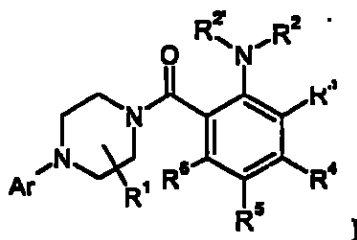
c) reacting a compound of formula



10 with a compound of formula

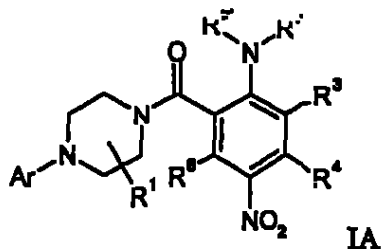


to a compound of formula

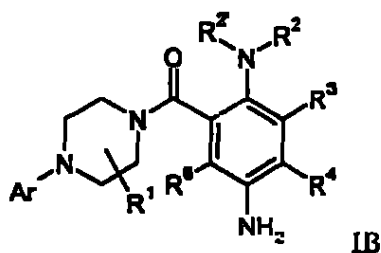


wherein X is halogen and the other substituents are as defined in claim 1,

c) reacting a compound of formula



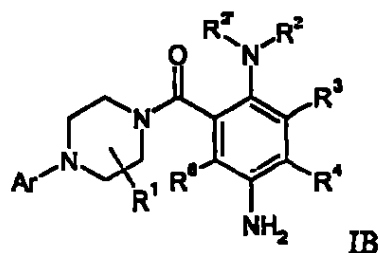
with hydrogen on Pd/C
to a compound of formula



5

wherein the substituents are as defined in claim 1,

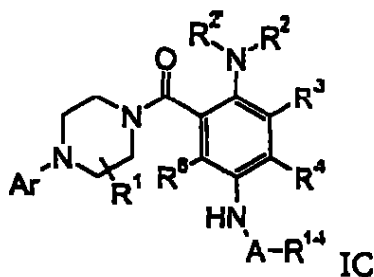
d) reacting a compound of formula



10 with a compound of formula

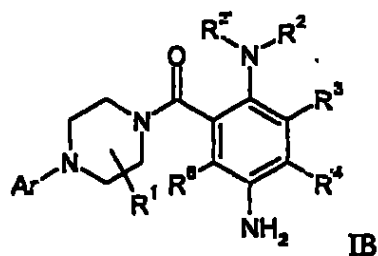


to a compound of formula



wherein X is halogen, A is $-\text{C}(\text{O})-$ or $-\text{SO}_2-$, R^{14} is (C_1-C_6) -alkyl and the other substituents are as defined in claim 1.

e) reacting a compound of formula

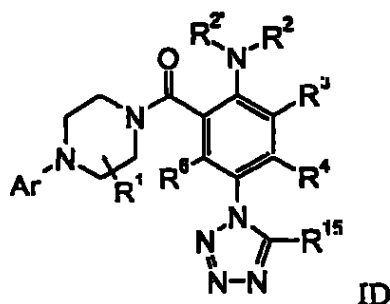


5

with a compound of formula

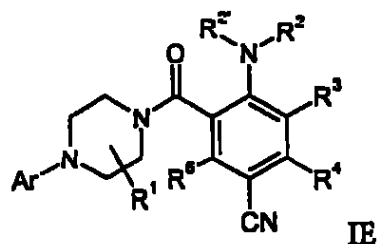


to a compound of formula



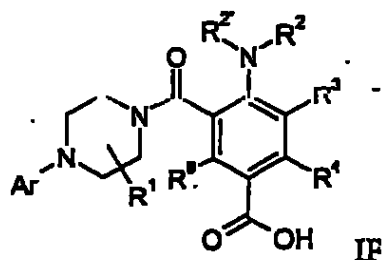
10 wherein R^{15} is hydrogen, halogen, (C_1-C_6) -alkyl, (C_1-C_6) -alkyl substituted by halogen or (C_3-C_6) -cycloalkyl and the other substituents are as defined in claim 1,

