

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

21. EXPEDIENTE N°

08-83148

54. TÍTULO "USO DE DERIVADOS DE SULFONAMIDA EN EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DEL
METABOLISMO Y DEL SISTEMA NERVIOSO"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/132

71. SOLICITANTE SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

DOMICILIO FILADELFIA, ESTADO DE PENNSYLVANIA, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 11 APO 2003

99

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-083148- -00000-0000

Fecha: 2008-08-11 16:17:25 Dep. 2020 NUECREACIONE
a. 11 PATENTE/II Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 225

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**

Dirección: One Franklin Plaza, Filadelfia, Estado de Pennsylvania 19101, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: Filadelfia, Estado de Pennsylvania, Estados Unidos de América.

Lugar de Constitución: Estado de Pennsylvania, Estados Unidos de América.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: **SZEWCZYK, Jerzy Ryszard; LAUDEMANN, Christopher P.; EVANS, Karen Anderson; LI, Yue H.; DOCK, Steven Thomas y CHEN, Zibin.**

Dirección: GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property Department, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709-3398.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/060759

Fecha: 19/01/07

Publicación Internacional No. WO 2007/127505 A3

Fecha: 08/11/07

⑥

Título (54)

“USO DE DERIVADOS DE SULFONAMIDA EN EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DEL METABOLISMO Y DEL SISTEMA NERVIOSO”

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 31/132

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

20/01/06

(31) Número de Solicitud

60/760,840

⑨

Comprobante de Pago No. 08-62,930

Fecha: 6 de Agosto de 2008

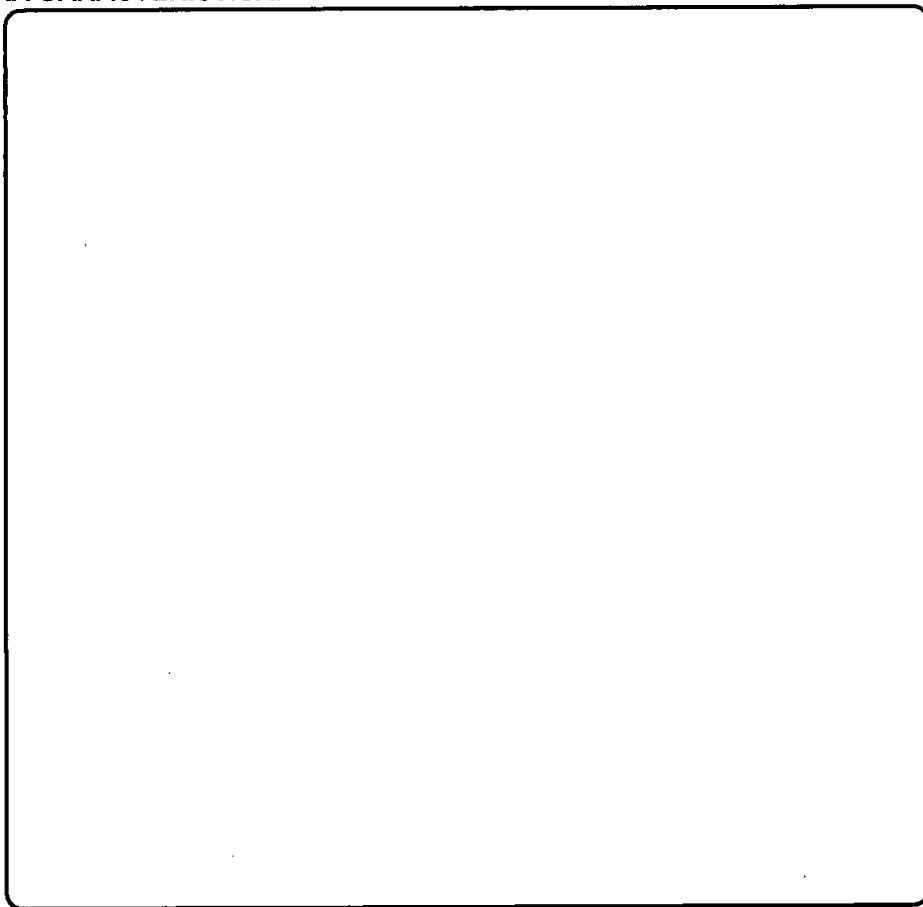
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: reporte de búsqueda internacional, publicación y opinión escrita de la autoridad de búsqueda internacional.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente.

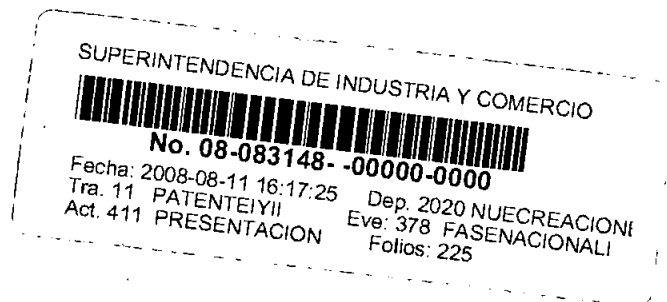
NOMBRE ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

Alicia Lloreda Ricaurte

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 62,930
FECHA : AGOSTO 6 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLUREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	86293594	06/08/2008	6,545,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

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


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-09-02-438
DE LAS PARTES PERTINENTES DE UN DOCUMENTO
PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder de Representación Legal, Documento escrito en inglés y en español.

Notarización del documento es español.

Hay un sello rojo sobre una cinta verde.

APOSTILLA

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

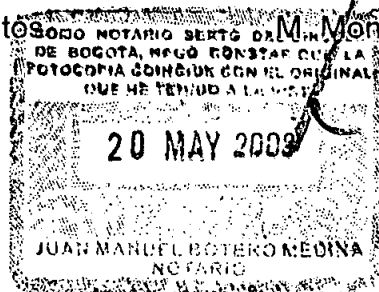
Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte

1. País: Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento público
2. ha sido firmado por Martin E Buchner
3. actuando como Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de dicho Notario Público

CERTIFICADO

5. en Londres
6. el 26 de agosto de 2004
7. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. Número G499867
9. Sello/Estampilla
10. Firma: (ilegible)

Sello de la Oficina de Asuntos M. Monaghan

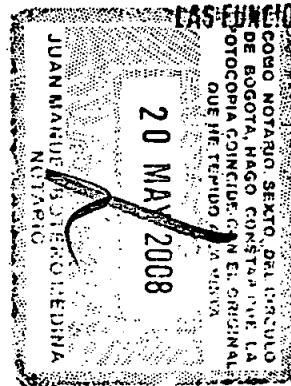


TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

258647
Anita Escobar
COYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 SET -3 P 12:11

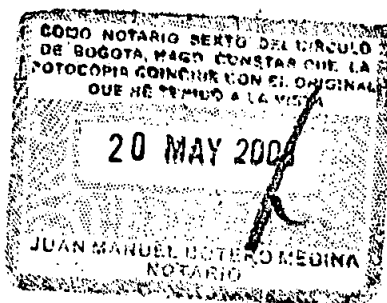
Mes
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

Si este documento se va a usar en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, debe presentarse en la sección consular de la misión que representa a ese país. Una apostilla o certificado de legalización únicamente confirma que la firma, sello o estampilla sobre el documento es autentica. No significa que los contenidos del documento sean correctos o que la Oficina de Asuntos Exteriores y del Commonwealth apruebe los contenidos.

Traducido a mi mejor saber y entender, este día 2 de septiembre de 2004, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



Yo, el infrascrito, **Martin Emil BUCHNER**, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

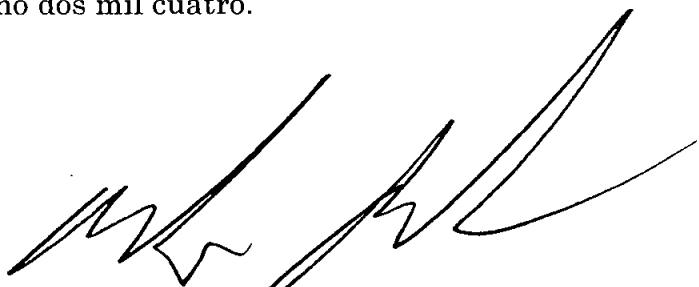
CERTIFICO:

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 corporación denominada "**SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**", corporación legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes del Estado de Pensilvania, Estados Unidos de América, con domicilio social en 1, Franklin Plaza, Philadelphia, Pensilvania 19101, Estados Unidos de América;

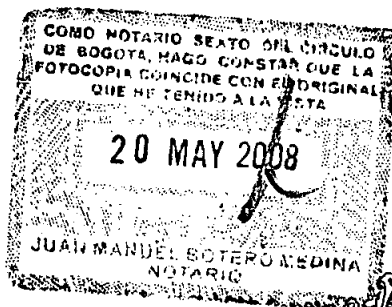
QUE el citado Señor Don **Peter John GIDDINGS** está debida y suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase, en virtud del Poder otorgado en su favor por la referida Sociedad fechado el 24 de noviembre de 2003, una copia del cual he tenido a la vista;

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 veintiseis de agosto del año dos mil cuatro.



Martin Emil BUCHNER
Notario Público de Londres, Inglaterra



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 **Martin E Buchner**
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

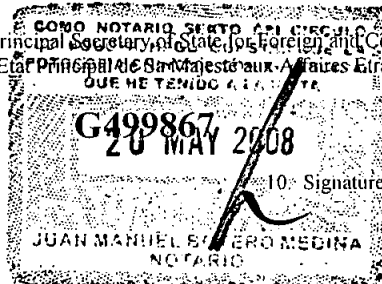
5. at London/à Londres
Certified/Attesté
6. the/le 26 August 2004

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat **Principale Secrétaire aux Affaires Étrangères et du Commonwealth.**

8. Number/sous No

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **M. Monaghan**



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

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. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

Los abajo firmados, **SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Pennsylvania, Estados Unidos de América.

con domicilio en **One Franklin Plaza, Filadelfia, Estado de Pennsylvania 19101, Estados Unidos de América**

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

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

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

Dado y firmado

The undersigned, **SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**, a corporation organized and existing under the laws of State of Pennsylvania, United States of America.

domiciled at **One Franklin Plaza, Philadelphia, State of Pennsylvania 19101, United States of America**

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

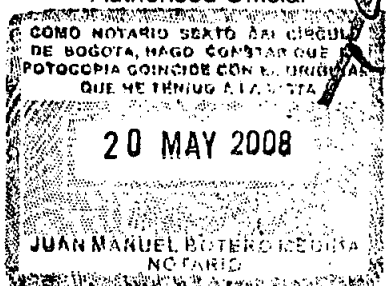
Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property,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

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

Given and signed this

23 AUG 2004

Peter John GIDDINGS as Attorney and
Authorised Official



Extracto folios 8 y 9.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 11-08-08

(51) Clasificación Internacional: A61K 31/132

(71) Solicitante(s): **SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**

(72) Inventor(es): SZEWCZYK, Jerzy Ryszard; LAUDEMAN, Christopher P.; EVANS, Karen Anderson; LI, Yue H.; DOCK, Steven Thomas y CHEN, Zibin.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad

(31) **No. Prioridad**
60/760,840

(32) **Fecha**
20-01-06

(33) **País**
US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 20-08-08

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: **08-11-07**

Fecha de presentación de la solicitud: 19-01-07

N° publicación: **WO 2007/127505 A3**

No. de solicitud: **PCT/US2007/060759**

(54) Título: **USO DE DERIVADOS DE SULFONAMIDA EN EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DEL METABOLISMO Y DEL SISTEMA NERVIOSO**

AD



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 11-08-08

(64) Clasificación Internacional: A61K 31/132

(71) Solicitante(s): **SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**

(72) Inventor(es): SZEWCZYK, Jerzy Ryszard; LAUDEMAN, Christopher P.; EVANS, Karen Anderson;
LI, Yue H.; DOCK, Steven Thomas y CHEN, Zibin.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/760,840	20-01-06	US

(65) Fecha límite inicio fase nacional: 20-08-08

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 19-01-07
No. de solicitud: **PCT/US2007/060759**

(87) Publicación internacional:

Fecha: **08-11-07**

No. Publicación : **WO 2007/127505 A3**

FIGURA CARACTERISTICA
6 x 6 cm

(54) Título:

USO DE DERIVADOS DE SULFONAMIDA EN EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DEL METABOLISMO Y DEL SISTEMA NERVIOSO

(57) Resumen:

CONTINUA AL RESPALDO ...

11

Reivindicación número 1.-

Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto seleccionado de

- 1-[[3,4-bis(metilo)fenil]sulfonil]-4-[[3-fluoro-4-(metilo)fenil]sulfonil]piperazina;
- 1-[[3,4-bis(metilo)fenil]sulfonil]-4-[[4-(1,3-oxazol-5-il)fenil]sulfonil]piperazina;
- 1-[[3,4-bis(metilo)fenil]sulfonil]-4-[[4-metil-2-(metilo)fenil]sulfonil]piperazina;
- 1,4-bis[[3,4-bis(metilo)fenil]sulfonil]piperazina;
- 1-[[3,4-bis(metilo)fenil]sulfonil]-4-[(2-cloro-6-metilfenil)sulfonil]piperazina;
- 1-[[3,4-bis(metilo)fenil]sulfonil]-4-[[4-(metilo)fenil]sulfonil]piperazina;
- 1-[[3,4-bis(metilo)fenil]sulfonil]-4-[[3-fluoro-4-(metilo)fenil]sulfonil]hexahidro-1H-1,4-diazepina;
- 1-[[3,4-bis(metilo)fenil]sulfonil]-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)sulfonil]hexahidro-1H-1,4-diazepina;
- 1,4-bis[[3,4-bis(metilo)fenil]sulfonil]hexahidro-1H-1,4-diazepina;
- N-metil-N-[2-(metil[[3-(metilo)fenil]sulfonil]amino)etil]-3,4-bis(metilo)bencensulfonamida;
- N-[2-[[[3,4-bis(metilo)fenil]sulfonil](metil)amino)etil]-3-fluoro-N-metil-4-(metilo)bencensulfonamida;
- N-[2-[[[3,4-bis(metilo)fenil]sulfonil](metil)amino)etil]-N,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-sulfonamida;
- N-[2-[[[3,4-bis(metilo)fenil]sulfonil](metil)amino)etil]-N-metil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-sulfonamida;
- N,N'-1,2-etandiilbis[N-metil-3,4-bis(metilo)bencensulfonamida];
- N-metil-N-[2-(metil[[4-(metilo)fenil]sulfonil]amino)etil]-3,4-bis(metilo)bencensulfonamida;
- N-[1-[[3,4-bis(metilo)fenil]sulfonil]-3-pirrolidinil]-8-quinolinsulfonamida;
- (2R,6R)-1,4-bis[[3,4-bis(metilo)fenil]sulfonil]-2,6-dimetilpiperazina;
- 1,4-bis[[3,4-bis(metilo)fenil]sulfonil]-2,5-dimetilpiperazina;
- (2S)-1,4-bis[[3,4-bis(metilo)fenil]sulfonil]-2-metilpiperazina;
- 1,4-bis[[3,4-bis(metilo)fenil]sulfonil]-2,6-cis-dimetilpiperazina;
- (2S,6S)-1,4-bis[[3,4-bis(metilo)fenil]sulfonil]-2,6-dimetilpiperazina;
- trans-1,4-bis[[3,4-bis(metilo)fenil]sulfonil]-2,5-dimetilpiperazina;
- 1,3-bis[[3,4-bis(metilo)fenil]sulfonil]-2-imidazolidinona;
- 1,4-bis[[3,4-bis(metilo)fenil]sulfonil]-2-ciclohexilpiperazina;
- N-[1-[[3,4-bis(metilo)fenil]sulfonil]hexahidro-1H-azepin-3-il]-3,4-bis(metilo)bencensulfonamida;
- N-[2-[[[3,4-bis(metilo)fenil]sulfonil]amino)etil]-3-metil-4-(metilo)bencensulfonamida;
- 1,4-bis[[3,4-bis(metilo)fenil]sulfonil]-2,3-piperazindiona;
- 1,4-bis[[3,4-bis(metilo)fenil]sulfonil]-2,3-piperazindiona;
- 1,4-bis[[3,4-bis(metilo)fenil]sulfonil]-2-metilpiperazina;
- 1-[[3,4-bis(metilo)fenil]sulfonil]-4-[[4-(metilo)-3-[(trifluorometil)oxi]fenil]sulfonil]hexahidro-1H-1,4-diazepina;
- N-metil-N-[2-(metil[[4-(metilo)-3-[(trifluorometil)oxi]fenil]sulfonil]amino)etil]-3,4-bis(metilo)bencensulfonamida;
- 1-[[3,4-bis(metilo)fenil]sulfonil]-4-[[3-fluoro-4-(metilo)fenil]sulfonil]-2,6-cis-dimetilpiperazina;
- 1-[[3,4-bis(metilo)fenil]sulfonil]-2,6-cis-dimetil-4-[[3-(metilo)fenil]sulfonil]piperazina;
- 1-[[3,4-bis(metilo)fenil]sulfonil]-2,6-cis-dimetil-4-[[4-(1,3-oxazol-5-il)fenil]sulfonil]piperazina;
- 1-[[3,4-bis(metilo)fenil]sulfonil]-2,6-cis-dimetil-4-[[4-(metilo)fenil]sulfonil]piperazina;
- 4-[[3,4-bis(metilo)fenil]sulfonil]-2,6-cis-dimetil-1-[[4-(metilo)-3-[(trifluorometil)oxi]fenil]sulfonil]piperazina;
- 6-[[4-[[3,4-bis(metilo)fenil]sulfonil]-2,6-cis-dimetil-1-piperazinil]sulfonil]-2H-cromen-2-ona;
- 5-[[4-[[3,4-bis(metilo)fenil]sulfonil]-2,6-cis-dimetil-1-piperazinil]sulfonil]-2-(metilo)fenol;
- 1,4-bis[[3,4-bis(metilo)fenil]sulfonil]-2,3,5-trimetilpiperazina;
- 1,4-bis[[3,4-bis(metilo)fenil]sulfonil]-2,3-dimetilpiperazina;
- 1-[[3,4-bis(metilo)fenil]sulfonil]-4-[[3-etil-4-(metilo)fenil]sulfonil]hexahidro-1H-1,4-diazepina;
- N-[2-[[[3,4-bis(metilo)fenil]sulfonil]amino)etil]-N-metil-3,4-bis(metilo)bencensulfonamida;
- N-[2-[[[3,4-bis(metilo)fenil]sulfonil](metil)amino)etil]-N-metil-3-etil-4-(metilo)bencensulfonamida;
- N,N'-1,2-propandiilbis[N-metil-3,4-bis(metilo)bencensulfonamida];

(2R,5S)-1,4-bis[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil]-2,5-dietilpiperazina;
 1,4-bis[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil]-2-etil-5-metilpiperazina;
 (2S,5S)-1,4-bis[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil]-2,5-dimetilpiperazina;
 1,4-bis[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil]-5,5-dimetil-2-piperazinona;
 1,4-bis[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil]-2-metilhexahidro-1H-1,4-diazepina;
 1,4-bis[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil]-2,2-dimetilpiperazina;
 1,4-bis[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil]hexahidro-6H-1,4-diazepin-6-ona;
 1,4-bis[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil]-6-fluorohexahidro-1H-1,4-diazepina;
 1,4-bis[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil]-6,6-difluorohexahidro-1H-1,4-diazepina;
 (2R,6S)-1,4-bis[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil]-2,6-dimetilpiperazina;
 N,N'-2,3-butandiilbis[N-metil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida];
 N-(1-[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil]-3-pirrolidinil)-3,4-bis(metiloxi)-N-propilbencensulfonamida;
 N-(1-[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil]-3-pirrolidinil)-3,4-bis(metiloxi)-N-(2-metilpropil)bencensulfonamida;
 N-(1-[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil]-3-pirrolidinil)-N-(ciclobutilmetil)-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;
 N-((3R)-1-[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil]-3-pirrolidinil)-3,4-bis(metiloxi)-N-propilbencensulfonamida;
 N-((3R)-1-[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil]-3-pirrolidinil)-N-etil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;
 N-((3S)-1-[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil]-3-pirrolidinil)-3,4-bis(metiloxi)-N-propilbencensulfonamida;
 N-((3S)-1-[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil]-3-pirrolidinil)-N-etil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;
 4-(((2S,5S)-4-[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil]-2,5-dimetil-1-piperazinil)sulfonil]-2-(metiloxi)fenil-metansulfonato;
 1-[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil]-4-[[3-etil-4-(metiloxi)fenil]sulfonil]piperazina;
 N-2-[[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil](metil)amino]etil)-N-1,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-sulfonamida;
 N-2-[[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil]amino]-1-metiletil)-N-metil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;
 (2S,5S)-1-[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil]-4-[[3-fluoro-4-(metiloxi)fenil]sulfonil]-2,5-dimetilpiperazina;
 (2S,5S)-1-[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil]-4-[[3-etil-4-(metiloxi)fenil]sulfonil]-2,5-dimetilpiperazina;
 8-(((2S,5S)-4-[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil]-2,5-dimetil-1-piperazinil)sulfonil]quinolina;
 (2S,5S)-1-(1,3-benzodioxol-5-ilsulfonil)-4-[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil]-2,5-dimetilpiperazina;
 (2S,5S)-1-[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil]-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilsulfonil)-2,5-dimetilpiperazina;
 (2S,5S)-1-[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil]-2,5-dimetil-4-[[4-(metiloxi)fenil]sulfonil]piperazina;
 N-2-[[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil](metil)amino]etil)-N-metil-3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-sulfonamida;
 N,N'-(2S)-1,2-propandiilbis[N-etil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida];
 N-2-[[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil](2-buten-1-il)amino]etil)-N-metil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;
 o una sal o solvato de los mismos.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PR61808 WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/US2007/060759	International filing date (day/month/year) 24/01/2007	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 20/01/2006
Applicant GLAXOSMITHKLINE		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the International search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

USE OF SULFONAMIDE DERIVATIVES IN THE TREATMENT OF DISORDERS OF THE METABOLISM AND THE NERVOUS SYSTEM

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. 3B
☒ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/060759

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	A61K31/132	A61K31/135
	A61K31/36	A61K31/40
	A61K31/4462	A61K31/473
	A61K31/145	A61K31/353
	A61K31/4166	A61K31/4184
	A61K31/495	A61K31/496
	A61K31/357	A61K31/422
	A61K31/498	
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) A61K A61P C07C C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, FSTA		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/100822 A (BIOVITRUM AB [SE]; BEIERLEIN KATARINA [SE]; BREMBERG ULF [SE]; CALDIRO) 19 December 2002 (2002-12-19) page 3, lines 10-18 tables I,III	1-21
A	US 2003/158186 A1 (MALIK FADY [US] ET AL) 21 August 2003 (2003-08-21) page 2, column 2, paragraph 18-29	1-21
A	WO 2005/120474 A (K U LEUVEN RES AND DEV [BE]; SCHUIT FRANS [BE]) 22 December 2005 (2005-12-22) page 1, lines 5-11 page 7, lines 6-10	1-21
----- -/--		
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *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 9 October 2007		Date of mailing of the international search report 29/10/2007
Name and mailing address of the ISA/ 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		Authorized officer HOUYVET, C

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/060759

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GB 2 371 546 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP [US]; SMITHKLINE BEECHAM PLC [GB]) 31 July 2002 (2002-07-31) page 1, lines 4-7 page 3, lines 12-26 -----	1-21

14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/060759

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. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 2-7 and 16-21 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 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/US2007/060759

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02100822	A	19-12-2002	BR 0210291 A	13-07-2004
			CA 2445653 A1	19-12-2002
			CN 1522245 A	18-08-2004
			EP 1412325 A1	28-04-2004
			JP 2004536080 T	02-12-2004
			MX PA03011083 A	08-07-2004
			NZ 529032 A	27-04-2007
			PL 367264 A1	21-02-2005
			US 2003158202 A1	21-08-2003
			US 2007066598 A1	22-03-2007
			YU 98003 A	03-03-2006
US 2003158186	A1	21-08-2003	NONE	
WO 2005120474	A	22-12-2005	NONE	
GB 2371546	A	31-07-2002	NONE	

Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO-ISA)

General information	For all international applications filed on or after 01/01/2004 the competent ISA will establish an ISR. It is accompanied by the WO-ISA. Unlike the former written opinion of the IPEA (Rule 66.2 PCT), the WO-ISA is not meant to be responded to, but to be taken into consideration for further procedural steps. This document explains about the possibilities.
Amending claims under Art. 19 PCT	Within 2 months after the date of mailing of the ISR and the WO-ISA the applicant may file amended claims under Art. 19 PCT directly with the International Bureau of WIPO. The PCT reform of 2004 did not change this procedure. For further information please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220 and the corresponding Notes to form PCT/ISA/220.
Filing a demand for international preliminary examination	In principle, the WO-ISA will be considered as the written opinion of the IPEA. This should, in many cases, make it unnecessary to file a demand for international preliminary examination. If the applicant nevertheless wishes to file a demand this must be done before expiry of 3 months after the date of mailing of the ISR/ WO-ISA or 22 months after priority date, whichever expires later (Rule 54bis PCT). Amendments under Art. 34 PCT can be filed with the IPEA as before, normally at the same time as filing the demand (Rule 66.1 (b) PCT). If a demand for international preliminary examination is filed and no comments/amendments have been received the WO-ISA will be transformed by the IPEA into an IPRP (International Preliminary Report on Patentability) which would merely reflect the content of the WO-ISA. The demand can still be withdrawn (Art. 37 PCT).
Filing informal comments	After receipt of the ISR/WO-ISA the applicant may file informal comments on the WO-ISA directly with the International Bureau of WIPO. These will be communicated to the designated Offices together with the IPRP (International Preliminary Report on Patentability) at 30 months from the priority date. Please also refer to the next box.
End of the international phase	At the end of the international phase the International Bureau of WIPO will transform the WO-ISA or, if a demand was filed, the written opinion of the IPEA into the IPRP, which will then be transmitted together with possible informal comments to the designated Offices. The IPRP replaces the former IPER (international preliminary examination report).
Relevant PCT Rules and more information	Rule 43 PCT, Rule 43bis PCT, Rule 44 PCT, Rule 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 November 2007 (08.11.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/127505 A3

(51) International Patent Classification:

A61K 31/132 (2006.01)	A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/135 (2006.01)	A61K 31/422 (2006.01)
A61K 31/145 (2006.01)	A61K 31/4462 (2006.01)
A61K 31/353 (2006.01)	A61K 31/473 (2006.01)
A61K 31/357 (2006.01)	A61K 31/495 (2006.01)
A61K 31/36 (2006.01)	A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)	A61K 31/498 (2006.01)
A61K 31/4166 (2006.01)	

(21) International Application Number:

PCT/US2007/060759

(22) International Filing Date: 19 January 2007 (19.01.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/760,840 20 January 2006 (20.01.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION
[US/US]; One Franklin Plaza, P.O. Box 7929, Philadelphia, Pennsylvania 19101 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **SZEWCZYK, Jerzy Ryszard** [US/US]; GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property Department, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709-3398 (US). **LAUDEMAN, Christopher P.** [US/US]; GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property Department, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709-3398 (US). **EVANS, Karen Anderson** [US/US]; GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property Department, Five Moore Drive, PO Box 13398,

Research Triangle Park, NC 27709-3398 (US). **LI, Yue H.** [CN/US]; GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property Department, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709-3398 (US). **DOCK, Steven Thomas** [US/US]; GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property Department, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709-3398 (US). **CHEN, Zibin** [US/US]; GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property Department, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709-3398 (US).

(74) Agents: **DADSWELL, Charles, E.** et al.; GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property Department, Five Moore Drive Post Office Box 13398, Research Triangle Park, North Carolina 27709-3398 (US).

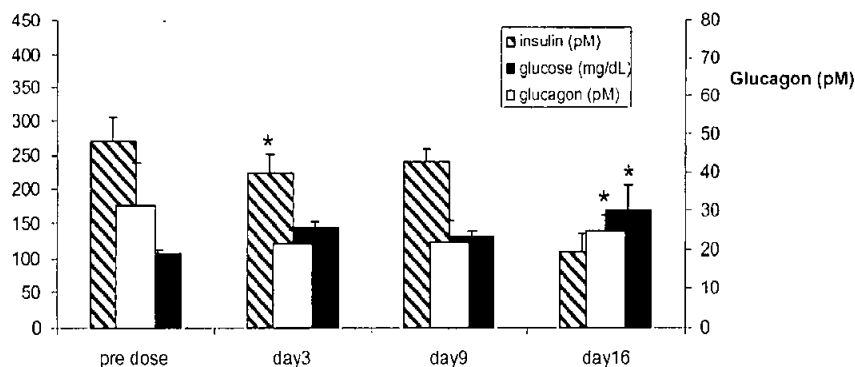
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR,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

[Continued on next page]

(54) Title: USE OF SULFONAMIDE DERIVATIVES IN THE TREATMENT OF DISORDERS OF THE METABOLISM AND THE NERVOUS SYSTEM

Glucose (mg/dL), Insulin (pM)



(57) Abstract: The present invention relates generally to novel therapeutic compounds and AXOR 109 agonists, and processes for the manufacture and use of the same.

WO 2007/127505 A3



Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))
- of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

- with international search report

- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(88) Date of publication of the international search report:
27 December 2007

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.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2007/060759

International filing date (day/month/year)
24.01.2007

Priority date (day/month/year)
20.01.2006

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

INV. A61K31/132 A61K31/135 A61K31/145 A61K31/353 A61K31/357 A61K31/36 A61K31/40 A61K31/4166
A61K31/4184 A61K31/422 A61K31/4462 A61K31/473 A61K31/495 A61K31/496 A61K31/498 A61K31/4995

Applicant
GLAXOSMITHKLINE

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

HOUYVET, C

Telephone No. +49 89 2399-7506



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2007/060759

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2007/060759

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

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

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 2-9, 16-21

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 2-7, 16-21 with respect to industrial applicability relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

see separate sheet

☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. 2-3, 8-9, 16-17 are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

see separate sheet

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b).

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2007/060759

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-21</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-21</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1, 8-15</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

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

1. Claims 2-3, 8-9 and 16-17 do not meet the requirements of Article 6 PCT in that the therapeutic application is functionally defined by a mechanism of action which does not allow any practical application in the form of a defined, real treatment of a pathological condition (disease). The disease is indeed defined in terms of the result to be achieved, which merely amounts to the statement of the underlying problem, without providing the technical features necessary for achieving this result. Apart from the diseases disclosed in claims 4-5, no means are further available which would allow the skilled person to recognise which additional condition(s) would fall within the functional definition.

This non-compliance with the substantive provisions is to such an extent, that the search was performed taking into consideration the non-compliance in determining the extent of the search for claims 2-3, 8-9 and 16-17.

The search of claims 2-3, 8-9 and 16-17 was consequently restricted to the compounds numbered 1 to 100 together with their use in the treatment of the diseases as specified in claims 4-5.

2. Claims 2-7 and 16-21 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V : Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents :

D1: WO 02/100822 A
D2: US 2003/158186 A1
D3: WO 2005/120474 A
D4: GB-A-2 371 546

Unless otherwise stated, reference is made to the relevant passages cited in the International Search Report for each of these documents.

V.2.1.

D1 describes the use of sulfonamide derivatives as 5-HT₆ receptor antagonists for the treatment of obesity, diabetes and central nervous system diseases.

D2 describes the use of sulfonamide derivatives for the treatment of heart failure.

None of D1-D2 however disclose the presently claimed sulfonamide derivatives.

D3 describes inhibitors of PDE10A to enhance or mimic GLP-1 signalling and use thereof in the treatment of diabetes.

D4 describes AXOR 109 polypeptides and polynucleotides and the use thereof in the treatment of diabetes, obesity, neurological disorders and stroke among others.

D3-D4 disclose a link between GLP-1 enhancement and diabetes, as well as between AXOR109 agonists and the treatment of diabetes, obesity, neurological disorders and stroke among others.

None of the presently claimed sulfonamide derivatives, together with their pharmaceutical compositions and their use in the treatment of the diseases of claims 4-5 is however known or suggested by the teaching of D1-D4. Claims 1-21 appear thus new and inventive according to Article 33(2) and 33(3) PCT).

The Applicant's attention is however drawn to the fact that the compounds numbered 4 and 9 (as well as a derivative of it, namely 1,4-bis[(2-fluoro-4,5-dimethoxyphenyl)sulfonyl]hexahydro-1H-1,4-diazepine, registry number = [893767-92-5]) are both known chemical compounds in chemical catalogues, which explain their absence from compound claim 15. Nevertheless, both compounds 4 and 9 have apparently never been disclosed as pharmaceutical compounds.

V.2.2.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2007/060759

For the assessment of the present claims 2-7 and 16-21 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

USO DE DERIVADOS DE SULFONAMIDA EN EL TRATAMIENTO DE
TRASTORNOS DEL METABOLISMO Y DEL SISTEMA NERVIOSO

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5

La presente invención se refiere generalmente a compuestos terapéuticos novedosos y agonistas AXOR 109, y procesos para la fabricación y uso de los mismos.

USO DE DERIVADOS DE SULFONAMIDA EN EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DEL METABOLISMO Y DEL SISTEMA NERVIOSO

Campo de la Invención

5 La presente invención se refiere generalmente a compuestos terapéuticos novedosos y agonistas AXOR 109, y procesos para la fabricación y uso de los mismos.

Antecedentes de la Invención

10 La diabetes mellitus es una amenaza que aumenta siempre para la salud humana. Por ejemplo, en los Estados Unidos se estima en la actualidad mantener que aproximadamente 16 millones de personas sufren de diabetes mellitus.

15 La diabetes tipo II cuenta por aproximadamente 90-95% de casos de diabetes, matando aproximadamente 193,000 residentes en los Estados Unidos cada año. La diabetes tipo II es la séptima causa principal de todas las muertes. En sociedades del Occidente, la diabetes tipo II actualmente afecta 6% de la población adulta con frecuencia mundial que se espera crezca por el 6% por año. Aunque existen ciertas rasgos hereditarios que pueden predisponer a individuos particulares desarrollar la diabetes tipo II, la fuerza impulsora detrás del aumento actual en incidencia de la enfermedad es el estilo de vida sedentaria aumentado, dieta, y obesidad ahora frecuente en países desarrollados. Aproximadamente 80% de diabéticos con diabetes tipo II son significativamente por sobrepeso. 25 También, un número incrementado de personas jóvenes están

desarrollando la enfermedad. La diabetes tipo II es ahora reconocida internacionalmente como una de las amenazas principales para la salud humana en el siglo 21.

La diabetes tipo II, también conocida como diabetes mellitus dependiente de no insulina, se manifiesta como una incapacidad de niveles de glucosa en la sangre adecuadamente regulada. La diabetes tipo II puede caracterizarse por un defecto en la secreción de insulina o por resistencia a insulina. A saber, aquellos que sufren de la diabetes Tipo II tienen también poca insulina o no pueden usar efectivamente insulina. La resistencia a insulina se refiere a la incapacidad de los tejidos corporales a responder apropiadamente a la insulina endógena. La resistencia a insulina se desarrolla debido a múltiples factores, incluyendo genéticos, obesidad, edad incrementada, y que tienen azúcar en la sangre elevada durante largos periodos de tiempo. La diabetes tipo II, algunas veces llamada comienzo maduro, puede desarrollarse en cualquier edad, pero más comúnmente llega a ser aparente durante la edad adulta. Sin embargo, la incidencia de diabetes tipo II en niños es ascendente.

En los niveles de glucosa diabéticos desarrollados en la sangre y orina causan orina excesiva, sed, hambre, y problemas con el metabolismo de grasa y proteína. Si se deja sin tratar, la diabetes mellitus puede causar complicaciones amenazadoras de la vida, incluyendo enfermedades de ceguera, insuficiencia

renal, y del corazón.

La diabetes tipo II se trata actualmente a diversos niveles. Un primer nivel de terapia es a través de dieta y/o ejercicio, ya sea solo o en combinación con agentes terapéuticos. Tales
5 agentes pueden incluir insulina o fármacos que disminuyen los niveles de glucosa en la sangre. Aproximadamente 49% de individuos con diabetes Tipo II requieren medicaciones orales, aproximadamente 40% requieren inyecciones de insulina o una combinación de inyecciones de insulina y medicaciones orales,
10 y 10% usa solo dieta y ejercicio.

Terapias actuales incluyen: secretagogos de insulina, como sulfonilureas, que aumentan la producción de insulina de células β pancreáticas; efectores que disminuyen la glucosa, como metformina la cual reduce la producción de glucosa del
15 hígado; activadores del receptor- γ activados por el proliferador peroxisoma (PPAR- γ), tal como las tiazolidindionas, que mejoran la acción de la insulina; e inhibidor de α -glucosidasa que interfieren con la producción de glucosa en el intestino. Existen, sin embargo, deficiencias asociadas con tratamientos
20 actualmente disponibles. Por ejemplo las sulfonilureas y las inyecciones de insulina pueden asociarse con episodios hipoglucémicos y ganancia de peso. Además, los pacientes con frecuencia pierden sensibilidad a las sulfonilureas durante el tiempo. Inhibidores de metformina y α -glucosidasa con
25 frecuencia llevan a problemas gastrointestinales y los agonistas

de PPAR- γ tienden a causar ganancia de peso aumentada y edema.

AXOR 109, también conocido como TGR5, BG37, M-BAR o hGPCR19, es un receptor acoplado a la proteína G de ácido biliar expresado principalmente en monocitos y macrófagos, pulmón, bazo y el tracto intestinal. En respuesta a los ácidos biliares, AXOR 109 ha mostrado que causa una elevación dependiente de dosis en concentraciones intracelulares de cAMP en células que expresan el receptor. Maruyama, T et al., *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 298 (2002) 714-719. Los ácidos biliares y compuestos que afectan AXOR 109 también han sido mostrados que aumentan la secreción del péptido 1 como glucagón (GLP-1) de células intestinales primarias. Se ha sugerido que los ácidos biliares inducen secreción de GLP-1 al aumentar los niveles de cAMP intracelular vía a través de AXOR 109. Katsuma, S. et al., *Biochem Biophys Res Commun.* 2005 Abril 1; 329(1):386-90.

