



OL
PCT

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

09-32332

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO "DERIVADOS SUSTITUIDOS DE
SULFONAMIDA"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE GRUNENTHAL GmbH

DOMICILIO AACHEN, ALEMANIA

74. APODERADO HUMBERTO RUBIO CAMACHO
COD 4134

22. BOGOTÁ, D. C., 30 / MARZO / 2009





No. 09-032332- -00000-0000

Fecha: 2009-03-30 14:28:36 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 262

PETITORIO

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I

Capítulo II

SOLICITANTE Nombre y **GRÜNENTHAL GmbH**
(71) Dirección: **Zieglerstrasse 6, 52078**
AACHEN, ALEMANIA.
Lugar de
Constitución: **AACHEN, ALEMANIA**

REPRESENTANTE Nombre: **HUMBERTO RUBIO CAMACHO** IDENTIFICACIÓN
O APODERADO Dirección: **Carrera 7 No. 74 - 64, Of. 506** C.C. **17'192.062**
(74) Teléfono: **3132408** Fax: **3131647** T.P. **50.007 CSJ**

INVENTOR(ES) Nombre y **VER ANEXO**
(72) Dirección:

PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/EP2007/008417** Fecha **27 DE SEPTIEMBRE DE 2007**
Publicación Internacional No. **WO 2008/040492** Fecha **10 DE ABRIL DE 2008**

TITULO (54) **"Derivados sustituidos de sulfonamida"**

Clasificación Internacional (51)

Prioridad	(33) País de origen	(32) Fecha	(31) Número de solicitud
SI ☒ NO	ALEMANA	29/09/2006	10 2006 046 743.4

Comprobante de pago No. **09-22,458** Fecha: **20 DE MARZO DE 2009**
09-22,459 **20 DE MARZO DE 2009**

Bap

ANEXO INVENTORES

- 1- Stefan OBERBÖRSCH**
Weidenweg 10,
52074 Aachen, Alemania
- 2- Stefan SCHUNK**
Augustastrasse 9,
52070 Aachen, Alemania
- 3- Melanie REICH**
Nizzaallee 39,
52072 Aachen, Alemania
- 4- Sabine HEES**
Kirchberg 6a,
52076 Aachen, Alemania
- 5- Ruth JOSTOCK**
Hostetstrasse 35,
52223 Stolberg, Alemania
- 6- Michael ENGELS**
Jokerstraat 9,
B-2300 Turnhout, Bélgica
- 7- Achim KLESS**
Wildbacher Mühle 65,
52074 Aachen, Alemania
- 8- Thomas CHRISTOPH**
Schilderstrasse 42,
52080 Aachen, Alemania
- 9- Klaus SCHIENE**
Mindener-Strasse 13,
40227 Düsseldorf, Alemania
- 10- Tieno GERMANN**
Lindenstrasse 115,
52080 Aachen, Alemania
- 11- Edward BIJSTERVELD**
Leuvenbroek 1824,
NL-6546 XL Nijmegen, Paises Bajos

**EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION
DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL**

(21) No. SOLICITUD:

(51) INT. CL.:

(22) FECHA DE
PRESENTACIÓN:

(71) SOLICITANTE: **GRÜNENTHAL GmbH**

(30) PRIORIDAD: **ALEMANA**

(31) No. DE SOLICITUD: **10 2006 046 743.4** (72) INVENTORES:

Stefan OBERBÖRSCH

Stefan SCHUNK

Melanie REICH

Sabine HEES

Ruth JOSTOCK

Achim KLESS

Thomas CHRISTOPH

Klaus SCHIENE

Tieno GERMANN

Edward BIJSTERVELD

(32) FECHA DE
PRESENTACIÓN: **29 DE SEPTIEMBRE DE 2006**

(33) PAÍS: **EUROPA**

(74) APODERADO: **Humberto RUBIO CAMACHO**

Solicitud Internacional No. PCT/EP2007/008417 Fecha 27 DE SEPTIEMBRE DE 2007

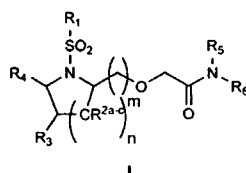
Publicación Internacional No. WO 2008/040492 Fecha 10 DE ABRIL DE 2008

FECHA ENTRADA EN FASE NACIONAL:

(54) TITULO: "Derivados sustituidos de sulfonamida"

RESUMEN:

1. Derivados de sulfonamida sustituidos de la fórmula general I



en que n es 0, 1, 2 o 3; m es 1 ó 2; R¹ es arilo o heteroarilo; R^{2a-c}, R³ y R⁴ son H o, en combinación con un residuo adyacente, R^{2a-c}, R³ o R⁴ forman un anillo de cinco o seis elementos, que puede ser saturado o no saturado o sustituirse en forma simple o múltiple y puede contener heteroátomos del grupo N o del grupo O, R⁵ y R⁶ forman en conjunto un anillo de 4-8 elementos que puede ser saturado o no saturado pero no aromático, en cuyo caso el anillo de 4-8 elementos se puede condensar con un anillo aromático de 4-10 elementos saturado o no saturado y el anillo de 4-8 elementos y/o el anillo de 4-10 elementos formado por condensación puede sustituirse o condensarse con un residuo alcalino y puede sustituirse con otro residuo o residuos alcalinos del Grupo C₁₋₆-alquilo, C₁₋₃-alquiloxi, C₃₋₈-cicloalquilo, =O, aralquilo o arilo; o R⁵ y R⁶ forman en conjunto un anillo de 4-8 elementos que contiene otro heteroátomo del grupo N o del grupo O que puede sustituirse con un residuo alcalino o no alcalino y, en caso que el sustituto alcalino o no alcalino no esté unido a través del otro heteroátomo de N al anillo de 4-8 elementos, este otro heteroátomo N se podrá sustituir por un grupo C₁₋₆-alquilo o un grupo arilo o aralquilo; o bien R⁵ se refiere a H, C₁₋₆-alquilo, C₃₋₈-cicloalquilo, arilo o aralquilo y R⁶ se refiere a arilo o C₃₋₈-cicloalquilo; o un residuo arilo o C₃₋₈-cicloalquilo ligado mediante una cadena de C₁₋₃-alquilo, en cuyo caso el residuo arilo y el anillo C₃₋₈-cicloalquilo pueden condensarse con un anillo saturado o no saturado de 5-10 elementos, que incluye uno o varios heteroátomos, y el anillo de arilo o C₃₋₈-cicloalquilo se sustituye con un residuo alcalino o la sustitución con el residuo alcalino se produce en la cadena C₁₋₃-alquilo que formará el puente, o R⁵ se refiere a H, C₁₋₆-alquilo, C₃₋₈-cicloalquilo, arilo o aralquilo y R⁶ a C₄₋₈-heterociclilo; o a un residuo C₄₋₈-heterociclilo ligado a través de una cadena de C₁₋₄-alquilo, en que el anillo de heterociclilo se puede sustituir en uno o dos componentes con un residuo alcalino o no alcalino, o R⁵ y R⁶ en forma independiente se refieren a H, aralquilo o a un residuo C₁₋₁₀-arilo ramificado o no ramificado, sustituido de manera simple o múltiple, que contiene de uno a tres átomos de nitrógeno, en cuyo caso R⁵ y R⁶ no se refieren a H al mismo tiempo, o bien R⁵ se refiere a H, C₁₋₆-alquilo, C₃₋₈-cicloalquilo, aralquilo o arilo y R⁶ se refiere a un residuo heteroarilo alcalino enlazado mediante un grupo C₁₋₄-alquilo, que se puede sustituir de manera simple o múltiple, en que la cadena de C₁₋₄-alquilo se puede sustituir con un residuo alcalino; en que, siempre que no se indique otra cosa, los mencionados residuos de C₁₋₆-alquilo, C₁₋₃-alcoxi, aralquilo, arilo y heteroarilo no sustituidos pueden ser sustituidos de manera simple o múltiple y el residuo de C₃₋₈-cicloalquilo puede ser no sustituido o sustituido de manera simple a uno o varios componentes del anillo, en forma de racemato; enantiómeros, diastómeros, mezclas de enantiómeros o diastómeros o un enantiómero o diastómero individual; ácidos fisiológicamente compatibles con bases y/o sales.

