Libertad y Orden

REPUBLICA DE COLOMBIA

DIVISION DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCIÓN

PCT

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

07-7709

TITULO: COMPUESTO DE PIPERAZINA, SU USO PARA LA FABRICACIÓN DE UNA COMPOSICIÓN FARMACEUTICA, PROCESO PARA LA PREPARACION DE DICHO COMPUESTO, COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE LO COMPRENDE Y PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE DICHA COMPOSICIÓN

SOLICITANTE: GLAXO GROUP LIMITED

DIRECCION: Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN, INGLATERRA

A61K 31/38 , 31/401 ; 31/4439

APODERADO: JUAN RAISBECK

BOGOTA, 26 de enero de 2007

OLARTE RAISBECK

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

(1) [X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

(2) SOLICITANTE (71)

Nombre: GLAXO GROUP LIMITED
Dirección: Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN
Nacionalidad o Domicilio: BRITANICA
Lugar de Constitución: INGLATERRA
Teléfono: _____ Fax: _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual _____
Número _____

(3) REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: J. IAN RAISBECK
Dirección: World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10
Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [x] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual _____
Número 79.376.996 Btá
TP 135.799

(4) INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

(5) PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/008263 Fecha Julio 26, 2005

Publicación Internacional No. WO 2006/010629 Fecha Febrero 2, 2006

(6) Título (54) COMPUESTO DE PIPERAZINA, SU USO PARA LA FABRICACIÓN DE UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA, PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE DICHO COMPUESTO, COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE LO COMPRENDE Y PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE DICHA COMPOSICIÓN.

(7) Clasificación Internacional (51) C07D 409/04

(8) Prioridad SI [X] N [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
GB	Julio 28, 2004	0416844.9
GB	Julio 8, 2004	0514029.8

(9) Comprobante de pago No. 07 -7.388 **Fecha** Enero 25,2007

(10) **ANEXOS**

[x]	Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
[ ]	Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
[x]	Poderes, si fuere el caso. Copia simple ver expediente No. 06-047.825
[ ]	Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
[ ]	Declaraciones.
[x]	Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
[x]	Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
[ ]	Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
[ ]	Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
[ ]	De ser el caso, copia del contrato de acceso.
[ ]	De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
[ ]	De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
[ ]	Arte final 12 x 12.
[ ]	De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
[x]	De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
[x]	Otros. Búsqueda Internacional

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK FIRMA: J. Ian Raisbeck

C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

LISTA DE INVENTORES PCT/EP2005/008263

1. ALESSANDRA GAIBA
New Frontiers Science Park South,
Third Avenue,
Harlow Essex CM19 5AW
Gran Bretaña
Nacionalidad: Italiana.

2. NIGEL PAUL KING
New Frontiers Science Park South,
Third Avenue,
Harlow Essex CM19 5AW
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica.

3. ANDREW KENNETH TAKLE
New Frontiers Science Park South,
Third Avenue,
Harlow Essex CM19 5AW
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica.

4. JASON WITHERINGTON
New Frontiers Science Park South,
Third Avenue,
Harlow Essex CM19 5AW
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica.

5. DAVID KENNETH DEAN
New Frontiers Science Park South,
Third Avenue,
Harlow Essex CM19 5AW
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 7,388
FECHA : ENERO 25 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07 007709 00000-0000
Fec 2007-01-26 16:41:46 Dep 2000 NOTIFICACIONES
Tra 11 PATENTES
Ser PERSONALIZ
Fol 11 PRESENTACION Fir:

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

SITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEOR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	57477379	23/01/2007	3,976.000.00

***** C O N C E P T O S *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL : $	482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

GLAXO GROUP LIMITED

PODER DE REPRESENTACION

Bilingüe inglés- español otorgado en Brentford, Middlesex, Inglaterra el 13 de agosto de 2003 y firmado por Peter John Giddings, Apoderado y Funcionario autorizado.

Certificado de Notario De Pinna en español firmado por James Kerr Milligan

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
   - Este documento Público
2. ha sido firmado por James Kerr Milligan
3. Quien ejerce funciones de Notario público
4. Lleva el sello del Notario público

CERTIFICADO

5. En Londres
6. El 14 agosto 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
8. No. G229474
9. Gran Sello de la Oficina de Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
10. Firma legible de J. Garbrah- Por el Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no pertenece a la Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961 debe pasar por la sección consular de la Misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 21 agosto-03.

Marlen Neira C

MARLEN NEIRA CASTR
Traductor e Intérprete Of
Inglés - Español - Ingle
Resolución No. 2117 del 7 O

6

Yo, el infrascrito **JAMES KERR MILLIGAN**, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

C E R T I F I C O:

QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS**, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad inglesa denominada **"GLAXO GROUP LIMITED"**, Sociedad legalmente constituída y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra, e inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades bajo el número **305979**, con domicilio social en Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN, Inglaterra;

QUE el citado Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS** está debiday suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase en nombre y representación de dicha Sociedad en virtud de un Poder otorgado por la referida Sociedad fechado 3 de julio de 2002.

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy ece de agosto del año dos mil tres.

JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra

2 OCT 2003

SCRIVENER NOTARIES

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
   Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

   This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by — James Kerr Milligan
   a été signé par

3. Acting in the capacity of — Notary Public
   agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of — The Said Notary Public
   est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le 14 August 2003

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
   par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No — G229474

9. Stamp:
   timbre:

10. Signature: J. Garbrah

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

26 OCT. 2003

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

OLARTERAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER – TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

Glaxo Group Limited

domiciled in

Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents, Utility Models and Industrial Designs** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

Glaxo Group Limited

domiciliado en

Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB

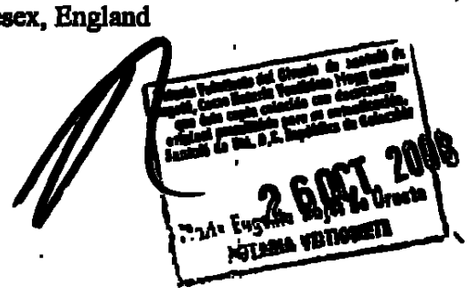
por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de **Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma: _____

Peter John GIDDINGS as Attorney and Authorised Official

Date/Fecha: 13 August 2003

City,Country/Ciudad,País: Brentford, Middlesex, England



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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
2 February 2006 (02.02.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/010629 A1

(51) International Patent Classification[7]: C07D 409/04, 295/02, 333/08, 335/10, 207/24, A61K 31/381, 31/4015, 31/4439

(21) International Application Number:
PCT/EP2005/008263

(22) International Filing Date: 26 July 2005 (26.07.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0416844.9 28 July 2004 (28.07.2004) GB
0514029.8 8 July 2005 (08.07.2005) GB

(71) Applicant (*for all designated States except US*): GLAXO GROUP LIMITED [GB/GB]; Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford Middlesex UB6 0NN (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): GAIBA, Alessandra [IT/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow Essex CM19 5AW (GB). KING, Nigel, Paul [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow Essex CM19 5AW (GB). TAKLE, Andrew, Kenneth [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow Essex CM19 5AW (GB). WITHERINGTON, Jason [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow Essex CM19 5AW (GB).

(74) Agent: WEST, Vivien; GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property (CN925.1), 980 Great West Road, Brentford Middlesex TW8 9GS (GB).

(81) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

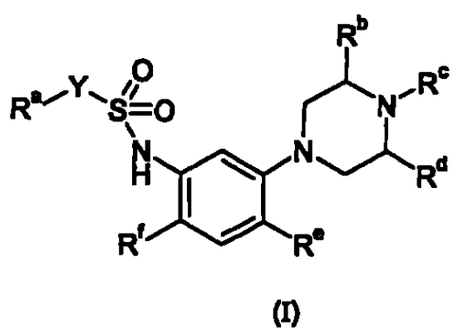
Declarations under Rule 4.17:

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

— *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC,*

[Continued on next page]

(54) Title: PIPERAZINE DERIVATIVES USEFUL FOR THE TREATMENT OF GASTROINTESTINAL DISORDERS



(I)

(57) Abstract: The invention provides compounds of formula (I) or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f and Y are as defined in the specification. The compounds are partial or full agonists at the growth hormone secretagogue (GHS) receptors. Pharmaceutical compositions comprising the compounds, methods of preparing the compounds, uses of the compounds and methods involving the compounds are also provided.

WO 2006/010629 A1

VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

— *of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only*

Published:

— *with international search report*

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

10

PIPERAZINE DERIVATIVES USEFUL FOR THE TREATMENT OF GASTROINTESTINAL DISORDERS

The present invention relates to novel piperazine derivatives, processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing the same and to their use in the treatment of gastrointestinal and other disorders.

Ghrelin is a 28 amino acid peptide predominantly produced by the stomach and to a lesser extent by the bowel, pancreas, kidney, placenta, pituitary and the arcuate nucleus of the hypothalamus. It has only recently been purified and isolated from the rat and human stomach (Kojima et al., Nature 1999; 402: 656), where it has been found in X/A endocrine cells associated with the acid-secreting parietal cells of the gastric glands. Studies have shown that ghrelin acts on growth hormone secretagogue receptors (GHS-R), stimulates the release of growth hormone, induces rat adiposity (Tschöp et al., Nature 2000, 407(6806), 908), controls gastric acid secretion (Masuda et al., Biochemical and Biophysical Research Communications 2000; 276: 905) and when released within the rodent arcuate nucleus (Kojima et al., Nature 1999; 402: 656; Lu et al., Neuroscience Letters. 2002; 321(3):157) or when administered i.c.v. (Nakazato et al., Nature 2001; 409: 194; Shintani et al., Diabetes 2001;50: 227) stimulates an increase in food consumption. Systemically-administered ghrelin may also achieve the same, possibly by changing vagal nerve input to the brainstem vagal nuclei and hence, to the arcuate nucleus (Date et al., Gastroenterology 2002; 123: 1120). These studies indicate that GHS-R agonists have therapeutic utility in the treatment of different forms of cachexia and eating disorders.

Agonists of the ghrelin receptor have been described as useful in treating a growth hormone deficient state, stimulating an increase in food consumption thereby facilitating weight gain or maintenance of weight or appetite increase. This is particularly useful for a patient having a disease or disorder, or under going a treatment, that is accompanied by weight loss. Examples of diseases or disorders accompanied by weight loss include eating disorders (including anorexia, bulimia) cancer cachexia, AIDS, wasting, cachexia, and wasting in frail elderly. Examples of treatments accompanied by weight loss include chemotherapy, radiation therapy, temporary or permanent immobilization, and dialysis.

Further work with growth hormone secretagogues [e.g., WO 97/24369] suggests roles for ghrelin receptor agonists in the treatment or prevention of frailty associated with ageing, the acceleration of the repair of fractured bone, reducing

protein catabolism after major surgery or during chronic illness, improving muscle strength and mobility control of congestive heart failure, and other metabolic disorders. Studies with such compounds also indicate a role in the promotion of sleep quality [WO 97/24369], and in the improvement of congestive heart failure after administration of ghrelin (Nagaya et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001, 86, 5854-5859; Circulation 2001, 104, 1430-1435).

In both anaesthetised and conscious rodents and in conscious dogs, ghrelin increases gastric motility and emptying (anaesthetised rat motility Masuda et al., Biochemical and Biophysical Research Communications 2000; 276: 905; rat gastric emptying Trudel et al., American Journal of Physiology 2002; 282: G948; mouse gastric emptying Asakawa et al., Gastroenterology 2001; 120: 337). This action can also be illustrated in vitro, by showing an ability of rat ghrelin to facilitate electrically-evoked, excitatory nerve-mediated contractions in rodent gastric fundus strips, a response mimicked by partial 5-HT_4 receptor agonists and indicative of a "prokinetic-like" response (Murray et al., British Journal of Pharmacology 2002; 136: 18P). Further, in conscious rats, i.c.v. administration of ghrelin reduces gastric acid secretion (Sibilia et al, Neuroendocrinology 2002; 75: 92); s.c. administration was without effect. Trudel and colleagues (American Journal of Physiology 2002; 282: G948) showed that ghrelin could reverse the gastric stasis created by invoking paralytic ileus via intestinal manipulation. Together, all of these data indicate that ghrelin might act as a gut hormone to facilitate both nutritional intake and digestion. This concurs with the proposal that the ability of ghrelin to evoke small reductions in pancreatic insulin secretion is consistent with the release of ghrelin during fasting conditions, when it will be important to maintain appropriate levels of blood sugars (see Muccioli et al., Eur J Pharmacology 2002, 440: 235).

Thus, in addition to conditions associated with cachexia (e.g. as a result of cancer), sarcopenia and/ or those chronic diseases that may be exacerbated by loss of muscle mass (e.g. osteoporosis, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, advancing age), growth hormone deficiency (e.g., when associated with age-related conditions), other disorders of metabolism, disorders in patterns of sleep or of congestive heart failure, GHS-R agonists will be useful treatments to alleviate symptoms associated with gastro-esophageal reflux and/ or with dyspepsia, with or without appetite-/ metabolic-related cachexia. Examples of such conditions include the reduction in feeding and the gastric stasis and emesis associated with anti-cancer treatment and other

12

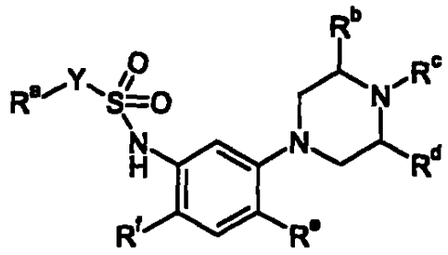
treatments or conditions which evoke similar symptoms, the gastroparesis associated with diabetes and gastroparesis and the symptoms associated with functional dyspepsia and gastro-esophageal reflux disease. Further, an ability to stimulate intestinal motility suggests that compounds active at ghrelin receptors will be useful treatments of paralytic ileus or pseudo-obstruction, and of conditions associated with constipation, such as constipation-predominant irritable bowel syndrome.

European patent application EP1159964 claims the use of compounds which stimulate the release of growth hormone as a means of stimulating the motility of the gastrointestinal system in a patient.

WO 95/06637 discloses a series of piperazine derivatives which are said to possess 5-HT_{1D} receptor antagonist activity. WO0236562, WO0132660, WO0005225, WO9942465 and WO9827081 all disclose arylpiperazine sulfonamide derivatives that are claimed to be 5-HT_6 receptor antagonists. WO0274764, WO0274768, and WO0123374 all disclose dimethylpiperazine derivatives that are claimed to be selective $5HT_{1B}$ receptor antagonists.

We have now found a novel class of arylpiperazine sulfonamide derivatives which exhibit a selective agonistic activity at the growth hormone secretagogue (GHS) receptors.

The present invention therefore provides a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



(I)

in which R^a is aryl or heteroaryl;

Y is a single bond, CH_2, CH_2CH_2, or CH=CH;

R^b is hydrogen or C_{1-6}alkyl;

R^c is hydrogen or methyl;

R^d is C_{1-6}alkyl;

13

R^e is hydrogen, C_{1-6}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, COC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, halogen, hydroxyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy or cyano; and

R^f is hydrogen, C_{1-6}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, COC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, halogen, hydroxyl, trifluoromethyl, or cyano.

Alkyl groups, whether alone or as part of another group, may be straight chain or branched. The term "halogen" is used herein to describe, unless otherwise stated, a group selected from fluorine, chlorine, bromine or iodine.

Suitable C_{3-6}cycloalkyl groups include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl.

The term "aryl" as a group or part of a group includes phenyl and naphthyl. Where used herein the term naphthyl is intended, unless otherwise stated, to denote both naphth-1-yl and naphth-2-yl groups.

The term "heteroaryl" is intended to mean a 5-6 membered monocyclic aromatic or a fused 8-11 membered bicyclic aromatic ring containing heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulphur.

When the term heteroaryl represents a 5 or 6 membered group it contains a heteroatom selected from O, N or S and may optionally contain a further 1 to 3 nitrogen atoms. When heteroaryl represents a 6-membered group it contains from 1 to 3 nitrogen atoms.

When the term heteroaryl represents a fused 8-11 membered bicyclic aromatic ring it contains 1 to 3 heteroatoms selected from O, N or S.

Suitable examples of such monocyclic aromatic rings include thienyl, furanyl, pyrrolyl, triazolyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, oxadiazolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl, pyrimidyl, pyridazinyl, pyrazinyl and pyridyl. The term a fused 8-11 membered bicyclic aromatic group includes groups wherein one of the rings is partially saturated.

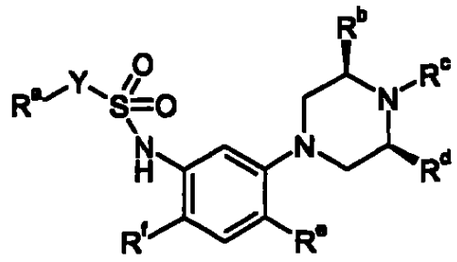
Suitable examples of such fused aromatic rings include benzofused heterocyclic rings such as quinolinyl, isoquinolinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, cinnolinyl, naphthyridinyl, indolyl, indazolyl, pyrrolopyridinyl, thienopyridyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzothiazolyl, benzisothiazolyl, benzoxadiazolyl, benzothiadiazolyl, benzodioxanyl, indolinyl, isoindolinyl, tetrahydroquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, benzazepinyl or chromanyl.

The aryl and heteroaryl groups according to the definitions above included such groups wherein they may be optionally substituted by one to three substituents which may be the same or different, and which are selected from the group consisting of halogen, hydroxy, cyano, nitro, oxo, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, fluoromethoxy, difluoromethoxy, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl, C_1pentafluoroethyl, C_{1-6} alkoxy, arylC_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkoxyC_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkylC_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyloxy, C_{1-6} alkylsulfonylC_{1-6} alkyl, arylsulfonyl, arylsulfonyloxy, arylsulfonylC_{1-6} alkyl, aryloxy, heteroaryloxy, aroyl, aroylC_{1-6} alkyl, arylC_{1-6} alkanoyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, or a group $NR^{15}R^{16}$, $CONR^{15}R^{16}$, $SO_2NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}COR^{16}$ or $NR^{15}SO_2R^{16}$ wherein R^{15} and R^{16} independently represent hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, aryl, heteroaryl or together with the nitrogen atom to form a 5- to 7- membered non-aromatic heterocyclic ring which may optionally contain an additional ring member selected from O, S or NH.

When R^8 is substituted by aryl or heteroaryl groups these substituents are optionally further substituted provided that the further substituents are not aryl or heteroaryl. Further substituents on such aryl and heteroaryl groups may for example be selected from halogen, cyano, C_{1-6}alkyl, C_{1-6} alkoxy and oxo. Particularly chloro, cyano, methyl, and oxo. In another aspect, substituents on such aryl and heteroaryl groups may for example be selected from fluoro, methoxy and methoxymethyl

The term "heterocyclyl" is intended to mean a 4-7 membered monocyclic saturated or partially unsaturated aliphatic ring containing 1 to 3 heteroatoms selected from oxygen, sulphur or nitrogen. Suitable examples of such monocyclic rings include pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, diazepanyl, azepanyl, and tetrahydrofuranyl.

One suitable group of compounds of this invention are of formula (IA):
wherein



(IA)

R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f and Y are as defined for formula (I).

A suitable group of compounds of formulae (I) and (IA) has:

R^a optionally substituted with one to three substituents selected from C_{1-6}alkyl, halogen, dimethylamino, triflouromethyl, optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl;

Y as a single bond or CH=CH;

R^b as hydrogen or methyl;

R^c as hydrogen;

R^d as methyl;

R^e as H, C_{1-6} alkoxy, cyano, halogen or triflouromethoxy; and

R^f as H, C_{1-6} alkoxy cyano, halogen, hydroxyl, C_{1-6} alkoxyC_{1-6} alkyl or COC_{1-6}alkyl.

Another suitable group of compounds of formulae (I) and (IA) have:

R^a optionally substituted with one to two substituents selected from C_{1-6}alkyl, halogen, oxo, optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl;

Y as a single bond or CH=CH;

R^b as methyl;

R^c as hydrogen or methyl;

R^d as methyl;

R^e as H or C_{1-6} alkoxy; and

R^f as H, C_{1-6} alkoxy or COC_{1-6}alkyl.

A further suitable group of compounds of formulae (I) or (IA) has:

16

R^a as phenyl, thienyl, benzothiophene, naphthyl, quinolinyl, thienopyridyl, pyridyl, oxazolyl, benzoxazolyl, chromene or benzoxadiazolyl optionally substituted with one to three substituents selected from optionally substituted pyridyl, optionally substituted phenyloxy, chloro, methyl, dimethylamino, optionally substituted thienyl, optionally substituted pyrazolyl, iodo, optionally substituted pyrrolidinyl, optionally substituted isoxazolyl, flouro, bromo, optionally substituted oxazolyl, optionally substituted phenyl, isopropyl, methoxy, optionally substituted furanyl, optionally substituted benzothiophenyl, optionally substituted thiazolyl, trifluoromethyl, optionally substituted pyrazolyl, optionally substituted pyrazinyl, optionally substituted pyrimidinyl and optionally substituted phenylethoxy;
Y as a single bond or CH=CH;
R^b as hydrogen or methyl;
R^c as hydrogen;
R^d as methyl;
R^e as hydrogen, methoxy, cyano, fluoro, ethoxy or triflouromethoxy; and
R^f as hydrogen, methoxy, cyano, fluoro, ethoxy , isopropoxy, hydroxyl, chloro or acetyl.

Another suitable group of compounds of formulae (I) and (IA) have
R^a as phenyl, thienyl, pyridinyl, naphthyl, quinolinyl, benzothiophenyl, or thienopyridinyl optionally substituted with one to two substituents selected from methyl, chloro, cyano, iodo, oxo, dimethylamino, optionally substituted phenoxy, optionally substituted phenyl, optionally substituted pyridinyl, optionally substituted thienyl, optionally substituted pyrozolyl or optionally substituted pyrrolidinyl;
Y as a single bond or CH=CH;
R^b as methyl;
R^c as hydrogen;
R^d as methyl;
R^e as H or methoxy; and
R^f as H, methoxy or acetyl.

Another suitable group of compounds of formulae (I) and (IA) have:

17

R^a as phenyl, thienyl, or naphthyl optionally substituted with one to two substituents selected from chloro, optionally substituted thienyl, flouro, optionally substituted phenyl and optionally substituted furanyl;
Y as a single bond;
R^b as methyl;
R^c as hydrogen;
R^d as methyl;
R^e as hydrogen; and
R^f as methoxy.

A further suitable group of compounds of formulae (I) or (IA) has:
R^a as phenyl optionally substituted with one to two substituents selected from, flouro and optionally substituted furanyl,
Y as a single bond;
R^b as methyl;
R^c as hydrogen;
R^d as methyl;
R^e as hydrogen; and
R^f as methoxy.

Specific examples of formula (I) are:

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-5-(2-pyridinyl)-2-thiophenesulfonamide

4-[(3-Chloro-2-cyanophenyl)oxy]-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]benzenesulfonamide

5-Chloro-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-3-methyl-1-benzothiophene-2-sulfonamide

5-(Dimethylamino)-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-1-naphthalenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-1-naphthalenesulfonamide

(*E*)-*N*-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2-phenylethenesulfonamide

18

5-Chloro-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-1-benzothiophene-2-sulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-4-(phenyloxy)benzenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-8-quinolinesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]thieno[2,3-*b*]pyridine-2-sulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide

8-Chloro-*N*-[3-[(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-1-naphthalenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-5-(2-pyridinyl)-2-thiophenesulfonamide

4-[(3-Chloro-2-cyanophenyl)oxy]-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide

5-Chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl)-3-methyl-1-benzothiophene-2-sulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2-naphthalenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-6-(3-thienyl)-2-pyridinesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-5-(6-methyl-2-pyridinyl)-2-thiophenesulfonamide

N-[3-*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-4-iodobenzenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)benzenesulfonamide

19

N-[2-Acetyl-5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)phenyl]-4-[(3-chloro-2-cyanophenyl)oxy]benzenesulfonamide

N-[2-Acetyl-5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)phenyl]-5-(2-pyridinyl)-2-thiophenesulfonamide

N-[2-Acetyl-5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)phenyl]-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[2-Acetyl-5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)phenyl]-4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide.

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-3,5-dimethyl-4-isoxazolesulfonamide

2,3-Dichloro-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]benzenesulfonamide

3,4-Dichloro-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-naphthalenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-1-naphthalenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(phenyloxy)benzenesulfonamide

N-[5-(cis-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-iodobenzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-8-quinolinesulfonamide

3,4-Dichloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]benzenesulfonamide

2,3-Dichloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]benzenesulfonamide

(*E*)-*N*-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-phenylethenesulfonamide

N-[4-Cyano-3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)phenyl]-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-5-fluoro-3-methyl-1-benzothiophene-2-sulfonamide

20

5'-Chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2,2'-bithiophene-5-sulfonamide

2-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]benzenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-5-(1,3-oxazol-5-yl)-2-thiophenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)phenyl]-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide

4-(5-Chloro-2-thienyl)-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)phenyl]benzenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)phenyl]-4-(1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide

5-Chloro-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2-naphthalenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-4-biphenylsulfonamide

4-Bromo-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-3-methylbenzenesulfonamide

4-Bromo-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-3-fluorobenzenesulfonamide

4-Bromo-2-chloro-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]benzenesulfonamide

4-Bromo-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2-fluorobenzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-fluoro-2-(methyloxy)phenyl]-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-fluoro-2-(methyloxy)phenyl]-5-(2-pyridinyl)-2-thiophenesulfonamide

5-Chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-1-benzothiophene-2-sulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(1,3-oxazol-5-yl)benzenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-4-(1,3-oxazol-5-yl)benzenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-7-sulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-4-(1-methylethyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3-{[4-(methyloxy)phenyl]oxy}benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-1-benzothiophene-3-sulfonamide

N-[5-(cis-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-5-(1,3-oxazol-5-yl)-2-thiophenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-biphenylsulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)phenyl]-1-naphthalenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)phenyl]-2-naphthalenesulfonamide

2,3-Dichloro-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)phenyl]benzenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)phenyl]-1-benzothiophene-2-sulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)phenyl]-4-(1,3-oxazol-5-yl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-methylphenyl]-2-naphthalenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-methylphenyl]-1-naphthalenesulfonamide

8-Chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-1-naphthalenesulfonamide

4-Bromo-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2-methylbenzenesulfonamide

4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3-methylbenzenesulfonamide

5-Bromo-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2-thiophenesulfonamide

4-Chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-1-naphthalenesulfonamide

22

3-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]benzenesulfonamide

5-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-(methyloxy)benzenesulfonamide

5-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-methyl-2-thiophenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-5-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)-2-thiophenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2,2-dimethyl-3,4-dihydro-2H-chromene-6-sulfonamide

4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-methylphenyl]benzenesulfonamide

4-Bromo-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2-(methyloxy)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluorophenyl]-5-(2-pyridinyl)-2-thiophenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluorophenyl]-4-biphenylsulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluorophenyl]-4-iodobenzenesulfonamide

4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluorophenyl]-2-fluorobenzenesulfonamide

4-Bromo-2-chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluorophenyl]benzenesulfonamide

4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluorophenyl]-2-methylbenzenesulfonamide

4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluorophenyl]-3-fluorobenzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluoro-4-(methyloxy)phenyl]-4-iodobenzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(ethyloxy)phenyl]-5-(2-pyridinyl)-2-thiophenesulfonamide

N-{5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-[(methyloxy)methyl]phenyl}-4-biphenylsulfonamide

23

7-Chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2,1,3-benzoxadiazole-4-sulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(ethyloxy)phenyl]-4-iodobenzenesulfonamide

4-(5-Chloro-2-thienyl)-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]benzenesulfonamide

4-(5-Chloro-2-thienyl)-*N*-[2-cyano-5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)phenyl]benzenesulfonamide

N-[2-Cyano-5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)phenyl]-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide

4-(5-Chloro-2-thienyl)-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-fluoro-2-(methyloxy)phenyl]benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(ethyloxy)phenyl]-4-iodobenzenesulfonamide

N-{5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-4-iodobenzenesulfonamide

4-Bromo-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]benzenesulfonamide

4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-methylbenzenesulfonamide

4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-fluorobenzenesulfonamide

4-Bromo-2-chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]benzenesulfonamide

4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3-fluorobenzenesulfonamide

4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(4-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-methyl-4-(4-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(2-furanyl)benzenesulfonamide

2A

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-fluoro-4-(4-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide

3'-Chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-biphenylsulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-fluoro-4-(2-furanyl)benzenesulfonamide

2-Chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(4-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3-fluoro-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3-fluoro-4-(4-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3-fluoro-4-(3-furanyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3'-[(methyloxy)methyl]-4-biphenylsulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(3-furanyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(3-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-hydroxyphenyl]-5-(2-pyridinyl)-2-thiophenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)benzenesulfonamide

5-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-thiophenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-5-{3-[(methyloxy)methyl]phenyl}-2-thiophenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-5-(2-fluorophenyl)-2-thiophenesulfonamide

5-Chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-naphthalenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(6-methyl-2-pyridinyl)benzenesulfonamide

75

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-5-(6-methyl-2-pyridinyl)-2-thiophenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-4-(6-methyl-2-pyridinyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(3-pyridinyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2,2'-bithiophene-5-sulfonamide

N-[5-(cis-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3-(2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-4-(3-thienyl)benzenesulfonamide

4-(1-Benzothien-3-yl)-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]benzenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2,3'-bithiophene-5-sulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-5-phenyl-2-thiophenesulfonamide

5-(1-Benzothien-3-yl)-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-thiophenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-5-[4-(methyloxy)-3-pyridinyl]-2-thiophenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2,2'-bithiophene-5-sulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2'-(ethyloxy)-4-biphenylsulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-4'-fluoro-2'-methyl-4-biphenylsulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2'-fluoro-4-biphenylsulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2,3'-bithiophene-5-sulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2-methyl-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide

26

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2-methyl-4-(6-methyl-2-pyridinyl)benzenesulfonamide

3'-Chloro-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-4'-fluoro-4-biphenylsulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-3',5'-difluoro-4-biphenylsulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-3'-fluoro-4-biphenylsulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-3',4'-difluoro-4-biphenylsulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2',6'-dimethyl-4-biphenylsulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-4'-fluoro-4-biphenylsulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-4'-methyl-4-biphenylsulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2',3'-difluoro-4-biphenylsulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-3'-methyl-4-biphenylsulfonamide

2'-Chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-biphenylsulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-methyl-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-3'-[(methyloxy)methyl]-4-biphenylsulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-fluoro-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2-methyl-4-(4-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(cis-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(5-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-3-fluoro-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide

27

2-Chloro-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-4-(4-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(4-methyl-3-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(3-furanyl)-2-methylbenzenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-4-(3-furanyl)-2-methylbenzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-fluoro-4-(3-furanyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-fluoro-4-(6-methyl-2-pyridinyl)benzenesulfonamide

2-Chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(6-methyl-2-pyridinyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-fluoro-4-(3-thienyl)benzenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-3-methyl-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2-fluoro-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2-fluoro-4-(6-methyl-2-pyridinyl)benzenesulfonamide

2-Chloro-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-4-(6-methyl-2-pyridinyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-methylphenyl]-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-methylphenyl]-4-(4-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3-methyl-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3-methyl-4-(4-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-4-(4-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide

28

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-methyl-4-(6-methyl-2-pyridinyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3-methyl-4-(3-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(2-furanyl)-2-methylbenzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-(methyloxy)-5-(4-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide

2-Chloro-N-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide

2-Chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(3-furanyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(3-furanyl)-3-methylbenzenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-4-(3-furanyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2'-fluoro-4-biphenylsulfonamide

3'-Chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4'-fluoro-4-biphenylsulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2',3'-difluoro-4-biphenylsulfonamide

5'-Chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2'-(methyloxy)-4-biphenylsulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3'-methyl-4-biphenylsulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3-fluoro-4-(6-methyl-2-pyridinyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-5-(2-fluorophenyl)-4-methyl-2-thiophenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-methyl-5-(6-methyl-2-pyridinyl)-2-thiophenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-methyl-5-{3-[(methyloxy)methyl]phenyl}-2-thiophenesulfonamide

29

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(ethyloxy)phenyl]-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide

N-{5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-5-phenyl-2-thiophenesulfonamide

5-(2,4-Difluorophenyl)-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-thiophenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-5-[2-(ethyloxy)phenyl]-2-thiophenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4'-methyl-2,2'-bithiophene-5-sulfonamide

5-(3-Chloro-4-fluorophenyl)-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-thiophenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-5-(2-methylphenyl)-2-thiophenesulfonamide

5-(2,6-Dimethylphenyl)-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-thiophenesulfonamide

5-[5-Chloro-2-(methyloxy)phenyl]-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-thiophenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-5-(3-methylphenyl)-2-thiophenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-5-(4-fluorophenyl)-2-thiophenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-5-(4-fluoro-2-methylphenyl)-2-thiophenesulfonamide

5-(2-Chlorophenyl)-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-thiophenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-5-(3-fluorophenyl)-2-thiophenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-5-(4-methylphenyl)-2-thiophenesulfonamide

5-(3-Chlorophenyl)-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-thiophenesulfonamide

30

5-(2,4-Difluorophenyl)-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2-thiophenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-5-[2-(ethyloxy)phenyl]-2-thiophenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-4'-methyl-2,2'-bithiophene-5-sulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-5-{3-[(methyloxy)methyl]phenyl}-2-thiophenesulfonamide

5-(3-Chloro-4-fluorophenyl)-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2-thiophenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-5-(2-methylphenyl)-2-thiophenesulfonamide

5-(2,6-Dimethylphenyl)-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2-thiophenesulfonamide

5-[5-Chloro-2-(methyloxy)phenyl]-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2-thiophenesulfonamide

5-(3,5-Difluorophenyl)-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2-thiophenesulfonamide

5-(4-Chlorophenyl)-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2-thiophenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-5-(2-fluorophenyl)-2-thiophenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-5-(3-methylphenyl)-2-thiophenesulfonamide

5-(2,3-Difluorophenyl)-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2-thiophenesulfonamide

5-(2-Chlorophenyl)-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2-thiophenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-5-(3-fluorophenyl)-2-thiophenesulfonamide

5-(3-Chlorophenyl)-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2-thiophenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluorophenyl]-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide

31

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluorophenyl]-4-(3-furanyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluorophenyl]-2-fluoro-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide

2-Chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluorophenyl]-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide

2-Chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluorophenyl]-4-(3-furanyl)benzenesulfonamide

N-[5-(cis-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluorophenyl]-2-methyl-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluorophenyl]-4-(3-furanyl)-2-methylbenzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluorophenyl]-3-fluoro-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluorophenyl]-3-fluoro-4-(3-furanyl)benzenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2-(methyloxy)-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluoro-4-(methyloxy)phenyl]-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-5-(3-furanyl)-2-thiophenesulfonamide

5-(2,3-Difluorophenyl)-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-thiophenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-5'-methyl-2,2'-bithiophene-5-sulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-5-(3-furanyl)-2-thiophenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-5'-methyl-2,2'-bithiophene-5-sulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2,4-bis(methyloxy)phenyl]-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide

N-{3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide

32

N-{3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}-5-(2-pyridinyl)-2-thiophenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(5-methyl-2-furanyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3-fluoro-4-(5-methyl-2-furanyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-5-(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)-2-thiophenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-7-sulfonamide

4-Bromo-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)phenyl]-2-(methyloxy)benzenesulfonamide

N-[2-Chloro-5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)phenyl]-5-(2-pyridinyl)-2-thiophenesulfonamide

4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-1-naphthalenesulfonamide

5-(5-Chloro-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-thiophenesulfonamide

2-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(trifluoromethyl)benzenesulfonamide

4-Bromo-2,6-dichloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]benzenesulfonamide

2,6-Dichloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]benzenesulfonamide

2,4-Dibromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]benzenesulfonamide

2,4-Dichloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-5-methylbenzenesulfonamide

4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluorophenyl]-2-(methyloxy)benzenesulfonamide

4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluorophenyl]-3-methylbenzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluorophenyl]-2-(methyloxy)-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluorophenyl]-4-(3-furanyl)-2-(methyloxy)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluorophenyl]-2-(methyloxy)-4-(4-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluorophenyl]-4-(4-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluorophenyl]-2-methyl-4-(4-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluorophenyl]-3-methyl-4-(4-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(1,3-thiazol-2-yl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(2-pyrazinyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(2-pyrimidinyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-6-(2-furanyl)-3-pyridinesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-6-(2-thienyl)-3-pyridinesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-6-(5-methyl-2-furanyl)-3-pyridinesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-6-(4-methyl-2-thienyl)-3-pyridinesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-5-(5-methyl-2-furanyl)-2-pyridinesulfonamide

N-[2-(Methyloxy)-5-(*cis*-3,4,5-trimethyl-1-piperazinyl)phenyl]-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide

2-Chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(3-thienyl)benzenesulfonamide

2-Chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(5-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide

39

N-[5-(cis-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3-(2-furanyl)benzenesulfonamide

N-[5-(cis-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3-(3-furanyl)benzenesulfonamide

N-[5-(cis-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3-(4-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(cis-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3-methyl-4-(5-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[3-(cis-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)phenyl]-2-(methyloxy)-4-(4-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[3-(cis-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)phenyl]-4-(2-furanyl)-2-(methyloxy)benzenesulfonamide

N-[3-(cis-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)phenyl]-2-(methyloxy)-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(cis-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-methyl-4-(3-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-fluoro-4-(5-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2,5-difluoro-4-(4-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-methyl-4-(5-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3-fluoro-4-(3-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3-fluoro-4-(5-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2,5-difluoro-4-(2-furanyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-5-(3-pyridinyl)-2-thiophenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2'-methyl-4-biphenylsulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-5-(4-fluorophenyl)-2-thiophenesulfonamide

35

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2',4'-difluoro-4-biphenylsulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3',4'-difluoro-4-biphenylsulfonamide

N-[2-Chloro-5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)phenyl]-4-(2-furanyl)benzenesulfonamide

N-[2-Chloro-5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)phenyl]-5-(2-fluorophenyl)-2-thiophenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3-fluoro-4-(5-methyl-3-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-fluoro-4-(5-methyl-3-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(5-methyl-3-thienyl)benzenesulfonamide

2-Chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(5-methyl-3-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-7-(2-furanyl)-2,1,3-benzoxadiazole-4-sulfonamide

2-Chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(5-methyl-2-furanyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3-fluoro-4-(2-furanyl)benzenesulfonamide

2-Chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(2-furanyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-fluoro-4-(5-methyl-2-furanyl)benzenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(ethyloxy)phenyl]-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide

N-{2-(Methyloxy)-5-[(*3S*)-3-methyl-1-piperazinyl]phenyl}-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide

N-{2-(Methyloxy)-5-[(*3R*)-3-methyl-1-piperazinyl]phenyl}-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-hydroxyphenyl]-4-(5-methyl-2-furanyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-hydroxyphenyl]-4-(2-furanyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-hydroxyphenyl]-3-fluoro-4-(5-methyl-2-furanyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-hydroxyphenyl]-5-(2-fluorophenyl)-2-thiophenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-[(phenylmethyl)oxy]benzenesulfonamide

Pharmaceutically acceptable derivatives of compounds of formula (I) include any pharmaceutically acceptable salt, ester or salt of such ester of a compound of formula (I) which, upon administration to the recipient is capable of providing (directly or indirectly) a compound of formula (I) or an active metabolic or residue thereof.

The compounds of formula (I) can form acid addition salts thereof. It will be appreciated that for use in medicine the salts of the compounds of formula (I) should be pharmaceutically acceptable. Suitable pharmaceutically acceptable salts will be apparent to those skilled in the art and include those described in J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19, such as acid addition salts formed with inorganic acids e.g. hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, nitric or phosphoric acid; and organic acids e.g. succinic, maleic, acetic, fumaric, citric, tartaric, benzoic, p-toluenesulfonic, methanesulfonic, salicylic, lactic, mandelic or naphthalenesulfonic acid

The compounds of formula (I) may be prepared in crystalline or non-crystalline form, and, if crystalline, may optionally be hydrated or solvated. This invention includes within its scope stoichiometric hydrates as well as compounds containing variable amounts of water.

Certain compounds of formula (I) are capable of existing in stereoisomeric forms (e.g. diastereomers and enantiomers) and the invention extends to each of these stereoisomeric forms and to mixtures thereof including racemates. The different stereoisomeric forms may be separated one from the other by the usual methods, or any given isomer may be obtained by stereospecific or asymmetric synthesis. The invention also extends to any tautomeric forms and mixtures thereof.

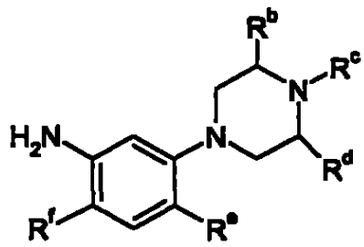
The subject invention also includes isotopically-labeled compounds, which are identical to those recited in formulae (I) and (IA), except that one or more atoms are

replaced by an atom having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature. Examples of isotopes that can be incorporated into compounds of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorous, fluorine, iodine, and chlorine, such as ^{3}H, ^{11}C, ^{14}C, ^{18}F, ^{35}S, ^{123}I and ^{125}I.

Compounds of the present invention and pharmaceutically acceptable salts of said compounds that contain the aforementioned isotopes and/or other isotopes of other atoms are within the scope of the present invention. Isotopically-labeled compounds of the present invention, for example those into which radioactive isotopes such as ^{3}H, ^{14}C are incorporated, are useful in drug and/or substrate tissue distribution assays. Tritiated, i.e., ^{3}H, and carbon-14, i.e., ^{14}C, isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and detectability. ^{11}C and ^{8}F isotopes are particularly useful in PET (positron emission tomography), and ^{125}I isotopes are particularly useful in SPECT (single photon emission computerized tomography), all useful in brain imaging. Further, substitution with heavier isotopes such as deuterium, i.e., ^{2}H, can afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements and, hence, may be preferred in some circumstances. Isotopically labelled compounds of formula I of this invention can generally be prepared by carrying out the procedures disclosed in the Schemes and/or in the Examples below, by substituting a readily available isotopically labeled reagent for a non-isotopically labeled reagent.

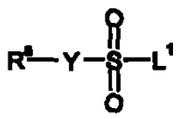
Compounds of the invention may be prepared using procedures which are analogous to those known in the art. However, the present invention also provides processes for the preparation of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, comprising:

Process (a) Coupling of a compound of formula (II)



(II)

wherein R^b, R^c, R^d, R^e and R^f are as defined in formula (I) or protected derivatives thereof, with a compound of formula (III) wherein R^a and Y are as defined in formula (I) and L^1 is a suitable leaving group, such as a suitable halogen group (e.g. chlorine) or a pentafluorophenyloxy group.



(III)

Process (a) typically comprises the use of a base, such as pyridine. Process (a) may comprise the use of a base, such as pyridine in an appropriate solvent such as dichloromethane. Alternatively process (a) may comprise the use of a solid supported base, such as morpholinomethyl-polystyrene HL resin in an appropriate solvent such as dichloromethane.

Compounds of formulae (III) are commercially available or may be prepared according to known methods or analogous to known methods.

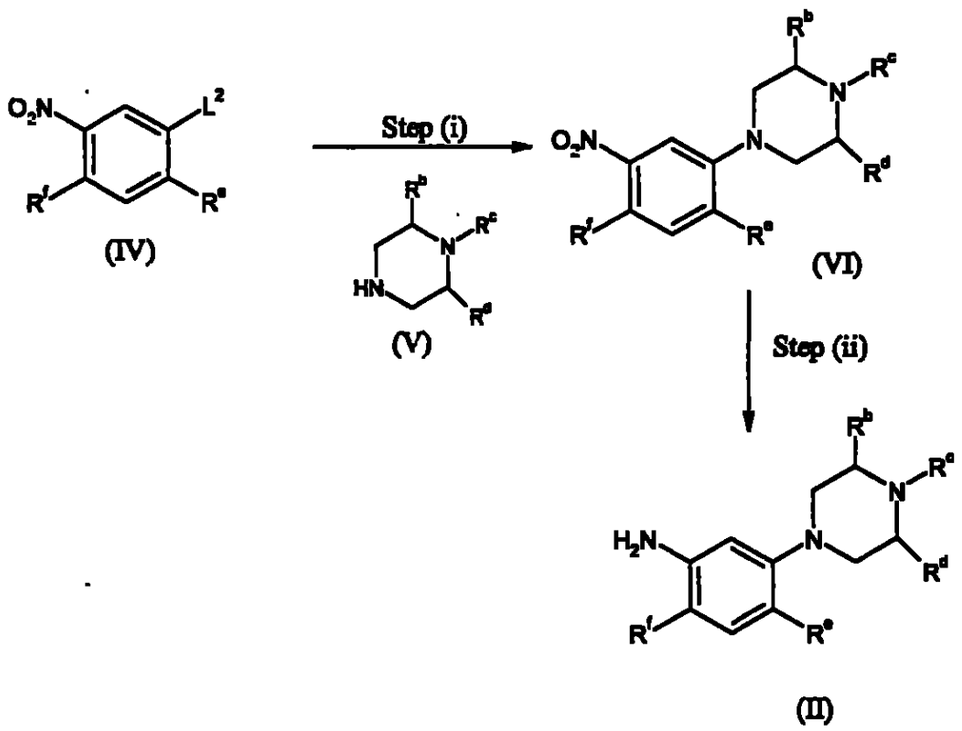
Or Process (b) Interconversion of compounds of formula (I) to other compounds of formula (I).

Process (b) may be performed using conventional interconversion procedures such as epimerisation, oxidation, reduction, hydrogenation, alkylation, dealkylation, nucleophilic or electrophilic aromatic substitution, ester hydrolysis, amide bond formation or transition metal mediated coupling reactions. Examples of transition metal mediated coupling reactions useful as interconversion procedures include the following: palladium catalysed coupling reactions between organic electrophiles, such as aryl halides, and organometallic reagents, for example stannanes (Stille cross-coupling reactions) or other suitable reagents, for example boronic acids (Suzuki cross-coupling reactions); palladium catalysed amination and amidation reactions between organic electrophiles, such as aryl halides, and nucleophiles, such as amines

39

and amides; copper catalysed amidation reactions between organic electrophiles (such as aryl halides) and nucleophiles such as amides; and copper mediated coupling reactions between phenols and boronic acids.

Compounds of formula (II) may be prepared in accordance with the following scheme:



wherein R^b, R^c, R^d, R^e and R^f are defined as above, L^2 is a suitable leaving group, such as halogen (e.g. bromine).

When the leaving group L^2 is a halogen atom such (e.g. bromine or chlorine), step (i) typically comprises of treatment of a compound of formula (IV) with a piperazine of formula (V) with a transition metal catalyst such as a palladium salt (e.g. palladium (II) acetate), in combination with a suitable ligand, such as BINAP (2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl), in the presence of a base such as cesium carbonate, in an appropriate solvent such as dioxane at an appropriate temperature such as reflux.

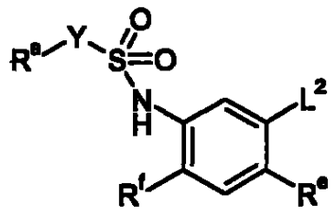
90

Step (i) may also comprise the reaction of a compound of formula (IV) with a piperazine of formula (V) in an appropriate solvent such as 1-methyl-2-pyrrolidinone at an appropriate temperature such as 160°C (for example, in a microwave reactor).

Step (ii) comprises the reduction of the nitro group in a compound of formula (VI) to an aniline of formula (II). Step (ii) may typically be performed under transition metal catalysed hydrogenation conditions, for example, under an atmosphere of hydrogen employing a suitable catalyst, such as palladium on charcoal, in a suitable solvent, such as ethanol or using iron and aqueous ammonium chloride in an appropriate solvent such as methanol at an appropriate temperature (eg reflux).

Compounds of formulae (IV) and (V) are commercially available or may be prepared according to known methods or by analogy to known methods.

Or Process (c) reacting a compound of formula (VII)



(VII)

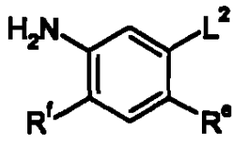
wherein R^a, R^e, R^f and Y are defined as above, L^2 is a suitable leaving group, such as halogen (e.g. iodine, bromine or chlorine), with a piperazine of formula (V) to give a compound of formula (I).

Process (c) may typically be performed with a transition metal catalyst such as a palladium salt (e.g. tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0)) in combination with a suitable ligand (e.g. 2-dicyclohexylphosphino-2'-(*N*,*N*-dimethylamino)biphenyl) in the presence of a base such as sodium *tert*-butoxide in an appropriate solvent such as dioxane at an appropriate temperature such as reflux. The

reaction may also be carried out in a microwave reactor in an appropriate solvent such as dioxane at an appropriate temperature such as 125°C.

Compounds of formula (VII) may be interconverted to other compounds of formula (VII).

Compounds of formula (VII) may be prepared from an aniline of formula (VIII) and compound of formula (III) in an analogous manner to that described in process (a)

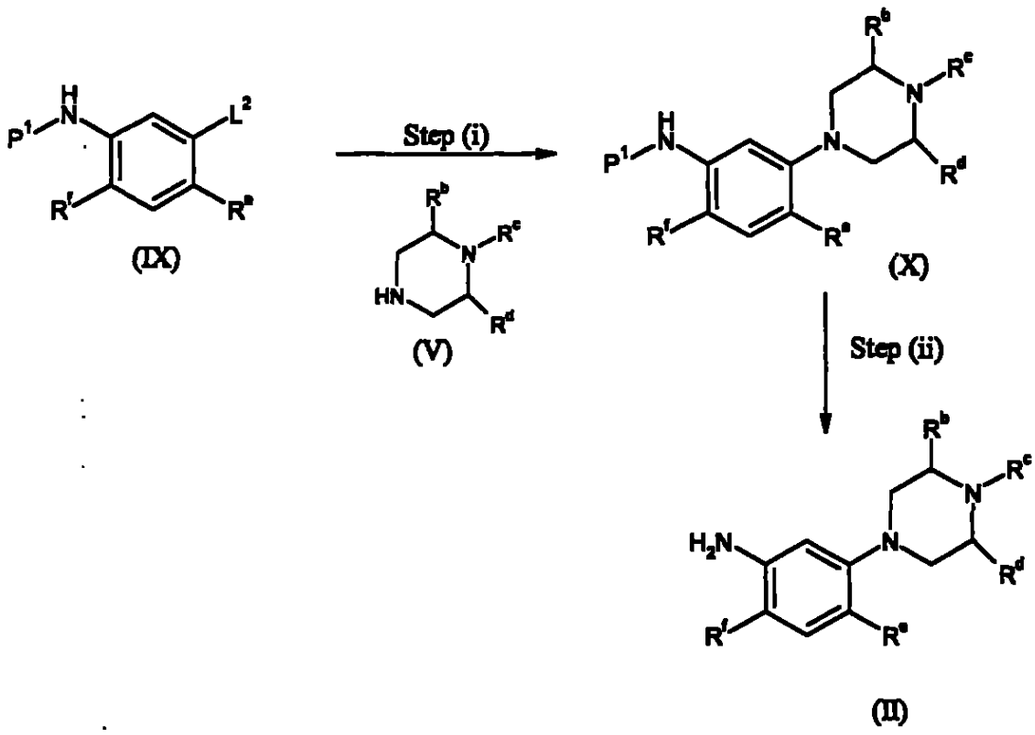


(VIII)

Anilines of formula (VIII) are commercially available or may be prepared according to known methods or analogous to known methods. For example compounds of formula (VIII) may be prepared by reduction of a nitro compound of formula (IV) using iron and aqueous ammonium chloride at an appropriate temperature such as reflux.

Compounds of formula (II) may also be prepared in accordance with the following scheme:

42



(IX) (V) (X) (II)

wherein R^b, R^c, R^d, R^e and R^f are defined as above, L^2 is a suitable leaving group, such as halogen (e.g. iodine, bromine or chlorine) and P^1 represents a suitable protecting group, such as acetyl.

Step (i) typically comprises of treatment of a compound of formula (IX) with a piperazine of formula (V) with a transition metal catalyst such as a palladium salt (e.g. tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0)), in combination with a suitable ligand, such as 2-dicyclohexylphosphino-2'-(*N,N*-dimethylamino)biphenyl, in the presence of a base such as sodium *tert*-butoxide, in an appropriate solvent such as dioxane at an appropriate temperature such as reflux.

Step (ii) is a deprotection reaction to provide a compound of formula (II). Step (ii) may be performed under acidic conditions, for example using hydrochloric acid in a suitable solvent such as ethanol at an appropriate temperature such as reflux.

Those skilled in the art will appreciate that it may be necessary to protect certain groups. Suitable protecting groups and methods for their attachment and removal are conventional in the art of organic chemistry, such as those described in

43

T.W. Greene 'Protective Groups in Organic Synthesis' (J. Wiley and Son, 1991). For example, suitable protecting groups for the piperazine group include t-butyloxycarbonyl, benzyl, trifluoroacetyl, benzyloxycarbonyl, 2',2',2'-trichloroethoxycarbonyl, and methyl the latter of which may be removed with 1-chloroethyl chloroformate according to standard procedures.

The compounds of formula (I) have been found to be GHS-R agonists in the GTPγS and FLIPR (Flourometric Light Imaging Plate Reader) assay described herein.

Compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts are therefore of use in the treatment of conditions or disorders which are mediated by compounds acting at the growth hormone secretagogue (GHS) receptors. In particular the compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts are of use in the treatment of cachexia, sarcopenia, osteoporosis, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, frailty associated with aging, growth hormone deficiency, metabolic disorders, sleep disorders, or congestive heart failure. The compounds of the invention will be useful treatments to alleviate symptoms associated with gastro-esophageal reflux and/ or with dyspepsia, with or without appetite-/ metabolic-related cachexia, the treatments of paralytic ileus or pseudo-obstruction, and of conditions associated with constipation, such as constipation-predominant irritable bowel syndrome.

It is to be understood that "treatment" as used herein includes prophylaxis as well as alleviation of established symptoms.

Thus the invention also provides a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use as a therapeutic substance, in particular in the treatment of the conditions/disorders which can be mediated via the GHS receptors. In particular the invention provides a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use as a therapeutic substance in the treatment of cachexia, sarcopenia, osteoporosis, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, frailty associated with aging, growth hormone deficiency, metabolic disorders, sleep disorders, congestive heart failure, alleviation of symptoms associated with gastro-esophageal reflux and/ or with dyspepsia, with or without appetite-/ metabolic-related cachexia, the treatments of paralytic ileus or pseudo-obstruction, and of conditions associated with constipation, such as constipation-predominant irritable bowel

syndrome. It is to be understood that compounds of formula (I) may also be used in combination with other therapeutic substances.

The invention further provides a method of treatment of conditions or disorders in mammals including humans which can be mediated via the GHS receptors, which comprises administering to the sufferer a therapeutically safe and effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In another aspect, the invention provides for the use of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of a medicament for use in the treatment of the conditions or disorders mediated via the GHS receptors.

In order to use the compounds of formula (I) in therapy, they will normally be formulated into a pharmaceutical composition in accordance with standard pharmaceutical practice. The present invention also provides a pharmaceutical composition, which comprises a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier or excipient.

In a further aspect, the present invention provides a process for preparing a pharmaceutical composition, the process comprising mixing a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier or excipient.

A pharmaceutical composition of the invention, which may be prepared by admixture, suitably at ambient temperature and atmospheric pressure, is usually adapted for oral, parenteral or rectal administration and, as such, may be in the form of tablets, capsules, oral liquid preparations, powders, granules, lozenges, reconstitutable powders, injectable or infusible solutions or suspensions or suppositories. Orally administrable compositions are generally preferred.

Tablets and capsules for oral administration may be in unit dose form, and may contain conventional excipients, such as binding agents (e.g. pregelatinised maize starch, polyvinylpyrrolidone or hydroxypropyl methylcellulose); fillers (e.g. lactose, microcrystalline cellulose or calcium hydrogen phosphate); tabletting lubricants (e.g. magnesium stearate, talc or silica); disintegrants (e.g. potato starch or sodium starch glycollate); and acceptable wetting agents (e.g. sodium lauryl sulphate). The tablets may be coated according to methods well known in normal pharmaceutical practice.

95

Oral liquid preparations may be in the form of, for example, aqueous or oily suspension, solutions, emulsions, syrups or elixirs, or may be in the form of a dry product for reconstitution with water or other suitable vehicle before use. Such liquid preparations may contain conventional additives such as suspending agents (e.g. sorbitol syrup, cellulose derivatives or hydrogenated edible fats), emulsifying agents (e.g. lecithin or acacia), non-aqueous vehicles (which may include edible oils e.g. almond oil, oily esters, ethyl alcohol or fractionated vegetable oils), preservatives (e.g. methyl or propyl-p-hydroxybenzoates or sorbic acid), and, if desired, conventional flavourings or colorants, buffer salts and sweetening agents as appropriate. Preparations for oral administration may be suitably formulated to give controlled release of the active compound.

For parenteral administration, fluid unit dosage forms are prepared utilising a compound of the invention or pharmaceutically acceptable salt thereof and a sterile vehicle. Formulations for injection may be presented in unit dosage form e.g. in ampoules or in multi-dose, utilising a compound of the invention or pharmaceutically acceptable salt thereof and a sterile vehicle, optionally with an added preservative. The compositions may take such forms as suspensions, solutions or emulsions in oily or aqueous vehicles, and may contain formulatory agents such as suspending, stabilising and/or dispersing agents. Alternatively, the active ingredient may be in powder form for constitution with a suitable vehicle, e.g. sterile pyrogen-free water, before use. The compound, depending on the vehicle and concentration used, can be either suspended or dissolved in the vehicle. In preparing solutions, the compound can be dissolved for injection and filter sterilised before filling into a suitable vial or ampoule and sealing. Advantageously, adjuvants such as a local anaesthetic, preservatives and buffering agents are dissolved in the vehicle. To enhance the stability, the composition can be frozen after filling into the vial and the water removed under vacuum. Parenteral suspensions are prepared in substantially the same manner, except that the compound is suspended in the vehicle instead of being dissolved, and sterilisation cannot be accomplished by filtration. The compound can be sterilised by exposure to ethylene oxide before suspension in a sterile vehicle. Advantageously, a surfactant or wetting agent is included in the composition to facilitate uniform distribution of the compound.

Lotions may be formulated with an aqueous or oily base and will in general also contain one or more emulsifying agents, stabilising agents, dispersing agents,

suspending agents, thickening agents, or colouring agents. Drops may be formulated with an aqueous or non-aqueous base also comprising one or more dispersing agents, stabilising agents, solubilising agents or suspending agents. They may also contain a preservative.

The compounds of the invention may also be formulated in rectal compositions such as suppositories or retention enemas, e.g. containing conventional suppository bases such as cocoa butter or other glycerides.

The compounds of the invention may also be formulated as depot preparations. Such long acting formulations may be administered by implantation (for example subcutaneously or intramuscularly) or by intramuscular injection. Thus, for example, the compounds of the invention may be formulated with suitable polymeric or hydrophobic materials (for example as an emulsion in an acceptable oil) or ion exchange resins, or as sparingly soluble derivatives, for example, as a sparingly soluble salt.

For intranasal administration, the compounds of the invention may be formulated as solutions for administration via a suitable metered or unitary dose device or alternatively as a powder mix with a suitable carrier for administration using a suitable delivery device. Thus compounds of formula (I) may be formulated for oral, buccal, parenteral, topical (including ophthalmic and nasal), depot or rectal administration or in a form suitable for administration by inhalation or insufflation (either through the mouth or nose).

The compounds of the invention may be formulated for topical administration in the form of ointments, creams, gels, lotions, pessaries, aerosols or drops (e.g. eye, ear or nose drops). Ointments and creams may, for example, be formulated with an aqueous or oily base with the addition of suitable thickening and/or gelling agents. Ointments for administration to the eye may be manufactured in a sterile manner using sterilised components.

The composition may contain from 0.1% to 99% by weight, preferably from 10 to 60% by weight, of the active material, depending on the method of administration. The dose of the compound used in the treatment of the aforementioned disorders will vary in the usual way with the seriousness of the disorders, the weight of the sufferer, and other similar factors. However, as a general guide suitable unit doses may be 0.05 to 1000 mg, more suitably 1.0 to 200 mg, and

47

such unit doses may be administered more than once a day, for example two or three times a day. Such therapy may extend for a number of weeks or months.

No toxicological effects are indicated/expected when a compound (of the invention) is administered in the above mentioned dosage range.

All publications, including but not limited to patents and patent applications, cited in this specification are herein incorporated by reference as if each individual publication were specifically and individually indicated to be incorporated by reference herein as though fully set forth.

The following descriptions and Examples illustrate the preparation of compounds of the invention. Each Example was characterised either as the free base or hydrochloride salt or occasionally as the formic acid salt directly from mass directed autoprep HPLC. The hydrochloride salts were prepared by dissolving the pure material in dichloromethane or methanol and acidifying with ethereal HCl.

Where so indicated in the experimental section microwave heating was performed in Biotage Initiator 60 or Personal Chemistry Optimiser instruments. These instruments allowed the control of temperature up to 250°C and allowed pressures up to 20 bar with microwave radiation up to 300W at 2.45GHz.

Conditions, hardware and software used for Mass Directed Auto-Purification System

Hardware
Waters 2525 Binary Gradient Module
Waters 515 Makeup Pump
Waters Pump Control Module
Waters 2767 Inject Collect
Waters Column Fluidics Manager
Waters 2996 Photodiode Array Dectector
Waters ZQ Mass Spectrometer
Gilson 202 fraction collector
Gilson Aspec waste collector

Software
Waters Masslynx version 4 SP2

Column
The columns used are Waters Atlantis, the dimensions of which are 19mm x 100mm (small scale) and 30mm x 100mm (large scale). The stationary phase particle size is 5μm.

Solvents
A : Aqueous solvent = Water + 0.1% Formic Acid
B : Organic solvent = Acetonitrile + 0.1% Formic Acid
Make up solvent = Methanol : Water 80:20
Needle rinse solvent = Methanol

Methods
There are four methods used depending on the analytical retention time of the compound of interest. They all have a 13.5-minute runtime, which comprises of a 10-minute gradient followed by a 13.5 minute column flush and re-equilibration step.

Large/Small Scale 1.0-1.5 = 5-30% B
Large/Small Scale 1.5-2.2 = 15-55% B
Large/Small Scale 2.2-2.9 = 30-85% B
Large/Small Scale 2.9-3.6 = 50-99% B
Large/Small Scale 3.6-5.0 = 80-99% B (in 6 mins)

Flow rate
All of the above methods have a flow rate of either 20mls/min (Small Scale) or 40mls/min (Large Scale)

Conditions, hardware and software for Analytical LCMS Systems
Hardware
Agilent 1100 Gradient Pump
Agilent 1100 Autosampler
Agilent 1100 DAD Dectector
Agilent 1100 Degasser
Agilent 1100 Oven
Agilent 1100 Controller
Waters ZQ Mass Spectrometer
Sedere Sedex 55, Sedere Sedex 85 or Polymer Labs PL-ELS-2100

Software
Waters MassLynx version 4.0 SP2

Column
The column used is a Waters Atlantis, the dimensions of which are 4.6mm x 50mm. The stationary phase particle size is 3μm.

Solvents
A : Aqueous solvent = Water + 0.05% Formic Acid
B : Organic solvent = Acetonitrile + 0.05% Formic Acid

Method
The generic method used has a 5 minute runtime.

Time/min	%B
0	3
0.1	3
4	97
4.8	97
4.9	3
5.0	3

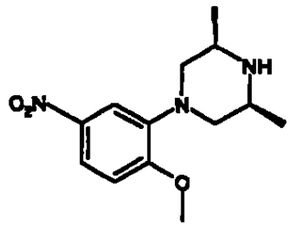
Flow rate
The above method has a flow rate of 3ml/mins

Conditions used for NMR
Hardware
Bruker 400MHz Ultrashield
Bruker B-ACS60 Autosampler
Bruker Advance 400 Console
Bruker DPX250
Bruker AVANCE 500
Bruker DRX600
Software
User interface – NMR Kiosk
Controlling software – XWin NMR version 3.0

Examples

Description 1

***cis*-3,5-Dimethyl-1-[2-(methyloxy)-5-nitrophenyl]piperazine (D1)**

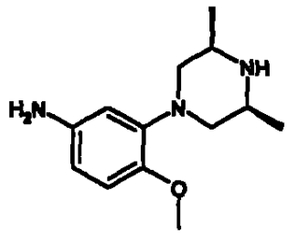


Cesium carbonate (9.77 g, 30 mmol), palladium (II) acetate (448 mg, 2 mmol) and *rac*-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binapthyl (1.87 g, 3 mmol) were stirred under an inert atmosphere in tetrahydrofuran (40 ml) for 30 minutes. 2-Bromo-4-nitroanisole (4.64 g, 20 mmol) and *cis*-2,6-dimethylpiperazine (6.85 g, 60 mmol) in

tetrahydrofuran (20 ml) was added and the mixture heated at reflux for 24 hours. After cooling to room temperature the reaction mixture was diluted with ethyl acetate and extracted with 2N hydrochloric acid (x3). The aqueous extract was stirred with ethyl acetate and activated charcoal, filtered through celite. The aqueous component of the filtrate was separated and the pH of the solution was adjusted to pH 7 with 50% potassium hydroxide solution and the solution evaporated *in vacuo* to a small volume. The residue was basified to pH 10 with 50% potassium hydroxide solution and extracted with dichloromethane (x3). The combined organic extracts were washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated *in vacuo* to afford the title product (D1). MS (ES+) m/e 266 $[M+H]^+$.

Description 2

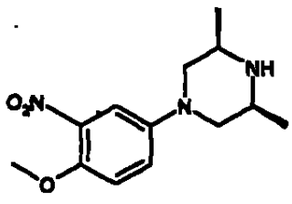
3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)aniline (D2)



cis-3,5-Dimethyl-1-[2-(methyloxy)-5-nitrophenyl]piperazine (D1) (10 g, 38 mmol) and 10% palladium on charcoal were dissolved in ethanol (200 ml) and hydrogenated at room temperature under an atmosphere hydrogen for 16 hours. The mixture was filtered through celite and the filtrate concentrated *in vacuo* to afford the title product (D2). MS (ES+) m/e 236 $[M+H]^+$.

Description 3

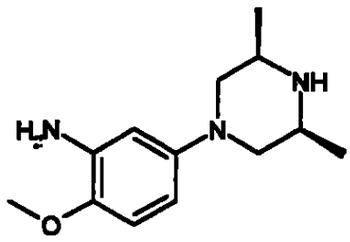
***cis*-3,5-Dimethyl-1-[4-(methyloxy)-3-nitrophenyl]piperazine (D3)**



Palladium (II) acetate (941 mg, 4.2 mmol) and *rac*-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binapthyl (3.93 g, 6 mmol) were heated to 50°C in dioxane (200 ml) for 30 minutes. Cesium carbonate (20.48 g, 63 mmol), 4-bromo-2-nitroanisole (9.75 g, 42 mmol) and *cis*-2,6-dimethylpiperazine (14.39 g, 126 mmol) were added and the mixture heated at reflux for 18 hours. The solids were filtered through celite and washed with ethyl acetate. The residue was concentrated and dissolved in ethyl acetate and extracted with 2N hydrochloric acid (x5). The combined extracts were washed in ethyl acetate (x3), basified with 0.880 ammonia and extracted with dichloromethane (x5). The combined organic extracts were concentrated, redissolved in ethyl acetate and washed with water (x3), saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated. The residue was purified by column chromatography (Biotage Horizon, dichloromethane to 1:9 2M ammonia in methanol:dichloromethane) to afford the title product (D3). MS (ES+) m/e 266 $[M+H]^+$.

Description 4

5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)aniline (D4)

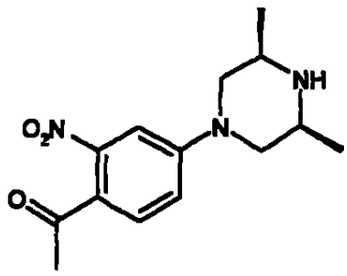


A mixture of *cis*-3,5-dimethyl-1-[4-(methyloxy)-3-nitrophenyl]piperazine (D3) (2.65 g, 10 mmol) in ethanol (60 ml) containing palladium on charcoal (300 mg, 10% paste) was stirred under aone atmosphere of hydrogen gas overnight. The mixture was filtered through celite, the pad washed in ethanol and the combined ethanol solutions evaporated. The residue was purified by column chromatography (Biotage (SiO_2) 100g, dichloromethane to 1:10 2M ammonia in methanol:dichloromethane) to afford the title product (D4). MS (ES+) m/e 236 $[M+H]^+$.