f) reacting a compound of formula



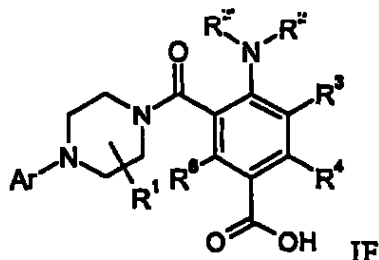
with a base

15 to a compound of formula



wherein the substituents are as defined in claim 1,

g) reacting a compound of formula

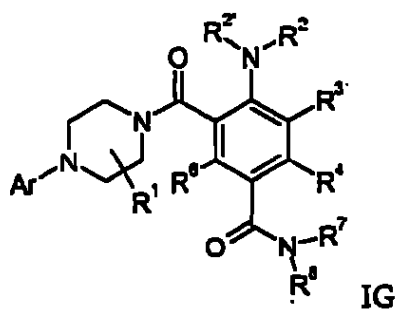


5

with a compound of formula

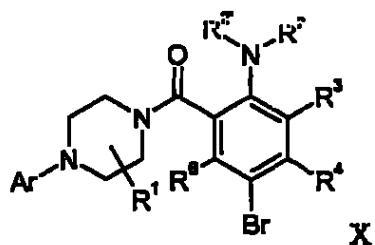


to a compound of formula

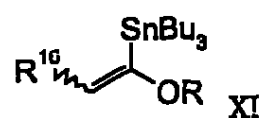


10 wherein the substituents are as defined in claim 1,

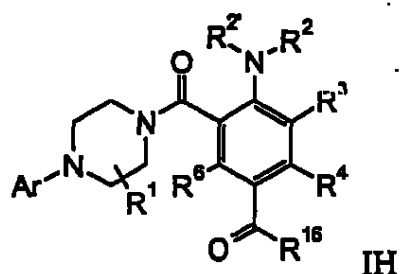
h) reacting a compound of formula



with a compound of formula



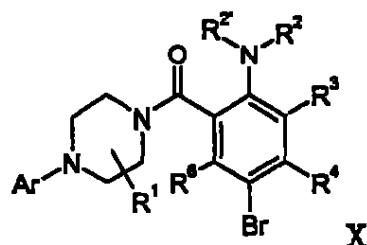
to a compound of formula



5

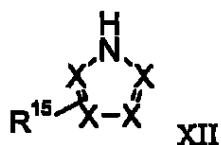
wherein R is (C₁-C₆)-alkyl, R¹⁶ is (C₁-C₆)-alkyl or (C₃-C₆)-cycloalkyl and the other substituents are as defined in claim 1,

j) reacting a compound of formula

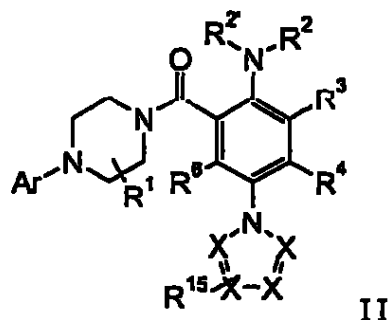


10

with a compound of formula



to a compound of formula



wherein X is CH or N and the heteroaryl ring is selected from the group consisting of imidazole, pyrazole or triazole, R¹⁵ is hydrogen, halogen, (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkyl substituted by halogen or (C₃-C₆)-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,
- 15 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,
- 20 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,
- 25 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.
 5 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
 10 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,
 15 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,
 20 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]-
 25 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,
 30 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

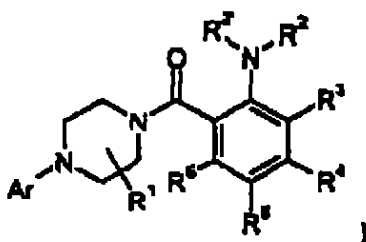
other diseases in which cognitive processes are impaired, such as attention deficit disorders or Alzheimer's disease.

16. The invention as herein before described.

CAPITULO REIVINDICATORIO
MODIFICADADO

Reivindicaciones

1. Un compuesto de formula



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, NO₂, CN, (C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆)-alquilo sustituido por halógeno, (C₁-C₆)-alcoxilo, (C₁-C₆)-alcoxilo sustituido por halógeno, NR⁷R⁸, C(O)R⁹ o SO₂R¹⁰;

R¹ es hidrógeno o (C₁-C₆)-alquilo;

R² y R^{2'} son independientemente el uno del otro hidrógeno, (CR₂)_n-hidroxilo para que R sea hidrógeno o (C₁-C₆)-alquilo, o son (C₁-C₆)-alquilo, (C₂-C₆)-alquenilo, (C₁-C₆)-alquilo sustituido por halógeno, (CH₂)_n-(C₃-C₆)-cicloalquilo, (CH₂)_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, $(CH_2)_n-(C_3-C_6)$ -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-