GLP-1 es un péptido secretado a partir de células L enteroendocrina, y tiene una amplia variedad de efectos fisiológicos que han sido descritos en numerosas publicaciones durante las dos décadas pasadas. Más recientemente, mucha búsqueda ha sido enfocada sobre el uso de GLP-1 en el tratamiento de condiciones y trastornos tales como diabetes mellitus, estrés, obesidad, control de apetito y saciedad, Alzheimer, inflamación, y enfermedades del sistema nervioso

central. Ver, por ejemplo, Bojanowska, E. et al. *Med. Sci. Monit.*, 2005, Agosto 11(8): RA271-8; Perry, T. et al., *Curr. Alzheimer Res.*, 2005, Julio 2(3): 377-85; y Meier, J.J. et al., *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 2005, Mar-Abr; 21(2); 91-117. Sin embargo, el uso de un péptido en tratamiento clínico es limitado severamente debido a la dificultad de administración, y la estabilidad *in vivo*. Por lo tanto, una pequeña molécula que ya sea imita los efectos de GLP-1 directamente, o aumenta la secreción de GLP-1, puede ser útil en el tratamiento de la variedad de condiciones o trastornos descritos anteriormente, a saber diabetes mellitus.

Breve Descripción de la Invención

La presente invención identifica agonistas de AXOR 109, que pueden ser útiles en el tratamiento de una variedad de condiciones y trastornos que demuestran son afectados por la actividad de GLP-1.

Un aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto seleccionado de:

1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{{[3-fluoro-4-(metiloxi)fenil]sulfonil}}piperazina;

1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{{[4-(1,3-oxazol-5-il)fenil]sulfonil}}piperazina;

1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{{[4-metil-2-(metiloxi)fenil]sulfonil}}piperazina;

1,4-bis{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}}piperazina;

1-{{3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil}-4-{{2-cloro-6-metilfenil}sulfonil}piperazina;

1-{{3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil}-4-{{4-(metiloxi)fenil}sulfonil}piperazina;

5 1-{{3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil}-4-{{3-fluoro-4-(metiloxi)fenil}sulfonil}hexahidro-1H-1,4-diazepina;

1,4-bis{{3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil}hexahidro-1H-1,4-diazepina;

N-metil-N-[2-(metil{{3-(metiloxi)fenil}sulfonil}amino)etil]-
10 3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;

N-{2-[[{3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil}(metil)amino)etil]-3-fluoro-N-metil-4-(metiloxi)bencensulfonamida;

N-{2-[[{3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil}(metil)amino)etil]-N,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-sulfonamida;

15 N-{2-[[{3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil}(metil)amino)etil]-N-metil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-sulfonamida;

N,N'-1,2-etandiilbis[N-metil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida];

N-metil-N-[2-(metil{{4-(metiloxi)fenil}sulfonil}amino)etil]-
20 3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;

N-(1-{{3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil}-3-pirrolidinil)-8-quinolinsulfonamida;

(2R,6R)-1,4-bis{{3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil}-2,6-dimetilpiperazina;

25 1,4-bis{{3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil}-2,5-

dimetilpiperazina;

(2S)-1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-

metilpiperazina;

1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-

5 dimetilpiperazina;

(2S,6S)-1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-

dimetilpiperazina;

trans-1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-

dimetilpiperazina;

10 1,3-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-imidazolidinona;

1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-

ciclohexilpiperazina;

N-(1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}hexahidro-1H-azepin-

3-il)-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;

15 N-[2-({[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}amino)etil]-3-metil-4-(metiloxi)bencensulfonamida;

1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,3-piperazindiona;

1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,3-piperazindiona;

1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-metilpiperazina;

20 1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-({4-(metiloxi)-3-[(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil)hexahidro-1H-1,4-diazepina;

N-metil-N-{2-[metil({4-(metiloxi)-3-

[(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil)amino]etil}-3,4-

bis(metiloxi)bencensulfonamida;

25 1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{[3-fluoro-4-

- (metiloxifenil)sulfonil}-2,6-cis-dimetilpiperazina;
 1-{{3,4-bis(metiloxifenil)sulfonil}-2,6-cis-dimetil-4-{{3-(metiloxifenil)sulfonil}piperazina;
 1-{{3,4-bis(metiloxifenil)sulfonil}-2,6-cis-dimetil-4-{{4-(1,3-oxazol-5-il)fenil)sulfonil}piperazina;
 1-{{3,4-bis(metiloxifenil)sulfonil}-2,6-cis-dimetil-4-{{4-(metiloxifenil)sulfonil}piperazina;
 4-{{3,4-bis(metiloxifenil)sulfonil}-2,6-cis-dimetil-1-{{4-(metiloxi)-3-((trifluorometil)oksi)fenil}sulfonil}piperazina;
 6-{{4-{{3,4-bis(metiloxifenil)sulfonil}-2,6-cis-dimetil-1-piperazinil)sulfonil}-2H-cromen-2-ona;
 5-{{4-{{3,4-bis(metiloxifenil)sulfonil}-2,6-cis-dimetil-1-piperazinil)sulfonil}-2-(metiloxi)fenol;
 1,4-bis{{3,4-bis(metiloxifenil)sulfonil}-2,3,5-trimetilpiperazina;
 1,4-bis{{3,4-bis(metiloxifenil)sulfonil}-2,3-dimetilpiperazina;
 1-{{3,4-bis(metiloxifenil)sulfonil}-4-{{3-etil-4-(metiloxifenil)sulfonil}hexahidro-1H-1,4-diazepina;
 N-[2-{{3,4-bis(metiloxifenil)sulfonil}amino)etil]-N-metil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;
 N-{2-{{3,4-bis(metiloxifenil)sulfonil}(metil)amino)etil}-N-metil-3-etil-4-(metiloxi)bencensulfonamida;
 N,N'-1,2-propandiilbis[N-metil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida];

(2R,5S)-1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dietilpiperazina;

1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-etil-5-metilpiperazina;

5 (2S,5S)-1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetilpiperazina;

1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-5,5-dimetil-2-piperazinona;

10 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-metilhexahidro-1H-1,4-diazepina;

1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,2-dimetilpiperazina;

1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}hexahidro-6H-1,4-diazepin-6-ona;

15 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-6-fluorohexahidro-1H-1,4-diazepina;

1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-6,6-difluorohexahidro-1H-1,4-diazepina;

20 (2R,6S)-1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-dimetilpiperazina;

N,N'-2,3-butandiilbis[N-metil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida];

N-(1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-3,4-bis(metiloxi)-N-propilbencensulfonamida;

25 N-(1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-3,4-

bis(metiloxi)-N-(2-metilpropil)bencensulfonamida;

N-(1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-N-(ciclobutilmetil)-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;

5 N-((3R)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-3,4-bis(metiloxi)-N-propilbencensulfonamida;

N-((3R)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-N-etil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;

N-((3S)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-3,4-bis(metiloxi)-N-propilbencensulfonamida;

10 N-((3S)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-N-etil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;

4-(((2S,5S)-4-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetil-1-piperazinil)sulfonil]-2-(metiloxi)fenil-metansulfonato;

15 1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{[3-etil-4-(metiloxi)fenil]sulfonil}piperazina;

N-{2-[[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil](metil)amino]etil}-N-1,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-sulfonamida;

N-[2-([[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil)amino]-1-metiletil]-N-metil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;

20 (2S,5S)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{[3-fluoro-4-(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetilpiperazina;

(2S,5S)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{[3-etil-4-(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetilpiperazina;

25 8-(((2S,5S)-4-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetil-1-piperazinil)sulfonil]quinolina;

(2S,5S)-1-(1,3-benzodioxol-5-ilsulfonil)-4-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetilpiperazina;

(2S,5S)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilsulfonil)-2,5-dimetilpiperazina;

5 (2S,5S)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetil-4-{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}piperazina;

N-{2-[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil](metil)amino]etil}-N-metil-3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-sulfonamida;

10 N,N'-(2S)-1,2-propandiilbis[N-etil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida];

N-{2-[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil](2-buten-1-il)amino]etil}-N-metil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;

o una sal o solvato de los mismos.

Otro aspecto de la presente invención es la administración
15 de una composición farmacéutica de la presente invención en un método para el tratamiento de condiciones o trastornos que son afectados por AXOR109.

Otro aspecto de la presente invención es la administración de una composición farmacéutica de la presente invención en
20 un método para el tratamiento de condiciones o trastornos que son afectados por GLP-1.

Otro aspecto de la presente invención incluye el uso de un compuesto seleccionado de:

25 1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{[3-fluoro-4-(metiloxi)fenil]sulfonil}piperazina;

- 1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{{[4-(1,3-oxazol-5-il)fenil]sulfonil}}piperazina;
- 1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{{[4-metil-2-(metiloxi)fenil]sulfonil}}piperazina;
- 5 1,4-bis{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}}piperazina;
- 1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{{[2-cloro-6-metilfenil]sulfonil}}piperazina;
- 1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}}piperazina;
- 10 1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{{[3-fluoro-4-(metiloxi)fenil]sulfonil}}hexahidro-1H-1,4-diazepina;
- 1,4-bis{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}}hexahidro-1H-1,4-diazepina;
- N-metil-N-[2-(metil{{[3-(metiloxi)fenil]sulfonil}}amino)etil]-
- 15 3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;
- N-{2-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}}(metil)amino)etil]-3-fluoro-N-metil-4-(metiloxi)bencensulfonamida;
- N-{2-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}}(metil)amino)etil]-N,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-sulfonamida;
- 20 N-{2-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}}(metil)amino)etil]-N-metil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-sulfonamida;
- N,N'-1,2-etandiilbis[N-metil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida];
- N-metil-N-[2-(metil{{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}}amino)etil]-
- 25 3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;

N-(1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-8-quinolinsulfonamida;

(2R,6R)-1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-dimetilpiperazina;

5 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetilpiperazina;

(2S)-1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-metilpiperazina;

10 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetilpiperazina;

(2S,6S)-1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-dimetilpiperazina;

trans-1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetilpiperazina;

15 1,3-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-imidazolidinona;

1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-ciclohexilpiperazina;

N-(1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}hexahidro-1H-azepin-3-il)-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;

20 N-[2-({[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}amino)etil]-3-metil-4-(metiloxi)bencensulfonamida;

1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,3-piperazindiona;

1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,3-piperazindiona;

1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-metilpiperazina;

25 1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-({4-(metiloxi)-3-

- [(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil)hexahidro-1H-1,4-diazepina;
 N-metil-N-{2-[metil({4-(metiloxi)-3-
 [(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil)amino]etil}-3,4-
 bis(metiloxi)bencensulfonamida;
- 5 1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil]-4-{[3-fluoro-4-
 (metiloxi)fenil}sulfonil]-2,6-cis-dimetilpiperazina;
 1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil]-2,6-cis-dimetil-4-{[3-
 (metiloxi)fenil}sulfonil}piperazina;
 1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil]-2,6-cis-dimetil-4-{[4-(1,3-
 10 oxazol-5-il)fenil}sulfonil}piperazina;
 1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil]-2,6-cis-dimetil-4-{[4-
 (metiloxi)fenil}sulfonil}piperazina;
 4-{[3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil]-2,6-cis-dimetil-1-({4-
 (metiloxi)-3-[(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil)piperazina;
- 15 6-[(4-{[3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil]-2,6-cis-dimetil-1-
 piperazinil)sulfonil]-2H-cromen-2-ona;
 5-[(4-{[3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil]-2,6-cis-dimetil-1-
 piperazinil)sulfonil]-2-(metiloxi)fenol;
 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil]-2,3,5-
 20 trimetilpiperazina;
 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil]-2,3-
 dimetilpiperazina;
 1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil]-4-{[3-etil-4-
 (metiloxi)fenil}sulfonil}hexahidro-1H-1,4-diazepina;
- 25 N-[2-({[3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil)amino]etil]-N-metil-

3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;

N-{2-[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil](metil)amino]etil}-N-metil-3-etil-4-(metiloxi)bencensulfonamida;

N,N'-1,2-propandiilbis[N-metil-3,4-
5 bis(metiloxi)bencensulfonamida];

(2R,5S)-1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dietilpiperazina;

1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-etil-5-metilpiperazina;

10 (2S,5S)-1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetilpiperazina;

1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-5,5-dimetil-2-piperazinona;

1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-metilhexahidro-
15 1H-1,4-diazepina;

1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,2-dimetilpiperazina;

1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}hexahidro-6H-1,4-diazepin-6-ona;

20 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-6-fluorohexahidro-1H-1,4-diazepina;

1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-6,6-difluorohexahidro-1H-1,4-diazepina;

(2R,6S)-1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-
25 dimetilpiperazina;

- N,N'-2,3-butandiilbis[N-metil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;
- N-(1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-3,4-bis(metiloxi)-N-propilbencensulfonamida;
- 5 N-(1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-3,4-bis(metiloxi)-N-(2-metilpropil)bencensulfonamida;
- N-(1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-N-(ciclobutilmetil)-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;
- N-((3R)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-3,4-bis(metiloxi)-N-propilbencensulfonamida;
- 10 N-((3R)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-N-etil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;
- N-((3S)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-3,4-bis(metiloxi)-N-propilbencensulfonamida;
- 15 N-((3S)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-N-etil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;
- 4-(((2S,5S)-4-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetil-1-piperazinil)sulfonil)-2-(metiloxi)fenil-metansulfonato;
- 1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{[3-etil-4-(metiloxi)fenil]sulfonil}piperazina;
- 20 N-{2-[[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil](metil)amino]etil}-N-1,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-sulfonamida;
- N-[2-([3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil)amino]-1-metiletil]-N-metil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;
- 25 (2S,5S)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{[3-fluoro-4-

- (metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetilpiperazina;
 (2S,5S)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{[3-etil-4-(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetilpiperazina;
 8-(((2S,5S)-4-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetil-1-piperazinil)sulfonil]quinolina;
 (2S,5S)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)sulfonil}-4-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetilpiperazina;
 (2S,5S)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)sulfonil}-2,5-dimetilpiperazina;
 (2S,5S)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetil-4-{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}piperazina;
 N-{2-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}(metil)amino]etil}-N-metil-3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-sulfonamida;
 N,N'-(2S)-1,2-propandiilbis[N-etil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida];
 N-{2-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}(2-buten-1-il)amino]etil}-N-metil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;
 o una sal o solvato de los mismos, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de condiciones o trastornos que son afectados por AXOR109.
- Otro aspecto de la presente invención incluye el uso de un compuesto seleccionado de:
- 1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{[3-fluoro-4-(metiloxi)fenil]sulfonil}piperazina;
 1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{[4-(1,3-oxazol-5-

- il)fenil]sulfonil}piperazina;
- 1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{[4-metil-2-(metiloxi)fenil]sulfonil}piperazina;
- 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}piperazina;
- 5 1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-[(2-cloro-6-metilfenil)sulfonil]piperazina;
- 1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}piperazina;
- 1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{[3-fluoro-4-(metiloxi)fenil]sulfonil}hexahidro-1H-1,4-diazepina;
- 10 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}hexahidro-1H-1,4-diazepina;
- N-metil-N-[2-(metil{[3-(metiloxi)fenil]sulfonil}amino)etil]-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;
- 15 N-{2-[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil](metil)amino)etil}-3-fluoro-N-metil-4-(metiloxi)bencensulfonamida;
- N-{2-[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil](metil)amino)etil}-N,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-sulfonamida;
- N-{2-[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil](metil)amino)etil}-N-
- 20 metil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-sulfonamida;
- N,N'-1,2-etandiilbis[N-metil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida];
- N-metil-N-[2-(metil{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}amino)etil]-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;
- 25 N-(1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-8-

- quinolinsulfonamida;
- (2R,6R)-1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-dimetilpiperazina;
- 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-
- 5 dimetilpiperazina;
- (2S)-1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-metilpiperazina;
- 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetilpiperazina;
- 10 (2S,6S)-1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-dimetilpiperazina;
- trans-1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetilpiperazina;
- 1,3-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-imidazolidinona;
- 15 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-ciclohexilpiperazina;
- N-(1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}hexahidro-1H-azepin-3-il)-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;
- N-[2-({[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}amino)etil]-3-metil-4-
- 20 (metiloxi)bencensulfonamida;
- 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,3-piperazindiona;
- 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,3-piperazindiona;
- 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-metilpiperazina;
- 1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-({4-(metiloxi)-3-
- 25 [(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil)hexahidro-1H-1,4-diazepina;

N-metil-N-{2-[metil({4-(metiloxi)-3-
 [(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil)amino]etil}-3,4-
 bis(metiloxi)bencensulfonamida;

1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil}-4-{[3-fluoro-4-
 5 (metiloxi)fenil}sulfonil}-2,6-cis-dimetilpiperazina;

1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil}-2,6-cis-dimetil-4-{[3-
 (metiloxi)fenil}sulfonil}piperazina;

1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil}-2,6-cis-dimetil-4-{[4-(1,3-
 oxazol-5-il)fenil}sulfonil}piperazina;

10 1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil}-2,6-cis-dimetil-4-{[4-
 (metiloxi)fenil}sulfonil}piperazina;

4-{[3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil}-2,6-cis-dimetil-1-({4-
 (metiloxi)-3-[(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil)piperazina;

6-[(4-{[3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil}-2,6-cis-dimetil-1-
 15 piperazinil)sulfonil]-2H-cromen-2-ona;

5-[(4-{[3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil}-2,6-cis-dimetil-1-
 piperazinil)sulfonil]-2-(metiloxi)fenol;

1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil}-2,3,5-
 trimetilpiperazina;

20 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil}-2,3-
 dimetilpiperazina;

1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil}-4-{[3-etil-4-
 (metiloxi)fenil}sulfonil}hexahidro-1H-1,4-diazepina;

N-[2-({[3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil}amino)etil]-N-metil-
 25 3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;

N-{2-[[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil](metil)amino]etil}-N-metil-3-etil-4-(metiloxi)bencensulfonamida;

N,N'-1,2-propandiilbis[N-metil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida];

5 (2R,5S)-1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dietilpiperazina;

1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-etil-5-metilpiperazina;

(2S,5S)-1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetilpiperazina;

1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-5,5-dimetil-2-piperazinona;

1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-metilhexahidro-1H-1,4-diazepina;

15 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,2-dimetilpiperazina;

1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}hexahidro-6H-1,4-diazepin-6-ona;

1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-6-fluorohexahidro-20 1H-1,4-diazepina;

1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-6,6-difluorohexahidro-1H-1,4-diazepina;

(2R,6S)-1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-dimetilpiperazina;

25 N,N'-2,3-butandiilbis[N-metil-3,4-

bis(metiloxi)bencensulfonamida;

N-(1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-3,4-bis(metiloxi)-N-propilbencensulfonamida;

5 N-(1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-3,4-bis(metiloxi)-N-(2-metilpropil)bencensulfonamida;

N-(1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-N-(ciclobutilmetil)-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;

N-((3R)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-3,4-bis(metiloxi)-N-propilbencensulfonamida;

10 N-((3R)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-N-etil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;

N-((3S)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-3,4-bis(metiloxi)-N-propilbencensulfonamida;

15 N-((3S)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-N-etil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;

4-(((2S,5S)-4-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetil-1-piperazinil)sulfonil)-2-(metiloxi)fenil-metansulfonato;

1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{[3-etil-4-(metiloxi)fenil]sulfonil}piperazina;

20 N-{2-[[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil](metil)amino]etil}-N-1,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-sulfonamida;

N-[2-([3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil)amino]-1-metiletil]-N-metil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;

25 (2S,5S)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{[3-fluoro-4-(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetilpiperazina;

(2S,5S)-1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{{[3-etil-4-(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetilpiperazina;

8-(((2S,5S)-4-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetil-1-piperazinil)sulfonil]quinolina;

5 (2S,5S)-1-(1,3-benzodioxol-5-ilsulfonil)-4-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetilpiperazina;

(2S,5S)-1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilsulfonil)-2,5-dimetilpiperazina;

10 (2S,5S)-1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetil-4-{{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}piperazina;

N-{2-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}(metil)amino]etil}-N-metil-3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-sulfonamida;

N,N'-(2S)-1,2-propandiilbis[N-etil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida];

15 N-{2-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}(2-buten-1-il)amino]etil}-N-metil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;

o una sal o solvato de los mismos, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de condiciones o trastornos que son afectados por GLP-1.

20 Otro aspecto de la presente invención incluye el uso de un compuesto seleccionado de:

1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{{[3-fluoro-4-(metiloxi)fenil]sulfonil}piperazina;

25 1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{{[4-(1,3-oxazol-5-il)fenil]sulfonil}piperazina;

- 1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{[4-metil-2-(metiloxi)fenil]sulfonil}piperazina;
- 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}piperazina;
- 1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{(2-cloro-6-metilfenil)sulfonil}piperazina;
- 1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}piperazina;
- 1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{[3-fluoro-4-(metiloxi)fenil]sulfonil}hexahidro-1H-1,4-diazepina;
- 10 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}hexahidro-1H-1,4-diazepina;
- N-metil-N-[2-(metil{[3-(metiloxi)fenil]sulfonil}amino)etil]-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;
- N-{2-[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil](metil)amino)etil}-3-fluoro-N-metil-4-(metiloxi)bencensulfonamida;
- 15 N-{2-[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil](metil)amino)etil}-N,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-sulfonamida;
- N-{2-[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil](metil)amino)etil}-N-metil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-sulfonamida;
- 20 N,N'-1,2-etandiilbis[N-metil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida];
- N-metil-N-[2-(metil{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}amino)etil]-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;
- N-(1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-8-quinolinsulfonamida;
- 25

(2R,6R)-1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-dimetilpiperazina;

1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetilpiperazina;

5 (2S)-1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-metilpiperazina;

1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetilpiperazina;

10 (2S,6S)-1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-dimetilpiperazina;

trans-1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetilpiperazina;

1,3-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-imidazolidinona;

1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-ciclohexilpiperazina;

N-(1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}hexahidro-1H-azepin-3-il)-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;

N-[2-({[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}amino)etil]-3-metil-4-(metiloxi)bencensulfonamida;

20 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,3-piperazindiona;

1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,3-piperazindiona;

1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-metilpiperazina;

1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-({4-(metiloxi)-3-[(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil)hexahidro-1H-1,4-diazepina;

25 N-metil-N-{2-[metil({4-(metiloxi)-3-

[(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil)amino]etil}-3,4-
bis(metiloxi)bencensulfonamida;

1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil}-4-{[3-fluoro-4-
(metiloxi)fenil}sulfonil}-2,6-cis-dimetilpiperazina;

5 1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil}-2,6-cis-dimetil-4-{[3-
(metiloxi)fenil}sulfonil}piperazina;

1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil}-2,6-cis-dimetil-4-{[4-(1,3-
oxazol-5-il)fenil}sulfonil}piperazina;

10 1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil}-2,6-cis-dimetil-4-{[4-
(metiloxi)fenil}sulfonil}piperazina;

4-{[3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil}-2,6-cis-dimetil-1-({4-
(metiloxi)-3-[(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil)piperazina;

6-[(4-{[3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil}-2,6-cis-dimetil-1-
piperazinil)sulfonil]-2H-cromen-2-ona;

15 5-[(4-{[3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil}-2,6-cis-dimetil-1-
piperazinil)sulfonil]-2-(metiloxi)fenol;

1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil}-2,3,5-
trimetilpiperazina;

20 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil}-2,3-
dimetilpiperazina;

1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil}-4-{[3-etil-4-
(metiloxi)fenil}sulfonil}hexahidro-1H-1,4-diazepina;

N-[2-({[3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil}amino)etil]-N-metil-
3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;

25 N-{2-[({[3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil}(metil)amino)etil]-N-

- metil-3-etil-4-(metiloxi)bencensulfonamida;
 N,N'-1,2-propandiilbis[N-metil-3,4-
 bis(metiloxi)bencensulfonamida];
 (2R,5S)-1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-
 5 dietilpiperazina;
 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-etil-5-
 metilpiperazina;
 (2S,5S)-1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-
 dimetilpiperazina;
 10 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-5,5-dimetil-2-
 piperazinona;
 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-metilhexahidro-
 1H-1,4-diazepina;
 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,2-
 15 dimetilpiperazina;
 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}hexahidro-6H-1,4-
 diazepin-6-ona;
 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-6-fluorohexahidro-
 1H-1,4-diazepina;
 20 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-6,6-
 difluorohexahidro-1H-1,4-diazepina;
 (2R,6S)-1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-
 dimetilpiperazina;
 N,N'-2,3-butandiilbis[N-metil-3,4-
 25 bis(metiloxi)bencensulfonamida;

N-(1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-3,4-bis(metiloxi)-N-propilbencensulfonamida;

N-(1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-3,4-bis(metiloxi)-N-(2-metilpropil)bencensulfonamida;

5 N-(1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-N-(ciclobutilmetil)-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;

N-((3R)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-3,4-bis(metiloxi)-N-propilbencensulfonamida;

10 N-((3R)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-N-etil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;

N-((3S)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-3,4-bis(metiloxi)-N-propilbencensulfonamida;

N-((3S)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-N-etil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;

15 4-(((2S,5S)-4-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetil-1-piperazinil)sulfonil)-2-(metiloxi)fenil-metansulfonato;

1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{[3-etil-4-(metiloxi)fenil]sulfonil}piperazina;

20 N-{2-([3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil)(metil)amino}etil}-N-1,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-sulfonamida;

N-[2-([3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil)amino]-1-metiletil}-N-metil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;

(2S,5S)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{[3-fluoro-4-(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetilpiperazina;

25 (2S,5S)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{[3-etil-4-

(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetilpiperazina;

8-(((2S,5S)-4-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetil-1-piperazinil)sulfonil]quinolina;

(2S,5S)-1-(1,3-benzodioxol-5-ilsulfonil)-4-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetilpiperazina;

(2S,5S)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilsulfonil)-2,5-dimetilpiperazina;

(2S,5S)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetil-4-{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}piperazina;

10 N-{2-[[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil](metil)amino]etil}-N-metil-3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-sulfonamida;

N,N'-(2S)-1,2-propandiilbis[N-etil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida];

15 N-{2-[[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil](2-buten-1-il)amino]etil}-N-metil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;

o una sal o solvato de los mismos.

Otro aspecto de la presente invención incluye un compuesto seleccionado de:

1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{[3-fluoro-4-(metiloxi)fenil]sulfonil}piperazina;

1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{[4-(1,3-oxazol-5-il)fenil]sulfonil}piperazina;

1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{[4-metil-2-(metiloxi)fenil]sulfonil}piperazina;

25 1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-[(2-cloro-6-

- metilfenil)sulfonil]piperazina;
- 1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}}piperazina;
- 1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{{[3-fluoro-4-(metiloxi)fenil]sulfonil}}hexahidro-1H-1,4-diazepina;
- 5 1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)sulfonil}hexahidro-1H-1,4-diazepina;
- N-metil-N-[2-(metil{{[3-(metiloxi)fenil]sulfonil}}amino)etil]-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;
- 10 N-{2-[[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil](metil)amino)etil]-3-fluoro-N-metil-4-(metiloxi)bencensulfonamida;
- N-{2-[[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil](metil)amino)etil]-N,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-sulfonamida;
- N-{2-[[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil](metil)amino)etil]-N-15 metil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-sulfonamida;
- N,N'-1,2-etandiilbis[N-metil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida];
- N-metil-N-[2-(metil{{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}}amino)etil]-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;
- 20 N-(1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil})-8-quinolinsulfonamida;
- (2R,6R)-1,4-bis{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-dimetilpiperazina;
- 1,4-bis{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetilpiperazina;
- 25

- (2S)-1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-metilpiperazina;
- 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetilpiperazina;
- 5 (2S,6S)-1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-dimetilpiperazina;
- trans-1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetilpiperazina;
- 1,3-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-imidazolidinona;
- 10 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-ciclohexilpiperazina;
- N-(1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}hexahidro-1H-azepin-3-il)-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;
- N-[2-({[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}amino)etil]-3-metil-4-
- 15 (metiloxi)bencensulfonamida;
- 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,3-piperazindiona;
- 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,3-piperazindiona;
- 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-metilpiperazina;
- 1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-({4-(metiloxi)-3-
- 20 [(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil)hexahidro-1H-1,4-diazepina;
- N-metil-N-{2-[metil({4-(metiloxi)-3-[(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil)amino]etil}-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;
- 1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{[3-fluoro-4-
- 25 (metiloxi)fenil}sulfonil}-2,6-cis-dimetilpiperazina;

1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetil-4-{{[3-(metiloxi)fenil]sulfonil}}piperazina;

1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetil-4-{{[4-(1,3-oxazol-5-il)fenil]sulfonil}}piperazina;

5 1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetil-4-{{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}}piperazina;

4-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetil-1-{{[4-(metiloxi)-3-[(trifluorometil)oxi]fenil]sulfonil}}piperazina;

6-{{[4-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetil-1-piperazinil]sulfonil}-2H-cromen-2-ona;

5-{{[4-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetil-1-piperazinil]sulfonil}-2-(metiloxi)fenol;

1,4-bis{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,3,5-trimetilpiperazina;

15 1,4-bis{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,3-dimetilpiperazina;

1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{{[3-etil-4-(metiloxi)fenil]sulfonil}}hexahidro-1H-1,4-diazepina;

N-[2-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}amino}etil]-N-metil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;

N-{2-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}(metil)amino}etil}-N-metil-3-etil-4-(metiloxi)bencensulfonamida;

N,N'-1,2-propandiilbis[N-metil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida];

25 (2R,5S)-1,4-bis{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-

dietilpiperazina;

1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-etil-5-

metilpiperazina;

(2S,5S)-1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-

5 dimetilpiperazina;

1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-5,5-dimetil-2-

piperazinona;

1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-metilhexahidro-

1H-1,4-diazepina;

10 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,2-

dimetilpiperazina;

1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}hexahidro-6H-1,4-

diazepin-6-ona;

1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-6-fluorohexahidro-

15 1H-1,4-diazepina;

1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-6,6-

difluorohexahidro-1H-1,4-diazepina;

(2R,6S)-1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-

dimetilpiperazina;

20 N,N'-2,3-butandiilbis[N-metil-3,4-

bis(metiloxi)bencensulfonamida;

N-(1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-3,4-

bis(metiloxi)-N-propilbencensulfonamida;

N-(1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-3,4-

25 bis(metiloxi)-N-(2-metilpropil)bencensulfonamida;

N-(1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-N-(ciclobutilmetil)-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;

N-((3R)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-3,4-bis(metiloxi)-N-propilbencensulfonamida;

5 N-((3R)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-N-etil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;

N-((3S)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-3,4-bis(metiloxi)-N-propilbencensulfonamida;

10 N-((3S)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-N-etil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;

4-(((2S,5S)-4-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetil-1-piperazinil)sulfonil)-2-(metiloxi)fenil-metansulfonato;

1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{[3-etil-4-(metiloxi)fenil]sulfonil}piperazina;

15 N-{2-[[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil](metil)amino]etil}-N-1,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-sulfonamida;

N-[2-({[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}amino)-1-metiletil]-N-metil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;

20 (2S,5S)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{[3-fluoro-4-(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetilpiperazina;

(2S,5S)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{[3-etil-4-(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetilpiperazina;

8-(((2S,5S)-4-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetil-1-piperazinil)sulfonil]quinolina;

25 (2S,5S)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)sulfonil)-4-{[3,4-

bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetilpiperazina;

(2S,5S)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il-sulfonil)-2,5-dimetilpiperazina;

(2S,5S)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetil-4-{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}piperazina;

N-{2-[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil](metil)amino]etil}-N-metil-3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-sulfonamida;

N,N'-(2S)-1,2-propandiilbis[N-etil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida];

N-{2-[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil](2-buten-1-il)amino]etil}-N-metil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;

o una sal o solvato de los mismos.

Otro aspecto de la presente invención es la administración de un compuesto de la presente invención en un método para el tratamiento de condiciones o trastornos que son afectados por AXOR109.

Otro aspecto de la presente invención es la administración de un compuesto de la presente invención en un método para el tratamiento de condiciones o trastornos que son afectados por GLP-1.

Breve Descripción de los Dibujos

Las Figuras 1a y 1b demuestran el efecto de un compuesto representativo de la presente invención sobre la secreción de GLP-1 en ratas CD. Las Figuras 1a y 1b son las representaciones gráficas de los datos contenidos en las Tablas

2a y 2b, respectivamente.

Las Figuras 2a, 2b y 2c demuestran el efecto de un compuesto representativo de la presente invención sobre la glucosa, insulina, y secreción de GLP-1 en ratas GK. Las Figuras 2a, 2b y 2c son las representaciones gráficas de los datos contenidos en las Tablas 3a, 2b y 2c, respectivamente.

Las Figuras 3a y 3b demuestran el efecto de un compuesto representativo de la presente invención sobre la prevención de hiperglicemia, niveles de insulina aumentados, y niveles de glucagón aumentados después de la dosificación crónica en ratas GK. Las Figuras 3a y 3b son las representaciones gráficas de los datos contenidos en las Tablas 4a y 4b, respectivamente.

Las Figuras 4a, 4b, 4c y 4d demuestran el efecto de un compuesto representativo de la presente invención sobre la tolerancia a glucosa en ratas GK. Las Figuras 4a, 4b, 4c y 4d son las representaciones gráficas de los datos contenidos en las Tablas 5a, 5b, 5c y 5d, respectivamente.

Descripción Detallada de la Modalidad Preferida

La presente invención se describe en términos conocidos y apreciados por aquellos expertos en la técnica. Para facilidad de referencia son definidos ciertos términos de aquí en adelante. El hecho de que ciertos términos son definidos, sin embargo, no debe considerarse como indicativo que son utilizados términos definidos de una manera necesariamente inconsistente con el significado ordinario o, alternativamente,

que cualquier término que es no definido es indefinido o no se utiliza dentro del significado ordinario y aceptado. Más bien, todos los términos utilizados en la presente se cree describen la invención de tal manera que una experto ordinario puede
5 apreciar el alcance de la presente invención.

Como se utiliza en la presente, "un compuesto de la presente invención" incluye todos los compuestos descritos en los Ejemplos en la presente.

Los compuestos de la presente invención pueden
10 cristalizarse en más de una forma, una característica conocida como polimorfismo, y tales formas polimórficas ("polimorfos") están dentro del alcance de la presente invención. El polimorfismo generalmente puede ocurrir como una respuesta de cambios en temperatura, presión, o ambas. El polimorfismo
15 puede también resultar de variaciones en el proceso de cristalización. Los polimorfos pueden distinguirse por varias características físicas conocidas en la técnica tales como exámenes de difracción por rayos X, solubilidad y punto de fusión.

20 Ciertos de los compuestos descritos en la presente contienen uno o más centros quirales, o pueden de otra manera ser capaces de existir como estereoisómeros múltiples. El alcance de la presente invención incluye mezclas de estereoisómeros así como también enantiómeros purificados o
25 mezclas enriquecidas enantioméricamente /

6A

diastereoméricamente. También incluidos dentro del alcance de la invención son los isómeros individuales de los compuestos de la presente invención, así como también cualesquiera mezclas equilibradas completamente o parcialmente de los mismos. La
5 presente invención también incluye los isómeros individuales de los compuestos representados por las fórmulas anteriores como mezclas con isómeros de los mismos en los cuales son invertidos uno o más centros quirales.

Típicamente, pero no absolutamente, las sales de la
10 presente invención son sales farmacéuticamente aceptables. Las sales abarcadas dentro del término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales no tóxicas de los compuestos de esta invención. Las sales de los compuestos de la presente invención pueden incluir sales de adición de
15 ácido. Sales representativas incluyen sales de acetato, bencensulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, edetado de calcio, camsilato, carbonato, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato,
20 hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilsulfato, maleato de monopotasio, mucato, napsilato, nitrato, N-metilglucamina, oxalato, pamoato (embonato), palmitato,
25 pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, potasio,

salicilato, sodio, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tannato, tartrato, teocato, tosilato, trietioduro, trimetilamonio, y valerato. Otras sales, las cuales no son farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles en la preparación de compuestos de esta invención y aquellas deben ser consideradas para formar un aspecto adicional de la invención.

Como se utiliza en la presente, el término "solvato" se refiere a un complejo de variable estequiometría formada por un soluto (en esta invención, un compuesto de la presente invención o una sal del mismo) y un solvente. Tales solventes, para el propósito de la invención, no deben interferir con la actividad biológica del soluto. Ejemplos no limitantes de solventes adecuados incluyen, pero no están limitados a agua, metanol, etanol y ácido acético. De preferencia el solvente utilizado es un solvente farmacéuticamente aceptable. Ejemplos no limitantes de solventes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen agua, etanol y ácido acético. De mayor preferencia el solvente utilizado es agua.

Como se utiliza en la presente, el término "cantidad efectiva" significa que la cantidad de un fármaco o un agente farmacéutico que produciría la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal, o humano que está siendo buscado, por ejemplo, por un investigador o médico.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" significa cualquier cantidad que, comparado con un sujeto

66

correspondiente quién no recibe tal cantidad, resulta en tratamiento, curación, prevención o mejoramiento mejorados de una enfermedad, trastorno o efecto secundario, o una disminución en la velocidad de avance de una enfermedad o 5 trastorno. El término también incluye dentro de su alcance cantidades efectivas para mejorar la función fisiológica normal.

Para uso en terapia, las cantidades terapéuticamente efectivas de un compuesto de la presente invención, así como también sales y solvatos del mismo, puede administrarse como 10 el químico sin depurar. Adicionalmente, el ingrediente activo puede presentarse como una composición farmacéutica.

Como se utiliza en la presente, el término "tratamiento" se refiere para mejorar la condición, eliminación o reducción especificada de los síntomas de la condición, alentar o eliminar 15 la progresión de la condición y prevenir o retardar la ocurrencia o caso inicial de la condición en un sujeto, o reocurrencia de la condición en un sujeto previamente afligido.