ANEXOS

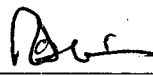
- X Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- X Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica. *Copia autentica reposa en el Exp 02-113541*
- X Poderes, si fuere el caso. *Copia autentica reposa en el Exp 02-113541*
- Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- Declaraciones
- X Copia de la publicación PCT
- X Copia informe búsqueda internacional.
- Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- X Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- Copia del informe del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional (IPEA). (Incluye anexos)
- Traducción de los anexos del examen preliminar internacional.
- Copia de las modificaciones efectuadas de acuerdo con el Artículo 28 PCT en Fase Nacional.
- De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- Arte final 12 x 12
- De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- Otros

(11) Figura característica:

(12)

HUMBERTO RUBIO CAMACHO

FIRMA



C.C. 17'192.062 de Bogotá

T.P. 50.007 Consejo Superior de
La Judicatura

**PARA USO EXCLUSIVO DE
HUMBERTO RUBIO & CIA. LTDA.**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 22,458
FECHA : MARZO 20 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-032332- -00000-0000

Fecha: 2009-03-30 14:28:36 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 262

******* CONSIGNACION *******

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
HUMBERTO RUBIO & CIA	ABUGCONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	80659994	20/03/2009	1,328,000.00

******* CONCEPTO *******

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

**PARA USO EXCLUSIVO DE
HUMBERTO RUBIO & CIA. LTDA.**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 22,459
FECHA : MARZO 20 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-032332- -00000-0000

Fecha: 2009-03-30 14:28:36 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 262

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
HUMBERTO RUBIO & CIA	ABOSCONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	80659994	20/03/2009	1,328,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS
			100,000.00
		TOTAL :	\$ 100,000.00

SON: CIENTO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

6

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
10. April 2008 (10.04.2008)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2008/040492 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 401/12 (2006.01) C07D 403/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2007/008417

(22) Internationales Anmeldedatum:

27. September 2007 (27.09.2007)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

10 2006 046 743.4

29. September 2006 (29.09.2006) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): GRÜNENTHAL GMBH [DE/DE]; Zieglerstrasse 6,
52078 Aachen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): OBERBÖRSCH,
Stefan [DE/DE]; Weidenweg 10, 52074 Aachen (DE).
SCHUNK, Stefan [DE/DE]; Augustastraße 9, 52070
Aachen (DE). REICH, Melanie [DE/DE]; Nizzaallee
39, 52072 Aachen (DE). HEES, Sabine [DE/DE];
Kirchberg 6a, 52076 Aachen (DE). JOSTOCK, Ruth
[DE/DE]; Hostetstrasse 35, 52223 Stolberg (DE). EN-
GELS, Michael [DE/BE]; Jokerstraat 9, B-2300 Turnhout
(BE). KLESS, Achim [DE/DE]; Wildbacher Mühle 65,

52074 Aachen (DE). CHRISTOPH, Thomas [DE/DE];
Schilderstrasse 42, 52080 Aachen (DE). SCHIENE,
Klaus [DE/DE]; Mindener-Strasse 13, 40227 Düsseldorf
(DE). GERMANN, Tieno [DE/DE]; Lindenstrasse 115,
52080 Aachen (DE). BLIJSTERVELD, Edward [NL/NL];
Leuvenbroek 1824, NL-6546 XL Nijmegen (NL).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BE, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DO, 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, 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) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,
MT, 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).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(54) Title: SUBSTITUTED SULFONAMIDE DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE SULFONAMID-DERIVATE

(57) Abstract: The invention relates to substituted sulfonamide derivatives, to methods for the production thereof, to medicaments containing said compounds, and to the use of substituted sulfonamide derivatives for producing medicaments.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft substituierte Sulfonamid-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen und die Verwendung von substituierten Sulfonamid-Derivaten zur Herstellung von Arzneimitteln.



WO 2008/040492 A1

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts GRA 3361-PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Formblatt PCT/ISA/220 sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen PCT/EP2007/008417	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 27/09/2007 (Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 29/09/2006
Anmelder GRÜNENTHAL GMBH	

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

a. Hinsichtlich der **Sprache** beruht die internationale Recherche auf

- ☒ der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde
☐ einer Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache _____, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (Regeln 12.3 a) und 23.1 b)).

b. ☐ Dieser internationale Recherchenbericht wurde erstellt unter Berücksichtigung der **Berichtigung eines offensichtlichen Fehlers**, die nach Regel 91 von dieser Behörde genehmigt wurde bzw. dieser Behörde mitgeteilt wurde (Regel 43.6bis. (a)).

c. ☐ Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** siehe Feld Nr. I.

2. ☐ **Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen** (siehe Feld Nr. II).

3. ☐ **Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung** (siehe Feld Nr. III).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

- ☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

- ☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld Nr. IV angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Hinsichtlich der Zeichnungen

- a. ist folgende Abbildung der **Zeichnungen** mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____
☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen
☐ wie von der Behörde ausgewählt, weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.
☐ wie von der Behörde ausgewählt, weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.
- b. ☐ wird keine der Abbildungen mit der Zusammenfassung veröffentlicht.

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. C07D401/12 C07D401/14 C07D403/12

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

C07D

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 2006/071775 A (ELAN PHARM INC [US]; TUNG JAY S [US]; DRESSEN DARREN D [US]; NETIZ R J) 6. Juli 2006 (2006-07-06) Seiten 29-31 Seiten 79-81	1-19
P,X	WO 2007/101007 A (NEUROGEN CORP [US]; PETERSON JOHN M [US]; LI GUIYING [US]; IHLE DAVID) 7. September 2007 (2007-09-07) Seite 83 - Seite 97; Tabelle IV	1-19



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

5. Dezember 2007

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

12/12/2007

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Bader, Karl Günther

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2007/008417

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2006071775 A	06-07-2006	KEINE	
WO 2007101007 A	07-09-2007	KEINE	

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

An:

siehe Formular PCT/ISA/220

PCT

SCHRIFTLICHER BESCHIED DER INTERNATIONALEN RECHERCHENBEHÖRDE (Regel 43bis.1 PCT)

Absendedatum

(Tag/Monat/Jahr)
210 (Blatt 2)

siehe Formular PCT/ISA/

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts
siehe Formular PCT/ISA/220

WEITERES VORGEHEN

siehe Punkt 2 unten

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2007/008417

Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)
27.09.2007

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)
29.09.2006

Internationale Patentklassifikation (IPC) oder nationale Klassifikation und IPC
INV. C07D401/12 C07D401/14 C07D403/12

Anmelder

GRÜNENTHAL GMBH

1. Dieser Bescheid enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- ☒ Feld Nr. I Grundlage des Bescheids
- ☐ Feld Nr. II Priorität
- ☐ Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- ☐ Feld Nr. IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- ☒ Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Regel 43bis.1 a) i) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- ☒ Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen
- ☐ Feld Nr. VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- ☐ Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

2. WEITERES VORGEHEN

Wird ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung gestellt, so gilt dieser Bescheid als schriftlicher Bescheid der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde ("IPEA"); dies trifft nicht zu, wenn der Anmelder eine andere Behörde als diese als IPEA wählt und die gewählte IPEA dem Internationalen Büro nach Regel 66.1bis b) mitgeteilt hat, dass schriftliche Bescheide dieser Internationalen Recherchenbehörde nicht anerkannt werden.