Description 5

52

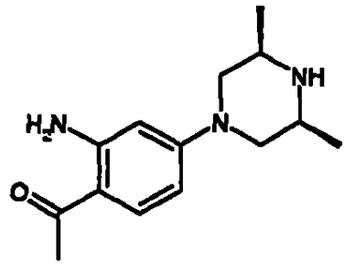
1-[4-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-nitrophenyl]ethanone (D5)



A mixture of 1-(4-chloro-2-nitrophenyl)ethanone (WO 9322287) (700 mg, 3.5 mmol) and *cis*-2,6-dimethylpiperazine (1.2 g, 10.5 mmol) in 1-methyl-2-pyrrolidinone (12 ml) was heated at 160°C in a microwave reactor for 40 min. The reaction mixture was cooled, diluted with ethyl acetate and washed with water (x3), brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. The resulting 1:1 mixture of the title compound (D5) MS (ES+) m/e $[M+H]^+$ 278 and 1-[4-chloro-2-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)phenyl]ethanone MS (ES+) m/e $[M+H]^+$ 267/269 was used crude in the next reaction.

Description 6

1-[2-Amino-4-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)phenyl]ethanone (D6)



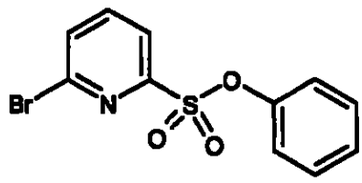
A mixture of the crude product from Description 5 in ethyl acetate (150 ml) containing palladium on charcoal (300 mg, 10% paste) was stirred under an atmosphere of hydrogen gas for 2 hours. The mixture was filtered through celite and the filtrate concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (dichloromethane to 1:20 2M ammonia in

53

methanol:dichloromethane) to afford the title product (D6). MS (ES+) m/e 248 $[M+H]^+$.

Description 7

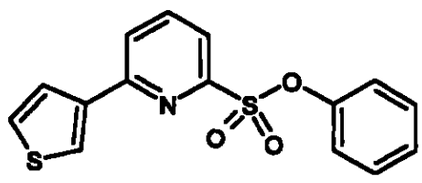
Phenyl 6-bromo-2-pyridinesulfonate (D7)



n-Butyl magnesium chloride (2.0 M in THF, 2.25 ml, 45 mmol) was added to a stirred solution of *n*-butyl lithium (1.6 M in hexanes, 5.56 ml, 8.9 mmol) at 0°C under argon. After 10 minutes at 0°C the mixture was cooled to -10°C. A solution of 2,6-dibromopyridine (3.0 g, 12.7 mmol) in toluene (35 ml) was added over 10 minutes and the mixture was stirred at -10° for 2 hours. After cooling to -40°C, sulfur dioxide gas was bubbled into the mixture for 5 minutes and the reaction was stirred at -40°C for 30 minutes. Sulfuryl chloride (1.1 ml, 13.6 mmol) was added and the mixture was allowed to warm to room temperature. The resulting mixture was added over 5 minutes to a stirred mixture of phenol (1.25 g, 13.3 mmol) and triethylamine (7.0 ml, 50.6 mmol) in acetonitrile (30 ml) at 0°C. The mixture was stirred at 0°C for 30 minutes and then at room temperature for 2 hours. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue partitioned between ethyl acetate and dilute sodium bicarbonate solution. The organic phase was washed with water, brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated *in vacuo* to afford the title product (D7). MS (ES+) m/e 314/316 $[M+H]^+$.

Description 8

Phenyl 6-(3-thienyl)-2-pyridinesulfonate (D8)

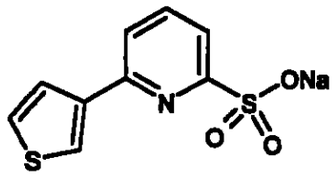


59

A mixture of phenyl 6-bromo-2-pyridinesulfonate (D7) (1.0 g, 7.2 mmol), 3-thienylboronic acid (532 mg, 8 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]-dichloropalladium (II) complex with dichloromethane (80 mg) in sodium carbonate (2M solution, 5 ml) and 1-methyl-2-pyrrolidinone (8 ml) was heated at 130°C in a microwave reactor for 5 minutes. The reaction mixture was diluted with water and extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed with water, brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography (1:40 to 1:5 ethyl acetate:hexanes) to afford the title product (D8). MS (ES+) m/e 318 $[M+H]^+$.

Description 9

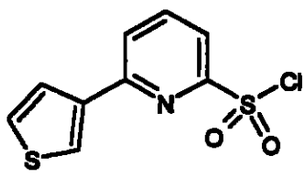
6-(3-Thienyl)-2-pyridinesulfonic acid sodium salt (D9)



A mixture of phenyl 6-(3-thienyl)-2-pyridinesulfonate (D8) (634 mg, 2 mmol) and aqueous sodium hydroxide solution (1M, 12 ml) in ethanol (20 ml) was stirred at 60°C for 18 hours. After cooling to room temperature the solution was concentrated *in vacuo*. The resulting residue was diluted with water, the pH was adjusted to pH 4-5 with 1M hydrochloric acid and the solution was washed with diethyl ether. The aqueous phase was concentrated *in vacuo* and the residue purified by reverse phase C18 silica chromatography (water to 1:10 methanol:water) to afford the title product (D9). MS (ES-) m/e 240 $[M-Na]^-$.

Description 10

6-(3-Thienyl)-2-pyridinesulfonyl chloride (D10)

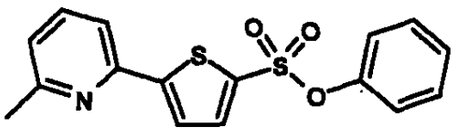


55

A mixture of 6-(3-thienyl)-2-pyridinesulfonic acid sodium salt (D9) and *N,N*-dimethylformamide (1 drop) in thionyl chloride (2 ml) was heated at 70°C for 2 hours. After cooling to room temperature the solution was concentrated *in vacuo* and the residue co-evaporated with toluene (x2). The residue was triturated with diethyl ether to afford the title product (D10).

Description 11

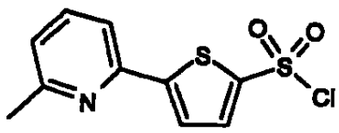
Phenyl 5-(6-methyl-2-pyridinyl)-2-thiophenesulfonate (D11)



A mixture of phenyl 5-(trimethylstannanyl)-2-thiophenesulfonate (1.3 g, 3.2 mmol) (WO 9827069), 2-bromo-6-methylpyridine (550 mg, 3.2 mmol) and dichlorobis(triphenylphosphine)palladium (II) (100 mg) in 1-methyl-2-pyrrolidinone (10 ml) was heated at 90°C under argon for 4 hours. After cooling to room temperature the mixture was diluted with water and extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed with water, brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by chromatography (1:10 ethyl acetate:pentane) to afford the title product (D11). MS (ES+) m/e 332 $[M+H]^+$.

Description 12

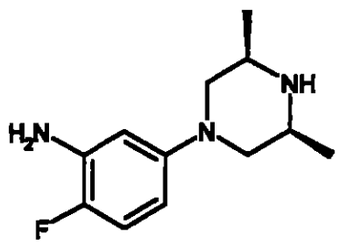
5-(6-Methyl-2-pyridinyl)-2-thiophenesulfonyl chloride (D12)



The title product (D12) was prepared from phenyl 5-(6-methyl-2-pyridinyl)-2-thiophenesulfonate (D11) using the procedures described in Description 9 and 10 (D9-D10). MS (ES+) 274/276 $[M+H]^+$.

Description 13

5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluoroaniline (D13)



Step 1: *N*-(5-Bromo-2-fluorophenyl)acetamide

5-Bromo-2-fluoroaniline (14.79 g, 78 mmol) was heated at reflux in acetic acid (50 ml) and acetic anhydride (50 ml) for 8 hours. The solution was concentrated *in vacuo*, azeotroping with toluene. The residue was partitioned between ethyl acetate and saturated aqueous sodium bicarbonate solution. The organic phase was washed with water (x3), brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by chromatography on silica gel (gradient of hexane to ethyl acetate) to afford the title compound. MS (ES+) m/e 232/234 $[M+H]^+$.

Step 2: *N*-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluorophenyl]acetamide

The product of Step 1 (5.12 g, 18.7 mmol), *cis*-2,6-dimethyl piperazine (3.20 g, 28.1 mmol), sodium *tert*-butoxide (5.39 g, 56.1 mmol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (343 mg, 0.37 mmol) and 2-dicyclohexylphosphino-2'-(*N,N*-dimethylamino)biphenyl (444 mg, 1.12 mmol) were heated at reflux for 16 hours in 1,4-dioxane (50 ml). The solution was filtered through celite washing through with ethyl acetate. The filtrate was concentrated *in vacuo*, and the residue partitioned between ethyl acetate and saturated aqueous sodium bicarbonate solution. The organic phase was washed with water, 50% saturated brine solution, brine, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by chromatography on silica gel (ethyl acetate, then a gradient of dichloromethane to 10% 2M methanolic ammonia in dichloromethane) to afford the title compound. MS (ES+) m/e 266 $[M+H]^+$.

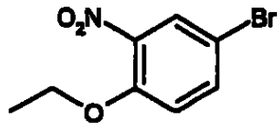
57

Step 3: 5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluoroaniline (D13)

The product of Step 2 (9.27 g, 35 mmol) was heated at reflux in 5N hydrochloric acid (100 ml) for 3 hours. The solution was washed with ethyl acetate (x2), basified to pH10 with 0.880 ammonia and extracted with dichloromethane (x3). The combined extracts were washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by chromatography on silica gel (gradient of dichloromethane to 20% 2M methanolic ammonia in dichloromethane) to afford the title compound (D13). MS (ES+) m/e 224 $[M+H]^+$.

Description 14

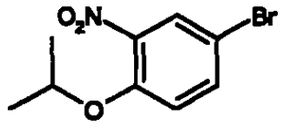
4-Bromo-1-(ethyloxy)-2-nitrobenzene (D14)



4-Bromo-2-nitrophenol (5.0 g, 23 mmol) and potassium carbonate (9.52 g, 69 mmol) were suspended in 2-butanone (100 ml). Ethyl iodide (2.2 ml, 28 mmol) was added dropwise at room temperature and stirred for 30 minutes. The suspension was heated at reflux for 18 hours, cooled and filtered, and the residue washed with acetone. The filtrate was concentrated *in vacuo* to a crude solid that was used without further purification (D14). 1H-NMR ($CDCl_3$) δ 7.42 (1H, d, J 2.5 Hz), 7.60 (1H, dd, J 9.0, 2.5 Hz), 6.96 (1H, d, J 9.0 Hz), 4.17 (2H, q, J 7.0 Hz), 1.47 (3H, t, J 7.0 Hz).

Description 15

4-Bromo-1-[(1-methylethyl)oxy]-2-nitrobenzene (D15)

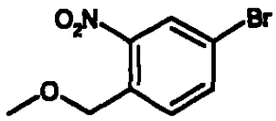


The title compound (D15) was prepared using a similar method to that described in Description 14 substituting ethyl iodide with isopropyl iodide. 1H-NMR ($CDCl_3$) δ 7.90 (1H, d, J 2.5 Hz), 7.58 (1H, dd, J 9.0 Hz), 6.97 (1H, d, J 9.0 Hz), 4.64 (1H, m), 1.39 (6H, d, J 6.0 Hz).

Description 16

58

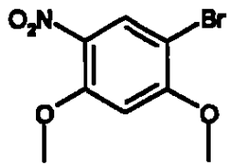
4-Bromo-1-[(methyloxy)methyl]-2-nitrobenzene (D16)



4-Bromo-1-(bromomethyl)-2-nitrobenzene (*Heterocycles* 1994, 39, 767) (8.3 g, 28 mmol) was dissolved in methanol (75 ml) at 0°C. 30% Sodium methoxide in methanol solution (10.7 ml, 56 mmol) was added dropwise and the solution stirred at room temperature for 4 hours. The mixture was concentrated to a small volume and partitioned between ethyl acetate and saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution. The organic layer was separated and then washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution, water (x3), brine, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by chromatography on silica gel (hexane to ethyl acetate) to afford the title compound (D16). MS (ES+) m/e 246/248 $[M+H]^+$.

Description 17

1-Bromo-2,4-bis(methyloxy)-5-nitrobenzene (D17)

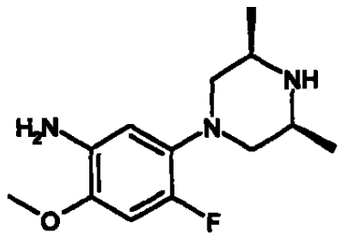


1,3-Dimethoxy-4-nitrobenzene (5.0 g, 27 mmol) in chloroform (50 ml) at 0°C, was treated with a solution of bromine (1.68 ml, 33 mmol) in chloroform (50 ml). The solution was stirred with warming to room temperature for 4 hours, washed with 10% sodium thiosulfate solution and brine then dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. The crude product was used without further purification (D17). MS (ES+) m/e 262/264 $[M+H]^+$.

Description 18

5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-fluoro-2-(methyloxy)aniline (D18)

59



Step 1: *N*-[4-Fluoro-2-(methyloxy)phenyl]acetamide

A solution of 4-fluoro-2-(methyloxy)aniline (*Heterocycles* 1992, 34, 2301-2311) (5.6 g, 40 mmol) and triethylamine (6.9 ml, 50 mmol) in dichloromethane (200 ml) at 0°C was treated with acetyl chloride (2.85 ml, 40 mmol). After stirring at room temperature for 1 hour the solution was washed with 2N hydrochloric acid. The organic phase was separated, washed with water and brine then dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by chromatography on silica gel (1:5 to 1:2 ethyl acetate in dichloromethane) to afford the title compound. MS (ES+) m/e 184 $[M+H]^+$.

Step 2: *N*-[5-Bromo-4-fluoro-2-(methyloxy)phenyl]acetamide

Bromine (1.8 ml, 34 mmol) was added dropwise to a solution of the product of Step 1 (5.69 g, 31 mmol) in acetic acid (100 ml). After 18 hours at room temperature additional bromine (0.3 ml) was added and the solution stirred for a further 3 hours. The solution was partitioned between water and ethyl acetate and the layers separated. The organic phase was then washed with aqueous sodium thiosulfate solution, water and brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated *in vacuo* to give the title compound. MS (ES+) m/e 262/264 $[M+H]^+$.

Step 3: *N*-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-fluoro-2-(methyloxy)phenyl]acetamide

The title compound was prepared from the product of Step 2 using a similar method to that described in Step 2 of Description 13. MS (ES+) m/e 296 $[M+H]^+$.

Step 4: 5-[*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl]-4-fluoro-2-(methyloxy)aniline (D18)

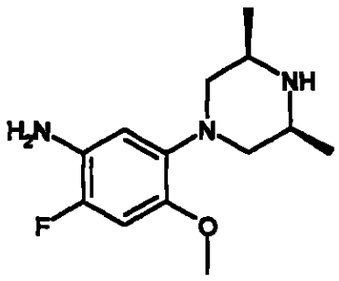
A mixture of product from Step 3 (883 mg, 3 mmol) in ethanol (40 ml) containing concentrated hydrochloric acid (2 ml) was heated at reflux for 15 hours. After cooling, the mixture was purified using an SCX ion exchange cartridge (Varian bond-

60

elute) eluting with methanol and then 2M ammonia in methanol. The appropriate basic fractions were reduced *in vacuo* to afford the title compound (D18). MS (ES+) m/e 254 $[M+H]^+$.

Description 19

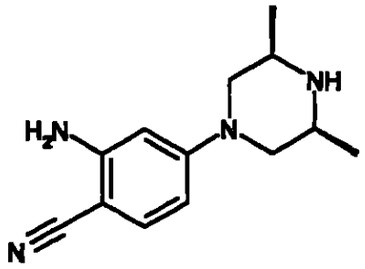
5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluoro-4-(methyloxy)aniline (D19)



The title compound (D19) was prepared using a similar method to that described in Description 18 (D18) substituting 4-fluoro-2-(methyloxy)aniline with 2-fluoro-4-(methyloxy)aniline hydrochloride. MS (ES+) m/e 254 $[M+H]^+$.

Description 20

2-Amino-4-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)benzonitrile (D20)



Step 1: 4-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-nitrobenzonitrile

A mixture of 4-chloro-2-nitrobenzonitrile (*Tetrahedron* 1994, 50, 5515-5126) (650 mg, 3.56 mmol), sodium methoxide (270 mg, 5.00 mmol) and acetato-(2'-di-tert-butylphosphino-1,1'-biphenyl-2-yl)palladium (II) (115 mg, 0.25 mmol) was treated with triethylamine (0.25 ml, 1.79 mmol) followed by *cis*-2,6-dimethylpiperazine (488 mg, 4.27 mmol) and the mixture heated to 85°C under an inert atmosphere over 30 minutes. The mixture was then kept at this temperature for 16 hours. The mixture was then filtered through kieselguhr, washing with toluene (50 ml) and the filtrate reduced *in vacuo*. The residue was then purified using an SCX ion exchange cartridge (Varian

bond-elute) eluting with methanol followed by 2M ammonia in methanol to afford a dark residue which was purified by mass directed autoprep HPLC to afford the title compound as the formic acid salt. MS (ES+) m/e 261 $[M+H]^+$.

Step 2: 2-Amino-4-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)benzonitrile (D20)

A solution of the product of Step 1 (186 mg, 0.71 mmol) in ethanol (14 ml) and methanol (3-4 ml) was treated with palladium on charcoal (37 mg, 10% paste) and stirred under an atmosphere of hydrogen for 16 hours. The mixture was then filtered through celite, washing with ethanol and the then evaporated *in vacuo*. Purification of the residue by mass directed autoprep HPLC gave the title compound (D20) as the formic acid salt. MS (ES+) m/e 231 $[M+H]^+$.

Descriptions 21-29

Descriptions 21-29 (D21-D29) were prepared using a similar method to that described for Description 3 (D3) followed by Description 2 (D2) substituting 4-bromo-2-nitroanisole for the appropriate aryl halide indicated in the table:

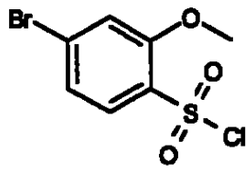
Description	Aryl Halide	MS $[M+H]^+$
3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)aniline (D21)	1-Bromo-3-nitrobenzene	206
5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(ethyloxy)aniline (D22)	4-Bromo-1-(ethyloxy)-2-nitrobenzene (D14)	250
5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-[(1-methylethyl)oxy]aniline (D23)	4-Bromo-1-[(1-methylethyl)oxy]-2-nitrobenzene (D15)	264
5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-[(methyloxy)methyl]aniline (D24)	4-Bromo-1-[(methyloxy)methyl]-2-nitrobenzene (D16)	250
5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2,4-bis(methyloxy)aniline (D25)	1-Bromo-2,4-bis(methyloxy)-5-nitrobenzene (D17)	266
3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-[(phenylmethyl)oxy]aniline (D26)	2-Bromo-4-nitro-1-[(phenylmethyl)oxy]benze	312

62

	ne (WO 2001004111)	
3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(ethyloxy)aniline (D27)	2-Bromo-1-(ethyloxy)-4-nitrobenzene (WO 9719084)	250
4-Amino-2-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)benzonitrile (D28)	2-Bromo-4-nitrobenzonitrile (*Bulletin des Societes Chimiques Belges* 1971, 80(3-4), 245-52)	231
5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-methylaniline (D29)	4-Bromo-1-methyl-2-nitrobenzene	220

Description 30

4-Bromo-2-(methyloxy)benzenesulfonyl chloride (D30)

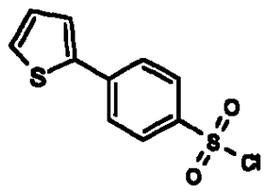
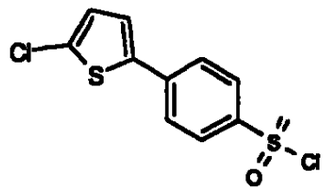


To chlorosulfonic acid (20 ml) at 0°C was added dropwise 3-bromoanisole (18.7 g, 0.1 mol) at such a rate that the internal temperature remained below 5°C. The mixture was stirred at 0°C for 1 hour and added dropwise to crushed ice. The mixture was extracted with ethyl acetate and the combined organic layers were washed with water and brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by chromatography on silica gel (1:25 ethyl acetate:pentane) to afford the title compound; 4-bromo-2-(methyloxy)benzenesulfonyl chloride (D30) 1H-NMR ($CDCl_3$) δ 7.81 (1H, d, J 8 Hz), 7.28 (1H, d, J 2 Hz), 7.26 (1H, dd, J 8, 2 Hz), 4.07 (3H, s) and an isomer; 2-bromo-4-(methyloxy)benzenesulfonyl chloride 1H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.12 (1H, d), 7.33 (1H, d), 6.97 (1H, dd), 3.92 (3H, s).

Description 31

4-(2-Thienyl)benzenesulfonyl chloride and 4-(5-chloro-2-thienyl)benzenesulfonyl chloride (D31)

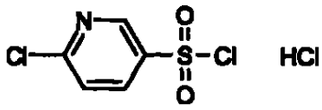
63

A suspension of 4-(2-thienyl)benzenesulfonic acid (WO 9827069) (10 mmol) in thionyl chloride (30 ml) was treated dropwise with *N,N*-dimethylformamide (5 drops) and the resulting mixture heated at 50°C for 3 hours. The mixture was then concentrated *in vacuo*, azeotroped with toluene (x3) and the residue washed with 3% aqueous sodium hydrogen carbonate, water and brine, dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo* to a crude solid (D31), containing a mixture of the title compounds (in a 2.6:1 ratio respectively) that was used without further purification. 4-(2-thienyl)benzenesulfonyl chloride, major component; 1H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.03 (2H, d, J 8.8 Hz), 7.81 (2H, d, J 8.8 Hz), 7.50 (1H, dd, J 3.8, 1.0 Hz), 7.46 (1H, dd, J 5.1, 1.1 Hz), 7.16 (1H, dd, J 5.1, 3.8 Hz) and 4-(5-chloro-2-thienyl)benzenesulfonyl chloride, minor component): 1H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.03 (2H, d), 7.71 (2H, d), 7.28 (1H, d), 6.98 (1H, d).

Description 32

6-Chloro-3-pyridinesulfonyl chloride hydrochloride (D32)



Step 1: 6-Chloro-3-pyridinesulfonic acid sodium salt

A solution of 6-chloro-3-pyridinesulfonyl chloride (5.0 g, 24 mmol) (C. Rath. Annalen. 1931, 487, 105-119) in dioxane (10 ml) and the solution cooled to 0°C. A solution of sodium hydroxide (1.88 g, 47 mmol) in water (20 ml) was added drop-wise to the stirred solution over 10mins. After another 10mins 0.5 pellet of NaOH was added and after afurther 15 minutes the pH was adjusted to pH 7 with 2M hydrochloric acid and the solvent was vacuumed down. The material was dried on a Dean and Stark trap to give the title compound. MS (ES-) 192/194 $[M-H]^-$.

Step 2: 6-Chloro-3-pyridinesulfonyl chloride hydrochloride (D32)

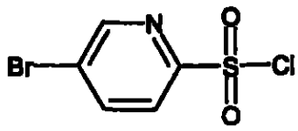
A mixture of the product of Step 1 (430 mg, 2 mmol) in thionyl chloride (3 ml) and *N,N*-dimethylformamide (2 drops) was heated at 70°C for 3 hours. After cooling to room temperature the solvent was evaporated and the residue co-evaporated with

64

toluene (x2) to give the title compound (D32) which was used directly in Step 1 of Example 272. 1H-NMR ($CDCl_3$) δ 7.61 (1H, m), 8.25 (1H, m), 9.03 (1H, m).

Description 33

5-Bromo-2-pyridinesulfonyl chloride (D33)



Step 1: 5-Bromo-2-[(phenylmethyl)thio]pyridine

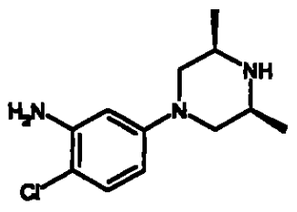
A solution of phenylmethanethiol (1 ml, 8 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (15 ml) under an atmosphere of argon was treated with sodium hydride (352 mg, 8.8 mmol, 60% dispersion in oil). After stirring at room temperature for 15 minutes a solution of 5-bromo-2-chloropyridine (1.84 g, 9.6 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (5 ml) was added. After 2 hours, water and ethyl acetate were added. The organic layer was separated and washed with water, brine and dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. The residue was then purified by chromatography on silica gel eluting with 5% ethyl acetate in pentane to give the title compound. MS (ES+) 280/282 $[M+H]^+$.

Step 2: 5-Bromo-2-pyridinesulfonyl chloride (D33)

A mixture of the product of Step 1 (560 mg, 2 mmol) in carbon tetrachloride (20 ml) and water (5 ml) was stirred at 0°C. Chlorine gas was bubbled through the reaction mixture for 15 minutes, the solution was stirred for a further 15 minutes and argon was then bubbled through the solution for 15 minutes. Ice water and dichloromethane were added and the organic phase was separated, dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated to give the title compound (D33) which was used directly in the next reaction. 1H-NMR ($CDCl_3$) 8.9 (1H, m), 8.2 (1H, m), δ 8.0 (1H, m).

Description 34

5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-chloroaniline (D34)



Step 1: 2-Chloro-5-iodoaniline

To 1-chloro-4-iodo-2-nitrobenzene (1.27 g, 4.49 mmol) in methanol (20 ml) was added iron powder (1.25 g, 22 mmol) and the reaction heated to 50°C. A solution of ammonium chloride (1.92 g, 36 mmol) in water (10 ml) was added slowly and the reaction heated to 70°C overnight. Reaction was cooled, filtered through celite, washed with methanol and solvent reduced *in vacuo*. The residue was purified by chromatography on silica gel (gradient of hexane to 10% ethyl acetate in hexane) to afford the title compound. MS (ES+) m/e 254 $[M+H]^+$.

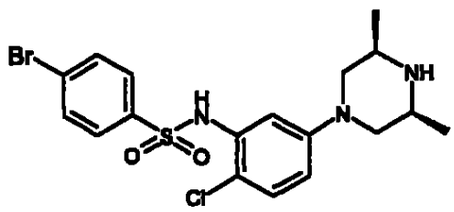
Step 2: 5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-chloroaniline (D34)

2-Chloro-5-iodoaniline (630 mg, 2.49 mmol) was heated at reflux in acetic acid (7 ml) and acetic anhydride (7 ml) for 18 hours. The solution was concentrated *in vacuo*, azeotroping with toluene. The residue was partitioned between ethyl acetate and saturated aqueous sodium bicarbonate solution. The organic phase separated and washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution, water, brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated *in vacuo* to afford a mixture of the mono- and di-acylated acetamide (*N*-(2-chloro-5-iodophenyl)acetamide and *N*-acetyl-*N*-(2-chloro-5-iodophenyl)acetamide). To this product (820 mg) in 1,4-dioxane (12 ml) was added *cis*-2,6-dimethyl piperazine (416 mg, 3.64 mmol), sodium *tert*-butoxide (700 mg, 7.29 mmol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (45 mg, 0.049 mmol) and 2-dicyclohexylphosphino-2'-(*N,N*-dimethylamino)biphenyl (39 mg, 0.098 mmol) and the reaction heated at reflux for 18 hours under argon. The reaction mixture was cooled, diluted with ethyl acetate (30 ml) and stirred with a mixture of celite and charcoal. The solution was filtered through celite washing with ethyl acetate. The filtrate was concentrated *in vacuo*, and the residue partitioned between ethyl acetate and saturated aqueous sodium bicarbonate solution. The organic phase was washed with water, 50% saturated brine solution, brine, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. The residue was treated with 5N HCl (20 ml) and heated at reflux for 24 hours under argon. The reaction was cooled, and the solution washed with ethyl acetate (x3), poured onto ice, basified with 0.880 ammonia and extracted with dichloromethane (x4). The combined extracts were washed with water, brine, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by chromatography on silica gel (gradient of 2% to 10%

methanol in dichloromethane) to afford the title compound (D34). MS (ES+) m/e 240/242 $[M+H]^+$.

Description 35

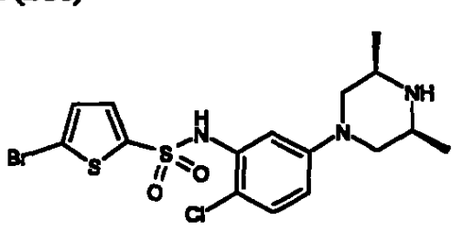
4-Bromo-*N*-[2-chloro-5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)phenyl]benzenesulfonamide (D35)



A solution of 5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-chloroaniline (D34) (108 mg, 0.45 mmol) in pyridine:dichloromethane (1:1, 4 ml) was treated with 4-bromobenzenesulfonyl chloride (138 mg, 0.54 mmol). The solution was stirred at room temperature for 2 hours, quenched with methanol and concentrated *in vacuo*. The residue was applied to a SCX cartridge (Varian bond-elute, 5 g) and washed with methanol and 2M ammonia in methanol. The combined basic fractions were concentrated *in vacuo* and the resulting residue was purified by column chromatography (FlashMaster) (dichloromethane to 5% methanol:dichloromethane) to afford some pure product. The impure fractions were purified further by MDAP, and combined with the above pure product to afford the title product (D35). MS (ES+) m/e 458/460/462 $[M+H]^+$.

Description 36

5-Bromo-*N*-[2-chloro-5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)phenyl]-2-thiophenesulfonamide (D36)



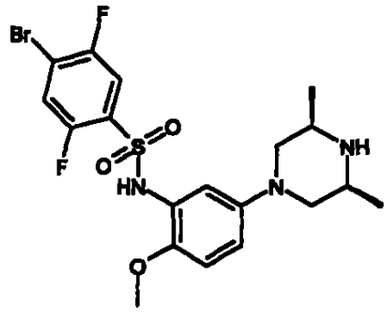
A solution of 5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-chloroaniline (D34) (100 mg, 0.42 mmol) in pyridine:dichloromethane (1:1, 4 ml) was treated with 5-bromo-2-thiophenesulfonyl chloride (132 mg, 0.51 mmol). The solution was stirred at room

67

temperature for 2 hours, quenched with methanol and concentrated *in vacuo*. The residue was applied to a SCX cartridge (Varian bond-elute, 5 g) and washed with methanol and 2M ammonia in methanol. The combined basic fractions were concentrated *in vacuo* and the resulting residue was purified by column chromatography (FlashMaster) (gradient of dichloromethane to 4% methanol:dichloromethane) to afford the title product (D36). MS (ES+) m/e 464/466/468 $[M+H]^+$.

Description 37

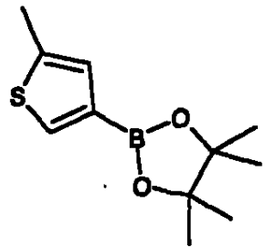
4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2,5-difluorobenzenesulfonamide (D37)



A solution of 5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)aniline (D4) (500 mg, 2.12 mmol) in dichloromethane (30 ml) was treated with morpholinomethyl-polystyrene HL resin (1g, 4 mmol/g loading, 4.24 mmol) followed by 4-bromo-2,5-difluorobenzene sulfonyl chloride (930 mg, 3.2 mmol). The resulting solution was stirred room temperature for 18 hours and was then filtered, washing with dichloromethane, and the filtrate concentrated *in vacuo*. The residue was then purified using an SCX ion exchange cartridge (Varian bond-elute) eluting with methanol followed by ammonia (0.5M to 2M in methanol). The appropriate fractions were combined and reduced *in vacuo* to afford a crude product which was purified further by trituration with methanol to afford the desired product D37. MS (ES+) m/e 490/492 $[M+H]^+$.

Description 38

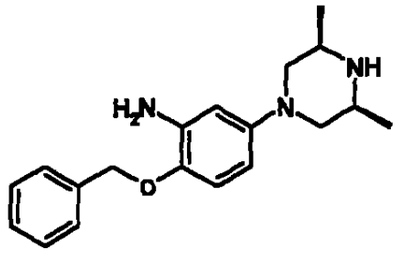
4,4,5,5-Tetramethyl-2-(5-methyl-3-thienyl)-1,3,2-dioxaborolane (D38)



To 4-bromo-2-methylthiophene (1.5 g, 8.5 mmol) in THF (17 ml) was added bis[(1,1-dimethylethyl)phosphanyl]palladium (218 mg, 0.43 mmol), then *N,N*-diethylethanamine (2.5 g, 25.4 mmol) and 4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (1.63g, 12.7 mmol) and the resulting mixture heated at 40°C under argon for 2 hours. The reaction was cooled and then filtered, washing with *tert*-butyl methyl ether. The washings were reduced *in vacuo* and the residue purified by chromatography on silica gel (gradient of hexane to 3% ethyl acetate:hexane) to afford the title compound (D38). MS (ES+) m/e 225 $[M+H]^+$.

Description 39

5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-[(phenylmethyl)oxy]aniline (D39)



Step 1: 4-Bromo-2-nitro-1-[(phenylmethyl)oxy]benzene

To a solution of 4-bromo-2-nitrophenol (5.2 g, 23.8 mmol) in 2-butanone (100 ml) was added potassium carbonate (9.0 g, 65.1 mmol) followed by benzyl bromide (2.6 ml, 21.8 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature for 30 minutes and then heated to reflux overnight. The solids were then removed by filtration, washing with acetone, and the filtrate reduced *in vacuo*. The residue was dissolved in ethyl acetate and washed with 2M aqueous sodium hydroxide solution (x3) and then brine. The organic layer was separated, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and reduced *in vacuo* to afford the title product. 1H-NMR (d6-DMSO) δ 8.14 (1H, d, J 3.5 Hz), 7.84 (1H, dd, J 11.0, 3.5 Hz), 7.45-7.39 (5H, m), 7.37-7.33 (2H, m), 5.32 (2H, s).

Step 2: *cis*-3,5-Dimethyl-1-{3-nitro-4-[(phenylmethyl)oxy]phenyl}piperazine

To a solution of 4-bromo-2-nitro-1-[(phenylmethyl)oxy]benzene (7.0 g, 22.7 mmol) in dioxane (120 ml) was added *cis*-2,6-dimethylpiperazine (7.8 g, 67.4 mmol) followed by cesium carbonate (11.0 g, 33.8 mmol), *rac*-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binapthyl (2.1 g, 3.4 mmol) and palladium acetate (516 mg, 2.3 mmol). The resulting mixture was heated at 100°C under an atmosphere of argon overnight. The mixture was allowed to cool, charcoal was added and the mixture stirred at room temperature for 30 minutes. The solids were then removed by filtration through celite and the residue washed with ethyl acetate. The filtrate was then reduced *in vacuo* and the residue dissolved in 2M aqueous hydrochloric acid and ethyl acetate added. A yellow solid formed that was immiscible in both phases so the mixture was filtered and the solid washed with ethyl acetate. The biphasic filtrate was then separated and the aqueous layer washed with more ethyl acetate. The aqueous was then basified with 0.880 ammonia and the yellow solid collected by filtration added. The resulting basified aqueous solution was then extracted with dichloromethane (x2) and the combined dichloromethane layers dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and reduced *in vacuo*. The residue was then purified by chromatography on silica gel (gradient 0 to 15% methanol in dichloromethane) to afford the title product. MS (ES+) m/e 342 $[M+H]^+$.

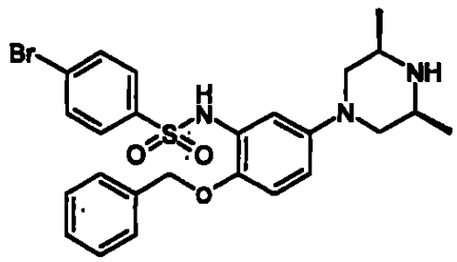
Step 3: 5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-[(phenylmethyl)oxy]aniline (D39)

A mixture of *cis*-3,5-dimethyl-1-{3-nitro-4-[(phenylmethyl)oxy]phenyl}piperazine (3.7 g, 10.8 mmol) in methanol (60 ml) was treated with iron powder (3.03 g, 54.3 mmol) and the resulting mixture heated to 50°C under an atmosphere of argon. After 15 minutes, a solution of ammonium chloride (4.64 g, 86.7 mmol) in water (30 ml) was added and the resulting mixture heated to 70°C and kept at this temperature for 17 hours. The mixture was then allowed to cool over 1.5 hours and was then filtered through celite, washing with methanol and the filtrate reduced *in vacuo*. The residue was re-suspended in methanol, filtered again and the filtrate reduced and the residue purified by chromatography on silica gel (gradient: dichloromethane to dichloromethane:methanol 25:1 to 8.5:1.5) to give a brown residue which partially solidified on standing overnight. Trituration with diethyl ether afforded the title product (D39). MS (ES+) m/e 312 $[M+H]^+$.

70

Description 40

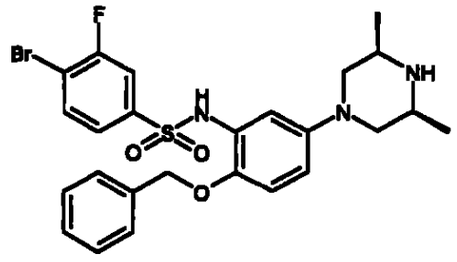
4-Bromo-*N*-{5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-[(phenylmethyl)oxy]phenyl}benzenesulfonamide (D40)



A solution of 5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-[(phenylmethyl)oxy]aniline (D39) (500 mg, 1.61 mmol) in dichloromethane (8 ml) and pyridine (8 ml) was added 4-bromobenzenesulfonyl chloride (820 mg, 3.21 mmol) and the resulting mixture stirred at room temperature, under an atmosphere of argon for 2 hours. The mixture was then reduced *in vacuo*, azeotroped with methanol and the residue partitioned between dichloromethane (75 ml) and saturated aqueous sodium hydrogen carbonate (75 ml). The layers were separated, the aqueous re-extracted with dichloromethane (50 ml) and the combined organic layers washed with brine (125 ml), dried over anhydrous magnesium sulphate, filtered and reduced *in vacuo*. The residue was purified by chromatography on silica gel (gradient: dichloromethane:methanol 25:1 to 10:1) to afford the title compound (D40). MS (ES+) m/e 530/532 $[M+H]^+$.

Description 41

4-Bromo-*N*-{5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-[(phenylmethyl)oxy]phenyl}-3-fluorobenzenesulfonamide (D41)



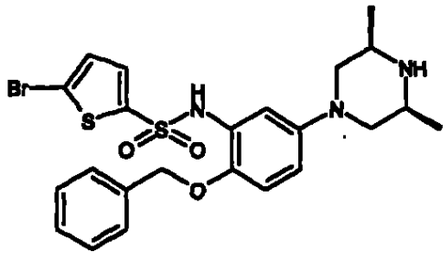
The title compound (D41) was prepared using a similar method to that described for 4-Bromo-*N*-{5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-[(phenylmethyl)oxy]phenyl}benzenesulfonamide (D40) substituting 4-bromo-3-

71

fluorobenzenesulfonyl chloride for 4-bromobenzenesulfonyl chloride. MS (ES+) m/e 548/550 $[M+H]^+$.

Description 42

5-Bromo-*N*-{5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-[(phenylmethyl)oxy]phenyl}-2-thiophenesulfonamide (D42)



A solution of 5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-[(phenylmethyl)oxy]aniline (D39) (300 mg, 0.96 mmol) in dichloromethane (5 ml) and pyridine (5 ml) was added 5-bromo-2-thiophenesulfonyl chloride (505 mg, 1.93 mmol) and the mixture stirred at room temperature for 4 hours. The mixture was then reduced *in vacuo* and the residue purified by SCX (eluting with methanol then ammonia 2M in methanol). The appropriate fractions were combined and reduced and the residue purified by trituration with methanol to afford the title compound (D42). MS (ES+) m/e 536/538 $[M+H]^+$.

Descriptions 43-46

Descriptions 43-46 (D43-D46) were prepared from the appropriate aryl halide and boronic acid indicated in the table using a similar method to that described for Examples 126-196.

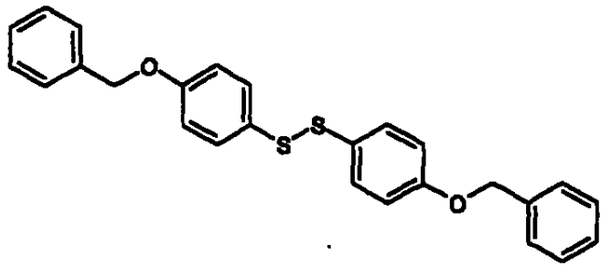
Description	Aryl Halide	Boronic acid	MS $[M+H]^+$
N-{5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-[(phenylmethyl)oxy]phenyl}-4-(5-methyl-2-furanyl)benzenesulfonamide (D43)	D40	(5-Methyl-2-furanyl)boronic acid	532
N-{5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-[(phenylmethyl)oxy]phenyl}-4-(2-	D40	2-Furanylboronic acid	518

72

furanyl)benzenesulfonamide (D44)			
N-{5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-[(phenylmethyl)oxy]phenyl}-3-fluoro-4-(5-methyl-2-furanyl)benzenesulfonamide (D45)	D41	(5-Methyl-2-furanyl)boronic acid	550
N-{5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-[(phenylmethyl)oxy]phenyl}-5-(2-fluorophenyl)-2-thiophenesulfonamide (D46)	D42	(2-Fluorophenyl)boronic acid	552

Description 47

Bis{4-[(phenylmethyl)oxy]phenyl} disulfide (D47)

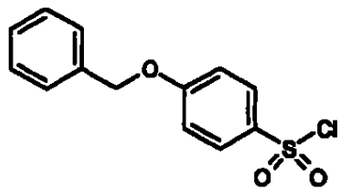


To solid potassium carbonate (11.59 g, 83.89 mmol) was added 4,4'-dithiodiphenol (7.00 g, 27.96mmol), as a solid under argon, followed by *N,N*-dimethylformamide (130 ml). The stirred suspension was then heated to 80°C over 2.25 h. Benzyl chloride (7.24 ml, 62.91 mmol) was then added over 2-3 minutes and the mixture stirred at 80°C overnight. The mixture was then allowed to cool slowly to room temperatutre over the weekend. The resulting mixture was then poured into water (800 ml) and extracted with dichloromethane (3 x 250 ml). The organic extracts were combined and dried over sodium sulfate, filtered and evaporated to give a pale yellow solid which was triturated with hot methanol (80 ml) which was allowed to cool slowly overnight to afford the title compound (D47). 1H-NMR ($CDCl_3$) d 7.43-7.33 (14H, m), 6.90 (4H, dd, J 6.8 Hz, 2.0 Hz), 5.05 (4H, s).

Description 48

4-[(Phenylmethyl)oxy]benzenesulfonyl chloride (D48)

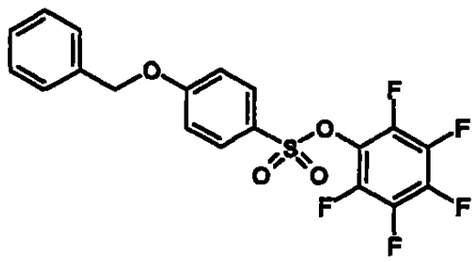
73



To a suspension of bis{4-[(phenylmethyl)oxy]phenyl} disulfide (D47) (10.87 g, 25.24 mmol) in acetic acid (290 ml) at room temperature under argon was added *N*-chlorosuccinimide (16.85 g, 126.2 mmol) potion-wise over 10 minutes and the resulting mixture allowed to stir at room temperature overnight. The mixture was then poured into water (1200 ml) to give an emulsion which was extracted with dichloromethane (3 x 500 ml). The aqueous fraction was then filtered over celite and the solid washed with dichloromethane (500 ml). The emulsion was still present so the aqueous layer was stirred with solid sodium chloride and then re-extracted with dichloromethane (500 ml). All the dichloromethane layers were combined and dried over sodium sulfate, filtered, evaporated and dried to give to afford the title compound. 1H-NMR ($CDCl_3$) d 8.00-7.96 (2H, m), 7.43-7.36 (5H, m), 7.13-7.10 (2H, m), 5.18 (2H, s).

Description 49

Pentafluorophenyl 4-[(phenylmethyl)oxy]benzenesulfonate (D49)



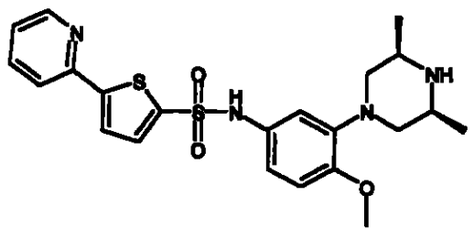
To a stirred solution of 4-[(phenylmethyl)oxy]benzenesulfonyl chloride (D48) (13.77 g, 48.70 mmol) in dichloromethane (265 ml) was added triethylamine (9.16 ml, 65.75 mmol) under argon and the mixture cooled to -15°C. A solution of pentafluorophenol (9.86 g, 53.57 mmol) in dichloromethane (20 ml + 20 ml wash) was then added quickly and the reaction allowed to warm slowly to room temperature over 1.75 h. Hydrochloric acid (2M, 250 ml) was then added and the mixture stirred for 20-30 min and the layers separated. The aqueous layer was then re-extracted with

74

dichloromethane (100 ml) and the combined organic fractions washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate (200 ml). The layers were separated and the aqueous re-extracted with dichloromethane (100 ml). All the dichloromethane layers were combined and dried over sodium sulfate, filtered and evaporated. The resulting solid was then dissolved in dichloromethane (40 ml) with warming, and allowed to cool and then purified by chromatography on silica gel eluting with 10-15% diethyl ether / hexane to afford the title compound (D49). 1H-NMR (d6-DMSO) d 7.97-7.94 (2H, m), 7.50-7.31 (7H, m), 5.29 (2H, s).

Example 1

***N*-[3-(cis-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-5-(2-pyridinyl)-2-thiophenesulfonamide (E1)**



3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)aniline (D2) (100 mg, 0.42 mmol) in dichloromethane (10 ml) was stirred with morpholinomethyl-polystyrene HL resin (320 mg, 4 mmol/g loading, 1.28 mmol) at ambient temperature. 5-(2-Pyridinyl)-2-thiophenesulfonyl chloride (110 mg, 0.4 mmol) was added and the mixture stirred for 18 hours. Argopore-trisamine scavenger resin (100 mg, 4 mmol/g loading, 0.4 mmol) was then added and the mixture stirred for a further 30 minutes. The resin was removed by filtration, washed with dichloromethane and the filtrate concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (1:19 2M ammonia in methanol: dichloromethane) to afford the title product (E1). MS (ES+) 459 $[M+H]^+$.

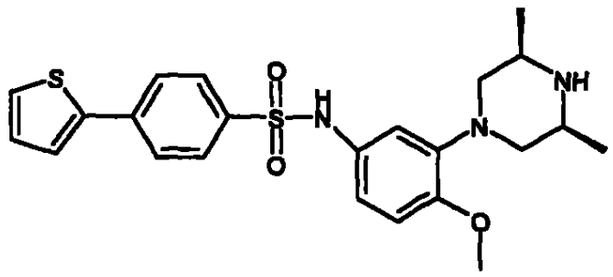
Examples 2-10

Examples 2-10 (E2-E10) were prepared using an analogous method to that described for Example 1 (E1) from 3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)aniline (D2) and the appropriate sulfonyl chloride indicated in the table:

Example	Sulfonyl chloride	LC/MS (M+H)+
4-[(3-Chloro-2-cyanophenyl)oxy]-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]benzenesulfonamide (E2)	4-[(3-Chloro-2-cyanophenyl)oxy]benzenesulfonyl chloride	527/529
5-Chloro-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-3-methyl-1-benzothiophene-2-sulfonamide (E3)	5-Chloro-3-methyl-1-benzothiophene-2-sulfonyl chloride	480/482
5-(Dimethylamino)-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-1-naphthalenesulfonamide (E4)	5-(Dimethylamino)-1-naphthalenesulfonyl chloride	469
N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-1-naphthalenesulfonamide (E5)	1-Naphthalenesulfonyl chloride	426
(*E*)-*N*-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2-phenylethenesulfonamide (E6)	(*E*)-2-Phenylethenesulfonyl chloride	402
5-Chloro-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-1-benzothiophene-2-sulfonamide (E7)	5-Chloro-1-benzothiophene-2-sulfonyl chloride (US 5,731,315)	466/468
N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-4-(phenyloxy)benzenesulfonamide (E8)	4-(Phenyloxy)benzenesulfonyl chloride	468
N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-8-quinolinesulfonamide (E9)	8-Quinolinesulfonyl chloride	427
N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]thieno[2,3-*b*]pyridine-2-sulfonamide (E10)	Thieno[2,3-*b*]pyridine-2-sulfonyl chloride (EP 271273)	433

Example 11

***N*-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide (E11)**



A solution of 3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)aniline (D2) (117 mg, 0.5 mmol) in pyridine:dichloromethane (1:1, 4 ml) was treated with a solution 4-(2-thienyl)benzenesulfonyl chloride (WO 9827069) (143 mg, 0.55 mmol) in dichloromethane (2 ml). The solution was stirred at room temperature for 24 hours, quenched with methanol (2 ml) and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in dichloromethane and washed with water (x3). The organic phase was applied to a SCX cartridge (Varian bond-elute, 5 g) and washed with methanol and 2M ammonia in methanol. The combined basic fractions were concentrated *in vacuo* and the resulting residue was purified by column chromatography (dichloromethane to 1:4 2M ammonia in methanol:dichloromethane) to afford the title product (E11). MS (ES+) m/e 458 $[M+H]^+$.

Example 12

Example 12 (E12) was prepared using an analogous method to that described for Example 11 (E11) from 3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)aniline (D2) and the appropriate sulfonyl chloride indicated in the table:

Example	Sulfonyl Chloride	LC/MS ($M+H^+$)
8-Chloro-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-1-naphthalenesulfonamide (E12)	8-Chloro-1-naphthalenesulfonyl chloride (EP 511826)	460/462

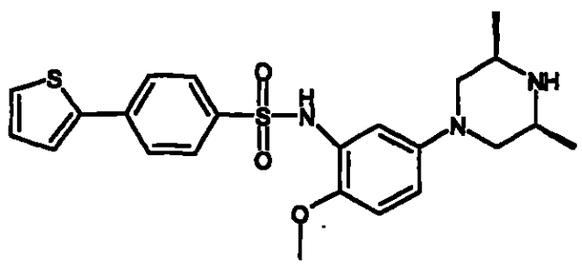
Examples 13-16

Examples 13-16 (E13-E16) were prepared using an analogous method to that described for Example 1 (E1) from 5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)aniline (D4) and the appropriate sulfonyl chloride indicated in the table:

Example	Sulfonyl Chloride	LC/MS ($M+H^+$)
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-5-(2-pyridinyl)-2-thiophenesulfonamide (E13)	5-(2-Pyridinyl)-2-thiophenesulfonyl chloride	459
4-[(3-Chloro-2-cyanophenyl)oxy]-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]benzenesulfonamide (E14)	4-[(3-Chloro-2-cyanophenyl)oxy]benzenesulfonyl chloride	527/529
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide (E15)	4-(1*H*-Pyrazol-1-yl)benzenesulfonyl chloride	442
5-Chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3-methyl-1-benzothiophene-2-sulfonamide (E16)	5-Chloro-3-methyl-1-benzothiophene-2-sulfonyl chloride	480/482

Example 17

***N*-[5-(cis-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide (E17)**



78

A solution of 5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)aniline (D4) (200 mg, 0.85 mmol) in pyridine (5 ml) was treated 4-(2-thienyl)benzenesulfonyl chloride (WO 9827069) (258 mg, 1.0 mmol). The solution was stirred at room temperature for 24 hours and concentrated *in vacuo*. The residue was co-evaporated with methanol and toluene (x3). The residue was dissolved in dichloromethane and washed with saturated sodium bicarbonate solution. The organic phase was washed with water, brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (1:40 to 1:20 2M ammonia in methanol:dichloromethane) to afford the title product (E17). MS (ES+) m/e 458 $[M+H]^+$.

Examples 18-22

Examples 18-22 (E18-E22) were prepared using an analogous method to that described for Example 17 (E17) from 3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)aniline (D2) and the appropriate sulfonyl chloride indicated in the table:

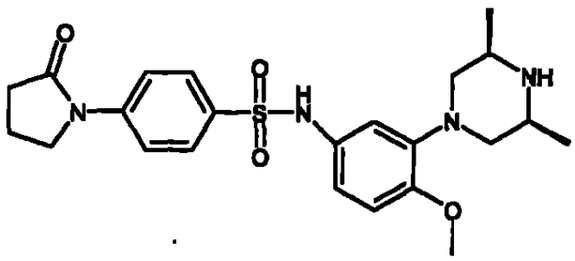
Example	Sulfonyl Chloride	LC/MS ($M+H^+$)
N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2-naphthalenesulfonamide (E18)	2-Naphthalenesulfonyl chloride	426
N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide (E19)	4-(1*H*-Pyrazol-1-yl)benzenesulfonyl chloride	442
N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-6-(3-thienyl)-2-pyridinesulfonamide (E20)	6-(3-Thienyl)-2-pyridinesulfonyl chloride (Description 10)	459
N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-5-(6-methyl-2-pyridinyl)-2-thiophenesulfonamide (E21)	5-(6-Methyl-2-pyridinyl)-2-thiophenesulfonyl chloride (Description 12)	473

79

N-[3-*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-4-iodobenzenesulfonamide (E22)	4-Iodobenzenesulfonyl chloride	502

Example 23

***N*-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)benzenesulfonamide (E23)**



A mixture of *N*-[3-*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-4-iodobenzenesulfonamide (E22) (170 mg, 0.34 mmol), 2-pyrrolidinone (0.05 ml, 0.68 mmol), potassium carbonate (169 mg, 1.22 mmol), copper (I) iodide (19 mg, 0.1 mmol) and *N,N'*-dimethyl-1,2-ethanediamine (0.01 ml, 0.1 mmol) in dioxane (3 ml) was heated at 140°C in a microwave reactor for 50 min. The reaction mixture was applied to a SCX cartridge (Varian bond-elute) and washed with methanol and 2M ammonia in methanol. The combined basic fractions were concentrated *in vacuo* and the resulting residue was purified by column chromatography (dichloromethane to 1:7 2M ammonia in methanol:dichloromethane) to afford the title product (E23). MS (ES+) m/e 459 $[M+H]^+$.

Examples 24-27

Examples 24-27 (E24-E27) were prepared using an analogous method to that described for Example 17 (E17) from 1-[2-amino-4-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)phenyl]ethanone (D6) and the appropriate sulfonyl chloride indicated in the table:

Example	Sulfonyl Chloride	LC/MS ($M+H^+$)
N-[2-Acetyl-5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-	4-[(3-Chloro-2-	539/541

80

piperazinyl)phenyl]-4-[(3-chloro-2-cyanophenyl)oxy]benzenesulfonamide (E24)	cyanophenyl)oxy]benzene sulfonyl chloride	
N-[2-Acetyl-5-(cis-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)phenyl]-5-(2-pyridinyl)-2-thiophenesulfonamide (E25)	5-(2-Pyridinyl)-2-thiophenesulfonyl chloride	471
N-[2-Acetyl-5-(cis-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)phenyl]-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide (E26)	4-(2-Thienyl)benzenesulfonyl chloride	470
N-[2-Acetyl-5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)phenyl]-4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide (E27)	4-(1*H*-Pyrazol-1-yl)benzenesulfonyl chloride	454

Examples 28-30

Examples 28-30 (E28-E30) were prepared using similar methods to that described for Example 1 (E1) from 3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)aniline (D2) and the appropriate sulfonyl chloride indicated in the table:

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-3,5-dimethyl-4-isoxazolesulfonamide (E28)	3,5-Dimethyl-4-isoxazolesulfonyl chloride	395
2,3-Dichloro-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]benzenesulfonamide (E29)	2,3-Dichlorobenzenesulfonyl chloride	444/446
3,4-Dichloro-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]benzenesulfonamide (E30)	3,4-Dichlorobenzenesulfonyl chloride	444/446

Examples 31-38

Examples 31-38 (E31-E38) were prepared using similar methods to that described below from 5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)aniline (D4) and the appropriate sulfonyl chloride listed in the table:

81

5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)aniline (D4) (100 mg, 0.42 mmol) in dichloromethane (10 ml) was stirred with morpholinomethyl-polystyrene HL resin (315 mg, 4 mmol/g loading, 1.26 mmol) at ambient temperature. The appropriate sulfonyl chloride (0.51 mmol) was then added and the mixture stirred at room temperature overnight. Argopore-trisamine scavenger resin (105 mg, 4 mmol/g loading, 0.42 mmol) was then added and the mixture stirred for a further 2.5 hours. The resin was removed by filtration and the filtrate concentrated *in vacuo*. The residue was then purified further by chromatography on silica gel eluting with (0 to 10% methanol in dichloromethane) followed by further purification by mass directed autoprep *HPLC*, and/or using an *SCX* ion exchange cartridge (Varian bond-elute) eluting with methanol followed by ammonia (2M in methanol), where appropriate, to afford the desired product which was characterised as either the free base or hydrochloride salt.

Example	Sulfonyl Chloride	MS $[M+H]^+$
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-naphthalenesulfonamide (E31)	2-Naphthalenesulfonyl chloride	426
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-1-naphthalenesulfonamide (E32)	1-Naphthalenesulfonyl chloride	426
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(phenyloxy)benzenesulfonamide (E33)	4-(Phenyloxy)benzenesulfonyl chloride	468
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-iodobenzenesulfonamide (E34)	4-Iodobenzenesulfonyl chloride	502
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-8-quinolinesulfonamide (E35)	8-Quinolinesulfonyl chloride	427
3,4-Dichloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]benzenesulfonamide (E36)	3,4-Dichlorobenzenesulfonyl chloride	444/446

B2

2,3-Dichloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]benzenesulfonamide (E37)	2,3-Dichlorobenzenesulfonyl chloride	444/446
(*E*)-*N*-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-phenylethenesulfonamide (E38)	(*E*)-2-Phenylethenesulfonyl chloride	402

Examples 39-54

Examples 39-54 (E39-E54) were prepared using similar methods to that described below from the appropriate aniline and sulfonyl chloride listed in the table:

The appropriate aniline (1 eq) in pyridine (0.1 – 0.4M) was treated with the appropriate sulfonyl chloride (1.5 eq) and the resulting mixture stirred at room temperature until the reaction was complete (1 hour – overnight). The mixture was then concentrated *in vacuo* and the residue partitioned between dichloromethane and saturated aqueous sodium bicarbonate solution and the layers separated. The aqueous layer was re-extracted with dichloromethane (x2) and the combined organic layers washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was then purified, where appropriate, using an SCX ion exchange cartridge (Varian bond-elute) eluting with methanol followed by ammonia (1M in methanol) and then ammonia (2M in methanol) and the appropriate fractions combined and concentrated *in vacuo* to afford a crude product. Further purification by mass directed autoprep HPLC and/or by trituration (with methanol or DMSO/MeCN) or by chromatography on silica gel eluting with (0 to 10% methanol in dichloromethane) afforded the desired product which was characterised either as the free base or hydrochloride salt.

Example	Sulfonyl Chloride	Aniline	MS $[M+H]^+$
N-[4-Cyano-3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)phenyl]-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide (E39)	4-(2-Thienyl)benzenesulfonyl chloride (using D31)	D28	453
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-5-fluoro-3-methyl-1-benzothiophene-2-	5-Fluoro-3-methyl-1-benzothiophene-2-sulfonyl chloride	D4	464

83

sulfonamide (E40)			
5'-Chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2,2'-bithiophene-5-sulfonamide (E41)	5'-Chloro-2,2'-bithiophene-5-sulfonyl chloride (WO02100830)	D4	498/500
2-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]benzenesulfonamide (E42)	2-Bromobenzenesulfonyl chloride	D4	454/456
N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-5-(1,3-oxazol-5-yl)-2-thiophenesulfonamide (E43)	5-(1,3-Oxazol-5-yl)-2-thiophenesulfonyl chloride	D2	449
N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)phenyl]-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide (E44)	4-(2-Thienyl)benzenesulfonyl chloride (using D31)	D21	428
4-(5-Chloro-2-thienyl)-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)phenyl]benzenesulfonamide (E45)	4-(5-Chloro-2-thienyl)benzenesulfonyl chloride (using D31)	D21	462/464
N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)phenyl]-4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide (E46)	4-(1*H*-Pyrazol-1-yl)benzenesulfonyl chloride	D21	412
5-Chloro-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2-naphthalenesulfonamide (E47)	5-Chloro-2-naphthalenesulfonyl chloride	D2	460/462
N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-4-biphenylsulfonamide (E48)	4-Biphenylsulfonyl chloride	D2	452
4-Bromo-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-3-methylbenzenesulfonamide (E49)	4-Bromo-3-methylbenzenesulfonyl chloride	D2	468/470
4-Bromo-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-3-fluorobenzenesulfonamide (E50)	4-Bromo-3-fluorobenzenesulfonyl chloride	D2	472/474

4-Bromo-2-chloro-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]benzenesulfonamide (E51)	4-Bromo-2-chlorobenzenesulfonyl chloride	D2	488/490/492
4-Bromo-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2-fluorobenzenesulfonamide (E52)	4-Bromo-2-fluorobenzenesulfonyl chloride	D2	472/474
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-fluoro-2-(methyloxy)phenyl]-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide (E53)	4-(2-Thienyl)benzenesulfonyl chloride (WO9827069)	D18	476
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-fluoro-2-(methyloxy)phenyl]-5-(2-pyridinyl)-2-thiophenesulfonamide (E54)	5-(2-Pyridinyl)-2-thiophenesulfonyl chloride	D18	477

Examples 55-68

Examples 55-68 (E55-E68) were prepared using methods similar to that described below from the appropriate aniline and sulfonyl chloride listed in the table:

The appropriate aniline (1 eq) in pyridine (ca. 0.1M) was treated with the appropriate sulfonyl chloride (1.2 – 1.9 eq) and the resulting mixture stirred at room temperature until the reaction was complete (2 hours – overnight). The mixture was then concentrated *in vacuo* and the residue and partitioned between dichloromethane and saturated aqueous sodium bicarbonate solution and the layers separated using a hydrophobic phase-separation cartridge. The organic layer was washed with additional saturated aqueous sodium bicarbonate solution and then concentrated *in vacuo*. The residue was then purified using an SCX ion exchange cartridge (Varian bond-elute) eluting with methanol followed by ammonia (1 to 2M in methanol) or by chromatography on silica gel eluting with (0 to 10% methanol in dichloromethane) to afford a crude product. Further purification by mass directed autoprep HPLC or trituration (with dichloromethane) afforded the desired product which was characterised as either the free base or hydrochloride salt.

Example	Sulfonyl Chloride	Aniline	MS $[M+H]^+$

5-Chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-1-benzothiophene-2-sulfonamide (E55)	5-Chloro-1-benzothiophene-2-sulfonyl chloride (US 5,731,315)	D4	466/468
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(1,3-oxazol-5-yl)benzenesulfonamide (E56)	4-(1,3-Oxazol-5-yl)benzenesulfonyl chloride	D4	443
N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-4-(1,3-oxazol-5-yl)benzenesulfonamide (E57)	4-(1,3-Oxazol-5-yl)benzenesulfonyl chloride	D2	443
N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-4-methyl-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazine-7-sulfonamide (E58)	4-Methyl-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazine-7-sulfonyl chloride	D2	447
N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-4-(1-methylethyl)benzenesulfonamide (E59)	4-(1-Methylethyl)benzenesulfonyl chloride	D2	418
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3-{[4-(methyloxy)phenyl]oxy}benzenesulfonamide (E60)	3-{[4-(Methyloxy)phenyl]oxy}benzenesulfonyl chloride	D4	498
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-1-benzothiophene-3-sulfonamide (E61)	1-Benzothiophene-3-sulfonyl chloride	D4	432
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-5-(1,3-oxazol-5-yl)-2-thiophenesulfonamide (E62)	5-(1,3-Oxazol-5-yl)-2-thiophenesulfonyl chloride	D4	449
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-biphenylsulfonamide (E63)	4-Biphenylsulfonyl chloride	D4	452
N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)phenyl]-1-naphthalenesulfonamide (E64)	1-Naphthalenesulfonyl chloride	D21	396

87
96

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)phenyl]-2-naphthalenesulfonamide (E65)	2-Naphthalenesulfonyl chloride	D21	396
2,3-Dichloro-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)phenyl]benzenesulfonamide (E66)	2,3-Dichlorobenzenesulfonyl chloride	D21	414/416
N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)phenyl]-1-benzothiophene-2-sulfonamide (E67)	1-Benzothiophene-2-sulfonyl chloride	D21	402
N-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)phenyl]-4-(1,3-oxazol-5-yl)benzenesulfonamide (E68)	4-(1,3-Oxazol-5-yl)benzenesulfonyl chloride	D21	413

Examples 69-81

Examples 69-81 (E69-E81) were prepared using methods similar to that described below from the appropriate aniline and sulfonyl chloride listed in the table:

A solution of the appropriate aniline (1 eq) in dichloromethane (ca. 0.06 – 0.13M) was treated with morpholinomethyl-polystyrene HL resin (4 - 4.2 mmol/g loading, 2 eq) followed by the appropriate sulfonyl chloride (1.5 – 2.0 eq). The resulting solution was stirred room temperature for (1 – 2 days) and was then filtered, washing with methanol, and the filtrate concentrated *in vacuo*. The residue was then purified using an SCX ion exchange cartridge (Varian bond-elute) eluting with methanol followed by ammonia (0.5M to 2M in methanol). The appropriate fractions were combined and reduced *in vacuo* to afford a crude product which was purified further by mass directed autoprep HPLC or trituration (with diethyl ether, DMSO/MeCN or methanol) and/or by chromatography on silica gel eluting with (0 to 10% methanol in dichloromethane) to afford the desired product which was characterised as either the free base or hydrochloride salt.

Example	Sulfonyl Chloride	Aniline	MS $[M+H]^+$
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-methylphenyl]-2-	2-Naphthalenesulfonyl chloride	D29	410

naphthalenesulfonamide (E69)			
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-methylphenyl]-1-naphthalenesulfonamide (E70)	1-Naphthalenesulfonyl chloride	D29	410
8-Chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-1-naphthalenesulfonamide (E71)	8-Chloro-1-naphthalenesulfonyl chloride	D4	460/462
4-Bromo-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2-methylbenzenesulfonamide (E72)	4-Bromo-2-methylbenzenesulfonyl chloride	D2	468/470
4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3-methylbenzenesulfonamide (E73)	4-Bromo-3-methylbenzenesulfonyl chloride	D4	468/470
5-Bromo-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2-thiophenesulfonamide (E74)	5-Bromo-2-thiophenesulfonyl chloride	D2	460/462
4-Chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-1-naphthalenesulfonamide (E75)	4-Chloro-1-naphthalenesulfonyl chloride	D4	460/462
3-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]benzenesulfonamide (E76)	3-Bromobenzenesulfonyl chloride	D4	454/456
5-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-(methyloxy)benzenesulfonamide (E77)	5-Bromo-2-(methyloxy)benzenesulfonyl chloride	D4	484/486
5-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-methyl-2-thiophenesulfonamide (E78)	5-Bromo-4-methyl-2-thiophenesulfonyl chloride (WO2004/043366)	D4	474/476
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-5-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)-2-	5-(1,2,3-Thiadiazol-4-yl)-2-thiophenesulfonyl chloride	D4	466

thiophenesulfonamide (E79)			
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2,2-dimethyl-3,4-dihydro-2*H*-chromene-6-sulfonamide (E80)	2,2-Dimethyl-3,4-dihydro-2*H*-chromene-6-sulfonyl chloride	D4	460
4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-methylphenyl]benzenesulfonamide (E81)	4-Bromobenzenesulfonyl chloride	D29	438/440

Examples 82-100

Examples 82-100 (E82-E100) were prepared using methods similar to that described below from the appropriate aniline and sulfonyl chloride listed in the table:

A solution of the appropriate aniline (1 eq) in dichloromethane and pyridine (1:1, 0.07M) was treated with the appropriate sulfonyl chloride (1.2 eq) and the resulting solution stirred at room temperature overnight with more sulfonyl chloride being added if appropriate. The mixture was then concentrated *in vacuo* and the residue partitioned between dichloromethane and saturated aqueous sodium bicarbonate solution and the layers separated. The aqueous layer was re-extracted with dichloromethane (x2) and the combined organic layers washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was then purified further by mass directed autoprep HPLC to afford the desired product which was characterised as either the free base or hydrochloride salt.