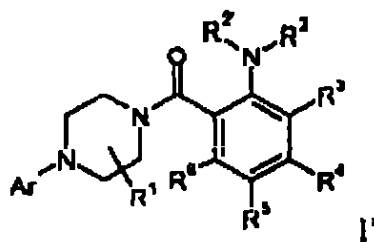
morfolinil)benzoil]-4-(4-nitrofenil)-piperazina, y

1-(4-acetil-2-fluorofenil)-4-[2-(4-morfolinil)-5-

nitrobenzoil]-piperazina,

no excluyen.

2. Unos compuestos de formula



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 , $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alquilo}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alquilo}$ sustituido por halógeno, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alcoxilo}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alcoxilo}$ sustituido por halógeno, NR^7R^8 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ o SO_2R^{10} ;

R^1 es hidrógeno o $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alquilo}$;

R^2 y $\text{R}^{2'}$ son independientemente el uno del otro hidrógeno, hidroxilo $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alquilo}$, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{-alquenilo}$, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{-alquilo}$ sustituido por halógeno, $(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{-cicloalquilo}$, heterocicloalquilo, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alquilo-}(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{-cicloalquilo}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alquilo-heterocicloalquilo}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alquilo-C}(\text{O})\text{-R}^9$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alquilo-CN}$, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{-alquilo-O-R}^{13}$, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{-alquilo-NR}^7\text{R}^8$, arilo o heteroarilo de seis miembros conteniendo uno, dos o tres átomos de nitrógeno, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alquil-arilo}$ o $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alquilo heteroarilo}$ 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, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alquilo}$ o $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alcoxilo}$; o R^2 y $\text{R}^{2'}$ 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

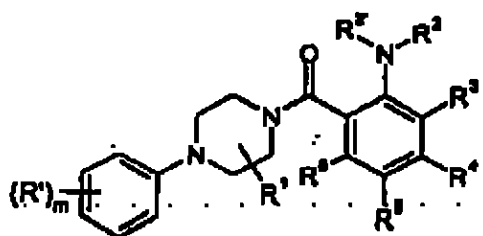
1-[2-[[2-(dietilamino)etil]amino-5-nitrobenzoil]-4-(metoxifenil)-piperazina,

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 , $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquilo, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquilo sustituido por halógeno, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alcoxilo, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alcoxilo sustituido por halógeno, NR^7R^8 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ o SO_2R^{10} ;

m es 1, 2 o 3;

R^1 es hidrógeno o $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquilo;

R^2 y $R^{2'}$ son independientemente el uno del otro hidrógeno, $(\text{CR}_2)_n$ -hidroxilo para que R sea hidrógeno o $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquilo, o son $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquilo, $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -alquenilo, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquilo sustituido por halógeno, $(\text{CH}_2)_n$ -($\text{C}_3\text{-C}_6$)-cicloalquilo, $(\text{CH}_2)_n$ -heterocicloalquilo, $(\text{CH}_2)_n$ -O-($\text{C}_1\text{-C}_6$)-alquilo o $(\text{CH}_2)_n$ -arilo;

R^3 , R^4 y R^6 son independientemente el uno del otro hidrógeno, halógeno, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquilo o $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alcoxilo;

R^5 es NO_2 , CN , $\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, S-($\text{C}_1\text{-C}_6$)-alquilo, SO_2R^{10} o es $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$;

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,

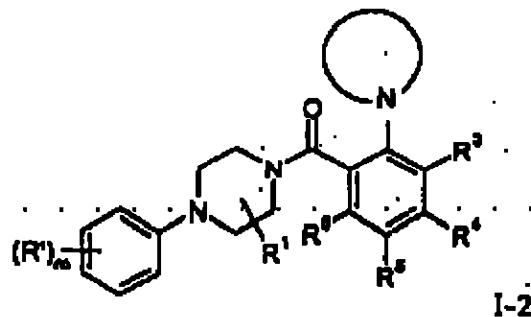
1-{4-[4-(2-ciclobutilamino-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-
il]-3-fluoro-fenil)-etanona,