Wenn dieser Bescheid wie oben vorgesehen als schriftlicher Bescheid der IPEA gilt, so ist der Anmelder aufgefordert, bei der IPEA vor Ablauf von 3 Monaten ab dem Tag, an dem das Formblatt PCT/ISA/220 abgesandt wurde oder vor Ablauf von 22 Monaten ab dem Prioritätsdatum, je nachdem, welche Frist später abläuft, eine schriftliche Stellungnahme und, wo dies angebracht ist, Änderungen einzureichen.

Weitere Optionen siehe Formblatt PCT/ISA/220.

3. Nähere Einzelheiten siehe die Anmerkungen zu Formblatt PCT/ISA/220.

Name und Postanschrift der
Internationalen Recherchenbehörde



Europäisches Patentamt
D-80298 München
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Datum der Fertigstellung
dieses Bescheids

siehe Formular
PCT/ISA/210

Bevollmächtigter Bediensteter

Bader, Karl Günther

Tel. +49 89 2399-7177



Feld Nr. I Grundlage des Bescheids

1. Hinsichtlich der **Sprache** beruht der Bescheid auf
 - ☒ der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde
 - ☐ einer Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache , bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (Regeln 12.3 a) und 23.1 b)).
2. ☐ Dieser Bescheid wurde erstellt unter Berücksichtigung der **Berichtigung eines offensichtlichen Fehlers**, die nach Regel 91 von dieser Behörde genehmigt wurde bzw. dieser Behörde mitgeteilt wurde (Regel 43bis.1 a)).
3. Hinsichtlich der **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz**, die in der internationalen Anmeldung offenbart wurde und für die beanspruchte Erfindung erforderlich ist, ist der Bescheid auf folgender Grundlage erstellt worden:
 - a. Art des Materials:
 - ☐ Sequenzprotokoll
 - ☐ Tabelle(n) zum Sequenzprotokoll
 - b. Form des Materials:
 - ☐ in Papierform
 - ☐ in elektronischer Form
 - c. Zeitpunkt der Einreichung:
 - ☐ in der eingereichten internationalen Anmeldung enthalten
 - ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in elektronischer Form eingereicht
 - ☐ bei der Behörde nachträglich für die Zwecke der Recherche eingereicht
4. ☐ Wurden mehr als eine Version oder Kopie eines Sequenzprotokolls und/oder einer dazugehörigen Tabelle eingereicht, so sind zusätzlich die erforderlichen Erklärungen, dass die Information in den nachgereichten oder zusätzlichen Kopien mit der Information in der Anmeldung in der eingereichten Fassung übereinstimmt bzw. nicht über sie hinausgeht, vorgelegt worden.
5. Zusätzliche Bemerkungen:

**Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Regel 43bis.1 a) i) hinsichtlich der Neuheit, der
erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur
Stützung dieser Feststellung**

1. Feststellung

Neuheit	Ja: Ansprüche <u>1-19</u> Nein: Ansprüche
Erfinderische Tätigkeit	Ja: Ansprüche <u>1-19</u> Nein: Ansprüche
Gewerbliche Anwendbarkeit	Ja: Ansprüche: <u>1-19</u> Nein: Ansprüche:

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen

1. Bestimmte veröffentlichte Unterlagen (Regeln 43bis.1 und 70.10)
und / oder
2. Nicht-schriftliche Offenbarungen (Regeln 43bis.1 und 70.9)

siehe Formular 210

Zu Punkt V.

- 1 Es wird auf das folgende Dokument verwiesen:
D1 : WO 2006/071775 A (ELAN PHARM INC [US]; TUNG JAY S [US]; DRESSEN
DARREN D [US]; NETIZ R J) 6. Juli 2006 (2006-07-06)
- 2 Das Dokument D1, wird als nächstliegender Stand der Technik angesehen. Es
offenbart (die Verweise in Klammern beziehen sich auf dieses Dokument):
Zum Beispiel auf Seite 29, Verbindungen vom Typus 1-9. Diese Verbindungen
werden als Bradykinin B1 Rezeptor Agonisten bzw. Antagonisten beschrieben, was
die Anwendung bei Schmerz und bei entzündlichen Prozessen impliziert.
von dem sich der Gegenstand des unabhängigen Anspruchs 1 dadurch
unterscheidet, daß:
Die CH₂-O- Gruppe in der Seitenkette und der fünf oder sechsgliedrige Ring gebildet
aus den Ringsubstituenten R_{2a-c}, R₃ und R₄ fehlen.
 - 2.1 Der Gegenstand des Anspruchs 1 ist somit neu (Artikel 33 (2) PCT).
Die mit der vorliegenden Erfindung zu lösende Aufgabe kann somit darin gesehen
werden, daß
Bereitstellung weiterer Wirkstoffe die sich zur Behandlung der Zustandsbilder
Schmerz und Entzündung eignen.
 - 2.2 Die in Anspruch 1 der vorliegenden Anmeldung für diese Aufgabe vorgeschlagene
Lösung beruht aus den folgenden Gründen auf einer erfinderischen Tätigkeit (Artikel
33(3) PCT):
Der Fachmann würde auf Basis des vorliegenden Standes der Technik die oben
angeführten strukturellen Modifikationen zur Lösung dieser Aufgabe nicht in Betracht
ziehen.
 - 2.3 Die Ansprüche 2-19 sind vom Anspruch 1 abhängig und erfüllen damit ebenfalls die
Erfordernisse des PCT in bezug auf Neuheit und erfinderische Tätigkeit.

**SCHRIFTLICHER BESCHEID
DER INTERNATIONALEN
RECHERCHEBEHÖRDE (BEIBLATT)**

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2007/008417

Mögliche Schritte nach Erhalt des internationalen Recherchenberichts (ISR) und des schriftlichen Bescheids der Internationalen Recherchenbehörde (WO-ISA)

Allgemeine Hinweise

Zu allen am oder nach dem 1.1.2004 eingereichten internationalen Anmeldungen erstellt die zuständige internationale Recherchenbehörde (ISA) zusammen mit dem internationalen Recherchenbericht (ISR) einen schriftlichen Bescheid (WO-ISA). Anders als der frühere schriftliche Bescheid der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde (IPEA) (Regel 66.2 PCT) muß der WO-ISA vom Anmelder nicht beantwortet werden, sondern wird lediglich im weiteren Verfahrensverlauf berücksichtigt. In diesem Dokument werden die möglichen Schritte erläutert.

Änderung der Ansprüche gemäß Artikel 19 PCT

Innerhalb von 2 Monaten nach dem Datum der Absendung des ISR und des WO-ISA kann der Anmelder gemäß Artikel 19 PCT unmittelbar beim Internationalen Büro der WIPO geänderte Ansprüche einreichen. An diesem Verfahren hat sich durch die PCT-Reform im Jahr 2004 nichts geändert. Nähere Informationen sind Regel 46 PCT sowie dem Formblatt PCT/ISA/220 und den Anmerkungen zu diesem Formblatt zu entnehmen.

Antrag auf internationale vorläufige Prüfung

Grundsätzlich gilt der WO-ISA als schriftlicher Bescheid der IPEA. Daher dürfte es in vielen Fällen nicht notwendig sein, einen Antrag auf internationale vorläufige Prüfung zu stellen. Wünscht der Anmelder dies dennoch, so ist der Antrag vor Ablauf einer Frist von 3 Monaten ab dem Tag an dem ISR/ WO-ISA übermittelt werden, oder von 22 Monaten ab dem Prioritätsdatum zu stellen, je nachdem, welche Frist später abläuft (Regel 54bis PCT). Änderungen nach Artikel 34 PCT können wie bisher bei der IPEA eingereicht werden, normalerweise bei Antragstellung (Regel 66.1 b) PCT).