Example	**Sulfonyl Chloride**	**Aniline**	**MS $[M+H]^+$**
4-Bromo-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2-(methyloxy)benzenesulfonamide (E82)	4-Bromo-2-(methyloxy)benzenesulfonyl chloride (D30)	D2	484/486
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluorophenyl]-5-(2-pyridinyl)-2-	5-(2-Pyridinyl)-2-thiophenesulfonyl chloride	D13	447

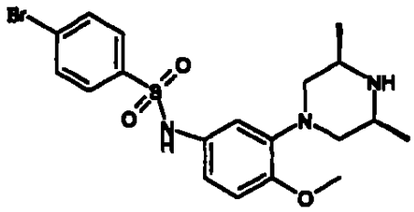
thiophenesulfonamide (E83)			
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluorophenyl]-4-biphenylsulfonamide (E84)	4-Biphenylsulfonyl chloride	D13	440
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluorophenyl]-4-iodobenzenesulfonamide (E85)	4-Iodobenzenesulfonyl chloride	D13	490
4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluorophenyl]-2-fluorobenzenesulfonamide (E86)	4-Bromo-2-fluorobenzenesulfonyl chloride	D13	460/462
4-Bromo-2-chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluorophenyl]benzenesulfonamide (E87)	4-Bromo-2-chlorobenzenesulfonyl chloride	D13	476/478/480
4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluorophenyl]-2-methylbenzenesulfonamide (E88)	4-Bromo-2-methylbenzenesulfonyl chloride	D13	456/458
4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluorophenyl]-3-fluorobenzenesulfonamide (E89)	4-Bromo-3-fluorobenzenesulfonyl chloride	D13	460/462
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluoro-4-(methyloxy)phenyl]-4-iodobenzenesulfonamide (E90)	4-Iodobenzenesulfonyl chloride	D19	520
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(ethyloxy)phenyl]-5-(2-	5-(2-Pyridinyl)-2-thiophenesulfonyl chloride	D22	473

pyridinyl)-2-thiophenesulfonamide (E91)			
N-{5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-[(methyloxy)methyl]phenyl}-4-biphenylsulfonamide (E92)	4-Biphenylsulfonyl chloride	D24	466
7-Chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2,1,3-benzoxadiazole-4-sulfonamide (E93)	7-Chloro-2,1,3-benzoxadiazole-4-sulfonyl chloride	D4	452/454
N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(ethyloxy)phenyl]-4-iodobenzenesulfonamide (E94)	4-Iodobenzenesulfonyl chloride	D27	516
4-(5-Chloro-2-thienyl)-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]benzenesulfonamide (E95)	4-(5-Chloro-2-thienyl)benzenesulfonyl chloride (using D31)	D4	492/494
4-(5-Chloro-2-thienyl)-*N*-[2-cyano-5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)phenyl]benzenesulfonamide (E96)	4-(5-Chloro-2-thienyl)benzenesulfonyl chloride (using D31)	D20	487/489
N-[2-Cyano-5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)phenyl]-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide (E97)	4-(2-Thienyl)benzenesulfonyl chloride (using D31)	D20	453
4-(5-Chloro-2-thienyl)-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-fluoro-2-	4-(5-Chloro-2-thienyl)benzenesulfonyl chloride (using D31)	D18	510/512

(methyloxy)phenyl]benzenesulfonamide (E98)			
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(ethyloxy)phenyl]-4-iodobenzenesulfonamide (E99)	4-Iodobenzenesulfonyl chloride	D22	516
N-{5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-4-iodobenzenesulfonamide (E100)	4-Iodobenzenesulfonyl chloride	D23	530

Example 101

4-Bromo-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]benzenesulfonamide (E101)

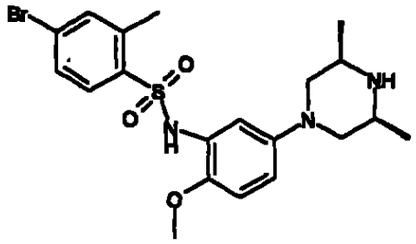


A solution of 3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)aniline (D2) (800 mg, 3.40 mmol) in dichloromethane (50 ml) was treated with morpholinomethyl-polystyrene HL resin (1.70 g, 4.0 mmol/g loading, 6.80 mmol) followed by 4-bromobenzenesulfonyl chloride (1.30 g, 5.09 mmol). The resulting solution was stirred at room temperature overnight and was then filtered, washing with methanol, and the filtrate concentrated *in vacuo*. The residue was then purified using an SCX ion exchange cartridge (Varian bond-elute) eluting with methanol followed by ammonia (2M in methanol). The appropriate fractions were combined and reduced *in vacuo* to afford a crude product which was purified further by chromatography on silica gel eluting with (0 to 20% methanol in dichloromethane) to afford the title compound (E101). MS (ES+) m/e 454/456 $[M+H]^+$.

The hydrochloride salt of the product was prepared by dissolving the pure material from chromatography in dichloromethane and acidifying with ethereal HCl.

Example 102

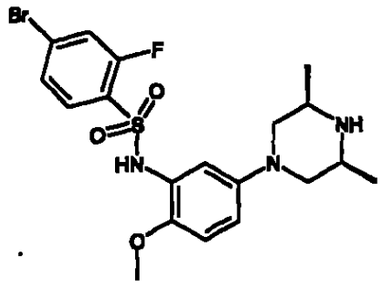
4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-methylbenzenesulfonamide (E102)



A solution of 5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)aniline (D4) (1.20 g, 5.1 mmol) in dichloromethane (35 ml) was treated with morpholinomethyl-polystyrene HL resin (2.43 g, 4.2 mmol/g loading, 10.2 mmol) followed by 4-bromo-2-methylbenzenesulfonyl chloride (2.75 g, 10.2 mmol). The resulting solution was stirred at room temperature overnight, the resin filtered off, the solvent evaporated *in vacuo* and the residue passed through an SCX column eluting first with methanol and then 2M ammonia in methanol. The basic fractions were combined and solvent evaporated *in vacuo* to afford a crude product which was purified further by chromatography on silica gel using a Flashmaster and an elution gradient of 0 to 10% methanol in dichloromethane. The relevant fractions were combined and the solvent evaporated *in vacuo* to afford the title compound (E102). MS (ES+) m/e 468/470 $[M+H]^+$.

Example 103

4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-fluorobenzenesulfonamide (E103)

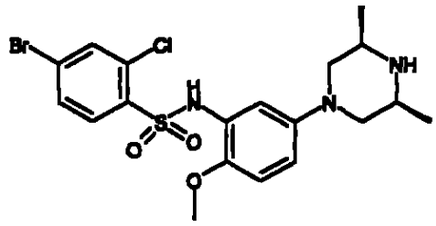


A solution of 5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)aniline (D4) (1.20 g, 5.09 mmol) in dichloromethane (35 ml) was treated with morpholinomethyl-polystyrene HL resin (2.43 g, 4.2 mmol/g loading, 10.2 mmol) followed by 4-bromo-2-fluorobenzenesulfonyl chloride (2.79 g, 10.2 mmol). The resulting solution was

stirred at room temperature overnight, the resin was then filtered off, the solvent evaporated *in vacuo* and the residue was then passed through an SCX column eluting first with methanol and then by 2M ammonia in methanol. The basic fractions were combined and solvent evaporated *in vacuo* to afford a crude product which was dry loaded onto a column and purified further by chromatography using a Flashmaster and an elution gradient of0 to 10% methanol in dichloromethane The relevant fractions were collected, combined and solvent evaporated to afford the title compound (E103). MS (ES+) m/e 472/474 $[M+H]^+$.

Example 104

4-Bromo-2-chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]benzenesulfonamide (E104)

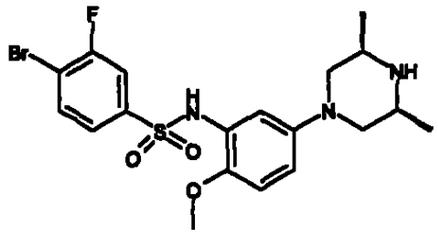


A solution of 5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)aniline (D4) (1.20 g, 5.09 mmol) in dichloromethane (35 ml) was treated with morpholinomethyl-polystyrene HL resin (2.43 g, 4.2 mmol/g loading, 10.21 mmol) and then the 4-bromo-2-chlorobenzenesulfonyl chloride (2.96 g, 10.21 mmol). The resulting solution was stirred at room temperature overnight. The resin and was filtered, washed with methanol, and the solvent evaporated *in vacuo*. The residue was then passed through an SCX column eluting first with methanol followed by 2M ammonia in methanol. The basic fractions were collectedand solvent evaporated *in vacuo* to afford a crude product which was purified further by chromatography using a Flashmaster using an elution gradient of 0 to 5% methanol in dichloromethane. The relevant fractions were collected, combined and the solvent evaporated *in vacuo* to afford the title compound (E104). MS (ES+) m/e 488/490/492 $[M+H]^+$.

Example 105

95
94

4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3-fluorobenzenesulfonamide (E105)

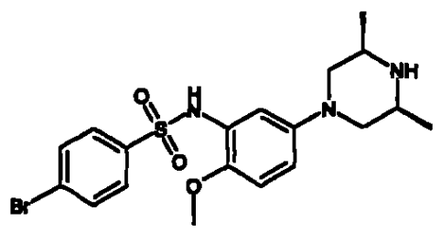


A solution of 5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)aniline (D4) (400 mg,1.70 mmol) in dichloromethane (15 ml) was treated with morpholinomethyl-polystyrene HL resin (1.00 g, 3.4 mmol/g loading) followed by 4-bromo-3-fluorobenzenesulfonyl chloride (0.50 ml, 930 mg, 3.40 mmol). The resulting solution was stirred at room temperature for overnight (20 hours). The reaction mixture and was then filtered, washed with methanol, and the solvent evaporated *in vacuo*. The residue was applied to an SCX column eluting first with methanol and then 2M ammonia in methanol. The fractions containing product were collected, combined and evaporated *in vacuo* to afford a crude product which was dry loaded onto a column and purified further by chromatography using a Flashmaster with an eluting gradient of 0 to 5% methanol in dichloromethane over 40mins. Fractions containing product were combined and evaporated *in vacuo* to afford the title compound (E105). MS (ES+) m/e 472/474 $[M+H]^+$.

The hydrochloride salt of the product was prepared by dissolving the title compound from chromatography in dichloromethane (1ml) and a few drops of methanol and treating with 0.5ml of 1M HCl in ether.

Example 106

4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]benzenesulfonamide (E106)

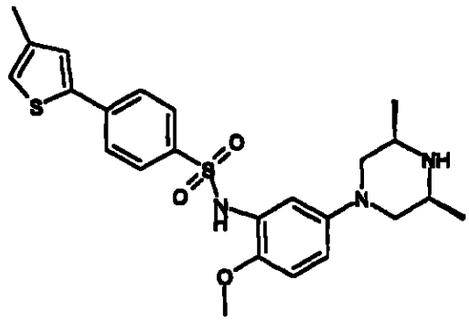


96
95

A solution of 5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)aniline (D4) (1.20 g, 5.1 mmol) in dichloromethane (35 ml) was treated with morpholinomethyl-polystyrene HL resin (2.45 g, 4.2 mmol/g loading, 10.29 mmol) followed by 4-bromobenzenesulfonyl chloride (2.60 g, 10.2 mmol). The resulting solution was stirred at room temperature overnight (~24hours)and then the resin filtered off with methanol and the solvent evaporated *in vacuo*. The residue was passed through an SCX column eluting first with methanol followed by 2M ammonia in methanol. The relevant fractions were collected, combined and the solvent evaporated *in vacuo*. The crude product was purified by Flashmaster ausing an elution gradient of 0 to 10% methanol in dichloromethane. The relevant fractions were collected, combined and the solvent evaporated to afford the title compound (E106). MS (ES+) m/e 454/456 $[M+H]^+$.

Example 107

***N*-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(4-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide (E107)**

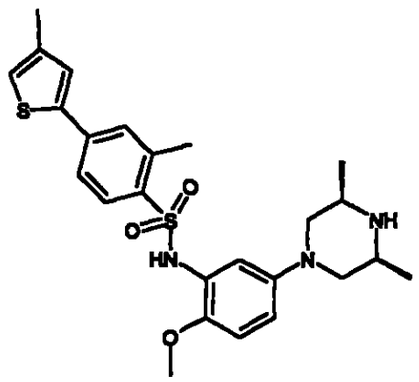


To a mixture of 4-bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]benzenesulfonamide (E106) (100 mg, 0.22 mmol) and (4-methyl-2-thienyl)boronic acid (71 mg, 0.50 mmol) in DME (3 ml) was added potassium *tert*-butoxide (220 mg, 1.96 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (15 mg, 0.01 mmol) in water (1 ml) and the resulting mixture stirred in a microwave (set at high absorbance) at 100°C for 30 minutes. The resulting mixture was then evaporated *in vacuo* and purified using an SCX cartridge eluting with methanol followed by ammonia (2M in methanol). The appropriate fractions were combined and solvent evaporated *in vacuo* and the residue purified further by mass directed autoprep HPLC to afford the title compound (E107). MS (ES+) m/e 472 $[M+H]^+$.

97
96

Example 108

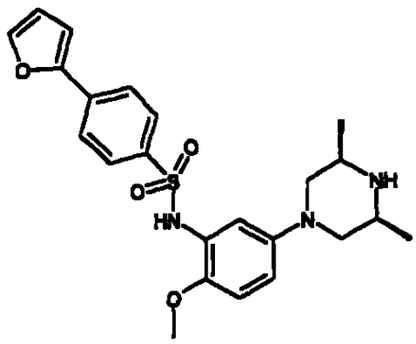
***N*-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-methyl-4-(4-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide (E108)**



To a mixture of 4-bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-methylbenzenesulfonamide (E102) (120 mg, 0.26 mmol) and (4-methyl-2-thienyl)boronic acid (73 mg, 0.51 mmol) in DME (3 ml) was added potassium *tert*-butoxide (263 mg, 2.34 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (15 mg, 0.01 mmol) in water (1 ml) and the resulting mixture stirred in a microwave (set at high absorbance) at 100°C for 30 minutes. The resulting mixture was then evaporated *in vacuo* and purified using an SCX cartridge eluting with methanol followed by ammonia (2M in methanol). The appropriate fractions were combined and evaporated *in vacuo* and the residue purified further by mass directed autoprep HPLC to afford the title compound (E108). MS (ES+) m/e 486 $[M+H]^+$.

Example 109

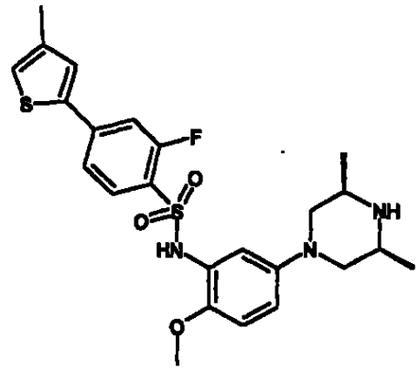
***N*-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(2-furanyl)benzenesulfonamide (E109)**



To a mixture of 4-bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]benzenesulfonamide (E106) (100 mg, 0.22 mmol) and 2-furanylboronic acid (50 mg, 0.45 mmol) in DME (3 ml) was added potassium *tert*-butoxide (220 mg, 1.96 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (15 mg, 0.01 mmol) in water (1 ml) and the resulting mixture stirred in a microwave (set at high absorbance) at 100°C for 30 minutes. The resulting mixture was then evaporated *in vacuo* and purified using an SCX cartridge eluting with methanol followed by ammonia (2M in methanol). The appropriate fractions were combined and evaporated *in vacuo* and the residue purified further by mass directed autoprep HPLC to afford the title compound (E109). MS (ES+) m/e 442 $[M+H]^+$.

Example 110

***N*-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-fluoro-4-(4-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide (E110)**

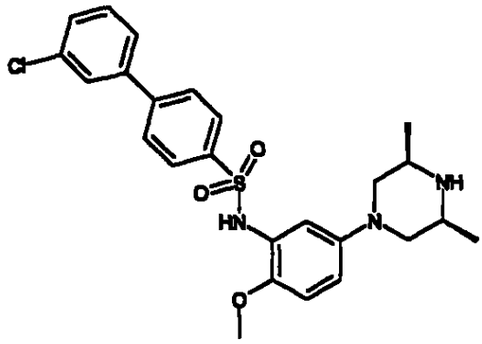


To a mixture of 4-bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-fluorobenzenesulfonamide (E103) (100 mg, 0.21 mmol) and (4-methyl-2-thienyl)boronic acid (60 mg, 0.42 mmol) in DME (3 ml) was added potassium *tert*-butoxide (220 mg, 1.96 mmol) and

tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (15 mg, 0.01 mmol) in water (1 ml) and the resulting mixture stirred in a microwave (set at high absorbance) at 100°C for 30 minutes. The resulting mixture was then evaporated *in vacuo* and purified using an SCX cartridge eluting with methanol followed by ammonia (2M in methanol) The appropriate fractions were combined and evaporated *in vacuo* and the residue purified further by mass directed autoprep HPLC to afford the title compound (E110). MS (ES+) m/e 490 $[M+H]^+$.

Example 111

3'-Chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-biphenylsulfonamide (E111)

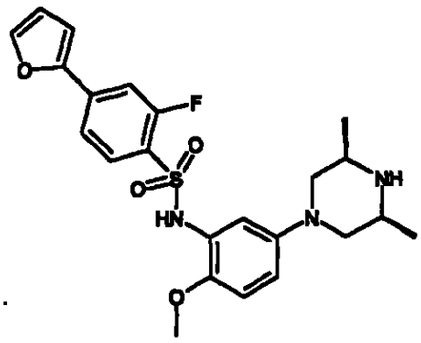


To a mixture of 4-bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]benzenesulfonamide (E106) (75 mg, 0.17 mmol) and (3-chlorophenyl)boronic acid (56 mg, 0.36 mmol) in DME (3 ml) was added potassium *tert*-butoxide (180 mg, 1.60 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (15 mg, 0.01 mmol) in water (1 ml) and the resulting mixture stirred in a microwave (set at high absorbance) at 100°C for 30 minutes. The resulting mixture was then evaporated *in vacuo* and purified using an SCX cartridge eluting with methanol followed by ammonia (2M in methanol). The appropriate fractions were combined and evaporated *in vacuo* and the residue purified further by mass directed autoprep HPLC to afford the title compound (E111). MS (ES+) m/e 486/488 $[M+H]^+$.

Example 112

***N*-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-fluoro-4-(2-furanyl)benzenesulfonamide (E112)**

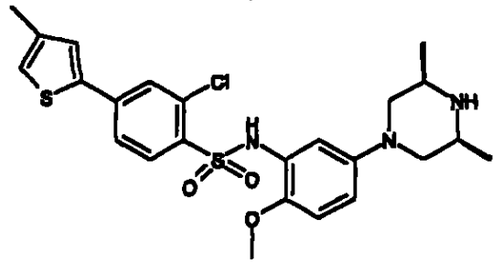
106
99



To a mixture of 4-bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-fluorobenzenesulfonamide (E103) (100 mg, 0.21 mmol) and 2-furanylboronic acid (50 mg, 0.42 mmol) in DME (3 ml) was added potassium *tert*-butoxide (220 mg, 1.96 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (15 mg, 0.01 mmol) in water (1 ml) and the resulting mixture stirred in a microwave (set at high absorbance) at 100°C for 30 minutes. The resulting mixture was then evaporated *in vacuo* and purified using an SCX cartridge eluting with methanol followed by ammonia (2M in methanol). The appropriate fractions were combined and evaporated *in vacuo* and the residue purified further by mass directed autoprep HPLC to afford the title compound (E112). MS (ES+) m/e 460 $[M+H]^+$.

Example 113

2-Chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(4-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide (E113)



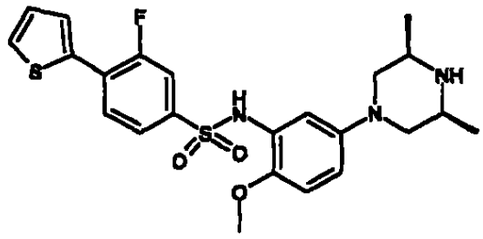
To a mixture of 4-bromo-2-chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]benzenesulfonamide (E104) (70 mg, 0.14 mmol) and (4-methyl-2-thienyl)boronic acid (40 mg, 0.28 mmol) in DME (3 ml) was added potassium *tert*-butoxide (142 mg, 1.26 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (12 mg, 0.01 mmol) in water (1 ml) and the resulting mixture stirred in a microwave (set at high absorbance) at 100°C for 30 minutes. Additional (4-methyl-2-thienyl)boronic

acid (20 mg, 0.14 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (12 mg, 0.01 mmol) were then added and the mixture stirred in a microwave (set at high absorbance) at 100°C for a further 30 minutes. The solvent was evaporated after transfer to a new flask with methanol and a few drops of toluene and the residue passed through an SCX column eluting with methanol followed by 2M ammonia in methanol. The appropriate fractions were collected and evaporated *in vacuo* and the residue purified further by mass directed autoprep HPLC to afford the title compound (E113). MS (ES+) m/e 506/508 $[M+H]^+$.

The hydrochloride salt of the product was prepared by dissolving the pure material from chromatography in 1ml dichloromethane and treating with 0.5ml HCl (1M) in ether.

Example 114

***N*-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3-fluoro-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide (E114)**



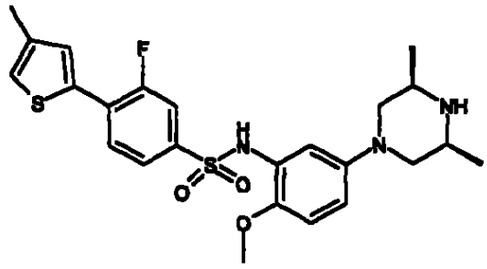
To a mixture of 4-bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3-fluorobenzenesulfonamide (E105) (100 mg, 0.21 mmol) and 2-thienylboronic acid (54 mg, 0.42 mmol) in DME (3 ml) was added potassium *tert*-butoxide (212 mg, 1.89 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (12 mg, 0.01 mmol) in water (1 ml) and the resulting mixture stirred in a microwave (set at high absorbance) at 100°C for 30 minutes. Additional 2-thienylboronic acid (27 mg, 0.21 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (12 mg, 0.01 mmol) were then added and the mixture stirred in a microwave (set at high absorbance) at 100°C for a further 45 minutes. The solvent was evaporated with addition of a few drops of toluene and the residue passed through an SCX column eluting with methanol followed by 2M ammonia in methanol. The abasic fractions were combined and the solvent evaporated. The crude product was purified by mass directed autoprep HPLC,

the relevant fractions collected and solvent evaporated to afford the title compound (E114). MS (ES+) m/e 476 $[M+H]^+$.

The hydrochloride salt of the product was prepared by dissolving the pure material from chromatography in 1ml dichloromethane and a few drops of methanol and acidifying with 0.5ml HCl (1M) in ether.

Example 115

***N*-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3-fluoro-4-(4-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide (E115) GSK719250A (KC104997-020B3)**



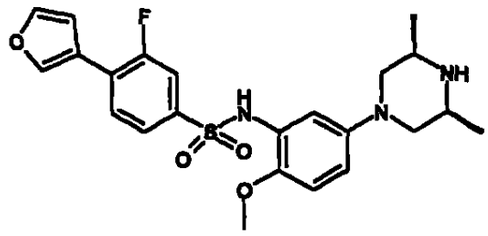
To a mixture of 4-bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3-fluorobenzenesulfonamide (E105) (100 mg, 0.21 mmol) and (4-methyl-2-thienyl)boronic acid (60 mg, 0.42 mmol) in DME (3 ml) was added potassium *tert*-butoxide (212 mg, 1.89 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (12 mg, 0.01 mmol) in water (1 ml) and the resulting mixture stirred in a microwave (set at high absorbance) at 100°C for 30 minutes. Additional (4-methyl-2-thienyl)boronic acid (30 mg, 0.21 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (12 mg, 0.01 mmol) were then added and the mixture stirred in a microwave (set at high absorbance) at 100°C for a further 45 minutes. The solvent was evaporated with the addition of a few drops of toluene and the residue passed through an SCX column eluting with methanol followed by 2M ammonia in methanol. The basic fractions were combined and the solvent evaporated. The crude product was purified by mass directed autoprep HPLC and relevant fractions collected and solvent evaporated to afford the title compound (E115). MS (ES+) m/e 490 $[M+H]^+$.

The hydrochloride salt of the product was prepared by dissolving the pure material from chromatography in 1ml dichloromethane and a few drops of methanol and acidifying with 0.5ml HCl (1M) in ether.

103
102

Example 116

***N*-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3-fluoro-4-(3-furanyl)benzenesulfonamide (E116)**

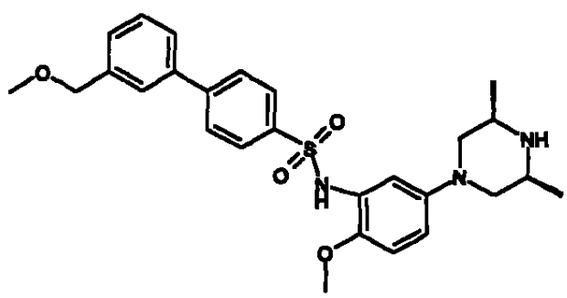


To a mixture of 4-bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3-fluorobenzenesulfonamide (E105) (100 mg, 0.21 mmol) and 3-furanylboronic acid (47 mg, 0.42 mmol) in DME (3 ml) was added potassium *tert*-butoxide (212 mg, 1.89 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (12 mg, 0.01 mmol) in water (1 ml) and the resulting mixture stirred in a microwave (set at high absorbance) at 100°C for 30 minutes. The solvent was evaporated with the addition of a few drops of toluene and the residue passed through an SCX column eluting with methanol followed by 2M ammonia in methanol. The basic fractions were combined and the solvent evaporated. The crude product was purified by mass directed autoprep HPLC and the relevant fractions collected and solvent evaporated to afford the title compound (E116). MS (ES+) m/e 460 $[M+H]^+$.

The hydrochloride salt of the product was prepared by dissolving the pure material from chromatography in 1ml dichloromethane and a few drops methanol and acidifying with 0.5ml HCl (1M) in ether.

Example 117

***N*-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3'-[(methyloxy)methyl]-4-biphenylsulfonamide (E117)**

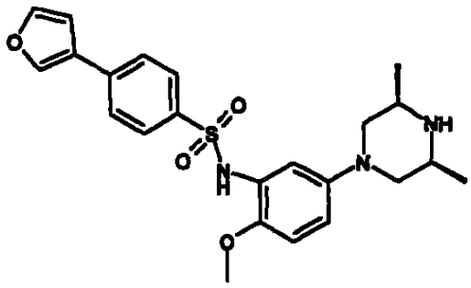


To a mixture of 4-bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]benzenesulfonamide (E106) (100 mg, 0.22 mmol) and {3-[(methyloxy)methyl]phenyl}boronic acid (75 mg, 0.45 mmol) in DME (3 ml) was added potassium *tert*-butoxide (220 mg, 1.96 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (15 mg, 0.01 mmol) in water (1 ml) and the resulting mixture stirred in a microwave (set at high absorbance) at 100°C for 30 minutes. The resulting mixture was then evaporated and purified by SCX followed by mass directed autoprep HPLC to afford the title compound (E117). MS (ES+) m/e 496 $[M+H]^+$.

The hydrochloride salt of the product was prepared by dissolving the pure material from chromatography in 1ml dichloromethane, acidifying with 0.4ml HCl (1M) and stirring at room temperature for 30mins, evaporating and drying.

Example 118

***N*-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(3-furanyl)benzenesulfonamide (E118)**



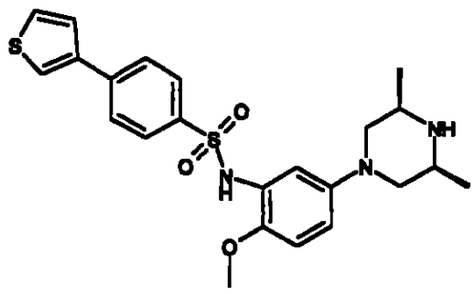
To a mixture of 4-bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]benzenesulfonamide (E106) (100 mg, 0.22 mmol) and 3-furanylboronic acid (54 mg, 0.48 mmol) in DME (3 ml) was added potassium *tert*-butoxide (220 mg, 1.96 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (15 mg, 0.01 mmol) in water (1 ml) and the resulting mixture stirred in a microwave (set at high absorbance) at 100°C for 30 minutes. The resulting mixture was purified by SCX followed by mass directed autoprep HPLC to afford the title compound (E118). MS (ES+) m/e 442 $[M+H]^+$.

The hydrochloride salt of the product was prepared by dissolving the solid material from chromatography in 1ml dichloromethane and adding 0.4ml HCl (1M) in ether, stirring at room temperature for 30mins, evaporating and drying.

105
104

Example 119

***N*-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(3-thienyl)benzenesulfonamide (E119)**



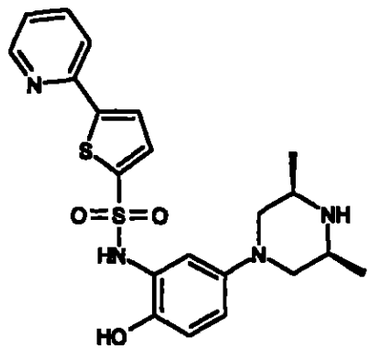
To a mixture of 4-bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]benzenesulfonamide (E106) (200 mg, 0.44 mmol) and 3-thienylboronic acid (113 mg, 0.88 mmol) in DME (3 ml) was added potassium *tert*-butoxide (445 mg, 3.97 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (30.5 mg, 0.03 mmol) in water (1 ml) and the resulting mixture stirred in a microwave (set at high absorbance) at 100°C for 30 minutes. 2-3ml of toluene added and solvent evaporated, the residue dissolved in methanol and added to a preconditioned (methanol) SCX cartridge eluting with methanol (x3), ammonia (1M in methanol (x2)) and then ammonia (2M in methanol (x3)), followed by by mass directed autoprep HPLC followed by trituration with diethyl ether to afford the title compound (E119). MS (AP+) m/e 458 $[M+H]^+$.

The hydrochloride salt of the product was prepared by dissolving the pure material from chromatography in 1ml dichloromethane and acidifying with 0.5ml HCl (1M) in ether, stirring at room temperature for 1hour.

Example 120

***N*-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-hydroxyphenyl]-5-(2-pyridinyl)-2-thiophenesulfonamide (E120)**

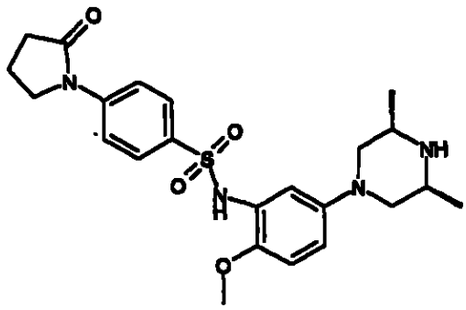
106
105



N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-5-(2-pyridinyl)-2-thiophenesulfonamide (E13) (277 mg, 0.66 mmol) was dissolved in dichloromethane (5 ml) and treated with 1M boron tribromide in dichloromethane (1.8 ml, 1.8 mol) for 4.5 hours. Further 1M boron tribromide in dichloromethane (3 ml, 3 mmol) was added and the mixture stirred at room temperature overnight. Water and methanol were cautiously added and the solution basified to pH9 with saturated aqueous sodium bicarbonate solution. The precipitated solids were filtered, washed with ether and purified by mass directed autoprep HPLC to afford the title compound (E120). MS (ES+) m/e 445 $[M+H]^+$.

Example 121

***N*-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)benzenesulfonamide (E121)**

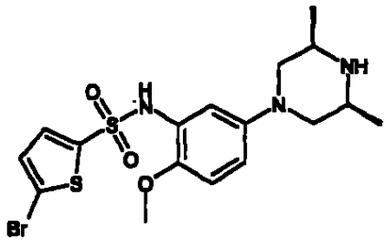


The title compound (E121) was prepared from 4-bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]benzenesulfonamide (E106) and 2-pyrrolidinone using a similar method to that described for Example 23 (E23). MS (ES+) m/e 459 $[M+H]^+$.

Example 122

105
106

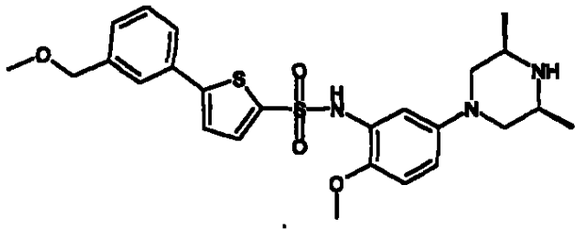
5-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-thiophenesulfonamide (E122)



A solution of 5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)aniline (D4) (1.00 g, 4.25 mmol) in dichloromethane (50 ml) was treated with morpholinomethyl-polystyrene HL resin (2.10 g, 4.0 mmol/g loading, 8.50 mmol) followed by 5-bromo-2-thiophenesulfonyl chloride (1.33 g, 5.09 mmol). The resulting solution was stirred at room temperature overnight and was then filtered and the solvent evaporated. The residue was then chromatographed over silica gel (Flashmaster (II)) eluting with 0 to 10% methanol in dichloromethane 90% for 5mins, 0-10% 20 mins and 10% 10 mins). The compound was then purified by mass directed autoprep *HPLC* and the residue further purified by SCX, eluting with methanol first and then NH_4OH/methanol. (E122). MS (ES+) m/e 460/462 $[M+H]^+$.

Example 123

***N*-[5-(cis-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-5-{3-[(methyloxy)methyl]phenyl}-2-thiophenesulfonamide (E123)**

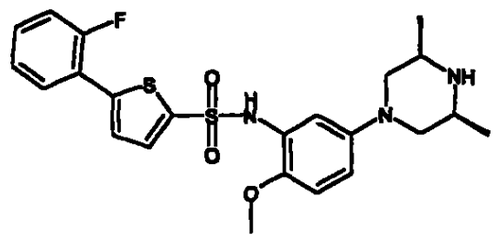


To a mixture of 5-bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-thiophenesulfonamide (E122) (100 mg, 0.22 mmol) and {3-[(methyloxy)methyl]phenyl}boronic acid (83 mg, 0.5 mmol) in DME (3 ml) was added potassium *tert*-butoxide (210 mg, 1.9 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (15 mg, 0.013 mmol) in water (1 ml) and the resulting mixture stirred in a microwave (set at high absorbance) at 100°C for 30 minutes. The resulting mixture was then concentrated in Genevac and residues passed

over SCX. Basic fractions were re-concentrated in Genevac and the residue purified using mass directed autoprep HPLC to afford the title compound (E123). MS (ES+) m/e 502 $[M+H]^+$.

Example 124

***N*-[5-(cis-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-5-(2-fluorophenyl)-2-thiophenesulfonamide (E124)**

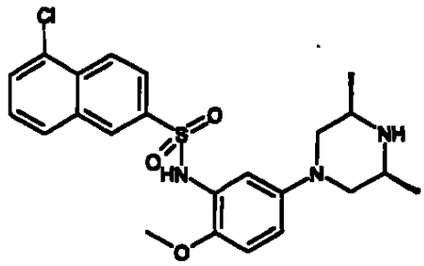


To a mixture of 5-bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-thiophenesulfonamide (E122) (150 mg, 0.33 mmol) and (2-fluorophenyl)boronic acid (91 mg, 0.65 mmol) in DME (3 ml) was added potassium *tert*-butoxide (329 mg, 2.94 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (37 mg, 0.033 mmol) in water (1 ml) and the resulting mixture stirred in a microwave (set at high absorbance) at 100°C for 30 minutes. The resulting mixture was then reduced *in vacuo*, azeotroped with toluene (x3) and purified using SCX then mass directed autoprep HPLC to afford the title product (E124). MS (ES+) m/e 476 $[M+H]^+$.

The hydrochloride salt of the product was prepared by dissolving the pure material from chromatography in 1ml dichloromethane and acidifying with 1ml HCl (1M) in ether, stirring for 30 mins at room temperature and reduced under vacuum.

Example 125

5-Chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-naphthalenesulfonamide (E125)



To a solution of 5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)aniline (D4) (100 mg, 0.42 mmol) in pyridine (3 ml) was added 5-chloro-2-naphthalenesulfonyl chloride (167 mg, 0.64 mmol) and the resulting mixture stirred at room temperature for 1 hour. The pyridine was then evaporated and the crude residue dissolved in dichloromethane (25 ml) and extracted with saturated aqueous sodium bicarbonate solution (25 ml). The aqueous layer was re-extracted with dichloromethane (2 x 25 ml) and the combined organic layers washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and solvent evaporated. The crude residue was then dissolved in methanol and added to a pre-conditioned 10g SCX cartridge (methanol) eluting with methanol (x2) followed by ammonia (1M in methanol (x3) to 2M in methanol (x2)). The appropriate fractions were combined and reduced *in vacuo* and the residue purified further by mass directed autoprep HPLC to afford the title (E125). MS (AP+) m/e 460/462 $[M+H]^+$.

The hydrochloride salt of the product was prepared by dissolving the pure material from chromatography in 1ml dichloromethane, 1ml methanol, acidifying with 0.5ml HCl (1M) in ether and stirring at room temperature for 45mins.

Examples 126-196

Examples 126-196 (E126-E196) were prepared using methods similar to that described below from the appropriate aryl halide and boronic acid as listed in the table:

To a mixture of the appropriate aryl halide (1 eq) and boronic acid (2 eq) (or boronate ester) in DME (ca. 0.1M) was added a solution of potassium *tert*-butoxide (9 eq) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (5-10 mol%) in water (ca. 0.2M) and the resulting mixture stirred in a microwave (set at high absorbance) at 100°C for 30 minutes. If appropriate, additional boronic acid and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) were added and the mixture stirred in a microwave (set at high absorbance) at 100°C for a further 30-45 minutes. The

resulting mixture was then reduced *in vacuo* and purified using an SCX ion exchange cartridge (Varian bond-elute) eluting with methanol followed by ammonia (2M in methanol). Alternatively, the crude reaction mixture was added directly to the SCX ion exchange cartridge (Varian bond-elute) eluting with methanol followed by ammonia (2M in methanol). The appropriate fractions were combined and reduced *in vacuo* and the residue purified by mass directed autoprep HPLC or chromatography on silica gel to afford the title compound which was characterised as either the free base or hydrochloride salt.

Example	Aryl Halide	Boronic acid or boronate ester	MS $[M+H]^+$
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(6-methyl-2-pyridinyl)benzenesulfonamide (E126)	E106	Bis(1,1-Dimethylethyl) (6-methyl-2-pyridinyl)boronate (WO 02/094815)	467
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-5-(6-methyl-2-pyridinyl)-2-thiophenesulfonamide (E127)	E122	Bis(1,1-Dimethylethyl) (6-methyl-2-pyridinyl)boronate (WO 02/094815)	473
N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-4-(6-methyl-2-pyridinyl)benzenesulfonamide (E128)	E101	Bis(1,1-Dimethylethyl) (6-methyl-2-pyridinyl)boronate (WO 02/094815)	467
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(3-pyridinyl)benzenesulfonamide (E129)	E106	3-Pyridinylboronic acid	453
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2,2'-bithiophene-5-sulfonamide (E130)	E122	2-Thienylboronic acid	464
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3-(2-	E76	2-Thienylboronic acid	458

thienyl)benzenesulfonamide (E131)			
N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-4-(3-thienyl)benzenesulfonamide (E132)	E101	3-Thienylboronic acid	458
4-(1-Benzothien-3-yl)-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]benzenesulfonamide (E133)	E106	1-Benzothien-3-ylboronic acid	508
N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2,3'-bithiophene-5-sulfonamide (E134)	E74	3-Thienylboronic acid	464
N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-5-phenyl-2-thiophenesulfonamide (E135)	E74	Phenylboronic acid	458
5-(1-Benzothien-3-yl)-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-thiophenesulfonamide (E136)	E122	1-Benzothien-3-ylboronic acid	514
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-5-[4-(methyloxy)-3-pyridinyl]-2-thiophenesulfonamide (E137)	E122	[4-(methyloxy)-3-pyridinyl]boronic acid hydrochloride	489
N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2,2'-bithiophene-5-sulfonamide (E138)	E74	2-Thienylboronic acid	464
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2'-(ethyloxy)-4-biphenylsulfonamide (E139)	E106	[2-(Ethyloxy)phenyl]boronic acid	496
N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-4'-fluoro-2'-methyl-4-biphenylsulfonamide (E140)	E101	(4-Fluoro-2-methylphenyl)boronic acid	484
N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2'-fluoro-4-	E101	(2-Fluorophenyl)boronic	470

biphenylsulfonamide (E141)		acid	
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2,3'-bithiophene-5-sulfonamide (E142)	E122	3-Thienylboronic acid	464
N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2-methyl-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide (E143)	E72	2-Thienylboronic acid	472
N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2-methyl-4-(6-methyl-2-pyridinyl)benzenesulfonamide (E144)	E72	Bis(1,1-Dimethylethyl) (6-methyl-2-pyridinyl)boronate (WO 02/094815)	481
3'-Chloro-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-4'-fluoro-4-biphenylsulfonamide (E145)	E101	(3-Chloro-4-fluorophenyl)boronic acid	504/506
N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-3',5'-difluoro-4-biphenylsulfonamide (E146)	E101	(3,5-Difluorophenyl)boronic acid	488
N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-3'-fluoro-4-biphenylsulfonamide (E147)	E101	(3-Fluorophenyl)boronic acid	470
N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-3',4'-difluoro-4-biphenylsulfonamide (E148)	E101	(3,4-Difluorophenyl)boronic acid	488
N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2',6'-dimethyl-4-biphenylsulfonamide (E149)	E101	(2,6-Dimethylphenyl)boronic acid	480
N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-4'-fluoro-4-biphenylsulfonamide (E150)	E101	(4-Fluorophenyl)boronic acid	470
N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-4'-methyl-4-biphenylsulfonamide (E151)	E101	(4-Methylphenyl)boronic acid	466

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2',3'-difluoro-4-biphenylsulfonamide (E152)	E101	(2,3-Difluorophenyl)boronic acid	488
N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-3'-methyl-4-biphenylsulfonamide (E153)	E101	(3-Methylphenyl)boronic acid	466
2'-Chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-biphenylsulfonamide (E154)	E106	(2-Chlorophenyl)boronic acid	486/488
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-methyl-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide (E155)	E102	2-Thienylboronic acid	472
N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-3'-[(methyloxy)methyl]-4-biphenylsulfonamide (E156)	E101	{3-[(Methyloxy)methyl]phenyl}boronic acid	496
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-fluoro-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide (E157)	E103	2-Thienylboronic acid	476
N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2-methyl-4-(4-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide (E158)	E72	(4-Methyl-2-thienyl)boronic acid	486
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(5-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide (E159)	E106	(5-Methyl-2-thienyl)boronic acid	472
N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-3-fluoro-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide (E160)	E50	2-Thienylboronic acid	476
2-Chloro-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-4-(4-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide (E161)	E51	(4-Methyl-2-thienyl)boronic acid	506/508

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(4-methyl-3-thienyl)benzenesulfonamide (E162)	E106	(4-Methyl-3-thienyl)boronic acid	472
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(3-furanyl)-2-methylbenzenesulfonamide (E163)	E102	3-Furanylboronic acid	456
N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-4-(3-furanyl)-2-methylbenzenesulfonamide (E164)	E72	3-Furanylboronic acid	456
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-fluoro-4-(3-furanyl)benzenesulfonamide (E165)	E103	3-Furanylboronic acid	460
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-fluoro-4-(6-methyl-2-pyridinyl)benzenesulfonamide (E166)	E103	(6-Methyl-2-pyridinyl)boronic acid	485
2-Chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(6-methyl-2-pyridinyl)benzenesulfonamide (E167)	E104	(6-Methyl-2-pyridinyl)boronic acid	501/503
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-fluoro-4-(3-thienyl)benzenesulfonamide (E168)	E103	3-Thienylboronic acid	476
N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-3-methyl-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide (E169)	E49	2-Thienylboronic acid	472
N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2-fluoro-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide (E170)	E52	2-Thienylboronic acid	476
N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2-fluoro-4-(6-methyl-2-pyridinyl)benzenesulfonamide (E171)	E52	Bis(1,1-Dimethylethyl) (6-methyl-2-pyridinyl)boronate	485

		(WO 02/094815)	
2-Chloro-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-4-(6-methyl-2-pyridinyl)benzenesulfonamide (E172)	E51	Bis(1,1-Dimethylethyl) (6-methyl-2-pyridinyl)boronate (WO 02/094815)	501/503
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-methylphenyl]-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide (E173)	E81	2-Thienylboronic acid	442
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-methylphenyl]-4-(4-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide (E174)	E81	(4-Methyl-2-thienyl)boronic acid	456
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3-methyl-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide (E175)	E73	2-Thienylboronic acid	472
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3-methyl-4-(4-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide (E176)	E73	(4-Methyl-2-thienyl)boronic acid	486
N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-4-(4-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide (E177)	E101	(4-Methyl-2-thienyl)boronic acid	472
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-methyl-4-(6-methyl-2-pyridinyl)benzenesulfonamide (E178)	E102	(6-Methyl-2-pyridinyl)boronic acid	481
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3-methyl-4-(3-thienyl)benzenesulfonamide (E179)	E73	3-Thienylboronic acid	472
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(2-furanyl)-2-methylbenzenesulfonamide (E180)	E102	2-Furanylboronic acid	456
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-	E77	(4-Methyl-2-	502

(methyloxy)phenyl]-2-(methyloxy)-5-(4-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide (E181)		thienyl)boronic acid	
2-Chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide (E182)	E104	2-Thienylboronic acid	492/494
2-Chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(3-furanyl)benzenesulfonamide (E183)	E104	3-Furanylboronic acid	476/478
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(3-furanyl)-3-methylbenzenesulfonamide (E184)	E73	3-Furanylboronic acid	456
N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-4-(3-furanyl)benzenesulfonamide (E185)	E101	3-Furanylboronic acid	442
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2'-fluoro-4-biphenylsulfonamide (E186)	E106	(2-Fluorophenyl)boronic acid	470
3'-Chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4'-fluoro-4-biphenylsulfonamide (E187)	E106	(3-Chloro-4-fluorophenyl)boronic acid	504/506
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2',3'-difluoro-4-biphenylsulfonamide (E188)	E106	(2,3-Difluorophenyl)boronic acid	488
5'-Chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2'-(methyloxy)-4-biphenylsulfonamide (E189)	E106	[5-Chloro-2-(methyloxy)phenyl]boronic acid	516/518
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3'-methyl-4-biphenylsulfonamide (E190)	E106	(3-Methylphenyl)boronic acid	466
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3-fluoro-4-(6-	E105	(6-Methyl-2-pyridinyl)boronic	485

methyl-2-pyridinyl)benzenesulfonamide (E191)		acid	
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-5-(2-fluorophenyl)-4-methyl-2-thiophenesulfonamide (E192)	E78	(2-Fluorophenyl)boronic acid	490
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-methyl-5-(6-methyl-2-pyridinyl)-2-thiophenesulfonamide (E193)	E78	(6-Methyl-2-pyridinyl)boronic acid	487
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-methyl-5-{3-[(methyloxy)methyl]phenyl}-2-thiophenesulfonamide (E194)	E78	{3-[(Methyloxy)methyl] phenyl}boronic acid	516
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(ethyloxy)phenyl]-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide (E195)	E99	2-Thienylboronic acid	472
N-{5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide (E196)	E100	2-Thienylboronic acid	486

Examples 197-211

Examples 197-211 (E197-E211) were prepared from 5-bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-thiophenesulfonamide (E122) and the appropriate boronic acid indicated in the table using a similar method to that described for Examples 126-196.

Example	Boronic acid	MS $[M+H]^+$
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-5-phenyl-2-thiophenesulfonamide (E197)	Phenylboronic acid	458
5-(2,4-Difluorophenyl)-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-	(2,4-Difluorophenyl)boronic	494

(methyloxy)phenyl]-2-thiophenesulfonamide (E198)	acid	
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-5-[2-(ethyloxy)phenyl]-2-thiophenesulfonamide (E199)	[2-(Ethyloxy)phenyl]boronic acid	502
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4'-methyl-2,2'-bithiophene-5-sulfonamide (E200)	(4-Methyl-2-thienyl)boronic acid	478
5-(3-Chloro-4-fluorophenyl)-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-thiophenesulfonamide (E201)	(3-Chloro-4-fluorophenyl)boronic acid	510/512
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-5-(2-methylphenyl)-2-thiophenesulfonamide (E202)	(2-Methylphenyl)boronic acid	472
5-(2,6-Dimethylphenyl)-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-thiophenesulfonamide (E203)	(2,6-Dimethylphenyl)boronic acid	486
5-[5-Chloro-2-(methyloxy)phenyl]-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-thiophenesulfonamide (E204)	[5-Chloro-2-(methyloxy)phenyl]boronic acid	522/524
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-5-(3-methylphenyl)-2-thiophenesulfonamide (E205)	(3-Methyl-2-thienyl)boronic acid	472
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-5-(4-fluorophenyl)-2-thiophenesulfonamide (E206)	(4-Fluorophenyl)boronic acid	476
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-5-(4-fluoro-2-methylphenyl)-2-thiophenesulfonamide (E207)	(4-Fluoro-2-methylphenyl)boronic acid	490

5-(2-Chlorophenyl)-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-thiophenesulfonamide (E208)	(2-Chlorophenyl)boronic acid	492/494
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-5-(3-fluorophenyl)-2-thiophenesulfonamide (E209)	(3-Fluorophenyl)boronic acid	476
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-5-(4-methylphenyl)-2-thiophenesulfonamide (E210)	(4-Methylphenyl)boronic acid	472
5-(3-Chlorophenyl)-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-thiophenesulfonamide (E211)	(3-Chlorophenyl)boronic acid	492/494

Examples 212-227

Examples 212-227 (E212-E227) were prepared from 5-bromo-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2-thiophenesulfonamide (E74) and the appropriate boronic acid indicated in the table using similar methods to that described for Examples 126-196.

Example	Boronic acid	MS $[M+H]^+$
5-(2,4-Difluorophenyl)-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2-thiophenesulfonamide (E212)	(2,4-Difluorophenyl)boronic acid	494
N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-5-[2-(ethyloxy)phenyl]-2-thiophenesulfonamide (E213)	[2-(Ethyloxy)phenyl]boronic acid	502
N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-4'-methyl-2,2'-bithiophene-5-sulfonamide (E214)	(4-Methyl-2-thienyl)boronic acid	478
N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-5-{3-[(methyloxy)methyl]phenyl}-2-	{3-[(Methyloxy)methyl]phenyl}boronic acid	502

thiophenesulfonamide (E215)		
5-(3-Chloro-4-fluorophenyl)-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2-thiophenesulfonamide (E216)	(3-Chloro-4-fluorophenyl)boronic acid	510/512
N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-5-(2-methylphenyl)-2-thiophenesulfonamide (E217)	(2-Methylphenyl)boronic acid	472
5-(2,6-Dimethylphenyl)-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2-thiophenesulfonamide (E218)	(2,6-Dimethylphenyl)boronic acid	486
5-[5-Chloro-2-(methyloxy)phenyl]-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2-thiophenesulfonamide (E219)	[5-Chloro-2-(methyloxy)phenyl]boronic acid	522/524
5-(3,5-Difluorophenyl)-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2-thiophenesulfonamide (E220)	(3,5-Difluorophenyl)boronic acid	494
5-(4-Chlorophenyl)-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2-thiophenesulfonamide (E221)	(4-Chlorophenyl)boronic acid	492/494
N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-5-(2-fluorophenyl)-2-thiophenesulfonamide (E222)	(2-Fluorophenyl)boronic acid	476
N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-5-(3-methylphenyl)-2-thiophenesulfonamide (E223)	(3-Methylphenyl)boronic acid	472
5-(2,3-Difluorophenyl)-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2-thiophenesulfonamide (E224)	(2,3-Difluorophenyl)boronic acid	494

5-(2-Chlorophenyl)-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2-thiophenesulfonamide (E225)	(2-Chlorophenyl)boronic acid	492/494
N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-5-(3-fluorophenyl)-2-thiophenesulfonamide (E226)	(3-Fluorophenyl)boronic acid	476
5-(3-Chlorophenyl)-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2-thiophenesulfonamide (E227)	(3-Chlorophenyl)boronic acid	492/494

Examples 228-236

Examples 228-236 (E228-E236) were prepared using methods similar to that described below from the appropriate aryl halide and boronic acid as indicated in the table below:

A mixture of aryl halide (1 eq), boronic acid (1.5 eq), 2M aqueous sodium carbonate solution (6 eq) and bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride (5-10 mol%) in DME (0.05-0.4M) was stirred in a microwave reactor (set at high absorbance) at 130°C for 30 minutes. The mixture was filtered through a hydromatrix cartridge washing with dichloromethane and the solvent was evaporated *in vacuo*. The residue was applied to an SCX ion exchange cartridge (Varian bond-elute) and washed with methanol and 2M ammonia in methanol. The combined basic fractions were concentrated *in vacuo* and the residue purified by mass directed autoprep HPLC or chromatography on silica gel to afford the desired product which was characterised as either the free base or hydrochloride salt.

Example	Aryl Halide	Boronic acid	MS $[M+H]^+$
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluorophenyl]-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide (E228)	E85	2-Thienylboronic acid	446
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluorophenyl]-4-(3-furanyl)benzenesulfonamide (E229)	E85	3-Furanylboronic acid	430
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-	E86	2-Thienylboronic	464

122
121

piperazinyl)-2-fluorophenyl]-2-fluoro-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide (E230)		acid	
2-Chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluorophenyl]-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide (E231)	E87	2-Thienylboronic acid	480/482
2-Chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluorophenyl]-4-(3-furanyl)benzenesulfonamide (E232)	E87	3-Furanylboronic acid	464/466
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluorophenyl]-2-methyl-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide (E233)	E88	2-Thienylboronic acid	460
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluorophenyl]-4-(3-furanyl)-2-methylbenzenesulfonamide (E234)	E88	3-Furanylboronic acid	444
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluorophenyl]-3-fluoro-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide (E235)	E89	2-Thienylboronic acid	464
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluorophenyl]-3-fluoro-4-(3-furanyl)benzenesulfonamide (E236)	E89	3-Furanylboronic acid	448

Examples E237-E243

Examples 237-243 (E237-243) were prepared using methods similar to that described below from the appropriate aryl bromide and boronic acid as indicated in the table below:

A mixture of aryl bromide (1 eq), boronic acid (2 eq), 1M aqueous sodium carbonate solution (5 eq) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (5-10 mol%) in 1:1 toluene:ethanol (0.05-0.2M) was stirred at reflux under an atmosphere of argon for 1-

18 hours. After cooling to room temperature the reaction mixture was applied to an SCX ion exchange cartridge (Varian bond-elute) and washed with methanol and 2M ammonia in methanol. The combined basic fractions were concentrated *in vacuo* and the residue purified by mass directed autoprep HPLC or chromatography on silica gel to afford the desired product which was characterised as either the free base or hydrochloride salt.

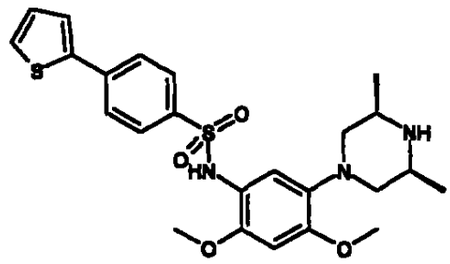
Example	Aryl Halide	Boronic acid	MS $[M+H]^+$
N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2-(methyloxy)-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide (E237)	E82	2-Thienylboronic acid	488
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluoro-4-(methyloxy)phenyl]-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide (E238)	E90	2-Thienylboronic acid	476
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-5-(3-furanyl)-2-thiophenesulfonamide (E239)	E122	3-Furanylboronic acid	448
5-(2,3-Difluorophenyl)-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-thiophenesulfonamide (E240)	E122	(2,3-Difluorophenyl)boronic acid	494
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-5'-methyl-2,2'-bithiophene-5-sulfonamide	E122	(5-Methyl-2-thienyl)boronic acid	478

124
123

(E241)			
N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-5-(3-furanyl)-2-thiophenesulfonamide (E242)	E74	3-Furanylboronic acid	448
N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-5'-methyl-2,2'-bithiophene-5-sulfonamide (E243)	E74	(5-Methyl-2-thienyl)boronic acid	478

Example 244

***N*-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2,4-bis(methyloxy)phenyl]-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide (E244)**



Step 1: *N*-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2,4-bis(methyloxy)phenyl]-4-iodobenzenesulfonamide.

The title compound was prepared from 5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2,4-bis(methyloxy)aniline (D25) and 4-iodobenzenesulfonyl chloride using a similar procedure to that described for Example 81. MS (ES+) m/e 532 $[M+H]^+$.

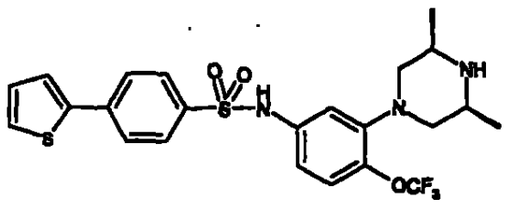
Step 2: *N*-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2,4-bis(methyloxy)phenyl]-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide (E244)

The title compound (E244) was prepared from the product of Step 1 and 2-thienylboronic acid using a similar method to that described for Examples 237-243. MS (ES+) m/e 488 $[M+H]^+$.

Example 245

125
124

***N*-{3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide (E245)**



Step 1: *N*-{3-Bromo-4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}-4-iodobenzenesulfonamide

The title compound was prepared from 3-bromo-4-[(trifluoromethyl)oxy]aniline and 4-iodobenzenesulfonyl chloride using a similar method to that described for Examples 82-100. MS (ES-) m/e 520/522 $[M-H]^-$.

Step 2: *N*-{3-Bromo-4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide

The title compound was prepared from the product of Step 1 and 2-thienylboronic acid using a similar method to that described for Examples 126-196. MS (ES-) m/e 476/478 $[M-H]^-$.

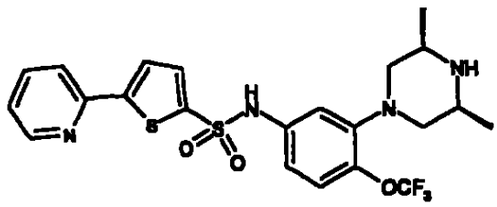
Step 3: *N*-{3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide (E245)

The product of Step 2 (162 mg, 0.34 mmol), *cis*-2,6-dimethyl piperazine (78 mg, 0.68 mmol), sodium *tert*-butoxide (169 mg, 0.68 mmol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (16 mg, 0.017 mmol) and 2-dicyclohexylphosphino-2'-(*N*,*N*-dimethylamino)biphenyl (20 mg, 0.051 mmol) in dioxane (4 ml) were heated in a microwave reactor at 125°C for 30 minutes. The reaction mixture was applied to an SCX ion exchange cartridge (Varian bond-elute) and washed with methanol and 2M ammonia in methanol. The combined basic fractions were concentrated *in vacuo* and the residue purified by mass directed autoprep HPLC to afford the title compound (E245). MS (ES+) m/e 512 $[M+H]^+$.

Example 246

***N*-{3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}-5-(2-pyridinyl)-2-thiophenesulfonamide (E246)**

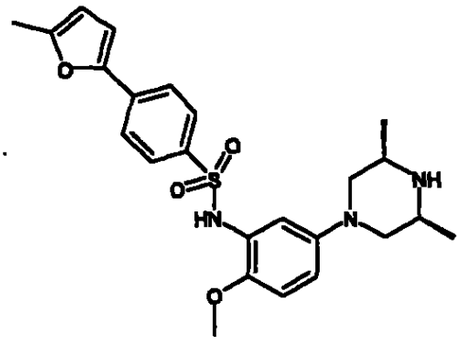
126
125



The title compound (E246) was prepared from 3-bromo-4-[(trifluoromethyl)oxy]aniline and 5-(2-pyridinyl)-2-thiophenesulfonyl chloride using a similar method to that described for Example 245 (Step 1 followed by Step 3). MS (ES+) m/e 513 $[M+H]^+$.

Example 247

***N*-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(5-methyl-2-furanyl)benzenesulfonamide (E247)**



Step 1. 5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)aniline trihydrochloride

A mixture of *cis*-3,5-dimethyl-1-[4-(methyloxy)-3-nitrophenyl]piperazine (D3) (74 g, 279 mmol) was dissolved in ethanol (500 ml) and hydrogenated (palladium on charcoal 7.4 g, 10% paste) at room temperature under one atmosphere of hydrogen gas overnight. The catalyst was filtered, washed with ethanol and concentrated. The residue was re-dissolved in methanol and treated drop-wise with a solution of 4M HCl in dioxane (140 ml, 560 mmol). The solution was filtered through charcoal and concentrated to a solid. The solid residue was triturated with ether and dried in a vacuum oven to afford the title compound. MS (ES+) m/e 236 $[M+H]^+$.

Step2.4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]benzenesulfonamide

127
126

5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)aniline trihydrochloride (40.66 g, 118 mmol) was slurried in dichloromethane (300 ml) cooled 0°C and treated with pyridine (300 ml). 4-Bromobenzenesulfonyl chloride (33.20 g, 130 mmol) dissolved in dichloromethane (300 ml) was added drop-wise and the solution stirred at room temperature for 3 hours. The mixture was concentrated *in vacuo* and partitioned between ethyl acetate and saturated sodium bicarbonate solution. Insoluble material was filtered, washed with water and a small volume of ethyl acetate and pentane added to afford the hydrochloride salt of the title product. The filtrate was washed with saturated sodium bicarbonate solution, water (x3), brine, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated *in vacuo* to a crude solid. This was then titurated with pentane and filtered.The hydrochloride salt obtained earlier was partitioned with 0.880 ammonia solution in dichloromethane and extracted with dichloromethane (x5). The combined extracts were washed with water, brine (x2), dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated to a solid. All aqueous material was basified with 0.880 ammonia solution, extracted with dichloromethane and concentrated. Residue was dissolved in ethyl acetate, washed in water, brine and dried over anhydrous sodium sulphate to afford a solid. Solids were purified by flash chromatography on silica gel (Biotage Flash 75 +L, dichloromethane 1:10 2M ammonia in methanol: dichloromethane) to give the title compound. MS (ES+) m/e 454/456 $[M+H]^+$.

Step 3. *N*-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(5-methyl-2-furanyl)benzenesulfonamide (E247)

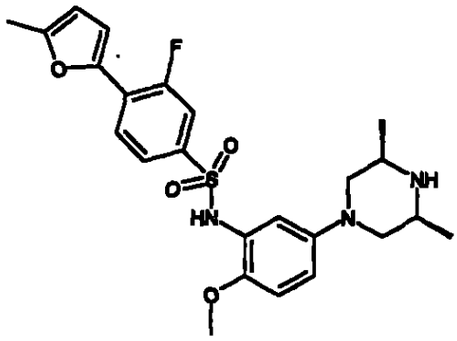
4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]benzenesulfonamide (32.96 g, 72.5 mmol) was suspended in 1,2-dimethoxyethane (300 ml) and treated with sodium carbonate (38.4 g, 363 mmol) dissolved in water (150 ml). (5-Methyl-2-furanyl)boronic acid (13.7 g, 109 mmol) and bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride (108 mg, 0.15 mmol) were added and the mixture was heated at reflux for 1.5 hours. The mixture was cooled and diluted with ethyl acetate, charcoal added and the mixture was stirred with charcoal for 45 minutes. The mixture was filtered through celite, the filtrate separated and washed with saturated sodium bicarbonate solution, water (x3), brine, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated to a crude solid, titrated with pentane and filtered. The combined residues were purified by flash chromatography (Biotage Flash 75 +L, dichloromethane to 1:10 2M ammonia in methanol: dichloromethane)

followed by trituration with pentane to give the title compound (E247). MS (ES+) m/e 456 $[M+H]^+$.

The title compound (33.13g, 72.7 mmol) was slurried in methanol (400 ml) at 0°C. 1M HCl in diethylether (80 ml, 0.8 mmol) was added dropwise and the solution stirred at room temperature for 15 minutes. The solution was concentrated in vacuo, azeotroped with ether (x3), triturated with ether, filtered, washed with ether and thendried in a vacuum oven at 40°C overnight to afford a solid containing ca. 6% diethyl ether (w/w). The solid was dried in a vacuum over at 60°C for 4 hours and was found to contain ca. 4% diethyl ether (w/w). After drying at 60°C in a vacuum over overnight, the diethyl ether content was found to be 3% (w/w). The solid was slurried in hot ethyl acetate and methanol added until solids dissolved. The solution was azeotroped until solids appeared, whereupon it was allowed to cool overnight. The solid was filtered, slurried in ethyl acetate (x3), filtered and dried in a vacuum oven at 50°C overnight to afford the hydrochloride salt of the title compound.

Example 248

***N*-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3-fluoro-4-(5-methyl-2-furanyl)benzenesulfonamide (E248)**



Step 1. 4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3-fluorobenzenesulfonamide

To a solution of 5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)aniline D4 (2.50 g, 10.62 mmol) in dichloromethane (50 ml) was added pyridine (53 ml) followed by 4-bromo-3-fluorobenzenesulfonyl chloride (5.81 g, 21.24 mmol) dissolved in dichloromethane (2 ml + 1 ml), the latter being added drop-wise over 1-2 min. The resulting orange-red solution was stirred at room temperature, under Argon for 4 hours and was then reduced under vacuum and azeotroped with methanol (x3). The

residue was then partitioned between dichloromethane (250 ml) and saturated sodium bicarbonate solution (250 ml), the layers separated and the aqueous re-extracted with dichloromethane (250 ml). The organic layers were combined and washed with brine (500 ml), dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and reduced. The residue was purified by column chromatography (SPE, Si, 50g eluting with dichloromethane: methanol 50:1 to 5:1) to give pure fractions which were azeotroped and then triturated with hexane:diethyl ether (5:1) to give the title product. MS (ES+) m/e 472/474 $[M+H]^+$.

Step 2. *N*-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3-fluoro-4-(5-methyl-2-furanyl)benzenesulfonamide (E248)

A stirred suspension of 4-bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3-fluorobenzenesulfonamide (3.4 g, 7.2 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (80 ml) was treated with a solution of sodium carbonate (3.8 g, 36 mmol) in water (20 ml). (5-Methyl-2-furanyl)boronic acid (1.4 g, 10.8 mmol) and bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride (10 mg, 0.2 mol%) were added with some water and the mixture was stirred at reflux for 3 hours. Additional (5-methyl-2-furanyl)boronic acid (420 mg, 3.3 mmol) was added and the mixture was heated at reflux for a further 30 minutes. After cooling to room temperature, ethyl acetate (50 ml), water (50 ml) and charcoal (3 g) were added and the mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. The mixture was filtered through celite, the ethyl acetate layer separated and the aqueous layer was further extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate extracts were combined washed with water and brine dried over anhydrous sodium sulfate and evaporated. The residue was purified by chromatography on a 100g column eluting with 1:40 to 1:10 2M ammonia in methanol: dichloromethane. Residue was then triturated in ether, dissolved in ether/pentane and evaporated. Residue was then triturated in pentane, washed in pentane, air dried and then dried at 50°C under argon and high vacuum to give the title compound (E248). MS (ES+) m/e 474 $[M+H]^+$.

The hydrochloride salt of the product was prepared by dissolving pure material in methanol and acidifying with ethereal HCl. After 5mins at room temperature the solvent was evaporated and the mixture co-evaporated in ether (x2).The residue was triturated in ether, a small amount of ethyl acetate and methanol added to remove colour and the solid collected, washed in ether and dried.