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que incluyen cantidades efectivas de un 20 compuesto como se describe en la presente, o una sal o solvato del mismo, y uno o más portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los portadores, diluyentes o excipientes deben ser aceptables, en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no 25 nocivos para el recipiente de la composición farmacéutica.



De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un proceso para la preparación de una formulación farmacéutica, incluyendo mezclar un compuesto de la presente invención o sales o solvatos del mismo, con uno o más portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención dependerá del número de factores. Por ejemplo, la especie, edad, y peso del receptor, la condición precisa que requiere tratamiento y su severidad, la naturaleza de la formulación, y la ruta de administración son todos factores a ser considerados. La cantidad terapéuticamente efectiva últimamente debe ser en la discreción del médico que lo atiende o veterinario. Sin considerar, una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención para el tratamiento de humanos que sufren de diabetes y condiciones asociadas, generalmente, deben estar en el intervalo de 0.01 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día. Más usualmente la cantidad efectiva debe estar en el intervalo de 0.1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. De esta forma, para un mamífero adulto de 70 kg la cantidad actual por día normalmente sería de 7 a 700 mg. Esta cantidad puede darse en una dosis simple por día o en un número de sub-dosis (tales como dos, tres, cuatro, cinco, o más) por día de tal manera que la dosis diaria total sea la misma. Una cantidad efectiva de una

sal o solvato del mismo, puede determinarse como una proporción de la cantidad efectiva del compuesto de la presente invención *per se*. Dosificaciones similares deben ser apropiadas para el tratamiento de otras condiciones referidas en la
5 presente.

Formulación farmacéuticas pueden ser presentadas en formas de dosis unitarias que contienen una cantidad predeterminada de ingrediente activo por dosis unitaria. Tal unidad puede contener, como un ejemplo no limitante, de 0.5
10 mg a 1 g de un compuesto de la presente invención, dependiendo de la condición que es tratada, la ruta de administración, y la edad, peso y condición del paciente. Formulaciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o sub-dosis, como se utiliza en
15 la presente citada anteriormente, o una fracción apropiada de la misma, de un ingrediente activo. Tales formulaciones farmacéuticas pueden ser preparadas por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia.

Formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para la
20 administración por cualquier ruta apropiada, por ejemplo por una ruta oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal, o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Tales formulaciones pueden prepararse por
25 cualquier método conocido en la técnica de la farmacia, por

A

ejemplo conduciendo en asociación el ingrediente activo con los portadores o excipientes. A modo de ejemplo, y no para tener la intención de limitar la invención, con respecto a ciertas condiciones y trastornos para los cuales los compuestos de la presente invención se creen útiles, ciertas rutas serían preferibles sobre otras. Por ejemplo, la administración oral se prefiere para muchos regímenes de terapia diabética.

Formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas o tabletas; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones, cada una con líquidos acuosos o no acuosos; espumas o batidos comestibles; emulsiones líquidas aceite en agua o emulsiones líquidas agua en aceite. Por ejemplo, para la administración oral en la forma de una tableta o cápsula, el componente de fármaco activo puede combinarse con un portador inerte farmacéuticamente aceptable, no tóxico, oral tal como etanol, glicerol, agua y similares. Generalmente, son preparados polvos triturando el compuesto a un tamaño fino adecuado y mezclando con un portador farmacéutico apropiado tal como un carbohidrato comestible, como, por ejemplo, almidón o manitol. También pueden estar presentes saborizantes, conservadores, agentes dispersantes y agentes colorantes.

Pueden hacerse cápsulas al preparar una mezcla de polvo, líquido o suspensión y luego al encapsular con gelatina o algún

otro material de envoltura apropiado. Deslizantes y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, o polietilenglicol sólido pueden agregarse a la mezcla antes de la encapsulación. Un agente desintegrante o
5 solubilizante tal como agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio pueden también agregarse para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingesta la cápsula. Además, cuando se desee o sea necesario, también pueden incorporarse a la mezcla agentes aglutinantes, lubricantes o
10 desintegrantes adecuados, y agentes colorantes. Ejemplos de aglutinantes incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, dulcificantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto, o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, y
15 similares. Lubricantes útiles en estas formas de dosificación incluyen, por ejemplo, oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, y similares. Los desintegradores incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita goma
20 xantano, y similares.

Pueden formularse tabletas, por ejemplo, al preparar una mezcla de polvo, en gránulos o en trozos, agregar un lubricante y un desintegrante, y comprimir en tabletas. Una mezcla en polvo puede prepararse mezclando el compuesto, triturado
25 adecuadamente, con un diluyente o una base como se describe

anteriormente. Ingredientes opcionales incluyen aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatinas, o polivinilpirrolidona, retardantes de la solución como parafina, aceleradores de la resorción tales como sal cuaternaria y/o
5 agentes de absorción como bentonita, caolín, o fosfato dicálcico. La mezcla de polvo puede granularse en húmedo con un aglutinante como jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos, y separador a través de un tamiz. Como una alternativa para
10 granular, la mezcla de polvo puede ser ensayada a través de la máquina de tableteo y el resultado es formado imperfectamente de trozos quebrados en gránulos. Los gránulos pueden lubricarse para prevenir adherencia a las matrices que forman la tableta por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de
15 estearato, talco o aceite mineral. La mezcla lubricada se comprime luego a tabletas. Los compuestos de la presente invención pueden también combinarse con un portador inerte que fluye libre y comprimido a tabletas directamente sin ir a través de las etapas de granulación o de trozos. Puede
20 proporcionarse un recubrimiento protector transparente u opaco que consiste de una cubierta selladora de goma laca, un recubrimiento de azúcar o material polimérico, y un recubrimiento encáustico de cera. Puede agregarse materia colorante a estos recubrimientos para distinguir diferentes
25 dosificaciones unitarias.

Pueden prepararse fluidos orales como soluciones, jarabes y elixires en forma unitaria de dosificación de tal manera que una cantidad dada contiene una cantidad predeterminada del compuesto. Pueden prepararse jarabes, por ejemplo, 5 disolviendo el compuesto en una solución acuosa adecuadamente saborizada, mientras que los elixires son preparados a través del uso de un vehículo alcohólico no tóxico.

Pueden formularse suspensiones generalmente al 10 dispersar el compuesto en un vehículo no tóxico. Pueden agregarse también solubilizadores y emulsificadores como alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de sorbitol de polioxietileno, conservadores; aditivos del sabor como aceite de menta, o edulcorantes naturales, sacarina, u otros edulcorantes 15 artificiales; y similares.

Cuando sea apropiado, pueden microencapsularse formulaciones unitarias de dosificación para administración oral. La formulación puede también prepararse al prolongar o mantener la liberación como por ejemplo recubriendo o 20 embebiendo material particulado en polímeros, cera o similares.

Los compuestos de la presente invención o una sal o solvato de los mismos, pueden también administrarse en la forma de sistemas de suministro de liposoma, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares 25 grandes, y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden

formarse a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la presente invención o una sal o solvato de los mismos pueden también suministrarse por el uso
5 de anticuerpos monoclonales como portadores individuales a los cuales están acopladas las moléculas del compuesto.

En una modalidad de la presente invención, los compuestos de la presente invención, o una sal o solvato de los mismos, son administrados por un sistema de suministro de
10 fármaco dirigido. De preferencia, los sistemas de suministro pueden emplearse para dirigir el suministro de fármaco al tracto gastrointestinal inferior o colon. Tales sistemas de suministro de fármaco incluyen composiciones de enlace covalente, composiciones recubiertas con polímero, composiciones
15 embebidas en matrices, composiciones de liberación en tiempo, composiciones de polímero sensibles a redox, composiciones bioadhesivas, composiciones de recubrimiento micropartículas, y composiciones de suministro osmótico. Ver, por ejemplo, Chourasia, M.K. et al. *J Pharm Pharmaceut. Sci.*, 6(1):33-66,
20 2003, y referencias en la presente, incorporadas en la presente como referencia hasta el grado de que enseñan el empleo de sistemas de suministro de fármaco dirigido. Composiciones adecuadas incluyen aquellas que contienen polisacáridos tales como quitosán, pectina, sulfato de condroitina, ciclodextrina,
25 dextranos, goma guar, inulina, amilosa y goma de algarroba.

Ver, por ejemplo, Sinha, V.R. et al., *International Journal of Pharmaceutics*, 224, (2001) 19-38. Los compuestos pueden también acoplarse con polímeros solubles. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona (PVP), copolímero de pirano, 5 polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietil-aspartamidafenol, o polietilenoxidopolilisina sustituida con residuos de palmitoilo. Además, los compuestos pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables; por ejemplo, ácido poliláctico, caprolactona de poliépsilon, ácido 10 polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos, y copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles. Aquellos expertos en la técnica apreciarán el uso de tales composiciones para los propósitos de dirigir el suministro de los compuestos de la 15 presente invención, o una sal o solvato de los mismos, al tracto gastrointestinal inferior del sujeto que es tratado.

Formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración transdérmica pueden presentarse como parches discretos destinados a permanecer en contacto íntimo con la 20 epidermis del receptor durante un período de tiempo prolongado. Por ejemplo, el ingrediente activo puede suministrarse a partir del parche por iontoforesis como se describe generalmente en *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986), incorporado en la presente como referencia como se 25 relaciona con tales sistemas de suministro.

75

Formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica pueden formularse como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizadores, aerosoles, o aceites.

- 5 Para tratamientos de los ojos u otros tejidos externos, por ejemplo la boca y la piel, las formulaciones pueden aplicarse como un ungüento tópico o crema. Cuando es formulado en un ungüento, el ingrediente activo puede emplearse con ya sea una base de ungüento miscible en agua o parafínica.
- 10 Alternativamente, el ingrediente activo puede ser formulado en una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

- Formulaciones farmacéuticas adaptadas para las administraciones tópicas al ojo incluyen colirios en donde el
- 15 ingrediente activo se disuelve o suspende en un portador adecuado, especialmente un solvente acuoso.

Formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica en la boca incluyen tabletas, pastillas y enjuagues.

- 20 Formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración nasal, donde el portador es un sólido, incluyen un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula por ejemplo en el intervalo de 20 a 500 micras. El polvo se administra de una manera en el cual se toma por aspiración, es decir, por
- 25 inhalación rápida a través del pasaje nasal de un receptor del

polvo mantenido cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas en donde el portador es un líquido, para administración como un pulverizador nasal o como gotas nasales, incluyen soluciones acuosas o aceitosas del
5 ingrediente activo.

Formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración por inhalación incluyen polvos de partícula fina o vapores, que pueden generarse por medio de varios tipos de aerosoles presurizados de dosis dosificada, nebulizadores o
10 insufladores.

Formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal pueden presentarse como supositorios o como enemas.

Formulaciones farmacéuticas adaptadas para la
15 administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones pulverizadas.

Formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral incluyen soluciones de inyección
20 estéril acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, amortiguadores, bacteriostatos, y solutos que proporcionan la formulación isotónica con la sangre del receptor destinado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.
25 Las formulaciones pueden presentarse en recipientes de dosis

unitarias o dosis múltiples, por ejemplo ampollas selladas y frascos pequeños, y pueden almacenarse en una condición congelada y después deshidratada en el vacío (liofilizada) que requiere solamente la adición del portador líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes de usarse. Soluciones de inyección extemporáneas y suspensiones pueden prepararse a partir de polvos estériles, gránulos y tabletas.

Además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica que tienen consideración al tipo de formulación en cuestión. Por ejemplo, las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden incluir agentes saborizantes o colorantes.

Los compuestos de la presente invención o una sal o solvato de los mismos, y las composiciones farmacéuticas de la presente invención, pueden ser útiles para tratar condiciones o trastornos afectados por AXOR 109 y/o GLP-1, e incluyen, pero no están limitados a, diabetes tipo I, diabetes tipo II, obesidad, control del apetito, saciedad, intolerancia a la glucosa, resistencia a insulina, síndrome metabólico, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, aterosclerosis, inflamación, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer, trastornos por estrés, y condiciones cerebrovasculares. De preferencia, las condiciones o trastornos son diabetes tipo I, diabetes tipo II,

intolerancia a la glucosa, resistencia a insulina, y síndrome metabólico.

Los compuestos de la presente invención o una sal o solvato de los mismos, pueden emplearse solos o en
5 combinación con otros agentes terapéuticos. Los compuestos de la presente invención y los otros agentes farmacéuticamente activos pueden administrarse juntos o de manera separada y, cuando se administran por separado, la administración puede ocurrir de manera simultánea o secuencial, en cualquier orden.
10 Las cantidades de los compuestos de la presente invención y los otros agentes farmacéuticamente activos y las duraciones relativas de administración serán seleccionados para lograr el efecto terapéutico combinado deseado. La administración en combinación de un compuesto de la presente invención o una
15 sal o solvato del mismo con otros agentes de tratamiento pueden estar en combinación mediante la administración concomitantemente en: (1) una composición farmacéutica unitaria incluyendo ambos compuestos; o (2) composiciones farmacéuticas separadas cada una incluyendo uno de los
20 compuestos. Alternativamente, la combinación puede administrarse separadamente de una manera secuencia en donde un agente de tratamiento es administrado primero y el otro segundo o viceversa. Tal administración secuencial puede ser cerca en tiempo o remoto en tiempo.

25 Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse

en el tratamiento de una variedad de trastornos y condiciones. Como tales, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en combinación con una variedad de otros agentes terapéuticos útiles en el tratamientos de aquellos trastornos o
5 condiciones. Como se discutió brevemente en lo anterior, terapias de diabetes actuales incluyen dieta, ejercicio, insulina, secretagogos de insulina, efectores que disminuyen la glucosa, agonistas PPAR- γ , e inhibidores de α -glucosidasa. Los compuestos de la presente invención pueden combinarse con
10 estas u otras terapias médicas para tratar y/o prevenir la diabetes y trastornos asociados y condiciones, incluyendo pero no limitados a diabetes tipos I y II, obesidad, intolerancia a la glucosa, resistencia a insulina, síndrome metabólico, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, arterosclerosis,
15 enfermedades neurodegenerativas, y otras indicaciones tales como inflamación y apoplejía. Por ejemplo, en el tratamiento de la diabetes tipo II, un compuesto de la presente invención puede combinarse con uno o más agentes farmacéuticamente activos, incluyendo metformina, sulfonilureas tales como
20 gliburida y glipizida, repaglinida, nateglinida, tiazolidindionas tales como rosiglitazona y pioglitazona, acarbosa, miglitol, exanatida, pramlintida, e insulina.

Los compuestos de esta invención pueden hacerse mediante una variedad de métodos. Los métodos sintéticos
25 generales ilustrativos se establecen más adelante y luego los

compuestos específicos de la invención son preparados en los Ejemplos de trabajo.

En todos los ejemplos descritos más adelante, grupos protectores para grupos sensibles o reactivos son empleados según sean necesarios de acuerdo con los principios generales de la química sintética. Los grupos protectores son manipulados de acuerdo con los métodos estándar de la síntesis orgánica (T. W. Green and P. G. M. Wuts (1991) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, incorporada como referencia con respecto a los grupos protectores). Estos grupos son eliminados en una etapa conveniente de la síntesis utilizando métodos que son fácilmente aparentes para aquellos expertos en la técnica. La selección de los procesos así como también las condiciones de reacción y el orden de su ejecución será consistente con la preparación de compuestos de la presente invención.

Aquellos expertos en la técnica reconocerán si un estereocentro existe en los compuestos de la presente invención. Por consiguiente, la presente invención incluye todos los estereoisómeros posibles e incluye no solamente compuestos racémicos sin los enantiómeros individuales también. Cuando un compuesto es deseado como un enantiómero simple, tal puede obtenerse por síntesis estereoespecífica, por resolución del producto final o cualquier intermediario conveniente, o por métodos cromatográficos

BA

quirales, cada uno son conocidos en la técnica. La resolución del producto final, un intermediario, o un material de partida puede ser efectuada por cualquier método adecuado conocido en la técnica. Ver, por ejemplo, *Stereochemistry of Organic*
 5 *Compounds* por E. L. Eliel, S. H. Wilen, and L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994), incorporado como referencia con respecto a la estereoquímica.

ABREVIATURAS

Como se utiliza en la presente, los símbolos y
 10 convenciones utilizados en estos procesos, esquema y ejemplos son consistentes con aquellos utilizados en la literatura científica contemporánea, por ejemplo, la *Journal of the American Chemical Society* or the *Journal of Biological Chemistry*. Específicamente, las siguientes abreviaturas pueden
 15 utilizarse en los ejemplos y en toda la especificación:

g (gramos);	mg (miligramos);
L (litros);	mL (mililitros);
μ L (microlitros);	psi (libras por pulgada cuadrada);
20 M (molar);	mM (milimolar);
Hz (Hertz);	MHz (megahertz);
mol (moles);	mmol (milimoles);
ta (temperatura ambiente)	min (minutos);
h (horas);	p.f. (punto de fusión);
25 CCF (cromatografía de capa fina);	CH ₂ Cl ₂ (cloruro de

- metileno);
- t_R (tiempo de retención); RP (fase inversa);
- TEA (triethylamina); TFA (ácido trifluoroacético);
- TFAA (anhídrido trifluoroacético); THF (tetrahidrofurano);
- 5 $CDCl_3$ (cloroformo deuterizado); CD_3OD (metanol deuterizado);
- SiO_2 (sílice); DMSO (dimetilsulfóxido);
- EtOAc (acetato de etilo); atm (atmósfera);
- HCl (ácido clorhídrico); $CHCl_3$ (cloroformo);
- DMF (N,N-dimetilformamida); Ac (acetilo);
- 10 Cs_2CO_3 (carbonato de cesio); Me (metilo);
- Et (etilo); EtHO (etanol);
- MeOH (metanol); t-Bu (butilo terciario);
- PPTS (p-toluensulfonato de piridinio); DME (1,2-dimetoxietano);
- 15 N_2 (nitrógeno); ADDP (1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina);
- NMO (N-óxido de 4-metilmorfolina); DBAD (azodicarboxilato de dibencilo);
- 9-BBN (9-borabicyclo[3.3.1]nonilo); CsF (fluoruro de cesio);
- 20 MsCl (cloruro de metansulfonilo); sat'd (saturado);
- KOAc (acetato de potasio); DCC (1,3-diciclohexilcarbodiimida);
- BOC (grupo ter-butoxicarbonilo); Ac (grupo acetilo);
- Ps (polímero soportado); DCM (diclorometano);
- 25 DIEA (diisopropiletilamina); conc. (concentrado);

CBz (benciloxi-carbonilo); TPP (trifenilfosfina);
DIAD (diisopropilazodicarboxilato).

A menos que se indique de otra manera, todas las temperaturas son expresadas en °C (grados Centígrados).

- 5 Todas las reacciones se conducen bajo una atmósfera inerte a temperatura ambiente a menos que se observe de otra manera.

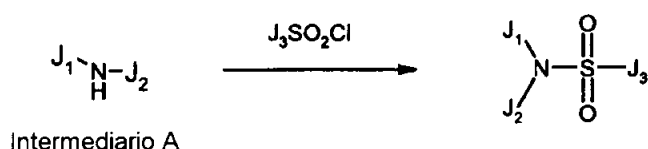
Los espectros de RMN ¹H fueron registrados en un equipo Varian VXR-300, una Unidad Varian 300, un instrumento de Unidad Varian 400, un espectrómetro de Bruker 400 UltraShield,
10 o un equipo General Electric QE-300. Los cambios químicos son expresados en partes por millón (ppm, unidades δ). Modelos de ruptura o división describen multiplicidades aparentes y están designadas como s (singulete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), m (multiplete), o b (amplio).

- 15 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse por los procesos descritos más adelante. El orden de las siguientes etapas puede no ser crítico para la práctica de la invención, y los procesos pueden practicarse al realizar las etapas en cualquier orden adecuado con base en el
20 reconocimiento de estos expertos en la técnica. Los compuestos de la invención pueden prepararse utilizando los Métodos A hasta F descritos más adelante en los cuales cada J₁-J₆ representa independientemente varios grupos s incluyendo, pero no limitado a, alquilo, alquilo sustituido, alquilo
25 ramificado, alquilo cíclico, arilo, heteroarilo, o arilo sustituido;

cada Z representa independientemente varios grupos incluyendo, pero no limitado a, metileno, carbonilo, metileno alquilado, metileno halogenado, o arilo fusionado; cada Y representa independientemente nada ($n=0$) o un átomo tal como carbono u oxígeno; cada X representa independientemente un halógeno tal como yodo, bromo o cloro; y cada n independientemente es 0 o un número entero tal como 1, 2, 3 ó 4.

Método A (Síntesis de Solución-Fase de Compuestos de la Presente Invención a partir del Intermediario A.)

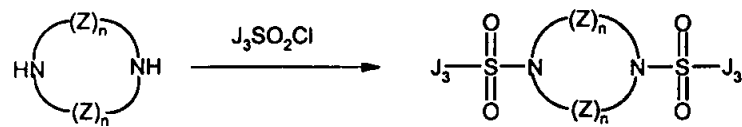
Esquemático 1



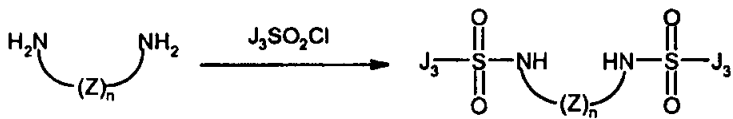
En el Método A, se mezcla el Intermediario A con un cloruro de sulfonilo, J_3SO_2Cl , en solvente, tal como cloruro de metileno con base tal como diisopropiletilamina, trietilamina, piridina, o de preferencia trietilamina en cloruro de metileno. Las reacciones pueden calentarse, pero son de preferencia mezcladas a temperatura ambiente. El Intermediario A se prepara por un procedimiento análogo o de acuerdo con Lima et al. en Bioorg. Med. Chem. 2002, 10, 3067-73.

Método B (Síntesis de Solución-Fase de Compuestos de la Presente Invención a partir de las Diaminas.)

Esquemático 2



5 Esquemático 3



Esquemático 4

10

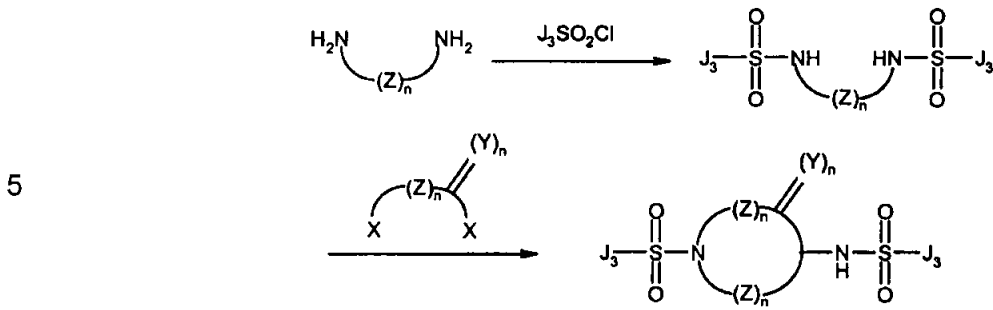


En el Método B, se mezcla una diamina con al menos 2 equivalentes de un cloruro de sulfonilo, J_3SO_2Cl , en un solvente tal como cloruro de metileno con una base tal como diisopropiletilamina, trietilamina, hidruro de sodio, piridina, o de preferencia trietilamina en cloruro de metileno. Las reacciones pueden calentarse, pero son de preferencia mezcladas a temperatura ambiente.

20 **Método C** (Síntesis de Solución-Fase de Compuestos de la Presente Invención a partir de las Diaminas.)

86

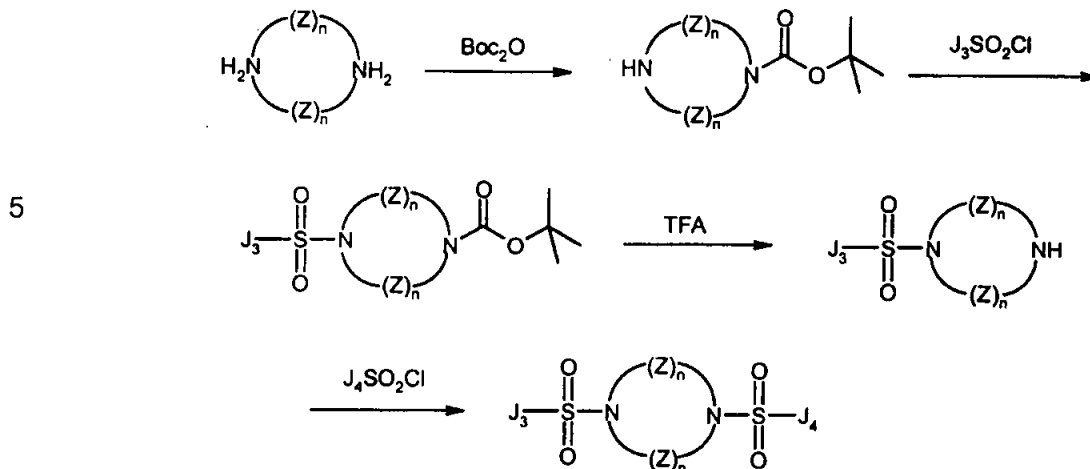
Esquemático 5



En el Método C, se mezcla la diamina acíclica con al menos 2 equivalentes de un cloruro de sulfonilo, $\text{J}_3\text{SO}_2\text{Cl}$, en un solvente tal como cloruro de metileno con una base tal como diisopropiletilamina, trietilamina, hidruro de sodio, piridina, o de preferencia trietilamina en cloruro de metileno para formar el producto bis-sulfonamida. Las reacciones pueden calentarse, pero son de preferencia mezcladas a temperatura ambiente. El producto se trata luego con un haluro de ácido apropiado o haluro de alquilo tal como dicloruro de etandioilo, cloruro de 3-cloropropanoilo, o 1,3-dibromobutano en solvente tal como cloruro de metileno con una base tal como diisopropiletilamina, trietilamina, piridina, o de preferencia trietilamina en cloruro de metileno. Las reacciones pueden calentarse, pero son de preferencia mezclas a temperatura ambiente.

Método D (Síntesis de Solución-Fase de Compuestos de la Presente Invención a partir de las Diaminas.)

Esquemático 6



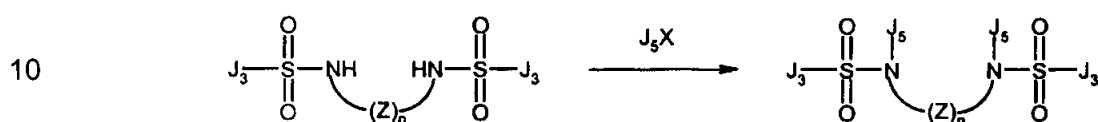
- En el Método D, se mezcla la diamina cíclica con bis(1,1-dimetiletil)dicarbonato (Boc_2O) en un solvente tal como cloruro de metileno para formar el producto Boc monoprotegido. Las reacciones pueden ensayarse a temperatura ambiente, pero son de preferencia mezcladas a 0°C . La amina Boc se mezcla luego con al menos 1 equivalente de cloruro de sulfonilo, $\text{J}_3\text{SO}_2\text{Cl}$, en un solvente tal como cloruro de metileno con una base tal como diisopropiletilamina, trietilamina, hidruro de sodio, piridina, o de preferencia piridina y cloruro de metileno para formar el producto sulfonamida. Las reacciones son de preferencia mezcladas a 80°C . El grupo Boc se elimina luego mediante tratamiento con ácido trifluoroacético (TFA) en un solvente tal como cloruro de metileno (DCM), de preferencia 50% de TFA en DCM a temperatura ambiente. Las reacciones pueden calentarse, pero son de preferencia mezcladas a temperatura ambiente. Finalmente, la amina se mezcla luego con al menos 1

equivalente de un cloruro de sulfonilo, J_4SO_2Cl , en un solvente tal como cloruro de metileno con una base tal como diisopropiletilamina, trietilamina, hidruro de sodio, piridina, o de preferencia piridina para formar el producto bis-sulfonamida.

- 5 Las reacciones son de preferencia mezcladas a $80^\circ C$.

Método E (Síntesis de Solución-Fase de Compuestos de la Presente Invención a partir de las N,N'-bis-sulfonildiaminas.)

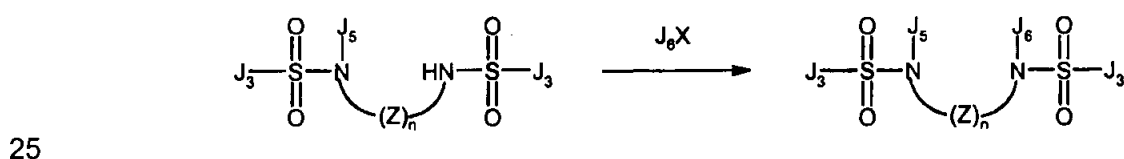
Esquemático 7



En el Método E, se mezcla una bis-sulfonamida acíclica con al menos 2 equivalentes de un agente de alquilación, J_5X , en un solvente tal como acetonitrilo, acetona, o DMSO con una base
 15 tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro de sodio o de preferencia carbonato de potasio en acetonitrilo para formar el producto bis-sulfonamida alquilado. Las reacciones pueden calentarse, pero son de preferencia mezcladas a temperatura ambiente.

- 20 **Método F** (Síntesis de Solución-Fase de Compuestos de la Presente Invención a partir de las N,N'-bis-sulfonildiaminas.)

Esquemático 8



En el Método F, se mezcla una bis-sulfonamida acíclica con al menos 1 equivalente de un agente de alquilación, J_6X , en un solvente tal como acetonitrilo, acetona, o DMSO con una base tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro de sodio o de preferencia carbonato de potasio en acetonitrilo para formar el producto de bis-sulfonamida alquilada. Las reacciones pueden calentarse, pero son de preferencia mezcladas a temperatura ambiente.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos están destinados para ilustración solamente y no están destinados para limitar el alcance de la invención en ninguna forma. A menos que se observe de otra manera, los reactivos son comercialmente disponibles o son preparados de acuerdo con los procedimientos descritos en la literatura. Cuando no se incluyen con las preparaciones, los datos caracterizantes son reportados en la Tabla 1 al final de esta sección.

Se llevaron a cabo purificaciones cromatográficas de productos finales utilizando la cromatografía líquida de alta presión en fase inversa, a menos que se especifique de otra manera. La purificación cromatográfica de intermediarios, cuando es necesario, se lleva a cabo utilizando gel de sílice bajo presión de aire. Las reacciones se llevaron a cabo en recipientes adecuados, los cuales pueden incluir polipropileno o tubos de Teflón o placas de pozo profundo, o recipientes de

vidrio.

Ejemplo Intermediario 1: metansulfonato de 5-(clorosulfonil)-2-metoxifenilo

a). Preparación de metansulfonato de 2-metoxifenilo: A una solución enfriada (0°C) de guaincol (5.05 g, 124.1 mmol) y 25 mL de diclorometano (DCM) se agregó trietilamina (8.5 mL, 61.04 mmol) y cloruro de metansulfonilo (4.72 mL, 61.04 mmol). Después de agitar durante 2 horas la reacción pareció completa por CCF. La solución de reacción se diluyó con cloruro de amonio saturado y agua y la fase orgánica se aisló y concentró hasta un aceite *in vacuo*. El material crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano. El producto deseado se produjo como un aceite transparente (7.5 g, 91% de rendimiento). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 7.31 (1H, dq), 7.28 (1H, dd), 7.19 (1H, dd), 6.97 (1H, dq), 3.82 (s, 3H), 3.32 (3H, s).

b). Preparación de metansulfonato de 5-(clorosulfonil)-2-metoxifenilo: A una solución enfriada (-10°C) de ácido clorosulfónico (11.78 mL, 176.5 mmol) y 100 mL de DCM se agregó en gotas una solución de metansulfonato de 2-metoxifenilo (7.13 g, 35.3 mmol) disuelto en 15 mL de DCM. Después de 4.5 horas se agregó la reacción a hielo, la fase orgánica se aisló, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró *in vacuo* para un aceite amarillo claro el cual se solidificó para producir el producto como un sólido blanco.

(10.04 g, 95% de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 7.52 (1H, dd), 7.42 (1H, d), 7.14 (1H, d), 3.83 (3H, s), 3.31 (3H, s).

Ejemplo 1: 1-[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil]-4-[[3-fluoro-4-(metiloxi)fenil]sulfonil]piperazina (Método A, Esquemático 1).

a). Preparación de 1-[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil]piperazina: A una solución de cloruro de 3,4-bis(metiloxi)bencensulfonilo (4 g, 16.9 mmol) en 282 mL de diclorometano (DCM), se agregó piperazina (2.91 g, 2 eq.) todo en una vez. La reacción pareció completa por CLEM dentro de minutos. Después de agitar durante la noche, el progreso de la reacción se intercambió por CLEM. La mezcla se concentró por mitad *in vacuo*. Se agregó agua y la solución se acidificó por la adición de ácido clorhídrico 1N (HCl). La capa orgánica se desechó. La capa acuosa se lavó 1x con DCM, y luego se hizo básica por la adición de hidróxido de sodio 1N (NaOH). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (6 x 40 mL cada una). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio (MgSO_4), se filtraron, se concentraron, y se secaron *in vacuo*. El producto final se produjo como un sólido blanco y 100% de pureza por CLEM ($M+H = 287.2$) y RMN (3.19 g, 65% de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.29 (1H, dd), 7.19 (1H, d); 7.13 (1H, d), 3.86 (3H, s), 3.83 (3H, s), 2.76 (4H, br q), 2.70 (4H, br q).

b). Preparación de 1-[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil]-4-

{[3-fluoro-4-(metiloxi)fenil]sulfonil}piperazina: En un pozo simple de un Sistema Robbins Flex-Chem de 96 pozos de un bloque de reacción de 2.5 ml se agregó 1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}piperazina (60 μmol , 500 μL , 0.12 M de solución en DCM). Se agregó trietilamina (1.5 eq., 12.5 μL), seguido por cloruro de 3-fluoro-4-(metiloxi)bencensulfonilo (1.1 eq., 500 μL , 0.13 M de solución en DCM). El bloque se selló y se hizo girar durante la noche a temperatura ambiente. Después de 15 horas, se filtró la reacción y se recolectó por filtración a vacío. Los sólidos de reacción se lavaron con DCM (1 x 200 μL). La mezcla de reacción cruda se concentró *in vacuo*, se disolvió en 700 μL de DMSO, y se purificó utilizando CLAP de fase inversa para producir el producto final.

Ejemplo 2: 1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{[4-(1,3-oxazol-5-il)fenil]sulfonil}piperazina

Este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 1, excepto que fue sustituido cloruro de 4-(1,3-oxazol-5-il)bencensulfonilo por cloruro de 3-fluoro-4-(metiloxi)bencensulfonilo.

Ejemplo 3: 1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{[4-metil-2-(metiloxi)fenil]sulfonil}piperazina

Este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 1, excepto que fue sustituido cloruro de 4-metil-2-(metiloxi)bencensulfonilo por cloruro de 3-fluoro-4-(metiloxi)bencensulfonilo.

Ejemplo 4: 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}piperazina

Este compuesto se preparó como se describió en el
Ejemplo 1, excepto que fue sustituido cloruro de 3,4-
bis(metiloxi)bencensulfonilo por cloruro de 3-fluoro-4-
5 (metiloxi)bencensulfonilo.

Ejemplo 5: 1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-[(2-cloro-6-metilfenil)sulfonil]piperazina

Este compuesto se preparó como se describió en el
Ejemplo 1, excepto que fue sustituido cloruro de 2-cloro-6-
10 metilbencensulfonilo por cloruro de 3-fluoro-4-
(metiloxi)bencensulfonilo.

Ejemplo 6: 1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}piperazina

Este compuesto se preparó como se describió en el
15 Ejemplo 1, excepto que fue sustituido cloruro de 4-
(metiloxi)bencensulfonilo por cloruro de 3-fluoro-4-
(metiloxi)bencensulfonilo.

Ejemplo 7: 1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{[3-fluoro-4-(metiloxi)fenil]sulfonil}-hexahidro-1H-1,4-diazepina

20 a). Preparación de 1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}hexahidro-1H-1,4-diazepina: Este
compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 1a
excepto que se sustituyó homopiperazina por piperazina. El
producto final se produjo como un aceite incoloro, transparente y
25 100% de pureza por CLEM (M+H = 301.4) y RMN (3.67 g, 72%

94

de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.35 (1H, dd), 7.20 (1H, d), 7.13 (1H, d), 3.84 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.25 (2H, dd), 3.18 (2H, dd), 2.73 (2H, dd), 2.68 (2H, dd), 1.63 (1H, quinteto).

5 b). Preparación de 1- $\{[3,4\text{-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}\}$ -4- $\{[3\text{-fluoro-4-(metiloxi)fenil]sulfonil}\}$ hexahidro-1H-1,4-diazepina:

Este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 1 excepto que la 1- $\{[3,4\text{-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}\}$ hexahidro-1H-1,4-diazepina, preparada como en el Ejemplo 7a, se sustituyó
10 por 1- $\{[3,4\text{-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}\}$ piperazina.

Ejemplo 8: 1- $\{[3,4\text{-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}\}$ -4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilsulfonil)hexahidro-1H-1,4-diazepina

Este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 1, excepto que 1- $\{[3,4\text{-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}\}$ hexahidro-1H-1,4-diazepina,
15 preparada como en el Ejemplo 7a, se sustituyó por 1- $\{[3,4\text{-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}\}$ piperazina, y cloruro de 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-sulfonilo se sustituyó por cloruro de 3-fluoro-4-(metiloxi)bencensulfonilo.