Wurde eine internationale vorläufige Prüfung beantragt und wurden keine Stellungnahmen/Änderungen eingereicht, so wandelt die IPEA den WO-ISA in einen IPRP (internationaler vorläufiger Bericht zur Patentfähigkeit) um, der im Wesentlichen den Inhalt des WO-ISA widerspiegelt. Die Zurücknahme des Antrags auf internationale vorläufige Prüfung ist immer noch möglich (Artikel 37 PCT).

Einreichung einer informellen Stellungnahme

Nach Erhalt des ISR/WO-ISA kann der Anmelder unmittelbar beim Internationalen Büro der WIPO informell zum WO-ISA Stellung nehmen. Diese Stellungnahme wird den Bestimmungsämtern zusammen mit dem IPRP (internationaler vorläufiger Bericht zur Patentfähigkeit) nach Ablauf von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum übermittelt. Siehe auch nächster Abschnitt.

Ende der internationalen Phase

Am Ende der internationalen Phase wandelt das Internationale Büro der WIPO den WO-ISA (oder, wenn ein Prüfungsantrag gestellt wurde, den schriftlichen Bescheid der IPEA) in einen IPRP um, der dann ggf. mit der informellen Stellungnahme den Bestimmungsämtern übermittelt wird. Der IPRP ersetzt den früheren IPER (internationaler vorläufiger Prüfungsbericht).

Einschlägige PCT-Regeln & weitere Informationsquellen

Regel 43 PCT, Regel 43bis PCT, Regel 44 PCT, Regel 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, ABI. 11/2003, ABI. 12/2003

Derivados sustituidos de sulfonamida

La presente invención se relaciona con los derivados de sulfonamidas, los procesos para su fabricación, los medicamentos que contienen estos compuestos y el uso de los derivados de sulfonamidas para la elaboración de medicamentos.

En oposición a la expresión constitutiva del receptor de bradiquinina 2 (B2R), el receptor de bradiquinina 1 sólo se expresa en forma débil o nula en la mayoría de los tejidos. En efecto, la expresión del B1R es inducible en diferentes células. Por ejemplo, en el transcurso de reacciones inflamatorias se verifica una rápida y marcada inducción de B1R en las células neuronales, pero también en distintas células periféricas como los fibroblastos, células endoteliales, granulocitos, macrófagos y linfocitos. De esta forma, en el transcurso de las reacciones inflamatorias la dominancia cambia de una B2R a una B1R en las células participantes. En esta regulación participan esencialmente la citoquina interleuquin-1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNFa) (Passos et al. J. Immunol. 2004, 172, 1839-1847). Después de la activación con un ligando específico, las células que expresan B1R pueden segregar por sí mismas las citoquinas que favorecen la inflamación, como la IL-6 y la IL-8 (Hayashi et al., Eur. Respir. J. 2000, 16, 452-458). Esto hace que otras células inflamatorias inmigren, por ejemplo, los granulocitos neutrófilos (Pesquero et al., PNAS 2000, 97, 8140-8145). Por medio de estos mecanismos, el sistema de bradiquinina B1R puede contribuir a que las enfermedades se vuelvan crónicas. Así lo comprueban un sinnúmero de investigaciones realizadas en animales (Síntesis en Leeb-Lundberg et al., Pharmacol Rev. 2005, 57, 27-77 y Pesquero et al., Biol. Chem. 2006, 387, 119-126). También en los seres humanos se observa una mayor expresión del B1R, por ejemplo, en los enterocitos y macrófagos de los tejidos afectados de pacientes que presentan enteritis (Stadnicki et al., Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2005, 289, G361-366) o bien, en los linfocitos T de los pacientes que sufren esclerosis múltiple (Prat et al., Neurology. 1999;53, 2087-2092) o una activación del sistema de bradiquinina B2R-B1R en el transcurso de infecciones con estafilococo aéreo (Bengtson et al., Blood 2006, 108, 2055-2063). Las infecciones con estafilococo aéreo son responsables de enfermedades que van desde infecciones superficiales de la piel hasta el ataque séptico.

En base a las relaciones patosicológicas se verifica un gran potencial terapéutico para el uso de antagonistas de B1R para enfermedades agudas y, en especial,

enfermedades inflamatorias crónicas (asma bronquial, alergias, enfermedad pulmonar obstructiva y COPD/crónica, fibrosis quística, etc.), enteritis (colitis ulcerosa, enfermedad CD/de Crohn, etc.), enfermedades neurológicas (esclerosis múltiple, neurodegeneración, etc.), inflamaciones de la piel (dermatitis atópica, soriasis, infecciones bacterianas, etc.) y de las mucosas (M. Behcet, pelvitis, prostatitis, etc.), enfermedades reumáticas (artritis reumatoide, osteoartritis, etc.), ataque séptico y síndrome de reperfusión (después de un infarto al corazón, ataque de apoplejía).

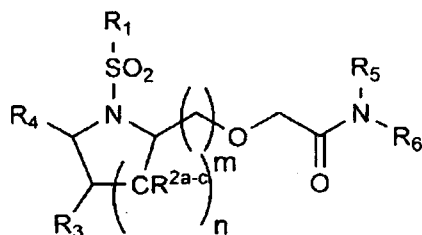
Además, el sistema (del receptor) de bradiquinina también participa en la regulación de la angiogénesis (potencial como inhibidor de angiogénesis en cáncer, cómo también en la degeneración de macula en los ojos) y los ratones que no la expresan se protegen antes de la inducción de sobrepeso, mediante una alimentación rica en grasas (Pesquero et al., Biol. Chem. 2006, 387, 119-126). Por lo tanto, los antagonistas de B1R también son apropiados para el tratamiento de la obesidad.

En especial, los antagonistas de B1R son apropiados para el tratamiento de dolores inflamatorios y dolores neuropáticos (Calixto et al., Br. J. Pharmacol 2004, 1-16), en este caso, en especial, neuropatías diabéticas (Gabra et al., Biol. Chem. 2006, 387, 127-143). Además son adecuados para el tratamiento de la migraña.

Sin embargo, en el desarrollo de modulares de B1R existe el problema que el receptor B1R humano y el de las ratas son tan diferentes, que muchos compuestos que son buenos moduladores de B1R en el receptor humano, sólo presentan una mala afinidad o nula con el receptor de las ratas, lo que dificulta considerablemente las investigaciones farmacológicas en los animales, dado que, por lo general, se realizan muchos análisis en las ratas. Sin embargo, cuando no existe ninguna eficacia en el receptor de las ratas, no se pueden estudiar ni siquiera los efectos secundarios en ellas. Esto ha llevado a la producción de animales transgénicos con receptores humanos B1 para investigaciones farmacológicas en animales (Hess et al., Biol Chem. 2006; 387(2): 195-201). No obstante, el trabajo con animales transgénicos es más caro que el trabajo con animales inalterados. Sin embargo, dado que en el desarrollo de medicamentos, precisamente los análisis de la toxicidad a largo plazo en las ratas pertenecen a las investigaciones estándares, los cuales son insignificantes en el caso de la ineffectividad del receptor, para desarrollar dichos compuestos es necesario un instrumento importante y establecido para comprobar su seguridad. Por consiguiente, se necesitan nuevos moduladores de B1 R que se unan al receptor de ratas y al receptor humano y que ofrezcan ventajas especiales.

Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es poner a disposición nuevos compuestos, que sean apropiados como sustancia activa farmacológica en los medicamentos, de preferencia, en medicamentos para el tratamiento de trastornos o enfermedades, transmitidas al menos en forma parcial por receptores de B1R. Este

Son objeto de la invención los derivados de sulfonamida sustituida de la fórmula general I



en donde,

- 15 n es 0, 1, 2 ó 3;
 m es 1 ó 2;
 R¹ es arilo o heteroarilo;

20 R^{2a-c}, R³ y R⁴ son H o, con un residuo vecino, R^{2a-c}, R³ o R⁴ 5 forman un anillo de cinco o seis elementos, que puede ser saturado, no saturado y sustituido en forma simple o múltiple y puede contener heteroátomos del grupo N u O,

25 R⁵ y R⁶ de manera conjunta, forman un anillo de 4-8 elementos, el cual puede ser saturado o no saturado, pero no puede ser aromático, en donde el anillo de 4-8 elementos puede condensarse con un anillo aromático, saturado o no saturado de 4-10 elementos y el anillo de 4-8 elementos y/o el anillo no condensado de 4-10 elementos, puede sustituirse o condensarse con un residuo alcalino y puede sustituirse con otro u otros residuos alcalinos del grupo alquilo C₁₋₆, C₁₋₃--alquiloxi, C₃₋₈-cicloalquilo, =O, aralquilo o arilo;

30 o R⁵ y R⁶ de manera conjunta forman un anillo de 4-8 elementos, que contiene otro heteroátomo del grupo N u O, que puede sustituirse con un residuo alcalino o no alcalino y, en caso que el sustituyente alcalino o no alcalino no esté unido al anillo de

4-8 elementos mediante el otro heteroátomo N, este otro heteroátomo N, además, puede sustituirse por un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo arilo o aralquilo;

o

5

R^5 significa H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , arilo o aralquilo, y

R^6 es arilo o cicloalquilo C_{3-8} ; o un residuo de arilo ligado mediante una cadena de alquilo C_{1-3} o cicloalquilo C_{3-8} , en donde el residuo arilo o el anillo de cicloalquilo C_{3-8} puede condensarse mediante un anillo saturado o no saturado de 5 a 10 miembros o que, dado el caso, comprende uno o varios heteroátomos, y el anillo arilo o cicloalquilo C_{3-8} se sustituye con un residuo alcalino o, según el caso, la sustitución ocurre en la cadena de alquilo C_{1-3} que formará el puente,

10

o R^5 significa H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , arilo o aralquilo y R^6 heterociclilo C_{4-8} , o un residuo de heterociclilo C_{4-8} enlazado con una cadena de alquilo C_{1-4} , en donde el anillo de heterociclilo puede ser sustituido con un residuo alcalino o no alcalino en uno o dos elementos del anillo,

15

o R^5 y R^6 en forma independiente significan H, aralquilo o un residuo de alquilo C_{1-10} ramificado o no ramificado, dado el caso, sustituido en forma simple o múltiple, el cual contiene uno a tres átomos de nitrógeno, en donde R^5 y R^6 no significan H al mismo tiempo,

20

o

25

R^5 significa H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , aralquilo o arilo y R^6 es un residuo de heteroarilo alcalino enlazado mediante un grupo alquilo C_{1-4} , el cual puede ser sustituido en forma simple o múltiple, en donde la cadena alquilo C_{1-4} puede sustituirse con un residuo alcalino;

30

en donde, siempre que no se detalle lo contrario, los residuos mencionados de alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-3} , aralquilo, arilo y heteroarilo pueden sustituirse en forma simple o múltiple, y el residuo cicloalquilo C_{3-8} no puede sustituirse o puede sustituirse en forma simple en uno o varios elementos del anillo,

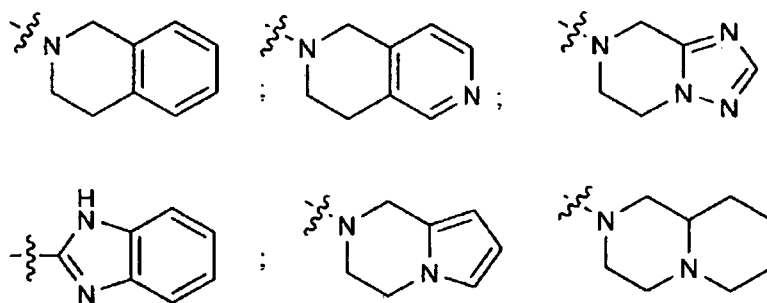
35

en forma de racemato; los enantiómeros, diastereómeros, mezclas de enantiómeros o diastereómeros o un enantiómero o diastereómero, los ácidos fisiológicamente compatibles con las bases y/o sales.

En el sentido de la presente invención, las expresiones "alquilo C₁₋₃", "alquilo C₁₋₆" y "alquilo C₁₋₁₀" comprenden residuos de hidrocarburo acíclico saturado o no saturado, los cuales pueden ser ramificados o de cadena recta, como también, no sustituidos o sustituidos en forma simple o múltiple, con 1 a 3 átomos de C, o bien, 1 a 6 átomos de C, o 1 a 10 átomos de C, es decir, alcanilo C₁₋₃, alqueno C₂₋₃, y alquino C₂₋₃, o bien, alcanilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀ y alquino C₂₋₁₀. Del mismo modo, los alquenos presentan al menos un enlace doble C-C y los alquinos, al menos un enlace triple C-C. De manera conveniente, el alquilo se selecciona a partir del grupo que comprende metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec.-butilo, tert.-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, neo-pentilo, hexilo, heptano, octano, nonano, decilo, etileno (vinilo), etino, propeno (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), propino (-CH-C≡CH, -C≡C-CH₃), buteno, butino, penteno, pentino, hexeno y hexino. Los más apropiados son metilo, etilo, n-propilo e iso-propilo.

Para el propósito de la presente invención, la expresión "cicloalquilo" o "cicloalquilo C₃₋₈" significa hidrocarburos cíclicos con 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de hidrocarburo, en donde los hidrocarburos pueden ser saturados o no saturados (pero no aromáticos), no sustituidos o sustituidos en forma simple en uno o varios elementos del anillo. De preferencia, cicloalquilo C₃₋₈ se selecciona a partir del grupo que comprende ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo.

En el sentido de la presente invención, la expresión "heterocíclico" se refiere a residuos orgánicos mono o policíclicos, en los cuales un ciclo contiene al menos un heteroátomo o 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos iguales o distintos, el o los cuales se seleccionan a partir del grupo formado por N, O y S. Cada residuo de heterocíclico puede ser no sustituido o sustituido en forma simple en uno o varios elementos del anillo. Por heterocíclico saturado o no saturado, en especial, se entienden los compuestos monocíclicos de 5 ó 6 elementos, con al menos un heteroátomo del grupo N, O y S, en donde, otro ciclo de 5-6 elementos, saturado, no-saturado o aromático puede condensarse en estos compuestos, el cual puede presentar al menos un heteroátomo del grupo N, O, y S. Algunos ejemplos son los análogos benzo o piridina condensados de los compuestos monocíclicos de 5 ó 6 elementos, ya mencionados. De preferencia, se elige un residuo de heterocíclico saturado o no saturado del grupo formado por pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirazolinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, dioxanilo, dioxolanilo indolinilo, isoindolinil, o bien,



siempre que no se indique lo contrario, la sustitución puede ocurrir con un residuo de
 5 heterociclilo, mediante cualquier posición del residuo de heterociclilo.

En el sentido de la presente invención, la expresión "arilo" significa hidrocarburo
 aromático, entre otros, fenilo y naftilo. Los residuos de arilo también pueden
 condensarse con otros sistemas de anillo saturados (parcialmente) no saturados o
 10 aromáticos. Cada residuo de arilo puede ser no sustituido o sustituido en forma simple
 o múltiple, en donde los sustituyentes de arilo pueden ser iguales o distintos y
 encontrarse en la misma posición o en cualquier posición posible del arilo. De manera
 conveniente, el arilo se selecciona a partir del grupo que contiene fenilo, 1-naftilo, 2-
 naftilo, los cuales, a su vez, pueden ser no sustituidos o sustituidos en forma simple o
 15 múltiple.