Examples 249-253

Examples 249-253 (E249-E253) were prepared from the aniline and the sulfonyl chloride listed in the table using a similar method to that described for Examples 69-81 (E69-E81):

Example	Sulfonyl Chloride	Aniline	MS $[M+H]^+$
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-5-(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)-2-thiophenesulfonamide (E249)	5-(2-Methyl-1,3-thiazol-4-yl)-2-thiophenesulfonyl chloride	D4	479
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-methyl-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazine-7-sulfonamide (E250)	4-Methyl-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazine-7-sulfonyl chloride	D4	447
4-Bromo-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)phenyl]-2-(methyloxy)benzenesulfonamide (E251)	4-Bromo-2-(methyloxy)benzenesulfonyl chloride (D30)	D21	454/456
N-[2-Chloro-5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)phenyl]-5-(2-pyridinyl)-2-thiophenesulfonamide (E252)	5-(2-Pyridinyl)-2-thiophenesulfonyl chloride	D34	463/465
4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-1-naphthalenesulfonamide (E253)	4-Bromo-1-naphthalenesulfonyl chloride	D4	504/506

Example 254

5-(5-Chloro-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-thiophenesulfonamide (E254)

A solution of 5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)aniline (D4) (33 mg, 0.14 mmol) in dichloromethane (2 ml) and pyridine (0.5 ml) was treated with 5-(5-chloro-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-thiophenesulfonyl chloride (50 mg, 0.17 mmol) and the resulting mixture stirred at room temperature overnight. The mixture was then

concentrated *in vacuo*, co-evaporated with toluene and the crude product purified by mass directed autoprep HPLC to afford the desired product which was characterised as the hydrochloride salt. MS (ES+) m/e 500/502 $[M+H]^+$.

Examples 255-259

Examples 255-259 (E255-E259) were prepared using methods similar to that described below from 5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)aniline (D4) and the appropriate sulfonyl chloride listed in the table:

A solution of 5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)aniline (D4) (100 mg, 0.43 mmol) in dichloromethane (1 ml) and pyridine (3 ml) was treated with the appropriate sulfonyl chloride (1.2 eq) and the resulting solution stirred at room temperature for 2 hours. The mixture was then concentrated *in vacuo* and the crude product purified by mass directed autoprep HPLC to afford the desired product which was characterised as either the free base or hydrochloride salt.

Example	Sulfonyl Chloride	MS $[M+H]^+$
2-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(trifluoromethyl)benzenesulfonamide (E255)	2-Bromo-4-(trifluoromethyl)benzenesulfonyl chloride	522/524
4-Bromo-2,6-dichloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]benzenesulfonamide (E256)	4-Bromo-2,6-dichlorobenzenesulfonyl chloride	522/524/526
2,6-Dichloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]benzenesulfonamide (E257)	2,6-Dichlorobenzenesulfonyl chloride	444/446/448
2,4-Dibromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]benzenesulfonamide (E258)	2,4-Dibromobenzenesulfonyl chloride	532/534/536
2,4-Dichloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-5-	2,4-Dichloro-5-methylbenzenesulfo	458/460/462

methylbenzenesulfonamide (E259)	nyl chloride	

Examples 260 and 261

Examples 260 and 261 (E260 and E261) were prepared from the appropriate aniline and sulfonyl chloride listed in the table using similar methods to that described for Examples 82-100 (E82-E100):

Example	Sulfonyl Chloride	Aniline	MS $[M+H]^+$
4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluorophenyl]-2-(methyloxy)benzenesulfonamide (E260)	4-Bromo-2-(methyloxy)benzenesulfonyl chloride (D30)	D13	472/474
4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluorophenyl]-3-methylbenzenesulfonamide (E261)	4-Bromo-3-methylbenzenesulfonyl chloride	D13	456/458

Examples 262-267

Examples 262-267 (E262-E267) were prepared from the appropriate aryl halide and boronic acid using similar methods to that described for Examples 228-236 (E228-E236):

Example	Aryl Halide	Boronic acid	MS $[M+H]^+$
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluorophenyl]-2-(methyloxy)-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide (E262)	E260	2-Thienylboronic acid	476
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluorophenyl]-4-(3-furanyl)-2-(methyloxy)benzenesulfonamide (E263)	E260	3-Furanylboronic acid	460
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-	E260	(4-Methyl-2-	490

133
132

piperazinyl)-2-fluorophenyl]-2-(methyloxy)-4-(4-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide (E264)		thienyl)boronic acid	
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluorophenyl]-4-(4-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide (E265)	E85	(4-Methyl-2-thienyl)boronic acid	460
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluorophenyl]-2-methyl-4-(4-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide (E266)	E88	(4-Methyl-2-thienyl)boronic acid	474
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluorophenyl]-3-methyl-4-(4-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide (E267)	E261	(4-Methyl-2-thienyl)boronic acid	474

Examples 268-271

Examples 268-271 (E268-E271) were prepared using methods similar to that described below from aryl iodide (E34) and appropriate stannane indicated in the table below:

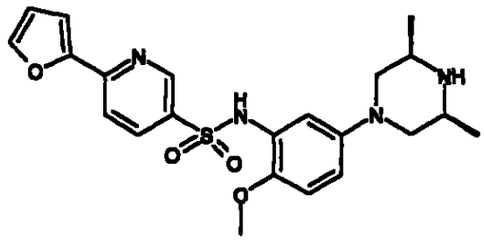
A mixture of *N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-iodobenzenesulfonamide (E34) (1 eq), stannane (3 eq) and bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride (10 mol%) in dioxane (ca. 0.07M) was heated at reflux for 1-24 hours. After cooling to room temperature a solution of potassium fluoride (ca. 5.2 eq) in water (ca. 0.33M) was added. The mixture was applied to an SCX ion exchange cartridge (Varian bond-elute) and washed with methanol and 2M ammonia in methanol. The combined basic fractions were concentrated *in vacuo* and the residue purified by mass directed autoprep HPLC or chromatography on silica gel to afford the desired product which was characterised as either the free base or hydrochloride salt.

Example	Stannane	MS

		[M+H]$^+$
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(1,3-thiazol-2-yl)benzenesulfonamide (E268)	2-(Tributylstannanyl)-1,3-thiazole	459
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(1-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)benzenesulfonamide (E269)	1-Methyl-2-(tributylstannanyl)-1*H*-pyrrole	455
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(2-pyrazinyl)benzenesulfonamide (E270)	2-(Tributylstannanyl)pyrazine	454
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(2-pyrimidinyl)benzenesulfonamide (E271)	2-(Tributylstannanyl)pyrimidine	454

Example 272

***N*-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-6-(2-furanyl)-3-pyridinesulfonamide (E272)**



Step 1: 6-Chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3-pyridinesulfonamide

A solution of 5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)aniline (D4) (587 mg, 2.5 mmol) in dichloromethane (4 ml) and pyridine (4 ml) was treated with a suspension of 6-chloro-3-pyridinesulfonyl chloride hydrochloride (D32) (700 mg, 3 mmol) in dichloromethane (4 ml). After stirring at room temperature for 15 minutes the mixture was evaporated and the residue co-evaporated with toluene (x2). The residue was then partitioned between dichloromethane and saturated aqueous sodium bicarbonate solution. The organic layer was eseparated, washed in water, brine, dried and evaporated. The residue was triturated with ether/ and dried to give the title product. MS (ES+) 411/413 [M+H]$^+$.

135
134

Step 2: *N*-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-6-(2-furanyl)-3-pyridinesulfonamide (E272)

A mixture of the product of Step 1 (205 mg, 0.5 mmol), 2-furanylboronic acid (112 mg, 2 mmol), 1M sodium carbonate solution (2.5 ml, 2.5 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (58 mg, 0.05 mmol) in 1:1 toluene:ethanol (10 ml) was stirred at reflux under an atmosphere of argon for 1.5 hours. After cooling to room temperature the reaction mixture was acidified with 2N hydrochloric acid and applied to a 10g SCX column and eluted in methanol then 2M ammonia in methanol. The combined basic fractions were concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by mass directed autoprep to afford the title product (E272). MS (ES+) 443 $[M+H]^+$.

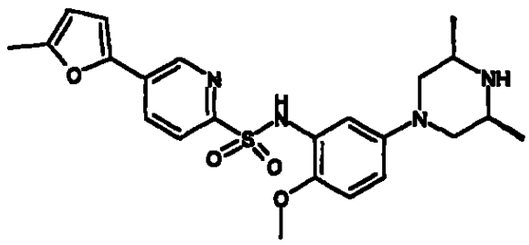
Examples 273-275

Examples 273-275 (E273-E275) were prepared from 6-chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3-pyridinesulfonamide (Product of E272 Step 2) and the appropriate boronic acid as indicated in the Table below using similar methods to that described for Example 272, Step 2:

Example	Boronic acid	MS $[M+H]^+$
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-6-(2-thienyl)-3-pyridinesulfonamide (E273)	2-Thienylboronic acid	459
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-6-(5-methyl-2-furanyl)-3-pyridinesulfonamide (E274)	(5-Methyl-2-furanyl)boronic acid	457
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-6-(4-methyl-2-thienyl)-3-pyridinesulfonamide (E275)	(4-Methyl-2-thienyl)boronic acid	473

Example 276

***N*-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-5-(5-methyl-2-furanyl)-2-pyridinesulfonamide (E276)**



Step 1: 5-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-pyridinesulfonamide

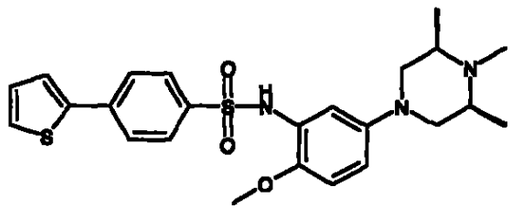
The title compound was prepared from 5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)aniline (D4) and 5-bromo-2-pyridinesulfonyl chloride (D33) using a similar method to that described for Example 272, Step 1. MS (ES+) 455/457 $[M+H]^+$.

Step 2: *N*-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-5-(5-methyl-2-furanyl)-2-pyridinesulfonamide (E276)

The title compound (E276) was prepared from the product of Step 1 and (5-methyl-2-furanyl)boronic acid using a similar method to that described for Example 272, Step 2. MS (ES+) 457 $[M+H]^+$.

Example 277

***N*-[2-(Methyloxy)-5-(*cis*-3,4,5-trimethyl-1-piperazinyl)phenyl]-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide (E277)**



Step 1: *N*-[5-Bromo-2-(methyloxy)phenyl]-4-iodobenzenesulfonamide

The title compound was prepared from 5-bromo-2-(methyloxy)aniline and 4-iodobenzenesulfonyl chloride using a similar method to that described for Examples 82-100 (E82-E100). MS (ES-) 466/468 $[M-H]^-$.

Step 2: *N*-[5-Bromo-2-(methyloxy)phenyl]-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide

The title compound was prepared from the product of Step 1 and 2-thienylboronic acid using a similar method to that described for Examples 237-243 (E237-E243). MS (ES-) 422/424 $[M-H]^-$.

135
136

Step 3: *N*-[2-(Methyloxy)-5-(*cis*-3,4,5-trimethyl-1-piperazinyl)phenyl]-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide (E277)

The product of Step 2 (200 mg, 0.47 mmol), *cis*-1,2,6-trimethyl piperazine (118 mg, 0.94 mmol), sodium *tert*-butoxide (90 mg, 0.94 mmol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (22 mg, 0.024 mmol) and 2-dicyclohexylphosphino-2'-(*N*,*N*-dimethylamino)biphenyl (28 mg, 0.071 mmol) in dioxane (10 ml) was heated at reflux for 16 hours. After cooling to room temperature the solution was concentrated *in vacuo*. The residue was applied to an SCX ion exchange cartridge (Varian bond-elute) and washed with methanol and 2M ammonia in methanol. The combined basic fractions were concentrated *in vacuo* and the residue purified by mass directed autoprep to afford the title product (E277). MS (ES+) 472 $[M+H]^+$.

Examples 278-298

Examples 278-298 (E278-E298) were prepared from the appropriate aryl halide and boronic acid indicated in the table using similar methods to that described for Examples 126-196 (E126-E196):

Example	Aryl Halide	Boronic acid	MS $[M+H]^+$
2-Chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(3-thienyl)benzenesulfonamide (E278)	E104	3-Thienylboronic acid	492/494
2-Chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(5-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide (E279)	E104	(5-Methyl-2-thienyl)boronic acid	506/508
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3-(2-furanyl)benzenesulfonamide (E280)	E76	2-Furanylboronic acid	442
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3-(3-furanyl)benzenesulfonamide (E281)	E76	3-Furanylboronic acid	442
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-	E76	(4-Methyl-2-	472

(methyloxy)phenyl]-3-(4-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide (E282)		thienyl)boronic acid	
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3-methyl-4-(5-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide (E283)	E73	(5-Methyl-2-thienyl)boronic acid	486
N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)phenyl]-2-(methyloxy)-4-(4-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide (E284)	E251	(4-Methyl-2-thienyl)boronic acid	472
N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)phenyl]-4-(2-furanyl)-2-(methyloxy)benzenesulfonamide (E285)	E251	2-Furanylboronic acid	442
N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)phenyl]-2-(methyloxy)-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide (E286)	E251	2-Thienylboronic acid	458
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-methyl-4-(3-thienyl)benzenesulfonamide (E287)	E102	3-Thienylboronic acid	472
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-fluoro-4-(5-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide (E288)	E103	(5-Methyl-2-thienyl)boronic acid	490
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2,5-difluoro-4-(4-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide (E289)	D37	(4-Methyl-2-thienyl)boronic acid	508
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-methyl-4-(5-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide (E290)	E102	(5-Methyl-2-thienyl)boronic acid	486
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3-fluoro-4-(3-	E105	3-Thienylboronic acid	476

thienyl)benzenesulfonamide (E291)			
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3-fluoro-4-(5-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide (E292)	E105	(5-Methyl-2-thienyl)boronic acid	490
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2,5-difluoro-4-(2-furanyl)benzenesulfonamide (E293)	D37	2-Furanylboronic acid	478
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-5-(3-pyridinyl)-2-thiophenesulfonamide (E294)	E122	3-Pyridinylboronic acid	459
N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2'-methyl-4-biphenylsulfonamide (E295)	E101	(2-Methylphenyl)boronic acid	466
N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-5-(4-fluorophenyl)-2-thiophenesulfonamide (E296)	E74	(4-Fluorophenyl)boronic acid	476
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2',4'-difluoro-4-biphenylsulfonamide (E297)	E106	(2,4-Difluorophenyl)boronic acid	488
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3',4'-difluoro-4-biphenylsulfonamide (E298)	E106	(3,4-Difluorophenyl)boronic acid	488

Examples 299-305

Examples 299-305 (E299-E305) were prepared using methods similar to that described below from the appropriate aryl halide and boronic acid (or boronate ester) indicated in the table below:

To a mixture of the appropriate aryl halide (1 eq) and boronic acid (1.5 - 3 eq) (or boronate ester) in DME (0.04 – 0.07 M) was added a solution of potassium *tert*-butoxide (9 eq) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (5-10 mol%) in water (0.22 – 0.33 M) and the resulting mixture heated at reflux (~110°C) under argon for 2-4 hours. If appropriate, additional boronic acid and

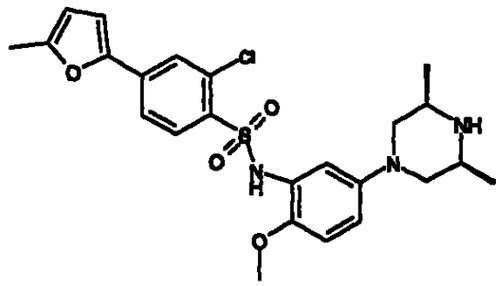
tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) were added. The crude reaction mixture was added directly to the SCX ion exchange cartridge (Varian bond-elute) eluting with methanol followed by ammonia (2M in methanol). The appropriate fractions were combined and reduced *in vacuo* and the residue purified by mass directed autoprep HPLC or chromatography on silica gel to afford the title compound which was characterised as either the free base or hydrochloride salt.

Example	Aryl Halide	Boronic acid or boronate ester	MS $[M+H]^+$
N-[2-Chloro-5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)phenyl]-4-(2-furanyl)benzenesulfonamide (E299)	D35	2-Furanylboronic acid	446/448
N-[2-Chloro-5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)phenyl]-5-(2-fluorophenyl)-2-thiophenesulfonamide (E300)	D36	(2-Fluorophenyl)boronic acid	480/482
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3-fluoro-4-(5-methyl-3-thienyl)benzenesulfonamide (E301)	E105	4,4,5,5-Tetramethyl-2-(5-methyl-3-thienyl)-1,3,2-dioxaborolane (D38)	490
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-fluoro-4-(5-methyl-3-thienyl)benzenesulfonamide (E302)	E103	4,4,5,5-Tetramethyl-2-(5-methyl-3-thienyl)-1,3,2-dioxaborolane (D38)	490
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(5-methyl-3-thienyl)benzenesulfonamide (E303)	E106	4,4,5,5-Tetramethyl-2-(5-methyl-3-thienyl)-1,3,2-dioxaborolane (D38)	472
2-Chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(5-methyl-3-thienyl)benzenesulfonamide (E304)	E104	4,4,5,5-Tetramethyl-2-(5-methyl-3-thienyl)-1,3,2-dioxaborolane (D38)	506/508
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-7-(2-furanyl)-2,1,3-benzoxadiazole-4-sulfonamide (E305)	E93	2-Furanylboronic acid	484

141
140

Example 306

2-Chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(5-methyl-2-furanyl)benzenesulfonamide (E306)



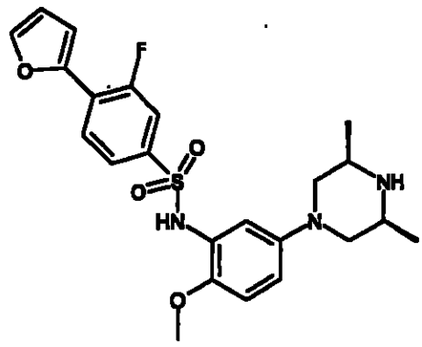
To a mixture of 4-bromo-2-chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]benzenesulfonamide (E104) (220 mg, 0.45 mmol), (5-methyl-2-furanyl)boronic acid (113 mg, 0.90 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (58 mg, 0.05 mmol) in DME (3 ml) was added potassium *tert*-butoxide (454 mg, 4.10 mmol) in water (1 ml), and the reaction heated in the microwave (set at high absorbance) at 100°C for 30 minutes. The reaction was poured on to the SCX column eluting first with methanol and then 2M ammonia in methanol. The basic fractions were combined and solvent evaporated *in vacuo*.The product was purified by mass directed autoprep HPLC, the relevant fractions collected and solvent evaporated in vacuo. The product was triturated in ether to give the title compound (E306). MS (ES+) m/e 490/492 $[M+H]^+$.

The hydrochloride salt of the product was prepared by dissolving pure material in 1.5ml dichloromethane and 0.5ml methanol and treating with 0.7ml of 1M HCl in ether.

Example 307

***N*-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3-fluoro-4-(2-furanyl)benzenesulfonamide (E307)**

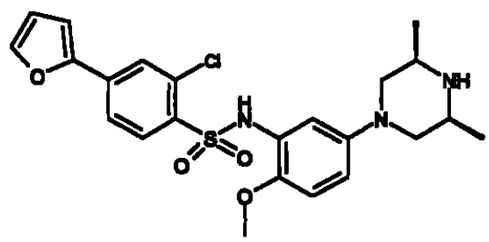
142
141



To a mixture of 4-bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3-fluorobenzenesulfonamide (E105) (150 mg, 0.32 mmol) and 2-furanylboronic acid (71 mg, 0.64 mmol) in DME (3 ml) was added potassium *tert*-butoxide (320 mg, 2.9 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (20 mg, 0.017 mmol) in water (1 ml) and the resulting mixture stirred in a microwave (set at high absorbance) at 100°C for 30 minutes. The reaction was checked by LC-MS and as starting material was still present (20%) more boronic acid (71 mg, 0.64 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (20 mg, 0.017 mmol) were added. The mixture was stirred in the microwave (set at high absorbance) at 100°C for another 30 minutes. The resulting mixture was then purified using an SCX cartridge and mass directed autoprep HPLC to afford the title compound (E307). MS (ES+) m/e 460 $[M+H]^+$.

Example 308

2-Chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(2-furanyl)benzenesulfonamide (E308)



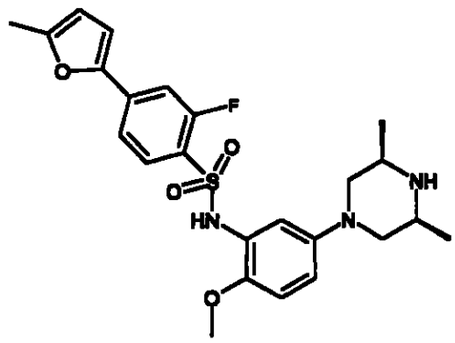
To a mixture of 4-bromo-2-chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]benzenesulfonamide (E104) (150 mg, 0.31 mmol) and 2-furanylboronic acid (69 mg, 0.62 mmol) in DME (3 ml) was added potassium *tert*-butoxide (312 mg, 2.8 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (20 mg, 0.017 mmol) in water (1 ml) and the resulting mixture stirred in a microwave (set at

143
142

high absorbance) at 100°C for 30 minutes. The resulting mixture was then purified using an SCX cartridge followed by mass directed autoprep HPLC to afford the title compound (E308). MS (ES+) m/e 476/478 $[M+H]^+$.

Example 309

***N*-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-fluoro-4-(5-methyl-2-furanyl)benzenesulfonamide (E309)**

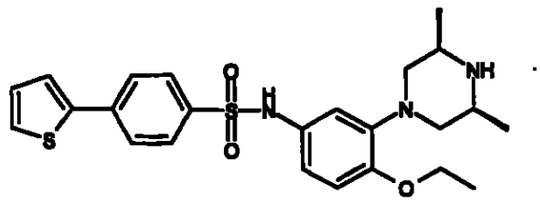


To a mixture of 4-bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-fluorobenzenesulfonamide (E103) (200 mg, 0.42 mmol) and (5-methyl-2-furanyl)boronic acid (106 mg, 0.84 mmol) in DME (3 ml) was added potassium *tert*-butoxide (430 mg, 3.8 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (20 mg, 0.017 mmol) in water (1 ml) and the resulting mixture stirred in a microwave (set at high absorbance) at 100°C for 30 minutes. The solvent was evaporated *in vacuo* and residue purified using an SCX column followed by mass directed autoprep HPLC (with addition of 0.1ml of 10% citric acid in water to the DMSO/MeCN sample to help dissolution) to afford the title compound (E309). MS (ES+) m/e 474 $[M+H]^+$.

The hydrochloride salt of the product was prepared by dissolving pure product in 1ml dichloromethane, adding 1M HCl in ether (0.5ml) and stirring at room temperature for 30mins. The solvent was evaporated *in vacuo* and solid dried in a vacuum oven overnight.

Example 310

***N*-[3-(cis-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(ethyloxy)phenyl]-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide (E310)**



A mixture of *N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(ethyloxy)phenyl]-4-iodobenzenesulfonamide (E94) (206 mg, 0.4 mmol), 2-thienylboronic acid (103 mg, 0.8 mmol), 2M aqueous sodium carbonate solution (1 ml, 2 mmol) and bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride (14 mg, 0.02 mmol) in 1:1 toluene:ethanol (3 ml) was stirred in a microwave reactor (set at high absorbance) at 125°C for 15 minutes. After cooling to room temperature the reaction mixture was acidified with 5N hydrochloric acid the mixture applied to an SCX ion exchange cartridge (Varian bond-elute) and washed with methanol and 2M ammonia in methanol. The combined basic fractions were concentrated *in vacuo* and the residue purified by chromatography on silica gel to afford the desired product (E310). MS (ES+) m/e 472 [M+H]+.

Examples 311 and 312

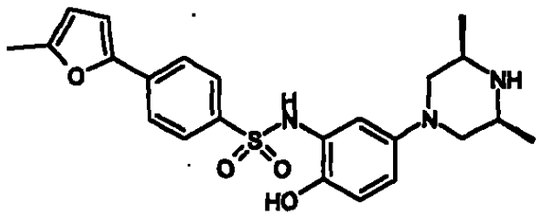
Examples 311 and 312 (E311 and 312) were prepared from *N*-[5-bromo-2-(methyloxy)phenyl]-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide (Product of E272 Step 2) and the appropriate amine as indicated in the Table below using similar methods to that described in for Example 277 (Step 3).

Example	Amine	MS $[M+H]^+$
N-{2-(Methyloxy)-5-[(3*S*)-3-methyl-1-piperazinyl]phenyl}-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide (E311)	(2*S*)-2-Methylpiperazine	444
N-{2-(Methyloxy)-5-[(3*R*)-3-methyl-1-piperazinyl]phenyl}-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide (E312)	(2*R*)-2-Methylpiperazine	444

Example 313

***N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-hydroxyphenyl]-4-(5-methyl-2-furanyl)benzenesulfonamide (E313)**

145
194



A solution of *N*-{5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-[(phenylmethyl)oxy]phenyl}-4-(5-methyl-2-furanyl)benzenesulfonamide (D43) (100 mg, 0.19 mmol) in ethanol (4 ml) and *N,N*-dimethylformamide (2.5 ml) was treated with palladium hydroxide on carbon (25 mg) and the mixture stirred under an atmosphere of hydrogen for 3.75 h. The mixture was then filtered through celite, washing with ethanol and the filtrate reduced *in vacuo* and the residue purified by mass directed autoprep HPLC to afford the title compound. MS (ES+) m/e 442 $[M+H]^+$.

The hydrochloride salt of the product was prepared by dissolving the pure material in methanol and acidifying with ethereal HCl.

Examples 314-316

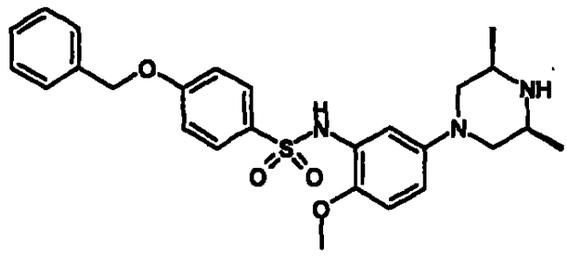
Examples 314-316 (E314-E316) were prepared from the appropriate benzyl ether listed in the table using similar methods to that described for Example 313 (E313):

Example	Benzyl ether	MS $[M+H]^+$
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-hydroxyphenyl]-4-(2-furanyl)benzenesulfonamide (E314)	D44	428
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-hydroxyphenyl]-3-fluoro-4-(5-methyl-2-furanyl)benzenesulfonamide (E315)	D45	460
N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-hydroxyphenyl]-5-(2-fluorophenyl)-2-thiophenesulfonamide (E316)	D46	462

Example 317

***N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-[(phenylmethyl)oxy]benzenesulfonamide (E317)**

146
195



A mixture of methanesulfonic acid (4 mg, 0.043 mmol) and 2-*tert*-butylimino-2-diethylamino-1,3-dimethyl-perhydro-1,3,2-diazaphosphorine (BEMP) (12 mg, 0.043 mmol) was shaken and then treated with 5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)aniline (D4) (100 mg, 0.43 mmol) and pentafluorophenyl 4-[(phenylmethyl)oxy]benzenesulfonate (D49) (170 mg, 0.39 mmol) followed by DMSO (0.5 ml) and triethylamine (0.060 ml, 0.43 mmol). The mixture was then heated in a microwave at 140°C for 30 min. The crude mixture was then applied to an SCX cartridge eluting with methanol then 2M ammonia in methanol to give a residue which was purified further by mass directed autoprep autoprep HPLC to afford the title compound. MS (ES+) m/e 482 $[M+H]^+$.

ASSAY PROCEDURES

Cloning of the ghrelin receptor GHS-R

Human GHS-R was cloned from human hypothalamus cDNA and TOPO Ta cloned into pCR2.1. The sequence was confirmed and transferred into pCDN for expression analysis. The sequence was confirmed again and the plasmid was electroporated into CHO cells. The clones were screened by FLIPR (Fluorometric Imaging Plate Reader).

Generation of the GHS-R bacmam virus and viral titre determination

Virus generation

The open reading frame of GHS-R was transferred from pCDN into pFastBacmam vector. This vector was used to generate recombinant baculoviruses in which the insect cell-specific polyhedrin promoter has been replaced with a mammalian cell-active promoter, in this case CMV. This was then used with the Bac to Bac expression system (Invitrogen). Briefly the vector was transformed into DH10 bac *E.coli* and the bacmid isolated from the transformed cells. The bacmid was then transfected into Sf9

insect cells grown in ExCell 420 (JRH) medium in 6-well dishes for the production of recombinant baculovirus particules.
The supernatant from these cells was harvested containing the recombinant GHS-R bacmam virus. This P0 viral stock was then used to infect 200mls of $1x10^{-6}$cells/ml Sf9 cells in ExCell 420 medium to further amplify the virus and provide a P1 stock.
This P1 viral stock was then used to amplify a P2 viral stock of 10x1litre erlemeyer shake flasks again harvesting the supernatant from the cells. This was then used to transduce mammalian cells for assay.

The open reading frame of rat Gαo G-protein was cloned by PCR from rat brain cDNA into pCDNA3 vector. This was then transferred into the pFast Bacmam vector and recombinant baculovirus particles generated as above.

Viral titre determination
Viral titres were determined at all stages of the virus scale up with a plaque ELISA method using a gp64 envelope protein monoclonal antibody .
SF9 cells were plated out into a 96 well plate and a dilution range of virus was added to the cells for 1 hour. The virus was removed and a 1% methylcellulose and media mix was added to the cells and incubated for 48hrs. The cells were then fixed in a formaldehyde and acetone mix for 8minutes. The cells were then washed with a phosphate buffered saline solution (PBS) and normal goat serum added for 25mins. This was then removed and a gp64 monoclonal antibody added for 25mins. The wells were then washed with PBS and a goat anti-mouse/HRP conjugated antibody added for 25mins. The wells were again washed with PBS and True Blue peroxidase substrate solution (Kirkegaard & Perry Laboratories) added and incubated for 60mins. Individual wells were counted for blue foci and taking into account the dilution factor, the plaque forming units/ml of the virus was determined.

1. GHS-R GTPγS functional agonist assay

Generation of cells transiently expressing the ghrelin receptor GHS-R

HEK293T cells (HEK293 cells stably expressing the SV40 large T-antigen) were maintained in DMEM containing 10%(v/v) newborn calf serum and 2mM glutamine. Cells were seeded in 60mm culture dishes and grown to 60-80 % confluency (18-24hrs) prior to transfection with pCDNA3 containing the relevant DNA species using Lipofectamine reagent. For transfection, 3μg of DNA was mixed with 10μl of Lipofectamine in 0.2mL of Opti-MEM (Life Technologies Inc.) and was incubated at room temperature for 30min prior to the addition of 1.6mL of Opti-MEM. For cotransfection experiments, 1.5μg of each cDNA species was used. Cells were exposed to the Lipofectamine/DNA mixture for 5hrs and 2 mL of 10 % (v/v) newborn calf serum in DMEM was then added. Cells were harvested 48hrs after transfection.

Generation of cells transiently expressing the ghrelin receptor GHS-R and rat Gαo G-protein.

HEK293F cells maintained in Freestyle media (Invitrogen) were co -transduced with both GHS-R and rat Gαo G-protein by adding 300mls of GHS-R virus ($1x10^8$ pfu/ml) and 30mls of Gαo G-protein ($4x10^8$ pfu/ml) to $3x10^8$ HEKF cells in 1litre of freestyle media. 24hours post transduction 2mM sodium butyrate was added to enhance expression. 24hours post sodium butyrate addition. The cells were harvested by membrane preparation.

Membrane preparation from cultured cells

All steps of the protocol are carried out at 4°C and with pre-cooled reagents. The cell pellet was resuspended in 10 volumes of buffer A2 containing 50mM N-2-hydroxyethylpiperazine-N'-2-ethanesulfonic acid (HEPES) (pH 7.40) supplemented with 10e-4M leupeptin (acetyl-leucyl-leucyl-arginal; Sigma L2884), 25μg/mL bacitracin (Sigma B0125), 1mM ethylenediamine tetra-acetic acid (EDTA), 1mM phenylmethylsulfonyl fluoride (PMSF) and 2x10e-6M pepstain A (Sigma). The cells were then homogenised by 2 x 15 sec bursts in a 1 litre glass Waring blender, followed by centrifugation at 500g for 20 mins. The supernatant was then spun at 48,000g for 30 mins. The pellet was resuspended in 4 volumes of buffer A2 by vortexing for 5 secs, followed by homogenisation in a Dounce homogeniser (10-15

148

strokes). At this point the preparation was aliquoted into polypropylene tubes and stored at -70°C.

Compounds of the invention were tested for *in vitro* biological activity in accordance with the following GTPγS assays:

GHS-R GTPγS functional agonist assay protocol (I)

For each compound being assayed, in an Opti clear bottom 96 well plate, is added:-

(a) 20µl of test compound (or 10µl of guanosine 5'- triphosphate (GTP) (Sigma) as non-specific binding control) diluted to required concentration in assay buffer (20mM N-2-Hydroxyethylpiperazine-N'-2-ethanesulfonic acid (HEPES) + 100mM NaCl + 10mM $MgCl_2$, pH adjusted to 7.4 with NaOH);

(b) 60µl bead/membrane/GDP mix prepared by suspending wheat germ agglutinin-polyvinyltoluene (WGA-PVT) scintillation proximity assay (SPA) beads at 100mg/mL in assay buffer followed by mixing with membrane (prepared in accordance with the methodology described above) and diluting in assay buffer to give a final volume of 60µl which contains 10µg protein and 0.5mg bead per well – mixture was pre-mixed at 4°C for 30 mins on a roller and just prior to addition to the plate, 10µM final concentration of guanosine 5' diphosphate (GDP) (Sigma; diluted in assay buffer) was added;

(c) 10µl guanosine 5' [γ35-S] thiotriphosphate, triethylamine salt (Amersham; radioactivity concentration = 37kBq/µl or 1mCi/ml; Specific Activity 1160Ci/mmol) diluted to 3.8nM in assay buffer to give 0.38nM final.

The plate was then incubated on a shaker at room temperature for 30 mins followed by centrifugation for 5 mins at 1500 rpm. The plate was read between 3 and 6 hours after completion of centrifuge run in a Wallac Microbeta counter on a 1 min normalised tritium count protocol. Data was analysed using a 4-parameter logistic equation. Basal activity used as minimum.

GHS-R GTPγS functional agonist assay protocol (II)

For each compound being assayed, in an Opti clear bottom 96 well plate, is added:-

(a) 5µl of test compound diluted to required concentration in 100% DMSO and added to 15µl assay buffer (20mM N-2-Hydroxyethylpiperazine-N'-2-

ethanesulfonic acid (HEPES) + 100mM NaCl + 10mM $MgCl_2$, pH adjusted to 7.4 with NaOH);

(b) 20µl guanosine 5' [γ35-S] thiotriphosphate, triethylamine salt (Amersham; radioactivity concentration = 37kBq/µl or 1mCi/ml; Specific Activity 1160Ci/mmol) diluted to 1.9nM in assay buffer to give 0.38nM final.

(c) Membrane (prepared in accordance with the methodology described above) were diluted in assay buffer to give a final concentration which contains 5µg protein per well in 60µl. 40µM final concentration of guanosine 5' diphosphate (GDP) (Sigma; diluted in assay buffer) was added and left to incubate for 10 minutes before addition to the assay

The assay is started by the mixing of components from a, b and c and allowed was to incubated at room temperature for 30 mins.

(d) Wheat germ agglutinin-polyvinyltoluene (WGA-PVT) scintillation proximity assay (SPA) beads were diluted in assay buffer to a concentration of 20mgs/ml.

25µl of bead was then added to the reaction mix and the assay was incubated for another 30 mins at room temperature with shaking. This was followed by centrifugation for 5 mins at 1500 rpm. The plate was read between 3 and 6 hours after completion of centrifuge run in a Wallac Microbeta counter on a 1 min normalised tritium count protocol. Data was analysed using a 4-parameter logistic equation. Basal activity used as minimum.

Examples 1 to 317 all have an activity of <1µM in the GHS-R GTPγS functional agonist assays.

2. GHSR Agonist BACMAM FLIPR Assay

Generation of HEK MSR II cells transiently expressing the ghrelin receptor GHS-R

24 hours prior to assay HEK MSR II cells at confluence 80-95% are harvested and spun down. The supernatant is removed and the cells resuspended in media (Earls MEM + 10% FBS + 1% L-Glutamine). A cell count is performed using the Cedex instrumentation, and the concentration of cells is adjusted using media to give 280K cells per ml (14K cells/ 50ul).

Human GHSR BACMAM virus is added to the cell suspension at an appropriate % volume (calculated for individual batches of BACMAM virus as viral titres vary). The transduced cell suspension is dispensed into FLIPR 384-well clear bottom plates, 50ul per well. Cell plates are incubated at 37°C overnight.

Generation of U2OS cells transiently expressing the ghrelin receptor GHS-R

24 hours prior to assay U2OS cells at confluence 100% are harvested and spun down. The supernatant is removed and the cells resuspended in media (DMEM + 10% FBS + 1% L-Glutamine). A cell count is performed using the Cedex instrumentation, and the concentration of cells is adjusted using media to give 20K cells per ml (10K cells/ 50ul).

Human GHSR BACMAM virus is added to the cell suspension at an appropriate % volume (calculated for individual batches of BACMAM virus as viral titres vary). The transduced cell suspension is dispensed into FLIPR 384-well clear bottom plates, 50ul per well. Cell plates are incubated at 37°C overnight.

Compound Preparation

Master compound plates are prepared in 100% DMSO. 3mM is the top concentration (giving 10μM final concentration) and they are serially diluted 1 in 4. 2ul from the master plate is transferred to a daughter plate, to which is added 100μl of compound dilution buffer (Tyrodes + 1mg/ml BSA + 1.5mM $CaCl_2$). This plate is used for the assay.

Compounds of the invention were tested for *in vitro* biological activity in accordance with the following FLIPR assay:

GHSR Agonist BACMAM FLIPR Assay protocol

Media is aspirated from cell plates using a cell washer (leaving 10ul of media). Cells are immediately loaded with loading buffer (Tyrodes (Elga water + 145mM NaCl + 5mM KCl + 20mM HEPES + 10mM glucose + 1mM $MgCl_2$) + 1.5mM $CaCl_2$ + 0.714mg/ml Probenicid (predissolved in 1 M NaOH) + 0.5mM brilliant black + 2.5uM Fluo 4 dye, and incubated at 37.5°C for 1 hour.10μl from compound plates is

152
151

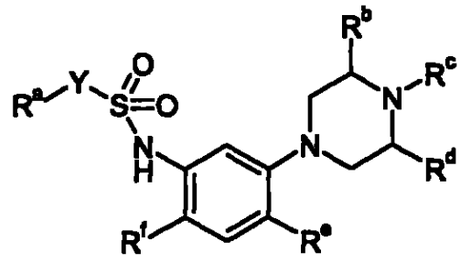
then added immediately to cell plates using a FLIPR 3 calcium imaging instrument. Fluorescence measurements are taken.

Examples 1 to 317 all have an EC_{50} value a of <1μM in the GHSR Agonist BACMAM FLIPR Assay.

153
152

Claims

1. A compound of formula (I):



(I)

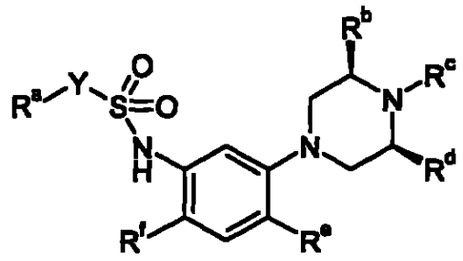
in which R^a is aryl or heteroaryl;

Y is a single bond, CH_2, CH_2CH_2, or CH=CH;

R^b is hydrogen or C_{1-6}alkyl;
R^c is hydrogen or methyl;
R^d is C_{1-6}alkyl;
R^e is hydrogen, C_{1-6}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, COC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, halogen, hydroxyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy or cyano; and

R^f is hydrogen, C_{1-6}alkyl, C_{3-6}cycloalkyl, COC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxy C_{1-6}alkyl, halogen, hydroxyl, trifluoromethyl, or cyano;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. A compound of formula (IA):



(IA)

wherein R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f and Y are as defined in claim 1; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

3. A compound of formulae (I) or (IA) wherein:

R^a is optionally substituted with one to three substituents selected from C_{1-6}alkyl, halogen, dimethylamino, triflouromethyl, optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl;

Y is a single bond or CH=CH;

R^b is hydrogen or methyl;

R^c is hydrogen;

R^d is methyl;

R^e is H, C_{1-6} alkoxy, cyano, halogen or triflouromethoxy; and

R^f as H, C_{1-6} alkoxy cyano, halogen, hydroxyl, C_{1-6} alkoxyC_{1-6} alkyl or COC_{1-6}alkyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof

4. A compound of formulae (I) or (IA) or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein:

R^a is optionally substituted with one to two substituents selected from C_{1-6}alkyl, halogen, oxo, optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl;

Y as a single bond or CH=CH;

R^b is methyl;

R^c is hydrogen or methyl;

R^d is methyl;

R^e is H or C_{1-6} alkoxy; and

R^f is H, C_{1-6} alkoxy or COC_{1-6}alkyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof

5. A compound of formulae (I) or (IA) wherein:

R^a is phenyl, thienyl, benzothiophene, naphthyl, quinolinyl, thienopyridyl, pyridyl, oxazolyl, benzoxazolyl, chromene or benzoxadiazolyl optionally substituted with one to three substituents selected from optionally substituted pyridyl, optionally substituted phenyloxy, chloro, methyl, dimethylamino, optionally substituted thienyl, optionally substituted pyrazolyl, iodo, optionally substituted pyrrolidinyl, optionally substituted isoxazolyl, flouro, bromo, optionally substituted oxazolyl, optionally substituted phenyl, isopropyl, methoxy, optionally substituted furanyl, optionally substituted benzothiophenyl, optionally substituted thiazolyl, trifluoromethyl,

optionally substituted pyrazolyl, optionally substituted pyrazinyl, optionally substituted pyrimidinyl and optionally substituted phenylethoxy;
Y is a single bond or CH=CH;
R^b is hydrogen or methyl;
R^c is hydrogen;
R^d is ethyl;
R^e is hydrogen, methoxy, cyano, fluoro, ethoxy or triflouromethoxy; and
R^f is hydrogen, methoxy, cyano, fluoro, ethoxy , isopropoxy, hydroxyl, chloro or acetyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof

6. A compound of formulae (I) or (IA) wherein:

R^a is phenyl, thienyl, pyridinyl, naphthyl, quinolinyl, benzothiophenyl, or thienopyridinyl optionally substituted with one to two substituents selected from methyl, chloro, cyano, iodo, oxo, dimethylamino, optionally substituted phenoxy, optionally substituted phenyl, optionally substituted pyridinyl, optionally substituted thienyl, optionally substituted pyrozolyl or optionally substituted pyrrolidinyl;
Y is a single bond or CH=CH;
R^b is methyl;
R^c is hydrogen;
R^d is methyl;
R^e is H or methoxy; and
R^f is H, methoxy or acetyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

7. A compound of formulae (I) or (IA) wherein:
R^a is phenyl, thienyl, or naphthyl optionally substituted with one to two substituents selected from chloro, optionally substituted thienyl, flouro, optionally substituted phenyl and optionally substituted furanyl;
Y is a single bond;
R^b is methyl;
R^c is hydrogen;
R^d is methyl;
R^e is hydrogen; and
R^f is methoxy;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof

8. A compound of formulae (I) or (IA) wherein:

R^a is phenyl optionally substituted with one to two substituents selected from, flouro and optionally substituted furanyl,

Y is a single bond;

R^b is methyl;

R^c is hydrogen;

R^d is methyl;

R^e is hydrogen; and

R^f is methoxy; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

9. A compound of formulae (I) or (IA) selected from:

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-5-(2-pyridinyl)-2-thiophenesulfonamide

4-[(3-Chloro-2-cyanophenyl)oxy]-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]benzenesulfonamide

5-Chloro-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-3-methyl-1-benzothiophene-2-sulfonamide

5-(Dimethylamino)-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-1-naphthalenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-1-naphthalenesulfonamide

(*E*)-*N*-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2-phenylethenesulfonamide

5-Chloro-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-1-benzothiophene-2-sulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-4-(phenyloxy)benzenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-8-quinolinesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]thieno[2,3-*b*]pyridine-2-sulfonamide

155
156

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide

8-Chloro-*N*-[3-[(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-1-naphthalenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-5-(2-pyridinyl)-2-thiophenesulfonamide

4-[(3-Chloro-2-cyanophenyl)oxy]-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide

5-Chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl)-3-methyl-1-benzothiophene-2-sulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2-naphthalenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-6-(3-thienyl)-2-pyridinesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-5-(6-methyl-2-pyridinyl)-2-thiophenesulfonamide

N-[3-*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-4-iodobenzenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)benzenesulfonamide

N-[2-Acetyl-5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)phenyl]-4-[(3-chloro-2-cyanophenyl)oxy]benzenesulfonamide

N-[2-Acetyl-5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)phenyl]-5-(2-pyridinyl)-2-thiophenesulfonamide

N-[2-Acetyl-5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)phenyl]-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[2-Acetyl-5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)phenyl]-4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide.

158
159

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-3,5-dimethyl-4-isoxazolesulfonamide

2,3-Dichloro-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]benzenesulfonamide

3,4-Dichloro-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-naphthalenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-1-naphthalenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(phenyloxy)benzenesulfonamide

N-[5-(cis-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-iodobenzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-8-quinolinesulfonamide

3,4-Dichloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]benzenesulfonamide

2,3-Dichloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]benzenesulfonamide

(*E*)-*N*-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-phenylethenesulfonamide

N-[4-Cyano-3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)phenyl]-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-5-fluoro-3-methyl-1-benzothiophene-2-sulfonamide

5'-Chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2,2'-bithiophene-5-sulfonamide

2-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]benzenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-5-(1,3-oxazol-5-yl)-2-thiophenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)phenyl]-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide

159
158

4-(5-Chloro-2-thienyl)-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)phenyl]benzenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)phenyl]-4-(1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide

5-Chloro-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2-naphthalenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-4-biphenylsulfonamide

4-Bromo-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-3-methylbenzenesulfonamide

4-Bromo-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-3-fluorobenzenesulfonamide

4-Bromo-2-chloro-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]benzenesulfonamide

4-Bromo-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2-fluorobenzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-fluoro-2-(methyloxy)phenyl]-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-fluoro-2-(methyloxy)phenyl]-5-(2-pyridinyl)-2-thiophenesulfonamide

5-Chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-1-benzothiophene-2-sulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(1,3-oxazol-5-yl)benzenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-4-(1,3-oxazol-5-yl)benzenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-7-sulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-4-(1-methylethyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3-{[4-(methyloxy)phenyl]oxy}benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-1-benzothiophene-3-sulfonamide

N-[5-(cis-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-5-(1,3-oxazol-5-yl)-2-thiophenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-biphenylsulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)phenyl]-1-naphthalenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)phenyl]-2-naphthalenesulfonamide

2,3-Dichloro-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)phenyl]benzenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)phenyl]-1-benzothiophene-2-sulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)phenyl]-4-(1,3-oxazol-5-yl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-methylphenyl]-2-naphthalenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-methylphenyl]-1-naphthalenesulfonamide

8-Chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-1-naphthalenesulfonamide

4-Bromo-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2-methylbenzenesulfonamide

4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3-methylbenzenesulfonamide

5-Bromo-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2-thiophenesulfonamide

4-Chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-1-naphthalenesulfonamide

3-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]benzenesulfonamide

5-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-(methyloxy)benzenesulfonamide

5-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-methyl-2-thiophenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-5-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)-2-thiophenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2,2-dimethyl-3,4-dihydro-2H-chromene-6-sulfonamide

4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-methylphenyl]benzenesulfonamide

4-Bromo-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2-(methyloxy)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluorophenyl]-5-(2-pyridinyl)-2-thiophenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluorophenyl]-4-biphenylsulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluorophenyl]-4-iodobenzenesulfonamide

4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluorophenyl]-2-fluorobenzenesulfonamide

4-Bromo-2-chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluorophenyl]benzenesulfonamide

4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluorophenyl]-2-methylbenzenesulfonamide

4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluorophenyl]-3-fluorobenzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluoro-4-(methyloxy)phenyl]-4-iodobenzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(ethyloxy)phenyl]-5-(2-pyridinyl)-2-thiophenesulfonamide

N-{5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-[(methyloxy)methyl]phenyl}-4-biphenylsulfonamide

7-Chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2,1,3-benzoxadiazole-4-sulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(ethyloxy)phenyl]-4-iodobenzenesulfonamide

4-(5-Chloro-2-thienyl)-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]benzenesulfonamide

4-(5-Chloro-2-thienyl)-*N*-[2-cyano-5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)phenyl]benzenesulfonamide

N-[2-Cyano-5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)phenyl]-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide

4-(5-Chloro-2-thienyl)-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-fluoro-2-(methyloxy)phenyl]benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(ethyloxy)phenyl]-4-iodobenzenesulfonamide

N-{5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-4-iodobenzenesulfonamide

4-Bromo-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]benzenesulfonamide

4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-methylbenzenesulfonamide

4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-fluorobenzenesulfonamide

4-Bromo-2-chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]benzenesulfonamide

4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3-fluorobenzenesulfonamide

4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(4-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-methyl-4-(4-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(2-furanyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-fluoro-4-(4-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide

3'-Chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-biphenylsulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-fluoro-4-(2-furanyl)benzenesulfonamide

2-Chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(4-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide

163
162

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3-fluoro-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3-fluoro-4-(4-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3-fluoro-4-(3-furanyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3'-[(methyloxy)methyl]-4-biphenylsulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(3-furanyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(3-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-hydroxyphenyl]-5-(2-pyridinyl)-2-thiophenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)benzenesulfonamide

5-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-thiophenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-5-{3-[(methyloxy)methyl]phenyl}-2-thiophenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-5-(2-fluorophenyl)-2-thiophenesulfonamide

5-Chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-naphthalenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(6-methyl-2-pyridinyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-5-(6-methyl-2-pyridinyl)-2-thiophenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-4-(6-methyl-2-pyridinyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(3-pyridinyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2,2'-bithiophene-5-sulfonamide

N-[5-(cis-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3-(2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-4-(3-thienyl)benzenesulfonamide

4-(1-Benzothien-3-yl)-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]benzenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2,3'-bithiophene-5-sulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-5-phenyl-2-thiophenesulfonamide

5-(1-Benzothien-3-yl)-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-thiophenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-5-[4-(methyloxy)-3-pyridinyl]-2-thiophenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2,2'-bithiophene-5-sulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2'-(ethyloxy)-4-biphenylsulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-4'-fluoro-2'-methyl-4-biphenylsulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2'-fluoro-4-biphenylsulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2,3'-bithiophene-5-sulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2-methyl-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2-methyl-4-(6-methyl-2-pyridinyl)benzenesulfonamide

3'-Chloro-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-4'-fluoro-4-biphenylsulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-3',5'-difluoro-4-biphenylsulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-3'-fluoro-4-biphenylsulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-3',4'-difluoro-4-biphenylsulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2',6'-dimethyl-4-biphenylsulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-4'-fluoro-4-biphenylsulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-4'-methyl-4-biphenylsulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2',3'-difluoro-4-biphenylsulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-3'-methyl-4-biphenylsulfonamide

2'-Chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-biphenylsulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-methyl-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-3'-[(methyloxy)methyl]-4-biphenylsulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-fluoro-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2-methyl-4-(4-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(cis-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(5-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-3-fluoro-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide

2-Chloro-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-4-(4-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(4-methyl-3-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(3-furanyl)-2-methylbenzenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-4-(3-furanyl)-2-methylbenzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-fluoro-4-(3-furanyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-fluoro-4-(6-methyl-2-pyridinyl)benzenesulfonamide

2-Chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(6-methyl-2-pyridinyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-fluoro-4-(3-thienyl)benzenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-3-methyl-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2-fluoro-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2-fluoro-4-(6-methyl-2-pyridinyl)benzenesulfonamide

2-Chloro-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-4-(6-methyl-2-pyridinyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-methylphenyl]-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-methylphenyl]-4-(4-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3-methyl-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3-methyl-4-(4-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-4-(4-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-methyl-4-(6-methyl-2-pyridinyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3-methyl-4-(3-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(2-furanyl)-2-methylbenzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-(methyloxy)-5-(4-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide

165
166

2-Chloro-N-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide

2-Chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(3-furanyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(3-furanyl)-3-methylbenzenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-4-(3-furanyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2'-fluoro-4-biphenylsulfonamide

3'-Chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4'-fluoro-4-biphenylsulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2',3'-difluoro-4-biphenylsulfonamide

5'-Chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2'-(methyloxy)-4-biphenylsulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3'-methyl-4-biphenylsulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3-fluoro-4-(6-methyl-2-pyridinyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-5-(2-fluorophenyl)-4-methyl-2-thiophenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-methyl-5-(6-methyl-2-pyridinyl)-2-thiophenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-methyl-5-{3-[(methyloxy)methyl]phenyl}-2-thiophenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(ethyloxy)phenyl]-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide

N-{5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-[(1-methylethyl)oxy]phenyl}-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-5-phenyl-2-thiophenesulfonamide

5-(2,4-Difluorophenyl)-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-thiophenesulfonamide

166
167

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-5-[2-(ethyloxy)phenyl]-2-thiophenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4'-methyl-2,2'-bithiophene-5-sulfonamide

5-(3-Chloro-4-fluorophenyl)-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-thiophenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-5-(2-methylphenyl)-2-thiophenesulfonamide

5-(2,6-Dimethylphenyl)-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-thiophenesulfonamide

5-[5-Chloro-2-(methyloxy)phenyl]-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-thiophenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-5-(3-methylphenyl)-2-thiophenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-5-(4-fluorophenyl)-2-thiophenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-5-(4-fluoro-2-methylphenyl)-2-thiophenesulfonamide

5-(2-Chlorophenyl)-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-thiophenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-5-(3-fluorophenyl)-2-thiophenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-5-(4-methylphenyl)-2-thiophenesulfonamide

5-(3-Chlorophenyl)-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-thiophenesulfonamide

5-(2,4-Difluorophenyl)-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2-thiophenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-5-[2-(ethyloxy)phenyl]-2-thiophenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-4'-methyl-2,2'-bithiophene-5-sulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-5-{3-[(methyloxy)methyl]phenyl}-2-thiophenesulfonamide

169
168

5-(3-Chloro-4-fluorophenyl)-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2-thiophenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-5-(2-methylphenyl)-2-thiophenesulfonamide

5-(2,6-Dimethylphenyl)-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2-thiophenesulfonamide

5-[5-Chloro-2-(methyloxy)phenyl]-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2-thiophenesulfonamide

5-(3,5-Difluorophenyl)-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2-thiophenesulfonamide

5-(4-Chlorophenyl)-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2-thiophenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-5-(2-fluorophenyl)-2-thiophenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-5-(3-methylphenyl)-2-thiophenesulfonamide

5-(2,3-Difluorophenyl)-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2-thiophenesulfonamide

5-(2-Chlorophenyl)-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2-thiophenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-5-(3-fluorophenyl)-2-thiophenesulfonamide

5-(3-Chlorophenyl)-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2-thiophenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluorophenyl]-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluorophenyl]-4-(3-furanyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluorophenyl]-2-fluoro-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide

2-Chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluorophenyl]-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide

2-Chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluorophenyl]-4-(3-furanyl)benzenesulfonamide

N-[5-(cis-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluorophenyl]-2-methyl-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluorophenyl]-4-(3-furanyl)-2-methylbenzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluorophenyl]-3-fluoro-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluorophenyl]-3-fluoro-4-(3-furanyl)benzenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2-(methyloxy)-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluoro-4-(methyloxy)phenyl]-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-5-(3-furanyl)-2-thiophenesulfonamide

5-(2,3-Difluorophenyl)-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-thiophenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-5'-methyl-2,2'-bithiophene-5-sulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-5-(3-furanyl)-2-thiophenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-5'-methyl-2,2'-bithiophene-5-sulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2,4-bis(methyloxy)phenyl]-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide

N-{3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide

N-{3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}-5-(2-pyridinyl)-2-thiophenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(5-methyl-2-furanyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3-fluoro-4-(5-methyl-2-furanyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-5-(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)-2-thiophenesulfonamide

171
170

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-7-sulfonamide

4-Bromo-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)phenyl]-2-(methyloxy)benzenesulfonamide

N-[2-Chloro-5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)phenyl]-5-(2-pyridinyl)-2-thiophenesulfonamide

4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-1-naphthalenesulfonamide

5-(5-Chloro-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-thiophenesulfonamide

2-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(trifluoromethyl)benzenesulfonamide

4-Bromo-2,6-dichloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]benzenesulfonamide

2,6-Dichloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]benzenesulfonamide

2,4-Dibromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]benzenesulfonamide

2,4-Dichloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-5-methylbenzenesulfonamide

4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluorophenyl]-2-(methyloxy)benzenesulfonamide

4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluorophenyl]-3-methylbenzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluorophenyl]-2-(methyloxy)-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluorophenyl]-4-(3-furanyl)-2-(methyloxy)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluorophenyl]-2-(methyloxy)-4-(4-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluorophenyl]-4-(4-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluorophenyl]-2-methyl-4-(4-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-fluorophenyl]-3-methyl-4-(4-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(1,3-thiazol-2-yl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(2-pyrazinyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(2-pyrimidinyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-6-(2-furanyl)-3-pyridinesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-6-(2-thienyl)-3-pyridinesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-6-(5-methyl-2-furanyl)-3-pyridinesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-6-(4-methyl-2-thienyl)-3-pyridinesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-5-(5-methyl-2-furanyl)-2-pyridinesulfonamide

N-[2-(Methyloxy)-5-(*cis*-3,4,5-trimethyl-1-piperazinyl)phenyl]-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide

2-Chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(3-thienyl)benzenesulfonamide

2-Chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(5-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(cis-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3-(2-furanyl)benzenesulfonamide

N-[5-(cis-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3-(3-furanyl)benzenesulfonamide

N-[5-(cis-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3-(4-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(cis-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3-methyl-4-(5-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[3-(cis-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)phenyl]-2-(methyloxy)-4-(4-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[3-(cis-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)phenyl]-4-(2-furanyl)-2-(methyloxy)benzenesulfonamide

N-[3-(cis-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)phenyl]-2-(methyloxy)-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(cis-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-methyl-4-(3-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-fluoro-4-(5-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2,5-difluoro-4-(4-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-methyl-4-(5-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3-fluoro-4-(3-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3-fluoro-4-(5-methyl-2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2,5-difluoro-4-(2-furanyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-5-(3-pyridinyl)-2-thiophenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-2'-methyl-4-biphenylsulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(methyloxy)phenyl]-5-(4-fluorophenyl)-2-thiophenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2',4'-difluoro-4-biphenylsulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3',4'-difluoro-4-biphenylsulfonamide

N-[2-Chloro-5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)phenyl]-4-(2-furanyl)benzenesulfonamide

N-[2-Chloro-5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)phenyl]-5-(2-fluorophenyl)-2-thiophenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3-fluoro-4-(5-methyl-3-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-fluoro-4-(5-methyl-3-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(5-methyl-3-thienyl)benzenesulfonamide

2-Chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(5-methyl-3-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-7-(2-furanyl)-2,1,3-benzoxadiazole-4-sulfonamide

2-Chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(5-methyl-2-furanyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-3-fluoro-4-(2-furanyl)benzenesulfonamide

2-Chloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-(2-furanyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-2-fluoro-4-(5-methyl-2-furanyl)benzenesulfonamide

N-[3-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-4-(ethyloxy)phenyl]-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide

N-{2-(Methyloxy)-5-[(*3S*)-3-methyl-1-piperazinyl]phenyl}-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide

N-{2-(Methyloxy)-5-[(*3R*)-3-methyl-1-piperazinyl]phenyl}-4-(2-thienyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-hydroxyphenyl]-4-(5-methyl-2-furanyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-hydroxyphenyl]-4-(2-furanyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-hydroxyphenyl]-3-fluoro-4-(5-methyl-2-furanyl)benzenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-hydroxyphenyl]-5-(2-fluorophenyl)-2-thiophenesulfonamide

N-[5-(*cis*-3,5-Dimethyl-1-piperazinyl)-2-(methyloxy)phenyl]-4-[(phenylmethyl)oxy]benzenesulfonamide; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

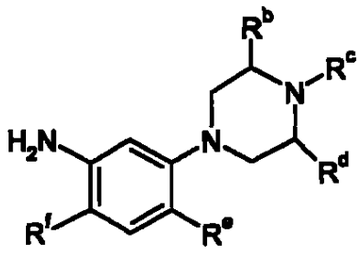
10. Use of a compound according to any one of claims 1 to 9 for the treatment of conditions or disorders mediated by growth hormone secretagogue (GHS) receptors.

11. Use according to claim 10, wherein the condition or disorder is cachexia, sarcopenia, osteoporosis, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, frailty associated with aging, growth hormone deficiency, metabolic disorders, sleep disorders, congestive heart failure, symptoms associated with gastro-esophageal reflux and/ or with dyspepsia, with or without appetite-/ metabolic-related cachexia, treatments of paralytic ileus or pseudo-obstruction or conditions associated with constipation, such as constipation-predominant irritable bowel syndrome.

12. Use of a compound according to any one of claims 1 to 9 to manufacture a medicament for use in the treatment of conditions or disorders mediated by growth hormone secretagogue (GHS) receptors.

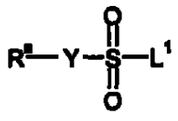
13. Use according to claim 12, wherein the condition or disorder is cachexia, sarcopenia, osteoporosis, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, frailty associated with aging, growth hormone deficiency, metabolic disorders, sleep disorders, congestive heart failure, symptoms associated with gastro-esophageal reflux and/ or with dyspepsia, with or without appetite-/ metabolic-related cachexia, treatments of paralytic ileus or pseudo-obstruction or conditions associated with constipation, such as constipation-predominant irritable bowel syndrome.

14. A process for the preparation of a compound according to any one of claims 1 to 9 comprising coupling a compound of formula (II)



(II)

wherein R^b, R^c, R^d, R^e and R^f are as defined in formula (I) or protected derivatives thereof, with a compound of formula (III) wherein R^a and Y are as defined in formula (I) and L^1 is a suitable leaving group, such as a suitable halogen group (e.g. chlorine).



(III)

or by interconversion of compounds of formula (I) to other compounds of formula (I).

15. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 1 to 9.

16. A process for the preparation of a pharmaceutical composition according to claim 15.

17. A method of treatment for conditions or disorders in mammals including humans which can be mediated via the growth hormone secretagogue (GHS) receptors.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/008263

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D409/04 C07D295/02 C07D333/08 C07D333/10 C07D207/24
A61K31/381 A61K31/4015 A61K31/4439

~~177~~ 176

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98/27081 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC; BROMIDGE, STEVEN, MARK; KING, FRANCIS, DAVID;) 25 June 1998 (1998-06-25) page 1, lines 1-5 claim 1	1-17
A	WO 03/053925 A (GLAXO GROUP LIMITED; BORTHWICK, ALAN, DAVID; CHAN, CHUEN; KELLY, HENRY) 3 July 2003 (2003-07-03) page 1, lines 5-9 claim 1	1-17
P,X	WO 2004/073634 A (ENCYSIVE PHARMACEUTICALS INC; WU, CHENGDE; ANDERSON, ERIC, C; BUI, HUO) 2 September 2004 (2004-09-02) page 1, lines 1-10 page 3, lines 1-10 claim 1	1-17

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

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

"E" earlier document but published on or after the international filing date

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
24 October 2005	02/11/2005

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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2005/008263

~~178~~
177

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.: –
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim 17 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2005/008263

179
178

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9827081	A	25-06-1998	AP	1277 A	05-05-2004
			AT	247099 T	15-08-2003
			AU	729056 B2	25-01-2001
			AU	6090498 A	15-07-1998
			BG	103530 A	31-01-2000
			BR	9713734 A	28-03-2000
			CA	2275492 A1	25-06-1998
			CN	1246116 A	01-03-2000
			CZ	9902203 A3	17-11-1999
			DE	69724142 D1	18-09-2003
			DE	69724142 T2	03-06-2004
			EA	2351 B1	25-04-2002
			EP	0946539 A1	06-10-1999
			ES	2203831 T3	16-04-2004
			HU	0000658 A2	28-02-2001
			ID	22821 A	09-12-1999
			JP	2001506646 T	22-05-2001
			MA	24426 A1	01-07-1998
			NO	993003 A	18-06-1999
			NZ	335970 A	26-10-2001
			OA	11066 A	10-03-2003
			PL	334337 A1	28-02-2000
			SK	80899 A3	14-02-2000
			TR	9901361 T2	23-08-1999
			TW	418205 B	11-01-2001
			US	6423717 B1	23-07-2002
WO 03053925	A	03-07-2003	AU	2002366747 A1	09-07-2003
			BR	0215200 A	13-10-2004
			CA	2471461 A1	03-07-2003
			CN	1620434 A	25-05-2005
			EP	1456172 A1	15-09-2004
			JP	2005519885 T	07-07-2005
			US	2005059726 A1	17-03-2005
WO 2004073634	A	02-09-2004	AU	2004212985 A1	02-09-2004

180
179

COMPUESTO DE PIPERAZINA, SU USO PARA LA FABRICACIÓN DE UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA, PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE DICHO COMPUESTO, COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE LO COMPRENDE Y PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE DICHA COMPOSICIÓN

La presente invención se refiere a nuevos derivados de piperazina, a procesos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en el tratamiento de trastornos gastrointestinales y otros trastornos.

La grelina es un péptido de 28 aminoácidos producido predominantemente por el estómago y en una menor medida por el intestino, el páncreas, el riñón, la placenta, la pituitaria y el núcleo arcuato del hipotálamo. Hace poco que se ha purificado y aislado del estómago de rata y humano (Kojima et al., Nature 1999; 402: 656), donde se ha encontrado en células endocrinas X/A asociadas con las células parietales secretoras de ácido de las gándulas gástricas. Ciertos estudios han demostrado que la grelina actúa sobre receptores de secretagogos de la hormona del crecimiento (GHS-R), estimula la liberación de hormona del crecimiento, induce la adiposidad grasa (Tschöp et al., Nature 2000, 407(6806), 908), controla la secreción de ácido gástrico (Masuda et al., Biochemical and Biophysical Research Communications 2000; 276: 905) y cuando se libera dentro del núcleo arcuato de roedores (Kojima et al., Nature 1999; 402: 656; Lu et al., Neuroscience Letters. 2002; 321(3):157) o cuando se administra i.c.v. (Nakazato et al., Nature 2001; 409: 194; Shintani et al., Diabetes 2001;50: 227) estimula el consumo de alimentos. La grelina administrada sistémicamente también puede conseguir lo mismo, posiblemente cambiando la aportación del nervio vago en el núcleo vago del tallo cerebral y, por lo tanto, en el núcleo arcuato (Date et al., Gastroenterology 2002; 123: 1120). Estos estudios indican que ciertos agonistas de GHS-R tienen utilidad terapéutica en el tratamiento de diferentes formas de caquexia y trastornos de la alimentación.

Se han descrito agonistas del receptor de grelina como compuestos útiles en el tratamiento de un estado de deficiencia de hormona del crecimiento, que estimulan el consumo de alimentos y facilitan de esta manera el aumento de peso, el mantenimiento del peso o el aumento del apetito. Esto tiene una utilidad particular cuando un paciente tiene una enfermedad o trastorno, o se está sometiendo a un tratamiento, que tiene asociada una pérdida de peso. Los ejemplos de enfermedades o trastornos que

tienen asociada una pérdida de peso incluyen trastornos de la alimentación (incluyendo anorexia, bulimia), caquexia por cáncer, SIDA, debilidad, caquexia, y debilidad en ancianos de salud frágil. Los ejemplos de tratamientos que llevan asociada una pérdida de peso incluyen quimioterapia, radioterapia, inmovilización temporal o permanente y diálisis.

Otro trabajo asociado con secretagogos de la hormona del crecimiento [por ejemplo, el documento WO 97/24369] sugiere papeles para agonistas del receptor de grelina en el tratamiento o prevención de la debilidad asociada con el envejecimiento, en la aceleración de la reparación de fracturas de hueso, en la reducción del catabolismo de proteínas después de una cirugía mayor o durante una enfermedad crónica, en el aumento de la fuerza muscular y en el control de movilidad de la insuficiencia cardiaca congestiva, y en otros trastornos metabólicos. Ciertos estudios con tales compuestos también indican un papel en la promoción de la calidad del sueño [documento WO 97/24369], y la mejoría de pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva después de la administración de grelina (Nagaya et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001, 86, 5854-5859; Circulation 2001, 104, 1430-1435).