20 **Ejemplo 9:** 1,4-bis $\{[3,4\text{-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}\}$ hexahidro-1H-1,4-diazepina

Este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 1, excepto que 1- $\{[3,4\text{-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}\}$ hexahidro-1H-1,4-diazepina,
25 preparada como en el Ejemplo 7a, se sustituyó por 1- $\{[3,4\text{-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}\}$ piperazina.

bis(metiloxi)fenil]sulfonil}piperazina, y cloruro de 3,4-bis(metiloxi)bencensulfonilo se sustituyó por cloruro de 3-fluoro-4-(metiloxi)bencensulfonilo.

Ejemplo 10: N-metil-N-[2-(4-metil{[3-

5 (metiloxi)fenil]sulfonil}amino)etil]-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida

a). Preparación de N-metil-N-[2-(metilamino)etil]-3,4-bis(metiloxi)-bencensulfonamida: Este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 1a, excepto que N,N'-dimetil-10 1,2-etandiamina se sustituyó por piperazina. El producto final se produjo como un aceite amarillo pálido y 100% de pureza por CLEM (M+H = 298.2) y RMN (3.21 g, 66% de rendimiento). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 7.34 (1H, dd), 7.19 (1H, d), 7.16 (1H, d), 3.85 (3H, s), 3.83 (3H, s), 2.97 (2H, t), 2.66 (3H, s), 15 2.58 (2H, t), 2.26 (3H, s).

b). Preparación de N-metil-N-[2-(metil{[3-(metiloxi)fenil]sulfonil}amino)etil]-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida: Este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 1 excepto que N-metil-N-[2-(metilamino)etil]-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida, preparada 20 como en el Ejemplo 10a, se sustituyó por 1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}piperazina, y cloruro de 3-(metiloxi)bencensulfonilo se sustituyó por cloruro de 3-fluoro-4-(metiloxi)bencensulfonilo.

25 **Ejemplo**

11:

N-{2-[[[3,4-

bis(metiloxi)fenil]sulfonil}(metil)amino]etil}-3-fluoro-N-metil-4-(metiloxi)bencensulfonamida

Este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 1, excepto que N-metil-N-[2-(metilamino)etil]-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida, preparada como en el Ejemplo 10a, se substituyó por 1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}piperazina.

Ejemplo 12: N-metil-N-{2-[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}(metil)amino]etil}-4-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-sulfonamida

Este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 1, excepto que N-metil-N-[2-(metilamino)etil]-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida, preparada como en el Ejemplo 10a, se substituyó por 1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}piperazina, y cloruro de 4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-sulfonilo se substituyó por cloruro de 3-fluoro-4-(metiloxi)bencensulfonilo.

Ejemplo 13: N-{2-[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}(metil)amino]etil}-N-metil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-sulfonamida

Este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 1, excepto que N-metil-N-[2-(metilamino)etil]-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida, preparada como en el Ejemplo 10a, se substituyó por 1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}piperazina, y cloruro de 2,3-dihidro-

1,4-benzodioxin-6-sulfonilo se substituyó por cloruro de 3-fluoro-4-(metiloxi)bencensulfonilo.

Ejemplo 14: N,N'-1,2-etandiilbis[N-metil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida]

5 Este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 1, excepto que N-metil-N-[2-(metilamino)etil]-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida, preparada como en el Ejemplo 10a, se substituyó por 1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}piperazina, y cloruro de 3,4-bis(metiloxi)bencensulfonilo se substituyó por cloruro de 3-fluoro-4-(metiloxi)bencensulfonilo.

Ejemplo 15: N-metil-N-[2-(metil{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}amino)etil]-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida

15 Este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 1, excepto que N-metil-N-[2-(metilamino)etil]-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida, preparada como en el Ejemplo 10a, se substituyó por 1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}piperazina, y cloruro de 4-(metiloxi)bencensulfonilo se substituyó por cloruro de 3-fluoro-4-(metiloxi)bencensulfonilo.

Ejemplo 16: N-(1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-8-quinolinsulfonamida

a). Preparación de (1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)carbamato de 1,1-dimetiletilo: A una solución de 3-

pirrolidinilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (5 g, 26.8 mmol) en 250 mL de diclorometano (DCM), se agregó diisopropiletilamina (6.9 g, 53.6 mmol), seguido por cloruro de 3,4-dimetoxisulfonilo (6.3 g, 26.8 mmol). La reacción pareció completa por CLEM después
 5 de 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró por la mitad *in vacuo*. Se agregó agua y la solución se acidificó por la adición de HCl 1N. La capa orgánica se lavó con HCl 1N, solución de bicarbonato de sodio saturado, y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio (MgSO_4), se filtró,
 10 se concentró, y se secó *in vacuo*. El producto final se produjo como un sólido color canela y 96% de pureza por CLEM ($M+H = 387.2$) y RMN (7.99 g, 77% de rendimiento). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.45 (1H, dd), 7.28 (1H, d), 6.97 (1H, d), 4.5 (1H, m), 4.17 (1H, m), 3.96 (3H, s), 3.94 (3H, s), 3.35 (2H, m), 3.20
 15 (2H, m), 1.75 (1H, m), 1.42 (9H, s).

b). Preparación de trifluoroacetato de 1-{[3,4-bis(metiloxy)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinamina: A (1-{[3,4-bis(metiloxy)fenil]sulfonil}-3-pirrolidin)carbamato de 1,1-dimetiletilo (7.99 g, 20.7 mmol) se agregó lentamente una
 20 solución de 50% de ácido trifluoroacético en diclorometano (50 mL). La reacción pareció completa por CLEM después de 20 minutos a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se concentró la mezcla de reacción y se secó *in vacuo*. El producto final se produjo como un sólido rosa pálido y 100% de pureza
 25 por CLEM ($M+H = 287.2$) y RMN (12.32 g, mesa en exceso

debido a TFA residual). RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8.06 (br H), 7.39 (1H, dd), 7.21 (1H, br s), 7.19 (1H, s), 3.86 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.70 (1H, m), 3.34 (1H, ddt), 3.28 (1H, dd), 3.12 (2H, m), 2.04 (1H, m), 1.78 (1H, m), 1.26 (2H, dd).

5 c). Preparación de N-(1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-8-quinolinsulfonamida: Este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 1, excepto que trifluoroacetato de 1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinamina, preparada como en el Ejemplo 16b, se sustituyó por 1-{[3,4-
10 bis(metiloxi)fenil]sulfonil}piperazina, un equivalente adicional de trietilamina en el Ejemplo 1b se utilizó para solubilizar la sal trifluoroacetato, y cloruro de 8-quinolinsulfonilo se sustituyó por cloruro de 3-fluoro-4-(metiloxi)bencensulfonilo.

Ejemplo 17: (2R,6R)-1,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-
15 dimetilpiperazina

En un frasco pequeño de 4 mL, se combinó cloruro de (2R,6R)-2,6-dimetilpiperazina (60 μmol) y 500 μL de piridina. Se agregó cloruro de 3,4-bis(metiloxi)bencensulfonilo (2.5 eq.). El frasco pequeño se selló y se agitó a 80°C. Después de 44
20 horas, se concentró la mezcla de reacción *in vacuo*, y luego se volvió a someter a las condiciones de reacción con cloruro de 3,4-bis(metiloxi)bencensulfonilo agregando primero, seguido por 500 μL de piridina. El frasco pequeño se selló y se agitó a 80°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo*,
25 se disolvió en 700 μL de DMSO, y se purificó utilizando CLAP

100

de fase inversa para producir el producto final.

Ejemplo 18: 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetilpiperazina

Este compuesto se preparó como se describió en el
5 Ejemplo 17, excepto que 2,5-dimetilpiperazina se sustituyó por clorhidrato de (2R,6R)-2,6-dimetilpiperazina.

Ejemplo 19: (2S)-1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-metilpiperazina

Este compuesto se preparó como se describió en el
10 Ejemplo 17, excepto que (2S)-2-metilpiperazina se sustituyó por clorhidrato de (2R,6R)-2,6-dimetilpiperazina.

Ejemplo 20: 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetilpiperazina

Este compuesto se preparó como se describió en el
15 Ejemplo 17, excepto que 2,6-cis-dimetilpiperazina se sustituyó por clorhidrato de (2R,6R)-2,6-dimetilpiperazina.

Ejemplo 21: (2S,6S)-1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-dimetilpiperazina

Este compuesto se preparó como se describió en el
20 Ejemplo 17, excepto que (2S,6S)-2,6-dimetilpiperazina se sustituyó por clorhidrato de (2R,6R)-2,6-dimetilpiperazina.

Ejemplo 22: trans-1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetilpiperazina

En un frasco pequeño de 4 mL, se combinó trans-2,5-
25 dimetilpiperazina (200 umol) y 1000 uL de piridina. Se agregó

101

cloruro de 3,4-bis(metiloxi)bencensulfonilo (3 eq.). El frasco pequeño se selló y se agitó a 80°C. Después de 21 horas, se concentró la mezcla de reacción *in vacuo*, se disolvió en DMSO, y se purificó utilizando CLAP de fase inversa para producir el
5 producto final.

Ejemplo 23: 1,3-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-imidazolidinona

A la solución de 2-imidazolidinona (0.1 g, 1.16 mmol) en DCM (10 mL) se agregó hidruro de sodio (0.058 g, 2.32 mmol).
10 La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos bajo nitrógeno, seguido por la adición de cloruro de 3,4-dimetoxifenilsulfonilo (0.7 g, 3.0 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla se concentró bajo nitrógeno. El producto crudo se disolvió en
15 DMSO (3 mL), se filtró, y se purificó utilizando CLAP de fase inversa. El producto final se produjo como un sólido café claro y 100% puro por CLEM (0.2 g, 35.4% de rendimiento).

Ejemplo 24: 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-ciclohexilpiperazina

20 En un pozo sencillo de un bloque de reacción de 2.5 ml de 96 pozos del Sistema de Robbins Flex-Chem se agregó 2-ciclohexilpiperazina (60 umol, 0.117 M de solución en DCM). Cloruro de 3,4-dimetoxifenilsulfonilo (90 umol, 0.067 M de solución de DCM con 10% de trietilamina). El bloque se selló y
25 se hizo girar durante la noche a temperatura ambiente. La

reacción se filtró, se concentró *in vacuo*, se disolvió en 700 uL de DMSO, y se purificó utilizando CLAP de fase inversa para producir el producto final (5.5 mg, 9.5 umol, 15.8% de rendimiento).

5 **Ejemplo 25:** N-(1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}hexahidro-1H-azepin-3-il)-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida

Este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 24, excepto que hexahidro-1H-azepin-3-amina se sustituyó por 2-ciclohexilpiperazina.

10 **Ejemplo 26:** N,N'-1,2-etandiilbis[3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida]

A la solución de 1,2-etandiamina (1.0 g, 16.7 mmol) en DCM (50 mL) se agregó trietilamina (4.5 mL, 33.3 mmol), seguido por la adición de cloruro de 3,4-bis(metiloxi)bencensulfonilo (7.9 g, 33.3 mmol) en DCM (20 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua (50 mL) a la solución. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio (MgSO₄), se filtró, se concentró, y se secó *in vacuo*. El producto crudo se
15 disolvió en DMSO (10 mL), se filtró, y se purificó utilizando CLAP de fase inversa. El producto final se produjo como un sólido café claro y 100% puro por CLEM (3.0 g, 39% de rendimiento).

20 **Ejemplo 27:** 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,3-piperazindiona

103

A la solución de N-[2-({[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}amino)etil]-3-metil-4-(metiloxi)bencensulfonamida del Ejemplo 32 (0.3 g, 0.65 mmol) en DCM con 10% de trietilamina (10 mL) se agregó dicloruro de etandioilo (0.114 mL, 1.3 mmol) en gotas. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó a la solución agua (20 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio (MgSO₄), se filtró, se concentró, y se secó *in vacuo*. El producto crudo se disolvió en DMSO (3 mL), se filtró, y se purificó utilizando CLAP de fase inversa. El producto final se produjo como un sólido café claro (0.020 g, 6% de rendimiento).

Ejemplo 28: 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}hexahidro-5H-1,4-diazepin-5-ona

Este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 27 excepto que cloruro de 3-cloropropanoilo se sustituyó por dicloruro de etandioilo.

Ejemplo 29: 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-metilpiperazina;

Este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 24 excepto que 2-metilpiperazina se sustituyó por 2-ciclohexilpiperazina.

Ejemplo 30: 1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-({4-(metiloxi)-3-[(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil)hexahidro-1H-1,4-diazepina;

En un pozo simple de un bloque de reacción de 2.5 mL de un Sistema de Robbins Flex-Chem de 96 pozos se agregó 1-
 {[3,4-bis(metiloxy)fenil]sulfonil}hexahidro-1H-1,4-diazepina como
 se preparó en el Ejemplo 7 (90 μ mol, 1000 μ L, 0.09 M de
 5 solución en DCM) con 10% de trietilamina. Se agregó cloruro de
 4-(metiloxy)-3-[(trifluorometil)oxi]bencensulfonilo (300 μ L, 0.3 M
 de solución en DCM). El bloque se selló y se hizo girar durante
 la noche a temperatura ambiente. Después de 15 horas, se filtró
 la reacción y se recolectó por filtración a vacío. Los sólidos de
 10 reacción se lavaron con DCM (1 x 200 μ L). La mezcla de
 reacción cruda se concentró *in vacuo*, se disolvió en 700 μ L de
 DMSO, y se purificó utilizando CLAP de fase inversa para
 producir el producto final.

Ejemplo 31: N-metil-N-{2-[metil({4-(metiloxy)-3-
 15 [(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil)amino]etil}-3,4-
 bis(metiloxy)bencensulfonamida

Este compuesto se preparó como se describió en el
 Ejemplo 30 excepto que N-metil-N-[2-(metilamino)etil]-3,4-
 bis(metiloxy)bencensulfonamida se sustituyó por 1-
 20 {[3,4-bis(metiloxy)fenil]sulfonil}hexahidro-1H-1,4-diazepina.

Ejemplo 32: 1- $\{[3,4\text{-bis(metiloxy)fenil}sulfonil]\}$ -4- $\{[3\text{-fluoro-4-}$
 (metiloxy)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetilpiperazina

a) Preparación de 3,5-cis-dimetil-1-piperazincarboxilato
 de 1,1-dimetiletilo:

25 A una solución de 2,6-cis-dimetilpiperazina (2.8 g, 24.56 mmol)

en DCM (45 mL) se agregó bis(1,1-dimetiletil)dicarbonato (5.1 g, 25.37 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción resultante se dejó agitar a partir de 0°C a temperatura ambiente durante el período de 2.5 horas. Se agregó solución de bicarbonato de sodio (5% de solución acuosa, 50 mL) a la mezcla de reacción. Después de agitar durante otros 10 minutos, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio (MgSO₄), se filtró a través de una columna de gel de sílice Bond Elute™, y se concentró *in vacuo*. El producto final se produjo como un sólido blanco (3.5 g, 66.6% de rendimiento) (M+1 = 215.4), RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3.95 (br 2H), 2.80 (br, 2H), 2.35 (br, 2H), 7.19 (1H, s), 1.46 (9H, s), 1.05 (dd, 6H, J = 6.3 Hz).

b) Preparación de 4-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3,5-cis-dimetil-1-piperazincarboxilato de 1,1-dimetiletilo:

A una solución de 1,1-dimetiletil-3,5-cis-dimetil-1-piperazincarboxilato (1.45 g, 6.78 mmol) en piridina (60 mL) se agregó la solución de cloruro de 3,4-bis(metiloxi)bencensulfonilo (1.43 g, 7.43 mmol) en DCM (20 mL) en gotas. Después de agitar a 80°C durante la noche, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo*. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano, gradiente) para producir el producto deseado como un aceite incoloro (3.8 g, 78.5% de rendimiento). (M+1 = 415.4), RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.27 (dd, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.93 (dd, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 1.44 (s, 9H),

1.32 (dd, 6H, J = 7.0 Hz).

c) Preparación de trifluoroacetato de 1-{{[3,4-bis(metiloxy)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetilpiperazina: 4-{{[3,4-bis(metiloxy)fenil]sulfonil}-3,5-cis-dimetil-1-piperazincarboxilato
5 de 1,1-dimetiletilo se agitó en 50% de ácido trifluoroacético en DCM durante 0.5 horas. La solución de reacción se concentró luego *in vacuo* para dar el producto deseado como un sólido café claro. (M+1 = 315.2).

d) Preparación de 1-{{[3,4-bis(metiloxy)fenil]sulfonil}-4-
10 {{[3-fluoro-4-(metiloxy)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetilpiperazina: En un pozo simple de un bloque de reacción de 2.5 mL de un Sistema de Robbins Flex-Chem de 96 pozos se agregó trifluoroacetato de 1-{{[3,4-bis(metiloxy)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetilpiperazina (60 umol, 0.067 M de solución en piridina), y
15 cloruro de 3-fluoro-4-(metiloxy)bencensulfonilo (60 umol, 0.2 M de solución en piridina). El bloque se selló y se hizo girar a 80°C durante la noche. La reacción se filtró, se concentró *in vacuo*, se disolvió en 700 uL de DMSO, y se purificó utilizando CLAP de fase inversa para producir el producto final.

20 **Ejemplo 33:** 1-{{[3,4-bis(metiloxy)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetil-4-{{[3-(metiloxy)fenil]sulfonil}piperazina

Este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 32 excepto que cloruro de 3-(metiloxy)bencensulfonilo se sustituyó por cloruro de 3-fluoro-4-(metiloxy)bencensulfonilo.

25 **Ejemplo 34:** 1-{{[3,4-bis(metiloxy)fenil]sulfonil}-2,6-cis-

dimetil-4-{{4-(1,3-oxazol-5-il)fenil}sulfonil}piperazina

Este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 32 excepto que cloruro de 4-(1,3-oxazol-5-il)bencensulfonilo se sustituyó por cloruro de 3-fluoro-4-(metiloxi)bencensulfonilo.

Ejemplo 35: 1-{{3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil}-2,6-cis-dimetil-4-{{4-(metiloxi)fenil}sulfonil}piperazina

Este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 32 excepto que cloruro de 4-(metiloxi)bencensulfonilo se sustituyó por cloruro de 3-fluoro-4-(metiloxi)bencensulfonilo.

Ejemplo 36: 4-{{3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil}-2,6-cis-dimetil-1-({4-(metiloxi)-3-[(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil)piperazina

a) Preparación de 1-{{3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil}-3,5-cis-dimetilpiperazina: A una solución de 2,6-cis-dimetilpiperazina (0.91 g, 7.98 mmol) en DCM (10 mL) a 0°C se agregó trietilamina (1 mL), seguido por la adición de la solución de cloruro de 3,4-bis(metiloxi)bencensulfonilo (1.72 g, 7.25 mmol) en DCM (20 mL) en gotas durante el período de 10 minutos. Después de agitar a partir de 0°C a temperatura ambiente durante la noche, se agregó agua (30 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio (MgSO₄), se filtró, y se concentró *in vacuo* para producir el producto como un aceite incoloro (2.25 g, 98% de rendimiento). (M+1 = 315.2), RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.37 (dd 1H, J = 2.1 Hz), 7.26 (s,

1H), 6.95 (dd, 1H, J = 8.5 Hz), 3.93 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.62 (br, 2H), 3.00 (br, 2H), 1.85 (br, 2H), 1.03 (dd, 6H, J = 6.2 Hz).

b) Preparación de 4-([3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil)-2,6-cis-dimetil-1-([4-(metiloxi)-3-

5 [(trifluorometil)oxi]fenil)sulfonil)piperazina:

En un tubo de prueba de 8 mL se agregó 1-([3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil)-3,5-cis-dimetilpiperazina (60 μ mol, 0.067 M de solución en piridina), y cloruro de 4-(metiloxi)-3-[(trifluorometil)oxi]bencensulfonilo (60 μ mol, 0.2 M de solución
10 en piridina). El tubo de prueba se selló y se agitó a 80°C durante la noche. La reacción se filtró, se concentró *in vacuo*, se disolvió en 700 μ L de DMSO, y se purificó utilizando CLAP de fase inversa para producir el producto final.

Ejemplo 37: 6-[(4-([3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil)-2,6-cis-
15 dimetil-1-piperazinil)sulfonil]-2H-cromen-2-ona

Este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 42 excepto que cloruro de 2-oxo-2H-cromen-6-sulfonilo se substituyó por cloruro de 4-(metiloxi)-3-[(trifluorometil)oxi]bencensulfonilo.

20 **Ejemplo 38:** 5-[(4-([3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil)-2,6-cis-dimetil-1-piperazinil)sulfonil]-2-(metiloxi)fenol

a) Preparación de metansulfonato de 5-[(4-([3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil)-2,6-cis-dimetil-1-piperazinil)sulfonil]-2-(metiloxi)fenilo: Este compuesto se preparó como se describió
25 en el Ejemplo 36 excepto que metansulfonato de 5-

(clorosulfonil)-2-(metiloxi)fenilo (Ejemplo Intermediario 1) se
sustituyó por cloruro de 4-(metiloxi)-3-
[(trifluorometil)oxi]bencensulfonilo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz)
 δ : 7.62 (dd, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.08
5 (dd, 1H), 6.88 (dd, 1H), 4.20 (br, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.91 (s, 3H),
3.86 (s, 3H), 3.46 (br, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.29 (br, 2H), 1.39 (dd,
6H).

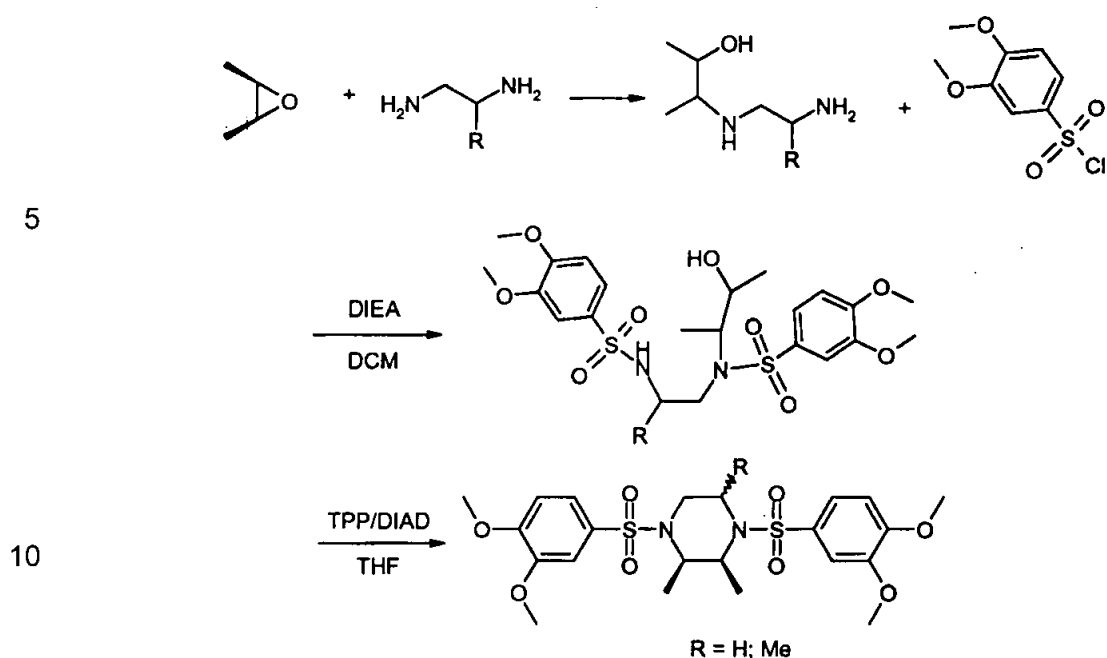
b) Preparación de 5-[-4-{[3,4-
bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetil-1-piperazinil]sulfonil]-
10 2-(metiloxi)fenol: metansulfonato de 5-[-4-{[3,4-
bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetil-1-piperazinil]sulfonil]-
2-(metiloxi)fenilo (0.02 g, 0.035 mmol) se agitó en 5% solución
de KOH (33% de agua en alcohol isopropílico) (10 mL) en un
tubo sellado de 25 mL a 100°C durante la noche. La mezcla de
15 reacción se extrajo con DCM (3 x 10 mL). La capa orgánica se
secó sobre sulfato de magnesio (MgSO_4), se filtró, se
concentró, y se secó *in vacuo*. El producto crudo se disolvió en
DMSO (1.4 mL), se filtró, y se purificó utilizando CLAP de fase
inversa. El producto final se produjo como un sólido blanco.

20

25

MO

Esquemático Sintético



Ejemplo 39: 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,3,5-trimetilpiperazina;

15 a) Preparación de N-[2-({[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}amino)propil]-N-(2-hidroxi-1-metilpropil)-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida: Cis-2,3-dimetiloxirano 0.5 g (6.9 mmol) se disolvió en 2.06 g (27.2 mmol) de 1,2-propandiamina y se agitó durante la noche a

20 100°C en un tubo sellado. Se eliminó el exceso de 1,2-propandiamina bajo presión reducida, y se obtuvo el producto crudo (3-[(2-aminopropil)amino]-2-butanol): 1.01 g (87% de rendimiento). Después, se disolvió en cloruro de metileno 0.2 g (1.37 mmol) de 3-[(2-aminopropil)amino]-2-butanol. Se agregó

25 0.53 g de diisopropiletilamina seguido por 0.712 g (3.01 mmol)

AAA

de cloruro 3,4-bis(metiloxi)bencensulfonilo, y la mezcla se agitó durante la noche. Se evaporó el solvente y el producto se purificó por cromatografía sobre SiO_2 con cloruro de metileno:acetato de etilo (100%:0% a 50%:50% de gradiente) produciendo 0.6 g (80% de rendimiento) de N-[2-({[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}amino)propil]-N-(2-hidroxi-1-metilpropil)-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida. El producto contenía una pequeña cantidad de acetato de etilo como se determina por RMN. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 + TFA): δ 7.55-7.45 (m, 2H); 7.40-7.30 (m, 2H), 6.98-6.90 (m, 2H); 3.96-3.92 (m, 12H); 3.86-2.72 (m, 5H); 1.16 (m, 3H); 0.98 (m, 3H); 0.77 (m, 3H). CLEM (M+H = 547).

b) Preparación de 1,4-bis({[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,3,5-trimetilpiperazina: Se disolvieron 0.144 g (0.55 mmol) de trifenilfosfina y 0.111 g (0.55 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo en 3 ml de THF seco a 0°C y se agitó durante 30 minuto. Se agregaron en gotas 0.20 g (0.37 mmol) de N-[2-({[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}amino)-propil]-N-(2-hidroxi-1-metilpropil)-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida en 2 ml de THF seco, y la mezcla se agitó durante la noche. Se purificó el producto por cromatografía sobre SiO_2 con cloruro de metileno:acetato de etilo (100%:0% a 50%:50% de gradiente). Cristalización subsecuente a partir de metanol proporcionó 0.160 g (83% de rendimiento) de (2R,3S)-1,4-bis({[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,3,5-trimetilpiperazina. El producto

M2

fue una mezcla de dos diastereoisómeros (relación 4:6) RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.30 (m, 2H); 7.26-7.18 (m, 2H); 6.94-6.86 (m, 2H); 5.00-4.93 (m, 0.4H); 4.52-4.44 (m, 0.4H); 4.14-4.06 (m, 1H); 3.96-3.88 (m, 12H); 3.84-3.77 (m, 1H); 3.63-3.57 (m, 0.6H); 3.48-3.42 (m, 0.4H); 3.34-3.28 (m, 0.4H); 3.26-3.18 (m, 0.6H); 3.10-3.04 (m, 0.6H); 1.34-1.20 (m, 9H). CLEM (M+H = 529).

Ejemplo 40: 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,3-dimetilpiperazina

10 a) Preparación de N-[2-([3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil)amino)etil]-N-(2-hidroxi-1-metilpropil)-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida: Este compuesto se obtuvo de acuerdo con los procedimientos para el Ejemplo 39a excepto que 1,2-etandiamina se sustituyó por 1,2-propandiamina. RMN

15 ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47 (d,d, 1H); 7.40 (d,d, , 1H); 7.34 (d, 1H); 7.26 (d, 1H); 6.92 (d, d, 2H); 5.97-5.92 (m, 1H); 3.95-3.91 (m, 12H), 3.68-3.55 (m, 2H); 3.41-3.10 (m, 4H); 1.20 (d, J = 6Hz, 3H); 0.81 (d, 3H). CLEM (M+H = 533).

 b) Preparación de 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-

20 2,3-dimetilpiperazina:

N-[2-([3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil)amino)etil]-N-(2-hidroxi-1-metilpropil)-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida se trató de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 39b para dar el compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (d,d,

25 2H); 7.18 (d, 2H); 6.92 (d, J = 8Hz, 2H); 3.95 (s, 6H); 3.91 (s,

6H); 3.66-3.58 (m, 2H); 3.42-3.36 (m, 2H); 3.24-3.17 (m, 2H); 1.17 (d, 6H). CLEM (M+H = 515).

Ejemplo 41: 1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{[3-etil-4-(metiloxi)fenil]sulfonil}hexahidro-1H-1,4-diazepina; (Método A, Esquemático 1).

a) Preparación de cloruro de 3-etil-4-(metiloxi)bencensulfonilo: Bajo una atmósfera de nitrógeno y condiciones anhidras, se suspendió un complejo de DMF-SO₃ (4.51 g; 29 mmol) en diclorometano (20 mL). Se agregó en una porción 2-metiloxietilbenceno (3.45 g; 25 mmol) y la mezcla se calentó a 75°C durante 2 horas, luego se dejó enfriar a temperatura ambiente durante la noche. La solución se trató con cloruro de oxalilo (15.0 mL a 2.0 M en DCM; 30 mmol) se agregó en gotas, luego se calentó a 65°C durante 4 horas. La reacción se templó por adición lenta de 50 mL de agua. La mezcla se dividió, y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 50 mL), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró *in vacuo* para dar 6.03 g de cloruro de 3-etil-4-metiloxibencensulfonilo como un aceite amarillo transparente. >99% de pureza por CLAP. CLEM ([(M-Cl)+OH]⁻ = 215). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7.39 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.53 (q, 2H), 1.09 (t, 3H).

b) Preparación de 1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{[3-etil-4-metiloxifenil]sulfonil}hexahidro-1H-1,4-diazepina: Una solución de 1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}hexahidro-1H-1,4-diazepina (51 mg; 0.17 mmol) en 2 mL de DCM se trató con

114

DIEA (36 mg; 0.28 mmol) seguido por cloruro de 3-etil-4-(metiloxi)bencensulfonilo (43 mg; 0.18 mmol). La solución se coronó bajo nitrógeno y se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente. Después de 15 horas, la reacción se diluyó a 10 mL con DCM y se lavó una vez cada uno con 5 mL de NaHSO₄ 1M, agua, y NaHCO₃ acuoso, saturado. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró *in vacuo* para dar 74 mg del compuesto del título como un sólido amorfo. 95% de pureza por CLAP. CLEM (M+H = 499). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7.57 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 3.82 (m, 13H), 3.17 (dd, 4H), 2.58 (q, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.09 (t, 3H).

Ejemplo 42: N-[2-([3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil)amino)etil]-N-metil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida

Una solución de N-metiletilendiamina (40 mg; 0.54 mmol) y DIEA (235 µL; 1.35 mmol) en 2 mL de DCM se trató con cloruro de 3,4-dimetoxibencensulfonilo (262 mg; 1.11 mmol). La reacción se coronó bajo nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución resultante se diluyó a 10 mL con DCM y se lavó una vez cada uno con 5 mL de NaHSO₄ 1M, agua, y NaHCO₃ acuoso, saturado. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró *in vacuo* para dar 232 mg del compuesto del título como un sólido amorfo. 98% de pureza por CLAP. CLEM (M+H = 475). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7.56 (t, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.10 (m, 3H),

3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.91 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 2.60 (s, 3H).

Ejemplo 43: N-{2-[[3,4-bis(metiloxy)fenil]sulfonil](metil)amino]etil}-N-metil-3-etil-4-

5 (metiloxy)bencensulfonamida;

Una solución de N-metil-N-[2-(metilamino)etil]-3,4-bis(metiloxy)bencensulfonamida (50 mg; 0.17 mmol), preparada como en el Ejemplo 10a, y DIEA (46 μ L; 0.26 mmol) en 2 mL de DCM se trató con cloruro de 3-etil-4-(metiloxy)bencensulfonilo
10 (43 mg; 0.18 mmol) (preparado como en el Ejemplo 41a). La solución se coronó bajo nitrógeno y se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó a 10 mL con DCM y se lavó una vez cada uno con 5 mL de NaHSO₄ 1M, agua, y NaHCO₃ acuoso, saturado. La fase
15 orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró *in vacuo* para dar 78 mg del compuesto del título como un sólido amorfo. 90% de pureza por CLAP. CLEM (M+H = 487). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7.58 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.05
20 (m, 4H), 2.66 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.60 (q, 2H), 1.11 (t, 3H).

Ejemplo 44: N,N'-1,2-propandiilbis[N-metil-3,4-bis(metiloxy)bencensulfonamida]

a) Preparación de N,N'-1,2-propandiilbis[3,4-bis(metiloxy)bencensulfonamida]: A una solución de 1,2-diaminopropano (80 mg; 1.08 mmol) en 4 mL de DCM se agregó
25

116

DIEA (0.47 mL; 2.7 mmol) seguido por cloruro de 3,4-dimetiloxibencensulfonilo (524 mg; 2.21 mmol). La solución se coronó bajo nitrógeno se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó a 10 mL con DCM y se lavó una vez cada uno con 5 mL de NaHSO₄ 1M, agua, y NaHCO₃ acuoso, saturado. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró *in vacuo* para dar 533 g de N,N'-1,2-propandiilbis[3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida] como un sólido amorfo blanco. 97% de pureza por CLAP. CLEM (M+H = 475. 473 [M-H]⁻. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7.46 (t, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.04 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.08 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 0.84 (d, 3H).

b) Preparación de N,N'-1,2-propandiilbis[N-metil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida]: Una solución de N,N'-1,2-propandiilbis[3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida] (50 mg; 0.11 mmol) en 1.5 mL de CH₃CN se trató con K₂CO₃ (86 mg; 0.63 mmol) seguido por yodometano (61 mg; 0.43 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche luego se calentó brevemente. La reacción se diluyó a 10 mL con DCM y se lavó una vez cada uno con 5 mL de NaHSO₄ 1M, agua, y NaHCO₃ acuoso, saturado. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró *in vacuo* para dar 47 mg del compuesto del título como un sólido cristalino blanco. 94% de pureza por CLAP. CLEM (M+H = 503). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7.36 (dd, 1H),

MA

7.32 (dd, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.09 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.55 (m, 1H), 0.75 (d, 3H).

5 **Ejemplo 45:** (2R,5S)-1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dietilpiperazina

Una mezcla de clorhidrato de (2R, 5S)-2,5-dietilpiperazina (19 mg; 0.09 mmol) suspendido en DCM (2 mL) se trató con DIEA (77 uL; 0.44 mmol) seguido por cloruro de 3,4-bis(metiloxi)bencensulfonilo (44 mg; 0.19 mmol). La solución
10 resultante se coronó bajo nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó a 10 mL con DCM y se lavó una vez cada una con 5 mL de NaHSO₄ 1M, agua, y NaHCO₃ acuoso, saturado. La fase orgánica se secó
15 sobre Na₂SO₄ y se concentró *in vacuo* para dar 46 mg de producto crudo. La muestra se trituró con CH₃CN, y el sobrenadante se concentró *in vacuo* para dar 24 mg del compuesto del título. 99% de pureza por CLAP. CLEM (M+H = 543). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7.34 (dd, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 3.80 (s, 6H), 3.78 (s, 6H), 3.71 (m, 2H), 3.48 (d, 2H), 3.01
20 (dd, 2H), 1.30 (m, 2H), 1.00 (m, 2H), 0.58 (t, 6H).

Ejemplo 46: 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-etil-5-metilpiperazina;

Este compuesto se preparó como se describió en el
25 Ejemplo 45 excepto que clorhidrato de 2-etil-5-metilpiperazina

MB

se sustituyó por (clorhidrato de (2R, 5S)-2,5-dietilpiperazina, y la elaboración extractiva proporcionó 68 mg de producto suficientemente puro. 91% de pureza por CLAP. CLEM (M+H = 529). RMN ¹H (DMSO-d6) δ 7.33 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 4.01 (bs, 1H), 3.79 (m, 12H), 3.12 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.11 (m, 1H), 0.67 (d, 3H), 0.62 (t, 3H).

Ejemplo 47: (2S,5S)-1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetilpiperazina;

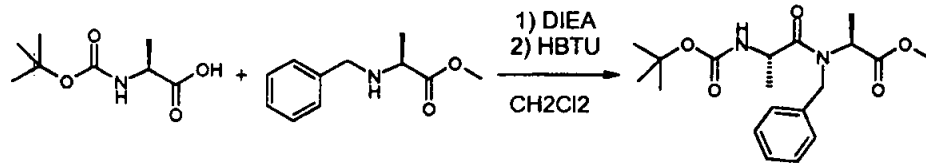
Este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 45 excepto que bromhidrato de (2S, 5S)-2,5-dimetilpiperazina se sustituyó por clorhidrato de (2R, 5S)-2,5-dietilpiperazina. Por este método, la elaboración extractiva proporcionó 41 mg de producto suficientemente puro. 93% de pureza por CLAP. CLEM (M+H = 515). RMN ¹H (DMSO-d6) δ 7.24 (dd, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 3.82 (s, 6H), 3.75 (s, 6H), 3.37 (q, 2H), 3.12 (d, 4H), 1.12 (d, 6H).