El término "heteroarilo" se refiere a un residuo aromático cíclico de 5, 6 ó 7 elementos,
 que contenga al menos 1, dado el caso también 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos. Los
 heteroátomos pueden ser iguales o distintos y el heterociclo, no sustituido o sustituido
 20 una o varias veces; y, en caso que el heterociclo sea sustituido, los sustituyentes
 pueden ser iguales o distintos y estar en cualquier posición posible del heteroarilo. El
 heterociclo también puede ser parte de un sistema bicíclico o policíclico, que, en total,
 puede tener más de siete elementos, de preferencia, con hasta 14 elementos. Algunos
 heteroátomos de preferencia son nitrógeno, oxígeno y azufre. Se prefiere seleccionar el
 25 residuo de heteroarilo del grupo que contenga pirrolilo, indolilo, furilo (furanilo),
 benzofuranilo, tienilo (tiofenilo), benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo,
 benzotriazolilo, benzodioxolanilo, benzodioxanilo, ftalazinilo, pirazolilo, imidazolilo,
 tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo,
 indazolilo, purinilo, indolizinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, carbazolilo,
 30 fenacinilo, fenotiacinilo u oxadiazolilo, en donde el enlace con los compuestos de la

estructura general I puede lograrse mediante cualquier elemento posible del anillo del residuo de heteroarilo. De especial preferencia es el piridilo.

5 Para el propósito de la presente invención, el término "arilo o heteroarilo unido mediante alquilo C₁₋₃" significa que el alquilo C₁₋₃ y arilo, o bien, el heteroarilo, posee los significados anteriormente definidos y el residuo de arilo o de heteroarilo está unido al compuesto de la estructura I mediante un grupo alquilo C₁₋₃. De especial preferencia, en el sentido de la presente invención, es fenilo, bencilo y fenetilo.

10 El término "aralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por un grupo arilo. De preferencia, el grupo arilo se selecciona a partir del grupo formado por bencilo, feniloetilo y fenilopropilo.

15 En lo que respecta a "alquilo" y "cicloalquilo", en el sentido de la presente invención, el término "sustituido" se refiere a la sustitución de un residuo de hidrógeno por F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, alquilo NH-C₁₋₆, alquilo NH-C₁₋₆-OH, alquilo C₁₋₆, N(alquilo C₁₋₆)₂, N(alquilo C₁₋₆-OH)₂, NO₂, SH, alquilo S-C₁₋₆, S-bencilo, alquilo O-C₁₋₆, OH, alquilo O-C₁₋₆-OH, =O, O-bencilo, alquilo C(=O)C₁₋₆, CO₂H, alquilo CO₂-C₁₋₆ o bencilo, en donde los residuos sustituidos en forma múltiple son aquellos residuos que se sustituyen varias veces, por
20 ejemplo, dos o tres veces, en distintos o en los mismos átomos en forma múltiple; por ejemplo, tres veces en el mismo átomo de C, como en el caso de CF₃ o -CH₂CF₃, o en distintos lugares, como en el caso de -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂. La sustitución múltiple puede ocurrir con los mismos o distintos sustituyentes.

25 Con relación al "heterociclilo saturado o no saturado", el término sustituido se refiere a la sustitución de un residuo de hidrógeno en uno o varios elementos del anillo por F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, alquilo NH-C₁₋₆, alquilo NH-C₁₋₆-OH, alquilo C₁₋₆, N(alquilo C₁₋₆)₂, N(alquilo C₁₋₆-OH)₂, pirrolinilo, piperacinilo, morfolinilo, NO₂, SH, alquilo S-C₁₋₆, S-bencilo, alquilo O-C₁₋₆, OH, alquilo O-C₁₋₆-OH, =O, O-bencilo, alquilo C(=O)C₁₋₆, CO₂H,
30 alquilo CO₂-C₁₋₆ o bencilo. En especial, el hidrógeno unido en un heteroátomo de N puede sustituirse mediante un grupo alquilo C₁₋₆.

En relación a "arilo" y "heteroarilo" o bien "heterociclilo aromático", en el sentido de la presente invención, "sustituido en forma simple o múltiple" se refiere a la sustitución en
35 una o varias oportunidades, por ejemplo, dos, tres o cuatro veces, de uno o varios átomos de hidrógeno del sistema del anillo mediante F, Cl, Br, I, CN, NH₂, alquilo NH-C₁₋₆, alquilo NH-C₁₋₆-OH, N(alquilo C₁₋₆)₂, N(alquilo C₁₋₆-OH)₂, -NH-arilo; N(arilo)₂,

N(alquilo C₁₋₆)arilo, pirrolinilo, piperacinilo, morfolinilo NO₂, SH, alquilo S-C₁₋₆, OH, alquilo O-C₁₋₆, alquilo O-C₁₋₆-OH, alquilo C(=O)C₁₋₆, alquilo NH₂SO₂C₁₋₆, alquilo

NHCOC₁₋₆, CO₂H, fenilo CH₂SO₂⁻, alquilo CO₂-C₁₋₆, OCF₃, CF₃, , ,



alquilo C₁₋₆, pirolidinilo, imidazolilo, piperidinilo, morfolinilo, benciloxi, fenoxi fenilo,

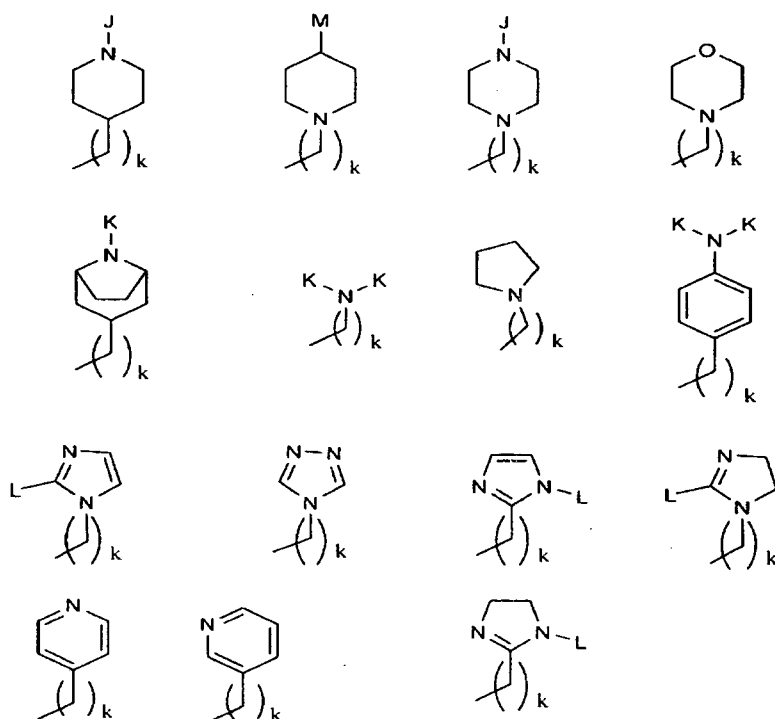
- 5 piridilo, alquilarilo, en especial, bencilo, tienilo o furilo; en uno o distintos átomos, en donde un sustituyente, a su vez, puede ser sustituido. Por lo tanto, la sustitución múltiple ocurre con el mismo o con distintos sustituyentes. En el caso del "arilo" o „heteroarilo", se prefieren los sustituyentes -F, -Cl, CF₃, CH₃ o OCH₃.

- 10 En el marco de la presente invención, el símbolo , utilizado en las fórmulas designa una unión de un residuo respectivo y la estructura general superior correspondiente. Si este símbolo está dispuesto en un grupo cíclico o policíclico, por ejemplo, aromático o aromáticos unidos, de manera que no se puede reconocer una unión concreta en una posición determinada, quiere decir que se debe abarcar una
- 15 unión en todas las posiciones del grupo cíclico o policíclico.