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



en donde

R' es hidroxilo, halógeno, NO_2 , CN , $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquilo, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquilo sustituido por halógeno, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alcoxilo, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alcoxilo sustituido por halógeno, NR^7R^8 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ o SO_2R^{10} ;

m es 0, 1, 2 o 3;

R^1 es hidrógeno o $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -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 $(\text{CH}_2)_n$ -hidroxilo, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alquilo, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alcoxilo, $(\text{CH}_2)_n\text{-O-}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -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 (C₁-C₆)-alquilo;

R³, R⁴ y R⁶ son independientemente el uno del otro hidrógeno, halógeno, (C₁-C₆)-alquilo o (C₁-C₆)-alcoxilo;

R⁵ es NO₂, CN, C(O)R⁹, S-(C₁-C₆)-alquilo, SO₂R¹⁰ o es NR¹¹R¹²;

R⁷ y R⁸ son independientemente el uno del otro hidrógeno, (CH₂)_n-(C₃-C₆)-cicloalquilo o (C₁-C₆)-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;

R⁹ es hidroxilo, (C₁-C₆)-alquilo, (C₃-C₆)-cicloalquilo, (C₁-C₆)-alcoxilo o NR⁷R⁸;

R¹⁰ es (C₁-C₆)-alquilo, (CH₂)_n-(C₃-C₆)-cicloalquilo o NR⁷R⁸;

R¹¹ y R¹² son independientemente el uno del otro hidrógeno, C(O)-(C₁-C₆)-alquilo, SO₂-(C₁-C₆)-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, (C₁-C₆)-alquilo o (CH₂)_n-(C₃-C₆)-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-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-idrossimetil-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,

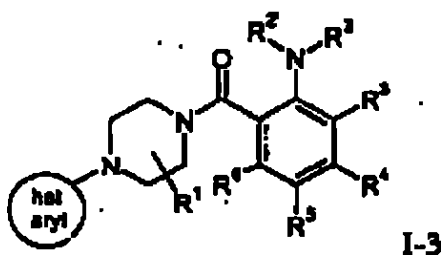
3-[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-carbonil]-N-metil-4-piperidin-1-il-bencenosulfonamida,

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



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 , $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alquilo}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alquilo}$ sustituido por halógeno, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alcoxilo}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alcoxilo}$ sustituido por halógeno, NR^7R^8 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ o SO_2R^{10} ;

R^1 es hidrógeno o $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alquilo}$;

R^2 y R^3 son independiente el uno del otro hidrógeno, $(\text{CH}_3)_n$ hidroxilo para que R sea hidrógeno o $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alquilo}$, o son $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alquilo}$, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{-alquenilo}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-}$

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 ;

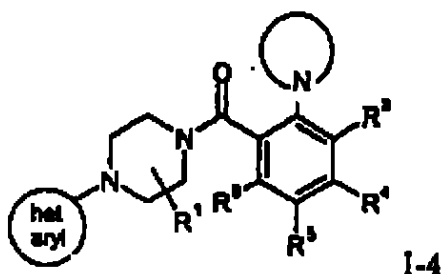
R^{11} y R^{12} son independientemente el uno del otro
hidrógeno, $C(O) - (C_1 - C_6) -$ alquilo, $SO_2 - (C_1 - C_6) -$ alquilo, o
forman juntamente con el átomo N un grupo heteroarilo de
5 miembros opcionalmente conteniendo además del átomo N
uno, dos o tres átomos de nitrógeno y en donde el grupo

heteroarilo está opcionalmente sustituido por halógeno, (C₁-C₆)-alquilo o (CH₂)_n(C₃-C₆)-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



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, NO₂, CN, (C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆)-alquilo sustituido por halógeno, (C₁-C₆)-alcoxilo, (C₁-C₆)-alcoxilo sustituido por halógeno, NR⁷R⁸, C(O)R⁹ o SO₂R¹⁰;

R¹ es hidrógeno o (C₁-C₆)-alquilo;

471



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;

472

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,

[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

474

(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

7100
475

(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

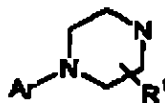
(5-metanosulfonil-2-morfolin-4-il-fenil) - [4-(6-trifluorometil-piridazin-3-il)-piperazin-1-il]-metanona

[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:

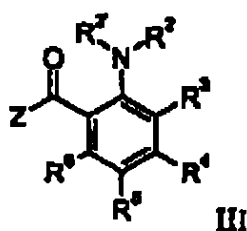
a) reaccionar un compuesto de formula



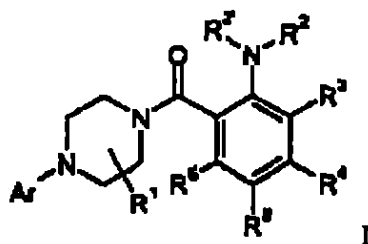
II

479
476

Con un compuesto de formula

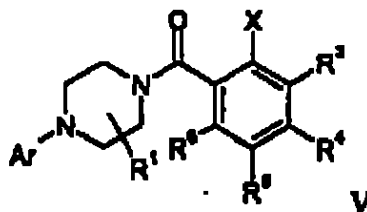


A un compuesto de formula



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

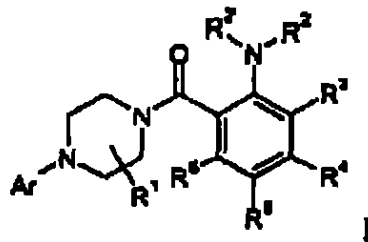


Con un compuesto de formula



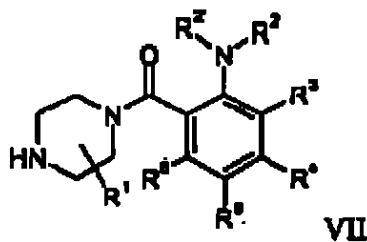
477

A un compuesto de formula



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

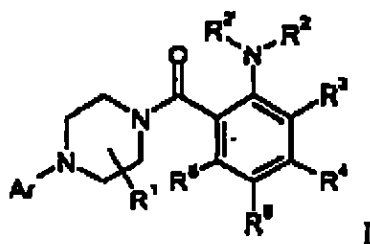
g) reaccionar un compuesto de formula



Con un compuesto de formula

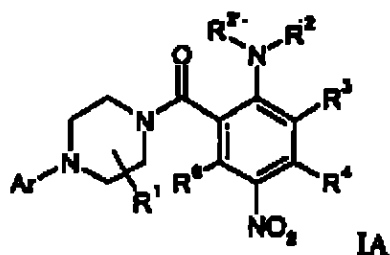


A un compuesto de formula

491
478

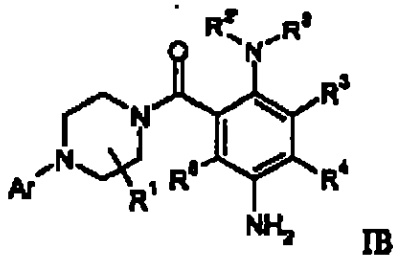
En donde X es halógeno y los otros sustituyentes son como se definen en la reivindicación 1,

ii) reaccionar un compuesto de formula



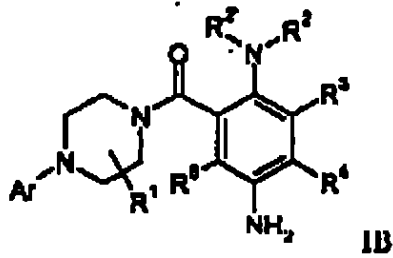
con hidrógeno sobre Pd/C

a un compuesto de formula

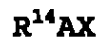


En donde los sustituyentes son como se definen en la reivindicación 1,

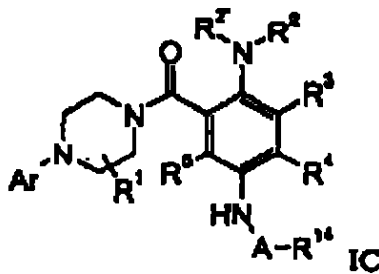
F) reaccionar un compuesto de formula



Con un compuesto de formula

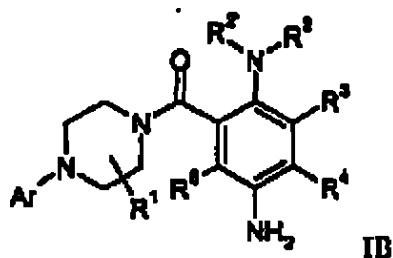


A un compuesto de formula

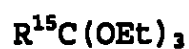


En donde X es halógeno, A es $-C(O)-$ o $-SO_2-$, R_{14} es (C_1-C_6) -alquilo y los otros sustituyentes son como se definen en la reivindicación 1,