En roedores tanto anestesiados como conscientes y en perros conscientes, la grelina aumenta la motilidad y el vaciado gástrico (anaesthetised rat motility Masuda et al., Biochemical y Biophysical Research Communications 2000; 276: 905; rat gastric emptying Trudel et al., American Journal of Physiology 2002; 282: G948; mouse gastric emptying Asakawa et al., Gastroenterology 2001; 120: 337). Esta acción también puede ilustrarse in vitro, demostrando la capacidad de la grelina de rata para facilitar contracciones mediadas por nervios excitadores provocadas eléctricamente en tiras de fundus gástrico de roedor, una respuesta imitada por agonistas parciales del receptor 5-HT_4 y que indica una respuesta de "tipo procinético" (Murray et al., British Journal of Pharmacology 2002; 136: 18P). Además, en ratas conscientes, la administración i.c.v. de grelina reduce la secreción de ácido (Sibilia et al, Neuroendocrinology 2002; 75: 92); la administración s.c. no tuvo efecto. Trudel y colegas (American Journal of Physiology 2002; 282: G948) demostraron que la grelina podía invertir la estasis gástrica creada provocando íleo paralítico por medio de una manipulación intestinal. Conjuntamente, todos estos datos indican que la grelina podría actuar como una hormona del sistema digestivo para facilitar tanto la ingesta nutricional como la digestión. Esto está de acuerdo con la propuesta de que la capacidad de la grelina de provocar pequeñas reducciones de la secreción de insulina por el páncreas es coheren-

te con la liberación de grelina en estado de ayuno, cuando sea importante mantener niveles apropiados de azúcares en sangre (véase Muccioli et al., Eur J Pharmacology 2002, 440: 235).

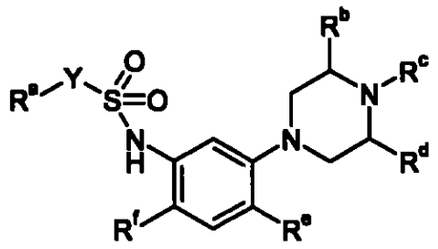
De esta manera, además de en los estados asociados con la caquexia (por ejemplo, como resultado de un cáncer), sarcopenia y/ o las enfermedades crónicas que pueden exacerbarse por una pérdida de masa muscular (por ejemplo, osteoporosis, artritis reumatoide, osteoartritis, edad avanzada), deficiencias de hormona del crecimiento (por ejemplo, cuando están asociadas con afecciones relacionadas con la edad), otros trastornos metabólicos, trastornos en patrones de sueño o de insuficiencia cardiaca congestiva, los agonistas de GHS-R serán tratamientos útiles para aliviar los síntomas asociados con el reflujo gastroesofágico y/o con la dispepsia, con o sin caquexia relacionada con el apetito/metabólica. Los ejemplos de tales estados incluyen la reducción de la ingestión y la estasis gástrica y emesis asociada con el tratamiento de cánceres y otros tratamientos o afecciones que provocan síntomas similares, la gastroparesis asociada con la diabetes y gastroparesis y los síntomas asociados con la dispepsia funcional y la enfermedad de reflujo gastroesofágico. Además, la capacidad de estimular la motilidad intestinal sugiere que los compuestos activos en el receptor de grelina serán tratamientos útiles del íleo paralítico o seudo-obstrucción, y de afecciones asociadas con el estreñimiento, tales como síndrome del intestino irritable con estreñimiento predominante.

La solicitud de patente europea EP1159964 reivindica el uso de compuestos que estimulan la liberación de la hormona del crecimiento como medio para estimular la motilidad del sistema gastrointestinal en un paciente.

El documento WO 95/06637 describe una serie de derivados de piperazina que se dice que poseen actividad antagonista del receptor 5-HT_{1D}. Los documentos WO0236562, WO0132660, WO0005225, WO9942465 y WO9827081 describen derivados de arilpiperazina sulfonamida que, según se reivindica, son antagonistas del receptor 5-HT_6. Los documentos WO0274764, WO0274768, y WO0123374 describen derivados de dimetilpiperazina que, según se reivindica, son antagonistas selectivos del receptor $5HT_{1B}$.

Ahora se ha descubierto una nueva clase de derivados de arilpiperazina sulfonamida que presentan una actividad agonista selectiva en los receptores de secretagogos de la hormona del crecimiento (GHS).

Por lo tanto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

en la que R^a es arilo o heteroarilo;

Y es un enlace sencillo, CH_2, CH_2CH_2, o CH=CH;

R^b es hidrógeno o alquilo C_{1-6};

R^c es hidrógeno o metilo;

R^d es alquilo C_{1-6};

R^e es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, COalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi o ciano; y

R^f es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, COalquiloC_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}, halógeno, hidroxilo, trifluorometilo o ciano.

Los grupos alquilo, ya sea a solas o como parte de otro grupo, pueden ser lineales o ramificados. El término 'halógeno' se utiliza aquí para describir, salvo indicación en contrario, un grupo seleccionado entre flúor, cloro, bromo o yodo.

Los grupos cicloalquilo C_{3-6} adecuados incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término "arilo" como grupo o como parte de un grupo incluye fenilo y naftilo. Cuando se usa en este documento, el término naftilo pretende indicar, a menos que se indique otra cosa, tanto grupos naft-1-ilo como naft-2-ilo.

El término "heteroarilo" pretende significar un anillo aromático monocíclico de 5-6 miembros o un anillo aromático bicíclico de 8-11 miembros condensado que contiene heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre.

Cuando el término heteroarilo representa un grupo de 5 ó 6 miembros, contiene un heteroátomo seleccionado entre O, N o S y opcionalmente puede contener de 1

184
183

a 3 átomos de nitrógeno adicionales. Cuando el heteroarilo representa un grupo de 6 miembros, contiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno.

Cuando el término heteroarilo representa un anillo aromático bicíclico de 8-11 miembros condensado, contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N o S.

Los ejemplos adecuados de tales anillos aromáticos monocíclicos incluyen tienilo, furanilo, pirrolilo, triazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo y piridilo. La expresión "grupo aromático bicíclico de 8-11 miembros condensado" incluye grupos en los que uno de los anillos está parcialmente saturado.

Los ejemplos adecuados de tales anillos aromáticos condensados incluyen anillos heterocíclicos benzocondensados tales como quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, naftiridinilo, indolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo, tienopiridilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzodioxanilo, indolinilo, isoindolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, benzazepinilo o cromanilo.

Los grupos arilo y heteroarilo de acuerdo con las definiciones anteriores incluyen grupos en los que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, y que se seleccionan entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, ciano, nitro, oxo, trifluorometilo, trifluorometoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, pentafluoroetilo C_1, alcoxi C_{1-6}, aril alcoxi C_{1-6}, alquiltio C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}, cicloalquil C_{3-7} alcoxi C_{1-6}, alcanoílo C_{1-6}, alcoxicarbonilo C_{1-6}, alquilsulfonilo C_{1-6}, alquilsulfinilo C_{1-6}, alquilsulfoniloxi C_{1-6}, alquilsulfonil C_{1-6} alquilo C_{1-6}, arilsulfonilo, arilsulfoniloxi, arilsulfonil alquilo C_{1-6}, ariloxi, heteroariloxi, aroílo, aroil alquilo C_{1-6}, aril alcanoílo C_{1-6}, arilo, heteroarilo, heterociclilo, o un grupo $NR^{15}R^{16}$, $CONR^{15}R^{16}$, $SO_2NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}COR^{16}$ o NR^{15} SO_2R^{16} donde R^{15} y R^{16} representan independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7}, arilo, heteroarilo o junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo heterocíclico no aromático de 5 a 7 miembros que opcionalmente puede contener un miembro de anillo adicional seleccionado entre O, S o NH.

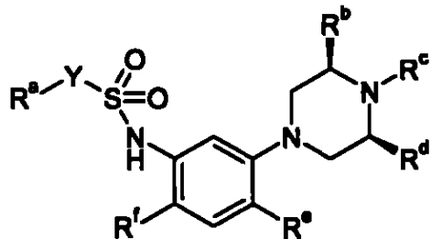
Cuando R^8 está sustituido por grupos arilo o heteroarilo, estos sustituyentes pueden estar sustituidos adicionalmente siempre que los sustituyentes adicionales no sean arilo ni heteroarilo. Los sustituyentes adicionales de tales grupos arilo y heteroarilo pueden seleccionarse, por ejemplo, entre halógeno, ciano, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}

y oxo. Particularmente cloro, ciano, metilo, y oxo. En otro aspecto, los sustituyentes de tales grupos arilo y heteroarilo pueden seleccionarse, por ejemplo, entre flúor, metoxi y metoximetilo

El término "heterociclilo" pretende significar un anillo alifático monocíclico de 4-7 miembros, saturado o parcialmente insaturado, que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre o nitrógeno. Los ejemplos adecuados de tales anillos monocíclicos incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, diazepanilo, azepanilo y tetrahidrofuranilo.

Otro grupo adecuado de compuestos de esta invención, son compuestos de fórmula (IA):

en donde:



(IA)

R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f e Y son como se han definido para la fórmula (I).

Un grupo adecuado de compuestos de fórmula (I) y (IA) tiene:

R^a opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre alquilo C_{1-6}, halógeno, dimetilamino, trifluorometilo, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

Y como un enlace sencillo o CH=CH;

R^b como hidrógeno o metilo;

R^c como hidrógeno;

R^d como metilo;

R^e como H, alcoxi C_{1-6}, ciano, halógeno o trifluorometoxi; y

R^f como H, alcoxi C_{1-6}, ciano, halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} o COalquilo C_{1-6}.

~~186~~
185

Otro grupo adecuado de compuestos de fórmula (I) y (IA) tiene:

R^a opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados entre alquilo C_{1-6}, halógeno, oxo, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

Y como un enlace sencillo o CH=CH;

R^b como metilo;

R^c como hidrógeno o metilo;

R^d como metilo;

R^e como H o alcoxi C_{1-6}; y

R^f como H, alcoxi C_{1-6} o CO alquilo C_{1-6}.

Otro grupo adecuado de compuestos de fórmula (I) o (IA) tiene:

R^a como fenilo, tienilo, benzotiofeno, naftilo, quinolinilo, tienopiridilo, piridilo, oxazolilo, benzoxazolilo, cromeno o benzoxadiazolilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre piridilo opcionalmente sustituido, feniloxi opcionalmente sustituido, cloro, metilo, dimetilamino, tienilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, yodo, pirrolidinilo opcionalmente sustituido, isoxazolilo opcionalmente sustituido, flúor, bromo, oxazolilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, isopropilo, metoxi, furanilo opcionalmente sustituido, benzotiofenilo opcionalmente sustituido, tiazolilo opcionalmente sustituido, trifluorometilo, pirazolilo opcionalmente sustituido, pirazinilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido y feniletoxi opcionalmente sustituido;

Y como un enlace sencillo o CH=CH;

R^b como hidrógeno o metilo;

R^c como hidrógeno;

R^d como metilo;

R^e como hidrógeno, metoxi, ciano, flúor, etoxi o trifluorometoxi; y

R^f como hidrógeno, metoxi, ciano, flúor, etoxi, isopropoxi, hidroxilo, cloro o acetilo.

Otro grupo adecuado de compuestos de fórmula (I) y (IA) tiene:

R^a como fenilo, tienilo, piridinilo, naftilo, quinolinilo, benzotiofenilo o tienopiridinilo opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados entre metilo, clo-

ro, ciano, yodo, oxo, dimetilamino, fenoxi opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, tienilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido o pirrolidinilo opcionalmente sustituido;
Y como un enlace sencillo o CH=CH;
R^b como metilo;
R^c como hidrógeno;
R^d como metilo;
R^e como H o metoxi; y
R^f como H, metoxi o acetilo.

Otro grupo adecuado de compuestos de fórmula (I) y (IA) tiene:
R^a como fenilo, tienilo o naftilo opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados entre cloro, tienilo opcionalmente sustituido, flúor, fenilo opcionalmente sustituido y furanilo opcionalmente sustituido;
Y como un enlace sencillo;
R^b como metilo;
R^c como hidrógeno;
R^d como metilo;
R^e como hidrógeno; y
R^f como metoxi.

Otro grupo adecuado de compuestos de fórmula (I) o (IA) tiene:
R^a como fenilo opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados entre flúor y furanilo opcionalmente sustituido,
Y como un enlace sencillo;
R^b como metilo;
R^c como hidrógeno;
R^d como metilo;
R^e como hidrógeno; y
R^f como metoxi.

Son ejemplos específicos de fórmula (I):

~~188~~
187

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-5-(2-piridinil)-2-tiofenosulfonamida

4-[(3-Cloro-2-cianofenil)oxi]-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]bencenosulfonamida

5-Cloro-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-3-metil-1-benzotiofeno-2-sulfonamida

5-(Dimetilamino)-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-1-naftalenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-1-naftalenosulfonamida

(*E*)-*N*-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2-feniletenosulfonamida

5-Cloro-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-1-benzotiofeno-2-sulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-4-(feniloxi)bencenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-8-quinolinasulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]tieno[2,3-*b*]piridina-2-sulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-4-(2-tienil)bencenosulfonamida

8-Cloro-*N*-[3-[(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-1-naftalenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-5-(2-piridinil)-2-tiofenosulfonamida

4-[(3-Cloro-2-cianofenil)oxi]-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(1*H*-pirazol-1-il)bencenosulfonamida

5-Cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil)-3-metil-1-benzotiofeno-2-sulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(2-tienil)bencenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2-naftalenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-4-(1*H*-pirazol-1-il)bencenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-6-(3-tienil)-2-piridinasulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-5-(6-metil-2-piridinil)-2-tiofenosulfonamida

N-[3-*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-4-yodobencenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)bencenosulfonamida

N-[2-Acetil-5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)fenil]-4-[(3-cloro-2-cianofenil)oxi]bencenosulfonamida

N-[2-Acetil-5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)fenil]-5-(2-piridinil)-2-tiofenosulfonamida

N-[2-Acetil-5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)fenil]-4-(2-tienil)bencenosulfonamida

N-[2-Acetil-5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)fenil]-4-(1*H*-pirazol-1-il)bencenosulfonamida.

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-3,5-dimetil-4-isoxazolsulfonamida

2,3-Dicloro-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]bencenosulfonamida

3,4-Dicloro-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-naftalenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-1-naftalenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(feniloxi)bencenosulfonamida

N-[5-(cis-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-yodobencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-8-quinolinasulfonamida

3,4-Dicloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]bencenosulfonamida

190
189

2,3-Dicloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]bencenosulfonamida

(*E*)-*N*-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-feniletenosulfonamida

N-[4-ciano-3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)fenil]-4-(2-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-5-fluoro-3-metil-1-benzotiofeno-2-sulfonamida

5'-Cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2,2'-bitiofeno-5-sulfonamida

2-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]bencenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-5-(1,3-oxazol-5-il)-2-tiofenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)fenil]-4-(2-tienil)bencenosulfonamida

4-(5-Cloro-2-tienil)-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)fenil]bencenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)fenil]-4-(1H-pirazol-1-il)bencenosulfonamida

5-Cloro-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2-naftalenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-4-bifenilsulfonamida

4-Bromo-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-3-metilbencenosulfonamida

4-Bromo-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-3-fluorobencenosulfonamida

4-Bromo-2-cloro-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]bencenosulfonamida

4-Bromo-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2-fluorobencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-4-(2-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-5-(2-piridinil)-2-tiofenosulfonamida

~~197~~ 190

5-Cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-1-benzotiofeno-2-sulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(1,3-oxazol-5-il)bencenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-4-(1,3-oxazol-5-il)bencenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-7-sulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-4-(1-metiletil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3-{[4-(metiloxi)fenil]oxi}bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-1-benzotiofeno-3-sulfonamida

N-[5-(cis-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-5-(1,3-oxazol-5-il)-2-tiofenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-bifenilsulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)fenil]-1-naftalenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)fenil]-2-naftalenosulfonamida

2,3-Dicloro-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)fenil]bencenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)fenil]-1-benzotiofeno-2-sulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)fenil]-4-(1,3-oxazol-5-il)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-metilfenil]-2-naftalenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-metilfenil]-1-naftalenosulfonamida

8-Cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-1-naftalenosulfonamida

4-Bromo-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2-metilbencenosulfonamida

4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3-metilbencenosulfonamida

5-Bromo-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2-tiofenosulfonamida

192
191

4-Cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-1-naftalenosulfonamida

3-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]bencenosulfonamida

5-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-(metiloxi)bencenosulfonamida

5-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-2-tiofenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-5-(1,2,3-tiadiazol-4-il)-2-tiofenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-cromeno-6-sulfonamida

4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-metilfenil]bencenosulfonamida

4-Bromo-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2-(metiloxi)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]-5-(2-piridinil)-2-tiofenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]-4-bifenilsulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]-4-yodobencenosulfonamida

4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]-2-fluorobencenosulfonamida

4-Bromo-2-cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]bencenosulfonamida

4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]-2-metilbencenosulfonamida

4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]-3-fluorobencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-fluoro-4-(metiloxi)fenil]-4-yodobencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(etiloxi)fenil]-5-(2-piridinil)-2-tiofenosulfonamida

N-{5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-[(metiloxi)metil]fenil}-4-bifenilsulfonamida

193
192

7-Cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2,1,3-benzodiazol-4-sulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(etiloxi)fenil]-4-yodobencenosulfonamida

4-(5-Cloro-2-tienil)-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]bencenosulfonamida

4-(5-Cloro-2-tienil)-*N*-[2-ciano-5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)fenil]bencenosulfonamida

N-[2-ciano-5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)fenil]-4-(2-tienil)bencenosulfonamida

4-(5-Cloro-2-tienil)-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-fluoro-2-(metiloxi)fenil]bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(etiloxi)fenil]-4-yodobencenosulfonamida

N-{5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-[(1-metiletil)oxi]fenil}-4-yodobencenosulfonamida

4-Bromo-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]bencenosulfonamida

4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-metilbencenosulfonamida

4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-fluorobencenosulfonamida

4-Bromo-2-cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]bencenosulfonamida

4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3-fluorobencenosulfonamida

4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(4-metil-2-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-metil-4-(4-metil-2-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(2-furanil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-fluoro-4-(4-metil-2-tienil)bencenosulfonamida

3'-Cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-bifenilsulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-fluoro-4-(2-furanil)bencenosulfonamida

2-Cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(4-metil-2-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3-fluoro-4-(2-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3-fluoro-4-(4-metil-2-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3-fluoro-4-(3-furanil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3'-[(metiloxi)metil]-4-bifenilsulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(3-furanil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(3-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-hidroxifenil]-5-(2-piridinil)-2-tiofenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)bencenosulfonamida

5-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-tiofenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-5-{3-[(metiloxi)metil]fenil}-2-tiofenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-5-(2-fluorofenil)-2-tiofenosulfonamida

5-Cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-naftalenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(6-metil-2-piridinil)bencenosulfonamida

195
194

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-5-(6-metil-2-piridinil)-2-tiofenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-4-(6-metil-2-piridinil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(3-piridinil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2,2'-bitiofeno-5-sulfonamida

N-[5-(cis-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3-(2-tienil)bencenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-4-(3-tienil)bencenosulfonamida

4-(1-Benzotien-3-il)-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]bencenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2,3'-bitiofeno-5-sulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-5-fenil-2-tiofenosulfonamida

5-(1-Benzotien-3-il)-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-tiofenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-5-[4-(metiloxi)-3-piridinil]-2-tiofenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2,2'-bitiofeno-5-sulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2'-(etiloxi)-4-bifenilsulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-4'-fluoro-2'-metil-4-bifenilsulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2'-fluoro-4-bifenilsulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2,3'-bitiofeno-5-sulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2-metil-4-(2-tienil)bencenosulfonamida

196
195

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2-metil-4-(6-metil-2-piridinil)bencenosulfonamida

3'-Cloro-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-4'-fluoro-4-bifenilsulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-3',5'-difluoro-4-bifenilsulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-3'-fluoro-4-bifenilsulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-3',4'-difluoro-4-bifenilsulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2',6'-dimetil-4-bifenilsulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-4'-fluoro-4-bifenilsulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-4'-metil-4-bifenilsulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2',3'-difluoro-4-bifenilsulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-3'-metil-4-bifenilsulfonamida

2'-Cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-bifenilsulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-metil-4-(2-tienil)bencenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-3'-[(metiloxi)metil]-4-bifenilsulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-fluoro-4-(2-tienil)bencenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2-metil-4-(4-metil-2-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(cis-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(5-metil-2-tienil)bencenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-3-fluoro-4-(2-tienil)bencenosulfonamida

197
196

2-Cloro-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-4-(4-metil-2-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(4-metil-3-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(3-furanil)-2-metilbencenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-4-(3-furanil)-2-metilbencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-fluoro-4-(3-furanil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-fluoro-4-(6-metil-2-piridinil)bencenosulfonamida

2-Cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(6-metil-2-piridinil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-fluoro-4-(3-tienil)bencenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-3-metil-4-(2-tienil)bencenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2-fluoro-4-(2-tienil)bencenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2-fluoro-4-(6-metil-2-piridinil)bencenosulfonamida

2-Cloro-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-4-(6-metil-2-piridinil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-metilfenil]-4-(2-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-metilfenil]-4-(4-metil-2-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3-metil-4-(2-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3-metil-4-(4-metil-2-tienil)bencenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-4-(4-metil-2-tienil)bencenosulfonamida

~~148~~
197

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-metil-4-(6-metil-2-piridinil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3-metil-4-(3-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(2-furanil)-2-metilbencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-(metiloxi)-5-(4-metil-2-tienil)bencenosulfonamida

2-Cloro-N-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(2-tienil)bencenosulfonamida

2-Cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(3-furanil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(3-furanil)-3-metilbencenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-4-(3-furanil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2'-fluoro-4-bifenilsulfonamida

3'-Cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4'-fluoro-4-bifenilsulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2',3'-difluoro-4-bifenilsulfonamida

5'-Cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2'-(metiloxi)-4-bifenilsulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3'-metil-4-bifenilsulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3-fluoro-4-(6-metil-2-piridinil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-5-(2-fluorofenil)-4-metil-2-tiofenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-5-(6-metil-2-piridinil)-2-tiofenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-5-{3-[(metiloxi)metil]fenil}-2-tiofenosulfonamida

199
198

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(etiloxi)fenil]-4-(2-tienil)bencenosulfonamida

N-{5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-[(1-metiletil)oxi]fenil}-4-(2-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-5-fenil-2-tiofenosulfonamida

5-(2,4-Difluorofenil)-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-tiofenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-5-[2-(etiloxi)fenil]-2-tiofenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4'-metil-2,2'-bitiofeno-5-sulfonamida

5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-tiofenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-5-(2-metilfenil)-2-tiofenosulfonamida

5-(2,6-Dimetilfenil)-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-tiofenosulfonamida

5-[5-Cloro-2-(metiloxi)fenil]-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-tiofenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-5-(3-metilfenil)-2-tiofenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-5-(4-fluorofenil)-2-tiofenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-tiofenosulfonamida

5-(2-Clorofenil)-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-tiofenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-5-(3-fluorofenil)-2-tiofenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-5-(4-metilfenil)-2-tiofenosulfonamida

5-(3-Clorofenil)-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-tiofenosulfonamida

206

199

5-(2,4-Difluorofenil)-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2-tiofenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-5-[2-(etiloxi)fenil]-2-tiofenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-4'-metil-2,2'-bitiofeno-5-sulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-5-{3-[(metiloxi)metil]fenil}-2-tiofenosulfonamida

5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2-tiofenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-5-(2-metilfenil)-2-tiofenosulfonamida

5-(2,6-Dimetilfenil)-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2-tiofenosulfonamida

5-[5-Cloro-2-(metiloxi)fenil]-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2-tiofenosulfonamida

5-(3,5-Difluorofenil)-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2-tiofenosulfonamida

5-(4-Clorofenil)-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2-tiofenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-5-(2-fluorofenil)-2-tiofenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-5-(3-metilfenil)-2-tiofenosulfonamida

5-(2,3-Difluorofenil)-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2-tiofenosulfonamida

5-(2-Clorofenil)-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2-tiofenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-5-(3-fluorofenil)-2-tiofenosulfonamida

5-(3-Clorofenil)-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2-tiofenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]-4-(2-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]-4-(3-furanil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]-2-fluoro-4-(2-tienil)bencenosulfonamida

2-Cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]-4-(2-tienil)bencenosulfonamida

2-Cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]-4-(3-furanil)bencenosulfonamida

N-[5-(cis-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]-2-metil-4-(2-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]-4-(3-furanil)-2-metilbencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]-3-fluoro-4-(2-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]-3-fluoro-4-(3-furanil)bencenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2-(metiloxi)-4-(2-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-fluoro-4-(metiloxi)fenil]-4-(2-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-5-(3-furanil)-2-tiofenosulfonamida

5-(2,3-Difluorofenil)-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-tiofenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-5'-metil-2,2'-bitiofeno-5-sulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-5-(3-furanil)-2-tiofenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-5'-metil-2,2'-bitiofeno-5-sulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2,4-bis(metiloxi)fenil]-4-(2-tienil)bencenosulfonamida

N-{3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-4-(2-tienil)bencenosulfonamida

N-{3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-5-(2-piridinil)-2-tiofenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(5-metil-2-furanil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3-fluoro-4-(5-metil-2-furanil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-5-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-2-tiofenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-7-sulfonamida

4-Bromo-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)fenil]-2-(metiloxi)bencenosulfonamida

N-[2-Cloro-5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)fenil]-5-(2-piridinil)-2-tiofenosulfonamida

4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-1-naftalenosulfonamida

5-(5-Cloro-1,2,4-tiadiazol-3-il)-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-tiofenosulfonamida

2-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida

4-Bromo-2,6-dicloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]bencenosulfonamida

2,6-Dicloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]bencenosulfonamida

2,4-Dibromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]bencenosulfonamida

2,4-Dicloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-5-metilbencenosulfonamida

4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]-2-(metiloxi)bencenosulfonamida

4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]-3-metilbencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]-2-(metiloxi)-4-(2-tienil)bencenosulfonamida

203
202

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]-4-(3-furanil)-2-(metiloxi)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]-2-(metiloxi)-4-(4-metil-2-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]-4-(4-metil-2-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]-2-metil-4-(4-metil-2-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]-3-metil-4-(4-metil-2-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(1,3-tiazol-2-il)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(1-metil-1H-pirrol-2-il)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(2-pirazinil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(2-pirimidinil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-6-(2-furanil)-3-piridinasulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-6-(2-tienil)-3-piridinasulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-6-(5-metil-2-furanil)-3-piridinasulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-6-(4-metil-2-tienil)-3-piridinasulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-5-(5-metil-2-furanil)-2-piridinasulfonamida

N-[2-(Metiloxi)-5-(*cis*-3,4,5-trimetil-1-piperazinil)fenil]-4-(2-tienil)bencenosulfonamida

2-Cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(3-tienil)bencenosulfonamida

2-Cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(5-metil-2-tienil)bencenosulfonamida

204
203

N-[5-(cis-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3-(2-furanil)bencenosulfonamida

N-[5-(cis-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3-(3-furanil)bencenosulfonamida

N-[5-(cis-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3-(4-metil-2-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(cis-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3-metil-4-(5-metil-2-tienil)bencenosulfonamida

N-[3-(cis-3,5-Dimetil-1-piperazinil)fenil]-2-(metiloxi)-4-(4-metil-2-tienil)bencenosulfonamida

N-[3-(cis-3,5-Dimetil-1-piperazinil)fenil]-4-(2-furanil)-2-(metiloxi)bencenosulfonamida

N-[3-(cis-3,5-Dimetil-1-piperazinil)fenil]-2-(metiloxi)-4-(2-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(cis-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-metil-4-(3-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-fluoro-4-(5-metil-2-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2,5-difluoro-4-(4-metil-2-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-metil-4-(5-metil-2-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3-fluoro-4-(3-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3-fluoro-4-(5-metil-2-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2,5-difluoro-4-(2-furanil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-5-(3-piridinil)-2-tiofenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2'-metil-4-bifenilsulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-5-(4-fluorofenil)-2-tiofenosulfonamida

~~205~~ 204

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2',4'-difluoro-4-bifenilsulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3',4'-difluoro-4-bifenilsulfonamida

N-[2-Cloro-5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)fenil]-4-(2-furanil)bencenosulfonamida

N-[2-Cloro-5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)fenil]-5-(2-fluorofenil)-2-tiofenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3-fluoro-4-(5-metil-3-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-fluoro-4-(5-metil-3-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(5-metil-3-tienil)bencenosulfonamida

2-Cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(5-metil-3-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-7-(2-furanil)-2,1,3-benzodiazol-4-sulfonamida

2-Cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(5-metil-2-furanil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3-fluoro-4-(2-furanil)bencenosulfonamida

2-Cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(2-furanil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-fluoro-4-(5-metil-2-furanil)bencenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(etiloxi)fenil]-4-(2-tienil)bencenosulfonamida

N-{2-(Metiloxi)-5-[(*3S*)-3-metil-1-piperazinil]fenil}-4-(2-tienil)bencenosulfonamida

N-{2-(Metiloxi)-5-[(*3R*)-3-metil-1-piperazinil]fenil}-4-(2-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-hidroxifenil]-4-(5-metil-2-furanil)bencenosulfonamida

206
205

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-hidroxifenil]-4-(2-furanil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-hidroxifenil]-3-fluoro-4-(5-metil-2-furanil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-hidroxifenil]-5-(2-fluorofenil)-2-tiofenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-[(fenilmetil)oxi]bencenosulfonamida

Los derivados farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster o sal de tal éster de un compuesto de fórmula (I) que, tras la administración al receptor, puede proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de fórmula (I) o un metabolito activo o resto del mismo.

Los compuestos de fórmula (I) pueden formar sales de adición de ácido de ellos mismos. Se apreciará que para su uso en medicina, las sales de los compuestos de fórmula (I) deben ser farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas serán evidentes para los especialistas en la técnica e incluyen las descritas en J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19, tales como las sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, p.ej. ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico o fosfórico; y ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido succínico, maleico, acético, fumárico, cítrico, tartárico, benzoico, p-toluenosulfónico, metanosulfónico, salicílico, láctico, mandélico o naftalenosulfónico.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar en forma cristalina o no cristalina, y, si se obtienen en forma cristalina, opcionalmente pueden estar hidratados o solvatados. Esta invención incluye dentro de su alcance los hidratos estequiométricos así como compuestos que contienen cantidades variables de agua.

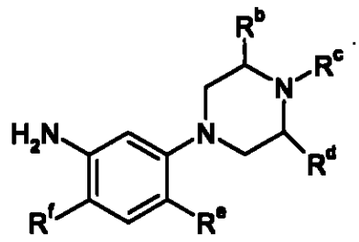
Ciertos compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas estereoisoméricas (p.ej., diastereómeros y enantiómeros) y la invención se extiende a cada una de estas formas estereoisoméricas y a sus mezclas, incluidos los racematos. Las diferentes formas estereoisoméricas se pueden separar entre sí por los métodos habituales, o puede obtenerse cualquier isómero dado por síntesis estereoespecífica o asimétrica. La invención también se extiende a cualesquier formas tautoméricas y sus mezclas.

La presente invención también incluye compuestos marcados con isótopos, que son idénticos a los mencionados en las fórmulas (I) y (IA), con la excepción de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor yodo y cloro, tales como ^{3}H, ^{11}C, ^{14}C, ^{18}F, ^{35}S, ^{123}I y ^{125}I.

Dentro del alcance de la presente invención se encuentran compuestos de la presente invención y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos. Los compuestos marcados con isótopos de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radioactivos tales como ^{3}H o ^{14}C son útiles en ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Se prefieren particularmente los isótopos tritio, es decir ^{3}H, y carbono-14, es decir, ^{14}C, por su facilidad de preparación y detectabilidad. Los isótopos ^{11}C y ^{18}F son particularmente útiles en PET (tomografía de emisión de positrones), y los isótopos ^{125}I son particularmente útiles en SPECT (tomografía computerizada de emisión de un solo fotón), todos útiles en la formación de imágenes del cerebro. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir ^{2}H, puede producir ciertas ventajas terapéuticas debidas a una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo una mayor vida media *in vivo* o menores requisitos de dosificación y, por lo tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados con isótopos de fórmula I de esta invención pueden prepararse generalmente realizando los procedimientos descritos en los Esquemas y/o Ejemplos presentados más adelante, sustituyendo un reactivo no marcado con isótopos por un reactivo marcado con isótopos y fácilmente adquirible.

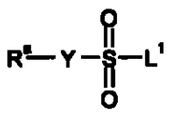
Los compuestos de la invención pueden prepararse usando procedimientos análogos a los conocidos en la técnica. Sin embargo, la presente invención también proporciona procesos para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende:

Proceso (a) El acoplamiento de un compuesto de fórmula (II)



(II)

en la que R^b, R^c, R^d, R^e y R^f son como se han definido en la fórmula (I) o derivados protegidos del mismo, con un compuesto de fórmula (III) en la que R^a y Y son como se han definido en la fórmula (I) y L^1 es un grupo saliente adecuado, tal como un grupo halógeno adecuado (por ejemplo, cloro) o un grupo pentafluorofeniloxi.



(III)

El proceso (a) típicamente comprende el uso de una base, tal como piridina. El proceso (a) puede comprender el uso de una base, tal como piridina, en un disolvente apropiado tal como diclorometano. Como alternativa, el proceso (a) puede comprender el uso de una base con un soporte sólido, tal como resina de morfolinometil-poliestireno HL en un disolvente apropiado tal como diclorometano.

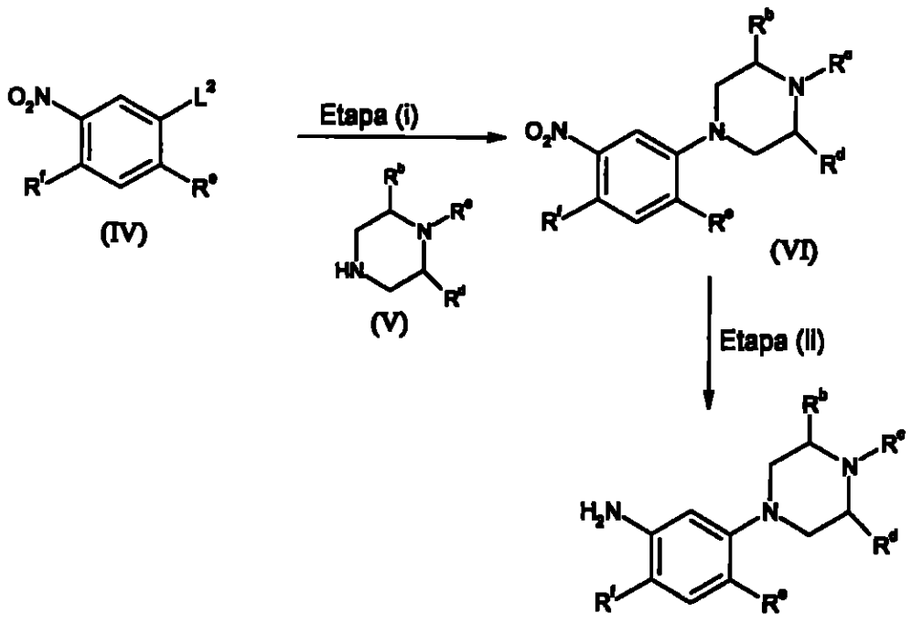
Los compuestos de fórmula (III) están disponibles en el mercado o pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos o métodos análogos a métodos conocidos.

O Proceso (b) Interconversión de compuestos de fórmula (I) en otros compuestos de fórmula (I).

El Proceso (b) puede realizarse usando procedimientos de interconversión convencionales tales como epimerización, oxidación, reducción, hidrogenación, alquilación, desalquilación, sustitución aromática nucleófila o electrófila, hidrólisis de éster, formación de enlaces amida o reacciones de acoplamiento mediadas por metales

de transición. Los ejemplos de reacciones de acoplamiento mediadas por metales de transición útiles como procedimientos de interconversión incluyen las siguientes: reacciones de acoplamiento catalizadas con paladio entre electrófilos orgánicos, tales como haluros de arilo, y reactivos organometálicos, por ejemplo, estannanos (reacciones de acoplamiento cruzado de Stille) u otros reactivos adecuados, por ejemplo, ácidos borónicos (reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki); reacciones de amination y amidación catalizadas por paladio entre electrófilos orgánicos, tales como haluros de arilo, y nucleófilos, tales como aminas y amidas; reacciones de amidación catalizadas por cobre entre electrófilos orgánicos (tales como haluros de arilo) y nucleófilos tales como amidas; y reacciones de acoplamiento mediadas por cobre entre fenoles y ácidos borónicos.

Los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema:



(II)

en donde R^b, R^c, R^d, R^e y R^f son como se han definido anteriormente, L^2 es un grupo saliente adecuado, tal como halógeno (por ejemplo, bromo).

Cuando el grupo saliente L^2 es un átomo de halógeno (por ejemplo, bromo o cloro), la etapa (i) típicamente comprende el tratamiento de un compuesto de fórmula

210
209

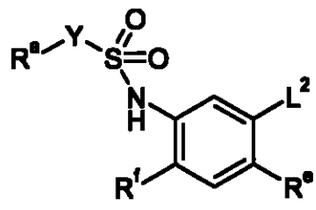
(IV) con una piperazina de fórmula (V) con un catalizador de metal de transición tal como una sal de paladio (por ejemplo, acetato de paladio (II)), en combinación con un ligando adecuado, tal como BINAP (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo), en presencia de una base tal como carbonato de cesio, en un disolvente apropiado tal como dioxano a una temperatura apropiada tal como a la temperatura de reflujo.

La etapa (i) también puede comprender la reacción de un compuesto de fórmula (IV) con una piperazina de fórmula (V) en un disolvente apropiado tal como 1-metil-2-pirrolidinona, a una temperatura apropiada tal como 160°C (por ejemplo, en un reactor de microondas).

La etapa (ii) comprende la reducción del grupo nitro en un compuesto de fórmula (VI) para dar una anilina de fórmula (II). La etapa (ii) típicamente puede realizarse en condiciones de hidrogenación catalizada con metal de transición, por ejemplo, en una atmósfera de hidrógeno empleando un catalizador adecuado, tal como paladio sobre carbón, en un disolvente adecuado tal como etanol, o usando hierro y cloruro amónico acuoso en un disolvente apropiado tal como metanol a una temperatura apropiada (por ejemplo, la temperatura de reflujo).

Los compuestos de fórmula (IV) y (V) están disponibles en el mercado o pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos o por analogía con métodos conocidos.

O Proceso (c) reacción de un compuesto de fórmula (VII)



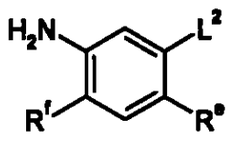
(VII)

en la que R^a, R^e, R^f e Y son como se han definido anteriormente, L^2 es un grupo saliente adecuado, tal como halógeno (por ejemplo, yodo, bromo o cloro), con una piperazina de fórmula (V) para dar un compuesto de fórmula (I).

El Proceso (c) típicamente puede realizarse con un catalizador de metal de transición tal como una sal de paladio (por ejemplo, tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0)) en combinación con un ligando adecuado (por ejemplo, 2-diciclohexilfosfino-2'-(*N*,*N*-dimetilamino)bifenilo) en presencia de una base tal como *terc*-butóxido sódico en un disolvente apropiado tal como dioxano, a una temperatura apropiada tal como la temperatura de reflujo. La reacción también puede realizarse en un reactor de microondas en un disolvente apropiado tal como dioxano a una temperatura apropiada tal como 125°C.

Los compuestos de fórmula (VII) pueden interconvertirse en otros compuestos de fórmula (VII).

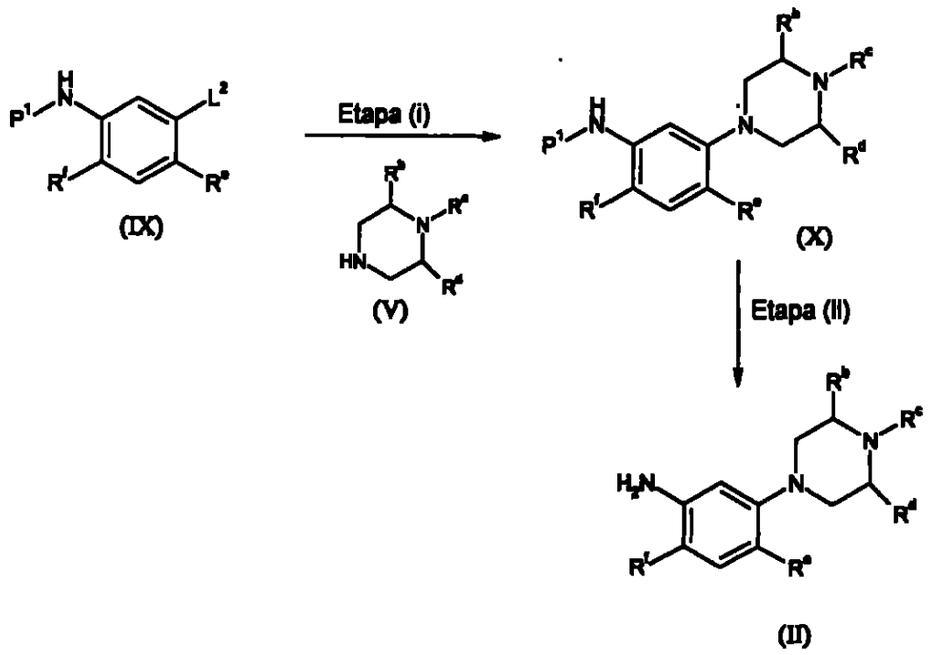
Los compuestos de fórmula (VII) pueden prepararse a partir de una anilina de fórmula (VIII) y un compuesto de fórmula (III) de una manera análoga a la descrita en el proceso (a)



(VIII)

Las anilinas de fórmula (VIII) están disponibles en el mercado o pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos o análogos a métodos conocidos. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (VIII) pueden prepararse por reducción de un compuesto nitro de fórmula (IV) usando hierro y cloruro de amonio acuoso a una temperatura apropiada tal como la temperatura de reflujo.

Los compuestos de fórmula (II) también pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema:



(IX) (V) (X) (II)

en donde R^b, R^c, R^d, R^e y R^f son como se han definido anteriormente, L^2 es un grupo saliente adecuado, tal como halógeno (por ejemplo, yodo, bromo o cloro) y P^1 representa un grupo protector adecuado, tal como acetilo.

La etapa (i) típicamente comprende el tratamiento de un compuesto de fórmula (IX) con una piperazina de fórmula (V) con un catalizador de metal de transición tal como una sal de paladio (por ejemplo, tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0)), en combinación con un ligando adecuado, tal como 2-diciclohexilfosfino-2'-(*N*,*N*-dimetilamino)bifenilo, en presencia de una base tal como *terc*-butóxido sódico, en un disolvente apropiado tal como dioxano, a una temperatura apropiada tal como la temperatura de reflujo.

La etapa (ii) es una reacción de desprotección para proporcionar un compuesto de fórmula (II). La etapa (ii) puede realizarse en condiciones ácidas, por ejemplo usando ácido clorhídrico en un disolvente adecuado tal como etanol a una temperatura apropiada tal como la temperatura de reflujo.

2+3
212

Los especialistas en la técnica apreciarán que puede ser necesario proteger ciertos grupos. Los grupos protectores y los métodos adecuados para su unión y eliminación son convencionales en la técnica de la química orgánica, tales como los descritos en T.W. Greene 'Protective Groups in Organic Synthesis' (J. Wiley y Son, 1991). Por ejemplo, los grupos protectores para el grupo piperazina incluyen t-butiloxicarbonilo, benzoílo, trifluoroacetilo, benciloxicarbonilo, 2',2',2'-tricloroetoxicarbonilo y metilo, pudiendo retirarse este último con cloroformiato de 1-cloroetilo de acuerdo con procedimientos convencionales.

Se ha descubierto que los compuestos de fórmula (I) son agonistas de GHS-R en los ensayos GTPγS y FLIPR (lector de placas fluorimétrico de imágenes luminosas) descrito en este documento.

Por lo tanto, los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables tienen utilidad en el tratamiento de afecciones o trastornos que están mediados por compuestos que actúan en los receptores de secretagogos de la hormona del crecimiento (GHS). En particular, los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables tienen utilidad en el tratamiento de la caquexia, sarcopenia, osteoporosis, artritis reumatoide, osteoartritis, debilidad asociada con el envejecimiento, deficiencia de hormona del crecimiento, trastornos metabólicos, trastornos del sueño o insuficiencia cardiaca congestiva. Los compuestos de la invención serán tratamientos útiles para aliviar los síntomas asociados con el reflujo gastroesofágico y/o con la dispepsia, con o sin caquexia relacionada con el apetito/metabólica, y para el tratamiento del íleo paralítico o seudo-obstrucción y de afecciones asociadas con el estreñimiento, tales como el síndrome del intestino irritable con estreñimiento predominante.

Debe entenderse que "tratamiento", como se usa en este documento, incluye tanto la profilaxis como el alivio de síntomas establecidos.

De esta manera, la invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como una sustancia terapéutica, en particular, en el tratamiento de las afecciones/trastornos que pueden mediarse por los receptores de GHS. En particular, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso como una sustancia terapéutica en el tratamiento de la caquexia, sarcopenia, osteoporo-

sis, artritis reumatoide, osteoartritis, debilidad asociada con el envejecimiento, deficiencia de hormona del crecimiento, trastornos metabólicos, trastornos del sueño o insuficiencia cardiaca congestiva, en el alivio de los síntomas asociados con el reflujo gastroesofágico y/o con la dispepsia, con o sin caquexia relacionada con el apetito/metabólica, en el tratamiento del íleo paralítico o seudo-obstrucción, y de afecciones asociadas con el estreñimiento, tal como síndrome del intestino irritable con estreñimiento predominante. Debe entenderse que los compuestos de fórmula (I) también pueden usarse en combinación con otras sustancias terapéuticas.

La invención además proporciona un método de tratamiento de afecciones o trastornos en mamíferos, incluyendo seres humanos, que pueden estar mediados por los receptores de GHS, que comprende administrar al individuo que padece la afección o el trastorno una cantidad terapéuticamente segura y eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de las afecciones o trastornos mediados por los receptores de GHS.

Para utilizar los compuestos de fórmula (I) en terapia, normalmente se formularán en una composición farmacéutica de acuerdo con las prácticas farmacéuticas clásicas. La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso para preparar una composición farmacéutica, comprendiendo el proceso mezclar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Una composición farmacéutica de la invención, que se puede preparar por mezcla, adecuadamente a temperatura ambiente y presión atmosférica, normalmente se destina a administración oral, parenteral o rectal y, para ello, pueden estar en forma de comprimidos, cápsulas, preparaciones líquidas orales, polvos, gránulos, pastillas para chupar, polvos reconstituibles, soluciones o suspensiones inyectables o infundibles o supositorios. Generalmente se prefieren las composiciones administrables por vía oral.

215
214

Los comprimidos y cápsulas para administración oral pueden estar en forma de unidades de dosificación y pueden contener excipientes convencionales, tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropil metilcelulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o hidrógeno fosfato cálcico); lubricantes para fabricar comprimidos (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o almidón glicolato sódico); y agentes humectantes adecuados (por ejemplo, lauril sulfato sódico). Los comprimidos se pueden revestir de acuerdo con métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica clásica.

Las preparaciones líquidas orales pueden estar, por ejemplo, en forma de suspensiones, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires acuosos u oleosos, o pueden estar en forma de un producto seco para reconstituirlo con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Estas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas hidrogenadas comestibles), agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o goma arábiga), vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles, por ejemplo, aceite de almendras, ésteres oleosos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados), conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico), y, si se desea, aromatizantes o colorantes convencionales, sales tampón y agentes edulcorantes cuando sea apropiado. Las preparaciones para administración oral pueden formularse convenientemente para proporcionar la liberación controlada del compuesto activo.

Para administración parenteral, se preparan formas de dosificación unitaria fluidas utilizando un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un vehículo estéril. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o envases de múltiples dosis, utilizando un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo estéril, opcionalmente con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para reconstituirse con un vehículo adecuado, p.ej. agua estéril apirogénica, antes de su uso. El compuesto, dependiendo del vehículo y de la concentración utilizada, bien puede suspenderse o disolverse en el

vehículo. En la preparación de soluciones, el compuesto se puede disolver para inyección y esterilizar por filtración antes de cargarlo en un vial o ampolla adecuado y sellarlo. Ventajosamente, en el vehículo se disuelven coadyuvantes tales como un anestésico local, conservantes y agentes tamponantes. Para intensificar la estabilidad, la composición se puede congelar después de cargarla en el vial y el agua se puede separar a vacío. Las suspensiones parenterales se preparan esencialmente de la misma manera, excepto que el compuesto se suspende en el vehículo en lugar de disolverlo, y la esterilización no puede efectuarse por filtración. El compuesto se puede esterilizar por exposición a óxido de etileno antes de suspenderlo en un vehículo estéril. Ventajosamente, se incluye un tensioactivo o agente humectante en la composición para facilitar la distribución uniforme del compuesto.

Pueden formularse lociones con una base acuosa u oleosa y, en general, también contendrán uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes o agentes colorantes.Pueden formularse gotas con una base acuosa o no acuosa que también comprende uno o más agentes dispersantes, agentes estabilizantes, agentes solubilizantes o agentes de suspensión. También pueden contener un conservante.

Los compuestos de la invención también pueden formularse en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Los compuestos de la invención también pueden formularse como preparaciones de depósito. Estas formulaciones de actuación prolongada pueden administrarse por implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. De esta manera, por ejemplo, los compuestos de la invención pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados poco solubles, por ejemplo, como una sal poco soluble.

Para la administración intranasal, los compuestos de la invención pueden formularse como soluciones para administración por medio de un dispositivo de dosis medidas o de dosis unitarias o, como alternativa, como una mezcla en polvo con un vehículo adecuado para administración usando un dispositivo de liberación adecuado. De esta manera, los compuestos de fórmula (I) pueden formularse para administración oral, bucal, parenteral, tópica (incluyendo oftálmica y nasal), de depósito o rectal o en

una forma adecuada para administración por inhalación o insuflación (a través de la boca o de la nariz).

Los compuestos de la invención pueden formularse para administración tópica en forma de pomadas, cremas, geles, lociones, supositorios vaginales, aerosoles o gotas (por ejemplo, gotas oculares, para los oídos o nasales). Pueden formularse pomadas y cremas, por ejemplo, con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Las pomadas para administración en el ojo pueden fabricarse de una manera estéril usando componentes esterilizados.

La composición puede contener de 0,1% a 99% en peso, preferiblemente de 10 a 60% en peso, del material activo, dependiendo del método de administración. La dosis del compuesto que se usa en el tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente variará de la manera habitual dependiendo de la gravedad de los trastornos, del peso del paciente y de otros factores similares. Sin embargo, como pauta general, pueden ser dosis unitarias adecuadas de 0,05 a 1000 mg, más convenientemente de 1,0 a 200 mg, y estas dosis pueden administrarse más de una vez al día, por ejemplo, dos o tres veces al día. Dicha terapia puede prolongarse durante varias semanas o varios meses.

Cuando un compuesto (de la invención) se administra en el intervalo de dosificación mencionado anteriormente, no están indicados ni se esperan efectos toxicológicos.

Todas las publicaciones, incluyendo, aunque sin limitarse a ello, las patentes y solicitudes de patentes mencionadas en esta memoria, se incorporan en el presente documento como referencia como si se indicara específica e individualmente que cada publicación individual se incorpora en el presente documento como referencia como si se hubiera expuesto en su totalidad.

Las siguientes Descripciones y Ejemplos ilustran la preparación de compuestos farmacológicamente activos de la invención. Cada Ejemplo se caracterizó como la base libre o la sal hidrocloruro u, ocasionalmente, como la sal de ácido fórmico, directamente por HPLC autopreparativa dirigida a masas. Las sales hidrocloruro se prepararon disolviendo el material puro en diclorometano o metanol y acidificando con HCl etéreo.

218
217

Cuando se indica en la sección experimental, el calentamiento por microondas se realizó en instrumentos Biotage Initiator 60 o Personal Chemistry Optimiser. Estos instrumentos permitieron el control de la temperatura hasta 250°C y permitieron presiones de hasta 20 bares con radiación por microondas de hasta 300W a 2,45GHz.

Condiciones, hardware y software usados para el Sistema de Autopurificación Dirigido a Masas

Hardware
Módulo de Gradiente Binario Waters 2525
Bomba de Preparación Waters 515
Módulo de Control de Bomba Waters
Colector de Inyección Waters 2767
Conductor de Fluidos de la Columna Waters
Detector de Serie de Fotodiodos Waters 2996
Espectrómetro de Masas Waters ZQ
Colector de fracciones Gilson 202
Colector de residuos Gilson Aspec

Software
Waters Masslynx versión 4 SP2

Columna:
Las columnas usadas son Waters Atlantis, cuyas dimensiones son 19 mm x 100 mm (escala pequeña) y 30 mm x 100 mm (escala grande). El tamaño de partículas de la fase estacionaria es de 5 µm.

Disolventes
A: Disolvente acuoso = Agua + ácido fórmico al 0,1%
B: Disolvente orgánico = Acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1%
Disolvente de preparación = Metanol : agua 80:20
Disolvente de aclarado de agujas = Metanol

Métodos
Se usan cuatro métodos dependiendo del tiempo de retención analítico del compuesto de interés. Todos tienen un tiempo de ejecución de 13,5-minutos, que comprende un gradiente de 10 minutos seguido de un lavado abundante de la columna de 13,5 minutos y una etapa de re-equilibrado.

Escala Grande/Pequeña 1,0-1,5 = 5-30% B
Escala Grande/Pequeña 1,5-2,2 = 15-55% B
Escala Grande/Pequeña 2,2-2,9 = 30-85% B
Escala Grande/Pequeña 2,9-3,6 = 50-99% B
Escala Grande/Pequeña 3,6-5,0 = 80-99% B (en 6 minutos)

219
218

Caudal
Todos los métodos anteriores tienen un caudal de 20 ml/min (Escala Pequeña) o de 40 ml/min (Escala Grande)

Condiciones, hardware y software para Sistemas de LCMS Analíticos
Hardware
Bomba de gradiente Agilent 1100
Automuestreador Agilent 1100
Detector Agilent 1100 DAD
Desgasificador Agilent 1100
Estufa Agilent 1100
Controlador Agilent 1100
Espectrómetro de Masas Waters ZQ
Sedere Sedex 55, Sedere Sedex 85 o Polymer Labs PL-ELS-2100

Software
Waters Masslynx versión 4.0 SP2

Columna:
La columna usada es una Waters Atlantis, cuyas dimensiones son 4,6 mm x 50 mm. El tamaño de partículas de la fase estacionaria es de 3 µm.

Disolventes
A: Disolvente acuoso = Agua + ácido fórmico al 0,05%
B: Disolvente orgánico = Acetonitrilo + ácido fórmico al 0,05%

Método
El método genérico usado tiene un tiempo de ejecución de 5 minutos.

Tiempo/min	%B
0	3
0.1	3
4	97
4.8	97
4.9	3
5.0	3

Caudal
El método anterior tiene un caudal de 3 ml/min

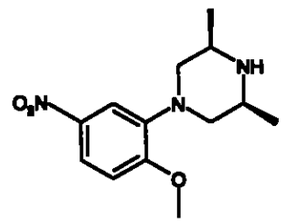
Condiciones usadas para la RMN
Hardware
Bruker 400 MHz Ultrashield
Automuestreador Bruker B-ACS60
Consola Bruker Advance 400
Bruker DPX250
Bruker AVANCE 500

Bruker DRX600
Software
Interfase del usuario - RMN Kiosk
Software de control - XWin RMN versión 3.0

Ejemplos

Descripción 1

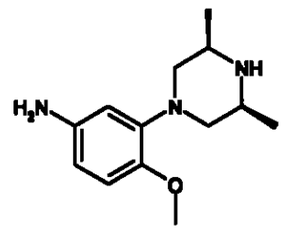
***cis*-3,5-Dimetil-1-[2-(metiloxi)-5-nitrofenil]piperazina (D1)**



Se agitaron carbonato de cesio (9,77 g, 30 mmol), acetato de paladio (II) (448 mg, 2 mmol) y *rac*-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (1,87 g, 3 mmol) en una atmósfera inerte en tetrahidrofurano (40 ml) durante 30 minutos. Se añadieron 2-bromo-4-nitroanisol (4,64 g, 20 mmol) y *cis*-2,6-dimetilpiperazina (6,85 g, 60 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con ácido clorhídrico 2 N (x3). El extracto acuoso se agitó con acetato de etilo y carbón activado y se filtró a través de celite. El componente acuoso del filtrado se separó y el pH de la solución se ajustó a pH 7 con solución de hidróxido potásico al 50% y la solución se evaporó al vacío hasta que se obtuvo un pequeño volumen. El residuo se basificó a pH 10 con solución de hidróxido potásico al 50% y se extrajo con diclorometano (x3). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío produciendo el producto del título (D1). EM (ES+) m/e 266 $[M+H]^+$.

Descripción 2

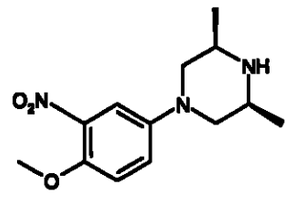
3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)anilina (D2)



Se disolvieron *cis*-3,5-dimetil-1-[2-(metiloxi)-5-nitrofenil]piperazina (D1) (10 g, 38 mmol) y paladio al 10% sobre carbón en etanol (200 ml) y la solución se hidrogenó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío produciendo el producto del título (D2). EM (ES+) m/e 236 $[M+H]^+$.

Descripción 3

***cis*-3,5-Dimetil-1-[4-(metiloxi)-3-nitrofenil]piperazina (D3)**

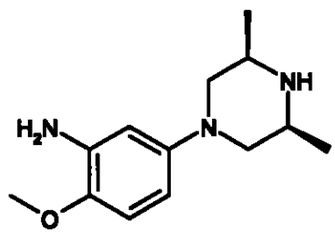


Se calentaron acetato de paladio (II) (941 mg, 4,2 mmol) y *rac*-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (3,93 g, 6 mmol) a 50ºC en dioxano (200 ml) durante 30 minutos. Se añadieron carbonato de cesio (20,48 g, 63 mmol), 4-bromo-2-nitroanisol (9,75 g, 42 mmol) y *cis*-2,6-dimetilpiperazina (14,39 g, 126 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 horas. Los sólidos se filtraron a través de celite y se lavaron con acetato de etilo. El residuo se concentró y se disolvió en acetato de etilo y se extrajo con ácido clorhídrico 2 N (x5). Los extractos reunidos se lavaron en acetato de etilo (x3), se basificaron con amoniaco 0,880 y se extrajeron con diclorometano (x5). Los extractos orgánicos reunidos se concentraron, se volvieron a disolver en acetato de etilo y se lavaron con agua (x3) y salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Biotage Horizon, diclorometano a 1:9 de amoniaco 2 M en meta-

nol:diclorometano) produciendo el producto del título (D3). EM (ES+) m/e 266 $[M+H]^+$.

Descripción 4

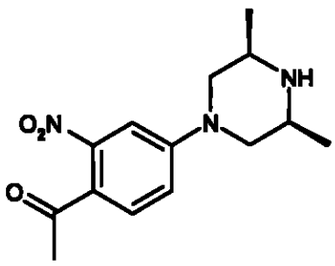
5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)anilina (D4)



Una mezcla de *cis*-3,5-dimetil-1-[4-(metiloxi)-3-nitrofenil]piperazina (D3) (2,65 g, 10 mmol) en etanol (60 ml) que contenía paladio sobre carbón (300 mg, pasta al 10%) se agitó en una atmósfera de gas hidrógeno durante una noche. La mezcla se filtró a través de celite, la capa se lavó en etanol y las soluciones de etanol reunidas se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Biotage (SiO_2) 100g, diclorometano a 1:10 de amoniaco 2M en metanol:diclorometano) produciendo el producto del título (D4). EM (ES+) m/e 236 $[M+H]^+$.

Descripción 5

1-[4-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-nitrofenil]etanona (D5)

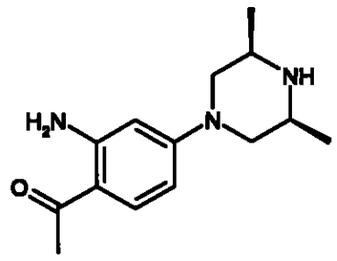


Una mezcla de 1-(4-cloro-2-nitrofenil)etanona (documento WO 9322287) (700 mg, 3,5 mmol) y *cis*-2,6-dimetilpiperazina (1,2 g, 10,5 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (12 ml) se calentó a 160°C en un reactor de microondas durante 40 min. La mezcla de

reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua (x3) y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. La mezcla 1:1 resultante del compuesto del título (D5) MS (ES+) m/e $[M+H]^+$ 278 y 1-[4-cloro-2-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)fenil]etanona MS (ES+) m/e $[M+H]^+$ 267/269 se usó en bruto en la siguiente reacción.

Descripción 6

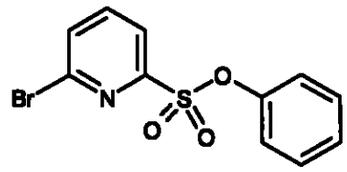
1-[2-Amino-4-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)fenil]etanona (D6)



Una mezcla del producto bruto de la Descripción 5 en acetato de etilo (150 ml) que contenía paladio sobre carbón (300 mg, pasta al 10%) se agitó en una atmósfera de gas hidrógeno durante 2 horas. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (diclorometano a 1:20 de amoniaco 2 M en metanol:diclorometano) produciendo el producto del título (D6). EM (ES+) m/e 248 $[M+H]^+$.

Descripción 7

6-Bromo-2-piridinasulfonato de fenilo (D7)

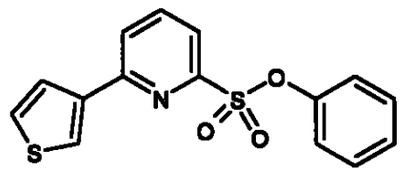


Se añadió cloruro de n-butil magnesio (2,0 M en THF, 2,25 ml, 45 mmol) a una solución agitada de *n*-butil litio (1,6 M en hexanos, 5,56 ml, 8,9 mmol) a 0°C en una atmósfera de argón. Después de 10 minutos a 0°C, la mezcla se enfrió a -10°C. Se aña-

dió una solución de 2,6-dibromopiridina (3,0 g, 12,7 mmol) en tolueno (35 ml) durante 10 minutos y la mezcla se agitó a -10° durante 2 horas. Después de la refrigeración a -40°C, se burbujeó gas dióxido de azufre en la mezcla durante 5 minutos y la reacción se agitó a -40°C durante 30 minutos. Se añadió cloruro de sulfurilo (1,1 ml, 13,6 mmol) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se añadió durante 5 minutos a una mezcla agitada de fenol (1,25 g, 13,3 mmol) y trietilamina (7,0 ml, 50,6 mmol) en acetonitrilo (30 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y solución de bicarbonato sódico diluida. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó cobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío produciendo el producto del título (D7). EM (ES+) m/e 314/316 $[M+H]^+$.

Descripción 8

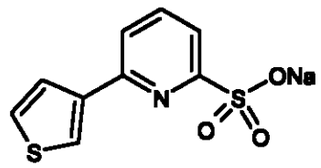
6-(3-Tienil)-2-piridinasulfonato de fenilo (D8)



Una mezcla de 6-bromo-2-piridinasulfonato de fenilo (D7) (1,0 g, 7,2 mmol), ácido 3-tienilborónico (532 mg, 8 mmol), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio (II) con diclorometano (80 mg) en carbonato sódico (solución 2 M, 5 ml) y 1-metil-2-pirrolidinona (8 ml) se calentó a 130°C en un reactor de microondas durante 5 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (1:40 a 1:5 de acetato de etilo:hexanos) produciendo el producto del título (D8). EM (ES+) m/e 318 $[M+H]^+$.

Descripción 9

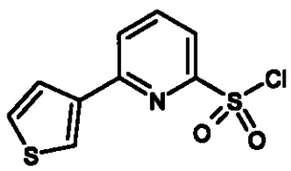
Sal de sodio del ácido 6-(3-tienil)-2-piridinasulfónico (D9)



Una mezcla de 6-(3-tienil)-2-piridinasulfonato de fenilo (D8) (634 mg, 2 mmol) y solución acuosa de hidróxido sódico (1 M, 12 ml) en etanol (20 ml) se agitó a 60°C durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se concentró al vacío. El residuo resultante se diluyó con agua, el pH se ajustó a pH 4-5 con ácido clorhídrico 1 M y la solución se lavó con éter dietílico. La fase acuosa se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en sílice C18 de fase inversa (agua a 1:10 de metanol:agua) produciendo el producto del título (D9). MS (ES-) m/e 240 [M-Na]$^-$.

Descripción 10

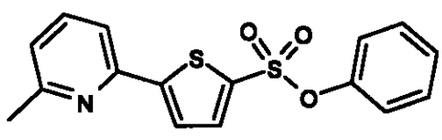
Cloruro de 6-(3-tienil)-2-piridinasulfonilo (D10)



Una mezcla de sal de sodio del ácido 6-(3-tienil)-2-piridinasulfónico (D9) y *N,N*-dimetilformamida (1 gota) en cloruro de tionilo (2 ml) se calentó a 70°C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se concentró al vacío y el residuo se coevaporó con tolueno (x2). El residuo se trituró con éter dietílico produciendo el producto del título (D10).

Descripción 11

5-(6-Metil-2-piridinil)-2-tiofenosulfonato de fenilo (D11)

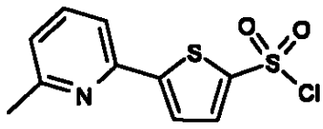


226
225

Una mezcla de 5-(trimetilestannanil)-2-tiofenosulfonato de fenilo (1,3 g, 3,2 mmol) (documento WO 9827069), 2-bromo-6-metilpiridina (550 mg, 3,2 mmol) y dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio (II) (100 mg) en 1-metil-2-pirrolidinona (10 ml) se calentó a 90°C en argón durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío.El residuo se purificó por cromatografía (1:10 de acetato de etilo:pentano) produciendo el producto del título (D11). EM (ES+) m/e 332 $[M+H]^+$.

Descripción 12

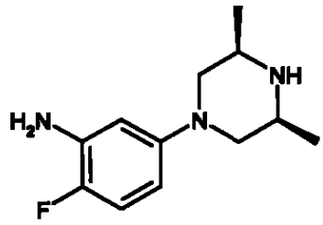
Cloruro de 5-(6-metil-2-piridinil)-2-tiofenosulfonilo (D12)



El producto del título (D12) se preparó a partir de 5-(6-metil-2-piridinil)-2-tiofenosulfonato de fenilo (D11) usando los procedimientos descritos en la Descripción 9 y 10 (D9-D10). MS (ES+) 274/276 $[M+H]^+$.

Descripción 13

5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-fluoroanilina (D13)



Etapa 1: *N*-(5-Bromo-2-fluorofenil)acetamida

Se calentó a reflujo 5-bromo-2-fluoroanilina (14,79 g, 78 mmol) en ácido acético (50 ml) y anhídrido acético (50 ml) durante 8 horas. La solución se concentró al vacío, destilándose azeotrópicamente con tolueno. El residuo se repartió entre acetato de eti-

227
226

lo y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se lavó con agua (x3) y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de hexano a acetato de etilo) para producir el compuesto del título. EM (ES+) m/e 232/234 $[M+H]^+$.

Etapa 2: *N*-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]acetamida

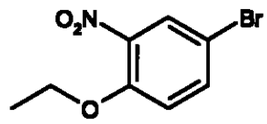
El producto de la Etapa 1 (5,12 g, 18,7 mmol), *cis*-2,6-dimetil piperazina (3,20 g, 28,1 mmol), *terc*-butóxido sódico (5,39 g, 56,1 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (343 mg, 0,37 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenil (444 mg, 1,12 mmol) se calentaron a reflujo durante 16 horas in 1,4-dioxano (50 ml). La solución se filtró a través de celite lavando minuciosamente con acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se repartió entre acetato de etilo y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se lavó con agua, solución de salmuera saturada al 50% y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo, y después un gradiente de diclorometano a amoniaco metanólico 2 M al 10% en diclorometano) produciendo el compuesto del título. EM (ES+) m/e 266 $[M+H]^+$.