Este compuesto puede prepararse a partir de aminoácidos ópticamente puros en la siguiente forma:

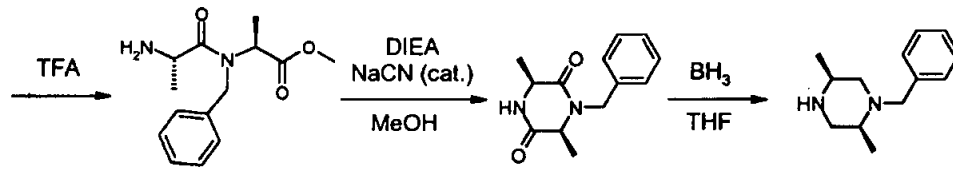
20

25

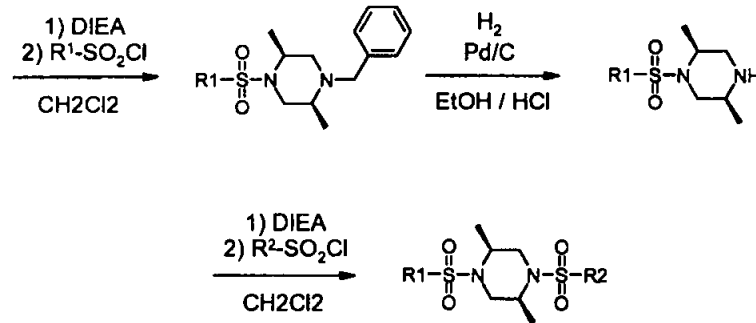
119



5



10



- 15 Preparación de N-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-L-alanil-N-(fenilmetil)-L-alaninato de metilo: Una mezcla de N-Boc-L-alanina (0.73 g; 3.86 mmol) y clorhidrato de metiléster de N-bencil-L-alanina (0.83 g; 3.61 mmol) en 50 mL de DCM se trató con DIEA (1.04 g; 8.04 mmol) seguido por hexafluorofosfato de
- 20 O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (1.51 g; 3.98 mmol). La solución resultante se coronó bajo nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con ~200 mL de CH_2Cl_2 y se lavó con 100 mL cada uno de NaHSO_4 1M, agua, y NaHCO_3 saturado. La fase orgánica se
- 25 secó sobre Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. La muestra cruda

se absorbió en 100 mL de EtOAc y se lavó con 3 x 25 mL de NaHSO₄ 1M. La fase orgánica se secó y se concentró *in vacuo*, y la muestra se aplicó a gel de sílice y se purificó por cromatografía sobre 40 g de gel de sílice eluyendo con 2-30% de CH₂Cl₂/EtOAc para dar 0.691 g de N-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-L-alanil-N-(fenilmetil)-L-alaninato como una resina incolora transparente contaminada con benzotriazol. 87% de pureza por CLAP. CLEM (M+H = 365). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7.35 (m, 4H), 7.25 (m, 1H), 4.65 (d, 2H), 4.34 (m, 1H), 4.25 (q, 1H), 3.51 (s, 3H), 1.32 (s, 9H), 1.17 (d, 3H), 1.10 (d, 3H).

b) Preparación de (3S,6S)-3,6-dimetil-1-(fenilmetil)-2,5-piperazindiona: Una solución de N-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-L-alanil-N-(fenilmetil)-L-alaninato (0.69 g; <= 1.89 mmol) en 15 mL de DCM se trató con 5 mL de TFA. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos luego se concentró *in vacuo*. El residuo se absorbió dos veces en 20 mL de metanol y se concentró *in vacuo* para dar una resina transparente que se absorbió en 500 mL de metanol. La solución se trató con DIEA hasta que la aplicación a papel de pH húmedo dio pH~10, y se agregaron unos pocos cristales de NaCN. La reacción se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente, luego se concentró *in vacuo*. El residuo se absorbió en 75 mL de EtOAc y la solución se lavó 3 x 25 mL con NaHSO₄ 1M, 2 x 25 mL con NaHCO₃ saturado y 1 x 25 mL

con salmuera. El EtOAc se secó con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo* para dar 0.303 g de (3S,6S)-3,6-dimetil-1-(fenilmetil)-2,5-piperazindiona como una resina incolora trasparente. 98% de pureza por CLAP. CLEM (M+H = 233). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ

5 8.30 (bs, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.25 (m, 3H), 4.92 (d, 1H), 4.17 (d, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.68 (q, 1H), 1.36 (d, 3H), 1.34 (d, 3H).

c) Preparación de (2S,5S)-2,5-dimetil-1-(fenilmetil)piperazina: Bajo una atmósfera de nitrógeno y condiciones anhidras, la (3S,6S)-3,6-dimetil-1-(fenilmetil)-2,5-

10 piperazindiona (0.276 g; 1.19 mmol) en 10 mL de THF se trató con borano-THF (8.5 mL a 1.0 M; 8.5 mmol). La solución se calentó a reflujo durante 4 horas, luego se trató con borano-THF adicional (8.5 mL a 1.0 M) y se calentó durante 3 horas. La reacción se templó cuidadosamente con ~10 mL de metanol

15 seguido por ~0.5 mL de HCl concentrado. La reacción templada se calentó brevemente a 70°C luego se enfrió y se concentró *in vacuo*. La muestra concentrada se absorbió en CH_3CN y se concentró para dar un sólido blanco que se trituró con dietiléter. El sobrenadante se desechó y el sólido remanente se

20 secó *in vacuo* para dar clorhidrato de (2S,5S)-2,5-dimetil-1-(fenilmetil)piperazina como un sólido blanco. 92% de pureza por CLAP. CLEM (M+H = 205).

d) Preparación de (2S,5S)-1-([3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil)-2,5-dimetil-4-(fenilmetil)piperazina:

25 Una suspensión de clorhidrato de (2S,5S)-2,5-dimetil-1-

(fenilmetil)piperazina ($n = 1.19$ mmol) en 20 mL de DCM se trató con DIEA (0.62 g; 4.8 mmol) seguido por cloruro de 3,4-dimetiloxibencensulfonilo (0.31 g; 1.3 mmol). La solución resultante se coronó bajo nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con 100 mL de CH_2Cl_2 y se lavó con 3 x 50 mL con NaHCO_3 saturado. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. El producto crudo se aplicó a gel de sílice y se purificó por cromatografía de columna sobre 40 g de gel de sílice eluyendo con 0-30% de DCM/EtOAc para dar 384 mg de (2S,5S)-1-{{3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil}-2,5-dimetil-4-(fenilmetil)piperazina como una resina incolora transparente. 99% de pureza por CLAP. CLEM ($M+H = 405$). RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.34 (dd, 1H), 7.21 (m, 5H), 7.18 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 3.95 (d, 1H), 3.90 (bs, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.52 (dd, 1H), 2.92 (d, 1H), 2.77 (dd, 1H), 2.35 (dd, 1H), 2.09 (s, 1H), 1.90 (dd, 1H), 1.05 (d, 3H), 0.97 (d, 3H).

e) Preparación de clorhidrato de (2S,5S)-1-{{3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil}-2,5-dimetilpiperazina: Bajo una atmósfera de nitrógeno, una solución de (2S,5S)-1-{{3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil}-2,5-dimetil-4-(fenilmetil)piperazina (0.357 g; 0.88 mmol) en 20 mL de etanol absoluto se trató con 1.00 M de HCl (0.93 mL) seguido por 10% de Pd/C (~20 mg). Se introdujo gas hidrógeno a presión atmosférica, y la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante la noche.

La reacción se filtró a través de Celita, y el filtrado se concentró *in vacuo*. La muestra resultante se absorbió en etanol absoluto y se concentró para eliminar agua arrastrada después de lo cual se cristalizó el producto para dar 302 mg de
5 clorhidrato de (2S,5S)-1-[[3,4-bis(metiloxy)fenil]sulfonyl]-2,5-dimetilpiperazina como un sólido cristalino blanco. 100% de pureza por CLAP. CLEM (M+H = 315). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9.29 (bs, 0.5H), 8.59 (bs, 0.5H), 7.43 (dd, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (s,
10 3H), 3.12 (d, 1H), 2.95 (bs, 1H), 2.87 (m, 2H), 1.20 (d, 3H), 1.09 (d, 3H).

f) Preparación de (2S,5S)-1,4-bis[[3,4-bis(metiloxy)fenil]sulfonyl]-2,5-dimetilpiperazina: Una solución de clorhidrato de (2S,5S)-1-[[3,4-bis(metiloxy)fenil]sulfonyl]-2,5-
15 dimetilpiperazina (20 mg; 0.057 mmol) en 4 mL de DCM se trató con DIEA (25 µL; 0.14 mmol) seguido por cloruro de 3,4-bis(metiloxy)bencensulfonyl (15 mg; 0.063 mmol). La solución se coronó bajo nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La reacción se diluyó a 10 mL con DCM y se
20 lavó 2 x 5 mL con NaHSO₄ 1M, 1 x 5 mL con agua, y 2 x 5 mL con NaHCO₃ acuoso, saturado. La fase orgánica se secó y se concentró *in vacuo* para dar 31 mg de producto crudo. La muestra se aplicó a gel de sílice y se purificó por cromatografía sobre 4 g de gel de sílice eluyendo con 0-20% de EtOAc/DCM
25 para dar 18 mg del compuesto del título como un sólido

cristalino blanco. 100% de pureza por CLAP, 98% de pureza enantiomérica por SFC quiral. CLEM (M+H = 515). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7.24 (dd, 2H), 7.08 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 3.82 (s, 6H), 3.75 (s, 6H), 3.36 (m, 2H), 3.12 (d, 4H), 1.12 (d, 6H).

5 **Ejemplo 48:** 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-5,5-dimetil-2-piperazinona

a) Preparación de N-[2-({[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}amino)-1,1-dimetiletil]-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida: Una solución de 2-metil-1,2-
 10 propandiamina (0.080 g; 0.91 mmol) en 4 mL de DCM se trató con DIEA (0.40 mL; 2.27 mmol) seguido por cloruro de 3,4-bis(metiloxi)bencensulfonilo (0.44 g; 1.86 mmol). La solución resultante se coronó bajo nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó a 10 mL con
 15 DCM y se lavó una vez cada uno con 5 mL de NaHSO₄ 1M, agua, y NaHCO₃ acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró *in vacuo* para dar 454 mg de N-[2-({[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}amino)-1,1-dimetiletil]-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida como un sólido amorfo blanco.
 20 95% de pureza por CLAP. CLEM (M+H = 489). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7.41 (t, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.24 (m, 3H), 7.06 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.57 (d, 2H), 0.98 (s, 6H).

b) Preparación de 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-
 25 5,5-dimetil-2-piperazinona: Una solución de N-[2-({[3,4-

bis(metiloxi)fenil]sulfonil}amino)-1,1-dimetiletil]-3,4-

bis(metiloxi)bencensulfonamida (50 mg; 0.10 mmol) en 4 mL de DCM bajo nitrógeno se trató con DIEA (54 uL; 0.31 mmol) seguido por cloruro de cloroacetilo (9.2 uL; 0.11 mmol).

- 5 Después de 15 horas a temperatura ambiente, la reacción se trató con DIEA adicional (40 uL) y cloruro de cloroacetilo (10 uL). Después de 72 horas a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con 10 mL de DCM y se lavó una vez cada uno con 5 mL de NaHSO₄, agua, NaHCO₃ acuoso, saturado. La fase
- 10 orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró *in vacuo*. El producto crudo resultante se aplicó a gel de sílice y se purificó por cromatografía de columna utilizando 4 g de gel de sílice y se eluyó con 20-80% de EtOAc/hexano para dar 41 mg del compuesto del título como un sólido cristalino color castaño
- 15 ligero. 100% de pureza por CLAP. CLEM (M+H = 529). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7.51 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.13 (m, 1H), 7.03 (m, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 1.36 (s, 6H).

Ejemplo 49: 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-

- 20 metilhexahidro-1H-1,4-diazepina

Una solución de N,N'-1,2-propandiilbis[3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida] (25 mg; 0.05 mmol), preparada como se describió en el Ejemplo 44a, en 2 mL de CH₃CN se trató con K₂CO₃ (16 mg; 0.12 mmol) seguido por 1,3-

25 dibromopropano (11 mg; 0.05 mmol). La mezcla se selló y se

calentó a 80°C. Después que se consumió el material de partida, la mezcla se filtró, se concentró *in vacuo*, y se purificó por CLAP preparativa para dar 21 mg del compuesto del título como un sólido amorfo blanco. 98% por CLAP. CLEM (M+H = 515). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7.37 (dd, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 3.81 (m, 13H), 3.63 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 1.54 (m, 2H), 0.97 (d, 3H).

Ejemplo 50: 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,2-dimetilpiperazina

a) Preparación de 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirazina: Bajo una atmósfera de nitrógeno y condiciones anhidras, una suspensión de 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-5,5-dimetil-2-piperazinona (50 mg; 0.10 mmol) en THF se trató con 1M de borano-THF (0.29 mL; 0.29 mmol). La mezcla se calentó a 65°C durante 3 días luego se templó por la adición de metanol. La mezcla se concentró *in vacuo* luego se purificó por cromatografía de columna sobre 4 g de gel de sílice eluyendo con 0-20% de EtOAc/DCM para proporcionar 26 mg de 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirazina. 85% de pureza por CLAP. CLEM (M+H = 513).

b) Preparación de 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,2-dimetilpiperazina: Una solución de 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirazina

(26 mg; 0.05 mmol) en 10 mL de etanol y 2 mL de EtOAc se trató con 10% de Pd/C (10 mg) seguido por la introducción de hidrógeno a presión atmosférica. La mezcla se agitó vigorosamente durante 7 horas. La mezcla se filtró a través de Celita y un filtro de 0.2 μ m. El filtrado se concentró *in vacuo*, y el producto se cristalizó a partir de etanol para dar 14 mg del compuesto del título como un polvo blanco. 95% de pureza por CLAP. CLEM (M+H = 515). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 7.32 (dd, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.07 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.60 (bs, 2H), 1.16 (s, 6H).

Ejemplo 51: 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}hexahidro-6H-1,4-diazepin-6-ona

a) Preparación de N,N'-etan-1,2-diilbis(3,4-dimetoxibencensulfonamida): A una solución enfriada (0°C) de cloruro de 3,4-dimetoxibencensulfonilo (3.37 g, 14.25 mmol), 30 mL de DCM y diisopropiletilendiamina (5.2 mL, 29.9 mmol) se agregó en gotas 1,2-diaminoetano (2.0 mL, 29.9 mmol). La reacción se completó después de calentar a temperatura ambiente y agitar durante 15 horas. Los sólidos se extrajeron por filtración y se desecharon. El filtrado se recolectó y el producto se precipitó por lavado con HCl 1N. Los sólidos se recolectaron y se secaron *in vacuo* a 35°C. El producto deseado se produjo como un sólido blanco (1.96 g, 30% de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 7.25 (2 H, dd), 7.21 (2 H, d),

7.05 (2 H, d), 3.81 (6 H, s), 3.76 (6 H, s), 2.67 (4 H, s).

b) Preparación de 1,4-bis{[3,4-dimetoxifenil]sulfonil}-1,4-diazepan-6-ol: A una solución enfriada (0°C) de N,N'-etan-1,2-diilbis(3,4-dimetoxibencensulfonamida) (1.96 g, 4.26 mmol) y
5 carbonato de potasio sólido (5.87 g, 42.6 mmol) en 100 mL de acetonitrilo se agregó en gotas 1,3-dibromo-2-propanol (217 uL, 2.13 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y luego se calentó a 82°C durante 15 horas. Se agregó 1,3-dibromo-2-propanol adicional (109 uL, 1.07 mmol) y
10 la reacción se calentó durante unas 48 horas adicionales. El carbonato de potasio se extrajo por filtración y el filtrado se concentró *in vacuo* hasta un aceite transparente, el cual se volvió a un sólido bajo reposo. El producto deseado se utilizó en esta forma cruda (998 mg, 45% de rendimiento). CLEM (M+H = 517.1). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 7.32 (2 H, dd), 7.17 (2 H, d), 7.11 (2 H, d), 5.23 (1 H, d), 3.82 (6 H, s), 3.80 (6 H, s), 3.71 (1 H, m), 3.46 (2 H, d), 3.43 (2 H, d), 3.08 (2 H, m), 2.85 (2 H, m).

c) Preparación de 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}hexahidro-6H-1,4-diazepin-6-ona. A una solución de 1,4-bis{[3,4-dimetoxifenil]sulfonil}-1,4-diazepan-6-ol (125 mg, 0.24 mmol) en 15 mL de DCM, se agregó sílice unida a clorocromato de piridinio (1.25 g de 20% p/p). La suspensión se sonificó brevemente y luego se agitó a
20 temperatura ambiente durante 3 días. La resina se extrajo por
25

filtración y el filtrado se concentró *in vacuo* hasta un aceite. La mezcla cruda se purificó utilizando CLAP de fase inversa para producir el producto deseado como una espuma (12.8 mg, 10% de rendimiento). CLEM (M+H = 515.0) RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 7.36 (2 H, dd), 7.17 (2 H, d), 7.11 (2 H, d), 3.90 (4 H, s), 3.82 (6 H, s), 3.80 (6 H, s), 3.53 (4 H, s).

Ejemplo 52: 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxy)fenil]sulfonil}-6-fluorohexahidro-1H-1,4-diazepina

A una solución de 1,4-bis[(3,4-dimetoxifenil)sulfonil]-1,4-diazepan-6-ol (300 mg, 0.579 mmol) en 20 mL de DCM se agregó trifluoruro de dietilamino-azufre (153 μL , 1.16 mmol). Después de agitar durante 2 horas, se agregaron 10 mL de bicarbonato de sodio saturado y 10 mL de agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró *in vacuo*. El material crudo se trituró con metanol y se secó *in vacuo*. El producto deseado se produjo como un sólido blanco (45.6 mg, 15% de rendimiento). CLEM (M+H = 519.0) RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 7.35 (2 H, dd), 7.20 (2 H, d), 7.11 (2 H, d), 4.84 (1 H, m), 3.82 (6H, s), 3.81 (6H, s), 3.57 (2 H, m), 3.39 (4 H, m), 3.15 (2 H, m). RMN ^{19}F (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : -48.38 (s).

Ejemplo 53: 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxy)fenil]sulfonil}-6,6-difluorohexahidro-1H-1,4-diazepina

a) Preparación de 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxy)fenil]sulfonil}hexahidro-6H-1,4-diazepin-6-ona: A

una solución de 1,4-bis[(3,4-dimetoxifenil)sulfonil]-1,4-diazepan-6-ol (323 mg, 0.625 mmol) en 45 mL de DCM se agregó peryodinano de Des-Martin (402 mg, 0.95 mmol). Después de agitar durante 1.5 horas, la reacción se lavó con tiosulfato de sodio acuoso. Los productos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El producto deseado se utilizó en esta forma cruda (254 mg, 79% de rendimiento crudo). CLEM ($M+H = 515.0$, $M-H = 513.1$).

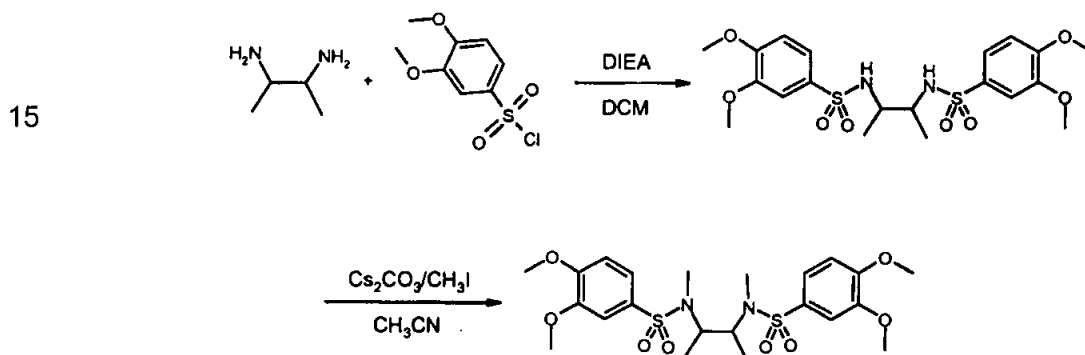
b) Preparación de 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-6,6-difluorohexahidro-1H-1,4-diazepina: A una solución de 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}hexahidro-6H-1,4-diazepin-6-ona (254 mg, 0.49 mmol) en 10 mL de DCM se agregó trifluoruro de (dietilamino)azufre (196 μL , 1.48 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 horas se diluyó la reacción con DCM y bicarbonato de sodio saturado. Los productos orgánicos se separaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El material sólido se trituró con metanol. El producto deseado se aisló como un sólido blanco (157 mg, 60% de rendimiento). CLEM ($M+H = 537.0$) RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ : 7.38 (2 H, dd), 7.21 (2 H, d), 7.11 (2 H, d), 3.82 (6 H, s), 3.81 (6H, s), 3.71 (4 H, dd), 3.31 (4 H, s). RMN ^{19}F ($\text{DSO}-d_6$, 400MHz) δ : -100.57 (s).

Ejemplo 54: (2R,6S)-1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-dimetilpiperazina

Una solución de cis-2,6-dimetilpiperazina (50 mg, 1.1

mmol), cloruro de 3,4-bis(metiloxi)bencensulfonilo (184 mg, 0.78 mmol) y diisopropiletilamina (135 uL, 0.78 mmol) en 1.5 mL de DCM se calentó en un recipiente sellado a reflujo durante 3 días. La suspensión resultante se filtró y los sólidos se recuperaron, lavando con metanol. El producto deseado se produjo como un sólido blanco (37 mg, 16% de rendimiento). CLEM (M+H = 515.0). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz) δ : 7.28 (1 H, dd), 7.13 (1 H, dd), 7.07 (1 H, d), 7.06 (1 H, d), 6.97 (1 H, d), 6.95 (1 H, d), 4.11 (2 H, m), 3.84 (3 H, s), 3.76 (6 H, s), 3.65 (3 H, s), 3.28 (2 H, d), 1.77 (2 H, m), 1.31 (3 H, s), 1.29 (3 H, s).

Esquemático Sintético



20 **Ejemplo 55:** N,N'-2,3-butandiilbis[N-metil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida]

a) Preparación de N,N'-2,3-butandiilbis[3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida]: 0.6 g de (6.8 mM) de 2,3-butandiamina (obtenida de acuerdo con Robert M. Snapka, Sung Ho Woo, Andrei V. Blokhin and Donald T. Witiak Biochem

25

Pharm, **52**, 543 (1996)) se disolvió en cloruro de metileno, y se agregaron 2.7 g (20.4 mM) de di-isopropiletilamina. La mezcla se enfrió a 0°C y se agregaron 1.93 g (8.17 mM) de cloruro de 3,4-bis(metiloxi)bencensulfonilo. La mezcla se agitó durante la
 5 noche. Se eliminó el solvente bajo presión reducida y el producto se purificó por cromatografía (SiO₂; Cloruro de metileno : Acetato de etilo 100%:0% a 50%:50%) para proporcionar 1 g (30% de rendimiento) del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 7.48 (d-d, 2H); 7.35 (d, 2H); 6.92 (d,
 10 2H); 4.80 (m, 2H); 3.92 (d, 12H); 3.22 (m, 2H); 0.94 (d, 6H). CLEM (M+H = 489).

b) Preparación de N,N'-2,3-butandiilbis[N-metil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida]: 30 mg (0.06 mM) de N,N'-2,3-butandiilbis[3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida se disolvieron
 15 en acetonitrilo y se agregaron 60 mg (0.18 mM) de carbonato de cesio. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se agregaron 19 mg (0.14 mM) de yoduro de metilo. La mezcla se agitó durante la noche y se eliminó el sólido inorgánico por filtración. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el producto se
 20 purificó por cromatografía (SiO₂-Cloruro de Metileno : Acetato de etilo 100%:0% a 50%:50%) para proporcionar 14 mg (44% de rendimiento) del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 7.47 (d, 2H); 7.25 (d, 2H); 6.03 (d, 2H); 4.03 (m, 2H); 3.94 (s, 12H); 2.72 (s, 6H); 0.91 (d, 6H), CLEM (M+H = 517).

25 **Ejemplo 56:** N-(1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-

pirrolidinil)-3,4-bis(metiloxi)-N-propilbencensulfonamida

a) Preparación de N-(1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}}-3-pirrolidinil)-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida: A una solución de 3-aminopirrolidina (694 mg, 8.05 mmol) y diisopropiletilamina (3.07 mL, 17.71 mmol) en 30 mL de DCM se agregó de una manera en porciones cloruro de 3,4-bis(metiloxi)bencensulfonilo (3.9 g, 16.52 mmol). Después de 2 horas se lavó la solución de reacción con HCl 1N y solución de bicarbonato de sodio saturado. Los productos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El producto deseado se produjo como una espuma (3.92 g, 99% de rendimiento). CLEM (M+H = 487.0). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz) δ : 7.74 (1 H, d), 7.30 (1 H, dd), 7.28 (1 H, dd), 7.23 (1 H, d), 7.11-7.14 (2 H, m), 7.08 (1 H, d), 3.83 (3 H, s), 3.81 (3 H, s), 3.80 (3 H, s), 3.77 (3 H, s), 3.35 (1 H, m), 3.16 (2 H, m), 3.05 (1 H, m), 2.88 (1 H, m), 1.70 (1 H, m), 1.48 (1 H, m).

b) Preparación de N-(1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}}-3-pirrolidinil)-3,4-bis(metiloxi)-N-propilbencensulfonamida: Una suspensión de N-(1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}}-3-pirrolidinil)-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida (75 mg, 0.15 mmol), 1-yodopropano (30.14 uL, 0.30 mmol) y carbonato de potasio (212 mg, 1.54 mmol) en 2 mL de acetonitrilo se calentó a reflujo en un recipiente sellado durante 36 horas. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente y se extrajeron por filtración cualesquiera sólidos. El filtrado se purificó por

CLAP de fase inversa. El producto deseado se produjo como un aceite (35.1 mg, 44% de rendimiento). CLEM (M+H = 529.1). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz) δ : 7.31 (1 H, dd), 7.28 (1 H, dd), 7.13-7.17 (3 H, m), 7.08 (1 H, d), 4.22 (1 H, p), 3.84 (3 H, s), 3.83 (3 H, s), 3.80 (3 H, s), 3.77 (3 H, s), 3.28 (1 H, m), 3.07 (1 H, dd), 2.72-2.95 (4 H, m), 1.78 (1 H, m), 1.40-1.59 (3 H, m), 0.74 (3 H, t).

Ejemplo 57: N-(1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-

pirrolidinil)-3,4-bis(metiloxi)-N-(2-metilpropil)bencensulfonamida

Una suspensión de N-(1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida (75 mg, 0.15 mmol), yoduro de isobutilo (36 uL, 0.30 mmol) y carbonato de potasio (212 mg, 1.54 mmol) en 2 mL de acetonitrilo se calentó a 82°C en un recipiente sellado durante 36 horas. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente y se extrajeron por filtración cualesquiera sólidos. El filtrado se purificó por CLAP de fase inversa. El producto deseado se produjo como un aceite (34 mg, 42% de rendimiento). CLEM (M+H = 543.2). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz) δ : 7.30 (1 H, dd), 7.27 (1 H, dd), 7.12-7.17 (3 H, m), 7.08 (1 H, d), 4.18 (1 H, p), 3.84 (3 H, s), 3.82 (3 H, s), 3.81 (3 H, s), 3.77 (3 H, s), 3.29 (1 H, m), 3.07 (1 H, m), 2.91 (1 H, m), 2.75 (1 H, m), 2.67 (2 H, m), 1.70 (1 H, m), 1.51 (1 H, m), 0.77 (3 H, d), 0.75 (3 H, d).

Ejemplo 58: N-(1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-

pirrolidinil)-N-(ciclobutilmetil)-3,4-

bis(metiloxi)bencensulfonamida

Una suspensión de N-(1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida (75 mg, 0.15 mmol), bromometilciclobutano (35 uL, 0.3 mmol) y carbonato de potasio (212 mg, 1.54 mmol) en 2 mL de acetonitrilo se calentó a 82°C en un recipiente sellado durante 36 horas. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente y se extrajeron por filtración cualesquiera sólidos. El filtrado se purificó por CLAP de fase inversa. El producto deseado se produjo como un aceite (30 mg, 36% de rendimiento). CLEM (M+H = 555.1). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz) δ : 7.29 (2 H, m), 7.14-7.18 (2 H, m), 7.12 (1 H, d), 7.08 (1 H, d), 4.18 (1 H, p), 3.84 (3 H, s), 3.82 (3 H, s), 3.81 (3 H, s), 3.77 (3 H, s), 3.30 (1 H, m), 3.08 (1 H, dd), 2.87-2.97 (2 H, m), 2.71 (1 H, dd), 2.33 (1 H, m), 1.83 (2 H, m), 1.62-1.77 (3 H, m), 1.44-1.62 (3 H, m).

Ejemplo 59: N-((3R)-1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-3,4-bis(metiloxi)-N-propilbencensulfonamida

a) Preparación de N-((3R)-1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida: A una solución de diclorhidrato de (3R)-3-pirrolidinamina (280 mg, 1.76 mmol) y trietilamina (1.10 mL, 7.92 mmol) en 15 mL de DCM se agregó cloruro de 3,4-bis(metiloxi)bencensulfonilo (811 mg, 3.43 mmol). Después de agitar durante 1.5 horas, se diluyó la solución de reacción con HCl 1N. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄,

se filtró y se concentró *in vacuo*. El producto deseado se produjo como una espuma (560 mg, 65% de rendimiento). CLEM (M+H = 487.2). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz) δ : 7.73 (1 H, d), 7.30 (1 H, dd), 7.28 (1 H, dd), 7.23 (1 H, d), 7.10-7.14 (2 H, m), 7.08 (1 H, d), 3.83 (3 H, s), 3.81 (3 H, s), 3.80 (3 H, s), 3.77 (3 H, s), 3.36 (1 H, p), 3.12-3.20 (2 H, m), 3.01-3.10 (1 H, m), 1.70 (1 H, m), 1.49 (1 H, m).

b) Preparación de N-((3R)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-3,4-bis(metiloxi)-N-propilbencensulfonamida: Una suspensión de N-((3R)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida (50 mg, 0.10 mmol), 1-yodopropano (30 uL, 0.30 mmol) y carbonato de potasio (70 mg, 0.5 mmol) en 2 mL de acetonitrilo se calentó a reflujo en un recipiente sellado durante 15 horas. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente y se extrajeron por filtración cualesquiera sólidos. El filtrado se purificó por CLAP de fase inversa. El producto deseado se produjo como un aceite (27 mg, 52% de rendimiento). CLEM (M+H = 529.2). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz) δ : 7.31 (1 H, dd), 7.28 (1 H, dd), 7.13-7.17 (3 H, m), 7.08 (1 H, d), 4.22 (1 H, m), 3.84 (3 H, s), 3.82 (3 H, s), 3.80 (3 H, s), 3.77 (3 H, s), 3.28 (1 H, m), 3.07 (1 H, dd), 2.71-2.95 (4 H, m), 1.78 (1 H, m), 1.39-1.62 (3 H, m), 0.73 (3 H, t).

Ejemplo 60: N-((3R)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-N-etil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida

Este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 59 excepto que yodoetano se sustituyó por 1-yodopropano. CLEM (M+H = 515.2). RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 7.31 (1 H, dd), 7.29 (1 H, dd), 7.12-7.17 (3 H, m), 7.08 (1 H, d), 4.22 (1 H, p), 3.84 (3 H, s), 3.82 (3 H, s), 3.81 (3 H, s), 3.77 (3 H, s), 3.29 (1 H, m), 3.06 (1 H, m), 2.98 (2 H, m), 2.87 (1 H, m), 2.77 (1 H, m), 1.80 (1 H, m), 1.58 (1 H, m), 1.08 (3 H, t).

Ejemplo 61: N-((3S)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-3,4-bis(metiloxi)-N-propilbencensulfonamida

a) Preparación de N-((3S)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida: A una solución de (3S)-3-aminopirrolidina (237 mg, 2.75 mmol) y trietilamina (843 μL , 6.05 mmol) en 9 mL de DCM se agregó cloruro de 3,4-bis(metiloxi)bencensulfonilo (1.27 g, 5.36 mmol). Después de agitar durante 2 horas, se diluyó la solución de reacción con HCl 1N. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró *in vacuo*. El producto deseado se produjo como una espuma (560 mg, 65% de rendimiento). CLEM (M+H = 487.2). RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 7.73 (1 H, d), 7.30 (1 H, dd), 7.28 (1 H, dd), 7.23 (1 H, d), 7.10-7.14 (2 H, m), 7.08 (1 H, d), 3.83 (3 H, s), 3.81 (3 H, s), 3.80 (3 H, s), 3.77 (3 H, s), 3.36 (1 H, sep), 3.12-3.20 (2 H, m), 3.06 (1 H, m), 2.88 (1 H, m), 1.70 (1 H, m), 1.48 (1 H, m).

b) Preparación de N-((3S)-1-[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil]-3-pirrolidinil)-3,4-bis(metiloxi)-N-propilbencensulfonamida: Una suspensión de N-((3S)-1-[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil]-3-pirrolidinil)-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida (50 mg, 0.10 mmol), 1-yodopropano (30 uL, 0.30 mmol) y carbonato de potasio (70 mg, 0.5 mmol) en 2 mL de acetonitrilo se calentó a reflujo en un recipiente sellado durante 15 horas. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente y se extrajeron por filtración cualesquiera sólidos. El filtrado se purificó por CLAP de fase inversa. El producto deseado se produjo como un aceite (27 mg, 52% de rendimiento). CLEM (M+H = 529.3). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz) δ : 7.31 (1 H, dd), 7.28 (1 H, dd), 7.13-7.17 (3 H, m), 7.08 (1 H, d), 4.22 (1 H, m), 3.84 (3 H, s), 3.82 (3 H, s), 3.80 (3 H, s), 3.77 (3 H, s), 3.28 (1 H, m), 3.07 (1 H, dd), 2.71-2.95 (4 H, m), 1.78 (1 H, m), 1.39-1.62 (3 H, m), 0.73 (3 H, t).

Ejemplo 62: N-((3S)-1-[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil]-3-pirrolidinil)-N-etil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida

Este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 61 excepto que yodoetano se sustituyó por 1-yodopropano. CLEM (M+H = 515.2). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz) δ : 7.31 (1 H, dd), 7.29 (1 H, dd), 7.12-7.17 (3 H, m), 7.08 (1 H, d), 4.22 (1 H, p), 3.84 (3 H, s), 3.82 (3 H, s), 3.81 (3 H, s), 3.77 (3 H, s), 3.29 (1 H, m), 3.06 (1 H, m), 2.98 (2 H, m), 2.87 (1 H, m), 2.77 (1 H, m), 1.80 (1 H, m), 1.58 (1 H, m), 1.08 (3 H, t).

Ejemplo 63: 4-(((2S,5S)-4-([3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil)-2,5-dimetil-1-piperazinil)sulfonil)-2-(metiloxi)fenilmetansulfonato

Una mezcla de clorhidrato de (2S,5S)-1-([3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil)-2,5-dimetilpiperazina (20 mg; 0.06 mmol), preparada como en el Ejemplo 47e en 2 mL de DCM se trató con DIEA (30 uL; 0.17 mmol) seguido por metansulfonato de 4-(clorosulfonil)-2-(metiloxi)fenilo (21 mg; 0.07 mmol) (Ejemplo Intermediario 1). La solución resultante se coronó y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La reacción se diluyó a 10 mL con DCM y se lavó con NaHSO₄ 1M, agua, NaHCO₃ acuoso, saturado. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró *in vacuo* para dar 35 mg del compuesto del título. 96% de pureza por CLAP. CLEM (M+H = 579). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7.66 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.43 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.22 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 1.09 (d, 3H), 1.07 (d, 3H).

Ejemplo 64: 1-([3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil)-4-([3-etil-4-(metiloxi)fenil]sulfonil)piperazina

Una solución de 1-([3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil)piperazina (50 mg; 0.18 mmol), preparada como en el Ejemplo 1a, en 2 mL de DCM se trató con DIEA (46 uL; 0.26 mmol) seguido por cloruro de 3-etil-4-(metiloxi)bencensulfonilo (43 mg; 0.18 mmol), preparado como en el Ejemplo 41a. La solución se coronó bajo nitrógeno y se

agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la reacción a 10 mL con DCM y se lavó una vez cada una con NaHSO₄ 1M, agua, y NaHCO₃ acuoso, saturado. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró *in vacuo* para dar 79 mg del compuesto del título como un sólido cristalino blanco. 97% de pureza por CLAP. CLEM (M+H = 485). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7.50 (dd, 1H), 7.38 (bs, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.03 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.93 (bs, 8H), 2.57 (q, 2H), 1.09 (t, 3H).

10 **Ejemplo 65:** N-{2-[[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil](metil)amino]etil}-N-1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-sulfonamida

a) Preparación de cloruro de 1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-sulfonilo: Bajo una atmósfera de nitrógeno y condiciones anhidras, se enfrió ácido clorosulfónico (11.3 g; 97 mmol) a 0°C y se agregó lentamente en gotas 1,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona (3.14 g; 19.4 mmol) en 5 mL de DCM. La solución resultante se dejó llegar a la temperatura ambiente, y se agitó bajo nitrógeno durante 2 días. La mezcla se concentró *in vacuo*, luego se agregó lentamente a hielo triturado. La suspensión acuosa resultante se filtró, y el residuo se lavó bien con agua y se secó *in vacuo* para dar 4.35 g de polvo blanquecino. 98% de pureza por CLAP. CLEM (M+H = 261). RMN ¹H: δ 7.34 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.30 (s, 3H).

b) Preparación de N-metil-N-{2-[[3,4-bis(metiloxy)fenil]sulfonil}(metil)amino]etil}-1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-sulfonamida: Una solución de N-metil-N-[2-(metilamino)etil]-3,4-bis(metiloxy)bencensulfonamida (50 mg; 0.17 mmol), preparada como en el Ejemplo 10a, y DIEA (43 uL, 0.25 mmol) en 2 mL de DCM se trató con cloruro de 1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-sulfonilo (47 mg; 0.18 mmol). La solución se coronó bajo nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó a 10 mL con DCM y se lavó una vez cada uno con NaHSO₄ 1M, agua, y NaHCO₃ acuoso, saturado. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró *in vacuo* para dar 87 mg del compuesto del título como un sólido amorfo blanco. 92% de pureza por CLAP. CLEM (M+H = 513). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7.49 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.07 (bs, 4H), 2.67 (s, 3H), 2.66 (s, 3H).