- En el marco de la presente invención, por sales formadas por ácidos fisiológicamente compatibles se entiende sales de las correspondientes sustancias activas con ácidos inorgánicos u orgánicos, que son compatibles (en especial al emplearse en seres
- 20 humanos y/o mamíferos). De especial preferencia es el clorhidrato. Algunos ejemplos de ácidos fisiológicamente compatibles son: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutamínico, 1,1-dioxo-1,2-dihidro-1λ⁶-benzo[d]isotiazol-3-on (ácido sacarínico), ácido
- 25 monometilsebásico, 5-oxo-prolina, ácido hexano-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- ó 4-aminobenzoico, ácido 2, 4, 6-trimetilbenzoico, ácido α-lipónico, acetilglicina, ácido hipúrico, ácido fosfórico y/o ácido aspártico. De especial preferencia es el ácido cítrico y el ácido clorhídrico.

- 30 En el sentido de la presente invención, un residuo alcalino se entiende un grupo que puede reaccionar por absorción de protones. En especial, se entiende un grupo que contiene al menos un nitrógeno protonizable. Especialmente, un residuo alcalino puede ser un átomo de nitrógeno contenido como heteroátomo, dado el caso, un heterociclo unido, en donde el heterociclo, dado el caso, puede sustituirse en forma simple con

- alquilo C₁₋₆, alquilo O-C₁₋₆, heterociclilo, OH, F, Cl, Br, J, -CN, NH₂, NH(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)₂, -NH(arilo), -N(alquilo C₁₋₃)(arilo), en donde los residuos de arilo unidos a estos grupos amino pueden ser sustituido en forma simple con F, Cl, Br, CF₃, CN, OH u O. Algunos ejemplos de dichos heterociclos designados como residuos alcalinos son
- 5 piperidina, pirrolidina, acepan, acetidina, azocan, piracina, piridina, imidazol, imidazolidina, 1,2,4-triazol, diazepán, pirimidina, imidazolina, piperacina, morfolina, quinazolina o quinoxalina). En el sentido de la presente invención, otros residuos alcalinos son N(alquilo C₁₋₆)₂, alquilo NHC₁₋₆, un residuo arilo sustituido con N(alquilo C₁₋₆)₂, en especial, fenilo o naftilo, un heterociclilo con 5 a 7 elementos, que contiene al
- 10 menos un heteroátomo N, en especial, pirrolindilo, piperindinilo, 4-metilopiperidinilo o morfolinilo, residuo de arilo o heteroarilo sustituido, en especial, fenilo, naftilo, piridinilo. Todos los residuos alcalinos mencionados pueden estar unidos con la estructura de la fórmula general I mediante un grupo puente -O-, -NH-, un grupo puente -NH[-(CH₂)_p-], un grupo puente N(alquilo C₁₋₃)[- (CH₂)_p-], un grupo puente -O[-(CH₂)_p-], un grupo puente
- 15 -O[-(CH₂)_p-O-], con p = 1, 2 ó 3 respectivamente, o un grupo alquilo C₁₋₃. Si la cadena que servirá de puente comprende un átomo de O de N terminal, puede unirse al residuo alcalino o a la estructura que se unirá con el residuo alcalino. Los grupos puente -(CH₂)_p- o las cadenas alquilo C₁₋₃ pueden sustituirse, según el caso, con =O, F, Cl, Br, J, -CN, fenilo o piridinilo. Otros ejemplos de residuos alcalinos, en el marco de la
- 20 presente invención, son alquilo C₁₋₆IN(alquilo C₁₋₆)₂ o alquilo C₁₋₆INH(alquilo C₁₋₆). En el caso en el que el residuo alcalino se condensa en el heterociclo formado por R⁵ y R⁶, éste puede ser un heterociclo de 6 elementos, saturado o no saturado o aromático, que al menos contenga un heteroátomo de N, de preferencia, son piridina o tiazol.
- 25 En especial, un residuo alcalino también puede significar un residuo de piridilo, pirrolilo, imidazolilo, pirimidinilo o piracinilo, que puede estar unido mediante una cadena de alquilo C₁₋₃.
- Otros ejemplos de residuos alcalinos son lo grupos de la estructura que se representa
- 30 a continuación:



en donde

k es 0, 1 ó 2,

L es H o alquilo C_{1-6}

5 K es alquilo C_{1-6}

M es alquilo C_{1-6} o $N(CH_3)_2$

J es piridilo 2-, 3- ó 4, fenilo, piperidilo o alquilo C_{1-6}

10 Otros ejemplos y/o configuraciones de preferencia de residuos alcalinos resultan de las siguientes descripciones de las sustancias de preferencia conforme a la invención.

15 Por residuo no alcalino se entiende un grupo, que no posee características alcalinas; en especial, se entiende un grupo que no posee nitrógeno protonizable. Algunos ejemplos de dichos residuos alcalinos son $-CN$, alquilo C_{1-6} , según el caso, sustituido con metoxi o alquilo C_{1-3} ; o arilo, heteroarilo, un heterociclo de 3-7 elementos que al menos contenga un átomo de oxígeno o de azufre, en especial tetrahidropirano o tiofeno, respectivamente no sustituidos o sustituidos en forma simple o múltiple. Otros ejemplos son el cocloalquilo C_{3-8} no sustituido o sustituido en forma simple en uno o varios elementos del anillo: los grupos no alcalinos mencionados pueden estar unidos a

20 la estructura de la fórmula general I mediante un grupo $O-$, uno $-O-[(CH_2)_q-]$, o bien,

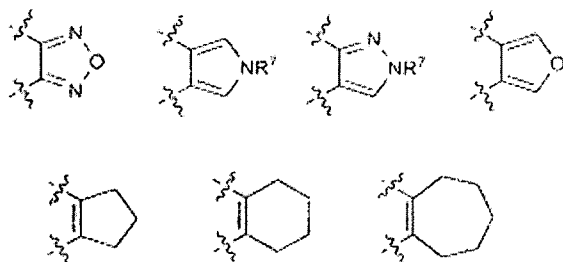
uno $-(\text{CH}_2)_q-\text{O}-$, uno $-\text{O}-(\text{CH}_2)_q-\text{O}-$ o un grupo alquilo C_{1-3} puente, en donde la cadena $-(\text{CH}_2)_q-$, o bien, la cadena de alquilo respectivamente, puede sustituirse con $=\text{O}$ y $q = 1, 2$ ó 3 . Los sustituyentes de los grupos no alcalino arilo, heteroarilo, heterociclo de 3-7 elementos y cicloalquilo C_{3-8} , de preferencia, se seleccionan a partir de F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , aralquilo, SH, alquilo $\text{S}-\text{C}_{1-6}$, OH, alquilo $\text{O}-\text{C}_{1-6}$, alquilo $\text{O}-\text{C}_{1-6}-\text{OH}$, alquilo $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$, CO_2H , fenilo $\text{CH}_2\text{SO}_{20}$, CO_2- , alquilo C_{1-6} , OCF_3 , CF_3 , , , alquilo C_{1-6} .

Se prefieren los residuos del grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_{3-8} , respectivamente no sustituido o sustituido según lo ya descrito, los cuales pueden unirse a la estructura de la fórmula general I mediante una cadena de alquilo C_{1-3} , en donde la cadena de alquilo puede sustituirse con $=\text{O}$. También se prefieren los alquilos C_{1-6} , dado el caso, sustituidos con metoxi; alquilo C_{1-3} .

En una configuración de preferencia de la invención, el heterociclilo C_{4-8} en conexión con R^6 es un residuo cíclico de 4-8 elementos, saturado o no saturado, el cual puede presentar 1, 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos iguales o diferentes en el sistema de anillo, en donde los heteroátomos, de preferencia, se seleccionan a partir del grupo N, O y S y, en donde, el residuo de heterociclilo puede estar unido a la estructura base general, conforme a la fórmula I, como también, dado el caso, se puede sustituir con los grupos alcalinos o no alcalinos en cualquier elemento del anillo. De preferencia, en este caso, el residuo de heterociclilo C_{4-8} se selecciona a partir de piperidinilo, 2,6-dimetilpiperidinilo, piperacinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, y tetrahidrofurano.