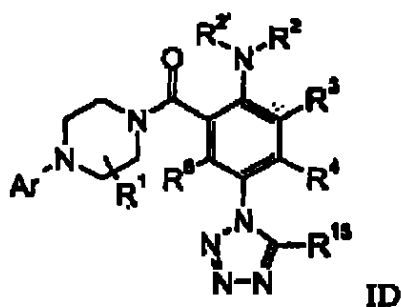
G) reaccionar un compuesto de formula



Con un compuesto de formula



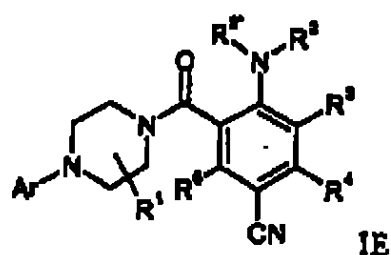
A un compuesto de formula



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,

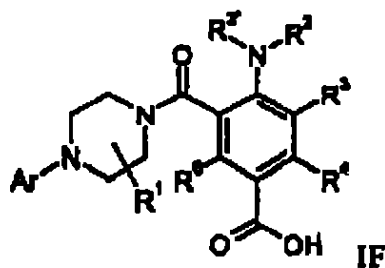
g) reaccionar un compuesto de formula

48/



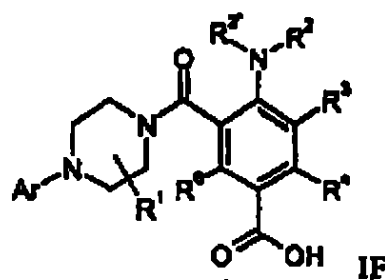
con una base

A un compuesto de formula

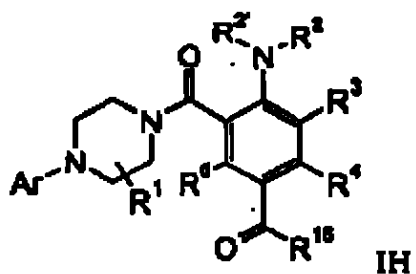


En donde los sustituyentes son como se definen en la reivindicación 1,

b) reaccionar un compuesto de formula

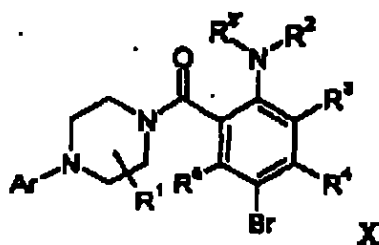


Con un compuesto de formula

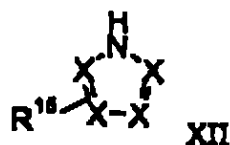


En donde R es (C₁-C₆)-alquilo, R¹⁶ es (C₁-C₆)-alquilo, o (C₃-C₆)-cicloalquilo, y los otros sustituyentes son como se definen en la reivindicación 1,

j) reaccionar un compuesto de formula

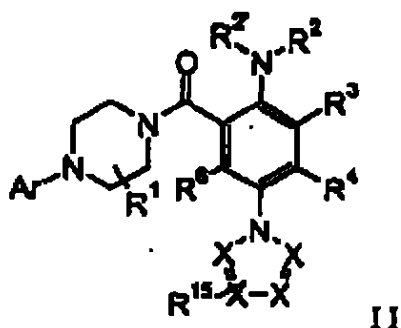


con un compuesto de formula



A un compuesto de formula

147
481



En donde X es CH o N y el anillo heteroarilo es seleccionado del grupo consistente de imidazol, pirazol o triazol, R¹⁵ es hidrógeno, halógeno, (C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆)-alquilo sustituido por halógeno o (C₃-C₆)-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,

448
485

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.

444
486

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.

487

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 500

2020
Bogotá D.C.,

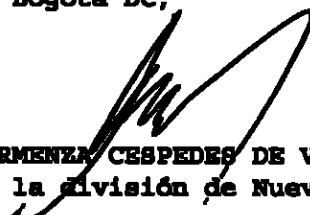
Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
F HOFFMANN LA ROCHE AG

REFERENCIA	Radicación No.	06 19309
	Solicitud internacional	EP2004/009665
	Fecha inicio fase nacional	09/04/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	2786
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

09 MAR 2007


ALIX CARMONA CESPÉDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

adpa10