Ejemplo 66: N-[2-([3,4-bis(metiloxy)fenil]sulfonil)amino]-1-metiletil]-N-metil-3,4-bis(metiloxy)bencensulfonamida

a) Preparación de N²-{[3,4-bis(metiloxy)fenil]sulfonil}alaninamida: Clorhidrato de DL-alaninamida: (0.500 g; 4.01 mmol) suspendida en 20 mL de DCM se trató con DIEA (1.80 mL; 10.0 mmol) seguido por cloruro de 3,4-bis(metiloxy)bencensulfonilo (0.997 g; 4.21 mmol). La mezcla se coronó bajo nitrógeno y se agitó a temperatura

ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con DCM luego se lavó una vez cada una con NaHSO_4 1M, agua, y NaHCO_3 acuoso, saturado. Los extractos acuoso combinados se filtraron, y el residuo se lavó bien con agua y se secó *in vacuo* para dar
5 0.756 g de N^2 -{[3,4-bis(metiloxy)fenil]sulfonil}alaninamida como un polvo blanco brillante. 92% de pureza por CLAP. CLEM (M+H = 289).

b) Preparación de N^2 -{[3,4-bis(metiloxy)fenil]sulfonil}- N^2 -metilalaninamida: Una solución de N^2 -{[3,4-bis(metiloxy)fenil]sulfonil}alaninamida (0.250 g; 0.87 mmol) en
10 20 mL de CH_3CN se trató con K_2CO_3 (0.60 g; 4.3 mmol) seguido por yodometano (0.165 mL, 2.60 mmol). La mezcla se selló bajo nitrógeno y se calentó a 40°C durante la noche, luego se diluyó con CH_3CN y DCM y se filtró. El filtrado se concentró *in vacuo*
15 para dar un sólido el cual se trituró con agua. La mezcla se filtró y el residuo se lavó bien con agua y se secó *in vacuo* para dar 218 mg de N^2 -{[3,4-bis(metiloxy)fenil]sulfonil}- N^2 -metilalaninamida como un polvo blanco brillante. 100% de pureza por CLAP. CLEM (M+H = 303).

20 c) Preparación de clorhidrato de N-(2-amino-1-metiletil)-N-metil-3,4-bis(metiloxy)bencensulfonamida: Bajo una atmósfera de nitrógeno y condiciones anhidras, una solución de N^2 -{[3,4-bis(metiloxy)fenil]sulfonil}- N^2 -metilalaninamida (0.215 g; 0.71 mmol) en 10 mL de THF se trató con un complejo de borano-
25 THF 1.0M (4.3 mL). La solución resultante se calentó a 65°C

durante 4 horas, luego se trató con THF-borano adicional (4.0 mL) y se calentó a 65°C durante la noche. La reacción enfriada se templó por la adición lenta de metanol, luego se concentró *in vacuo*. El sólido resultante se absorbió en metanol, se trató con
 5 HCl 1M y se calentó a 65°C durante 30 minutos. La mezcla enfriada se concentró a una solución acuosa la cual se liofilizó para dar 301 mg de clorhidrato de N-(2-amino-1-metiletil)-N-metil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida como un sólido amorfo. 88% de pureza por CLAP. CLEM (M+H = 289). RMN ¹H
 10 (DMSO-d₆) δ 7.84 (bs, 2-3H), 7.36 (dd, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.79 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 0.68 (d, 3H).

d) Preparación de N-[2-([3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil)amino)-1-metiletil]-N-metil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida: Una solución de clorhidrato de N-(2-amino-1-metiletil)-N-metil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida (0.290 mg; 0.89 mmol) en 25 mL de DCM se trató con DIEA (0.60 mL, 3.4 mmol) seguido por cloruro de 3,4-bis(metiloxi)bencensulfonilo (236 mg; 0.98
 15 mmol). La solución se coronó bajo nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó a 50 mL con DCM y se lavó una vez cada una con NaHSO₄ 1M, agua, y NaHCO₃ acuoso, saturado. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró *in vacuo* para dar el producto
 20 crudo el cual se purificó por cromatografía de columna sobre 12

g de gel de sílice eluyendo con 0-30% de EtOAc/DCM para dar 274 mg del compuesto del título. 98% de pureza por CLAP. CLEM (M+H = 489). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 7.52 (bt, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.81 (s, 6H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.59 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 0.75 (d, 3H).

Ejemplo 67: (2S,5S)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{[3-fluoro-4-(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetilpiperazina

Una mezcla de clorhidrato de (2S,5S)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetilpiperazina (20 mg; 0.06 mmol), preparada como en el Ejemplo 47e, en 2 mL de DCM se trató con DIEA (30 μL ; 0.17 mmol) seguido por cloruro de 3-fluoro-4-(metiloxi)bencensulfonilo (15 mg; 0.07 mmol). La solución resultante se coronó y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La reacción se diluyó a 10 mL con DCM y se lavó con NaHSO_4 1M, agua, NaHCO_3 acuoso saturado. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo* para dar 32 mg del compuesto del título. 98% de pureza por CLAP. CLEM (M+H = 503). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 7.51 (m, 2H) 7.26 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.40 (m, 2H), 3.15 (m, 3H), 1.10 (m, 6H).

Ejemplo 68: (2S,5S)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{[3-etil-4-(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetilpiperazina

Una mezcla de clorhidrato de (2S,5S)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetilpiperazina (20 mg; 0.06

mmol), preparada como en el Ejemplo 47e, en 2 mL de DCM se trató con DIEA (30 uL; 0.17 mmol) seguido por cloruro de 3-fluoro-4-(metiloxi)bencensulfonilo (16 mg; 0.07 mmol) preparado como en el Ejemplo 41a. La solución resultante se coronó y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La reacción se diluyó a 10 mL con DCM y se lavó con NaHSO₄ 1M, agua, NaHCO₃ acuoso saturado. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró *in vacuo* para dar 29 mg del compuesto del título. 95% de pureza por CLAP. CLEM (M+H = 513). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7.49 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.34 (m, 2H), 3.09 (m, 3H), 2.54 (q, 2H), 1.12 (m, 6H), 1.05 (t, 3H).

Ejemplo 69: 8-(((2S,5S)-4-[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil]-2,5-dimetil)-1-piperazinil)sulfonil]quinolina;

Una mezcla de clorhidrato de (2S,5S)-1-[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil]-2,5-dimetilpiperazina (20 mg; 0.06 mmol), preparada como en el Ejemplo 47e, en 2 mL de DCM se trató con DIEA (30 uL; 0.17 mmol) seguido por cloruro de 8-quinolinsulfonilo (16 mg; 0.07 mmol). La solución resultante se coronó y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La reacción se diluyó a 10 mL con DCM y se lavó con NaHSO₄ 1M, agua, NaHCO₃ acuoso saturado. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró *in vacuo* para dar 12 mg del compuesto del título. 92% de pureza por CLAP. CLEM (M+H = 506). RMN

^1H (DMSO- d_6) δ 8.91 (dd, 1H), 8.46 (dd, 1H), 8.29 (dd, 1H), 8.23 (dd, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.29-3.15 (m, 5H), 2.99 (dd, 1H), 1.16 (d, 3H), 0.99 (d, 3H).

5 **Ejemplo 70:** (2S,5S)-1-(1,3-benzodioxol-5-ilsulfonil)-4-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetilpiperazina

a) Preparación de cloruro de 1,3-benzodioxol-5-sulfonilo:

Bajo una atmósfera de nitrógeno y condiciones anhidras, se suspendió el complejo DMF- SO_3 (5.23 g; 34 mmol) en
 10 diclorometano (20 mL). Se agregó en gotas 1,3-benzodioxol (3.62 g; 30 mmol) en DCE (5 mL) y la mezcla se calentó a 75°C durante la noche. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y se trató con cloruro de oxalilo (17.0 mL a 2.0 M en DCM; 34 mmol) se agregó en gotas, luego se calentó a 65°C
 15 durante 5 horas. La reacción se templó por la adición lenta de 50 mL de agua. La mezcla se dividió, y la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró *in vacuo* para dar 6.90 g de aceite amarillo transparente el cual se cristalizó. La muestra cruda se trituró con hexano, y los sólidos se
 20 secaron *in vacuo* para dar 6.33 g de cloruro de 1,3-benzodioxol-5-sulfonilo como un sólido cristalino blanquecino. 98% de pureza por CLAP. CLEM [(M-Cl) + OH = 201]. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 7.10 (dd, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.99 (s, 2H).

b) Preparación de (2S,5S)-1-(1,3-benzodioxol-5-ilsulfonil)-
 25 4-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetilpiperazina: Una

mezcla de clorhidrato de (2S,5S)-1-[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil]-2,5-dimetilpiperazina (20 mg; 0.06 mmol), preparada como en el Ejemplo 47e, en 2 mL de DCM se trató con DIEA (30 uL; 0.17 mmol) seguido por cloruro de 1,3-benzodioxol-5-sulfonilo (15 mg; 0.07 mmol). La solución resultante se coronó y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La reacción se diluyó a 10 mL de DCM y se lavó con NaHSO₄ 1M, agua, NaHCO₃ acuoso saturado. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró *in vacuo* para dar 31 mg del compuesto del título. 97% de pureza por CLAP. CLEM (M+H = 499). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7.49 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.34 (m, 2H), 3.09 (m, 3H), 2.54 (q, 2H), 1.12 (m, 6H), 1.05 (t, 3H).

Ejemplo 71: (2S,5S)-1-[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil]-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilsulfonil)-2,5-dimetilpiperazina

Una mezcla de clorhidrato de (2S,5S)-1-[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil]-2,5-dimetilpiperazina (20 mg; 0.06 mmol), preparada como en el Ejemplo 47e, en 2 mL de DCM se trató con DIEA (30 uL; 0.17 mmol) seguido por cloruro de 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-sulfonilo (15 mg; 0.06 mmol). La solución resultante se coronó y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La reacción se diluyó a 10 mL con DCM y se lavó con NaHSO₄ 1M, agua, NaHCO₃ acuoso saturado. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró *in vacuo* para dar

el producto crudo el cual se purificó por cromatografía de columna sobre 4 g de gel de sílice eluyendo con 0-20% de EtOAc/DCM para dar 12 mg del compuesto del título. 100% de pureza por CLAP. CLEM (M+H = 513). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ

5 7.27 (dd, 1H), 7.10 (m, 3H), 7.06 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.30 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.43 (m, 1H), 3.24 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.00 (dd, 1H), 1.11 (m, 6H).

Ejemplo 72: (2S,5S)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetil-4-{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}piperazina

10 Una mezcla de clorhidrato de (2S,5S)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetilpiperazina (20 mg; 0.06 mmol), preparada como en el Ejemplo 47e, en 2 mL de DCM se trató con DIEA (30 uL; 0.17 mmol) seguido por cloruro de 4-(metiloxi)bencensulfonilo (14 mg; 0.07 mmol). La solución

15 resultante se coronó y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La reacción se diluyó a 10 mL con DCM y se lavó con NaHSO₄ 1M, agua, NaHCO₃ acuoso saturado. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró *in vacuo* para dar 34 mg del compuesto del título. 99% de pureza por CLAP. CLEM (M+H =

20 485). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7.58 (d, 2H), 7.27 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.02 (d, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.44 (m, 1H), 3.27-3.09 (m, 4H), 3.00 (dd, 1H), 1.11 (m, 6H).

Ejemplo 73: N-{2-[[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil](metil)amino]etil}-N-metil-3,4-dihidro-

25

2H-1,5-benzodioxepin-7-sulfonamida

Una solución de N-metil-N-[2-(metilamino)etil]-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida (20 mg; 0.07 mmol), preparada como en el Ejemplo 10a, en 4 mL de DCM se trató con DIEA (25
5 uL; 0.15 mmol) seguido por cloruro de 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-sulfonilo (19 mg; 0.08 mmol). La solución se coronó bajo N₂ y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La reacción se diluyó a 10 mL con DCM y se lavó con NaHSO₄ 1M, agua, NaHCO₃ acuoso saturado. La fase orgánica
10 se secó con Na₂SO₄ y se concentró *in vacuo* para dar 37 mg del compuesto del título. 97% de pureza por CLAP. CLEM (M+H = 501). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7.32 (m, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.14 (m, 3H), 4.22 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.06 (bs, 4H), 2.67 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.14 (m, 2H).

15 **Ejemplo 74:** N,N'-(2S)-1,2-propandiilbis[N-etil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida]

a) Preparación de N,N'-(2S)-1,2-propandiilbis[3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida]: Los enantiómeros de N,N'-1,2-propandiilbis[3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida], preparados
20 como en el Ejemplo 44a, se resolvieron por cromatografía de fluido quiral super-crítica para dar N,N'-(2S)-1,2-propandiilbis[3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida]. >98% de pureza y un enantiómero simple por cromatografía de fluido quiral super-crítica. Se determinó la configuración absoluta por
25 análisis espectral infrarrojo-dicroísmo circular vibracional.

b) N,N'-(2S)-1,2-propandiilbis[N-etil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida]: Una solución de N,N'-(2S)-1,2-propandiilbis[3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida] (15 mg; 0.03 mmol) en 2 mL de CH₃CN se trató con K₂CO₃ (0.05 g; 0.4 mmol) seguido por yoduro de etilo (16 µL; 0.20 mmol). La mezcla se calentó a 70°C y se monitoreó por CLAP. Después de que se completó la corrida o ensayo, la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ se filtró a través de Celita, y se concentró *in vacuo*. La muestra se trituró con CH₂Cl₂, se filtró a través de un filtro de 0.2 µm, y se concentró *in vacuo* para dar 17 mg del compuesto del título. 100% de pureza por CLAP. CLEM (M+H = 531). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7.38 (dd, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.23-2.95 (m, 6H), 1.13 (t, 3H), 0.95 (d, 3H), 0.90 (t, 3H).

Ejemplo 75: N-{2-[[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}(2-buten-1-il)amino]etil}-N-metil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida

a) Preparación de N-[2-([3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil)amino]etil-N-2-buten-1-il-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida: Una solución de N,N'-1,2-etandiilbis[3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida] (50 mg; 0.11 mmol), preparada como en el Ejemplo 26, en 2 mL de CH₃CN se trató con K₂CO₃ (~80 mg; ~0.58 mmol) seguido por 1,3-dibromobutano (26 mg; 0.12 mmol). La mezcla se coronó bajo N₂ y se calentó a 80°C durante la noche. La mezcla se diluyó

con CH_2Cl_2 , se filtró, y se concentró *in vacuo*. La muestra se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-30% de $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ para dar 36 mg de N-[2-([3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonyl)amino]etil]-N-2-buten-1-il-3,4-

5 bis(metiloxi)bencensulfonamida. 97% de pureza por CLAP. CLEM (M+H = 515). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 7.53 (t, 1H); 7.28 (m, 3H); 7.10 (m, 3H); 5.53 (m, 1H); 5.16 (m, 1H); 3.82 (s, 6H); 3.79 (s, 6H), 3.62 (d, 2H); 2.89 (m, 2H); 2.78 (m, 2H); 1.54 (d, 3H).

b) Preparación de N-{2-([3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonyl)(2-
10 buten-1-il)amino]etil}-N-metil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida:

Una solución de N-[2-([3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonyl)amino]etil]-N-2-buten-1-il-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida (33 mg; 0.06 mmol) en 2 mL de
15 CH_3CN se trató con K_2CO_3 (40 mg; 0.13 mmol) seguido por yodometano (10 mg; 0.07 mmol). La mezcla se coronó bajo N_2 y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se trató luego con yodometano adicional (10 mg; 0.07 mmol) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 días. La
20 reacción se diluyó con DCM, se filtró, y se concentró *in vacuo*. El sólido remanente se trituyó con DCM y el sobrenadante se concentró *in vacuo* para dar 34 mg del compuesto del título como un sólido cristalino amarillo claro. 95% de pureza por CLAP. CLEM (M+H = 529). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 7.35 (dd, 1H);
25 7.29 (dd, 1H); 7.19 (d, 1H); 7.13 (m, 3H); 5.62 (m, 1H); 5.22 (m,

1H); 3.83 (s, 3H); 3.82 (s, 3H); 3.81 (s, 3H); 3.80 (s, 3H); 3.69 (bd, 2H); 3.14 (m, 2H); 3.00 (m, 2H); 2.63 (d, 3H); 1.58 (m, 3H).

Ejemplo 76: 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-piperazinona

5 A una suspensión de N,N'-etan-1,2-diilbis(3,4-dimetoxibencensulfonamida) (4.93 g, 10.72 mmol) en 150 mL de acetonitrilo, se agregaron carbonato de potasio (4.4 g, 32.16 mmol) y cloruro de cloroacetilo (0.896 mL, 11.25 mmol). Después de agitar durante 30 minutos se agregaron carbonato
10 de potasio adicional (15 g, 108.5 mmol) y cloruro de cloroacetilo (1.71 mL, 21.44 mmol). La suspensión se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se extrajeron por filtración y el filtrado se concentró bajo vacío hasta un aceite. El aceite se redisolvió en DCM se lavó con
15 NaOH 1N (2 x 100 mL) y HCl 1N (2 x 100 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sólidos. Los sólidos se trituraron con metanol, se recolectaron y se secaron bajo vacío. CLEM (M+H = 501.2). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 7.46 (1 H, dd), 7.34 (1 H, dd), 7.30 (1 H, d), 7.12 (1 H, d), 7.11 (1 H, d),
20 7.09 (1 H, d), 3.84 (9 H, m), 3.77 (7 H, m), 3.41 (2 H, t).

Ejemplo 77: N-((3R)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida

A una solución de diclorhidrato de (3R)-3-pirrolidinamina (280 mg, 1.76 mmol) y trietilamina (1.10 mL, 7.92 mmol) en 15
25 mL de DCM se agregó cloruro de 3,4-

bis(metiloxi)bencensulfonilo (811 mg, 3.43 mmol). Después de agitar durante 1.5 horas se diluyó la solución de reacción con HCl 1N. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró *in vacuo*. El producto deseado se produjo
5 como una espuma (560 mg, 65% de rendimiento). CLEM (M+H = 487.2). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 7.73 (1 H, d), 7.30 (1 H, dd), 7.28 (1 H, dd), 7.23 (1 H, d), 7.10-7.14 (2 H, m), 7.08 (1 H, d), 3.83 (3 H, s), 3.81 (3 H, s), 3.80 (3 H, s), 3.77 (3 H, s), 3.36 (1 H, p), 3.12-3.20 (2 H, m), 3.01-3.10 (1 H, m), 1.70 (1 H, m),
10 1.49 (1 H, m).

Ejemplo 78: 1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilsulfonil)piperazina

Este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 1, excepto que cloruro de 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-
15 6-sulfonilo se sustituyó por cloruro de 3-fluoro-4-(metiloxi)bencensulfonilo.

Ejemplo 79: cis-1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-dimetilpiperazina

Este compuesto se preparó como se describió en el
20 Ejemplo 32, excepto que cloruro de 3,4-dimetiloxibencensulfonilo se sustituyó por cloruro de 3-fluoro-4-(metiloxi)bencensulfonilo, y que la etapa final se hizo en un recipiente de vidrio individual en lugar del Sistema de Robbins Flex-Chem.

25 **Ejemplo 80:** 1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-({4-

(metiloxi)-3-[(trifluorometil)oxi]fenil)sulfonyl)piperazina

Este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 30, excepto que 1-[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonyl]piperazina se sustituyó por 1-[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonyl]hexahidro-1H-1,4-diazepina.

Ejemplo 81: N-{2-[[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonyl](ciclopropil)amino]etil}-N-metil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida

Una suspensión de N-[2-[[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonyl]amino]etil]-N-ciclopropil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida: (40 mg, 0.08 mmol), yodometano (10 uL, 0.16 mmol) y carbonato de potasio (110 mg, 0.8 mmol) en 2 mL de acetonitrilo se calentó a 150°C durante 10 minutos en un recipiente sellado utilizando un microondas Emrys Optimizer de Personal Chemistry. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente y se extrajeron por filtración cualesquiera sólidos. El filtrado se purificó por cromatografía instantánea de gel de sílice utilizando 50% de EtOAc/DCM. El producto deseado se produjo como un aceite (38 mg, 93% de rendimiento). CLEM (M+H = 515.0). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 7.38 (1 H, dd), 7.30 (1 H, dd), 7.21 (1 H, d), 7.15 (1 H, d), 7.13 (2 H, m), 3.83 (3 H, s), 3.81 (3 H, s), 3.23 (2 H, t), 3.06 (2 H, t), 2.66 (3 H, s), 2.06 (1 H, m), 0.75 (2 H, m), 0.66 (2 H, m).

Ejemplo 82: N-{2-[[[3,4-

bis(metiloxi)fenil]sulfonil}(ciclopropil)amino]etil}-N-(1-metiletil)-
3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida

Una suspensión de N-[2-([3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil)amino]etil]-N-ciclopropil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida (26 mg, 0.052 mmol), 2-yodopropano (6.2 uL, 0.10 mmol) y carbonato de potasio (72 mg, 0.52 mmol) en 2 mL de acetonitrilo se calentó a reflujo en un recipiente sellado durante 18 horas. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente y se extrajeron por filtración cualesquiera sólidos. El filtrado se purificó por cromatografía instantánea de gel de sílice utilizando 30% de EtOAc/DCM. El producto deseado se produjo como un aceite (19.7 mg, 72% de rendimiento). CLEM (M+H = 543.2). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 7.39 (1 H, dd), 7.35 (1 H, dd), 7.24 (1 H, d), 7.21 (1 H, d), 7.19 (1 H, d), 7.11 (1 H, d), 3.99 (1 H, m), 3.85 (3 H, s), 3.82 (3 H, s), 3.81 (3 H, s), 3.79 (3 H, s), 3.23 (2 H, m), 3.13 (2 H, m), 2.16 (1 H, m), 0.91 (6 H, d), 0.78 (2 H, m), 0.71 (2 H, m).

Ejemplo 83: N-{2-([3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil)(ciclopropil)amino]etil}-N-etil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida

Una suspensión de N-[2-([3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil)amino]etil]-N-ciclopropil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida (26 mg, 0.052 mmol), yodoetano (5.0 uL, 0.10 mmol) y carbonato de potasio (72 mg, 0.52 mmol) en 2 mL de acetonitrilo se calentó a reflujo en un recipiente

sellado durante 18 horas. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente y se extrajeron por filtración cualesquiera sólidos. El filtrado se purificó por cromatografía instantánea de gel de sílice utilizando 30% de EtOAc/DCM. El producto
5 deseado se produjo como un aceite (20.0 mg, 74% de rendimiento). CLEM (M+H = 529.2). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 7.37 (1 H, dd), 7.33 (1 H, dd), 7.21 (1 H, d), 7.18 (1 H, d), 7.16 (1 H, d), 7.12 (1 H, d), 3.84 (3 H, s), 3.83 (3 H, s), 3.81 (3 H, s), 3.80 (3 H, s), 3.17 (4 H, m), 3.13 (2 H, q), 2.08 (1
10 H, m), 1.02 (3 H, t), 0.75 (2 H, m), 0.68 (2 H, m).

Ejemplo 84: 4-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetil-1-{{[3-(metiloxi)fenil]sulfonil}}piperazina

Este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 36 excepto que cloruro de 3-(metiloxi)bencensulfonilo
15 se sustituyó por cloruro de 4-(metiloxi)-3-[(trifluorometil)oxi]bencensulfonilo.

Ejemplo 85: N-(1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}}hexahidro-1H-azepin-3-il)-N-metil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida

En un frasco pequeño de 8 mL, se combinó N-
20 metilhexahidro-1H-azepin-3-amina (80 umol) y cloruro de 3,4-bis(metiloxi)bencensulfonilo (57 mg) en 1000 uL de piridina. El frasco pequeño se selló y se agitó a 80°C durante el fin de semana. La mezcla de reacción se concentró luego *in vacuo*, se disolvió en DMSO, y se purificó utilizando CLAP de fase inversa
25 para producir el producto final.

Ejemplo 86: N-(1-{[3,4-bis(metiloxy)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-N-metil-3,4-bis(metiloxy)bencensulfonamida

Este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 85 excepto que N-metil-3-pirrolidinamina se sustituyó por N-metilhexahidro-1H-azepin-3-amina.

Ejemplo 87: N-(1-{[3,4-bis(metiloxy)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-N-etil-3,4-bis(metiloxy)bencensulfonamida

Este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 85 excepto que N-etil-3-pirrolidinamina se sustituyó por N-metilhexahidro-1H-azepin-3-amina.

Ejemplo 88: N,N'-1-2-etandiilbis[N-etil-3,4-bis(metiloxy)bencensulfonamida

Este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 85 excepto que N,N'-dietil-1,2-etandiamina se sustituyó por N-metilhexahidro-1H-azepin-3-amina.

Ejemplo 89: 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxy)fenil]sulfonil}-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina

Este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 85 excepto que 1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina se sustituyó por N-metilhexahidro-1H-azepin-3-amina.

Ejemplo 90: N-((3S)-1-{[3,4-bis(metiloxy)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-N-metil-3,4-bis(metiloxy)bencensulfonamida

Este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 81 excepto que yodometano se sustituyó por 1-yodopropano. CLEM (M+H = 501.2). RMN ¹H (DMSO-d₆,

400MHz) δ : 7.29 (1 H, dd), 7.27 (1 H, dd), 7.13 (4 H, m), 4.29 (1 H, m), 3.84 (3 H, s), 3.83 (3 H, s), 3.80 (3 H, s), 3.78 (3 H, s), 3.23 (1 H, m), 3.05 (1 H, m), 2.89 (1 H, m), 2.81 (1 H, m), 2.52 (3 H, s), 1.71 (1 H, m), 1.56 (1 H, m).

5 **Ejemplo 91:** N-((3R)-1-{[3,4-bis(metiloxy)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-N-metil-3,4-bis(metiloxy)bencensulfonamida

Este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 85 excepto que (3R)-N-metil-3-pirrolidinamina se sustituyó por N-metilhexahidro-1H-azepin-3-amina.

10 **Ejemplo 92:** (1S,4S)-2,5-bis{[3,4-bis(metiloxy)fenil]sulfonil}-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano

Este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 85 excepto que (1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano se sustituyó por N-metilhexahidro-1H-azepin-3-amina.

15 **Ejemplo 93:** N-(1-{[3,4-bis(metiloxy)fenil]sulfonil}-3-piperidinil)-N-etil-3,4-bis(metiloxy)bencensulfonamida

a) Preparación de N-(1-{[3,4-bis(metiloxy)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-3,4-bis(metiloxy)bencensulfonamida: Una solución de diclorhidrato de 3-aminopiperidina (268 mg, 1.55 mmol),
20 cloruro de 3,4-bis(metil)oxibencensulfonilo (752 mg, 3.17 mmol) y DIEA (1.13 mL, 6.51 mmol) en 25 mL de DCM se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se lavó con HCl 1N seguido por solución de bicarbonato saturado. Los productos orgánicos se separaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se
25 filtraron y se concentraron *in vacuo*. El producto deseado se

produjo como sólidos blancos (470 mg, 61% de rendimiento).
 CLEM (M+H = 486.9, M-H = 485.2). RMN ^1H (DMSO- d_6 ,
 400MHz) δ : 7.66 (1 H, d), 7.36 (1 H, dd), 7.31 (1 H, d), 7.17 (1
 H, dd), 7.11 (2 H, m), 7.02 (1 H, d), 3.83 (6 H, s), 3.79 (3 H, s),
 5 3.30 (2 H, m), 3.00 (1 H, m), 2.24 (1 H, m), 2.03 (1 H, m), 1.62
 (1 H, m), 1.46 (1 H, m), 1.31 (1 H, m), 1.01 (1 H, m).

b) Preparación de N-(1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-
 piperidinil)-N-etil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida: A una
 solución de N-(1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-piperidinil)-
 10 3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida (50 mg, 0.1 mmol) y 1-
 yodoetano (120 μL , 1.5 mmol) en 1 mL de acetonitrilo se agregó
 carbonato de potasio sólido (69 mg, 0.5 mmol). La suspensión
 se calentó a 70°C durante 15 horas, se enfrió a temperatura
 ambiente y se extrajo por filtrado los sólidos. El filtrado se
 15 sometió a purificación por CLAP de fase inversa. El producto
 deseado se produjo como un aceite (15 mg, 28% de
 rendimiento). CLEM (M+H = 529.2). RMN ^1H (DMSO- d_6 ,
 400MHz) δ : 7.37 (1 H, dd), 7.24 (1 H, dd), 7.20 (1 H, d), 7.14 (1
 H, d), 7.09 (1 H, d), 7.07 (1 H, d), 3.82 (6 H, s), 3.80 (3 H, s),
 20 3.78 (3 H, s), 3.70 (1 H, m), 3.52 (1 H, m), 3.44 (1 H, m), 3.11
 (2 H, m), 2.24 (1 H, m), 2.12 (1 H, m), 1.64 (1 H, m), 1.28-1.47
 (3 H, m), 1.04 (3 H, t).

Ejemplo 94: N-(((2S)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-
 pirrolidinil)metil)-N-metil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida

25 a) Preparación de N-(((2S)-1-{[3,4-

165

bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-pirrolidinil)metil]-3,4-

bis(metiloxi)bencensulfonamida: Una solución de N-[(2S)-2-pirrolidinilmetil]amina (50 mg; 0.50 mmol) en 2 mL de DCM se trató con DIEA (194 mg; 1.50 mmol) seguido por cloruro de 3,4-bis(metil)oxibencensulfonilo (236 mg, 1.00 mmol). La solución se selló bajo N₂ y se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La solución se diluyó a 10 mL con DCM y se lavó con NaHSO₄ 1M, agua, y NaHCO₃ acuoso, saturado. La fase orgánica se secó y se concentró *in vacuo* para dar 199 mg de N-[(2S)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-pirrolidinil)metil]-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida como un sólido amorfo. 99% de pureza por CLAP. CLEM (M+H = 501). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 7.65 (t, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 3.83 (bs, 6H), 3.80 (bs, 6H), 3.47 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.01 (m, 2H), 2.68 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.39 (m, 2H).

b) Preparación de N-[(2S)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-pirrolidinil)metil]-N-metil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida: Una solución de N-[(2S)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-pirrolidinil)metil]-3,4-bis(metiloxi)-bencensulfonamida (42 mg; 0.08 mmol) en 2 mL de CH₃CN se trató con K₂CO₃ (0.1 g; 0.7 mmol) seguido por yodometano (36 mg; 0.25 mmol). La mezcla se selló bajo N₂ y se calentó a 40°C durante la noche. La reacción se diluyó con DCM y se filtró a través de Celita. El filtrado se concentró *in*

vacuo, y la muestra se trituró con DCM. El sobrenadante se eliminó, se filtró, y se concentró *in vacuo* para dar 44 mg del compuesto del título como un sólido amorfo blanco. 100% de pureza por CLAP. CL/EM (M+H = 515). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 7.41 (dd, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 3.83 (m, 12H), 3.74 (m, 1H), 3.30 (sin resolver a partir de agua), 3.02 (m, 4H), 2.72 (s, 3H), 1.78 (m, 2H), 1.48 (m, 2H).

Ejemplo 95: N-(((2S)-1-[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil]-2-pirrolidinil)metil]-N-etil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida

Esta muestra se preparó como se describió en el Ejemplo 94b excepto que yodoetano se sustituyó por yodometano para dar 43 mg del compuesto del título como un sólido amarillo amorfo. 99% de pureza por CLAP. CL/EM (M+H = 529). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 7.42 (dd, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 3.84 (s, 6H), 3.83 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.06 (m, 3H), 1.78 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.01 (t, 3H).

Ejemplo 96: N-(((2S)-1-[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil]-2-pirrolidinil)metil]-3,4-bis(metiloxi)-N-propilbencensulfonamida

Esta muestra se preparó como se describió en el Ejemplo 94b excepto que yodo propano se sustituyó por yodometano para dar 44 mg del compuesto del título como un sólido amorfo. 99% de pureza por CLAP. CL/EM (M+H = 543). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 7.40 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.17

(m, 2H), 3.83 (m, 12H), 3.77 (m, 1H), 3.16 (dd, 1H), 3.05 (m, 3H), 2.92 (m, 1H), 1.78 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 0.79 (t, 3H).

Ejemplo 97: N-(((2R)-1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-pirrolidinil)metil]-N-metil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida

5 a) Preparación de N-(((2R)-1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-pirrolidinil)metil]-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida: Bajo condiciones anhidras y atmósfera de nitrógeno, una solución de D-prolinamida (515 mg; 4.51 mmol) en 10 mL de THF se enfrió a 0°C y se trató con 13.5
10 mL de hidruro de litio y aluminio 1.0 M en THF agregado en gotas. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos, luego se calentó a 75°C durante la noche. La suspensión resultante se enfrió en un baño con hielo y se templó por la adición en gotas de Na₂SO₄ acuoso, saturado. La mezcla templada se filtró y el
15 filtrado se concentró *in vacuo*. La muestra se absorbió en EtOAc y se secó con Na₂SO₄, luego se concentró *in vacuo* para dar un aceite ligeramente amarillo se absorbió en 10 mL de DCM y se trató con DIEA (2.36 mL, 13.5 mmol) seguido por cloruro de 3,4-bis(metiloxi)bencensulfonilo (2.14 g; 9.03 mmol). La mezcla se
20 coronó bajo nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se diluyó a 10 mL con DCM y se lavó con NaHSO₄ 1M, agua, y NaHCO₃ acuoso, saturado. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró *in vacuo* para dar el producto crudo el cual se purificó por cromatografía de
25 columna sobre gel de sílice con DCM y EtOAc para dar 1.085 g

de N-(((2R)-1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-pirrolidinil)metil}-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida como un sólido amorfo blanco. >99% de pureza por CLAP. 98.6% de pureza enantiomérica por SFC quiral. CL/EM (M+H = 501). RMN ¹H (DMSO-d6, 400MHz) δ: 7.65 (t, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 3.82 (m, 12H), 3.47 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.01 (m, 2H), 2.67 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.39 (m, 2H).

b) Preparación de N-(((2R)-1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-pirrolidinil)metil}-N-metil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida: Una solución de N-(((2R)-1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-pirrolidinil)metil}-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida (40 mg; 0.08 mmol) en 2 mL de CH₃CN se trató con carbonato de potasio (>50 mg; >0.36 mmol) seguido por yodometano (15 uL; 0.24 mmol). La mezcla se selló bajo N₂ y se calentó a 40°C durante la noche. La reacción se diluyó con DCM y se filtró a través de Celita. El filtrado se concentró *in vacuo*, y la muestra se trituró con DCM. El sobrenadante se eliminó, se filtró, y se concentró *in vacuo* para dar 43 mg del compuesto del título como un sólido amorfo blanco. >99% de pureza por CLAP. CL/EM (M+H = 515). RMN ¹H (DMSO-d6, 400MHz) δ: 7.39 (m, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.16 (m, 2H), 3.83 (m, 12H), 3.74 (m, 1H), 3.02 (m, 3H), 2.72 (s, 3H), 1.78 (m, 2H), 1.48 (m, 2H).

25 **Ejemplo 98:** N-(((2R)-1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-

pirrolidinil)metil]-N-etil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida

Esta muestra se preparó como se describió en el Ejemplo 97b excepto que yodoetano se sustituyó por yodometano para dar 48 mg del compuesto del título como un sólido amorfo.

5 >99% de pureza por CLAP. CL/EM (M+H = 529). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 7.42 (dd, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 3.84 (s, 6H), 3.83 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.06 (m, 3H), 1.78 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.01 (t, 3H).

10 **Ejemplo 99:** N-(((2R)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-pirrolidinil)metil]-3,4-bis(metiloxi)-N-propilbencensulfonamida

Esta muestra se preparó como se describió en el Ejemplo 97b excepto que 1-yodopropano se sustituyó por yodometano para dar 41 mg del compuesto del título como un sólido amorfo.

15 >99% de pureza por CLAP. CL/EM (M+H = 543). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 7.40 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.17 (m, 2H), 3.83 (m, 12H), 3.78 (m, 1H), 3.30 (señal sin resolver a partir de agua), 3.16 (m, 1H), 3.05 (m, 3H), 2.92 (m, 1H), 1.77 (m, 2H), 1.45 (m, 4H), 0.79 (t, 3H).

20 **Ejemplo 100:** N-(((2R)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-pirrolidinil)metil]-N-(1-metiletil)-3,4-bis(metiloxi)-N-propilbencensulfonamida

Esta muestra se preparó como se describió en el Ejemplo 97b excepto que 2-yodopropano se sustituyó por yodometano y

25 el producto se purificó por cromatografía de columna sobre gel

de sílice eluyendo con DCM y EtOAc para dar 32 mg del compuesto del título como un sólido cristalino amarillo. >99% de pureza por CLAP. CL/EM (M+H = 543). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 7.42 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.82 (m, 12H), 3.31 (señal sin resolver a partir de agua), 3.18 (m, 1H), 3.05 (m, 3H), 1.82 (m, 2H), 1.41 (m, 2H), 0.96 (d, 3H), 0.81 (d, 3H).

SECCIÓN BIOLÓGICA

AXOR109 Humano/U2OS/Ensayo

Una línea celular de osteosarcoma humano U2OS ha sido mostrada para expresar y acoplar receptor 7TM eficientemente y por lo tanto se seleccionan como la línea hospedante. Se utilizó un ensayo del gen reportero dirigido por MRECRE (elemento de respuesta múltiple/elemento de respuesta de cAMP) para un perfil del compuesto contra AXOR109. Los compuestos de la presente invención fueron probados en células recombinantes U2OS en un ensayo similar al único descrito más adelante.