Etapa 3: 5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-fluoroanilina (D13)

El producto de la Etapa 2 (9,27 g, 35 mmol) se calentó a reflujo en ácido clorhídrico 5 N (100 ml) durante 3 horas. La solución se lavó con acetato de etilo (x2), se basificó a pH 10 con amoniaco 0,880 y se extrajo con diclorometano (x3). Los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de diclorometano a amoniaco metanólico 2 M al 20% en diclorometano) produciendo el compuesto del título (D13). EM (ES+) m/e 224 $[M+H]^+$.

Descripción 14

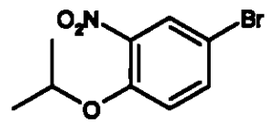
4-Bromo-1-(etiloxi)-2-nitrobenceno (D14)



Se suspendieron 4-bromo-2-nitrofenol (5,0 g, 23 mmol) y carbonato potásico (9,52 g, 69 mmol) en 2-butanona (100 ml). Después se añadió gota a gota yoduro de etilo (2,2 ml, 28 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La suspensión se calentó a reflujo durante 18 horas, se enfrió y se filtró, y el residuo se lavó con acetona. El filtrado se concentró al vacío hasta que se obtuvo un sólido bruto que se usó sin purificación adicional (D14). 1H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,42 (1H, d, J 2,5 Hz), 7,60 (1H, dd, J 9,0, 2,5 Hz), 6,96 (1H, d, J 9,0 Hz), 4,17 (2H, q, J 7,0 Hz), 1,47 (3H, t, J 7,0 Hz).

Descripción 15

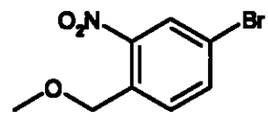
4-Bromo-1-[(1-metiletil)oxi]-2-nitrobenceno (D15)



El compuesto del título (D15) se preparó usando un método similar al descrito en la Descripción 14 sustituyendo yoduro de etilo por yoduro de isopropilo. 1H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,90 (1H, d, J 2,5 Hz), 7,58 (1H, dd, J 9,0 Hz), 6,97 (1H, d, J 9,0 Hz), 4,64 (1H, m), 1,39 (6H, d, J 6,0 Hz).

Descripción 16

4-Bromo-1-[(metiloxi)metil]-2-nitrobenceno (D16)

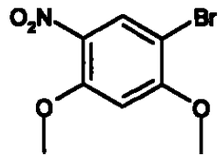


Se disolvió 4-bromo-1-(bromometil)-2-nitrobenceno (*Heterocycles* 1994, 39, 767) (8,3 g, 28 mmol) en metanol (75 ml) a 0°C. Se añadió gota a gota metóxido sódico al 30% en solución de metanol (10,7 ml, 56 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se concentró hasta un pequeño volumen y se repartió entre acetato de etilo y solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato sódico. La capa orgánica se separó y después se lavó con solución acuosa saturada de carbonato sódico, agua (x3) y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró

al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano a acetato de etilo) produciendo el compuesto del título (D16). EM (ES+) m/e 246/248 $[M+H]^+$.

Descripción 17

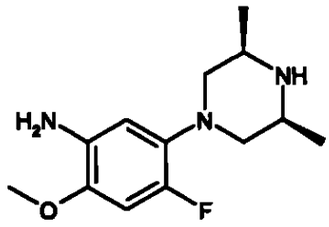
1-Bromo-2,4-bis(metiloxi)-5-nitrobenceno (D17)



Se trató 1,3-dimetoxi-4-nitrobenceno (5,0 g, 27 mmol) en cloroformo (50 ml) a 0°C con una solución de bromo (1,68 ml, 33 mmol) en cloroformo (50 ml). La solución se agitó con calentamiento a temperatura ambiente durante 4 horas, se lavó con solución de tiosulfato sódico al 10% y salmuera y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El producto bruto se usó sin purificación adicional (D17). EM (ES+) m/e 262/264 $[M+H]^+$.

Descripción 18

5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-fluoro-2-(metiloxi)anilina (D18)



Etapa 1: *N*-[4-Fluoro-2-(metiloxi)fenil]acetamida

Una solución de 4-fluoro-2-(metiloxi)anilina (*Heterocycles* 1992, 34, 2301-2311) (5,6 g, 40 mmol) y trietilamina (6,9 ml, 50 mmol) en diclorometano (200 ml) a 0°C se trató con cloruro de acetilo (2,85 ml, 40 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la solución se lavó con ácido clorhídrico 2 N. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (1:5 a 1:2 de acetato de etilo en diclorometano) produciendo el compuesto del título. EM (ES+) m/e 184 $[M+H]^+$.

Etapa 2: *N*-[5-Bromo-4-fluoro-2-(metiloxi)fenil]acetamida

A una solución del producto de la Etapa 1 (5,69 g, 31 mmol) en ácido acético (100 ml) se le añadió gota a gota bromo (1,8 ml, 34 mmol). Después de 18 horas a temperatura ambiente, se añadió más bromo (0,3 ml) y la solución se agitó durante 3 horas más. La solución se repartió entre agua y acetato de etilo y las capas se separaron. La fase orgánica después se lavó con solución acuosa de tiosulfato sódico, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para dar el compuesto del título. EM (ES+) m/e 262/264 $[M+H]^+$.

Etapa 3: *N*-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-fluoro-2-(metiloxi)fenil]acetamida

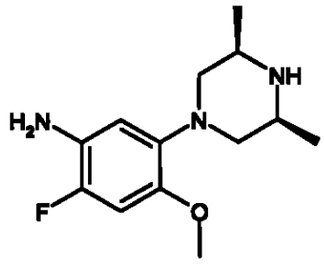
El compuesto del título se preparó a partir del producto de la Etapa 2 usando un método similar al descrito en la Etapa 2 de la Descripción 13. EM (ES+) m/e 296 $[M+H]^+$.

Etapa 4: 5-[*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil]-4-fluoro-2-(metiloxi)anilina (D18)

Una mezcla del producto de la Etapa 3 (883 mg, 3 mmol) en etanol (40 ml) que contenía ácido clorhídrico concentrado (2 ml) se calentó a reflujo durante 15 horas. Después de la refrigeración, la mezcla se purificó usando un cartucho de intercambio iónico SCX (Varian bond-elute) eluyendo con metanol y después con amoniaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas apropiadas se redujeron al vacío produciendo el compuesto del título (D18). EM (ES+) m/e 254 $[M+H]^+$.

Descripción 19

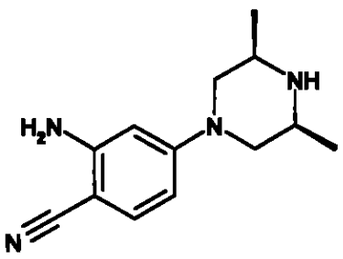
5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-fluoro-4-(metiloxi)anilina (D19)



El compuesto del título (D19) se preparó usando un método similar al descrito en la Descripción 18 (D18) sustituyendo 4-fluoro-2-(metiloxi)anilina por hidrocloruro de 2-fluoro-4-(metiloxi)anilina. EM (ES+) m/e 254 $[M+H]^+$.

Descripción 20

2-Amino-4-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)benzonitrilo (D20)



Etapa 1: 4-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-benzonitrilo

Una mezcla de 4-cloro-2-nitrobenzonitrilo (*Tetrahedron* 1994, 50, 5515-5126) (650 mg, 3,56 mmol), metóxido sódico (270 mg, 5,00 mmol) y acetato-(2'-di-terc-butilfosfino-1,1'-bifenil-2-il)paladio (II) (115 mg, 0,25 mmol) se trató con trietilamina (0,25 ml, 1,79 mmol) seguido de *cis*-2,6-dimetilpiperazina (488 mg, 4,27 mmol) y la mezcla se calentó a 85°C en una atmósfera inerte durante 30 minutos. La mezcla después se mantuvo a esta temperatura durante 16 horas. Después, la mezcla se filtró a través de kieselguhr lavando con tolueno (50 ml) y el filtrado se redujo al vacío. El residuo después se purificó usando un cartucho de intercambio iónico SCX (Varian bond-elute) eluyendo con metanol seguido de amoniaco 2 M en metanol, produciendo un residuo oscuro que se purificó por HPLC autopreparativa dirigida a masas para producir el compuesto del título como la sal de ácido fórmico. EM (ES+) m/e 261 $[M+H]^+$.

Etapa 2: 2-Amino-4-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)benzonitrilo (D20)

Una solución del producto de la Etapa 1 (186 mg, 0,71 mmol) en etanol (14 ml) y metanol (3-4 ml) se trató con paladio sobre carbón (37 mg, pasta al 10%) y se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. Después, la mezcla se filtró a través de celite, lavando con etanol y después se evaporó al vacío. La purificación del residuo por HPLC autopreparativa dirigida a masas dio el compuesto del título (D20) como la sal de ácido fórmico. EM (ES+) m/e 231 $[M+H]^+$.

Descripciones 21-29

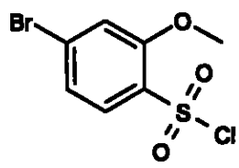
232
231

Las Descripciones 21-29 (D21-D29) se prepararon usando un método similar al descrito para la Descripción 3 (D3) seguido de la Descripción 2 (D2), sustituyendo el 4-bromo-2-nitroanisol por el haluro de arilo apropiado indicado en la tabla:

Descripción	**Haluro de Arilo**	**MS** $[M+H]^+$
3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)anilina (D21)	1-Bromo-3-nitrobenceno	206
5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(etiloxi)anilina (D22)	4-Bromo-1-(etiloxi)-2-nitrobenceno (D14)	250
5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-[(1-metiletil)oxi]anilina (D23)	4-Bromo-1-[(1-metiletil)oxi]-2-nitrobenceno (D15)	264
5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-[(metiloxi)metil]anilina (D24)	4-Bromo-1-[(metiloxi)metil]-2-nitrobenceno (D16)	250
5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2,4-bis(metiloxi)anilina (D25)	1-Bromo-2,4-bis(metiloxi)-5-nitrobenceno (D17)	266
3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-[(fenilmetil)oxi]anilina (D26)	2-Bromo-4-nitro-1-[(fenilmetil)oxi]benceno (WO 2001004111)	312
3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(etiloxi)anilina (D27)	2-Bromo-1-(etiloxi)-4-nitrobenceno (WO 9719084)	250
4-Amino-2-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)benzonitrilo (D28)	2-Bromo-4-nitrobenzonitrilo (*Bulletin des Societes Chimiques Belges* 1971, 80(3-4), 245-52)	231
5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-metilanilina (D29)	4-Bromo-1-metil-2-nitrobenceno	220

Descripción 30

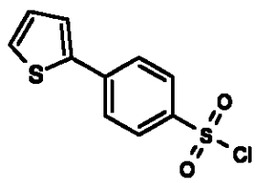
Cloruro de 4-bromo-2-(metiloxi)bencenosulfonilo (D30)

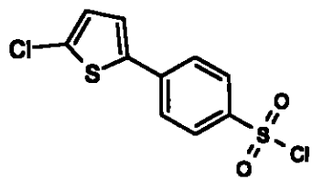


A ácido clorosulfónico (20 ml) a 0°C se le añadió gota a gota 3-bromoanisol (18,7 g, 0,1 mol) a tal velocidad que la temperatura interna se mantuvo por debajo de 5°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora y se añadió gota a gota a hielo triturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (1:25 acetato de etilo:pentano) produciendo el compuesto del título; cloruro de 4-bromo-2-(metiloxi)bencenosulfonilo (D30) 1H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,81 (1H, d, J 8 Hz), 7,28 (1H, d, J 2 Hz), 7,26 (1H, dd, J 8, 2 Hz), 4,07 (3H, s) y un isómero; cloruro de 2-bromo-4-(metiloxi)bencenosulfonilo 1H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,12 (1H, d), 7,33 (1H, d), 6,97 (1H, dd), 3,92 (3H, s).

Descripción 31

Cloruro de 4-(2-tienil)bencenosulfonilo y cloruro de 4-(5-cloro-2-tienil)bencenosulfonilo (D31)



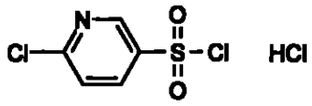


Una suspensión de ácido 4-(2-tienil)bencenosulfónico (WO 9827069) (10 mmol) en cloruro de tionilo (30 ml) se trató gota a gota con *N,N*-dimetilformamida (5 gotas) y la mezcla resultante se calentó a 50°C durante 3 horas. La mezcla después se concentró al vacío, se destiló azeotrópicamente con tolueno (x3) y el residuo se lavó con hidrógeno carbonato sódico acuoso al 3%, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío hasta que se obtuvo un sólido bruto (D31), que contenía una mezcla del compuesto del título (en una relación 2,6:1, respectivamente) que se usó sin purificación adicional. Cloruro de 4-(2-tienil)bencenosulfonilo, componente mayoritario; 1H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,03 (2H, d, J 8,8 Hz), 7,81 (2H, d, J 8,8 Hz), 7,50 (1H, dd, J 3,8, 1,0 Hz), 7,46 (1H, dd, J 5,1, 1,1 Hz), 7,16 (1H, dd, J 5,1, 3,8 Hz) y clo-

ruro de 4-(5-cloro-2-tienil)bencenosulfonilo, componente minoritario): 1H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,03 (2H, d), 7,71 (2H, d), 7,28 (1H, d), 6,98 (1H, d).

Descripción 32

Hidrocloruro de cloruro de 6-cloro-3-piridinasulfonilo (D32)



Etapa 1: Sal de sodio del ácido 6-cloro-3-piridinasulfónico

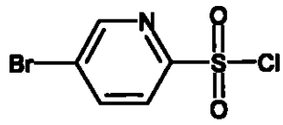
Se preparó una solución de cloruro de 6-cloro-3-piridinasulfonilo (5,0 g, 24 mmol) (C. Rath. Annalen. 1931, 487, 105-119) en dioxano (10 ml) y la solución se enfrió a 0°C. A la solución agitada se le añadió gota a gota una solución de hidróxido sódico (1,88 g, 47 mmol) en agua (20 ml) durante 10 minutos. Después de otros 10 minutos, se añadió medio gránulo de NaOH y después de otros 15 minutos el pH se ajustó a pH 7 con ácido clorhídrico 2 M y el disolvente se retiró al vacío. El material se secó en un purgador Dean and Stark para dar el compuesto del título. MS (ES-) 192/194 $[M-H]^-$.

Etapa 2: Hidrocloruro de cloruro de 6-cloro-3-piridinasulfonilo (D32)

Una mezcla del producto de la Etapa 1 (430 mg, 2 mmol) en cloruro de tionilo (3 ml) y *N,N*-dimetilformamida (2 gotas) se calentó a 70°C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó y el residuo se co-evaporó con tolueno (x2) para dar el compuesto del título (D32) que se usó directamente en la Etapa 1 del Ejemplo 272. 1H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,61 (1H, m), 8,25 (1H, m), 9,03 (1H, m).

Descripción 33

Cloruro de 5-bromo-2-piridinasulfonilo (D33)



Etapa 1: 5-Bromo-2-[(fenilmetil)tio]piridina

Una solución de fenilmetanotiol (1 ml, 8 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (15 ml) en una atmósfera de argón se trató con hidruro sódico (352 mg, 8,8 mmol, dispersión al 60% en aceite). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos, se añadió una solución de 5-bromo-2-cloropiridina (1,84 g, 9,6 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml). Después de 2 horas, se añadieron agua y acetato de etilo. La

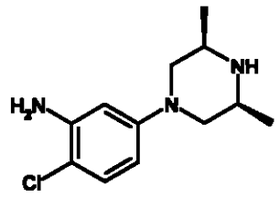
capa orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo después se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 5% en pentano para dar el compuesto del título. MS (ES+) 280/282 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Cloruro de 5-bromo-2-piridinasulfonilo (D33)

Una mezcla del producto de la Etapa 1 (560 mg, 2 mmol) en tetracloruro de carbono (20 ml) y agua (5 ml) se agitó a 0°C. Se burbujeó gas cloro a través de la mezcla de reacción durante 15 minutos, la solución se agitó durante 15 minutos más y después se burbujeó argón a través de la solución durante 15 minutos. Se añadieron agua enfriada con hielo y diclorometano y la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó para dar el compuesto del título (D33) que se usó directamente en la siguiente reacción. 1H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,9 (1H, m), 8,2 (1H, m), 8,0 (1H, m).

Descripción 34

5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-cloroanilina (D34)



Etapa 1: 2-cloro-5-yodoanilina

A 1-cloro-4-yodo-2-nitrobenceno (1,27 g, 4,49 mmol) en metanol (20 ml) se le añadió hierro en polvo (1,25 g, 22 mmol) y la reacción se calentó a 50°C. Se añadió lentamente una solución de cloruro amónico (1,92 g, 36 mmol) en agua (10 ml) y la reacción se calentó a 70°C durante una noche. La reacción se enfrió, se filtró a través de celite, se lavó con metanol y el disolvente se redujo al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de hexano a acetato de etilo al 10% en hexano) produciendo el compuesto del título. EM (ES+) m/e 254 $[M+H]^+$.

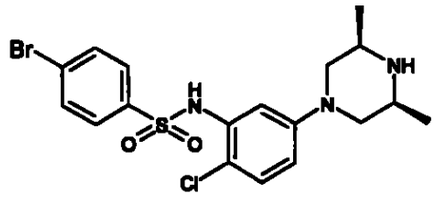
Etapa 2: 5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-cloroanilina (D34)

Se calentó a reflujo 2-cloro-5-yodoanilina (630 mg, 2,49 mmol) en ácido acético (7 ml) y anhídrido acético (7 ml) durante 18 horas. La solución se concentró al vacío, destilándose azeotrópicamente con tolueno. El residuo se repartió entre acetato de etilo y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se separó y se

lavó con solución acuosa saturada de carbonato sódico, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para producir una mezcla de la acetamida mono- y di-acilada (*N*-(2-cloro-5-yodofenil)acetamida y *N*-acetil-*N*-(2-cloro-5-yodofenil)acetamida). A este producto (820 mg) en 1,4-dioxano (12 ml) se le añadió *cis*-2,6-dimetil piperazina (416 mg, 3,64 mmol), *terc*-butóxido sódico (700 mg, 7,29 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (45 mg, 0,049 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2'-(*N*,*N*-dimetilamino)bifenilo (39 mg, 0,098 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 18 horas en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se agitó con una mezcla de celite y carbón. La solución se filtró a través de celite lavando con acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se repartió entre acetato de etilo y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se lavó con agua, solución de salmuera saturada al 50% y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se trató con HCl 5 N (20 ml) y se calentó a reflujo durante 24 horas en una atmósfera de argón. La reacción se enfrió y la solución se lavó con acetato de etilo (x3), se vertió en hielo, se basificó con amoniaco 0,880 y se extrajo con diclorometano (x4). Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de metanol al 2%-10% en diclorometano) para producir el compuesto del título (D34). EM (ES+) m/e 240/242 $[M+H]^+$.

Descripción 35

4-Bromo-*N*-[2-cloro-5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)fenil]bencenosulfonamida (D35)

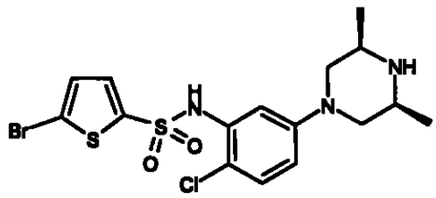


Una solución de 5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-cloroanilina (D34) (108 mg, 0,45 mmol) en piridina:diclorometano (1:1, 4 ml) se trató con cloruro de 4-bromobencenosulfonilo (138 mg, 0,54 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se inactivó con metanol y se concentró al vacío. El residuo se aplicó a un cartucho SCX (Varian bond-elute, 5 g) y se lavó con metanol y amoniaco

2 M en metanol. Las fracciones básicas reunidas se concentraron al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (FlashMaster) (diclorometano a metanol al 5%:diclorometano) para producir algo de producto puro. Las fracciones impuras se purificaron adicionalmente por MDAP, y se combinaron con el producto puro anterior produciendo el producto del título (D35). EM (ES+) m/e 458/460/462 $[M+H]^+$.

Descripción 36

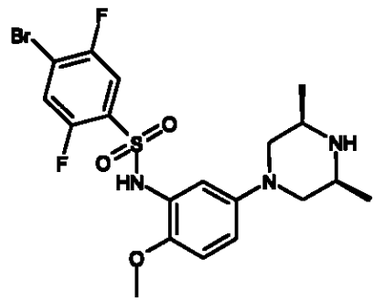
5-Bromo-*N*-[2-cloro-5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)fenil]-2-tiofenosulfonamida (D36)



Una solución de 5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-cloroanilina (D34) (100 mg, 0,42 mmol) en piridina:diclorometano (1:1, 4 ml) se trató con cloruro de 5-bromo-2-tiofenosulfonilo (132 mg, 0,51 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se inactivó con metanol y se concentró al vacío. El residuo se aplicó a un cartucho SCX (Varian bond-elute, 5 g) y se lavó con metanol y amoniaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas reunidas se concentraron al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (FlashMaster) (gradiente de diclorometano a metanol al 4%:diclorometano) produciendo el producto del título (D36). EM (ES+) m/e 464/466/468 $[M+H]^+$.

Descripción 37

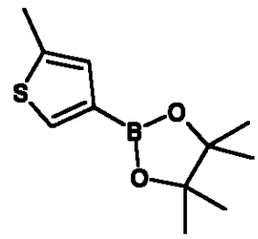
4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2,5-difluorobencenosulfonamida (D37)



Una solución de 5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)anilina (D4) (500 mg, 2,12 mmol) en diclorometano (30 ml) se trató con resina de morfolinometil-poliestireno HL (1 g, 4 mmol/g de carga, 4,24 mmol) seguido de cloruro de 4-bromo-2,5-difluorobenceno sulfonilo (930 mg, 3,2 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se filtró, lavando con diclorometano, y el filtrado se concentró el filtrado se concentró al vacío. El residuo después se purificó usando un cartucho de intercambio iónico SCX (Varian bond-elute) eluyendo con metanol seguido de amoniaco (0,5 M a 2 M en metanol). Las fracciones apropiadas se combinaron y se redujeron al vacío para producir un producto bruto que se purificó adicionalmente por trituración con metanol para producir el producto deseado D37. EM (ES+) m/e 490/492 $[M+H]^+$.

Descripción 38

4,4,5,5-Tetrametil-2-(5-metil-3-tienil)-1,3,2-dioxaborolano (D38)

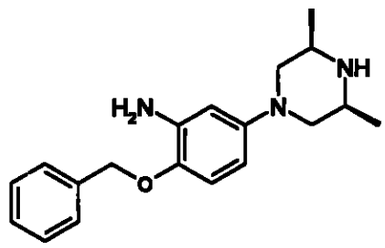


A 4-bromo-2-metiltiofeno (1,5 g, 8,5 mmol) en THF (17 ml) se le añadió bis[(1,1-dimetiletil)fosfanil]paladio (218 mg, 0,43 mmol), y después *N*,*N*-dietiletanamina (2,5 g, 25,4 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,63 g, 12,7 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 40°C en una atmósfera de argón durante 2 horas. La reacción se enfrió y después se filtró, lavando con *terc*-butil metil éter. Los lavados se redujeron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de hexano a acetato de etilo al 3%:hexano) para producir el compuesto del título (D38). EM (ES+) m/e 225 $[M+H]^+$.

235
235

Descripción 39

5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-[(fenilmetil)oxi]anilina (D39)



Etapa 1: 4-Bromo-2-nitro-1-[(fenilmetil)oxi]benceno

A una solución de 4-bromo-2-nitrofenol (5,2 g, 23,8 mmol) en 2-butanona (100 ml) se le añadió carbonato potásico (9,0 g, 65,1 mmol) seguido de bromuro de bencilo (2,6 ml, 21,8 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se calentó a reflujo durante una noche. Los sólidos después se retiraron por filtración, lavando con acetona, y el filtrado se redujo al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de hidróxido sódico 2 M (x3) y después con salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se redujo al vacío para producir el producto del título. 1H-RMN (d6-DMSO) δ 8,14 (1H, d, J 3,5 Hz), 7,84 (1H, dd, J 11,0, 3,5 Hz), 7,45-7,39 (5H, m), 7,37-7,33 (2H, m), 5,32 (2H, s).

Etapa 2: *cis*-3,5-Dimetil-1-{3-nitro-4-[(fenilmetil)oxi]fenil}piperazina

A una solución de 4-bromo-2-nitro-1-[(fenilmetil)oxi]benceno (7,0 g, 22,7 mmol) en dioxano (120 ml) se le añadió *cis*-2,6-dimetilpiperazina (7,8 g, 67,4 mmol) seguido de carbonato de cesio (11,0 g, 33,8 mmol), *rac*-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (2,1 g, 3,4 mmol) y acetato de paladio (516 mg, 2,3 mmol). La mezcla resultante se calentó a 100°C en una atmósfera de argón durante una noche. La mezcla se dejó enfriar, se añadió carbón y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los sólidos después se retiraron por filtración a través de celite y el residuo se lavó con acetato de etilo. El filtrado después se redujo al vacío, el residuo se disolvió en ácido clorhídrico acuoso 2 M y se añadió acetato de etilo. Se formó un sólido que era inmiscible en las dos fases, de manera que la mezcla se filtró y el sólido se lavó con acetato de etilo. El filtrado bifásico después se separó y la capa acuosa se lavó con más acetato de etilo. La capa acuosa después se basificó con amoniaco 0,880 y el sólido amarillo se recogió por filtración. La solución acuosa basificada resultante después se extra-

240
239

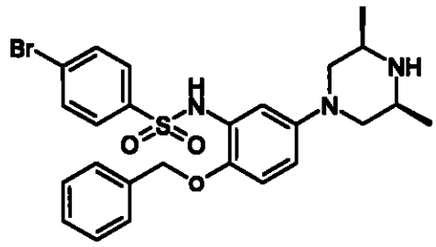
jo con diclorometano (x2) y las capas de diclorometano reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se redujeron al vacío. El residuo después se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente de metanol al 0-15% en diclorometano) para producir el producto del título. EM (ES+) m/e 342 $[M+H]^+$.

Etapa 3: 5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-[(fenilmetil)oxi]anilina (D39)

Una mezcla de *cis*-3,5-dimetil-1-{3-nitro-4-[(fenilmetil)oxi]fenil}piperazina (3,7 g, 10,8 mmol) en metanol (60 ml) se trató con hierro en polvo (3,03 g, 54,3 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 50°C en una atmósfera de argón. Después de 15 minutos, se añadió una solución de cloruro amónico (4,64 g, 86,7 mmol) en agua (30 ml) y la mezcla resultante se calentó a 70°C y se mantuvo a esta temperatura durante 17 horas. La mezcla después se dejó enfriar durante 1,5 horas y posteriormente se filtró a través de celite, lavando con metanol, y el filtrado se redujo al vacío. El residuo se resuspendió en metanol, se filtró de nuevo y el filtrado se redujo, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente: diclorometano a diclorometano:metanol 25:1 a 8,5:1,5) para dar un resto de color pardo que solidificó parcialmente tras dejarse en reposo durante una noche. La trituración con éter dietílico produjo el producto del título (D39). EM (ES+) m/e 312 $[M+H]^+$.

Descripción 40

4-Bromo-*N*-{5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-[(fenilmetil)oxi]fenil}bencenosulfonamida (D40)

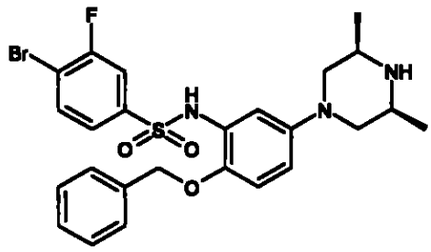


A una solución de 5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-[(fenilmetil)oxi]anilina (D39) (500 mg, 1,61 mmol) en diclorometano (8 ml) y piridina (8 ml) se le añadió cloruro de 4-bromobencenosulfonilo (820 mg, 3,21 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de argón durante 2 horas. La mezcla después se redujo al vacío, se destiló azeotrópicamente con metanol y el residuo se repartió entre diclorometano (75 ml) e hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado (75 ml). Las capas se separaron, la capa acuosa se re-extrajo con diclorometano (50 ml) y las capas

orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (125 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se redujeron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente: diclorometano:metanol 25:1 a 10:1) para producir el compuesto del título (D40). EM (ES+) m/e 530/532 $[M+H]^+$.

Descripción 41

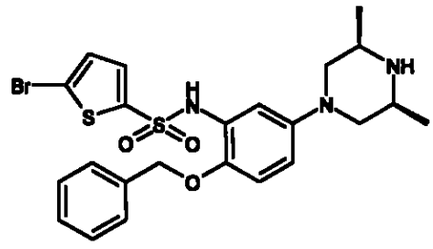
4-Bromo-*N*-{5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-[(fenilmetil)oxi]fenil}-3-fluorobencenosulfonamida (D41)



El compuesto del título (D41) se preparó usando un método similar al descrito para 4-bromo-*N*-{5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-[(fenilmetil)oxi]fenil}bencenosulfonamida (D40) sustituyendo el cloruro de 4-bromobencenosulfonilo por cloruro de 4-bromo-3-fluorobencenosulfonilo. EM (ES+) m/e 548/550 $[M+H]^+$.

Descripción 42

5-Bromo-*N*-{5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-[(fenilmetil)oxi]fenil}-2-tiofenosulfonamida (D42)



A una solución de 5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-[(fenilmetil)oxi]anilina (D39) (300 mg, 0,96 mmol) en diclorometano (5 ml) y piridina (5 ml) se le añadió cloruro de 5-bromo-2-tiofenosulfonilo (505 mg, 1,93 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla después se redujo al vacío y el residuo se purificó por SCX (eluyendo con metanol y después amoniaco 2 M en metanol). Las frac-

ciones apropiadas se combinaron y se redujeron y el residuo se purificó por trituración con metanol para producir el compuesto del título (D42). EM (ES+) m/e 536/538 $[M+H]^+$.

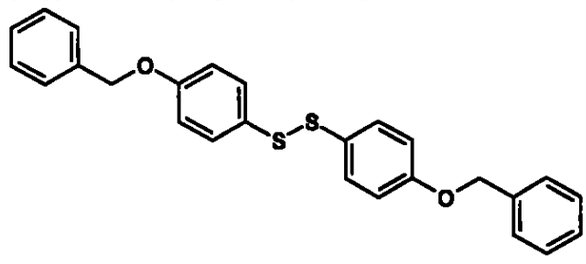
Descripciones 43-46

Las descripciones 43-46 (D43-D46) se prepararon a partir del haluro de arilo apropiado y el ácido borónico indicado en la tabla usando un método similar al descrito para los Ejemplos 126-196.

Descripción	Haluro de Arilo	Ácido Borónico	MS $[M+H]^+$
N-{5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-[(fenilmetil)oxi]fenil}-4-(5-metil-2-furanil)bencenosulfonamida (D43)	D40	Ácido (5-metil-2-furanil)borónico	532
N-{5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-[(fenilmetil)oxi]fenil}-4-(2-furanil)bencenosulfonamida (D44)	D40	Ácido 2-furanilborónico	518
N-{5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-[(fenilmetil)oxi]fenil}-3-fluoro-4-(5-metil-2-furanil)bencenosulfonamida (D45)	D41	Ácido (5-metil-2-furanil)borónico	550
N-{5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-[(fenilmetil)oxi]fenil}-5-(2-fluorofenil)-2-tiofenosulfonamida (D46)	D42	Ácido (2-fluorofenil)borónico	552

Descripción 47

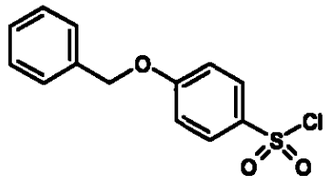
Disulfuro de bis{4-[(fenilmetil)oxi]fenilo} (D47)



A carbonato potásico sólido (11,59 g, 83,89 mmol) se le añadió 4,4'-ditiodifenol (7,00 g, 27,96 mmol), como un sólido, en una atmósfera de argón, seguido de *N,N*-dimetilformamida (130 ml). La suspensión agitada después se calentó a 80°C durante 2,25 h. Después se añadió cloruro de bencilo (7,24 ml, 62,91 mmol) durante 2-3 minutos y la mezcla se agitó a 80°C durante una noche. Después se dejó que la mezcla se enfriara lentamente a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla resultante después se vertió en agua (800 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 250 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron para dar un sólido amarillo pálido que se trituró con metanol caliente (80 ml) y se dejó enfriar lentamente durante una noche para producir el compuesto del título (D47). 1H-RMN ($CDCl_3$) d 7,43-7,33 (14H, m), 6,90 (4H, dd, J 6,8 Hz, 2,0 Hz), 5,05 (4H, s).

Descripción 48

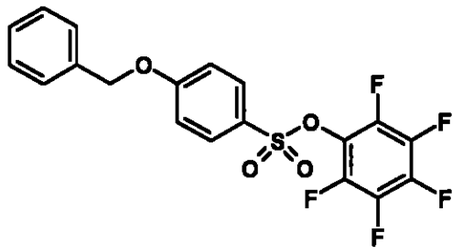
Cloruro de 4-[(fenilmetil)oxi]bencenosulfonilo (D48)



A una suspensión de disulfuro de bis{4-[(fenilmetil)oxi]fenilo} (D47) (10,87 g, 25,24 mmol) en ácido acético (290 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón se le añadió *N*-clorosuccinimida (16,85 g, 126,2 mmol) por porciones durante 10 minutos y la mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla después se vertió en agua (1200 ml) para dar una emulsión que se extrajo con diclorometano (3 x 500 ml). La fracción acuosa después se filtró sobre celite y el sólido se lavó con diclorometano (500 ml). La emulsión aún estaba presente, de forma que la capa acuosa se agitó con cloruro sódico sólido y después se re-extrajo con diclorometano (500 ml). Todas las capas de diclorometano se reunieron y se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se secaron para dar el compuesto del título. 1H-RMN ($CDCl_3$) d 8,00-7,96 (2H, m), 7,43-7,36 (5H, m), 7,13-7,10 (2H, m), 5,18 (2H, s).

Descripción 49

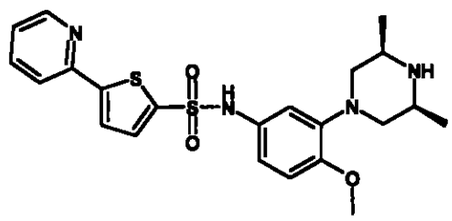
4-[(Fenilmetil)oxi]bencenosulfonato de pentafluorofenilo (D49)



A una solución agitada de cloruro de 4-[(fenilmetil)oxi]bencenosulfonilo (D48) (13,77 g, 48,70 mmol) en diclorometano (265 ml) se le añadió trietilamina (9,16 ml, 65,75 mmol) en una atmósfera de argón y la mezcla se enfrió a -15°C. Después se añadió rápidamente una solución de pentafluorofenol (9,86 g, 53,57 mmol) en diclorometano (lavado de 20 ml + 20 ml) y la reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante 1,75 h. Después se añadió ácido clorhídrico (2 M, 250 ml), la mezcla se agitó durante 20-30 minutos y las capas se separaron. La capa acuosa después se re-extrajo con diclorometano (100 ml) y las fracciones orgánicas reunidas se lavaron con hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado (200 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se re-extrajo con diclorometano (100 ml). Todas las capas de diclorometano se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El sólido resultante después se disolvió en diclorometano (40 ml) con calentamiento, se dejó enfriar y después se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con éter dietílico al 10-15% / hexano para producir el compuesto del título (D49). 1H-RMN (d6-DMSO) d 7,97-7,94 (2H, m), 7,50-7,31 (7H, m), 5,29 (2H, s).

Ejemplo 1

***N*-[3-(cis-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-5-(2-piridinil)-2-tiofenosulfonamida (E1)**



Se agitó 3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)anilina (D2) (100 mg, 0,42 mmol) en diclorometano (10 ml) con resina de morfolinometil-poliestireno HL (320 mg, 4 mmol/g de carga, 1,28 mmol) a temperatura ambiente. Se añadió cloruro de 5-(2-piridinil)-2-tiofenosulfonilo (110 mg, 0,4 mmol) y la mezcla se agitó durante 18 horas. Después se añadió resina eliminadora Argopore-trisamine (100 mg, 4 mmol/g de carga, 0,4 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos más. La resina se retiró por filtración, se lavó con diclorometano y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (1:19 amoniaco 2 M en metanol: diclorometano) produciendo el producto del título (E1). MS (ES+) 459 $[M+H]^+$.

Ejemplos 2-10

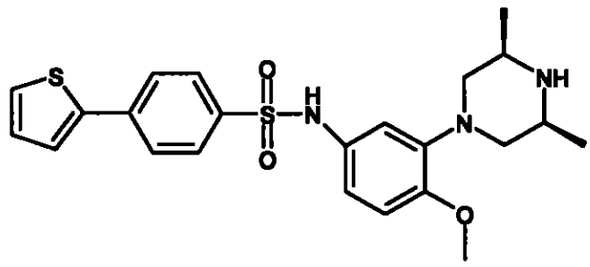
Los Ejemplos 2-10 (E2-E10) se prepararon usando un método análogo al descrito para el Ejemplo 1 (E1) a partir de 3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)anilina (D2) y el cloruro de sulfonilo apropiado indicado en la tabla:

Ejemplo	**Cloruro de sulfonilo**	**LC/MS (M+H)+**
4-[(3-Cloro-2-cianofenil)oxi]-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]bencenosulfonamida (E2)	Cloruro de 4-[(3-cloro-2-cianofenil)oxi]bencenosulfonilo	527/529
5-Cloro-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-3-metil-1-benzotiofeno-2-sulfonamida (E3)	Cloruro de 5-cloro-3-metil-1-benzotiofeno-2-sulfonilo	480/482
5-(Dimetilamino)-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-1-naftalenosulfonamida (E4)	Cloruro de 5-(dimetilamino)-1-naftalenosulfonilo	469
N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-1-naftalenosulfonamida (E5)	Cloruro de 1-naftalenosulfonilo	426
(*E*)-*N*-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-	Cloruro de (*E*)-2-	402

piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2-feniletenosulfonamida (E6)	feniletenosulfonilo	
5-Cloro-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-1-benzotiofeno-2-sulfonamida (E7)	Cloruro de 5-cloro-1-benzotiofeno-2-sulfonilo (US 5.731.315)	466/468
N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-4-(feniloxi)bencenosulfonamida (E8)	Cloruro de 4-(feniloxi)bencenosulfonilo	468
N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-8-quinolinasulfonamida (E9)	Cloruro de 8-quinolinasulfonilo	427
N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]tieno[2,3-*b*]piridina-2-sulfonamida (E10)	Cloruro de tieno[2,3-*b*]piridina-2-sulfonilo (EP 271273)	433

Ejemplo 11

***N*-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-4-(2-tienil)bencenosulfonamida (E11)**



Una solución de 3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)anilina (D2) (117 mg, 0,5 mmol) en piridina:diclorometano (1:1, 4 ml) se trató con una solución de cloruro de 4-(2-tienil)bencenosulfonilo (WO 9827069) (143 mg, 0,55 mmol) en diclorometano (2 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, se inactivó con metanol (2 ml) y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua (x3). La fase orgánica se aplicó a un cartucho SCX (Varian bond-elute, 5 g) y se lavó con metanol y amoniaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas reunidas se concentraron al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía

en columna (diclorometano a 1:4 de amoniaco 2 M en metanol:diclorometano) produciendo el producto del título (E11). EM (ES+) m/e 458 $[M+H]^+$.

Ejemplo 12

El Ejemplo 12 (E12) se preparó usando un método análogo al descrito para el Ejemplo 11 (E11) a partir de 3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)anilina (D2) y el cloruro de sulfonilo apropiado indicado en la tabla:

Ejemplo	Cloruro de sulfonilo	LC/MS ($M+H^+$)
8-Cloro-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-1-naftalenosulfonamida (E12)	Cloruro de 8-cloro-1-naftalenosulfonilo (EP 511826)	460/462

Ejemplos 13-16

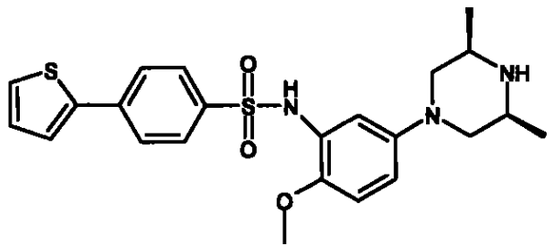
Los Ejemplos 13-16 (E13-E16) se prepararon usando un método análogo al descrito para el Ejemplo 1 (E1) a partir de 5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)anilina (D4) y el cloruro de sulfonilo apropiado indicado en la tabla:

Ejemplo	Cloruro de sulfonilo	LC/MS ($M+H^+$)
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-5-(2-piridinil)-2-tiofenosulfonamida (E13)	Cloruro de 5-(2-piridinil)-2-tiofenosulfonilo	459
4-[(3-Cloro-2-cianofenil)oxi]-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]bencenosulfonamida (E14)	Cloruro de 4-[(3-cloro-2-cianofenil)oxi]bencenosulfonilo	527/529
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(1*H*-pirazol-1-il)bencenosulfonamida (E15)	Cloruro de 4-(1*H*-pirazol-1-il)bencenosulfonilo	442
5-Cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3-metil-1-	Cloruro de 5-cloro-3-metil-1-benzotiofeno-2-	480/482

benzotiofeno-2-sulfonamida (E16)	sulfonilo	

Ejemplo 17

***N*-[5-(cis-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(2-tienil)bencenosulfonamida (E17)**



Una solución de 5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)anilina (D4) (200 mg, 0,85 mmol) en piridina (5 ml) se trató con cloruro de 4-(2-tienil)bencenosulfonilo (WO 9827069) (258 mg, 1,0 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y se concentró al vacío. El residuo se coevaporó con metanol y tolueno (x3). El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío.El residuo se purificó por cromatografía en columna (1:40 a 1:20 de amoniaco 2 M en metanol:diclorometano) produciendo el producto del título (E17). EM (ES+) m/e 458 $[M+H]^+$.

Ejemplos 18-22

Los Ejemplos 18-22 (E18-E22) se prepararon usando un método análogo al descrito para el Ejemplo 17 (E17) a partir de 3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)anilina (D2) y el cloruro de sulfonilo apropiado indicado en la tabla:

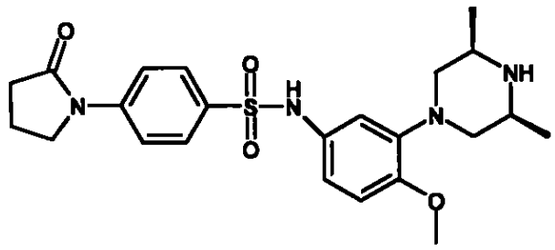
Ejemplo	**Cloruro de sulfonilo**	**LC/MS ($M+H^+$)**
N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2-naftalenosulfonamida (E18)	Cloruro de 2-naftalenosulfonilo	426
N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-	Cloruro de 4-(1*H*-pirazol-1-	442

250
248

piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-4-(1*H*-pirazol-1-il)bencenosulfonamida (E19)	il)bencenosulfonilo	
N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-6-(3-tienil)-2-piridinasulfonamida (E20)	Cloruro de 6-(3-tienil)-2-piridinasulfonilo Descripción 10	459
N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-5-(6-metil-2-piridinil)-2-tiofenosulfonamida (E21)	Cloruro de 5-(6-metil-2-piridinil)-2-tiofenosulfonilo Descripción 12	473
N-[3-*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-4-yodobencenosulfonamida (E22)	Cloruro de 4-yodobencenosulfonilo	502

Ejemplo 23

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)bencenosulfonamida (E23)



Una mezcla de *N*-[3-*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-4-yodobencenosulfonamida (E22) (170 mg, 0,34 mmol), 2-pirrolidinona (0,05 ml, 0,68 mmol), carbonato potásico (169 mg, 1,22 mmol), yoduro de cobre (I) (19 mg, 0,1 mmol) y *N,N'*-dimetil-1,2-etanodiamina (0,01 ml, 0,1 mmol) en dioxano (3 ml) se calentó a 140°C en un reactor de microondas durante 50 minutos. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho SCX (Varian bond-elute) y se lavó con metanol y amoniaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas reunidas se concentraron al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (diclorometano a 1:7 de amoniaco 2 M en metanol:diclorometano) produciendo el producto del título (E23). EM (ES+) m/e 459 $[M+H]^+$.

254
249

Ejemplos 24-27

Los Ejemplos 24-27 (E24-E27) se prepararon usando un método análogo al descrito para el Ejemplo 17 (E17) a partir de 1-[2-amino-4-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)fenil]etanona (D6) y el cloruro de sulfonilo apropiado indicado en la tabla:

Ejemplo	**Cloruro de sulfonilo**	**LC/MS ($M+H^+$)**
N-[2-Acetil-5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)fenil]-4-[(3-cloro-2-cianofenil)oxi]bencenosulfonamida (E24)	Cloruro de 4-[(3-cloro-2-cianofenil)oxi]bencenosulfonilo	539/541
N-[2-Acetil-5-(cis-3,5-dimetil-1-piperazinil)fenil]-5-(2-piridinil)-2-tiofenosulfonamida (E25)	Cloruro de 5-(2-piridinil)-2-tiofenosulfonilo	471
N-[2-Acetil-5-(cis-3,5-dimetil-1-piperazinil)fenil]-4-(2-tienil)bencenosulfonamida (E26)	Cloruro de 4-(2-tienil)bencenosulfonilo	470
N-[2-Acetil-5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)fenil]-4-(1*H*-pirazol-1-il)bencenosulfonamida (E27)	Cloruro de 4-(1*H*-pirazol-1-il)bencenosulfonilo	454

Ejemplos 28-30

Los Ejemplos 28-30 (E28-E30) se prepararon usando métodos similares al descrito para el Ejemplo 1 (E1) a partir de 3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)anilina (D2) y el cloruro de sulfonilo apropiado indicado en la tabla:

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-3,5-dimetil-4-isoxazolsulfonamida (E28)	Cloruro de 3,5-dimetil-4-isoxazolsulfonilo	395
2,3-Dicloro-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]bencenosulfonamida (E29)	Cloruro de 2,3-diclorobencenosulfonilo	444/446

3,4-Dicloro-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]bencenosulfonamida (E30)	Cloruro de 3,4-diclorobencenosulfonilo	444/446

Ejemplos 31-38

Los Ejemplos 31-38 (E31-E38) se prepararon usando métodos similares al descrito más adelante a partir de 5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)anilina (D4) y el cloruro de sulfonilo apropiado indicado en la tabla:

Se agitó 5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)anilina (D4) (100 mg, 0,42 mmol) en diclorometano (10 ml) con resina de morfolinometil-poliestireno HL (315 mg, 4 mmol/g de carga, 1,26 mmol) a temperatura ambiente. Después se añadió el cloruro de sulfonilo apropiado (0,51 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después se añadió resina eliminadora Argopore-trisamine (105 mg, 4 mmol/g de carga, 0,42 mmol) y la mezcla se agitó durante 2,5 horas más. La resina se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo después se purificó adicionalmente por cromatografía en gel de sílice eluyendo con (metanol al 0-10% en diclorometano) seguido de una purificación adicional por HPLC autopreparativa dirigida a masas y/o usando un cartucho de intercambio iónico SCX (Varian bond-elute) eluyendo con metanol seguido de amoniaco (2 M en metanol), cuando fue apropiado, para producir el producto deseado que se caracterizó como la base libre o la sal hidrocloruro.

Ejemplo	**Cloruro de sulfonilo**	**MS $[M+H]^+$**
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-naftalenosulfonamida (E31)	Cloruro de 2-naftalenosulfonilo	426
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-1-naftalenosulfonamida (E32)	Cloruro de 1-naftalenosulfonilo	426
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(feniloxi)bencenosulfonamida (E33)	Cloruro de 4-(feniloxi)bencenosulfonilo	468
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-yodobencenosulfonamida (E34)	Cloruro de 4-yodobencenosulfonilo	502
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-	Cloruro de 8-	427

(metiloxi)fenil]-8-quinolinasulfonamida (E35)	quinolinasulfonilo	
3,4-Dicloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]bencenosulfonamida (E36)	Cloruro de 3,4-diclorobencenosulfonilo	444/446
2,3-Dicloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]bencenosulfonamida (E37)	Cloruro de 2,3-diclorobencenosulfonilo	444/446
(*E*)-*N*-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-feniletenosulfonamida (E38)	Cloruro de (*E*)-2-feniletenosulfonilo	402

Ejemplos 39-54

Los Ejemplos 39-54 (E39-E54) se prepararon usando métodos similares al descrito más adelante a partir de la anilina apropiada y el cloruro de sulfonilo indicado en la tabla:

La anilina apropiada (1 eq) en piridina (0,1 – 0,4 M) se trató con el cloruro de sulfonilo apropiado (1,5 eq) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción (1 hora – durante una noche). La mezcla después se concentró al vacío, el residuo se repartió entre diclorometano y solución acuosa saturada de carbonato sódico y las capas se separaron. La capa acuosa se re-extrajo con diclorometano (x2) y las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo después se purificó, cuando fue apropiado, usando un cartucho de intercambio iónico SCX (Varian bond-elute) eluyendo con metanol seguido de amoniaco (1 M en metanol) y después amoniaco (2 M en metanol) y las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron al vacío para producir un producto bruto. La purificación adicional por HPLC autopreparativa dirigida a masas y/o por trituración (con metanol o DMSO/MeCN) o por cromatografía en gel de sílice eluyendo con (metanol al 0-10% en diclorometano) produjo el producto deseado que se caracterizó como la base libre o la sal hidrocloruro.

Ejemplo	**Cloruro de sulfonilo**	**Anilina**	**MS $[M+H]^+$**
N-[4-ciano-3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)fenil]-4-(2-tienil)bencenosulfonamida (E39)	Cloruro de 4-(2-tienil)bencenosulfonilo (usando D31)	D28	453
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-	Cloruro de 5-fluoro-3-metil-	D4	464

(metiloxi)fenil]-5-fluoro-3-metil-1-benzotiofeno-2-sulfonamida (E40)	1-benzotiofeno-2-sulfonilo		
5'-Cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2,2'-bitiofeno-5-sulfonamida (E41)	Cloruro de 5'-cloro-2,2'-bitiofeno-5-sulfonilo (WO02100830)	D4	498/500
2-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]bencenosulfonamida (E42)	Cloruro de 2-bromobencenosulfonilo	D4	454/456
N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-5-(1,3-oxazol-5-il)-2-tiofenosulfonamida (E43)	Cloruro de 5-(1,3-oxazol-5-il)-2-tiofenosulfonilo	D2	449
N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)fenil]-4-(2-tienil)bencenosulfonamida (E44)	Cloruro de 4-(2-tienil)bencenosulfonilo (usando D31)	D21	428
4-(5-Cloro-2-tienil)-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)fenil]bencenosulfonamida (E45)	Cloruro de 4-(5-cloro-2-tienil)bencenosulfonilo (usando D31)	D21	462/464
N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)fenil]-4-(1*H*-pirazol-1-il)bencenosulfonamida (E46)	Cloruro de 4-(1*H*-pirazol-1-il)bencenosulfonilo	D21	412
5-Cloro-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2-naftalenosulfonamida (E47)	Cloruro de 5-cloro-2-naftalenosulfonilo	D2	460/462
N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-4-bifenilsulfonamida (E48)	Cloruro de 4-bifenilsulfonilo	D2	452
4-Bromo-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-3-metilbencenosulfonamida (E49)	Cloruro de 4-bromo-3-metilbencenosulfonilo	D2	468/470
4-Bromo-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-3-	Cloruro de 4-bromo-3-fluorobencenosulfonilo	D2	472/474

fluorobencenosulfonamida (E50)			
4-Bromo-2-cloro-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]bencenosulfonamida (E51)	Cloruro de 4-bromo-2-clorobencenosulfonilo	D2	488/490/492
4-Bromo-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2-fluorobencenosulfonamida (E52)	Cloruro de 4-bromo-2-fluorobencenosulfonilo	D2	472/474
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-4-(2-tienil)bencenosulfonamida (E53)	Cloruro de 4-(2-tienil)bencenosulfonilo (WO9827069)	D18	476
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-5-(2-piridinil)-2-tiofenosulfonamida (E54)	Cloruro de 5-(2-piridinil)-2-tiofenosulfonilo	D18	477

Ejemplos 55-68

Los Ejemplos 55-68 (E55-E68) se prepararon usando métodos similares al descrito más adelante a partir de la anilina apropiada y el cloruro de sulfonilo indicado en la tabla:

La anilina apropiada (1 eq) en piridina (aprox. 0,1 M) se trató con el cloruro de sulfonilo apropiado (1,2 – 1,9 eq) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción (2 horas – durante una noche). La mezcla después se concentró al vacío, el residuo se repartió entre diclorometano y solución acuosa saturada de carbonato sódico y las capas se separaron usando un cartucho de separación de fase hidrófoba. La capa orgánica se lavó con más solución acuosa saturada de carbonato sódico y después se concentró al vacío. El residuo después se purificó usando un cartucho de intercambio iónico SCX (Varian bond-elute) eluyendo con metanol seguido de amoniaco (1 a 2 M en metanol) o por cromatografía en gel de sílice eluyendo con (metanol al 0-10% en diclorometano) para producir un producto bruto. La purificación adicional por HPLC autopreparativa dirigida a masas o trituración (con diclorometano) produjo el producto deseado que se caracterizó como la base libre o la sal hidrocloruro.

Ejemplo	**Cloruro de sulfonilo**	**Anilina**	**MS**

256
254

			$[M+H]^+$
5-Cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-1-benzotiofeno-2-sulfonamida (E55)	Cloruro de 5-cloro-1-benzotiofeno-2-sulfonilo (US 5.731.315)	D4	466/468
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(1,3-oxazol-5-il)bencenosulfonamida (E56)	Cloruro de 4-(1,3-oxazol-5-il)bencenosulfonilo	D4	443
N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-4-(1,3-oxazol-5-il)bencenosulfonamida (E57)	Cloruro de 4-(1,3-oxazol-5-il)bencenosulfonilo	D2	443
N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-4-metil-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazina-7-sulfonamida (E58)	Cloruro de 4-metil-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazina-7-sulfonilo	D2	447
N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-4-(1-metiletil)bencenosulfonamida (E59)	Cloruro de 4-(1-metiletil)bencenosulfonilo	D2	418
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3-{[4-(meti-loxi)fenil]oxi}bencenosulfonamida (E60)	Cloruro de 3-{[4-(meti-loxi)fenil]oxi}bencenosulfonilo	D4	498
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-1-benzotiofeno-3-sulfonamida (E61)	Cloruro de 1-benzotiofeno-3-sulfonilo	D4	432
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-5-(1,3-oxazol-5-il)-2-tiofenosulfonamida (E62)	Cloruro de 5-(1,3-oxazol-5-il)-2-tiofenosulfonilo	D4	449
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-bifenilsulfonamida (E63)	Cloruro de 4-bifenilsulfonilo	D4	452
N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)fenil]-1-	Cloruro de 1-naftalenosulfonilo	D21	396

naftalenosulfonamida (E64)			
N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)fenil]-2-naftalenosulfonamida (E65)	Cloruro de 2-naftalenosulfonilo	D21	396
2,3-Dicloro-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)fenil]bencenosulfonamida (E66)	Cloruro de 2,3-diclorobencenosulfonilo	D21	414/416
N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)fenil]-1-benzotiofeno-2-sulfonamida (E67)	Cloruro de 1-benzotiofeno-2-sulfonilo	D21	402
N-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)fenil]-4-(1,3-oxazol-5-il)bencenosulfonamida (E68)	Cloruro de 4-(1,3-oxazol-5-il)bencenosulfonilo	D21	413

Ejemplos 69-81

Los Ejemplos 69-81 (E69-E81) se prepararon usando métodos similares al descrito más adelante a partir de la anilina apropiada y el cloruro de sulfonilo indicado en la tabla:

Una solución de la anilina apropiada (1 eq) en diclorometano (aprox. 0,06 – 0,13 M) se trató con resina de morfolinometil-poliestireno HL (4 - 4,2 mmol/g de carga, 2 eq) seguido del cloruro de sulfonilo apropiado (1,5 – 2,0 eq). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante (1 – 2 días) y después se filtró, lavando con metanol, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo después se purificó usando un cartucho de intercambio iónico SCX (Varian bond-elute) eluyendo con metanol seguido de amoniaco (0,5 M a 2 M en metanol). Las fracciones apropiadas se combinaron y se redujeron al vacío para producir un producto bruto que se purificó adicionalmente por HPLC autopreparativa dirigida a masas o trituración (con éter dietílico, DMSO/MeCN o metanol) y/o por cromatografía en gel de sílice eluyendo con (metanol al 0-10% en diclorometano) para producir el producto deseado que se caracterizó como la base libre o la sal hidrocloruro.

Ejemplo	**Cloruro de sulfonilo**	**Anilina**	**MS $[M+H]^+$**
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-	Cloruro de 2-	D29	410

metilfenil]-2-naftalenosulfonamida (E69)	naftalenosulfonilo		
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-metilfenil]-1-naftalenosulfonamida (E70)	Cloruro de 1-naftalenosulfonilo	D29	410
8-Cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-1-naftalenosulfonamida (E71)	Cloruro de 8-cloro-1-naftalenosulfonilo	D4	460/462
4-Bromo-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2-metilbencenosulfonamida (E72)	Cloruro de 4-bromo-2-metilbencenosulfonilo	D2	468/470
4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3-metilbencenosulfonamida (E73)	Cloruro de 4-bromo-3-metilbencenosulfonilo	D4	468/470
5-Bromo-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2-tiofenosulfonamida (E74)	Cloruro de 5-bromo-2-tiofenosulfonilo	D2	460/462
4-Cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-1-naftalenosulfonamida (E75)	Cloruro de 4-cloro-1-naftalenosulfonilo	D4	460/462
3-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]bencenosulfonamida (E76)	Cloruro de 3-bromobencenosulfonilo	D4	454/456
5-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-(metiloxi)bencenosulfonamida (E77)	Cloruro de 5-bromo-2-(metiloxi)bencenosulfonilo	D4	484/486
5-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-2-tiofenosulfonamida (E78)	Cloruro de 5-bromo-4-metil-2-tiofenosulfonilo (WO2004/043366)	D4	474/476
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-5-(1,2,3-tiadiazol-4-il)-2-tiofenosulfonamida (E79)	Cloruro de 5-(1,2,3-tiadiazol-4-il)-2-tiofenosulfonilo	D4	466

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2*H*-cromeno-6-sulfonamida (E80)	Cloruro de 2,2-dimetil-3,4-dihidro-2*H*-cromeno-6-sulfonilo	D4	460
4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-metilfenil]bencenosulfonamida (E81)	Cloruro de 4-bromobencenosulfonilo	D29	438/440

Ejemplos 82-100

Los Ejemplos 82-100 (E82-E100) se prepararon usando métodos similares al descrito más adelante a partir de la anilina apropiada y el cloruro de sulfonilo indicado en la tabla:

Una solución de la anilina apropiada (1 eq) en diclorometano y piridina (1:1, 0,07 M) se trató con el cloruro de sulfonilo apropiado (1,2 eq) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche, añadiéndose más cloruro de sulfonilo si fuera apropiado. La mezcla después se concentró al vacío, el residuo se repartió entre diclorometano y solución acuosa saturada de carbonato sódico y las capas se separaron. La capa acuosa se re-extrajo con diclorometano (x2) y las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto después se purificó adicionalmente por HPLC autopreparativa dirigida a masas para producir el producto deseado que se caracterizó como la base libre o la sal hidrocloruro.

Ejemplo	**Cloruro de sulfonilo**	**Anilina**	**MS $[M+H]^+$**
4-Bromo-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2-(metiloxi)bencenosulfonamida (E82)	Cloruro de 4-bromo-2-(metiloxi)bencenosulfonilo (D30)	D2	484/486
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]-5-(2-piridinil)-2-tiofenosulfonamida (E83)	Cloruro de 5-(2-piridinil)-2-tiofenosulfonilo	D13	447

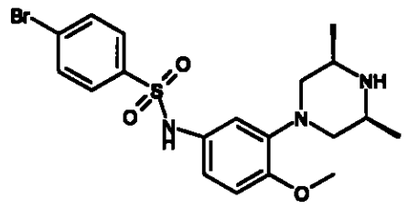
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]-4-bifenilsulfonamida (E84)	Cloruro de 4-bifenilsulfonilo	D13	440
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]-4-yodobencenosulfonamida (E85)	Cloruro de 4-yodobencenosulfonilo	D13	490
4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]-2-fluorobencenosulfonamida (E86)	Cloruro de 4-bromo-2-fluorobencenosulfonilo	D13	460/462
4-Bromo-2-cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]bencenosulfonamida (E87)	Cloruro de 4-bromo-2-clorobencenosulfonilo	D13	476/478/480
4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]-2-metilbencenosulfonamida (E88)	Cloruro de 4-bromo-2-metilbencenosulfonilo	D13	456/458
4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]-3-fluorobencenosulfonamida (E89)	Cloruro de 4-bromo-3-fluorobencenosulfonilo	D13	460/462
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-fluoro-4-(metiloxi)fenil]-4-yodobencenosulfonamida (E90)	Cloruro de 4-yodobencenosulfonilo	D19	520
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(etiloxi)fenil]-5-(2-piridinil)-2-tiofenosulfonamida (E91)	Cloruro de 5-(2-piridinil)-2-tiofenosulfonilo	D22	473
N-{5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-[(metiloxi)metil]fenil}-4-bifenilsulfonamida (E92)	Cloruro de 4-bifenilsulfonilo	D24	466

7-Cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2,1,3-benzodiazol-4-sulfonamida (E93)	Cloruro de 7-cloro-2,1,3-benzodiazol-4-sulfonilo	D4	452/454
N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(etiloxi)fenil]-4-yodobencenosulfonamida (E94)	Cloruro de 4-yodobencenosulfonilo	D27	516
4-(5-Cloro-2-tienil)-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(meti-loxi)fenil]bencenosulfonamida (E95)	Cloruro de 4-(5-cloro-2-tienil)bencenosulfonilo (usando D31)	D4	492/494
4-(5-Cloro-2-tienil)-*N*-[2-ciano-5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazi-nil)fenil]bencenosulfonamida (E96)	Cloruro de 4-(5-cloro-2-tienil)bencenosulfonilo (usando D31)	D20	487/489
N-[2-Ciano-5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)fenil]-4-(2-tienil)bencenosulfonamida (E97)	Cloruro de 4-(2-tienil)bencenosulfonilo (usando D31)	D20	453
4-(5-Cloro-2-tienil)-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-fluoro-2-(meti-loxi)fenil]bencenosulfonamida (E98)	Cloruro de 4-(5-cloro-2-tienil)bencenosulfonilo (usando D31)	D18	510/512
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(etiloxi)fenil]-4-yodobencenosulfonamida (E99)	Cloruro de 4-yodobencenosulfonilo	D22	516
N-{5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-[(1-	Cloruro de 4-yodobencenosulfonilo	D23	530

metiletil)oxi]fenil}-4-yodobencenosulfonamida (E100)			

Ejemplo 101

4-Bromo-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]bencenosulfonamida (E101)

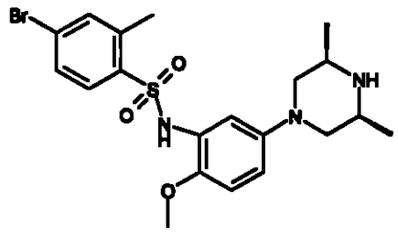


Una solución de 3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)anilina (D2) (800 mg, 3,40 mmol) en diclorometano (50 ml) se trató con resina de morfolinometil-poliestireno HL (1,70 g, 4,0 mmol/g de carga, 6,80 mmol) seguido de cloruro de 4-bromobencenosulfonilo (1,30 g, 5,09 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se filtró, lavando con metanol, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo después se purificó usando un cartucho de intercambio iónico SCX (Varian bond-elute) eluyendo con metanol seguido de amoniaco (2 M en metanol). Las fracciones apropiadas se combinaron y se redujeron al vacío para producir un producto bruto que se purificó adicionalmente por cromatografía en gel de sílice eluyendo con (metanol al 0-20% en diclorometano) para producir el compuesto del título (E101). EM (ES+) m/e 454/456 $[M+H]^+$.

La sal hidrocloruro del producto se preparó disolviendo el material puro procedente de la cromatografía en diclorometano y acidificando con HCl etéreo.

Ejemplo 102

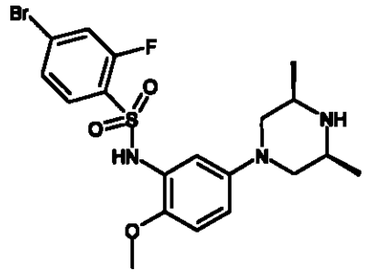
4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-metilbencenosulfonamida (E102)



Una solución de 5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)anilina (D4) (1,20 g, 5,1 mmol) en diclorometano (35 ml) se trató con resina de morfolinometil-poliestireno HL (2,43 g, 4,2 mmol/g de carga, 10,2 mmol) seguido de cloruro de 4-bromo-2-metilbencenosulfonilo (2,75 g, 10,2 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche, la resina se retiró por filtración, el disolvente se evaporó al vacío y el residuo se pasó a través de una columna SCX eluyendo primero con metanol y después con amoniaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas se combinaron y el disolvente se evaporó al vacío para producir un producto bruto que se purificó adicionalmente por cromatografía en gel de sílice usando a Flashmaster y un gradiente de elución de metanol al 0-10% en diclorometano. Las fracciones relevantes se combinaron y el disolvente se evaporó al vacío para producir el compuesto del título (E102). EM (ES+) m/e 468/470 $[M+H]^+$.

Ejemplo 103

4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-fluorobencenosulfonamida (E103)

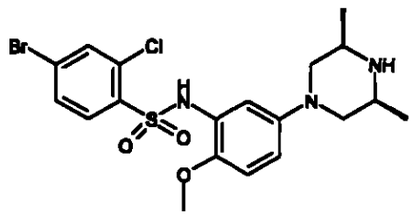


Una solución de 5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)anilina (D4) (1,20 g, 5,09 mmol) en diclorometano (35 ml) se trató con resina de morfolinometil-poliestireno HL (2,43 g, 4,2 mmol/g de carga, 10,2 mmol) seguido de cloruro de 4-bromo-2-fluorobencenosulfonilo (2,79 g, 10,2 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche, la resina después se retiró por filtración, el disolvente se evaporó al vacío y el residuo después se pasó a través de una columna

SCX eluyendo primero con metanol y después con amoniaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas se combinaron y el disolvente se evaporó *al vacío* para producir un producto bruto que se cargó en seco en una columna y se purificó adicionalmente usando un Flashmaster y un gradiente de elución de metanol al 0-10% en diclorometano. Las fracciones relevantes se recogieron, se combinaron y el disolvente se evaporó para producir el compuesto del título (E103). EM (ES+) m/e 472/474 $[M+H]^+$.

Ejemplo 104

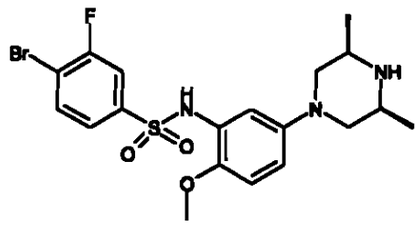
4-Bromo-2-cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]bencenosulfonamida (E104)



Una solución de 5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)anilina (D4) (1,20 g, 5,09 mmol) en diclorometano (35 ml) se trató con resina de morfolinometil-poliestireno HL (2,43 g, 4,2 mmol/g de carga, 10,21 mmol) y después con cloruro de 4-bromo-2-clorobencenosulfonilo (2,96 g, 10,21 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La resina se filtró, se lavó con metanol y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo después se pasó a través de una columna SCX eluyendo primero con metanol seguido de amoniaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas se recogieron y el disolvente se evaporó al vacío para producir un producto bruto que se purificó adicionalmente por cromatografía usando un Flashmaster y usando un gradiente de elución de metanol al 0-5% en diclorometano. Las fracciones relevantes se recogieron, se combinaron y el disolvente se evaporó al vacío para producir el compuesto del título (E104). EM (ES+) m/e 488/490/492 $[M+H]^+$.