Las células U2OS fueron creciendo en DMEM/F12 sin rojo fenol más 10% de FBS y 2 mM de L-Glutamina (Medio de Crecimiento Celular). Constructos reporteros de AXOR109 y MRECRE-Luciferasa BacMam fueron traducidos a células U2OS. En estas células recombinantes, los ácidos biliares inducidos por AXOR109 median la elevación de cAMP. De esta forma, se utilizó ácido litocólico como un control positivo.

166

Los compuestos probados fueron diluidos en serie (normalmente 3 veces) para producir curvas de respuesta de concentración de 11 puntos. En la post-transducción de 18 a 24 horas del virus, se incubaron las células con los compuestos probados a 37°C durante aproximadamente 5 horas. Después de la incubación, se midió la luminiscencia utilizando un equipo tal como un Sistema de Ensayo Steady-Glo® Luciferasa (Promega). Generalmente, son preferidos compuestos que presentan un pEC50 de ≥ 5.0 .

10 **Inhibición de TNF-alfa inducido por LPS en un Ensayo de Monocitos Humanos**

Se recolectó sangre completa de donadores en jeringas heparinizadas. Se aislaron PBMC's (células mononucleares de sangre periférica) a partir de sangre mediante centrifugación en tubos Accuspin System-Histopaque (Sigma). Los monocitos se aislaron de las PBMC's utilizando las microperlas de Miltenyi MACS CD14. Los monocitos fueron contados y colocados en placas de 96 pozos a una densidad de 40,000 células/pozo.

Compuestos de prueba fueron diluidos en PBS a una concentración de 10X y luego se agregaron a las células de manera que la concentración final fue de 1X. Las concentraciones de fármaco más altas utilizadas fueron de 30-50 μ M. Para las curvas de respuesta de dosis, la diluciones en el punto 8-10 1:2 que comienzan en la concentración más alta fueron hechas. La concentración final de DMSO fue no mayor de

167

0.5%.

Los compuestos se incubaron en los monocitos durante 1 hora. Se agregó LPS (Lipopolisacárido) a una concentración final de 1 ng/ml a todos los pozos excepto los controles sin
5 tratamiento. Las células fueron incubadas durante la noche a 37°C, 5% de CO₂. Al siguiente día, la placa se hizo girar a pellet las células y el sobrenadante se eliminó y se congeló a -70°C. Se utilizó un equipo ELISA TNFalfa humano (R&D Systems) para medir la cantidad de TNFalfa en el sobrenadante.
10 El sobrenadante se diluyó 1:8 en el amortiguador de dilución de ensayo. El ELISA se realizó de acuerdo con las instrucciones del equipo. La placa absorbencia de placa ELISA se leyó a 450 nm sobre un espectrofotómetro SpectraMax (Molecular Devices).

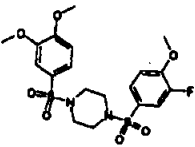
15 Una curva estándar de TNF-alfa se corrió en cada placa. Los valores de densidad ópticas para cada pozo fueron utilizados para retro-calcular un valor de TNF-alfa de la curva estándar. El por ciento de inhibición de TNF-alfa fue calculado al comparar el pozo del compuesto de prueba a pozos que no
20 reciben compuesto pero fueron estimulados por LPS (100% de estimulación de TNF-alfa). Generalmente, son preferidos compuestos que exhiben un pEC50 $\geq$ 5.0.

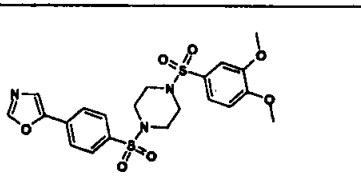
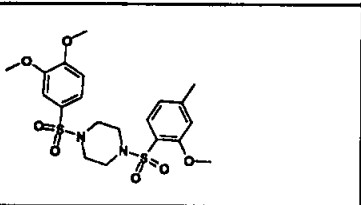
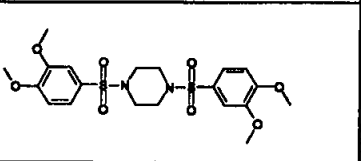
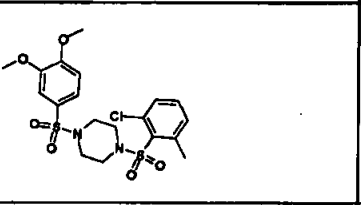
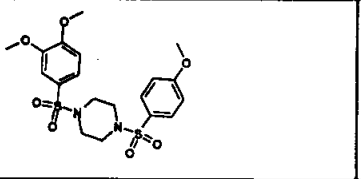
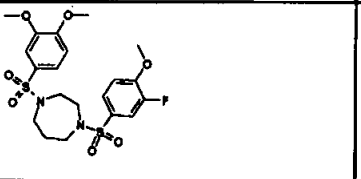
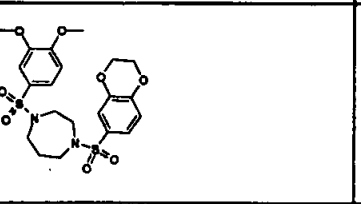
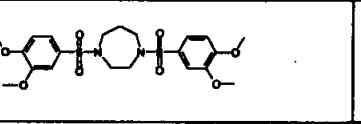
AXOR109 es un receptor acoplado a Gs y por lo tanto aumenta el cAMP intracelular que conduce a la dispersión de
25 melanosoma. Los compuestos de la presente invención fueron

caracterizados en un ensayo de malanofora como se describe
 en Jayawickreme CK, et al., *Current Protocols in Pharmacology*
 (2005) 12.9.1-12.9.16. Brevemente, las células de malanofora
 son transfectadas por electroporación con AXOR109 que
 5 expresa cDNA. Las células son luego colocadas en placas de
 fondo transparente de 384 pozos a células 8E3 por pozo en 50 μ l
 de un medio de fibroblasto acondicionado (CFM). Compuestos
 que son probados son diluidos en serie 3 veces en DMSO y
 además diluidos 1:100 con un amortiguador de ensayo de
 10 malanofora (MAB) + 10 nM de Melatonina para producir curvas
 de respuesta de concentración de 11 puntos. Después de 2
 horas de incubación con MAB + 1% de DMSO + 10 nM de
 Malatonina, se leyó la transmitancia inicial sobre un lector de
 placa Twister II/Spectramax. Los compuestos se agregaron
 15 luego a las células y se incubaron durante 1 hora, y se leyó la
 transmitancia final como antes. Los resultados son comparados
 para vehículo (MAB + 1% de DMSO + 10 nM de Melatonina) y a
 un control positivo (MAB + 1% de DMSO + 10 nM de Malatonina
 + 200 nM de alfa-MSH). Se calcularon los datos para cada pozo
 20 como sigue: $1 - (\text{Transmitancia-final} / \text{Transmitancia-inicial})$. El
 resultado de cada pozo se normalizó luego a alfa-MSH, el
 system max controla para los receptores acoplados Gs/Gq
 utilizando la siguiente ecuación: $(\text{ObjX-Control1}) / (\text{Control2} - \text{Control1}) * 100$. El por ciento de system max se utiliza para
 25 generar el pEC50 utilizando la ecuación: $y = ((V_{\text{max}} * x^n) /$

(Kⁿ+xⁿ)) + Y2. Valores Z-prima aceptables deben ser >0.4. Los compuestos de la presente invención tienen un pEC50 ≥ 5.0 en el ensayo descrito anteriormente. El pEC50 y %max para los compuestos de la presente invención se resumen en las 5 columnas 4 y 5 de la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1

Ejemplo No.	Estructura	(M+H)	pEC ₅₀	% Max [†]
1		475.2	++	**

	2		494.0	++	**
5	3		471.2	+	**
	4		487.2	+	**
10	5		475.2	+	***
	6		457.2	++	*
15	7		489.2	+	*
	8		499.2	+	**
20	9		501.2	++	**

121

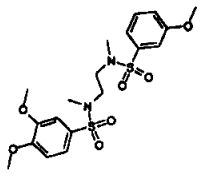
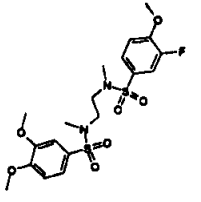
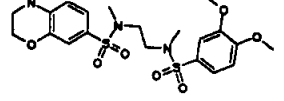
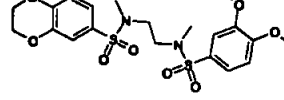
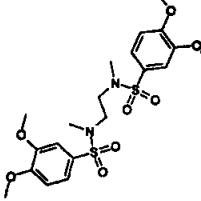
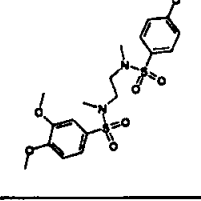
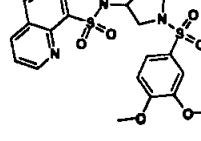
5

10

15

20

25

10		459.2	++	***
11		477.0	++	*
12		500.0	+	***
13		487.2	+	**
14		489.2	+++	**
15		459.2	++	***
16		478.2	+	**

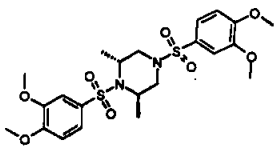
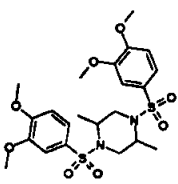
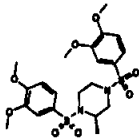
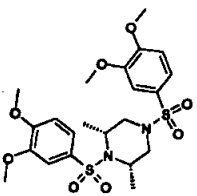
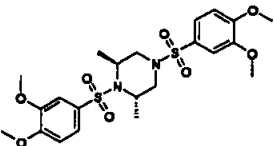
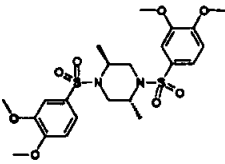
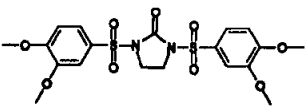
5

10

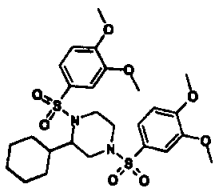
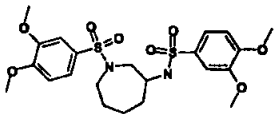
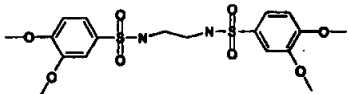
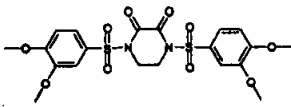
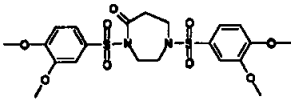
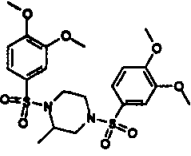
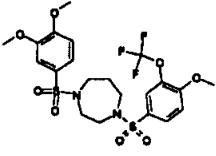
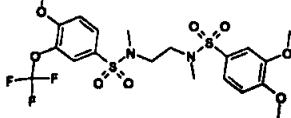
15

20

25

17		515.4	++	*
18		515.4	+++	**
19		501.2	+	***
20		515.4	+	**
21		515.4	++	**
22		515.1	+	**
23		487.2	+	*

173

5	24		569.4	+	**
	25		515.2	+	*
	26		461.2	+	***
10	27		515.2	+	**
	28		515.2	++	**
15	29		501.4	++	**
	30		555.4	+	***
20	31		543.4	++	*

25

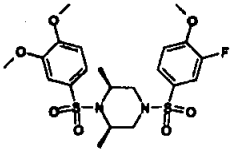
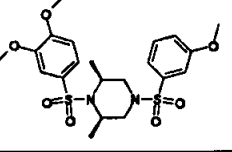
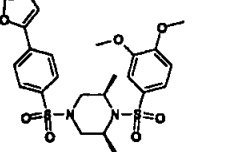
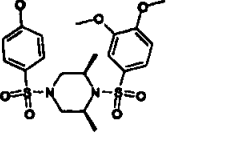
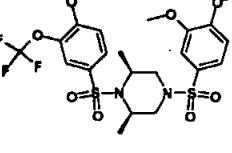
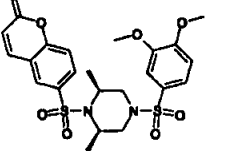
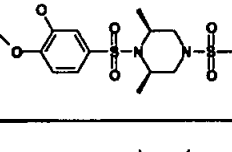
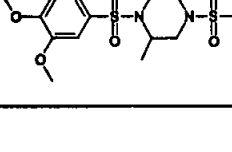
5

10

15

20

25

32		503.2	++	**
33		485.4	+	**
34		522.4	+	**
35		485.6	++	**
36		569.4	++	**
37		523.4	+	*
38		501.4	+	**
39		547	+	*

115

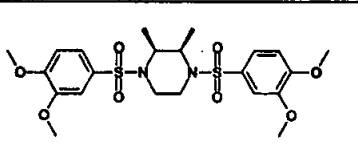
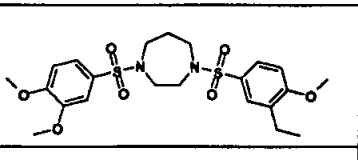
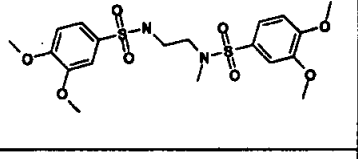
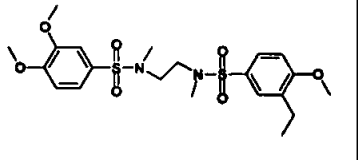
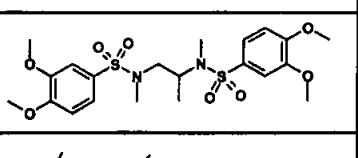
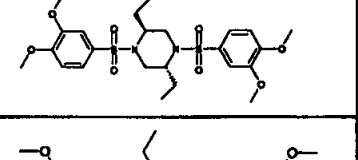
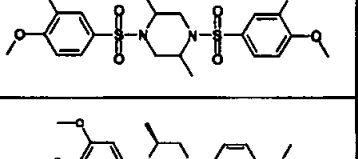
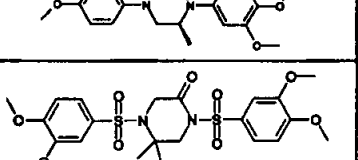
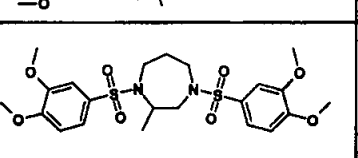
5

10

15

20

25

40		515	++	**
41		499	++	**
42		475	+	**
43		487	++	*
44		503	++	**
45		543	+	***
46		529	+	**
47		515	+++	**
48		529	+	***
49		515	+	**

126

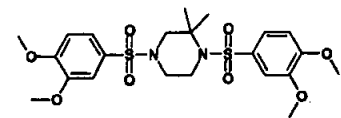
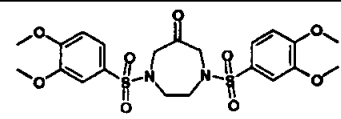
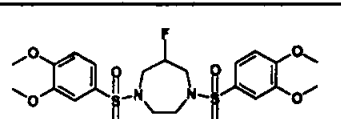
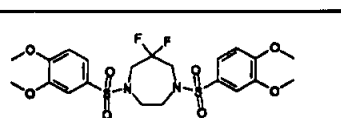
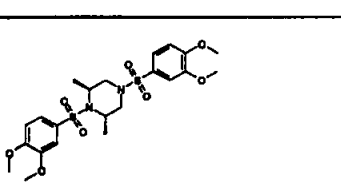
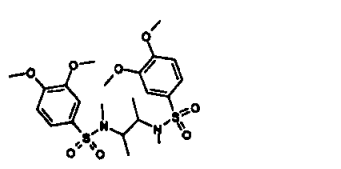
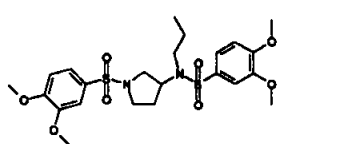
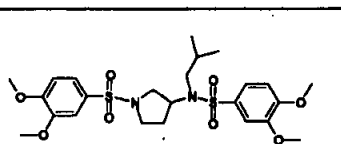
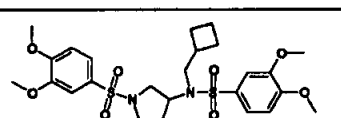
5

10

15

20

25

50		515	++	***
51		515	+	***
52		519	++	***
53		537	++	**
54		515	++	*
55		517	++	**
56		529.1	++	*
57		543.2	+	**
58		555.1	+	***

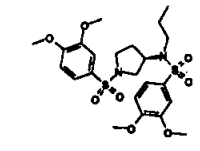
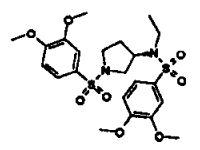
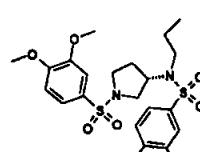
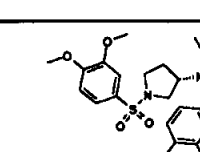
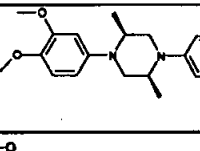
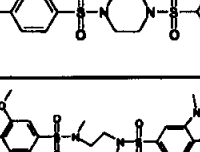
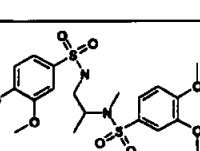
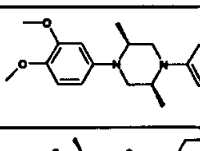
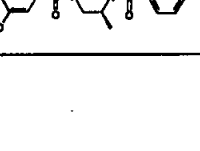
5

10

15

20

25

59		529	++	***
60		515.2	+++	***
61		529	+	***
62		515.2	+	***
63		579	+	***
64		485	++	***
65		513	+	**
66		489	+	**
67		503	++	***
68		513	++	***

178

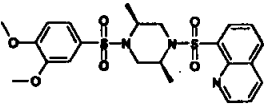
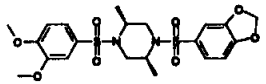
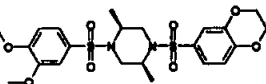
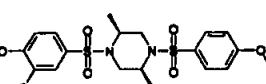
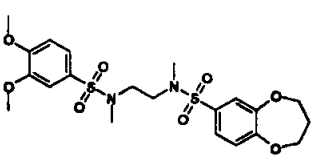
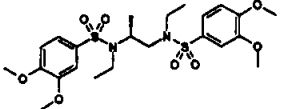
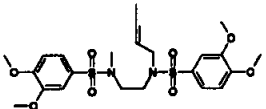
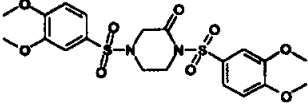
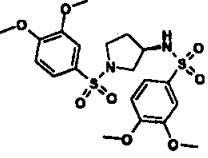
5

10

15

20

25

69		506	+	***
70		499	++	****
71		513	++	***
72		485	++	****
73		501	+	***
74		531	++	***
75		529	++	***
76		501	+	**
77		487	+	***

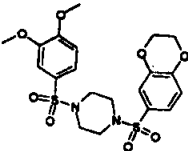
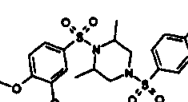
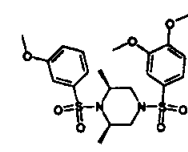
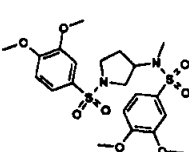
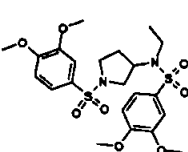
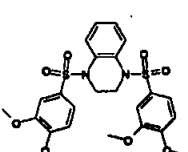
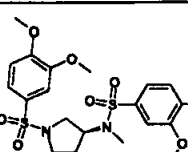
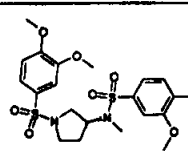
5

10

15

20

25

78		485	+	**
79		515	+++	****
80		485	+	**
81		501	++	*
82		515	++	**
83		535	++	**
84		501	+	**
85		501	++	**

180

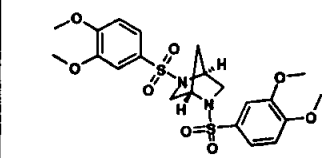
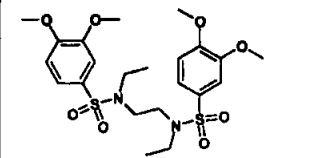
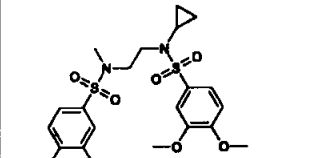
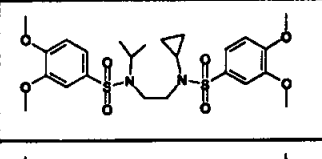
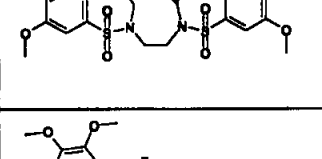
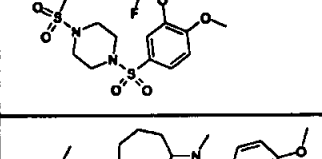
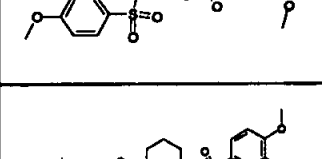
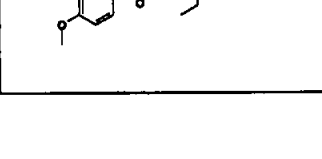
5

10

15

20

25

86		499	+	***
87		517	++	**
88		515	++	***
89		543	++	***
90		529	++	**
91		541	++	***
92		529	+	**
93		529	+	**

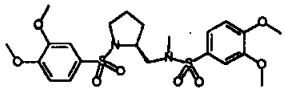
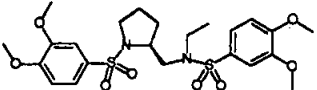
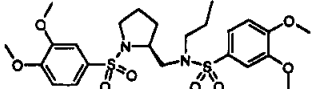
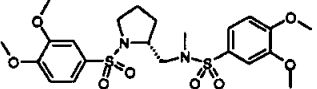
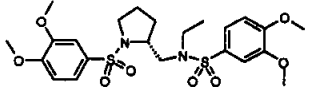
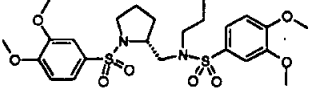
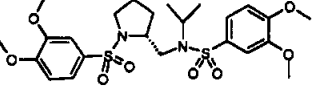
181

5

10

15

20

94		515	+	***
95		529	++	***
96		543	++	***
97		515	+++	***
98		529	+++	***
99		543	+++	***
100		543	++	****

* pEC50 a partir del ensayo de melanofora como se describió anteriormente. "+" = 5.0 a 5.9, "++" = 6.0 a 6.9, "+++" = 6.9.
↑ % de Max a partir del ensayo de melanofora como se describió anteriormente. "*" = 0% a 50%, "***" = 51% a 75%, "****" = 76% a 100%, "*****" = >100%.

25

Estudios In Vivo

Efecto de un compuesto representativo sobre la secreción de GLP-1 en ratas CD.

Doce ratas CD normales anestesiadas de diez semanas de edad (seis por grupo) se dosificaron con vehículo (0.5% de HPMC % 0.1% de Tween80) o 2.5 mg del Ejemplo 9 a través de una inyección intracolónica en el punto de tiempo 0 después que se recolectó una muestra de sangre control. Las muestras de sangre fueron recolectadas en 5, 15, 30 y 60 minutos después de la dosificación. El plasma activo, y plasmas de GLP-1 totales se midieron (equipos ELISA, LINCO), y se convirtieron los valores a % de controles. Los animales que recibieron el Ejemplo 9 demostraron un nivel superior de GLP-1 activo y total cuando se compararon con controles. Los resultados son listados en las Tablas 2a y 2b, representados gráficamente en las Figuras 1a y 1b, respectivamente.

Tabla 2a

Niveles de GLP-1 Activos de la Vena Portal (% de Controles)		
Tiempo (min.)	vehículo	Ejemplo 9
0	100.00	100.00
5	117.82	175.27
15	130.17	352.50
30	110.57	298.49
60	114.83	286.95

182

Tabla 2b

Niveles de GLP-1 Totales de la Vena Portal (% de Controles)		
Tiempo (min.)	vehículo	Ejemplo 9
0	100.00	100.00
5	114.44	182.84
15	120.09	308.38
30	114.21	263.34
60	107.73	246.00

Efecto de un compuesto representativo sobre la secreción de glucosa, insulina y GLP-1 en ratas GK.

10 Ocho ratas GK conscientes de una semana de edad (cuatro por grupo) fueron pretratadas con un inhibidor de DPPIV inmediatamente después del muestreo de sangre control a -40 minutos (flecha negra), y se dosificaron con vehículo (0.5% de HPMC / 0.1% de Tween80) o 5 mg/kg del Ejemplo 14 a través de

15 una inyección intracolónica en punto de tiempo -30 (flecha azul). La glucosa (1 g/kg) se dio oralmente en 0 minutos. Las muestras de sangre se recolectaron a -40, 0, 5, 15, 30, 60, 90 y 120 minutos después de la dosificación. Se midieron glucosa de sangre total, insulina en plasma, y GLP-1 activo (equipos

20 ELISA, LINCO). Los animales que recibieron el Ejemplo 14 demostraron un nivel superior de GLP-1 activo e insulina, con disposiciones de glucosa mejoradas, cuando se comparan con controles. Los resultados se listan en las Tablas 3a, 3b, y 3c, y se representan gráficamente en las Figuras 2a, 2b, y 2c,

25 respectivamente.

184

Tabla 3a

5

Cambios de glucosa		
Tiempo (min.)	vehículo	Ejemplo 14
-40	127.75	106.75
0	83.75	74.25
15	212.67	173.75
30	185.75	174.75
60	178.00	122.50
90	176.00	110.00
120	163.50	114.50

Tabla 3b

10

Cambios de insulina		
Tiempo (min.)	vehículo	Ejemplo 14
-40	100.58	85.82
0	94.43	68.06
15	367.41	366.79
30	180.24	289.23
60	164.06	152.33
90	140.28	146.47
120	131.61	158.31

15

Tabla 3c

20

Cambios de GLP-1		
Tiempo (min.)	vehículo	Ejemplo 14
-40	10.64	12.65
0	13.97	15.08
15	11.92	23.63
30	12.22	19.58
60	11.88	23.63
90	11.13	23.63
120	12.71	21.15

25

165

Efecto de un compuesto representativo sobre la prevención de hiperglicemia, niveles de insulina aumentados, y niveles de glucosa aumentados, después de la dosificación crónica en ratas GK

5 Un estudio crónico de dieciséis días en ratas GK
conscientes (5 animales por grupo) con dosificación
intracolónica del Ejemplo 9 (0.3 mg/kg, QD) mostró que no hubo
hiperglicemia desarrollada cuando se compara con ratas que
reciben vehículo (0.5% de HPMC / 0.1% de Tween80). Los
10 aumentos en insulina en el día 3 y el día 9 fueron observados
en el grupo vehículo antes de observar hiperglicemia, y estas
ratas también mostraron altos niveles de glucagón en el día 16.
Sin embargo, las ratas tratadas con el Ejemplo 9 mostraron
niveles de insulina normales y no aumentos en glucagones en
15 los puntos de tiempo equivalentes. Los resultados se listan en
las Tablas 4a y 4b, y se representan gráficamente en las
Figuras 3a y 3b, respectivamente.

Tabla 4a

20

Vehículo	Pre-dosis	SE	Día 3	SE	Día 9	SE	Día 16	SE
Insulina (pM)	275.52	62.65	383.84	49.88	313.78	73.54	126.56	56.06
Glucosa (mg/dL)	112.20	5.36	126.60	7.61	145.00	14.86	316.50	39.08
Glucagón (pM)	30.84	4.97	24.23	3.18	18.86	2.73	61.83	9.91

25

186

Tabla 4b

5	Ejemplo 9	Pre-dosis	SE	Día 3	SE	Día 9	SE	Día 16	SE
	Insulina (pM)	269.67	35.50	223.24	28.15	240.29	19.00	108.09	27.38
	Glucosa (mg/dL)	107.17	5.06	144.20	6.96	131.00	7.70	169.00	37.45
	Glucagón (pM)	31.28	10.96	21.31	3.72	21.67	5.57	24.67	4.13

Efecto de un compuesto representativo sobre la tolerancia de glucosa en ratas GK.

En el mismo estudio crónico en ratas GK como en las
10 Tablas 4a y 4b, una prueba de tolerancia de glucosa intravenosa se realizó en los días 1, 3, 9, y 16. En el día 16, se ha desarrollado hiperglicemia en ratas que recibieron vehículo, pero no en las ratas tratadas con el Ejemplo 9. La excreción de glucosa durante la prueba de tolerancia de glucosa oral fue
15 menos en el grupo tratado comparado con el grupo vehículo. Estos resultados se listan en las Tablas 5a, 5b, 5c, y 5d, y se representan gráficamente en las Figuras 4a, 4b, 4c, y 4d, respectivamente.

Tabla 5a

20	Tiempo (min.)	Vehículo día 1 n = 5	SE	Ejemplo 9, 0.3 mg/kg día 1 n = 6	SE
	-20.00	112.20	5.36	107.17	5.06
25	0.00	110.80	8.66	103.67	5.55
	5.00	257.00	11.32	257.17	13.10
	15.00	215.00	15.97	195.67	7.89
	30.00	172.40	14.79	149.50	12.01
	60.00	148.80	30.93	126.83	15.66
	90.00	174.20	50.88	158.00	42.05
	120.00	190.20	70.75	173.50	61.84

187

Tabla 5b

5

Tiempo (min.)	Vehículo día 3 n = 5	SE	Ejemplo 9, 0.3 mg/kg día 3 n = 5	SE
-20.00	126.60	7.61	144.20	6.96
0.00	110.00	6.03	123.00	9.64
5.00	289.00	12.32	307.40	11.58
15.00	220.00	11.32	254.80	6.95
30.00	147.40	18.34	182.20	16.40
60.00	111.20	4.61	143.60	8.68
90.00	122.20	5.15	140.60	11.69
120.00	133.60	11.47	137.60	9.18

10

Tabla 5c

15

Tiempo (min.)	Vehículo día 9 n = 5	SE	Ejemplo 9, 0.3 mg/kg día 9 n = 5	SE
-20.00	145.00	14.86	131.00	7.70
0.00	127.20	9.89	129.00	9.65
5.00	273.60	26.64	278.80	12.98
15.00	221.20	20.92	252.40	13.83
30.00	158.80	24.59	154.80	10.56
60.00	119.75	17.09	116.20	8.78
90.00	109.50	8.90	115.00	9.15
120.00	84.67	8.74	88.60	7.62

Tabla 5d

20

25

Tiempo (min.)	Vehículo día 16 n = 4	SE	Ejemplo 9, 0.3 mg/kg día 16 n = 5	SE
-20.00	316.50	39.08	169.00	37.45
0.00	356.75	70.58	174.20	39.43
5.00	535.50	32.53	275.20	47.67
15.00	493.25	53.76	245.80	53.64
30.00	469.75	58.29	238.80	42.78
60.00	402.25	81.28	215.40	55.06
90.00	356.00	102.43	217.60	68.39
120.00	340.50	112.36	212.60	63.88

188

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto seleccionado de

- 1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{{[3-fluoro-4-(metiloxi)fenil]sulfonil}piperazina;
- 1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{{[4-(1,3-oxazol-5-il)fenil]sulfonil}piperazina;
- 1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{{[4-metil-2-(metiloxi)fenil]sulfonil}piperazina;
- 1,4-bis{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}piperazina;
- 1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{{[2-cloro-6-metilfenil]sulfonil}piperazina;
- 1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}piperazina;
- 1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{{[3-fluoro-4-(metiloxi)fenil]sulfonil}hexahidro-1H-1,4-diazepina;
- 1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)sulfonil}hexahidro-1H-1,4-diazepina;
- 1,4-bis{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}hexahidro-1H-1,4-diazepina;
- N-metil-N-[2-(metil{{[3-(metiloxi)fenil]sulfonil}amino)etil]-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;
- N-{2-[[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil](metil)amino)etil}-3-fluoro-N-metil-4-(metiloxi)bencensulfonamida;
- N-{2-[[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil](metil)amino)etil}-N,4-

189

dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-sulfonamida;

N-{2-[[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil](metil)amino)etil]-N-metil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-sulfonamida;

5 N,N'-1,2-etandiilbis[N-metil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida];

N-metil-N-[2-(metil{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}amino)etil]-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;

N-(1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-8-quinolinsulfonamida;

10 (2R,6R)-1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-dimetilpiperazina;

1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetilpiperazina;

15 (2S)-1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-metilpiperazina;

1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetilpiperazina;

(2S,6S)-1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-dimetilpiperazina;

20 trans-1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetilpiperazina;

1,3-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-imidazolidinona;

1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-ciclohexilpiperazina;

25 N-(1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}hexahidro-1H-azepin-

3-il)-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;

N-[2-({[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}amino)etil]-3-metil-4-(metiloxi)bencensulfonamida;

1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,3-piperazindiona;

5 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,3-piperazindiona;

1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-metilpiperazina;

1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-({4-(metiloxi)-3-[(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil)hexahidro-1H-1,4-diazepina;

N-metil-N-{2-[metil({4-(metiloxi)-3-[(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil)amino]etil}-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;

1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{{[3-fluoro-4-(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetilpiperazina;

15 1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetil-4-{{[3-(metiloxi)fenil]sulfonil}piperazina;

1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetil-4-{{[4-(1,3-oxazol-5-il)fenil]sulfonil}piperazina;

1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetil-4-{{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}piperazina;

20 4-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetil-1-{{[4-(metiloxi)-3-[(trifluorometil)oxi]fenil]sulfonil}piperazina;

6-{{[4-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetil-1-piperazinil}sulfonil]-2H-cromen-2-ona;

25 5-{{[4-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetil-1-piperazinil}sulfonil]-2-(metiloxi)fenol;

1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,3,5-
trimetilpiperazina;

1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,3-
dimetilpiperazina;

5 1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{[3-etil-4-
(metiloxi)fenil]sulfonil}hexahidro-1H-1,4-diazepina;

N-[2-({[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}amino)etil]-N-metil-
3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;

N-{2-[({[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}(metil)amino)etil]-N-
10 metil-3-etil-4-(metiloxi)bencensulfonamida;

N,N'-1,2-propandiilbis[N-metil-3,4-
bis(metiloxi)bencensulfonamida];

(2R,5S)-1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-
dietilpiperazina;

15 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-etil-5-
metilpiperazina;

(2S,5S)-1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-
dimetilpiperazina;

1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-5,5-dimetil-2-
20 piperazinona;

1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-metilhexahidro-
1H-1,4-diazepina;

1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,2-
dimetilpiperazina;

25 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}hexahidro-6H-1,4-

- diazepin-6-ona;
 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-6-fluorohexahidro-
 1H-1,4-diazepina;
 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-6,6-
 5 difluorohexahidro-1H-1,4-diazepina;
 (2R,6S)-1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-
 dimetilpiperazina;
 N,N'-2,3-butandiilbis[N-metil-3,4-
 bis(metiloxi)bencensulfonamida;
 10 N-(1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-3,4-
 bis(metiloxi)-N-propilbencensulfonamida;
 N-(1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-3,4-
 bis(metiloxi)-N-(2-metilpropil)bencensulfonamida;
 N-(1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-N-
 15 (ciclobutilmetil)-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;
 N-((3R)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-
 3,4-bis(metiloxi)-N-propilbencensulfonamida;
 N-((3R)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-N-
 etil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;
 20 N-((3S)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-
 3,4-bis(metiloxi)-N-propilbencensulfonamida;
 N-((3S)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-N-
 etil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;
 4-(((2S,5S)-4-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetil-1-
 25 piperazinil)sulfonil]-2-(metiloxi)fenil-metansulfonato;

1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{{[3-etil-4-(metiloxi)fenil]sulfonil}}piperazina;

N-{2-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}(metil)amino}etil}-N-1,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-sulfonamida;

5 N-[2-({[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}amino)-1-metiletil]-N-metil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;

(2S,5S)-1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{{[3-fluoro-4-(metiloxi)fenil]sulfonil}}-2,5-dimetilpiperazina;

10 (2S,5S)-1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{{[3-etil-4-(metiloxi)fenil]sulfonil}}-2,5-dimetilpiperazina;

8-(((2S,5S)-4-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}}-2,5-dimetil-1-piperazinil)sulfonil]quinolina;

(2S,5S)-1-(1,3-benzodioxol-5-ilsulfonil)-4-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}}-2,5-dimetilpiperazina;

15 (2S,5S)-1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilsulfonil)}-2,5-dimetilpiperazina;

(2S,5S)-1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}}-2,5-dimetil-4-{{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}}piperazina;

20 N-{2-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}(metil)amino}etil}-N-metil-3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-sulfonamida;

N,N'-(2S)-1,2-propandiilbis[N-etil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida];

N-{2-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}(2-buten-1-il)amino}etil}-N-metil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;

25 o una sal o solvato de los mismos.

2. Un método para tratar condiciones o trastornos en un mamífero, caracterizado porque la condición o trastorno es afectado por AXOR 109, que comprende administrar una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 5 1.

3. Un método para tratar condiciones o trastornos en un mamífero, caracterizado porque la condición o trastorno es afectado por GLP-1, que comprende administrar una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 10 1.

4. El método de conformidad con la reivindicación 2 ó 3, caracterizado porque la condición o trastorno es uno o más de diabetes tipo I, diabetes tipo II, obesidad, control del apetito, saciedad, intolerancia a la glucosa, resistencia a insulina, 15 síndrome metabólico, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, aterosclerosis, inflamación, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer, trastornos por estrés, y condiciones cerebrovasculares.

5. El método de conformidad con la reivindicación 2 ó 3, 20 caracterizado porque la condición o trastorno es uno o más de diabetes tipo I, diabetes tipo II, intolerancia a la glucosa, resistencia a insulina, y síndrome metabólico.

6. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, caracterizado porque el administrar es 25 por un sistema de suministro de fármaco dirigido.

7. El método de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque el sistema de suministro de fármaco dirigido es un sistema de suministro de fármaco dirigido al colon.

5 8. Uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de condiciones o trastornos afectados por AXOR 109, en donde el compuesto se selecciona de:

- 1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{{[3-fluoro-4-
10 (metiloxi)fenil]sulfonil}piperazina;
1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{{[4-(1,3-oxazol-5-il)fenil]sulfonil}piperazina;
1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{{[4-metil-2-(metiloxi)fenil]sulfonil}piperazina;
15 1,4-bis{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}piperazina;
1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{{[2-cloro-6-metilfenil]sulfonil}piperazina;
1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}piperazina;
20 1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{{[3-fluoro-4-(metiloxi)fenil]sulfonil}hexahidro-1H-1,4-diazepina;
1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilsulfonil)hexahidro-1H-1,4-diazepina;
1,4-bis{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}hexahidro-1H-1,4-
25 diazepina;

N-metil-N-[2-(metil{[3-(metiloxi)fenil]sulfonil}amino)etil]-
3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;

N-{2-[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil](metil)amino)etil}-3-
fluoro-N-metil-4-(metiloxi)bencensulfonamida;

5 N-{2-[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil](metil)amino)etil}-N,4-
dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-sulfonamida;

N-{2-[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil](metil)amino)etil}-N-
metil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-sulfonamida;

N,N'-1,2-etandiilbis[N-metil-3,4-
10 bis(metiloxi)bencensulfonamida];

N-metil-N-[2-(metil{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}amino)etil]-
3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;

N-(1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-8-
quinolinsulfonamida;

15 (2R,6R)-1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-
dimetilpiperazina;

1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-
dimetilpiperazina;

(2S)-1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-
20 metilpiperazina;

1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-
dimetilpiperazina;

(2S,6S)-1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-
dimetilpiperazina;

25 trans-1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-

dimetilpiperazina;

1,3-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-imidazolidinona;

1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-

ciclohexilpiperazina;

5 N-(1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}hexahidro-1H-azepin-3-il)-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;

N-[2-({[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}amino)etil]-3-metil-4-(metiloxi)bencensulfonamida;

1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,3-piperazindiona;

10 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,3-piperazindiona;

1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-metilpiperazina;

1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-({4-(metiloxi)-3-[(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil)hexahidro-1H-1,4-diazepina;

N-metil-N-{2-[metil({4-(metiloxi)-3-

15 [(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil)amino]etil}-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;

1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{{3-fluoro-4-(metiloxi)fenil}sulfonil}-2,6-cis-dimetilpiperazina;

20 1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetil-4-{{3-(metiloxi)fenil}sulfonil}piperazina;

1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetil-4-{{4-(1,3-oxazol-5-il)fenil}sulfonil}piperazina;

1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetil-4-{{4-(metiloxi)fenil}sulfonil}piperazina;

25 4-{{3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetil-1-({4-

- (metiloxi)-3-[(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil)piperazina;
- 6-[(4-{[3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil]-2,6-cis-dimetil-1-piperazinil}sulfonil]-2H-cromen-2-ona;
- 5-[(4-{[3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil]-2,6-cis-dimetil-1-piperazinil}sulfonil]-2-(metiloxi)fenol;
- 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil]-2,3,5-trimetilpiperazina;
- 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil]-2,3-dimetilpiperazina;
- 10 1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil]-4-{[3-etil-4-(metiloxi)fenil}sulfonil}hexahidro-1H-1,4-diazepina;
- N-[2-({[3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil}amino)etil]-N-metil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;
- N-{2-([3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil)(metil)amino}etil]-N-
- 15 metil-3-etil-4-(metiloxi)bencensulfonamida;
- N,N'-1,2-propandiilbis[N-metil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida];
- (2R,5S)-1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil]-2,5-dietilpiperazina;
- 20 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil]-2-etil-5-metilpiperazina;
- (2S,5S)-1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil]-2,5-dimetilpiperazina;
- 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil]-5,5-dimetil-2-
- 25 piperazinona;

- 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-metilhexahidro-
1H-1,4-diazepina;
- 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,2-
dimetilpiperazina;
- 5 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}hexahidro-6H-1,4-
diazepin-6-ona;
- 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-6-fluorohexahidro-
1H-1,4-diazepina;
- 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-6,6-
10 difluorohexahidro-1H-1,4-diazepina;
- (2R,6S)-1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-
dimetilpiperazina;
- N,N'-2,3-butandiilbis[N-metil-3,4-
bis(metiloxi)bencensulfonamida;
- 15 N-(1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-3,4-
bis(metiloxi)-N-propilbencensulfonamida;
- N-(1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-3,4-
bis(metiloxi)-N-(2-metilpropil)bencensulfonamida;
- N-(1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-N-
20 (ciclobutilmetil)-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;
- N-((3R)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-
3,4-bis(metiloxi)-N-propilbencensulfonamida;
- N-((3R)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-N-
etil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;
- 25 N-((3S)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-

3,4-bis(metiloxi)-N-propilbencensulfonamida;

N-((3S)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-N-etil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;

4-(((2S,5S)-4-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetil-1-piperazinil)sulfonil)-2-(metiloxi)fenil-metansulfonato;

1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{[3-etil-4-(metiloxi)fenil]sulfonil}piperazina;

N-{2-[[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil](metil)amino]etil}-N-1,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-sulfonamida;

N-[2-([[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil)amino)-1-metiletil]-N-metil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;

(2S,5S)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{[3-fluoro-4-(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetilpiperazina;

(2S,5S)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{[3-etil-4-(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetilpiperazina;

8-(((2S,5S)-4-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetil-1-piperazinil)sulfonil]quinolina;

(2S,5S)-1-(1,3-benzodioxol-5-ilsulfonil)-4-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetilpiperazina;

(2S,5S)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilsulfonil)-2,5-dimetilpiperazina;

(2S,5S)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetil-4-{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}piperazina;

N-{2-[[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil](metil)amino]etil}-N-metil-3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-sulfonamida;

N,N'-(2S)-1,2-propandiilbis[N-etil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida];

N-{2-[[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil](2-buten-1-il)amino]etil}-N-metil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;

5 o una sal o solvato de los mismos.

9. Uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de condiciones o trastornos afectados por GLP-1, en donde el compuesto se selecciona de:

10 1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{[3-fluoro-4-(metiloxi)fenil]sulfonil}piperazina;

1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{[4-(1,3-oxazol-5-il)fenil]sulfonil}piperazina;

15 1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{[4-metil-2-(metiloxi)fenil]sulfonil}piperazina;

1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}piperazina;

1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-[(2-cloro-6-metilfenil)sulfonil]piperazina;

20 1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}piperazina;

1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{[3-fluoro-4-(metiloxi)fenil]sulfonil}hexahidro-1H-1,4-diazepina;

1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilsulfonil)hexahidro-1H-1,4-diazepina;

25 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}hexahidro-1H-1,4-

diazepina;

N-metil-N-[2-(metil{[3-(metiloxi)fenil]sulfonil}amino)etil]-
3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;

5 N-{2-[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil](metil)amino)etil}-3-
fluoro-N-metil-4-(metiloxi)bencensulfonamida;

N-{2-[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil](metil)amino)etil}-N,4-
dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-sulfonamida;

N-{2-[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil](metil)amino)etil}-N-
metil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-sulfonamida;

10 N,N'-1,2-etandiilbis[N-metil-3,4-
bis(metiloxi)bencensulfonamida];

N-metil-N-[2-(metil{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}amino)etil]-
3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;

15 N-(1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-8-
quinolinsulfonamida;

(2R,6R)-1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-
dimetilpiperazina;

1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-
dimetilpiperazina;

20 (2S)-1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-
metilpiperazina;

1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-
dimetilpiperazina;

25 (2S,6S)-1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-
dimetilpiperazina;

- trans-1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetilpiperazina;
- 1,3-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-imidazolidinona;
- 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-
- 5 ciclohexilpiperazina;
- N-(1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}hexahidro-1H-azepin-3-il)-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;
- N-[2-({[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}amino)etil]-3-metil-4-(metiloxi)bencensulfonamida;
- 10 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,3-piperazindiona;
- 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,3-piperazindiona;
- 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-metilpiperazina;
- 1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-({4-(metiloxi)-3-[(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil)hexahidro-1H-1,4-diazepina;
- 15 N-metil-N-{2-[metil({4-(metiloxi)-3-[(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil)amino]etil}-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;
- 1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{[3-fluoro-4-(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetilpiperazina;
- 20 1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetil-4-{[3-(metiloxi)fenil]sulfonil}piperazina;
- 1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetil-4-{[4-(1,3-oxazol-5-il)fenil]sulfonil}piperazina;
- 1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetil-4-{[4-
- 25 (metiloxi)fenil]sulfonil}piperazina;

4-{{3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil}-2,6-cis-dimetil-1-({4-(metiloxi)-3-[(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil)piperazina;

6-[(4-{{3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil}-2,6-cis-dimetil-1-piperazinil)sulfonil]-2H-cromen-2-ona;

5 5-[(4-{{3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil}-2,6-cis-dimetil-1-piperazinil)sulfonil]-2-(metiloxi)fenol;

1,4-bis{{3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil}-2,3,5-trimetilpiperazina;

10 1,4-bis{{3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil}-2,3-dimetilpiperazina;

1-{{3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil}-4-{{3-etil-4-(metiloxi)fenil}sulfonil}hexahidro-1H-1,4-diazepina;

N-[2-({3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil)amino]etil]-N-metil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;

15 N-{2-[[3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil](metil)amino]etil}-N-metil-3-etil-4-(metiloxi)bencensulfonamida;

N,N'-1,2-propandiilbis[N-metil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida];

(2R,5S)-1,4-bis{{3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil}-2,5-dietilpiperazina;

1,4-bis{{3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil}-2-etil-5-metilpiperazina;

(2S,5S)-1,4-bis{{3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil}-2,5-dimetilpiperazina;

25 1,4-bis{{3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil}-5,5-dimetil-2-

piperazinona;

1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-metilhexahidro-
1H-1,4-diazepina;

1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,2-
5 dimetilpiperazina;

1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}hexahidro-6H-1,4-
diazepin-6-ona;

1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-6-fluorohexahidro-
1H-1,4-diazepina;

10 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-6,6-
difluorohexahidro-1H-1,4-diazepina;

(2R,6S)-1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-
dimetilpiperazina;

N,N'-2,3-butandiilbis[N-metil-3,4-
15 bis(metiloxi)bencensulfonamida;

N-(1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-3,4-
bis(metiloxi)-N-propilbencensulfonamida;

N-(1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-3,4-
bis(metiloxi)-N-(2-metilpropil)bencensulfonamida;

20 N-(1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-N-
(ciclobutilmetil)-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;

N-((3R)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-
3,4-bis(metiloxi)-N-propilbencensulfonamida;

N-((3R)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-N-
25 etil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;

- N-((3S)-1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil}-3,4-bis(metiloxi)-N-propilbencensulfonamida;
- N-((3S)-1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil}-N-etil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;
- 5 4-(((2S,5S)-4-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetil-1-piperazinil)sulfonil}-2-(metiloxi)fenil-metansulfonato;
- 1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{{[3-etil-4-(metiloxi)fenil]sulfonil}piperazina;
- N-{2-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}(metil)amino}etil}-N-10 1,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-sulfonamida;
- N-[2-({[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}amino)-1-metiletil]-N-metil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;
- (2S,5S)-1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{{[3-fluoro-4-(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetilpiperazina;
- 15 (2S,5S)-1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{{[3-etil-4-(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetilpiperazina;
- 8-(((2S,5S)-4-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetil-1-piperazinil)sulfonil]quinolina;
- (2S,5S)-1-(1,3-benzodioxol-5-ilsulfonil)-4-{{[3,4-20 bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetilpiperazina;
- (2S,5S)-1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilsulfonil)-2,5-dimetilpiperazina;
- (2S,5S)-1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetil-4-{{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}piperazina;
- 25 N-{2-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}(metil)amino}etil}-N-

metil-3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-sulfonamida;

N,N'-(2S)-1,2-propandiilbis[N-etil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida];

5 N-{2-[[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil](2-buten-1-il)amino]etil}-N-metil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;

o una sal o solvato de los mismos.

10 10. El uso de conformidad con la reivindicación 8 ó 9, en donde la condición o trastorno es una o más de diabetes tipo I, diabetes tipo II, obesidad, control del apetito, saciedad, intolerancia a la glucosa, resistencia a insulina, síndrome metabólico, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, aterosclerosis, inflamación, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer, trastornos por estrés, y condiciones cerebrovasculares.

15 11. El uso de conformidad con la reivindicación 8 ó 9, en donde la condición o trastorno es una o más de diabetes tipo I, diabetes tipo II, intolerancia a la glucosa, resistencia a insulina, y síndrome metabólico.

20 12. El uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, en donde el administrar es por un sistema de suministro de fármaco dirigido.

13. El uso de conformidad con la reivindicación 12, en donde el sistema de suministro de fármaco dirigido es un sistema de suministro de fármaco dirigido al colon.

25 14. Un compuesto para terapia de uso, caracterizado

porque el compuesto se selecciona de:

1-{{3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil}-4-{{3-fluoro-4-(metiloxi)fenil}sulfonil}piperazina;

1-{{3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil}-4-{{4-(1,3-oxazol-5-il)fenil}sulfonil}piperazina;

1-{{3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil}-4-{{4-metil-2-(metiloxi)fenil}sulfonil}piperazina;

1,4-bis{{3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil}piperazina;

1-{{3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil}-4-{{2-cloro-6-metilfenil}sulfonil}piperazina;

1-{{3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil}-4-{{4-(metiloxi)fenil}sulfonil}piperazina;

1-{{3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil}-4-{{3-fluoro-4-(metiloxi)fenil}sulfonil}hexahidro-1H-1,4-diazepina;

1-{{3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil}-4-{{2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il}sulfonil}hexahidro-1H-1,4-diazepina;

1,4-bis{{3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil}hexahidro-1H-1,4-diazepina;

N-metil-N-{{2-(metil{{3-(metiloxi)fenil}sulfonil}amino)etil}-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida};

N-{{2-{{3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil}(metil)amino)etil}-3-fluoro-N-metil-4-(metiloxi)bencensulfonamida;

N-{{2-{{3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil}(metil)amino)etil}-N,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-sulfonamida;

N-{{2-{{3,4-bis(metiloxi)fenil}sulfonil}(metil)amino)etil}-N-

- metil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-sulfonamida;
 N,N'-1,2-etandiilbis[N-metil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida];
 N-metil-N-[2-(metil{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}amino)etil]-
 5 3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;
 N-(1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-8-quinolinsulfonamida;
 (2R,6R)-1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-dimetilpiperazina;
 10 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetilpiperazina;
 (2S)-1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-metilpiperazina;
 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-
 15 dimetilpiperazina;
 (2S,6S)-1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-dimetilpiperazina;
 trans-1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetilpiperazina;
 20 1,3-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-imidazolidinona;
 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-ciclohexilpiperazina;
 N-(1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}hexahidro-1H-azepin-3-il)-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;
 25 N-[2-({[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}amino)etil]-3-metil-4-

- (metiloxi)bencensulfonamida;
- 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,3-piperazindiona;
- 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,3-piperazindiona;
- 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-metilpiperazina;
- 5 1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-({4-(metiloxi)-3-
[(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil)hexahidro-1H-1,4-diazepina;
- N-metil-N-{2-[metil({4-(metiloxi)-3-
[(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil)amino]etil}-3,4-
bis(metiloxi)bencensulfonamida;
- 10 1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{[3-fluoro-4-
(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetilpiperazina;
- 1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetil-4-{[3-
(metiloxi)fenil]sulfonil}piperazina;
- 1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetil-4-{[4-(1,3-
15 oxazol-5-il)fenil]sulfonil}piperazina;
- 1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetil-4-{[4-
(metiloxi)fenil]sulfonil}piperazina;
- 4-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetil-1-({4-
(metiloxi)-3-[(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil)piperazina;
- 20 6-[(4-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetil-1-
piperazinil)sulfonil]-2H-cromen-2-ona;
- 5-[(4-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetil-1-
piperazinil)sulfonil]-2-(metiloxi)fenol;
- 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,3,5-
25 trimetilpiperazina;

1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,3-
dimetilpiperazina;

1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{[3-etil-4-
(metiloxi)fenil]sulfonil}hexahidro-1H-1,4-diazepina;

5 N-[2-([3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil)amino]etil]-N-metil-
3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;

N-{2-([3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil)(metil)amino]etil}-N-
metil-3-etil-4-(metiloxi)bencensulfonamida;

N,N'-1,2-propandiilbis[N-metil-3,4-
10 bis(metiloxi)bencensulfonamida];

(2R,5S)-1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-
dietilpiperazina;

1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-etil-5-
metilpiperazina;

15 (2S,5S)-1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-
dimetilpiperazina;

1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-5,5-dimetil-2-
piperazinona;

1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-metilhexahidro-
20 1H-1,4-diazepina;

1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,2-
dimetilpiperazina;

1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}hexahidro-6H-1,4-
diazepin-6-ona;

25 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-6-fluorohexahidro-

- 1H-1,4-diazepina;
 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-6,6-
 difluorohexahidro-1H-1,4-diazepina;
 (2R,6S)-1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-
 5 dimetilpiperazina;
 N,N'-2,3-butandiilbis[N-metil-3,4-
 bis(metiloxi)bencensulfonamida;
 N-(1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-3,4-
 bis(metiloxi)-N-propilbencensulfonamida;
 10 N-(1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-3,4-
 bis(metiloxi)-N-(2-metilpropil)bencensulfonamida;
 N-(1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-N-
 (ciclobutilmetil)-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;
 N-((3R)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-
 15 3,4-bis(metiloxi)-N-propilbencensulfonamida;
 N-((3R)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-N-
 etil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;
 N-((3S)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-
 3,4-bis(metiloxi)-N-propilbencensulfonamida;
 20 N-((3S)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-N-
 etil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;
 4-(((2S,5S)-4-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetil-1-
 piperazinil)sulfonil)-2-(metiloxi)fenil-metansulfonato;
 1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{[3-etil-4-
 25 (metiloxi)fenil]sulfonil}piperazina;

N-{2-[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}(metil)amino]etil}-N-1,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-sulfonamida;

N-[2-([3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil)amino]-1-metiletil]-N-metil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;

5 (2S,5S)-1-[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil]-4-[[3-fluoro-4-(metiloxi)fenil]sulfonil]-2,5-dimetilpiperazina;

(2S,5S)-1-[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil]-4-[[3-etil-4-(metiloxi)fenil]sulfonil]-2,5-dimetilpiperazina;

8-(((2S,5S)-4-[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil]-2,5-dimetil-1-10 piperazinil)sulfonil]quinolina;

(2S,5S)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)sulfonil)-4-[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil]-2,5-dimetilpiperazina;

(2S,5S)-1-[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil]-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)sulfonil)-2,5-dimetilpiperazina;

15 (2S,5S)-1-[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil]-2,5-dimetil-4-[[4-(metiloxi)fenil]sulfonil]piperazina;

N-{2-[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}(metil)amino]etil}-N-metil-3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-sulfonamida;

N,N'-(2S)-1,2-propandiilbis[N-etil-3,4-20 bis(metiloxi)bencensulfonamida];

N-{2-[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}(2-buten-1-il)amino]etil}-N-metil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;

o una sal o solvato de los mismos.

15. Un compuesto, caracterizado porque se selecciona 25 de:

- 1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{{[3-fluoro-4-(metiloxi)fenil]sulfonil}piperazina;
- 1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{{[4-(1,3-oxazol-5-il)fenil]sulfonil}piperazina;
- 5 1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{{[4-metil-2-(metiloxi)fenil]sulfonil}piperazina;
- 1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{{[2-cloro-6-metilfenil]sulfonil}piperazina;
- 1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{{[4-
- 10 (metiloxi)fenil]sulfonil}piperazina;
- 1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{{[3-fluoro-4-(metiloxi)fenil]sulfonil}hexahidro-1H-1,4-diazepina;
- 1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{{[2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il]sulfonil}hexahidro-1H-1,4-diazepina;
- 15 1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{{[2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il]sulfonil}hexahidro-1H-1,4-diazepina;
- N-metil-N-[2-(metil{{[3-(metiloxi)fenil]sulfonil}amino)etil]-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;
- N-{{2-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}(metil)amino)etil}-3-
- 20 fluoro-N-metil-4-(metiloxi)bencensulfonamida;
- N-{{2-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}(metil)amino)etil}-N,4-dimetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-sulfonamida;
- N-{{2-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}(metil)amino)etil}-N-metil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-sulfonamida;
- 25 N,N'-1,2-etandiilbis[N-metil-3,4-

bis(metiloxi)bencensulfonamida];

N-metil-N-[2-(metil{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}amino)etil]-
3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;

5 N-(1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-8-
quinolinsulfonamida;

(2R,6R)-1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-
dimetilpiperazina;

1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-
dimetilpiperazina;

10 (2S)-1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-
metilpiperazina;

1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-
dimetilpiperazina;

(2S,6S)-1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-
15 dimetilpiperazina;

trans-1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-
dimetilpiperazina;

1,3-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-imidazolidinona;

1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-
20 ciclohexilpiperazina;

N-(1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}hexahidro-1H-azepin-
3-il)-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;

N-[2-({[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}amino)etil]-3-metil-4-
(metiloxi)bencensulfonamida;

25 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,3-piperazindiona;

216

- 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,3-piperazindiona;
 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2-metilpiperazina;
 1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-({4-(metiloxi)-3-
 [(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil)hexahidro-1H-1,4-diazepina;
 5 N-metil-N-{2-[metil({4-(metiloxi)-3-
 [(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil)amino]etil}-3,4-
 bis(metiloxi)bencensulfonamida;
 1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{[3-fluoro-4-
 (metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetilpiperazina;
 10 1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetil-4-{[3-
 (metiloxi)fenil]sulfonil}piperazina;
 1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetil-4-{[4-(1,3-
 oxazol-5-il)fenil]sulfonil}piperazina;
 1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetil-4-{[4-
 15 (metiloxi)fenil]sulfonil}piperazina;
 4-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetil-1-({4-
 (metiloxi)-3-[(trifluorometil)oxi]fenil}sulfonil)piperazina;
 6-[(4-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetil-1-
 piperazinil)sulfonil]-2H-cromen-2-ona;
 20 5-[(4-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetil-1-
 piperazinil)sulfonil]-2-(metiloxi)fenol;
 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,3,5-
 trimetilpiperazina;
 1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,3-
 25 dimetilpiperazina;

1-{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{{[3-etil-4-(metiloxi)fenil]sulfonil}}hexahidro-1H-1,4-diazepina;

N-[2-({[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}amino)etil]-N-metil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;

5 N-{2-[[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil](metil)amino]etil}-N-metil-3-etil-4-(metiloxi)bencensulfonamida;

N,N'-1,2-propandiilbis[N-metil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida];

(2R,5S)-1,4-bis{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}}-2,5-dietilpiperazina;

1,4-bis{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}}-2-etil-5-metilpiperazina;

(2S,5S)-1,4-bis{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}}-2,5-dimetilpiperazina;

15 1,4-bis{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}}-5,5-dimetil-2-piperazinona;

1,4-bis{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}}-2-metilhexahidro-1H-1,4-diazepina;

1,4-bis{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}}-2,2-dimetilpiperazina;

1,4-bis{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}}hexahidro-6H-1,4-diazepin-6-ona;

1,4-bis{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}}-6-fluorohexahidro-1H-1,4-diazepina;

25 1,4-bis{{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}}-6,6-

difluorohexahidro-1H-1,4-diazepina;

(2R,6S)-1,4-bis{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,6-dimetilpiperazina;

N,N'-2,3-butandiilbis[N-metil-3,4-

5 bis(metiloxi)bencensulfonamida;

N-(1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-3,4-bis(metiloxi)-N-propilbencensulfonamida;

N-(1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-3,4-bis(metiloxi)-N-(2-metilpropil)bencensulfonamida;

10 N-(1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-N-(ciclobutilmetil)-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;

N-((3R)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-3,4-bis(metiloxi)-N-propilbencensulfonamida;

15 N-((3R)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-N-etil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;

N-((3S)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-3,4-bis(metiloxi)-N-propilbencensulfonamida;

N-((3S)-1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-N-etil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;

20 4-(((2S,5S)-4-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetil-1-piperazinil)sulfonil]-2-(metiloxi)fenil-metansulfonato;

1-{[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{[3-etil-4-(metiloxi)fenil]sulfonil}piperazina;

25 N-{2-[[[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil](metil)amino]etil}-N-1,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-sulfonamida;

N-[2-({[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}amino)-1-metiletil]-N-metil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;

(2S,5S)-1-({[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{[3-fluoro-4-(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetilpiperazina;

5 (2S,5S)-1-({[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-{[3-etil-4-(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetilpiperazina;

8-(((2S,5S)-4-({[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetil-1-piperazinil)sulfonil]quinolina;

(2S,5S)-1-(1,3-benzodioxol-5-ilsulfonil)-4-({[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetilpiperazina;

(2S,5S)-1-({[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilsulfonil)-2,5-dimetilpiperazina;

(2S,5S)-1-({[3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetil-4-{[4-(metiloxi)fenil]sulfonil}piperazina;

15 N-{2-([3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil)(metil)amino]etil}-N-metil-3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-sulfonamida;

N,N'-(2S)-1,2-propandiilbis[N-etil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida];

N-{2-([3,4-bis(metiloxi)fenil]sulfonil)(2-buten-1-il)amino]etil}-N-metil-3,4-bis(metiloxi)bencensulfonamida;

o una sal o solvato de los mismos.

16. Un método para tratar condiciones o trastornos en un mamífero, caracterizado porque la condición o trastorno es afectado por AXOR 109, que comprende administrar un
25 compuesto de conformidad con la reivindicación 15.

17. Un método para tratar condiciones o trastornos en un mamífero, caracterizado porque la condición o trastorno es afectado por GLP-1, que comprende administrar un compuesto de conformidad con la reivindicación 15.

5 18. El método de conformidad con la reivindicación 16 ó 17, caracterizado porque la condición o trastorno es una o más de diabetes tipo I, diabetes tipo II, obesidad, control del apetito, saciedad, intolerancia a la glucosa, resistencia a insulina, síndrome metabólico, hiperlipidemia, 10 hipercolesterolemia, aterosclerosis, inflamación, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer, trastornos por estrés, y condiciones cerebrovasculares.

19. El método de conformidad con la reivindicación 16 ó 17, caracterizado porque la condición o trastorno es una o más 15 de diabetes tipo I, diabetes tipo II, intolerancia a la glucosa, resistencia a insulina, y síndrome metabólico.

20. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 19, caracterizado porque el administrar es por un sistema de suministro de fármaco dirigido.

20 21. El método de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado porque el sistema de suministro de fármaco dirigido es un sistema de suministro de fármaco dirigido al colon.

FIG. 1a

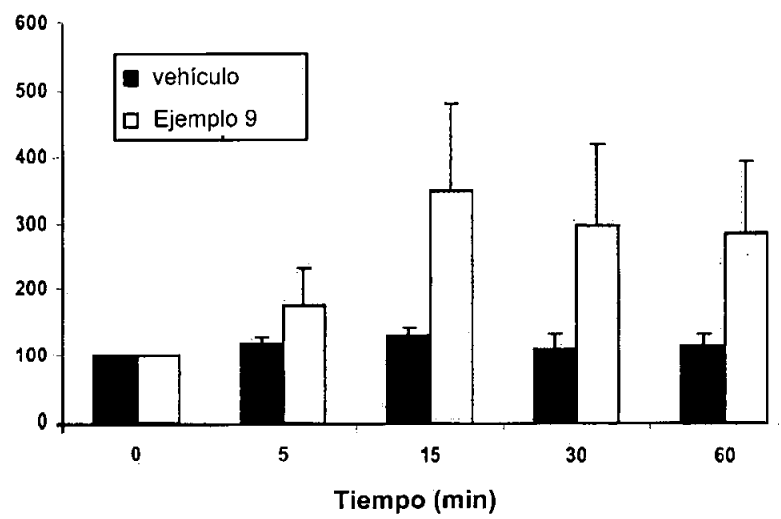


FIG. 1b

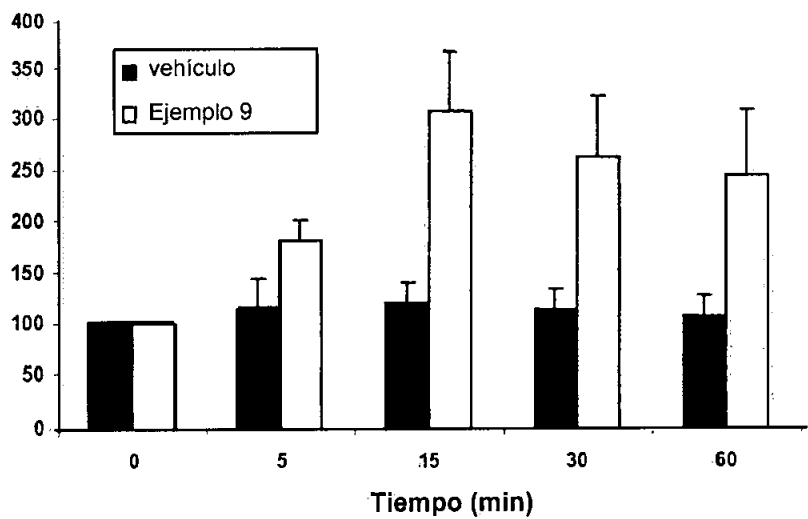


FIG. 2a

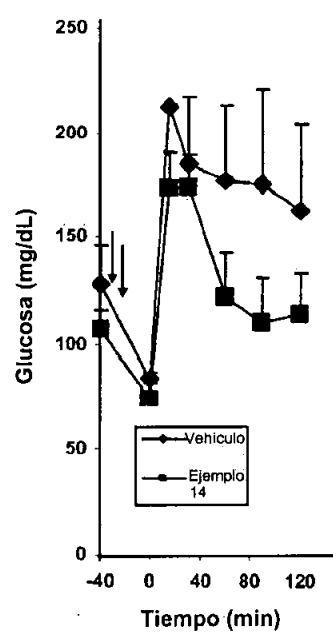


FIG. 2b

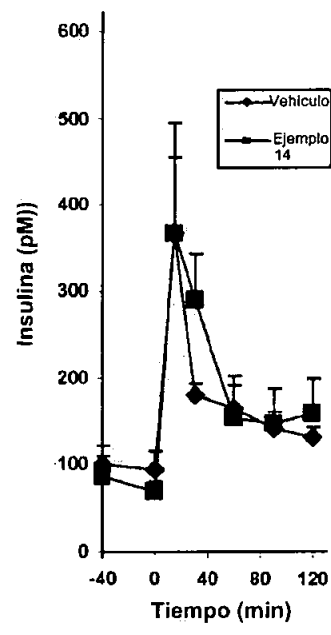
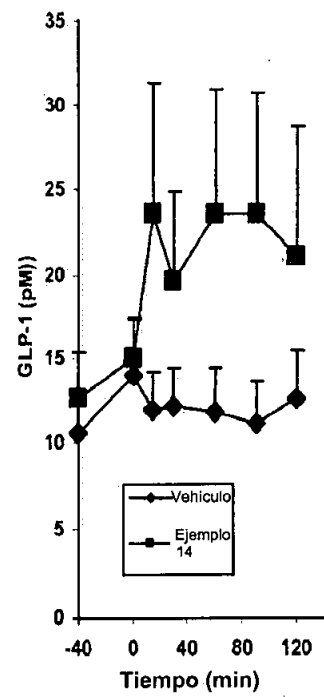


FIG. 2c



223

FIG. 3a

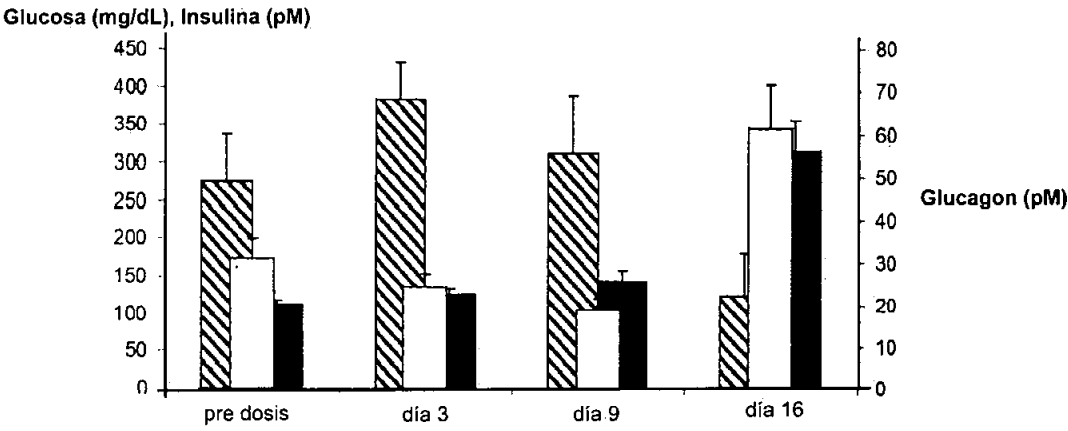
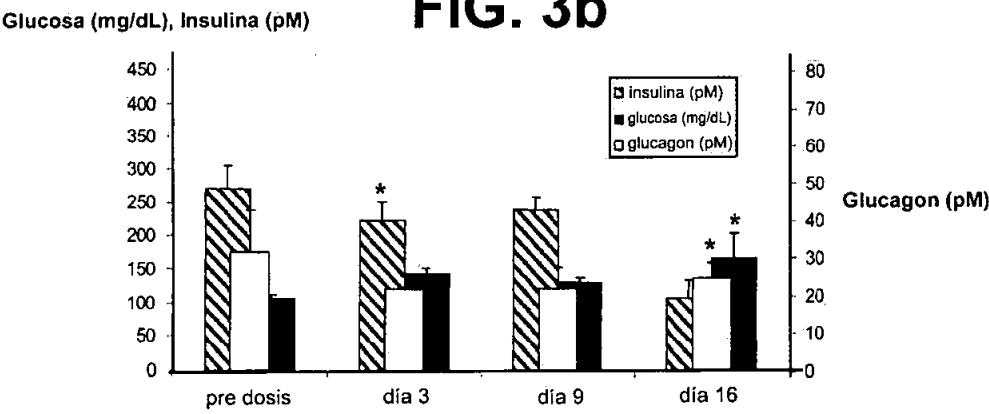


FIG. 3b



224

FIG. 4a

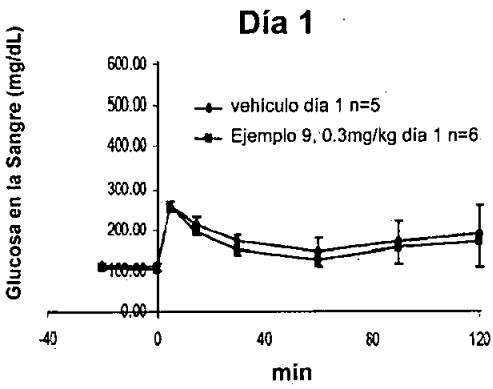


FIG. 4b

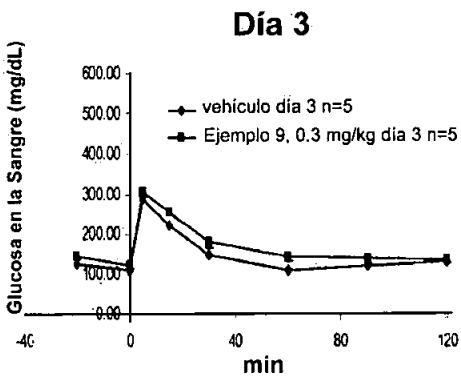


FIG. 4c

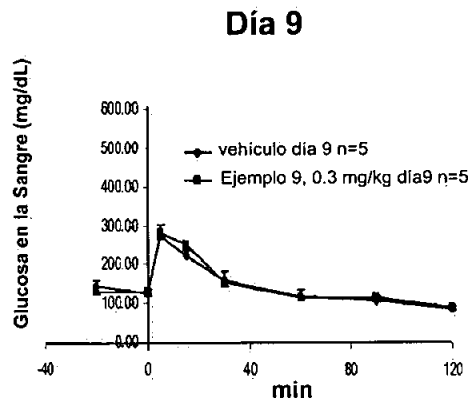
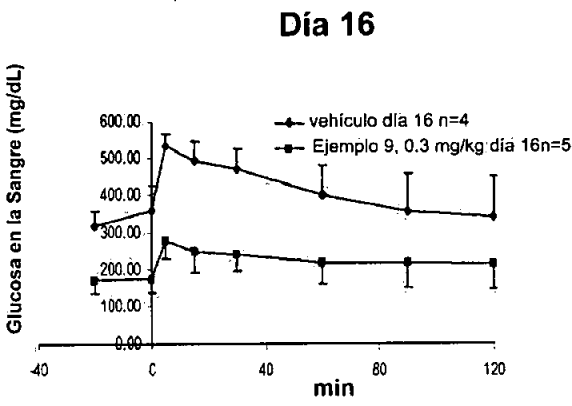


FIG. 4d





No. 08-083148- -00000-0000

Fecha: 2008-08-11 16:17:25 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 225



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION

[x]

MODELO DE UTILIDAD

[]

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- ◆ Descripción de la invención [X] 27
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [X] 222
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

STR4

Firma Responsable

Fecha 12-08-11-00

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

227

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

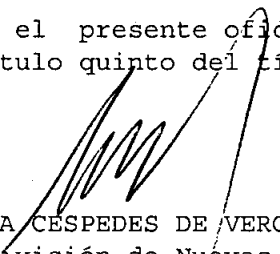
REFERENCIA	Radicación No.	8 83148
	Solicitud internacional	PCT/US2007/060759
	Fecha inicio fase nacional	20/08/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	10891

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, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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 29 AGO. 2008
adpall