Ejemplo 105

4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3-fluorobencenosulfonamida (E105)

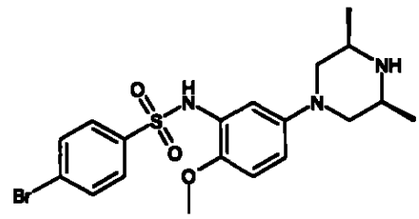


Una solución de 5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)anilina (D4) (400 mg,1,70 mmol) en diclorometano (15 ml) se trató con resina de morfolinometil-poliestireno HL (1,00 g, 3,4 mmol/g de carga) seguido de cloruro de 4-bromo-3-fluorobencenosulfonilo (0,50 ml, 930 mg, 3,40 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche (20 horas). La mezcla de reacción después se filtró, se lavó con metanol y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se aplicó a una columna SCX eluyendo primero con metanol y después con amoniaco 2 M en metanol. Las fracciones que contenían el producto se recogieron, se combinaron y se evaporaron al vacío para producir un producto bruto que se cargó en seco en una columna y se purificó adicionalmente por cromatografía usando un Flashmaster con un gradiente de elución de metanol al 0-5% en diclorometano durante 40 minutos. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron al vacío para producir el compuesto del título (E105). EM (ES+) m/e 472/474 $[M+H]^+$.

La sal hidrocloruro del producto se preparó disolviendo el compuesto del título procedente de la cromatografía en diclorometano (1 ml) y unas pocas gotas de metanol y tratando la solución con 0,5 ml de HCl 1 M en éter.

Ejemplo 106

4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]bencenosulfonamida (E106)

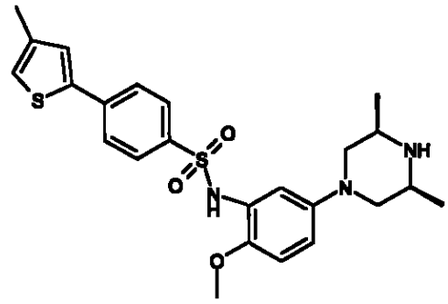


Una solución de 5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)anilina (D4) (1,20 g, 5,1 mmol) en diclorometano (35 ml) se trató con resina de morfolinometil-poliestireno HL (2,45 g, 4,2 mmol/g de carga, 10,29 mmol) seguido de cloruro de 4-

bromobencenosulfonilo (2,60 g, 10,2 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche (~24 horas) y después la resina se retiró por filtración con metanol y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se pasó a través de una columna SCX eluyendo primero con metanol seguido de amoniaco 2 M en metanol. Las fracciones relevantes se recogieron, se combinaron y el disolvente se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó por Flashmaster usando un gradiente de elución de metanol al 0-10% en diclorometano. Las fracciones relevantes se recogieron, se combinaron y el disolvente se evaporó para producir el compuesto del título (E106). EM (ES+) m/e 454/456 $[M+H]^+$.

Ejemplo 107

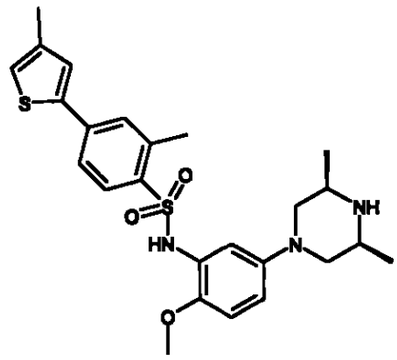
***N*-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(4-metil-2-tienil)bencenosulfonamida (E107)**



A una mezcla de 4-bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]bencenosulfonamida (E106) (100 mg, 0,22 mmol) y ácido (4-metil-2-tienil)borónico (71 mg, 0,50 mmol) en DME (3 ml) se le añadió *terc*-butóxido potásico (220 mg, 1,96 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (15 mg, 0,01 mmol) en agua (1 ml) y la mezcla resultante se agitó en un microondas (puesto a alta absorbancia) a 100°C durante 30 minutos. La mezcla resultante después se evaporó al vacío y se purificó usando un cartucho SCX eluyendo con metanol seguido de amoniaco (2 M en metanol). Las fracciones apropiadas se combinaron, el disolvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó adicionalmente por HPLC autopreparativa dirigida a masas para producir el compuesto del título (E107). EM (ES+) m/e 472 $[M+H]^+$.

Ejemplo 108

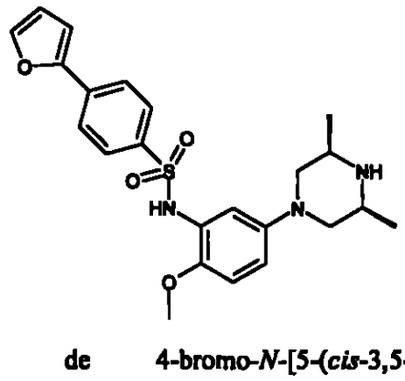
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-metil-4-(4-metil-2-tienil)bencenosulfonamida (E108)



A una mezcla de 4-bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-metilbencenosulfonamida (E102) (120 mg, 0,26 mmol) y ácido (4-metil-2-tienil)borónico (73 mg, 0,51 mmol) en DME (3 ml) se le añadió *terc*-butóxido potásico (263 mg, 2,34 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (15 mg, 0,01 mmol) en agua (1 ml) y la mezcla resultante se agitó en un microondas (puesto a alta absorbancia) a 100°C durante 30 minutos. La mezcla resultante después se evaporó al vacío y se purificó usando un cartucho SCX eluyendo con metanol seguido de amoniaco (2 M en metanol). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío y el residuo se purificó adicionalmente por HPLC autopreparativa dirigida a masas para producir el compuesto del título (E108). EM (ES+) m/e 486 $[M+H]^+$.

Ejemplo 109

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(2-furanil)bencenosulfonamida (E109)

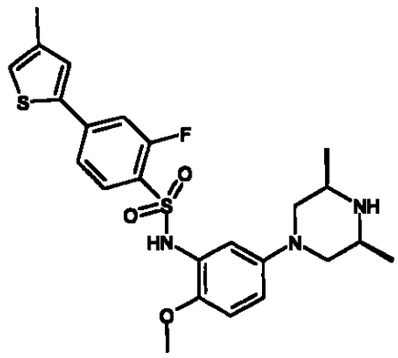


A una mezcla de 4-bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]bencenosulfonamida (E106) (100 mg, 0,22 mmol) y ácido 2-

furanilborónico (50 mg, 0,45 mmol) en DME (3 ml) se le añadió *terc*-butóxido potásico (220 mg, 1,96 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (15 mg, 0,01 mmol) en agua (1 ml) y la mezcla resultante se agitó en un microondas (puesto a alta absorbancia) a 100°C durante 30 minutos. La mezcla resultante después se evaporó al vacío y se purificó usando un cartucho SCX eluyendo con metanol seguido de amoniaco (2 M en metanol). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío y el residuo se purificó adicionalmente por HPLC autopreparativa dirigida a masas para producir el compuesto del título (E109). EM (ES+) m/e 442 $[M+H]^+$.

Ejemplo 110

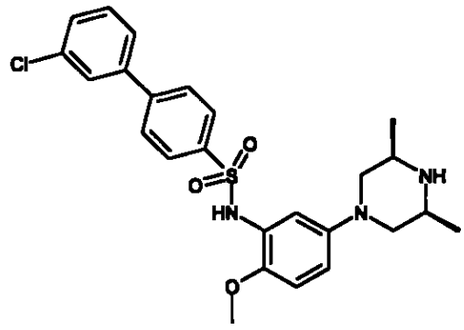
***N*-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-fluoro-4-(4-metil-2-tienil)bencenosulfonamida (E110)**



A una mezcla de 4-bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-fluorobencenosulfonamida (E103) (100 mg, 0,21 mmol) y ácido (4-metil-2-tienil)borónico (60 mg, 0,42 mmol) en DME (3 ml) se le añadió *terc*-butóxido potásico (220 mg, 1,96 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (15 mg, 0,01 mmol) en agua (1 ml) y la mezcla resultante se agitó en un microondas (puesto a alta absorbancia) a 100°C durante 30 minutos. La mezcla resultante después se evaporó al vacío y se purificó usando un cartucho SCX eluyendo con metanol seguido de amoniaco (2 M en metanol). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío y el residuo se purificó adicionalmente por HPLC autopreparativa dirigida a masas para producir el compuesto del título (E110). EM (ES+) m/e 490 $[M+H]^+$.

Ejemplo 111

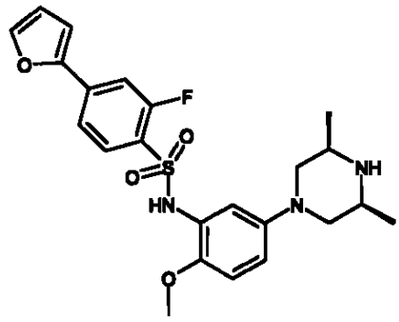
3'-Cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-bifenilsulfonamida (E111)



A una mezcla de 4-bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]bencenosulfonamida (E106) (75 mg, 0,17 mmol) y ácido (3-clorofenil)borónico (56 mg, 0,36 mmol) en DME (3 ml) se le añadió *terc*-butóxido potásico (180 mg, 1,60 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (15 mg, 0,01 mmol) en agua (1 ml) y la mezcla resultante se agitó en un microondas (puesto a alta absorbancia) a 100°C durante 30 minutos. La mezcla resultante después se evaporó al vacío y se purificó usando un cartucho SCX eluyendo con metanol seguido de amoniaco (2 M en metanol). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron y el residuo se purificó adicionalmente por HPLC autopreparativa dirigida a masas para producir el compuesto del título (E111). EM (ES+) m/e 486/488 $[M+H]^+$.

Ejemplo 112

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-fluoro-4-(2-furanil)bencenosulfonamida (E112)

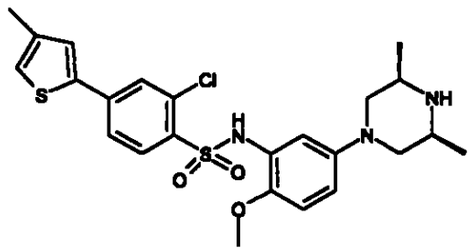


A una mezcla de 4-bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-fluorobencenosulfonamida (E103) (100 mg, 0,21 mmol) y ácido 2-furanilborónico (50 mg, 0,42 mmol) en DME (3 ml) se le añadió *terc*-butóxido potásico (220 mg, 1,96

mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (15 mg, 0,01 mmol) en agua (1 ml) y la mezcla resultante se agitó en un microondas (puesto a alta absorbancia) a 100°C durante 30 minutos. La mezcla resultante después se evaporó al vacío y se purificó usando un cartucho SCX eluyendo con metanol seguido de amoniaco (2 M en metanol). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío y el residuo se purificó adicionalmente por HPLC autopreparativa dirigida a masas para producir el compuesto del título (E112). EM (ES+) m/e 460 $[M+H]^+$.

Ejemplo 113

2-Cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(4-metil-2-tienil)bencenosulfonamida (E113)



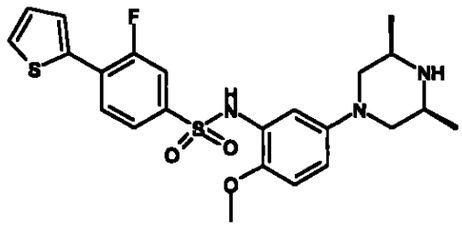
A una mezcla de 4-bromo-2-cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]bencenosulfonamida (E104) (70 mg, 0,14 mmol) y ácido (4-metil-2-tienil)borónico (40 mg, 0,28 mmol) en DME (3 ml) se le añadió *terc*-butóxido potásico (142 mg, 1,26 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (12 mg, 0,01 mmol) en agua (1 ml) y la mezcla resultante se agitó en un microondas (puesto a alta absorbancia) a 100°C durante 30 minutos. Después se añadieron más ácido (4-metil-2-tienil)borónico (20 mg, 0,14 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (12 mg, 0,01 mmol) y la mezcla se agitó en un microondas (puesto a alta absorbancia) a 100°C durante 30 minutos más. El disolvente se evaporó después de la transferencia a un nuevo matraz con metanol y unas pocas gotas de tolueno y el residuo se pasó a través de una columna SCX eluyendo con metanol seguido de amoniaco 2 M en metanol. Las fracciones apropiadas se recogieron y se evaporaron y el residuo se purificó adicionalmente por HPLC autopreparativa dirigida a masas para producir el compuesto del título (E113). EM (ES+) m/e 506/508 $[M+H]^+$.

224
269

La sal hidrocloruro del producto se preparó disolviendo el material puro procedente de la cromatografía en 1 ml de diclorometano y tratando con 0,5 ml de HCl (1 M) en éter.

Ejemplo 114

***N*-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3-fluoro-4-(2-tienil)bencenosulfonamida (E114)**



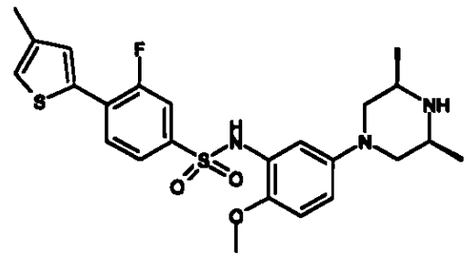
A una mezcla de 4-bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3-fluorobencenosulfonamida (E105) (100 mg, 0,21 mmol) y ácido 2-tienilborónico (54 mg, 0,42 mmol) en DME (3 ml) se le añadió *terc*-butóxido potásico (212 mg, 1,89 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (12 mg, 0,01 mmol) en agua (1 ml) y la mezcla resultante se agitó en un microondas (puesto a alta absorbancia) a 100°C durante 30 minutos. Después se añadieron más ácido 2-tienilborónico (27 mg, 0,21 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (12 mg, 0,01 mmol) y la mezcla se agitó en un microondas (puesto a alta absorbancia) a 100°C durante 45 minutos más. El disolvente se evaporó con la adición de unas pocas gotas de tolueno y el residuo se pasó a través de una columna SCX eluyendo con metanol seguido de amoniaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas se combinaron y el disolvente se evaporó. El producto bruto se purificó por HPLC autopreparativa dirigida a masas, las fracciones relevantes se recogieron y el disolvente se evaporó para producir el compuesto del título (E114).

EM (ES+) m/e 476 $[M+H]^+$.

La sal hidrocloruro del producto se preparó disolviendo el material puro procedente de la cromatografía en 1 ml de diclorometano y unas pocas gotas de metanol y acidificando con 0,5 ml de HCl (1 M) en éter.

Ejemplo 115

***N*-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3-fluoro-4-(4-metil-2-tienil)bencenosulfonamida (E115) GSK719250A (KC104997-020B3)**

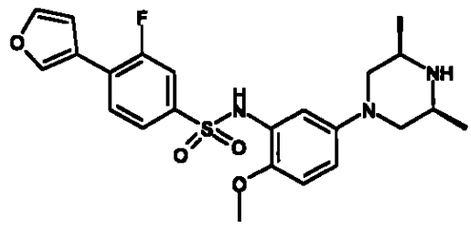


A una mezcla de 4-bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3-fluorobencenosulfonamida (E105) (100 mg, 0,21 mmol) y ácido (4-metil-2-tienil)borónico (60 mg, 0,42 mmol) en DME (3 ml) se le añadió *terc*-butóxido potásico (212 mg, 1,89 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (12 mg, 0,01 mmol) en agua (1 ml) y la mezcla resultante se agitó en un microondas (puesto a alta absorbancia) a 100°C durante 30 minutos. Después se añadieron más ácido (4-metil-2-tienil)borónico (30 mg, 0,21 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (12 mg, 0,01 mmol) y la mezcla se agitó en un microondas (puesto a alta absorbancia) a 100°C durante 45 minutos más. El disolvente se evaporó con la adición de unas pocas gotas de tolueno y el residuo se pasó a través de una columna SCX eluyendo con metanol seguido de amoniaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas se combinaron y el disolvente se evaporó. El producto bruto se purificó por HPLC autopreparativa dirigida a masas, las fracciones relevantes se recogieron y el disolvente se evaporó para producir el compuesto del título (E115). EM (ES+) m/e 490 $[M+H]^+$.

La sal hidrocloruro del producto se preparó disolviendo el material puro procedente de la cromatografía en 1 ml de diclorometano y unas pocas gotas de metanol y acidificando con 0,5 ml de HCl (1 M) en éter.

Ejemplo 116

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3-fluoro-4-(3-furanil)bencenosulfonamida (E116)

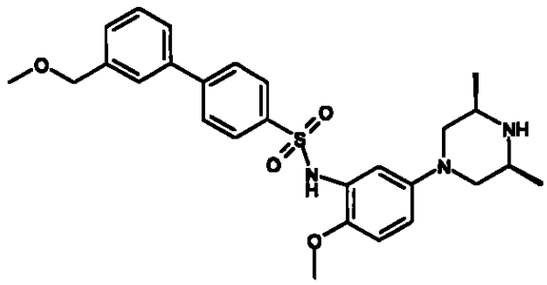


A una mezcla de 4-bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3-fluorobencenosulfonamida (E105) (100 mg, 0,21 mmol) y ácido 3-furanilborónico (47 mg, 0,42 mmol) en DME (3 ml) se le añadió *terc*-butóxido potásico (212 mg, 1,89 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (12 mg, 0,01 mmol) en agua (1 ml) y la mezcla resultante se agitó en un microondas (puesto a alta absorbancia) a 100°C durante 30 minutos. El disolvente se evaporó con la adición de unas pocas gotas de tolueno y el residuo se pasó a través de una columna SCX eluyendo con metanol seguido de amoniaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas se combinaron y el disolvente se evaporó. El producto bruto se purificó por HPLC autopreparativa dirigida a masas, las fracciones relevantes se recogieron y el disolvente se evaporó para producir el compuesto del título (E116). EM (ES+) m/e 460 $[M+H]^+$.

La sal hidrocloruro del producto se preparó disolviendo el material puro procedente de la cromatografía en 1 ml de diclorometano y unas pocas gotas de metanol y acidificando con 0,5 ml de HCl (1 M) en éter.

Ejemplo 117

***N*-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3'-[(metiloxi)metil]-4-bifenilsulfonamida (E117)**



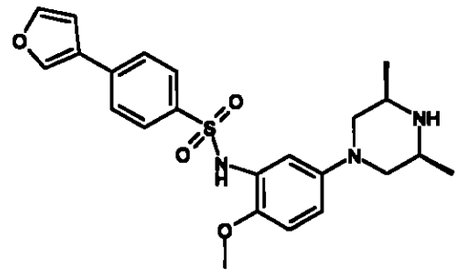
A una mezcla de 4-bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]bencenosulfonamida (E106) (100 mg, 0,22 mmol) y ácido {3-[(metiloxi)metil]fenil}borónico (75 mg, 0,45 mmol) en DME (3 ml) se le añadió *terc*-butóxido potásico (220 mg, 1,96 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (15 mg, 0,01 mmol) en agua (1 ml) y la mezcla resultante se agitó en un microondas (puesto a alta absorbancia) a 100°C durante 30 minutos. La mezcla resultante después se evaporó y se purificó por SCX seguido de HPLC autopreparativa dirigida a masas para producir el compuesto del título (E117). EM (ES+) m/e 496 $[M+H]^+$.

294
292

La sal hidrocloruro del producto se preparó disolviendo el material puro procedente de la cromatografía in 1 ml diclorometano, acidificando con 0,4 ml de HCl (1 M) y agitando a temperatura ambiente durante 30 minutos, evaporando y secando.

Ejemplo 118

***N*-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(3-furanil)bencenosulfonamida (E118)**

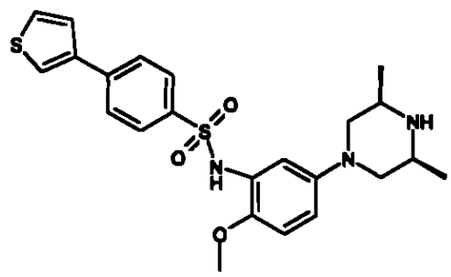


A una mezcla de 4-bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]bencenosulfonamida (E106) (100 mg, 0,22 mmol) y ácido 3-furanilborónico (54 mg, 0,48 mmol) en DME (3 ml) se le añadió *terc*-butóxido potásico (220 mg, 1,96 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (15 mg, 0,01 mmol) en agua (1 ml) y la mezcla resultante se agitó en un microondas (puesto a alta absorbancia) a 100°C durante 30 minutos. La mezcla resultante se purificó por SCX seguido de HPLC autopreparativa dirigida a masas para producir el compuesto del título (E118). EM (ES+) m/e 442 $[M+H]^+$.

La sal hidrocloruro del producto se preparó disolviendo el material sólido procedente de la cromatografía en 1 ml de diclorometano y añadiendo 0,4 ml de HCl (1 M) en éter, agitando a temperatura ambiente durante 30 minutos, evaporando y secando.

Ejemplo 119

***N*-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(3-tienil)bencenosulfonamida (E119)**

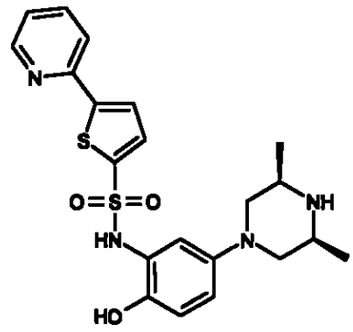


A una mezcla de 4-bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]bencenosulfonamida (E106) (200 mg, 0,44 mmol) y ácido 3-tienilborónico (113 mg, 0,88 mmol) en DME (3 ml) se le añadió *terc*-butóxido potásico (445 mg, 3,97 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (30,5 mg, 0,03 mmol) en agua (1 ml) y la mezcla resultante se agitó en un microondas (puesto a alta absorbancia) a 100°C durante 30 minutos. Se añadieron 2-3 ml de tolueno y el disolvente se evaporó, el residuo se disolvió en metanol y se añadió a un cartucho SCX preacondicionado (metanol) eluyendo con metanol (x3), amoniaco (1M en metanol (x2)) y después amoniaco (2M en metanol (x3)), seguido de HPLC autopreparativa dirigida a masas y seguido de trituración con éter dietílico para producir el compuesto del título (E119). EM (AP+) m/e 458 $[M+H]^+$.

La sal hidrocloruro del producto se preparó disolviendo el material puro procedente de la cromatografía en 1 ml de diclorometano y acidificando con 0,5 ml de HCl (1 M) en éter, agitando a temperatura ambiente durante 1 hora.

Ejemplo 120

***N*-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-hidroxifenil]-5-(2-piridinil)-2-tiofenosulfonamida (E120)**

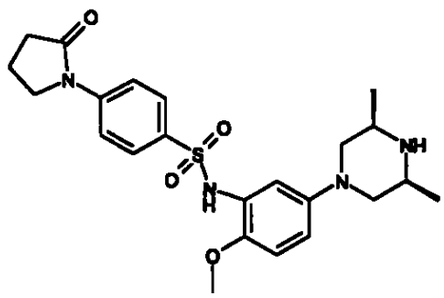


Se disolvió *N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-5-(2-piridinil)-2-tiofenosulfonamida (E13) (277 mg, 0,66 mmol) en diclorometano (5 ml) y se trató con

tribromuro de boro 1 M en diclorometano (1,8 ml, 1,8 mol) durante 4,5 horas. Se añadió más tribromuro de boro 1 M en diclorometano (3 ml, 3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron cuidadosamente agua y metanol y la solución se basificó a pH 9 con solución acuosa saturada de carbonato sódico. Los sólidos precipitados se filtraron, se lavaron con éter y se purificaron por HPLC autopreparativa dirigida a masas para producir el compuesto del título (E120). EM (ES+) m/e 445 $[M+H]^+$.

Ejemplo 121

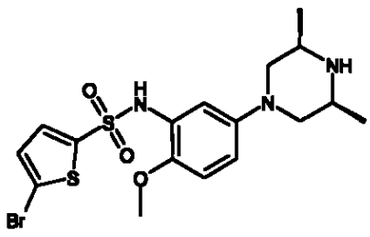
***N*-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)bencenosulfonamida (E121)**



El compuesto del título (E121) se preparó a partir de 4-bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]bencenosulfonamida (E106) y 2-pirrolidinona usando un método similar al descrito para el Ejemplo 23 (E23). EM (ES+) m/e 459 $[M+H]^+$.

Ejemplo 122

5-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-tiofenosulfonamida (E122)

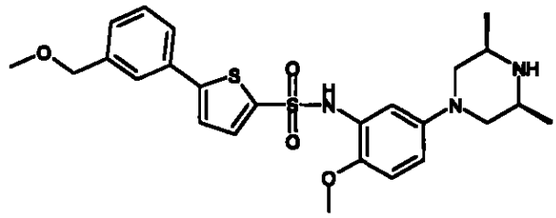


Una solución de 5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)anilina (D4) (1,00 g, 4,25 mmol) en diclorometano (50 ml) se trató con resina de morfolinometil-poliestireno HL (2,10 g, 4,0 mmol/g de carga, 8,50 mmol) seguido de cloruro de 5-

bromo-2-tiofenosulfonilo (1,33 g, 5,09 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo después se cromatografió sobre gel de sílice (Flashmaster (II)) eluyendo con metanol al 0-10% en diclorometano al 90% durante 5 minutos, al 0-10% durante 20 minutos y al 10% durante 10 minutos. El compuesto después se purificó por HPLC autopreparativa dirigida a masas y el residuo se purificó adicionalmente por SCX, eluyendo primero con metanol y después con NH_4OH/metanol. (E122). EM (ES+) m/e 460/462 $[M+H]^+$.

Ejemplo 123

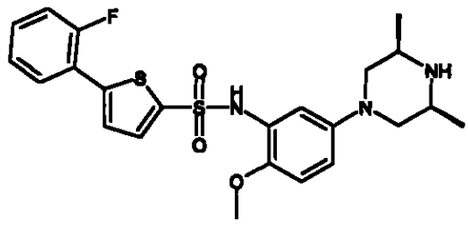
***N*-[5-(cis-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-5-{3-[(metiloxi)metil]fenil}-2-tiofenosulfonamida (E123)**



A una mezcla de 5-bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-tiofenosulfonamida (E122) (100 mg, 0,22 mmol) y ácido {3-[(metiloxi)metil]fenil}borónico (83 mg, 0,5 mmol) en DME (3 ml) se le añadió *terc*-butóxido potásico (210 mg, 1,9 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (15 mg, 0,013 mmol) en agua (1 ml) y la mezcla resultante se agitó en un microondas (puesto a alta absorbancia) a 100°C durante 30 minutos. La mezcla resultante después se concentró en Genevac y los residuos se pasaron sobre SCX. Las fracciones básicas se reconcentraron en Genevac y el residuo se purificó usando HPLC autopreparativa dirigida a masas para producir el compuesto del título (E123). EM (ES+) m/e 502 $[M+H]^+$.

Ejemplo 124

***N*-[5-(cis-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-5-(2-fluorofenil)-2-tiofenosulfonamida (E124)**

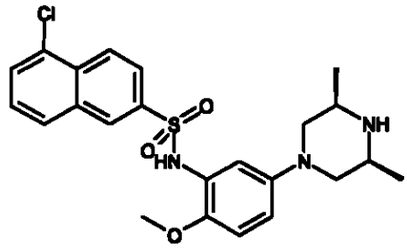


A una mezcla de 5-bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-tiofenosulfonamida (E122) (150 mg, 0,33 mmol) y ácido (2-fluorofenil)borónico (91 mg, 0,65 mmol) en DME (3 ml) se le añadió *terc*-butóxido potásico (329 mg, 2,94 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (37 mg, 0,033 mmol) en agua (1 ml) y la mezcla resultante se agitó en un microondas (puesto a alta absorbancia) a 100°C durante 30 minutos. La mezcla resultante después se redujo al vacío, se destiló azeotrópicamente con tolueno (x3) y se purificó usando SCX y después HPLC autopreparativa dirigida a masas produciendo el producto del título (E124). EM (ES+) m/e 476 $[M+H]^+$.

La sal hidrocloruro del producto se preparó disolviendo el material puro procedente de la cromatografía en 1 ml de diclorometano y acidificando con 1 ml de HCl (1 M) en éter, agitando durante 30 minutos a temperatura ambiente, y se redujo al vacío.

Ejemplo 125

5-cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-naftalenosulfonamida (E125)



A una solución de 5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)anilina (D4) (100 mg, 0,42 mmol) en piridina (3 ml) se le añadió cloruro de 5-cloro-2-naftalenosulfonilo (167 mg, 0,64 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después se evaporó la piridina y el residuo bruto se disolvió en diclorometano (25 ml) y se extrajo con solución acuosa saturada de carbonato sódico (25 ml). La capa acuosa se re-extrajo con diclorometano (2 x 25 ml) y las capas orgánicas reunidas

se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó. El residuo bruto después se disolvió en metanol y se añadió a un cartucho SCX de 10 g preacondicionado (metanol) eluyendo con metanol (x2) seguido de amoniaco (1 M en metanol (x3) a 2 M en metanol (x2)). Las fracciones apropiadas se combinaron y se redujeron al vacío y el residuo se purificó adicionalmente por HPLC autopreparativa dirigida a masas para producir el compuesto del título (E125). EM (AP+) m/e 460/462 $[M+H]^+$.

La sal hidrocloruro del producto se preparó disolviendo el material puro procedente de la cromatografía en 1 ml diclorometano y 1 ml metanol, acidificando con 0,5 ml de HCl (1 M) en éter y agitando a temperatura ambiente durante 45 minutos.

Ejemplos 126-196

Los Ejemplos 126-196 (E126-E196) se prepararon usando métodos similares al descrito más adelante a partir del haluro de arilo apropiado y el ácido borónico que se indica en la tabla:

A una mezcla del haluro de arilo apropiado (1 eq) y ácido borónico (2 eq) (o éster de boronato) en DME (aprox. 0,1 M) se le añadió una solución de *terc*-butóxido potásico (9 eq) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (5-10% en moles) en agua (aprox. 0,2 M) y la mezcla resultante se agitó en un microondas (puesto a alta absorbancia) a 100°C durante 30 minutos. Cuando fue apropiado, se añadieron más ácido borónico y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y la mezcla se agitó en un microondas (puesto a alta absorbancia) a 100°C durante 30-45 minutos más. La mezcla resultante después se redujo al vacío y se purificó usando un cartucho de intercambio iónico SCX (Varian bond-elute) eluyendo con metanol seguido de amoniaco (2 M en metanol). Como alternativa, la mezcla de reacción bruta se añadió directamente al cartucho de intercambio iónico SCX (Varian bond-elute) eluyendo con metanol seguido de amoniaco (2 M en metanol). Las fracciones apropiadas se combinaron y se redujeron al vacío, y el residuo se purificó por HPLC autopreparativa dirigida a masas o cromatografía en gel de sílice para producir el compuesto del título que se caracterizó como la base libre o la sal hidrocloruro.

Ejemplo	Haluro de	Ácido borónico o éster de boronato	MS $[M+H]^+$

	Arilo		
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(6-metil-2-piridinil)bencenosulfonamida (E126)	E106	(6-Metil-2-piridinil)boronato de bis(1,1-dimetiletilo) (WO 02/094815)	467
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-5-(6-metil-2-piridinil)-2-tiofenosulfonamida (E127)	E122	(6-Metil-2-piridinil)boronato de bis(1,1-dimetiletilo) (WO 02/094815)	473
N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-4-(6-metil-2-piridinil)bencenosulfonamida (E128)	E101	(6-Metil-2-piridinil)boronato de bis(1,1-dimetiletilo) (WO 02/094815)	467
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(3-piridinil)bencenosulfonamida (E129)	E106	Ácido 3-piridinilborónico	453
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2,2'-bitiofeno-5-sulfonamida (E130)	E122	Ácido 2-tienilborónico	464
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3-(2-tienil)bencenosulfonamida (E131)	E76	Ácido 2-tienilborónico	458
N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-4-(3-tienil)bencenosulfonamida (E132)	E101	Ácido 3-tienilborónico	458
4-(1-Benzotien-3-il)-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]bencenosulfonamida (E133)	E106	Ácido 1-benzotien-3-ilborónico	508
N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2,3'-bitiofeno-5-sulfonamida (E134)	E74	Ácido 3-tienilborónico	464
N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-	E74	Ácido fenilborónico	458

(metiloxi)fenil]-5-fenil-2-tiofenosulfonamida (E135)			
5-(1-Benzotien-3-il)-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-tiofenosulfonamida (E136)	E122	Ácido 1-benzotien-3-ilborónico	514
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-5-[4-(metiloxi)-3-piridinil]-2-tiofenosulfonamida (E137)	E122	Hidrocloruro del ácido [4-(metiloxi)-3-piridinil]borónico	489
N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2,2'-bitiofeno-5-sulfonamida (E138)	E74	Ácido 2-tienilborónico	464
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2'-(etiloxi)-4-bifenilsulfonamida (E139)	E106	Ácido [2-(etiloxi)fenil]borónico	496
N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-4'-fluoro-2'-metil-4-bifenilsulfonamida (E140)	E101	Ácido (4-fluoro-2-metilfenil)borónico	484
N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2'-fluoro-4-bifenilsulfonamida (E141)	E101	Ácido (2-fluorofenil)borónico	470
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2,3'-bitiofeno-5-sulfonamida (E142)	E122	Ácido 3-tienilborónico	464
N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2-metil-4-(2-tienil)bencenosulfonamida (E143)	E72	Ácido 2-tienilborónico	472
N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2-metil-4-(6-metil-2-piridinil)bencenosulfonamida (E144)	E72	(6-Metil-2-piridinil)boronato de bis(1,1-dimetiletilo) (WO 02/094815)	481
3'-Cloro-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-4'-fluoro-4-bifenilsulfonamida (E145)	E101	Ácido (3-cloro-4-fluorofenil)borónico	504/506

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-3',5'-difluoro-4-bifenilsulfonamida (E146)	E101	Ácido (3,5-difluoro-fenil)borónico	488
N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-3'-fluoro-4-bifenilsulfonamida (E147)	E101	Ácido (3-fluorofenil)borónico	470
N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-3',4'-difluoro-4-bifenilsulfonamida (E148)	E101	Ácido (3,4-difluoro-fenil)borónico	488
N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2',6'-dimetil-4-bifenilsulfonamida (E149)	E101	Ácido (2,6-dimetilfenil)borónico	480
N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-4'-fluoro-4-bifenilsulfonamida (E150)	E101	Ácido (4-fluorofenil)borónico	470
N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-4'-metil-4-bifenilsulfonamida (E151)	E101	Ácido (4-metilfenil)borónico	466
N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2',3'-difluoro-4-bifenilsulfonamida (E152)	E101	Ácido (2,3-difluoro-fenil)borónico	488
N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-3'-metil-4-bifenilsulfonamida (E153)	E101	Ácido (3-metilfenil)borónico	466
2'-Cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-bifenilsulfonamida (E154)	E106	Ácido (2-clorofenil)borónico	486/488
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-metil-4-(2-tienil)bencenosulfonamida (E155)	E102	Ácido 2-tienilborónico	472
N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-3'-[(metiloxi)metil]-4-bifenilsulfonamida (E156)	E101	Ácido {3-[(meti-loxi)metil]fenil}boró	496

		nico	
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-fluoro-4-(2-tienil)bencenosulfonamida (E157)	E103	Ácido 2-tienilborónico	476
N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2-metil-4-(4-metil-2-tienil)bencenosulfonamida (E158)	E72	Ácido (4-metil-2-tienil)borónico	486
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(5-metil-2-tienil)bencenosulfonamida (E159)	E106	Ácido (5-metil-2-tienil)borónico	472
N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-3-fluoro-4-(2-tienil)bencenosulfonamida (E160)	E50	Ácido 2-tienilborónico	476
2-cloro-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-4-(4-metil-2-tienil)bencenosulfonamida (E161)	E51	Ácido (4-metil-2-tienil)borónico	506/508
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(4-metil-3-tienil)bencenosulfonamida (E162)	E106	Ácido (4-metil-3-tienil)borónico	472
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(3-furanil)-2-metilbencenosulfonamida (E163)	E102	Ácido 3-furanilborónico	456
N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-4-(3-furanil)-2-metilbencenosulfonamida (E164)	E72	Ácido 3-furanilborónico	456
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-fluoro-4-(3-furanil)bencenosulfonamida (E165)	E103	Ácido 3-furanilborónico	460
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-fluoro-4-(6-metil-2-piridinil)bencenosulfonamida (E166)	E103	Ácido (6-metil-2-piridinil)borónico	485
2-Cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(6-metil-	E104	Ácido (6-metil-2-piridinil)borónico	501/503

2-piridinil)bencenosulfonamida (E167)			
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-fluoro-4-(3-tienil)bencenosulfonamida (E168)	E103	Ácido 3-tienilborónico	476
N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-3-metil-4-(2-tienil)bencenosulfonamida (E169)	E49	Ácido 2-tienilborónico	472
N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2-fluoro-4-(2-tienil)bencenosulfonamida (E170)	E52	Ácido 2-tienilborónico	476
N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2-fluoro-4-(6-metil-2-piridinil)bencenosulfonamida (E171)	E52	(6-Metil-2-piridinil)boronato de bis(1,1-dimetiletilo) (WO 02/094815)	485
2-Cloro-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-4-(6-metil-2-piridinil)bencenosulfonamida (E172)	E51	(6-Metil-2-piridinil)boronato de bis(1,1-dimetiletilo) (WO 02/094815)	501/503
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-metilfenil]-4-(2-tienil)bencenosulfonamida (E173)	E81	Ácido 2-tienilborónico	442
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-metilfenil]-4-(4-metil-2-tienil)bencenosulfonamida (E174)	E81	Ácido (4-metil-2-tienil)borónico	456
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3-metil-4-(2-tienil)bencenosulfonamida (E175)	E73	Ácido 2-tienilborónico	472
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3-metil-4-(4-metil-2-tienil)bencenosulfonamida (E176)	E73	Ácido (4-metil-2-tienil)borónico	486
N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-4-(4-metil-2-tienil)bencenosulfonamida (E177)	E101	Ácido (4-metil-2-tienil)borónico	472

285
283

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-metil-4-(6-metil-2-piridinil)bencenosulfonamida (E178)	E102	Ácido (6-metil-2-piridinil)borónico	481
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3-metil-4-(3-tienil)bencenosulfonamida (E179)	E73	Ácido 3-tienilborónico	472
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(2-furanil)-2-metilbencenosulfonamida (E180)	E102	Ácido 2-furanilborónico	456
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-(metiloxi)-5-(4-metil-2-tienil)bencenosulfonamida (E181)	E77	Ácido (4-metil-2-tienil)borónico	502
2-cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(2-tienil)bencenosulfonamida (E182)	E104	Ácido 2-tienilborónico	492/494
2-cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(3-furanil)bencenosulfonamida (E183)	E104	Ácido 3-furanilborónico	476/478
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(3-furanil)-3-metilbencenosulfonamida (E184)	E73	Ácido 3-furanilborónico	456
N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-4-(3-furanil)bencenosulfonamida (E185)	E101	Ácido 3-furanilborónico	442
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2'-fluoro-4-bifenilsulfonamida (E186)	E106	Ácido (2-fluorofenil)borónico	470
3'-cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4'-fluoro-4-bifenilsulfonamida (E187)	E106	Ácido (3-cloro-4-fluorofenil)borónico	504/506
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2',3'-difluoro-4-	E106	Ácido (2,3-difluoro-	488

bifenilsulfonamida (E188)		fenil)borónico	
5'-cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2'-(metiloxi)-4-bifenilsulfonamida (E189)	E106	Ácido [5-cloro-2-(meti-loxi)fenil]borónico	516/518
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3'-metil-4-bifenilsulfonamida (E190)	E106	Ácido (3-metilfenil)borónico	466
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3-fluoro-4-(6-metil-2-piridinil)bencenosulfonamida (E191)	E105	Ácido (6-metil-2-piridinil)borónico	485
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-5-(2-fluorofenil)-4-metil-2-tiofenosulfonamida (E192)	E78	Ácido (2-fluorofenil)borónico	490
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-5-(6-metil-2-piridinil)-2-tiofenosulfonamida (E193)	E78	Ácido (6-metil-2-piridinil)borónico	487
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-5-{3-[(metiloxi)metil]fenil}-2-tiofenosulfonamida (E194)	E78	Ácido {3-[(meti-loxi)metil]fenil}boró nico	516
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(etiloxi)fenil]-4-(2-tienil)bencenosulfonamida (E195)	E99	Ácido 2-tienilborónico	472
N-{5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-[(1-metiletil)oxi]fenil}-4-(2-tienil)bencenosulfonamida (E196)	E100	Ácido 2-tienilborónico	486

Ejemplos 197-211

Los Ejemplos 197-211 (E197-E211) se prepararon a partir de 5-bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-tiofenosulfonamida (E122) y el ácido borónico apropiado indicado en la tabla usando un método similar al descrito para los Ejemplos 126-196.

Ejemplo	Ácido Borónico	MS $[M+H]^+$
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-5-fenil-2-tiofenosulfonamida (E197)	Ácido fenilborónico	458
5-(2,4-Difluorofenil)-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-tiofenosulfonamida (E198)	Ácido (2,4-difluorofenil)borónico	494
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-5-[2-(etiloxi)fenil]-2-tiofenosulfonamida (E199)	Ácido [2-(etiloxi)fenil]borónico	502
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4'-metil-2,2'-bitiofeno-5-sulfonamida (E200)	Ácido (4-metil-2-tienil)borónico	478
5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-tiofenosulfonamida (E201)	Ácido (3-cloro-4-fluorofenil)borónico	510/512
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-5-(2-metilfenil)-2-tiofenosulfonamida (E202)	Ácido (2-metilfenil)borónico	472
5-(2,6-Dimetilfenil)-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-tiofenosulfonamida (E203)	Ácido (2,6-dimetilfenil)borónico	486
5-[5-Cloro-2-(metiloxi)fenil]-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-tiofenosulfonamida (E204)	Ácido [5-cloro-2-(metiloxi)fenil]borónico	522/524
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-5-(3-metilfenil)-2-tiofenosulfonamida (E205)	Ácido (3-metil-2-tienil)borónico	472
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-5-(4-fluorofenil)-2-tiofenosulfonamida (E206)	Ácido (4-fluorofenil)borónico	476
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-	Ácido (4-fluoro-2-	490

(metiloxi)fenil]-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-tiofenosulfonamida (E207)	metilfenil)borónico	
5-(2-Clorofenil)-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-tiofenosulfonamida (E208)	Ácido (2-clorofenil)borónico	492/494
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-5-(3-fluorofenil)-2-tiofenosulfonamida (E209)	Ácido (3-fluorofenil)borónico	476
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-5-(4-metilfenil)-2-tiofenosulfonamida (E210)	Ácido (4-metilfenil)borónico	472
5-(3-Clorofenil)-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-tiofenosulfonamida (E211)	Ácido (3-clorofenil)borónico	492/494

Ejemplos 212-227

Los Ejemplos 212-227 (E212-E227) se prepararon a partir de 5-bromo-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2-tiofenosulfonamida (E74) y el ácido borónico apropiado indicado en la tabla usando métodos similares al descrito para los Ejemplos 126-196.

Ejemplo	Ácido Borónico	MS $[M+H]^+$
5-(2,4-Difluorofenil)-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2-tiofenosulfonamida (E212)	Ácido (2,4-difluorofenil)borónico	494
N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-5-[2-(etiloxi)fenil]-2-tiofenosulfonamida (E213)	Ácido [2-(etiloxi)fenil]borónico	502
N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-4'-metil-2,2'-bitiofeno-5-sulfonamida (E214)	Ácido (4-metil-2-tienil)borónico	478
N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-5-{3-[(metiloxi)metil]fenil}-	Ácido {3-[(meti-	502

2-tiofenosulfonamida (E215)	loxi)metil]fenil}borónico	
5-(3-cloro-4-fluorofenil)-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2-tiofenosulfonamida (E216)	Ácido (3-cloro-4-fluorofenil)borónico	510/512
N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-5-(2-metilfenil)-2-tiofenosulfonamida (E217)	Ácido (2-metilfenil)borónico	472
5-(2,6-Dimetilfenil)-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2-tiofenosulfonamida (E218)	Ácido (2,6-dimetilfenil)borónico	486
5-[5-Cloro-2-(metiloxi)fenil]-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2-tiofenosulfonamida (E219)	Ácido [5-cloro-2-(metiloxi)fenil]borónico	522/524
5-(3,5-Difluorofenil)-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2-tiofenosulfonamida (E220)	Ácido (3,5-difluorofenil)borónico	494
5-(4-Clorofenil)-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2-tiofenosulfonamida (E221)	Ácido (4-clorofenil)borónico	492/494
N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-5-(2-fluorofenil)-2-tiofenosulfonamida (E222)	Ácido (2-fluorofenil)borónico	476
N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-5-(3-metilfenil)-2-tiofenosulfonamida (E223)	Ácido (3-metilfenil)borónico	472
5-(2,3-Difluorofenil)-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2-tiofenosulfonamida (E224)	Ácido (2,3-difluorofenil)borónico	494
5-(2-Clorofenil)-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2-tiofenosulfonamida (E225)	Ácido (2-clorofenil)borónico	492/494
N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-5-(3-fluorofenil)-2-	Ácido (3-fluorofenil)borónico	476

tiofenosulfonamida (E226)		
5-(3-Clorofenil)-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2-tiofenosulfonamida (E227)	Ácido (3-clorofenil)borónico	492/494

Ejemplos 228-236

Los Ejemplos 228-236 (E228-E236) se prepararon usando métodos similares al descrito más adelante a partir del haluro de arilo apropiado y el ácido borónico indicado en la tabla presentada más adelante:

Una mezcla de haluro de arilo (1 eq), ácido borónico (1,5 eq), solución acuosa de carbonato sódico 2 M (6 eq) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (5-10% en moles) en DME (0,05-0,4 M) se agitó en un reactor de microondas (puesto a alta absorbancia) a 130°C durante 30 minutos. La mezcla se filtró a través de un cartucho hidromatrix lavando con diclorometano y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se aplicó a un cartucho de intercambio iónico SCX (Varian bond-elute) y se lavó con metanol y amoniaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas reunidas se concentraron y el residuo se purificó por HPLC autopreparativa dirigida a masas o cromatografía en gel de sílice para producir el producto deseado que se caracterizó como la base libre o la sal hidrocloruro.

Ejemplo	**Haluro de Arilo**	**Ácido Borónico**	**MS $[M+H]^+$**
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]-4-(2-tienil)bencenosulfonamida (E228)	E85	Ácido 2-tienilborónico	446
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]-4-(3-furanil)bencenosulfonamida (E229)	E85	Ácido 3-furanilborónico	430
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]-2-fluoro-4-(2-tienil)bencenosulfonamida (E230)	E86	Ácido 2-tienilborónico	464
2-Cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]-4-(2-	E87	Ácido 2-tienilborónico	480/482

tienil)bencenosulfonamida (E231)			
2-Cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]-4-(3-furanil)bencenosulfonamida (E232)	E87	Ácido 3-furanilborónico	464/466
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]-2-metil-4-(2-tienil)bencenosulfonamida (E233)	E88	Ácido 2-tienilborónico	460
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]-4-(3-furanil)-2-metilbencenosulfonamida (E234)	E88	Ácido 3-furanilborónico	444
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]-3-fluoro-4-(2-tienil)bencenosulfonamida (E235)	E89	Ácido 2-tienilborónico	464
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]-3-fluoro-4-(3-furanil)bencenosulfonamida (E236)	E89	Ácido 3-furanilborónico	448

Ejemplos E237-E243

Los Ejemplos 237-243 (E237-243) se prepararon usando métodos similares al descrito más adelante a partir del bromuro de arilo apropiado y el ácido borónico indicado en la tabla presentada más adelante:

Una mezcla de bromuro de arilo (1 eq), ácido borónico (2 eq), solución acuosa de carbonato sódico 1 M (5 eq) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (5-10% en moles) en 1:1 de tolueno:etanol (0,05-0,2 M) se agitó a reflujo en una atmósfera de argón durante 1-18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se aplicó a un cartucho de intercambio iónico SCX (Varian bond-elute) y se lavó con metanol y amoniaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas reunidas se concentraron y el residuo se purificó por HPLC autopreparativa dirigida a masas o cromatografía en

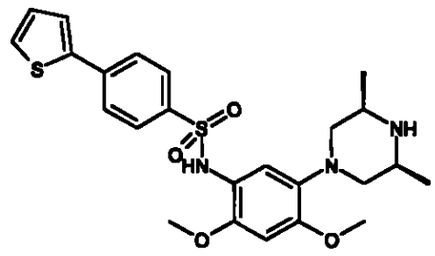
gel de sílice para producir el producto deseado que se caracterizó como la base libre o la sal hidrocloruro.

Ejemplo	Haluro de Arilo	Ácido Borónico	MS $[M+H]^+$
N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2-(metiloxi)-4-(2-tienil)bencenosulfonamida (E237)	E82	Ácido 2-tienilborónico	488
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-fluoro-4-(metiloxi)fenil]-4-(2-tienil)bencenosulfonamida (E238)	E90	Ácido 2-tienilborónico	476
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-5-(3-furanil)-2-tiofenosulfonamida (E239)	E122	Ácido 3-furanilborónico	448
5-(2,3-Difluorofenil)-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-tiofenosulfonamida (E240)	E122	Ácido (2,3-difluoro-fenil)borónico	494
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-5'-metil-2,2'-bitiofeno-5-sulfonamida (E241)	E122	Ácido (5-metil-2-tienil)borónico	478
N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-5-(3-furanil)-2-tiofenosulfonamida (E242)	E74	Ácido 3-furanilborónico	448
N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-5'-metil-2,2'-bitiofeno-5-	E74	Ácido (5-metil-2-tienil)borónico	478

sulfonamida (E243)			

Ejemplo 244

***N*-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2,4-bis(metiloxi)fenil]-4-(2-tienil)bencenosulfonamida (E244)**



Etapa 1: *N*-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2,4-bis(metiloxi)fenil]-4-yodobencenosulfonamida.

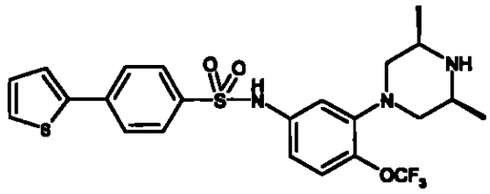
El compuesto del título se preparó a partir de 5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2,4-bis(metiloxi)anilina (D25) y cloruro de 4-yodobencenosulfonilo usando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 81. EM (ES+) m/e 532 $[M+H]^+$.

Etapa 2: *N*-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2,4-bis(metiloxi)fenil]-4-(2-tienil)bencenosulfonamida (E244)

El compuesto del título (E244) se preparó a partir del producto de la Etapa 1 y ácido 2-tienilborónico usando un método similar al descrito para los Ejemplos 237-243. EM (ES+) m/e 488 $[M+H]^+$.

Ejemplo 245

***N*-{3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-4-(2-tienil)bencenosulfonamida (E245)**



Etapa 1: *N*-{3-Bromo-4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-4-yodobencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó a partir de 3-bromo-4-[(trifluorometil)oxi]anilina y cloruro de 4-yodobencenosulfonilo usando un método similar al descrito para los Ejemplos 82-100. MS (ES-) m/e 520/522 $[M-H]^-$.

294
292

Etapa 2: *N*-{3-Bromo-4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-4-(2-tienil)bencenosulfonamida

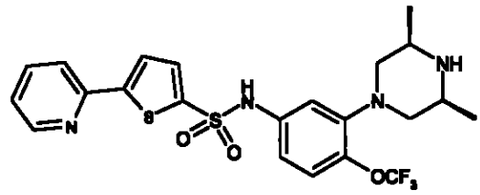
El compuesto del título se preparó a partir del producto de la Etapa 1 y ácido 2-tienilborónico usando un método similar al descrito para los Ejemplos 126-196. MS (ES-) m/e 476/478 $[M-H]^-$.

Etapa 3: *N*-{3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-4-(2-tienil)bencenosulfonamida (E245)

El producto de la Etapa 2 (162 mg, 0,34 mmol), *cis*-2,6-dimetil piperazina (78 mg, 0,68 mmol), *terc*-butóxido sódico (169 mg, 0,68 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (16 mg, 0,017 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2'-(*N*,*N*-dimetilamino)bifenilo (20 mg, 0,051 mmol) en dioxano (4 ml) se calentaron en un reactor de microondas a 125°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho de intercambio iónico SCX (Varian bond-elute) y se lavó con metanol y amoniaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas reunidas se concentraron y el residuo se purificó por HPLC autopreparativa dirigida a masas para producir el compuesto del título (E245). EM (ES+) m/e 512 $[M+H]^+$.

Ejemplo 246

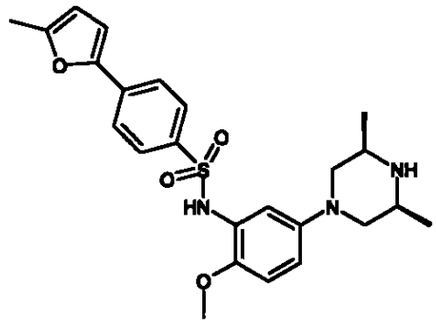
***N*-{3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-5-(2-piridinil)-2-tiofenosulfonamida (E246)**



El compuesto del título (E246) se preparó a partir de 3-bromo-4-[(trifluorometil)oxi]anilina y cloruro de 5-(2-piridinil)-2-tiofenosulfonilo usando un método similar al descrito para el Ejemplo 245 (Etapa 1 seguida de la Etapa 3). EM (ES+) m/e 513 $[M+H]^+$.

Ejemplo 247

***N*-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(5-metil-2-furanil)bencenosulfonamida (E247)**



Etapa 1. Trihidrocloruro de 5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)anilina

Una mezcla de *cis*-3,5-dimetil-1-[4-(metiloxi)-3-nitrofenil]piperazina (D3) (74 g, 279 mmol) se disolvió en etanol (500 ml) y se hidrogenó (paladio sobre carbón, 7,4 g, pasta al 10%) a temperatura ambiente en una atmósfera de gas hidrógeno durante una noche. El catalizador se filtró, se lavó con etanol y se concentró. El residuo se redisolvió en metanol y se trató gota a gota con una solución de HCl 4 M en dioxano (140 ml, 560 mmol). La solución se filtró a través de carbón y se concentró hasta que se obtuvo un sólido. El residuo sólido se trituró con éter y se secó en una estufa de vacío para producir el compuesto del título. EM (ES+) m/e 236 $[M+H]^+$.

Etapa 2. 4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]bencenosulfonamida

Se suspendió trihidrocloruro de 5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)anilina (40,66 g, 118 mmol) en diclorometano (300 ml) enfriado a 0°C y se trató con piridina (300 ml). Se añadió gota a gota cloruro de 4-bromobencenosulfonilo (33,20 g, 130 mmol) disuelto en diclorometano (300 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentró al vacío y se repartió entre acetato de etilo y solución saturada de bicarbonato sódico. El material insoluble se filtró, se lavó con agua y se añadió un pequeño volumen de acetato de etilo y pentano para producir la sal hidrocloruro del producto del título. El filtrado se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico, agua (x3) y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío hasta que se obtuvo un sólido bruto. Este sólido después se trituró con pentano y se filtró. La sal hidrocloruro obtenida anteriormente se repartió con solución de amoniaco 0,880 en diclorometano y se extrajo con diclorometano (x5). Los extractos reunidos se lavaron con agua y salmuera (x2), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron hasta que se obtuvo un sólido. Todo el material acuoso se basificó con solución de amoniaco 0,880, se extrajo con diclorometano y se con-

centró. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó en agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro para producir un sólido. Los sólidos se purificaron por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (Biotage Flash 75 +L, diclorometano 1:10 amoniaco 2 M en metanol: diclorometano) para dar el compuesto del título. EM (ES+) m/e 454/456 $[M+H]^+$.

Etapa 3. *N*-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(5-metil-2-furanil)bencenosulfonamida (E247)

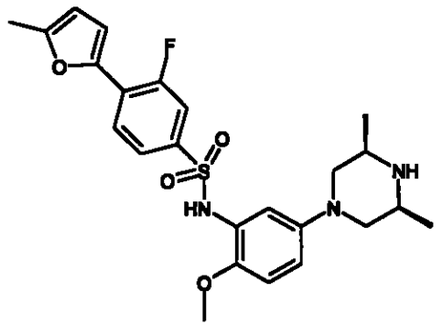
Se suspendió 4-bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]bencenosulfonamida (32,96 g, 72,5 mmol) en 1,2-dimetoxietano (300 ml) y se trató con carbonato sódico (38,4 g, 363 mmol) disuelto en agua (150 ml). Se añadieron ácido (5-metil-2-furanil)borónico (13,7 g, 109 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (108 mg, 0,15 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió y se diluyó con acetato de etilo, se añadió carbón y la mezcla se agitó con carbón durante 45 minutos. La mezcla se filtró a través de celite, el filtrado se separó y se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico, agua (x3) y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró hasta que se obtuvo un sólido bruto, se trituró con pentano y se filtró. Los residuos combinados se purificaron por cromatografía ultrarrápida (Biotage Flash 75 +L, diclorometano a 1:10 de amoniaco 2 M en metanol: diclorometano) seguido de trituración con pentano para dar el compuesto del título (E247). EM (ES+) m/e 456 $[M+H]^+$.

El compuesto del título (33,13 g, 72,7 mmol) se suspendió en metanol (400 ml) a 0°C. Se añadió gota a gota HCl 1 M en éter dietílico (80 ml, 0,8 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La solución se concentró al vacío, se destiló azeotrópicamente con éter (x3), se trituró con éter, se filtró, se lavó con éter y después se secó en una estufa de vacío a 40°C durante una noche para producir a sólido que contenía aprox. 6% de éter dietílico (p/p). El sólido se secó en una estufa de vacío a 60°C durante 4 horas y se descubrió que contenía aprox. 4% de éter dietílico (p/p). Después de secar a 60°C en una estufa de vacío durante una noche, se descubrió que el contenido de éter dietílico era 3% (p/p). El sólido se suspendió en acetato de etilo caliente y se añadió metanol hasta que se disolvieron los sólidos. La solución se destiló azeotrópicamente hasta que aparecieron sólidos, después de lo cual se dejó enfriar durante una noche. El sólido se filtró, se suspendió en acetato de etilo (x3), se

filtró y se secó en una estufa de vacío a 50°C durante una noche para producir la sal hidrocloruro del compuesto del título.

Ejemplo 248

***N*-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3-fluoro-4-(5-metil-2-furanil)bencenosulfonamida (E248)**



Etapa 1. 4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3-fluorobencenosulfonamida

A una solución de 5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)anilina D4 (2,50 g, 10,62 mmol) en diclorometano (50 ml) se le añadió piridina (53 ml) seguido de cloruro de 4-bromo-3-fluorobencenosulfonilo (5,81 g, 21,24 mmol) disuelto en diclorometano (2 ml + 1 ml), añadiéndose este último gota a gota durante 1-2 min. La solución naranja-roja resultante se agitó a temperatura ambiente, en una atmósfera de argón durante 4 horas y después se redujo al vacío y se destiló azeotrópicamente con metanol (x3). El residuo después se repartió entre diclorometano (250 ml) y solución saturada de bicarbonato sódico (250 ml), las capas se separaron y la capa acuosa se reextrajo con diclorometano (250 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se redujeron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SPE, Si, 50 g eluyendo con diclorometano: metanol 50:1 a 5:1) para dar fracciones puras que se destilaron azeotrópicamente y después se trituraron con hexano:éter dietílico (5:1) para dar el producto del título. EM (ES+) m/e 472/474 $[M+H]^+$.

Etapa 2. *N*-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3-fluoro-4-(5-metil-2-furanil)bencenosulfonamida (E248)

Una suspensión agitada de 4-bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3-fluorobencenosulfonamida (3,4 g, 7,2 mmol) en 1,2-dimetoxietano

(80 ml) se trató con una solución de carbonato sódico (3,8 g, 36 mmol) en agua (20 ml). Se añadieron ácido (5-metil-2-furanil)borónico (1,4 g, 10,8 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (10 mg, 0,2% en moles) con algo de agua y la mezcla se agitó a reflujo durante 3 horas. Se añadió más ácido (5-metil-2-furanil)borónico (420 mg, 3,3 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos más. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron acetato de etilo (50 ml), agua (50 ml) y carbón (3 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se filtró a través de celite, la capa de acetato de etilo se separó y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en una columna de 100 g eluyendo con 1:40 a 1:10 de amoniaco 2 M en metanol: diclorometano. El residuo después se trituró en éter, se disolvió en éter/pentano y se evaporó. El residuo después se trituró en pentano, se lavó en pentano, se secó al aire y después se secó a 50°C en una atmósfera de argón y alto vacío para dar el compuesto del título (E248). EM (ES+) m/e 474 $[M+H]^+$.

La sal hidrocloruro del producto se preparó disolviendo el material puro en metanol y acidificando con HCl etéreo. Después de 5 minutos a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó y la mezcla se co-evaporó en éter (x2).El residuo se trituró en éter, se añadió una pequeña cantidad de acetato de etilo y metanol para eliminar el color y el sólido se recogió, se lavó en éter y se secó.

Ejemplos 249-253

Los Ejemplos 249-253 (E249-E253) se prepararon a partir de la anilina y el cloruro de sulfonilo indicados en la tabla usando un método similar al descrito para los Ejemplos 69-81 (E69-E81):

Ejemplo	**Cloruro de sulfonilo**	**Anilina**	**MS $[M+H]^+$**
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-5-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-2-tiofenosulfonamida (E249)	Cloruro de 5-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-2-tiofenosulfonilo	D4	479
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-	Cloruro de 4-metil-	D4	447

piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazina-7-sulfonamida (E250)	3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazina-7-sulfonilo		
4-Bromo-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)fenil]-2-(metiloxi)bencenosulfonamida (E251)	Cloruro de 4-bromo-2-(metiloxi)bencenosulfonilo (D30)	D21	454/456
N-[2-Cloro-5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)fenil]-5-(2-piridinil)-2-tiofenosulfonamida (E252)	Cloruro de 5-(2-piridinil)-2-tiofenosulfonilo	D34	463/465
4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-1-naftalenosulfonamida (E253)	Cloruro de 4-bromo-1-naftalenosulfonilo	D4	504/506

Ejemplo 254

5-(5-Cloro-1,2,4-tiadiazol-3-il)-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-tiofenosulfonamida (E254)

Una solución de 5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)anilina (D4) (33 mg, 0,14 mmol) en diclorometano (2 ml) y piridina (0,5 ml) se trató con cloruro de 5-(5-cloro-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-tiofenosulfonilo (50 mg, 0,17 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla después se concentró al vacío, se co-evaporó con tolueno y el producto bruto se purificó por HPLC autopreparativa dirigida a masas para producir el producto deseado que se caracterizó como la sal hidrocloruro. EM (ES+) m/e 500/502 $[M+H]^+$.

Ejemplos 255-259

Los Ejemplos 255-259 (E255-E259) se prepararon usando métodos similares al descrito más adelante a partir de 5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)anilina (D4) y el cloruro de sulfonilo apropiado indicado en la tabla:

Una solución de 5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)anilina (D4) (100 mg, 0,43 mmol) en diclorometano (1 ml) y piridina (3 ml) se trató con el cloruro de sulfonilo apropiado (1,2 eq) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla después se concentró al vacío y el producto bruto se purificó por

298

HPLC autopreparativa dirigida a masas para producir el producto deseado que se caracterizó como la base libre o la sal hidrocloruro.

Ejemplo	Cloruro de sulfonilo	MS $[M+H]^+$
2-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida (E255)	Cloruro de 2-bromo-4-(trifluorometil)bencenosulfonilo cloruro	522/524
4-Bromo-2,6-dicloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]bencenosulfonamida (E256)	Cloruro de 4-bromo-2,6-diclorobencenosulfonilo	522/524/526
2,6-Dicloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]bencenosulfonamida (E257)	Cloruro de 2,6-diclorobencenosulfonilo	444/446/448
2,4-Dibromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]bencenosulfonamida (E258)	Cloruro de 2,4-dibromobencenosulfonilo	532/534/536
2,4-Dicloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-5-metilbencenosulfonamida (E259)	Cloruro de 2,4-dicloro-5-metilbencenosulfonilo	458/460/462

Ejemplos 260 y 261

Los Ejemplos 260 y 261 (E260 y E261) se prepararon a partir de la anilina apropiada y el cloruro de sulfonilo indicado en la tabla usando métodos similares al descrito para los Ejemplos 82-100 (E82-E100):

Ejemplo	Cloruro de sulfonilo	Anilina	MS $[M+H]^+$
4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]-2-(metiloxi)bencenosulfonamida	Cloruro de 4-bromo-2-(meti-	D13	472/474

(E260)	loxi)bencenosulfonilo (D30)		
4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]-3-metilbencenosulfonamida (E261)	Cloruro de 4-bromo-3-metilbencenosulfonilo	D13	456/458

Ejemplos 262-267

Los Ejemplos 262-267 (E262-E267) se prepararon a partir del haluro de arilo y el ácido borónico apropiados usando métodos similares al descrito para los Ejemplos 228-236 (E228-E236):

Ejemplo	**Haluro de Arilo**	**Ácido Borónico**	**MS $[M+H]^+$**
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]-2-(metiloxi)-4-(2-tienil)bencenosulfonamida (E262)	E260	Ácido 2-tienilborónico	476
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]-4-(3-furanil)-2-(metiloxi)bencenosulfonamida (E263)	E260	Ácido 3-furanilborónico	460
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]-2-(metiloxi)-4-(4-metil-2-tienil)bencenosulfonamida (E264)	E260	Ácido (4-metil-2-tienil)borónico	490
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]-4-(4-metil-2-tienil)bencenosulfonamida (E265)	E85	Ácido (4-metil-2-tienil)borónico	460
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]-2-metil-	E88	Ácido (4-metil-2-tienil)borónico	474

4-(4-metil-2-tienil)bencenosulfonamida (E266)			
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]-3-metil-4-(4-metil-2-tienil)bencenosulfonamida (E267)	E261	Ácido (4-metil-2-tienil)borónico	474

Ejemplos 268-271

Los Ejemplos 268-271 (E268-E271) se prepararon usando métodos similares al descrito más adelante a partir de yoduro de arilo (E34) y el estannano apropiado indicado en la tabla presentada más adelante:

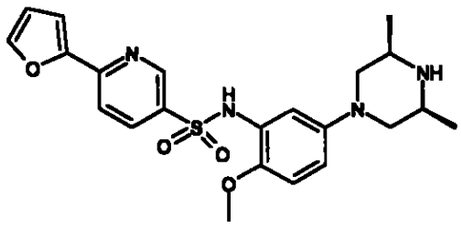
Una mezcla de *N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-yodobencenosulfonamida (E34) (1 eq), estannano (3 eq) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (10% en moles) en dioxano (aprox. 0,07 M) se calentó a reflujo durante 1-24 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió una solución de fluoruro potásico (aprox. 5.2 eq) en agua (aprox. 0,33 M). La mezcla se aplicó a un cartucho de intercambio iónico SCX (Varian bond-elute) y se lavó con metanol y amoniaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas reunidas se concentraron y el residuo se purificó por HPLC autopreparativa dirigida a masas o cromatografía en gel de sílice para producir el producto deseado que se caracterizó como la base libre o la sal hidrocloruro.

Ejemplo	**Estannano**	**MS $[M+H]^+$**
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(1,3-tiazol-2-il)bencenosulfonamida (E268)	2-(Tributilestannanil)-1,3-tiazol	459
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(1-metil-1*H*-pirrol-2-il)bencenosulfonamida (E269)	1-Metil-2-(tributilestannanil)-1*H*-pirrol	455
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(2-pirazinil)bencenosulfonamida (E270)	2-(Tributilestannanil)pirazina	454
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-	2-	454

(metiloxi)fenil]-4-(2-pirimidinil)bencenosulfonamida (E271)	(Tributilestan-nanil)pirimidina	

Ejemplo 272

***N*-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-6-(2-furanil)-3-piridinasulfonamida (E272)**



Etapa 1: 6-Cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3-piridinasulfonamida

Una solución de 5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)anilina (D4) (587 mg, 2,5 mmol) en diclorometano (4 ml) y piridina (4 ml) se trató con una suspensión de hidrocloruro de cloruro de 6-cloro-3-piridinasulfonilo (D32) (700 mg, 3 mmol) en diclorometano (4 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos, la mezcla se evaporó y el residuo se co-evaporó con tolueno (x2). El residuo después se repartió entre diclorometano y solución acuosa saturada de carbonato sódico. La capa orgánica se separó, se lavó en agua y salmuera, se secó y se evaporó. El residuo se trituró con éter y se secó para dar el producto del título. MS (ES+) 411/413 $[M+H]^+$.

Etapa 2: *N*-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-6-(2-furanil)-3-piridinasulfonamida (E272)

Una mezcla del producto de la Etapa 1 (205 mg, 0,5 mmol), ácido 2-furanilborónico (112 mg, 2 mmol), solución de carbonato sódico 1 M (2,5 ml, 2,5 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (58 mg, 0,05 mmol) en 1:1 de tolueno:etanol (10 ml) se agitó a reflujo en una atmósfera de argón durante 1,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 2 N y se aplicó a una columna SCX de 10 g y se eluyó en metanol y después en amoniaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas reunidas se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó por HPLC autopreparativa dirigida a masas produciendo el producto del título (E272). MS (ES+) 443 $[M+H]^+$.

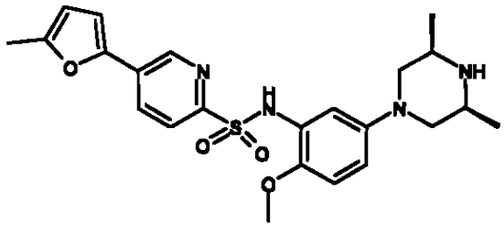
Ejemplos 273-275

Los Ejemplos 273-275 (E273-E275) se prepararon a partir de 6-cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3-piridinasulfonamida (Producto de E272, Etapa 2) y el ácido borónico apropiado como se indica en la Tabla presentada más adelante, usando métodos similares al descrito para el Ejemplo 272, Etapa 2:

Ejemplo	Ácido Borónico	MS $[M+H]^+$
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-6-(2-tienil)-3-piridinasulfonamida (E273)	Ácido 2-tienilborónico	459
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-6-(5-metil-2-furanil)-3-piridinasulfonamida (E274)	Ácido (5-metil-2-furanil)borónico	457
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-6-(4-metil-2-tienil)-3-piridinasulfonamida (E275)	Ácido (4-metil-2-tienil)borónico	473

Ejemplo 276

***N*-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-5-(5-metil-2-furanil)-2-piridinasulfonamida (E276)**



Etapa 1: 5-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-piridinasulfonamida

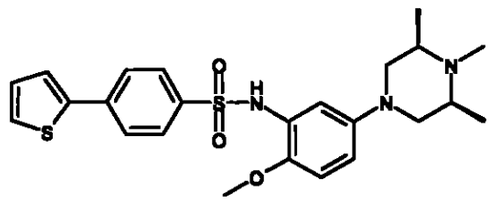
El compuesto del título se preparó a partir de 5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)anilina (D4) y cloruro de 5-bromo-2-piridinasulfonilo (D33) usando un método similar al descrito para el Ejemplo 272, Etapa 1. MS (ES+) 455/457 $[M+H]^+$.

Etapa 2: *N*-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-5-(5-metil-2-furanil)-2-piridinasulfonamida (E276)

El compuesto del título (E276) se preparó a partir del producto de la Etapa 1 y ácido (5-metil-2-furanil)borónico usando un método similar al descrito para el Ejemplo 272, Etapa 2. MS (ES+) 457 $[M+H]^+$.

Ejemplo 277

***N*-[2-(metiloxi)-5-(*cis*-3,4,5-trimetil-1-piperazinil)fenil]-4-(2-tienil)bencenosulfonamida (E277)**



Etapa 1: *N*-[5-Bromo-2-(metiloxi)fenil]-4-yodobencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó a partir de 5-bromo-2-(metiloxi)anilina y cloruro de 4-yodobencenosulfonilo usando un método similar al descrito para los Ejemplos 82-100 (E82-E100). MS (ES-) 466/468 $[M-H]^-$.

Etapa 2: *N*-[5-Bromo-2-(metiloxi)fenil]-4-(2-tienil)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó a partir del producto de la Etapa 1 y ácido 2-tienilborónico usando un método similar al descrito para los Ejemplos 237-243 (E237-E243). MS (ES-) 422/424 $[M-H]^-$.

Etapa 3: *N*-[2-(metiloxi)-5-(*cis*-3,4,5-trimetil-1-piperazinil)fenil]-4-(2-tienil)bencenosulfonamida (E277)

El producto de la Etapa 2 (200 mg, 0,47 mmol), *cis*-1,2,6-trimetil piperazina (118 mg, 0,94 mmol), *terc*-butóxido sódico (90 mg, 0,94 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (22 mg, 0,024 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2'-(*N*,*N*-dimetilamino)bifenilo (28 mg, 0,071 mmol) en dioxano (10 ml) se calentó a reflujo durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se concentró al vacío. El residuo se aplicó a un cartucho de intercambio iónico SCX (Varian bond-elute) y se lavó con metanol y amoniaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas reunidas se concentraron al vacío y el residuo se purificó por HPLC autopreparativa dirigida a masas produciendo el producto del título (E277). MS (ES+) 472 $[M+H]^+$.

Ejemplos 278-298

306
304

Los Ejemplos 278-298 (E278-E298) se prepararon a partir del haluro de arilo y el ácido borónico apropiados indicados en la tabla usando métodos similares al descrito para los Ejemplos 126-196 (E126-E196):

Ejemplo	Haluro de Arilo	Ácido Borónico	MS $[M+H]^+$
2-Cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(3-tienil)bencenosulfonamida (E278)	E104	Ácido 3-tienilborónico	492/494
2-Cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(5-metil-2-tienil)bencenosulfonamida (E279)	E104	Ácido (5-metil-2-tienil)borónico	506/508
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3-(2-furanil)bencenosulfonamida (E280)	E76	Ácido 2-furanilborónico	442
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3-(3-furanil)bencenosulfonamida (E281)	E76	Ácido 3-furanilborónico	442
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3-(4-metil-2-tienil)bencenosulfonamida (E282)	E76	Ácido (4-metil-2-tienil)borónico	472
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3-metil-4-(5-metil-2-tienil)bencenosulfonamida (E283)	E73	Ácido (5-metil-2-tienil)borónico	486
N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)fenil]-2-(metiloxi)-4-(4-metil-2-tienil)bencenosulfonamida (E284)	E251	Ácido (4-metil-2-tienil)borónico	472
N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)fenil]-4-(2-furanil)-2-(metiloxi)bencenosulfonamida (E285)	E251	Ácido 2-furanilborónico	442
N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)fenil]-2-(metiloxi)-4-(2-	E251	Ácido 2-tienilborónico	458

tienil)bencenosulfonamida (E286)			
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-metil-4-(3-tienil)bencenosulfonamida (E287)	E102	Ácido 3-tienilborónico	472
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-fluoro-4-(5-metil-2-tienil)bencenosulfonamida (E288)	E103	Ácido (5-metil-2-tienil)borónico	490
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2,5-difluoro-4-(4-metil-2-tienil)bencenosulfonamida (E289)	D37	Ácido (4-metil-2-tienil)borónico	508
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-metil-4-(5-metil-2-tienil)bencenosulfonamida (E290)	E102	Ácido (5-metil-2-tienil)borónico	486
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3-fluoro-4-(3-tienil)bencenosulfonamida (E291)	E105	Ácido 3-tienilborónico	476
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3-fluoro-4-(5-metil-2-tienil)bencenosulfonamida (E292)	E105	Ácido (5-metil-2-tienil)borónico	490
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2,5-difluoro-4-(2-furanil)bencenosulfonamida (E293)	D37	Ácido 2-furanilborónico	478
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-5-(3-piridinil)-2-tiofenosulfonamida (E294)	E122	Ácido 3-piridinilborónico	459
N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2'-metil-4-bifenilsulfonamida (E295)	E101	Ácido (2-metilfenil)borónico	466
N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-5-(4-fluorofenil)-2-tiofenosulfonamida (E296)	E74	Ácido (4-fluorofenil)borónico	476
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2',4'-difluoro-4-	E106	Ácido (2,4-difluoro-	488

bifenilsulfonamida (E297)		fenil)borónico	
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3',4'-difluoro-4-bifenilsulfonamida (E298)	E106	Ácido (3,4-difluoro-fenil)borónico	488

Ejemplos 299-305

Los Ejemplos 299-305 (E299-E305) se prepararon usando métodos similares al descrito a continuación, a partir del haluro de arilo y el ácido borónico (o éster de boronato) apropiados indicados en la tabla presentada más adelante:

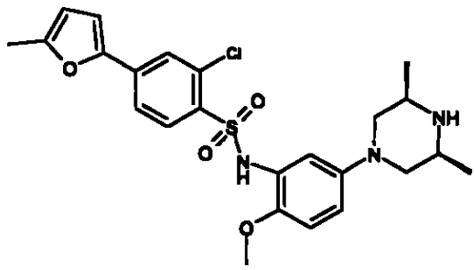
A una mezcla del haluro de arilo (1 eq) y el ácido borónico (1,5 - 3 eq) (o éster de boronato) apropiados en DME (0,04 – 0,07 M) se le añadió una solución de *terc*-butóxido potásico (9 eq) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (5-10% en moles) en agua (0,22 – 0,33 M) y la mezcla resultante se calentó a reflujo (~110°C) en una atmósfera de argón durante 2-4 horas. Cuando fue necesario, se añadieron más ácido borónico y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0). La mezcla de reacción bruta se añadió directamente al cartucho de intercambio iónico SCX (Varian bond-elute) eluyendo con metanol seguido de amoniaco (2 M en metanol). Las fracciones apropiadas se combinaron y se redujeron al vacío, y el residuo se purificó por HPLC autopreparativa dirigida a masas o cromatografía en gel de sílice para producir el compuesto del título que se caracterizó como la base libre o la sal hidrocloruro.

Ejemplo	**Haluro de Arilo**	**Ácido borónico o éster de boronato**	**MS $[M+H]^+$**
N-[2-Cloro-5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)fenil]-4-(2-furanil)bencenosulfonamida (E299)	D35	Ácido 2-furanilborónico	446/448
N-[2-Cloro-5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)fenil]-5-(2-fluorofenil)-2-tiofenosulfonamida (E300)	D36	Ácido (2-fluorofenil)borónico	480/482
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3-fluoro-4-(5-metil-3-tienil)bencenosulfonamida (E301)	E105	4,4,5,5-Tetrametil-2-(5-metil-3-tienil)-1,3,2-dioxaborolano	490

		(D38)	
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-fluoro-4-(5-metil-3-tienil)bencenosulfonamida (E302)	E103	4,4,5,5-Tetrametil-2-(5-metil-3-tienil)-1,3,2-dioxaborolano (D38)	490
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(5-metil-3-tienil)bencenosulfonamida (E303)	E106	4,4,5,5-Tetrametil-2-(5-metil-3-tienil)-1,3,2-dioxaborolano (D38)	472
2-Cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(5-metil-3-tienil)bencenosulfonamida (E304)	E104	4,4,5,5-Tetrametil-2-(5-metil-3-tienil)-1,3,2-dioxaborolano (D38)	506/508
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-7-(2-furanil)-2,1,3-benzodiazol-4-sulfonamida (E305)	E93	Ácido 2-furanilborónico	484

Ejemplo 306

2-Cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(5-metil-2-furanil)bencenosulfonamida (E306)



A una mezcla de 4-bromo-2-cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]bencenosulfonamida (E104) (220 mg, 0,45 mmol), ácido (5-metil-2-furanil)borónico (113 mg, 0,90 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (58 mg, 0,05 mmol) en DME (3 ml) se le añadió *terc*-butóxido potásico (454 mg, 4,10 mmol) en agua (1 ml), y la reacción se calentó en el microondas (puesto a alta absorbancia) a 100°C durante 30 minutos. La reacción se vertió en la columna SCX eluyendo primero con metanol y después con amoniaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas se

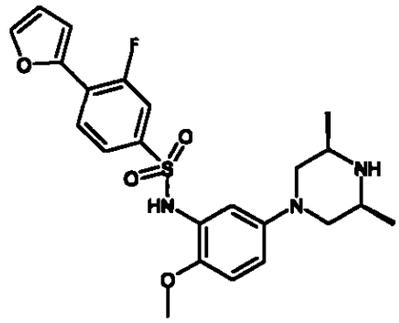
308

combinaron y el disolvente se evaporó al vacío. El producto se purificó por HPLC autopreparativa dirigida a masas, las fracciones relevantes se recogieron y el disolvente se evaporó al vacío. El producto se trituró en éter para dar el compuesto del título (E306). EM (ES+) m/e 490/492 $[M+H]^+$.

La sal hidrocloruro del producto se preparó disolviendo el material puro en 1,5 ml de diclorometano y 0,5 ml de metanol y tratando con 0,7 ml de HCl 1 M en éter.

Ejemplo 307

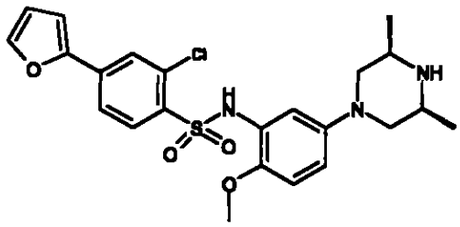
***N*-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3-fluoro-4-(2-furanil)bencenosulfonamida (E307)**



A una mezcla de 4-bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3-fluorobencenosulfonamida (E105) (150 mg, 0,32 mmol) y ácido 2-furanilborónico (71 mg, 0,64 mmol) en DME (3 ml) se le añadió *terc*-butóxido potásico (320 mg, 2,9 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (20 mg, 0,017 mmol) en agua (1 ml) y la mezcla resultante se agitó en un microondas (puesto a alta absorbancia) a 100°C durante 30 minutos. La reacción se comprobó por LC-MS y como aún estaba presente material de partida (20%), se añadieron más ácido borónico (71 mg, 0,64 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (20 mg, 0,017 mmol). La mezcla se agitó en el microondas (puesto a alta absorbancia) a 100°C durante otros 30 minutos. La mezcla resultante después se purificó usando un cartucho SCX y HPLC autopreparativa dirigida a masas para producir el compuesto del título (E307). EM (ES+) m/e 460 $[M+H]^+$.

Ejemplo 308

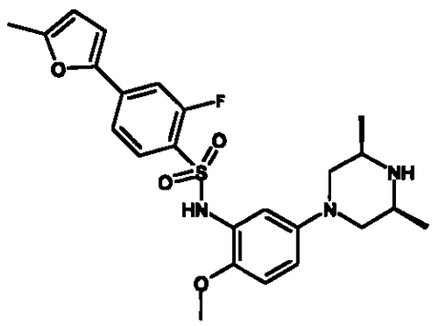
2-Cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(2-furanil)bencenosulfonamida (E308)



A una mezcla de 4-bromo-2-cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]bencenosulfonamida (E104) (150 mg, 0,31 mmol) y ácido 2-furanilborónico (69 mg, 0,62 mmol) en DME (3 ml) se le añadió *terc*-butóxido potásico (312 mg, 2,8 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (20 mg, 0,017 mmol) en agua (1 ml) y la mezcla resultante se agitó en un microondas (puesto a alta absorbancia) a 100°C durante 30 minutos. La mezcla resultante después se purificó usando un cartucho SCX seguido de HPLC autopreparativa dirigida a masas para producir el compuesto del título (E308). EM (ES+) m/e 476/478 $[M+H]^+$.

Ejemplo 309

***N*-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-fluoro-4-(5-metil-2-furanil)bencenosulfonamida (E309)**



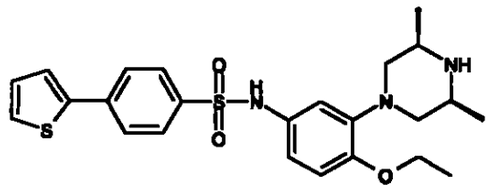
A una mezcla de 4-bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-fluorobencenosulfonamida (E103) (200 mg, 0,42 mmol) y ácido (5-metil-2-tienil)borónico (106 mg, 0,84 mmol) en DME (3 ml) se le añadió *terc*-butóxido potásico (430 mg, 3,8 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (20 mg, 0,017 mmol) en agua (1 ml) y la mezcla resultante se agitó en un microondas (puesto a alta absorbancia) a 100°C durante 30 minutos. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó usando una columna SCX seguida de HPLC autopreparativa dirigida a masas (con la adición de 0,1 ml de ácido cítrico al 10% en agua a la muestra de

DMSO/MeCN para ayudar a la disolución) para producir el compuesto del título (E309). EM (ES+) m/e 474 $[M+H]^+$.

La sal hidrocloruro del producto se preparó disolviendo el producto puro en 1 ml de diclorometano, añadiendo HCl 1 M en éter (0,5 ml) y agitando a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se evaporó al vacío y el sólido se secó en una estufa de vacío durante una noche.

Ejemplo 310

***N*-[3-(cis-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(etiloxi)fenil]-4-(2-tienil)bencenosulfonamida (E310)**



Una mezcla de *N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(etiloxi)fenil]-4-yodobencenosulfonamida (E94) (206 mg, 0,4 mmol), ácido 2-tienilborónico (103 mg, 0,8 mmol), solución acuosa de carbonato sódico 2 M (1 ml, 2 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (14 mg, 0,02 mmol) en 1:1 de tolueno:etanol (3 ml) se agitó en un reactor de microondas (puesto a alta absorbancia) a 125°C durante 15 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 5 N, la mezcla se aplicó a un cartucho de intercambio iónico SCX (Varian bond-elute) y se lavó con metanol y amoniaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas reunidas se concentraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para producir el producto deseado (E310). EM (ES+) m/e 472 [M+H]+.

Ejemplos 311 y 312

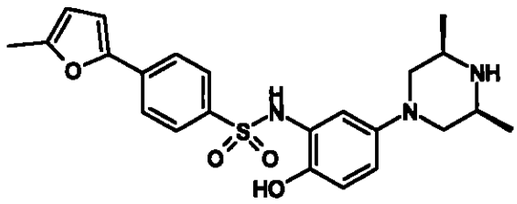
Los Ejemplos 311 y 312 (E311 y 312) se prepararon a partir de *N*-[5-bromo-2-(metiloxi)fenil]-4-(2-tienil)bencenosulfonamida (Producto de E272, Etapa 2) y la amina apropiada como se indica en la Tabla presentada más adelante, usando métodos similares al descrito para el Ejemplo 277 (Etapa 3).

Ejemplo	Amina	MS $[M+H]^+$

N-{2-(Metiloxi)-5-[(3*S*)-3-metil-1-piperazinil]fenil}-4-(2-tienil)bencenosulfonamida (E311)	(2*S*)-2-Metilpiperazina	444
N-{2-(Metiloxi)-5-[(3*R*)-3-metil-1-piperazinil]fenil}-4-(2-tienil)bencenosulfonamida (E312)	(2*R*)-2-Metilpiperazina	444

Ejemplo 313

***N*-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-hidroxifenil]-4-(5-metil-2-furanil)bencenosulfonamida (E313)**



Una solución de *N*-{5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-[(fenilmetil)oxi]fenil}-4-(5-metil-2-furanil)bencenosulfonamida (D43) (100 mg, 0,19 mmol) en etanol (4 ml) y *N*,*N*-dimetilformamida (2,5 ml) se trató con hidróxido de paladio sobre carbono (25 mg) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 3,75 h. La mezcla después se filtró a través de celite, lavando con etanol, el filtrado se redujo al vacío y el residuo se purificó por HPLC autopreparativa dirigida a masas para producir el compuesto del título. EM (ES+) m/e 442 $[M+H]^+$.

La sal hidrocloruro del producto se preparó disolviendo el material puro en metanol y acidificando con HCl etéreo.

Ejemplos 314-316

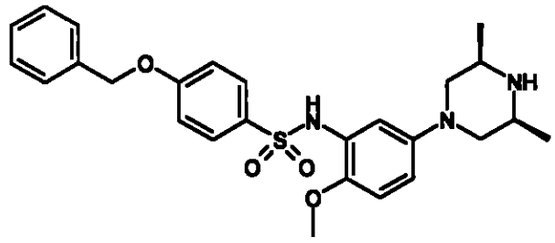
Los Ejemplos 314-316 (E314-E316) se prepararon a partir del éter bencílico apropiado indicado en la tabla, usando métodos similares al descrito para el Ejemplo 313 (E313):

Ejemplo	**Éter bencílico**	**MS $[M+H]^+$**
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-hidroxifenil]-4-(2-	D44	428

furanil)bencenosulfonamida (E314)		
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-hidroxifenil]-3-fluoro-4-(5-metil-2-furanil)bencenosulfonamida (E315)	D45	460
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-hidroxifenil]-5-(2-fluorofenil)-2-tiofenosulfonamida (E316)	D46	462

Ejemplo 317

***N*-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-[(fenilmetil)oxi]bencenosulfonamida (E317)**



Una mezcla de ácido metanosulfónico (4 mg, 0,043 mmol) y 2-*terc*-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diazafosforina (BEMP) (12 mg, 0,043 mmol) se agitó y después se trató con 5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)anilina (D4) (100 mg, 0,43 mmol) y 4-[(fenilmetil)oxi]bencenosulfonato de pentafluorofenilo (D49) (170 mg, 0,39 mmol) seguido de DMSO (0,5 ml) y trietilamina (0,060 ml, 0,43 mmol). La mezcla después se trató en un microondas a 140°C durante 30 minutos. La mezcla bruta después se aplicó a un cartucho SCX eluyendo con metanol y después con amoniaco 2 M en metanol para dar un residuo que se purificó adicionalmente por HPLC autopreparativa dirigida a masas para producir el compuesto del título. EM (ES+) m/e 482 $[M+H]^+$.

PROCEDIMIENTOS DE ENSAYO

Clonación del receptor de grelina GHS-R

Se clonó GHS-R humano a partir ADNc de hipotálamo humano y se clonó TOPO Ta en pCR2.1. La secuencia se confirmó y se transfirió a pCDN para el análisis de la expresión. La secuencia se confirmó de nuevo y el plásmido se introdujo en células CHO por electroporación. Los clones se investigaron por FLIPR (Lector de Placas Fluorimétrico de Imágenes).

Generación del virus bacmam GHS-R y determinación de la titulación viral

Generación del virus

Se transfirió la fase de lectura abierta de GHS-R desde pCDN al vector pFastBacmam. Este vector se usó para generar baculovirus recombinantes en los que el promotor de la polihedrina específico de células de insecto se había reemplazado por un promotor activo en células de mamífero, en este caso CMV. Esto después se usó con el sistema de expresión Bac to Bac (Invitrogen). En resumen, el vector se utilizó para transformar bacterias *E.coli* DH10 y se aisló el bácmido a partir de las células transformadas. El bácmido después se utilizó para transfectar células de insecto Sf9 cultivadas en medio ExCell 420 (JRH) en placas de 6 pocillos para la producción de partículas de baculovirus recombinantes.

Se recogió el sobrenadante de estas células, que contenía el virus bacmam GHS-R recombinante. Después, esta solución de reserva viral P0 se usó para infectar 200 ml de células Sf9 a una densidad de $1x10^{6}$ células/ml en medio ExCell 420 para amplificar adicionalmente el virus y proporcionar una solución de reserva P1.

Esta solución de reserva viral P1 después se usó para amplificar una solución de reserva viral P2 de 10 matraces de agitación erlenmeyer de 1 litro, recogiendo de nuevo el sobrenadante de las células. Esto después se usó para transducir células de mamífero para el ensayo.

Se clonó la fase de lectura abierta de la proteína G de rata Gαo por PCR a partir de ADNc de cerebro de rata en el vector pCDNA3. Después, éste se transfirió al vector pFast Bacmam y se generaron partículas de baculovirus recombinantes como se ha indicado anteriormente.

Determinación de la titulación viral

316
314

Se determinaron las titulaciones virales en todas las etapas de ampliación del virus con un método en placa ELISA usando un anticuerpo monoclonal contra la proteína de la envuelta gp64.

Se cultivaron células SF9 en una placa de 96 pocillos y a las células se les añadió un intervalo de dilución de virus durante 1 hora. Se retiró el virus y a las células se les añadió una mezcla de metilcelulosa al 1% y medio y se incubaron durante 48 horas. Las células después se fijaron en una mezcla de formaldehído y acetona durante 8 minutos. Después, las células se lavaron con solución salina tamponada con fosfato (PBS) y se añadió suero de cabra normal durante 25 minutos. Éste después se retiró y se añadió un anticuerpo monoclonal contra gp64 durante 25 minutos. Después, los pocillos se lavaron con PBS y se añadió un anticuerpo de cabra anti-ratón conjugado con HRP durante 25 minutos. Los pocillos se lavaron de nuevo con PBS, se añadió solución de sustrato de peroxidasa True Blue (Kirkegaard & Perry Laboratories) y se incubaron durante 60 minutos.

Se realizaron recuentos de los focos azules en los pocillos individuales, y teniendo en cuenta el factor de dilución, se determinaron las unidades formadoras de placas/ml del virus.

1. Ensayo de agonista funcional de GHS-R GTPγ

Generación de células que expresan transitoriamente el receptor de grelina GHS-R

Se mantuvieron células HEK293T (células HEK293 que expresan de forma estable el antígeno T grande de SV40) en DMEM que contenía 10%(v/v) de suero de ternero recién nacido y glutamina 2 mM. Se sembraron células en placas de cultivo de 60 mm y se dejaron crecer hasta una confluencia de 60-80% (18-24 horas) antes de la transfección con pCDNA3 que contenía la especie de ADN relevante usando reactivo Lipofectamine. Para la transfección, se mezclaron 3 µg de ADN con 10 µl de Lipofectamine en 0,2 ml de Opti-MEM (Life Technologies Inc.) y la mezcla se incubó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de la adición de 1,6 ml de Opti-MEM. Para los experimentos de cotransfección, se usaron 1,5 µg de cada especie de ADNc. Las células se expusieron a la mezcla de Lipofectamine/ADN durante 5 horas y des-

pués se añadieron 2 ml de suero de ternero recién nacido al 10% (v/v) en DMEM. Las células se recogieron 48 horas después de la transfección.

Generación de células que expresan transitoriamente el receptor de grelina GHS-R y la proteína G de rata Gαo.

Se co-transdujeron células HEK293F mantenidas en medio Freestyle media (Invitrogen) con GHS-R y con proteína G de rata Gαo añadiendo 300 ml de virus GHS-R ($1x10^8$ pfu/ml) y 30 ml de proteína G Gαo ($4x10^8$ pfu/ml) a $3x10^8$ células HEKF en 1litro de medio freestyle. Veinticuatro horas después de la transducción, se añadió butirato sódico 2 mM para aumentar la expresión. Veinticuatro horas después de la adición de butirato sódico, las células se recogieron por preparación de membranas.

Preparación de membranas a partir de las células cultivadas

Todas las etapas del protocolo se llevan a cabo a 4ºC y con reactivos previamente enfriados. El sedimento celular se resuspendió en 10 volúmenes de tampón A2 que contenía ácido N-2-hidroxietilpiperazina-N'-2-etanosulfónico (HEPES) 50 mM (pH 7,40) suplementado con leupeptina 10e-4 M (acetil-leucil-leucil-arginal; Sigma L2884), 25 µg/ml de bacitracina (Sigma B0125), ácido etilendiamina tetraacético (EDTA) 1 mM, fluoruro de fenilmetilsulfonilo (PMSF) 1 mM y pepstatina A 2x10e-6 M (Sigma). Las células después se homogeneizaron por 2 ráfagas de 15 segundos en un mezclador Waring de vidrio de 1 litro, seguido de centrifugación a 500 g durante 20 minutos. Después, el sobrenadante se centrifugó a 48.000 g durante 30 minutos. El sedimento se resuspendió en 4 volúmenes de tampón A2 por agitación vorticial durante 5 segundos, seguido de homogeneización en un homogeneizador Dounce (10-15 golpes). En es momento, se cogieron alícuotas de la preparación, se introdujeron en tubos de polipropileno y se almacenaron a -70ºC.

Se ensayó la actividad biológica *in vitro* de compuestos de la invención de acuerdo con los siguientes ensayos de GTPγS:

Protocolo de ensayo de agonista funcional de GHS-R GTPγS (I)

Para cada compuesto a ensayar, en una placa de 96 pocillos de fondo transparente Opticlear, se añaden:-

(a) 20 µl de compuesto de ensayo (o 10 µl de guanosina 5'- trifosfato (GTP) (Sigma) como control de la unión no específica) diluido a la concentración requerida en tampón de ensayo (ácido N-2-hidroxietilpiperazina-N'-2-etanosulfónico (HEPES) 20 mM + NaCl 100 mM + $MgCl_2$ 10 mM, pH ajustado a 7,4 con NaOH);

(b) 60 µl de mezcla de perlas/membrana/GDP preparada suspendiendo perlas de ensayo de proximidad de centelleo (SPA) de aglutinina de germen de trigo/poliviniltolueno (WGA-PVT) a 100 mg/ml en tampón de ensayo, seguido de mezcla con la membrana (preparada de acuerdo con la metodología descrita anteriormente) y dilución en tampón de ensayo para dar una volumen final de 60 µl que contiene 10 µg de proteína y 0,5 mg de perlas por pocillo – la mezcla se había premezclado previamente a 4ºC durante 30 minutos en un rodillo y justo antes de la adición a la placa, se añadió una concentración final 10 µM de guanosina 5' difosfato (GDP) (Sigma; diluida en tampón de dilución);

(c) 10 µl de guanosina 5' [γ35-S] tiotrifosfato, sal de trietilamina (Amersham; concentración de radiactividad = 37 kBq/µl o 1 mCi/ml; Actividad Específica 1160 Ci/mmol) diluida a 3,8 nM en tampón de ensayo para dar una concentración final 0,38 nM.

La placa después se incubó en un agitador a temperatura ambiente durante 30 minutos seguido de centrifugación durante 5 minutos a 1500 rpm. La placa se leyó entre 3 y 6 horas después de finalizar la centrifugación, en un contador Wallac Microbeta con un protocolo de recuento de tritio normalizado de 1 minuto. Los datos se analizaron utilizando una ecuación logística de 4 parámetros. Como nivel mínimo se usó la actividad basal.

Protocolo de ensayo de agonista funcional de GHS-R GTPγS (II)

Para cada compuesto a ensayar, en una placa de 96 pocillos de fondo transparente Opticlear, se añaden:-

(a) 5 µl de compuesto de ensayo diluido a la concentración requerida en DMSO al 100% y añadidos a 15 µl de tampón de ensayo (ácido N-2-hidroxietilpiperazina-N'-2-etanosulfónico (HEPES) 20 mM + NaCl 100 mM + $MgCl_2$ 10 mM, pH ajustado a 7,4 con NaOH);

(b) 20 µl de guanosina 5' [γ35-S] tiotrifosfato, sal trietilamina (Amersham; concentración de radiactividad = 37 kBq/µl o 1 mCi/ml; Actividad Específica

1160 Ci/mmol) diluida a 1,9 nM en tampón de ensayo para dar una concentración final 0,38 nM.

(c) Se diluyeron membranas (preparadas de acuerdo con la metodología descrita anteriormente) en tampón de ensayo para dar una concentración final que contenía 5 µg de proteína por pocillo en 60 µl. Se añadió una concentración final 40 µM de guanosina 5' difosfato (GDP) (Sigma; diluido en tampón de ensayo) y se dejó en incubación durante 10 minutos antes de la adición al ensayo

El ensayo se inicia mezclando los componentes de a, b y c y dejando la mezcla en incubación a temperatura ambiente durante 30 minutos.

(d) Se diluyeron perlas de ensayo de proximidad de centelleo (SPA) de aglutinina de germen de trigo-poliviniltolueno (WGA-PVT) en tampón de ensayo hasta una concentración de 20 mg/ml.

Después se añadieron 25 µl de perlas a la mezcla de reacción y el ensayo se incubó durante otros 30 minutos a temperatura ambiente con agitación. Esto se continuó por centrifugación durante 5 minutos a 1500 rpm. La placa se leyó entre 3 y 6 horas después de finalizar la centrifugación, en un contador Wallac Microbeta con un protocolo de recuento de tritio normalizado de 1 minuto. Los datos se analizaron utilizando una ecuación logística de 4 parámetros. Como nivel mínimo se usó la actividad basal.

Los Ejemplos 1 a 317 tienen una actividad de < 1 µM en los ensayos de agonista funcional de GHS-R GTPγS.

2. Ensayo BACMAM FLIPR de Agonista de GHSR

Generación de células HEK MSR II que expresan transitoriamente el receptor de grelina GHS-R

Veinticuatro horas antes del ensayo, se recogen células HEK MSR II a una confluencia de 80-95% y se centrifugan. Se retira el sobrenadante y las células se resuspenden en medio (Earls MEM + FBS al 10% + L-Glutamina al 1%). Se realiza un recuento de células usando la instrumentación Cedex, y la concentración de células se ajusta usando medio para dar 280K células por ml (14K células/50 µl).

Se añade virus GHSR BACMAM humano a la suspensión celular a un % en volumen apropiado (calculado para lotes individuales de virus BACMAM cuando varían las titulaciones virales). La suspensión de células transducidas se suministra a placas de

320
318

fondo transparente de 384 pocillos FLIPR, a 50 µl por pocillo. Las placas con células se incuban a 37ºC durante una noche.

Generación de células U2OS que expresan transitoriamente el receptor de grelina GHS-R

Veinticuatro horas antes del ensayo, se recogen células U2OS a una confluencia de 100% y se centrifugan. Se retira el sobrenadante y las células se resuspenden en medio (DMEM + FBS al 10% + L-Glutamina al 1%). Se realiza un recuento de células usando la instrumentación Cedex, y la concentración de células se ajusta usando medio para dar 20K células por ml (10K células/50 µl).

Se añade virus GHSR BACMAM humano a la suspensión celular a un % en volumen apropiado (calculado para lotes individuales de virus BACMAM cuando varían las titulaciones virales). La suspensión de células transducidas se suministra a placas de fondo transparente de 384 pocillos FLIPR, a 50 µl por pocillo. Las placas con células se incuban a 37ºC durante una noche.

Preparación de los compuestos

Se preparan placas maestras de compuesto en DMSO al 100%. La concentración superior es 3 mM (proporcionando una concentración final 10 µM) y se diluyen en serie 1 en 4. Se transfieren 2 µl de la placa maestra a una placa hija, a la que se añaden 100 µl de tampón de dilución de compuesto (Tyrodes + BSA a 1 mg/ml + $CaCl_2$ 1,5 mM). Esta placa se usa para el ensayo.

Se ensayó la actividad biológica *in vitro* de los compuestos de la invención de acuerdo con el siguiente ensayo FLIPR:

Protocolo de Ensayo BACMAM FLIPR de Agonista de GHSR

Se aspira el medio de las placas de células usando un lavador de células (dejando 10 µl de medio). A las células se les añade inmediatamente tampón de carga (Tyrodes (agua Elga + NaCl 145 mM + KCl 5 mM + HEPES 20 mM + glucosa 10 mM + $MgCl_2$ 1 mM) + $CaCl_2$ 1,5 mM + Probenicid a 0,714 mg/ml (predisuelto en NaOH 1M) + negro brillante 0,5 mM + colorante Fluo 4 2,5 µM, y se incuban 37,5ºC durante 1 hora. Después a las placas de células se les añaden inmediatamente 10 µl proceden-

32
319

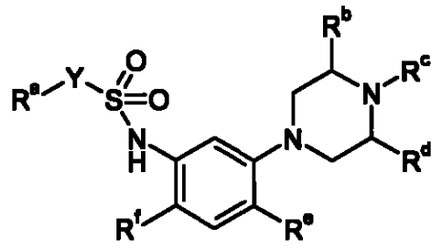
tes de las placas de compuesto usando un instrumento de formación de imágenes de calcio FLIPR 3. Se realizan mediciones de fluorescencia.

Los Ejemplos 1 a 317 tienen un valor de CE_{50} de < 1μM en el Ensayo BACMAM FLIPR de Agonista de GHSR.

322
320

Reivindicaciones

1. Un compuesto de piperazina CARACTERIZADO por responder a la fórmula (I):



(I)

en la que R^a es arilo o heteroarilo;

Y es un enlace sencillo, CH_2, CH_2CH_2, o CH=CH;

R^b es hidrógeno o alquilo C_{1-6};

R^c es hidrógeno o metilo;

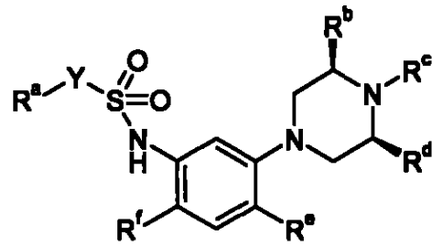
R^d es alquilo C_{1-6};

R^e es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, COalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi o ciano; y

R^f es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, COalquiloC_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}, halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, o ciano;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto de piperazina de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO por la fórmula (IA):



(IA)

en la que R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f e Y son como se han definido en la reivindicación 1; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. El compuesto de fórmula (I) o (IA) de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, CARACTERIZADO porque:

R^a está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre alquilo C_{1-6}, halógeno, dimetilamino, trifluorometilo, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

Y es un enlace sencillo o CH=CH;

R^b es hidrógeno o metilo;

R^c es hidrógeno;

R^d es metilo;

R^e es H, alcoxi C_{1-6}, ciano, halógeno o trifluorometoxi; y

R^f es H, alcoxi C_{1-6} ciano, halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} o COalquilo C_{1-6}; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

4. El compuesto de fórmula (I) o (IA) de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, CARACTERIZADO porque:

R^a está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados entre alquilo C_{1-6}, halógeno, oxo, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

Y como un enlace sencillo o CH=CH;

R^b es metilo;

R^c es hidrógeno o metilo;

R^d es metilo;

R^e es H o alcoxi C_{1-6}; y

R^f es H, alcoxi C_{1-6} o COalquilo C_{1-6};

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5. El compuesto de fórmula (I) o (IA) de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, CARACTERIZADO porque:

R^a es fenilo, tienilo, benzotiofeno, naftilo, quinolinilo, tienopiridilo, piridilo, oxazolilo, benzoxazolilo, cromeno o benzoxadiazolilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre piridilo opcionalmente sustituido, feniloxi opcionalmente sustituido, cloro, metilo, dimetilamino, tienilo opcionalmente sustituido,

pirazolilo opcionalmente sustituido, yodo, pirrolidinilo opcionalmente sustituido, isoxazolilo opcionalmente sustituido, flúor, bromo, oxazolilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, isopropilo, metoxi, furanilo opcionalmente sustituido, benzotiofenilo opcionalmente sustituido, tiazolilo opcionalmente sustituido, trifluorometilo, pirazolilo opcionalmente sustituido, pirazinilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido y feniletoxi opcionalmente sustituido;

Y es un enlace sencillo o CH=CH;

R^b es hidrógeno o metilo;

R^c es hidrógeno;

R^d es etilo;

R^e es hidrógeno, metoxi, ciano, flúor, etoxi o trifluorometoxi; y

R^f es hidrógeno, metoxi, ciano, flúor, etoxi , isopropoxi, hidroxilo, cloro o acetilo; o una de sus sales *farmacéuticamente* aceptables.

6. El compuesto de fórmula (I) o (IA) de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, CARACTERIZADO porque:

R^a es fenilo, tienilo, piridinilo, naftilo, quinolinilo, benzotiofenilo, o tienopiridinilo opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados entre metilo, cloro, ciano, yodo, oxo, dimetilamino, fenoxi opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, tienilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido o pirrolidinilo opcionalmente sustituido;

Y es un enlace sencillo o CH=CH;

R^b es metilo;

R^c es hidrógeno;

R^d es metilo;

R^e es H o metoxi; y

R^f es H, metoxi o acetilo; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

7. El compuesto de fórmula (I) o (IA) de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, CARACTERIZADO porque:

R^a es fenilo, tienilo, o naftilo opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados entre cloro, tienilo opcionalmente sustituido, flúor, fenilo opcionalmente sustituido y furanilo opcionalmente sustituido;

325
323

Y es un enlace sencillo;

R^b es metilo;

R^c es hidrógeno;

R^d es metilo;

R^e es hidrógeno; y

R^f es metoxi;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

8. El compuesto de fórmula (I) o (IA) de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, CARACTERIZADO porque:

R^a es fenilo opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados entre flúor y furanilo opcionalmente sustituido,

Y es un enlace sencillo;

R^b es metilo;

R^c es hidrógeno;

R^d es metilo;

R^e es hidrógeno; y

R^f es metoxi; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

9. El compuesto de fórmula (I) o (IA) de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, CARACTERIZADO porque se selecciona entre:

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-5-(2-piridinil)-2-tiofenosulfonamida

4-[(3-Cloro-2-cianofenil)oxi]-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]bencenosulfonamida

5-Cloro-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-3-metil-1-benzotiofeno-2-sulfonamida

5-(Dimetilamino)-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-1-naftalenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-1-naftalenosulfonamida

(*E*)-*N*-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2-feniletenosulfonamida

326
324

5-Cloro-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-1-benzotiofeno-2-sulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-4-(feniloxi)bencenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-8-quinolinasulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]tieno[2,3-*b*]piridina-2-sulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-4-(2-tienil)bencenosulfonamida

8-Cloro-*N*-[3-[(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-1-naftalenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-5-(2-piridinil)-2-tiofenosulfonamida

4-[(3-Cloro-2-cianofenil)oxi]-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(1*H*-pirazol-1-il)bencenosulfonamida

5-Cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil)-3-metil-1-benzotiofeno-2-sulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(2-tienil)bencenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2-naftalenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-4-(1*H*-pirazol-1-il)bencenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-6-(3-tienil)-2-piridinasulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-5-(6-metil-2-piridinil)-2-tiofenosulfonamida

N-[3-*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-4-yodobencenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)bencenosulfonamida

N-[2-Acetil-5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)fenil]-4-[(3-cloro-2-cianofenil)oxi]bencenosulfonamida

N-[2-Acetil-5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)fenil]-5-(2-piridinil)-2-tiofenosulfonamida

N-[2-Acetil-5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)fenil]-4-(2-tienil)bencenosulfonamida

N-[2-Acetil-5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)fenil]-4-(1*H*-pirazol-1-il)bencenosulfonamida.

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-3,5-dimetil-4-isoxazolsulfonamida

2,3-Dicloro-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]bencenosulfonamida

3,4-Dicloro-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-naftalenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-1-naftalenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(feniloxi)bencenosulfonamida

N-[5-(cis-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-yodobencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-8-quinolinasulfonamida

3,4-Dicloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]bencenosulfonamida

2,3-Dicloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]bencenosulfonamida

(*E*)-*N*-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-feniletenosulfonamida

N-[4-Ciano-3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)fenil]-4-(2-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-5-fluoro-3-metil-1-benzotiofeno-2-sulfonamida

5'-Cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2,2'-bitiofeno-5-sulfonamida

2-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]bencenosulfonamida

326

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-5-(1,3-oxazol-5-il)-2-tiofenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)fenil]-4-(2-tienil)bencenosulfonamida

4-(5-Cloro-2-tienil)-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)fenil]bencenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)fenil]-4-(1H-pirazol-1-il)bencenosulfonamida

5-Cloro-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2-naftalenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-4-bifenilsulfonamida

4-Bromo-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-3-metilbencenosulfonamida

4-Bromo-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-3-fluorobencenosulfonamida

4-Bromo-2-cloro-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]bencenosulfonamida

4-Bromo-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2-fluorobencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-4-(2-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-5-(2-piridinil)-2-tiofenosulfonamida

5-Cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-1-benzotiofeno-2-sulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(1,3-oxazol-5-il)bencenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-4-(1,3-oxazol-5-il)bencenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-7-sulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-4-(1-metiletil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3-{[4-(metiloxi)fenil]oxi}bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-1-benzotiofeno-3-sulfonamida

N-[5-(cis-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-5-(1,3-oxazol-5-il)-2-tiofenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-bifenilsulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)fenil]-1-naftalenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)fenil]-2-naftalenosulfonamida

2,3-Dicloro-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)fenil]bencenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)fenil]-1-benzotiofeno-2-sulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)fenil]-4-(1,3-oxazol-5-il)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-metilfenil]-2-naftalenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-metilfenil]-1-naftalenosulfonamida

8-Cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-1-naftalenosulfonamida

4-Bromo-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2-metilbencenosulfonamida

4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3-metilbencenosulfonamida

5-Bromo-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2-tiofenosulfonamida

4-Cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-1-naftalenosulfonamida

3-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]bencenosulfonamida

5-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-(metiloxi)bencenosulfonamida

5-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-2-tiofenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-5-(1,2,3-tiadiazol-4-il)-2-tiofenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-cromeno-6-sulfonamida

4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-metilfenil]bencenosulfonamida

4-Bromo-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2-(metiloxi)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]-5-(2-piridinil)-2-tiofenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]-4-bifenilsulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]-4-yodobencenosulfonamida

4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]-2-fluorobencenosulfonamida

4-Bromo-2-cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]bencenosulfonamida

4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]-2-metilbencenosulfonamida

4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]-3-fluorobencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-fluoro-4-(metiloxi)fenil]-4-yodobencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(etiloxi)fenil]-5-(2-piridinil)-2-tiofenosulfonamida

N-{5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-[(metiloxi)metil]fenil}-4-bifenilsulfonamida

7-Cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2,1,3-benzodiazol-4-sulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(etiloxi)fenil]-4-yodobencenosulfonamida

4-(5-Cloro-2-tienil)-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]bencenosulfonamida

4-(5-Cloro-2-tienil)-*N*-[2-ciano-5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)fenil]bencenosulfonamida

N-[2-Ciano-5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)fenil]-4-(2-tienil)bencenosulfonamida

4-(5-Cloro-2-tienil)-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-fluoro-2-(metiloxi)fenil]bencenosulfonamida

334
329

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(etiloxi)fenil]-4-yodobencenosulfonamida

N-{5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-[(1-metiletil)oxi]fenil}-4-yodobencenosulfonamida

4-Bromo-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]bencenosulfonamida

4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-metilbencenosulfonamida

4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-fluorobencenosulfonamida

4-Bromo-2-cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]bencenosulfonamida

4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3-fluorobencenosulfonamida

4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(4-metil-2-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-metil-4-(4-metil-2-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(2-furanil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-fluoro-4-(4-metil-2-tienil)bencenosulfonamida

3'-Cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-bifenilsulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-fluoro-4-(2-furanil)bencenosulfonamida

2-Cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(4-metil-2-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3-fluoro-4-(2-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3-fluoro-4-(4-metil-2-tienil)bencenosulfonamida

332
330

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3-fluoro-4-(3-furanil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3'-[(metiloxi)metil]-4-bifenilsulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(3-furanil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(3-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-hidroxifenil]-5-(2-piridinil)-2-tiofenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)bencenosulfonamida

5-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-tiofenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-5-{3-[(metiloxi)metil]fenil}-2-tiofenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-5-(2-fluorofenil)-2-tiofenosulfonamida

5-Cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-naftalenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(6-metil-2-piridinil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-5-(6-metil-2-piridinil)-2-tiofenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-4-(6-metil-2-piridinil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(3-piridinil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2,2'-bitiofeno-5-sulfonamida

N-[5-(cis-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3-(2-tienil)bencenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-4-(3-tienil)bencenosulfonamida

4-(1-Benzotien-3-il)-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]bencenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2,3'-bitiofeno-5-sulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-5-fenil-2-tiofenosulfonamida

5-(1-Benzotien-3-il)-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-tiofenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-5-[4-(metiloxi)-3-piridinil]-2-tiofenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2,2'-bitiofeno-5-sulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2'-(etiloxi)-4-bifenilsulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-4'-fluoro-2'-metil-4-bifenilsulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2'-fluoro-4-bifenilsulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2,3'-bitiofeno-5-sulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2-metil-4-(2-tienil)bencenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2-metil-4-(6-metil-2-piridinil)bencenosulfonamida

3'-Cloro-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-4'-fluoro-4-bifenilsulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-3',5'-difluoro-4-bifenilsulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-3'-fluoro-4-bifenilsulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-3',4'-difluoro-4-bifenilsulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2',6'-dimetil-4-bifenilsulfonamida

334
332

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-4'-fluoro-4-bifenilsulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-4'-metil-4-bifenilsulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2',3'-difluoro-4-bifenilsulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-3'-metil-4-bifenilsulfonamida

2'-Cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-bifenilsulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-metil-4-(2-tienil)bencenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-3'-[(metiloxi)metil]-4-bifenilsulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-fluoro-4-(2-tienil)bencenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2-metil-4-(4-metil-2-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(cis-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(5-metil-2-tienil)bencenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-3-fluoro-4-(2-tienil)bencenosulfonamida

2-Cloro-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-4-(4-metil-2-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(4-metil-3-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(3-furanil)-2-metilbencenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-4-(3-furanil)-2-metilbencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-fluoro-4-(3-furanil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-fluoro-4-(6-metil-2-piridinil)bencenosulfonamida

332
333

2-Cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(6-metil-2-piridinil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-fluoro-4-(3-tienil)bencenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-3-metil-4-(2-tienil)bencenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2-fluoro-4-(2-tienil)bencenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2-fluoro-4-(6-metil-2-piridinil)bencenosulfonamida

2-Cloro-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-4-(6-metil-2-piridinil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-metilfenil]-4-(2-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-metilfenil]-4-(4-metil-2-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3-metil-4-(2-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3-metil-4-(4-metil-2-tienil)bencenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-4-(4-metil-2-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-metil-4-(6-metil-2-piridinil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3-metil-4-(3-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(2-furanil)-2-metilbencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-(metiloxi)-5-(4-metil-2-tienil)bencenosulfonamida

2-Cloro-N-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(2-tienil)bencenosulfonamida

2-Cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(3-furanil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(3-furanil)-3-metilbencenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-4-(3-furanil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2'-fluoro-4-bifenilsulfonamida

3'-Cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4'-fluoro-4-bifenilsulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2',3'-difluoro-4-bifenilsulfonamida

5'-Cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2'-(metiloxi)-4-bifenilsulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3'-metil-4-bifenilsulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3-fluoro-4-(6-metil-2-piridinil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-5-(2-fluorofenil)-4-metil-2-tiofenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-5-(6-metil-2-piridinil)-2-tiofenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-5-{3-[(metiloxi)metil]fenil}-2-tiofenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(etiloxi)fenil]-4-(2-tienil)bencenosulfonamida

N-{5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-[(1-metiletil)oxi]fenil}-4-(2-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-5-fenil-2-tiofenosulfonamida

5-(2,4-Difluorofenil)-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-tiofenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-5-[2-(etiloxi)fenil]-2-tiofenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4'-metil-2,2'-bitiofeno-5-sulfonamida

335

5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-tiofenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-5-(2-metilfenil)-2-tiofenosulfonamida

5-(2,6-Dimetilfenil)-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-tiofenosulfonamida

5-[5-Cloro-2-(metiloxi)fenil]-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-tiofenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-5-(3-metilfenil)-2-tiofenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-5-(4-fluorofenil)-2-tiofenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-tiofenosulfonamida

5-(2-Clorofenil)-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-tiofenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-5-(3-fluorofenil)-2-tiofenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-5-(4-metilfenil)-2-tiofenosulfonamida

5-(3-Clorofenil)-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-tiofenosulfonamida

5-(2,4-Difluorofenil)-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2-tiofenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-5-[2-(etiloxi)fenil]-2-tiofenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-4'-metil-2,2'-bitiofeno-5-sulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-5-{3-[(metiloxi)metil]fenil}-2-tiofenosulfonamida

5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2-tiofenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-5-(2-metilfenil)-2-tiofenosulfonamida

335
336

5-(2,6-Dimetilfenil)-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2-tiofenosulfonamida

5-[5-Cloro-2-(metiloxi)fenil]-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2-tiofenosulfonamida

5-(3,5-Difluorofenil)-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2-tiofenosulfonamida

5-(4-Clorofenil)-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2-tiofenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-5-(2-fluorofenil)-2-tiofenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-5-(3-metilfenil)-2-tiofenosulfonamida

5-(2,3-Difluorofenil)-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2-tiofenosulfonamida

5-(2-Clorofenil)-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2-tiofenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-5-(3-fluorofenil)-2-tiofenosulfonamida

5-(3-Clorofenil)-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2-tiofenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]-4-(2-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]-4-(3-furanil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]-2-fluoro-4-(2-tienil)bencenosulfonamida

2-Cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]-4-(2-tienil)bencenosulfonamida

2-Cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]-4-(3-furanil)bencenosulfonamida

N-[5-(cis-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]-2-metil-4-(2-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]-4-(3-furanil)-2-metilbencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]-3-fluoro-4-(2-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]-3-fluoro-4-(3-furanil)bencenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2-(metiloxi)-4-(2-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-fluoro-4-(metiloxi)fenil]-4-(2-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-5-(3-furanil)-2-tiofenosulfonamida

5-(2,3-Difluorofenil)-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-tiofenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-5'-metil-2,2'-bitiofeno-5-sulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-5-(3-furanil)-2-tiofenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-5'-metil-2,2'-bitiofeno-5-sulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2,4-bis(metiloxi)fenil]-4-(2-tienil)bencenosulfonamida

N-{3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-4-(2-tienil)bencenosulfonamida

N-{3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-[(trifluorometil)oxi]fenil}-5-(2-piridinil)-2-tiofenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(5-metil-2-furanil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3-fluoro-4-(5-metil-2-furanil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-5-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-2-tiofenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-7-sulfonamida

4-Bromo-*N*-[3-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)fenil]-2-(metiloxi)bencenosulfonamida

N-[2-Cloro-5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)fenil]-5-(2-piridinil)-2-tiofenosulfonamida

4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-1-naftalenosulfonamida

5-(5-Cloro-1,2,4-tiadiazol-3-il)-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-tiofenosulfonamida

2-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida

4-Bromo-2,6-dicloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]bencenosulfonamida

2,6-Dicloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]bencenosulfonamida

2,4-Dibromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]bencenosulfonamida

2,4-Dicloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-5-metilbencenosulfonamida

4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]-2-(metiloxi)bencenosulfonamida

4-Bromo-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]-3-metilbencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]-2-(metiloxi)-4-(2-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]-4-(3-furanil)-2-(metiloxi)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]-2-(metiloxi)-4-(4-metil-2-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]-4-(4-metil-2-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]-2-metil-4-(4-metil-2-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-fluorofenil]-3-metil-4-(4-metil-2-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(1,3-tiazol-2-il)bencenosulfonamida

34X
339

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(1-metil-1H-pirrol-2-il)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(2-pirazinil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(2-pirimidinil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-6-(2-furanil)-3-piridinasulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-6-(2-tienil)-3-piridinasulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-6-(5-metil-2-furanil)-3-piridinasulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-6-(4-metil-2-tienil)-3-piridinasulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-5-(5-metil-2-furanil)-2-piridinasulfonamida

N-[2-(metiloxi)-5-(*cis*-3,4,5-trimetil-1-piperazinil)fenil]-4-(2-tienil)bencenosulfonamida

2-Cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(3-tienil)bencenosulfonamida

2-Cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(5-metil-2-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(cis-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3-(2-furanil)bencenosulfonamida

N-[5-(cis-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3-(3-furanil)bencenosulfonamida

N-[5-(cis-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3-(4-metil-2-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(cis-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3-metil-4-(5-metil-2-tienil)bencenosulfonamida

N-[3-(cis-3,5-Dimetil-1-piperazinil)fenil]-2-(metiloxi)-4-(4-metil-2-tienil)bencenosulfonamida

N-[3-(cis-3,5-Dimetil-1-piperazinil)fenil]-4-(2-furanil)-2-(metiloxi)bencenosulfonamida

N-[3-(cis-3,5-Dimetil-1-piperazinil)fenil]-2-(metiloxi)-4-(2-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(cis-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-metil-4-(3-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-fluoro-4-(5-metil-2-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2,5-difluoro-4-(4-metil-2-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-metil-4-(5-metil-2-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3-fluoro-4-(3-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3-fluoro-4-(5-metil-2-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2,5-difluoro-4-(2-furanil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-5-(3-piridinil)-2-tiofenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-2'-metil-4-bifenilsulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(metiloxi)fenil]-5-(4-fluorofenil)-2-tiofenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2',4'-difluoro-4-bifenilsulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3',4'-difluoro-4-bifenilsulfonamida

N-[2-Cloro-5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)fenil]-4-(2-furanil)bencenosulfonamida

N-[2-Cloro-5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)fenil]-5-(2-fluorofenil)-2-tiofenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3-fluoro-4-(5-metil-3-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-fluoro-4-(5-metil-3-tienil)bencenosulfonamida

385
341

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(5-metil-3-tienil)bencenosulfonamida

2-Cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(5-metil-3-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-7-(2-furanil)-2,1,3-benzodiazol-4-sulfonamida

2-Cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(5-metil-2-furanil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-3-fluoro-4-(2-furanil)bencenosulfonamida

2-Cloro-*N*-[5-(*cis*-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-(2-furanil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-2-fluoro-4-(5-metil-2-furanil)bencenosulfonamida

N-[3-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-4-(etiloxi)fenil]-4-(2-tienil)bencenosulfonamida

N-{2-(Metiloxi)-5-[(*3S*)-3-metil-1-piperazinil]fenil}-4-(2-tienil)bencenosulfonamida

N-{2-(Metiloxi)-5-[(*3R*)-3-metil-1-piperazinil]fenil}-4-(2-tienil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-hidroxifenil]-4-(5-metil-2-furanil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-hidroxifenil]-4-(2-furanil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-hidroxifenil]-3-fluoro-4-(5-metil-2-furanil)bencenosulfonamida

N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-hidroxifenil]-5-(2-fluorofenil)-2-tiofenosulfonamida

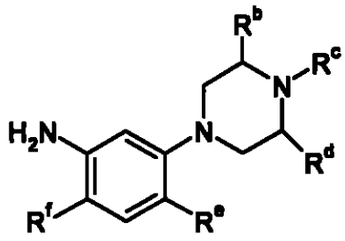
N-[5-(*cis*-3,5-Dimetil-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]-4-[(fenilmetil)oxi]bencenosulfonamida; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, CARACTERIZADO porque es para la fabricación de una composición farmacéu-

tica útil para el tratamiento de afecciones o trastornos mediados por receptores de secretagogos de la hormona del crecimiento (GHS).

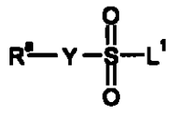
11. El uso de acuerdo con la reivindicación 10, CARACTERIZADO porque la afección o trastorno es caquexia, sarcopenia, osteoporosis, artritis reumatoide, osteoartritis, debilidad asociada con el envejecimiento, deficiencia de hormona del crecimiento, trastornos metabólicos, trastornos del sueño, insuficiencia cardiaca congestiva, síntomas asociados con el reflujo gastroesofágico y/o con dispepsia, con o sin caquexia relacionada con el apetito/metabólica, tratamientos de íleo paralítico o seudo-obstrucción o de afecciones asociadas con el estreñimiento, tales como síndrome del intestino irritable con estreñimiento predominante.

12. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, CARACTERIZADO porque comprende acoplar un compuesto de fórmula (II)



(II)

en la que R^b, R^c, R^d, R^e y R^f son como se han definido en la fórmula (I) o derivados protegidos del mismo, con un compuesto de fórmula (III)



(III)

en la que R^a y Y son como se han definido en la fórmula (I) y L^1 es un grupo saliente adecuado, tal como un grupo halógeno adecuado, por ejemplo cloro,

345
343

o por interconversión de compuestos de fórmula (I) en otros compuestos de fórmula (I).

13. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA porque comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

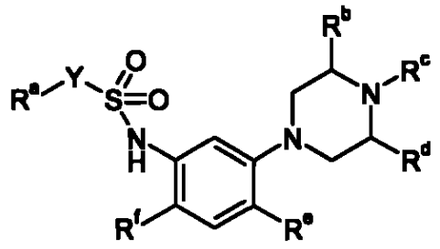
14. Un proceso CARACTERIZADO porque es para la preparación de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13.

Buenos Aires, julio de 2005, p.p. de GLAXO GROUP LIMITED.

Daniel de las Carreras

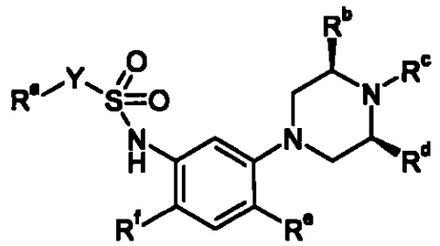
Resumen

Compuesto de piperazina que responde a la fórmula (I):



(I)

o a la fórmula (IA):



(IA)

en la que R^a es arilo o heteroarilo; Y es un enlace sencillo, CH_2, CH_2CH_2, o CH=CH; R^b es hidrógeno o alquilo C_{1-6}; R^c es hidrógeno o metilo; R^d es alquilo C_{1-6}; R^e es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, COalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi o ciano; y R^f es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, COalquiloC_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}, halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, o ciano; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Uso de este compuesto para la fabricación de una composición farmacéutica útil para el tratamiento de afecciones o trastornos mediados por receptores de secretagogos de la hormona del crecimiento (GHS); y proceso de preparación de los mismos. Composición farmacéutica que lo comprende y proceso para su preparación. Estos compuestos se aplican en medicina gastrointestinal.

GlaxoSmithKline
Corporate IP
Received BRENTF RD
02 JAN 2007
ATTY: JEG/SD PCT
M : N/A ON UPDATED ON:

3 of 3 95

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

WEST, Vivien
GlaxoSmithKline
Corporate Intellectual Property (CN925.1)
980 Great West Road
Brentford Middlesex TW8 9GS
ROYAUME-UNI

Date of mailing *(day/month/year)* 18 December 2006 (18.12.2006)	
Applicant's or agent's file reference JEG/PB60977	**IMPORTANT NOTIFICATION**
International application No. PCT/EP2005/008263	International filing date *(day/month/year)* 26 July 2005 (26.07.2005)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
DEAN, David, Kenneth GlaxoSmithKline New Frontiers Science Park South Third Avenue Harlow Essex CM19 5AW United Kingdom	GB	GB
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:
The person identified in Box 2 should be added to the record as applicant for US only and inventor for all designated states.

4. *A copy of this notification has been sent to:*

☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Authorized officer
Stender Silvie
Facsimile No. +41 22 338 89 70
Telephone No. +41 22 338 99 26

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

345
346

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
JEG/PB60977		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/EP2005/008263	26/07/2005	28/07/2004
Applicant		
GLAXO GROUP LIMITED		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 4 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report
   a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
      [ ] The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).
   b. [ ] With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [X] Certain claims were found unsearchable (See Box II).

3. [ ] Unity of invention is lacking (see Box III).

4. With regard to the title,
   [ ] the text is approved as submitted by the applicant.
   [X] the text has been established by this Authority to read as follows:

   PIPERAZINE DERIVATIVES USEFUL FOR THE TREATMENT OF GASTROINTESTINAL DISORDERS

5. With regard to the abstract,
   [X] the text is approved as submitted by the applicant.
   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,
   a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant.
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.
   b. [ ] none of the figures is to be published with the abstract.

2949
347

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D409/04 C07D295/02 C07D333/08 C07D333/10 C07D207/24
A61K31/381 A61K31/4015 A61K31/4439

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98/27081 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC; BROMIDGE, STEVEN, MARK; KING, FRANCIS, DAVID;) 25 June 1998 (1998-06-25) page 1, lines 1-5 claim 1	1-17
A	WO 03/053925 A (GLAXO GROUP LIMITED; BORTHWICK, ALAN, DAVID; CHAN, CHUEN; KELLY, HENRY) 3 July 2003 (2003-07-03) page 1, lines 5-9 claim 1	1-17
P,X	WO 2004/073634 A (ENCYSIVE PHARMACEUTICALS INC; WU, CHENGDE; ANDERSON, ERIC, C; BUI, HUO) 2 September 2004 (2004-09-02) page 1, lines 1-10 page 3, lines 1-10 claim 1	1-17

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

"E" earlier document but published on or after the international filing date

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
24 October 2005	02/11/2005

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2005/008263

35
348

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.: -
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim 17 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

35T
349

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9827081 A	25-06-1998	AP 1277 A	05-05-2004
		AT 247099 T	15-08-2003
		AU 729056 B2	25-01-2001
		AU 6090498 A	15-07-1998
		BG 103530 A	31-01-2000
		BR 9713734 A	28-03-2000
		CA 2275492 A1	25-06-1998
		CN 1246116 A	01-03-2000
		CZ 9902203 A3	17-11-1999
		DE 69724142 D1	18-09-2003
		DE 69724142 T2	03-06-2004
		EA 2351 B1	25-04-2002
		EP 0946539 A1	06-10-1999
		ES 2203831 T3	16-04-2004
		HU 0000658 A2	28-02-2001
		ID 22821 A	09-12-1999
		JP 2001506646 T	22-05-2001
		MA 24426 A1	01-07-1998
		NO 993003 A	18-06-1999
		NZ 335970 A	26-10-2001
		OA 11066 A	10-03-2003
		PL 334337 A1	28-02-2000
		SK 80899 A3	14-02-2000
		TR 9901361 T2	23-08-1999
		TW 418205 B	11-01-2001
		US 6423717 B1	23-07-2002
WO 03053925 A	03-07-2003	AU 2002366747 A1	09-07-2003
		BR 0215200 A	13-10-2004
		CA 2471461 A1	03-07-2003
		CN 1620434 A	25-05-2005
		EP 1456172 A1	15-09-2004
		JP 2005519885 T	07-07-2005
		US 2005059726 A1	17-03-2005
WO 2004073634 A	02-09-2004	AU 2004212985 A1	02-09-2004

350

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [ ] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- Descripción de la invención
- Dibujos de ser estos pertinentes
- Comprobante de pago de las tasas establecidas

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha Rad: 07-00[illegible]
Tra 11 PATENTES II
9 373 PRESENCIONAL
1411 PRESENTACION

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

351

Rad: 07 007709 · Fec: 2007-01-26

OLARTERAISBECK

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

(1) [X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

(2) SOLICITANTE (71)

Nombre: GLAXO GROUP LIMITED
Dirección: Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN
Nacionalidad o Domicilio: BRITANICA
Lugar de Constitución: INGLATERRA
Teléfono: _____ Fax: _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual _____
Número _____

(3) REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: J. IAN RAISBECK
Dirección: World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10
Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [x] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual _____
Número 79.376.996 Btá
TP 135.799

(4) INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

(5) PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/008263 Fecha Julio 26, 2005
Publicación Internacional No. WO 2006/010629 Fecha Febrero 2, 2006

(6) Título (54) COMPUESTO DE PIPERAZINA, SU USO PARA LA FABRICACIÓN DE UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA, PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE DICHO COMPUESTO, COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE LO COMPRENDE Y PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE DICHA COMPOSICIÓN.

(7) Clasificación Internacional (51) C07D 409/04

(8) Prioridad SI [X] NO [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
GB	Julio 28, 2004	0416844.9
GB	Julio 8, 2004	0514029.8

352

LISTA DE INVENTORES PCT/EP2005/008263

1. ALESSANDRA GAIBA
New Frontiers Science Park South,
Third Avenue,
Harlow Essex CM19 5AW
Gran Bretaña
Nacionalidad: Italiana.

2. NIGEL PAUL KING
New Frontiers Science Park South,
Third Avenue,
Harlow Essex CM19 5AW
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica.

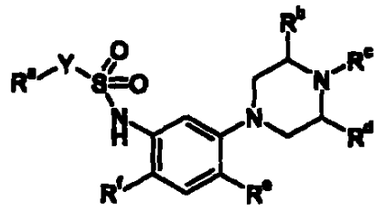
3. ANDREW KENNETH TAKLE
New Frontiers Science Park South,
Third Avenue,
Harlow Essex CM19 5AW
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica.

4. JASON WITHERINGTON
New Frontiers Science Park South,
Third Avenue,
Harlow Essex CM19 5AW
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica.

5. DAVID KENNETH DEAN
New Frontiers Science Park South,
Third Avenue,
Harlow Essex CM19 5AW
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

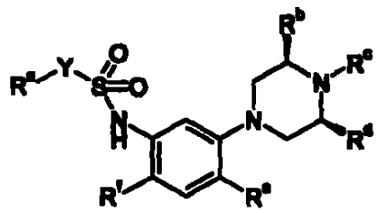
Resumen

Compuesto de piperazina que responde a la fórmula (I):



(I)

o a la fórmula (IA):



(IA)

en la que R^a es arilo o heteroarilo; Y es un enlace sencillo, CH_2, CH_2CH_2, o CH=CH; R^b es hidrógeno o alquilo C_{1-6}; R^c es hidrógeno o metilo; R^d es alquilo C_{1-6}; R^e es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, COalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi o ciano; y R^f es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, COalquiloC_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}, halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, o ciano; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Uso de este compuesto para la fabricación de una composición farmacéutica útil para el tratamiento de afecciones o trastornos mediados por receptores de secretagogos de la hormona del crecimiento (GHS); y proceso de preparación de los mismos. Composición farmacéutica que lo comprende y proceso para su preparación. Estos compuestos se aplican en medicina gastrointestinal.

354

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
GLAXO GROUP LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	07 7709
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/008263
	Fecha inicio fase nacional	28/02/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	2794

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

2. El solicitante debe aclarar reivindicaciones por cuanto el numero presentado en el capitulo original en Ingles no coincide con la traduccion en Español.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación. .

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 02 MAR. 2007
lerazo