En otra configuración de preferencia de la invención, un residuo de heteroarilo alcalino con relación a R^6 es un residuo de 5-10 elementos, que contiene un heteroátomo condensado o no condensado, el cual contiene al menos un átomo de nitrógeno como heteroátomo y, en donde, el residuo de heteroarilo puede estar unido a la estructura fundamental conforme a la fórmula, o bien, el residuo de heteroarilo puede estar unido al grupo alquilo C_{1-6} que creará el puente, como también cualquier elemento del anillo de residuo de heteroarilo puede sustituirse. De preferencia, en el heteroarilo alcalino se trata de pirolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, piracinilo, piridazinilo, pirimidinilo, indolilo, indazolilo, benzoimidazolilo y quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo.

En otra configuración de preferencia de la invención, en conexión con R^6 , el anillo que, dado el caso, contiene uno o más heteroátomos, posee 5 a 10 elementos, es aromático o no saturado y condensado a un grupo arilo, es un anillo seleccionado a partir del grupo:



en donde R^7 es H o alquilo C_{1-6} .

10 En otra configuración de preferencia de la invención, en conexión con R^6 , un anillo de 5 a 10 elementos, condensado en un anillo cicloalquilo C_{3-8} , saturado o no saturado, que contiene, según el caso uno o varios heteroátomos, es un anillo seleccionado a partir del grupo: fenilo, piridinilo, ciclo pentano, ciclohexano, o ciclo heptano.

15 En otra variante de preferencia de la presente invención, un anillo de 4 a 10 elementos, condensado mediante R^5 y R^6 en el anillo de 4 a 8 elementos, aromático, no saturado o saturado, corresponde a un anillo seleccionado a partir del grupo formado por: cicloalcanos C_{4-10} , cicloalqueno C_{4-10} o aromatos C_{6-10} y heteroátomos de 6 elementos.

20 En el sentido de la presente invención se prefieren los derivados de sulfonamida sustituida de la fórmula general I, en donde R^1 es fenilo o benzotiofenilo, en especial fenilo, no sustituido o sustituido una o varias veces con alquilo C_{1-3} , alquilo C_{1-6} , Cl, F, I, CF_3 , OCF_3 , OH, SH, arilo o heteroarilo, ya sea no sustituido o sustituido una o varias veces.

25 En una configuración de preferencia de la invención, en los derivados de sulfonamida sustituida, conforme a la invención, R^1 es fenilo, naftilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazoilo, benzoxadiazolilo, pirolilo, furanilo tiofenilo piridinilo, piridazinilo pirimidinilo, piracinilo, imidazotiazolilo, carbazolilo, dibenzofuranilo y dibenzotiofenilo, de preferencia, fenilo, naftilo, benzotiofenilo, 30 benzoxadiazolilo, tiofenilo, pridinilo, imidazotiazolilo, y dibenzofuranilo, en especial, de preferencia, es fenilo, naftilo, y benzotiofenilo, en donde todos estos residuos pueden ser no sustituidos o sustituidos en forma simple o múltiple, de preferencia, con alquilo

C₁₋₃-, alquilo C₁₋₆, Br, Cl, F, I, CF₃, OCF₃, OH, SH, arilo o heteroarilo, ya sea no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple.

En otra configuración de preferencia de la invención, en los derivados de sulfonamida sustituida, R¹ es fenilo o naftilo, en especial, fenilo, sustituido en forma simple o múltiple, según el caso, con metilo, metoxi, CF₃-, Cl, Br, y/o F.

Además, de especial preferencia son los derivados de sulfonamida sustituida, en donde R¹ es fenilo, sustituido en la cuarta posición con arilo o heteroarilo y en las posiciones 2, 3, 5 y/o 6, con metilo, metoxi, Cl o F, de preferencia, en las posiciones 2 y 6, sustituido con metilo.

De gran preferencia son los derivados de sulfonamida sustituida, en donde R¹ significa 2,6-dimetil-4-metoxifenilo, 2,6-dicloro-4-trifluorometilfenilo, 2,6-dimetil-4-bromofenilo, 2,6-dicloro-4-bromofenilo, 2,4,6-triclorofenilo, 2,4,-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2,3-diclorofenilo.

También se prefieren los derivados de sulfonamida sustituida de la fórmula general I, en donde n significa 2, R⁴ y R^{2b}, H, y R³ y R^{2a} en conjunto, forman un anillo aromático de seis elementos

o

n es 1 y R^{2a} significa H, y R⁴ y R³ en forma conjunta forman un anillo aromático de seis elementos.

En otra configuración de preferencia de la invención, en los derivados de sulfonamida sustituida, R^{2ac}, R³ y R⁴ son H o forman un anillo aromático con un residuo vecino R^{2ac}, R³ o R⁴, de preferencia, un grupo benceno, el cual, según el caso, es sustituido en forma simple o múltiple, de preferencia, con metilo, metoxi, CF₃-, Cl, Br y/o F. De especial preferencia son los derivados de sulfonamida sustituida, en donde R^{2ac}, R³ y R⁴ representan H.

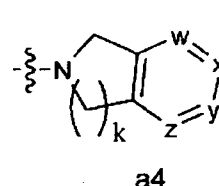
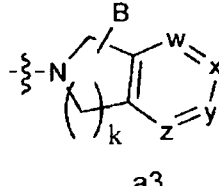
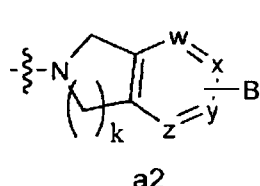
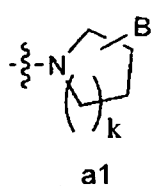
En otra configuración conforme a la invención de los derivados de sulfonamida sustituida, en el grupo (CR^{2a''o})_n, es 1 ó 2, de preferencia, 2.

En otra configuración de preferencia de los derivados de sulfonamida sustituida, en la fórmula general I $m = 1$.

En otras configuraciones de la presente invención:

5

a) el grupo NR^5R^6 forma en la fórmula general I un grupo con forma de anillo, conforme a las fórmulas a1, a2, a3, o a4,

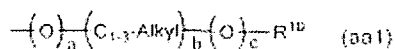


10 en donde

$k = 0, 1, 2$, ó 3 , de preferencia, 1 ó 2 , y

w, x, y, z , en forma independiente, representan CH o N, bajo la condición de que no más de dos de los grupos w, x, y, z representen N al mismo tiempo, y que en el grupo con forma de anillo de la fórmula a4, uno de los grupos w, x, y, z represente N. De preferencia, en las fórmulas a1, a2, y a3, w, x, y, z son CH o uno de los grupos w, x, y, z es N y todos los otros CH. En las fórmulas a1, a2 y a3, B representa un residuo alcalino, de preferencia, seleccionado a partir del grupo formado por: $-NR^8R^9$, en donde R^8 y R^9 , en forma independiente, pueden ser H o alquilo C_{1-6} , y un residuo con la

20 fórmula general aal



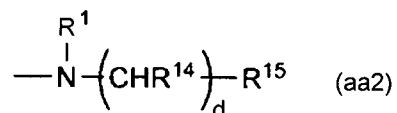
En el residuo aal, a, b y c , en forma independiente, pueden ser 0 ó 1, siempre que, cuando b equivalga a, a y c no son 1 al mismo tiempo, y el alquilo C_{1-6} que formará el puente, puede sustituirse con $=O$. R^{10} representa un grupo heterociclilo aromático, no saturado o saturado, monocíclico o policíclico de 4 a 10 elementos, que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos de N y, según el caso, puede contener O y/o S como otros heteroátomos, en el grupo heterociclilo puede ser no sustituido o sustituido en forma simple en uno o varios elementos del anillo.

30 Además, R^{10} puede representar un grupo arilo sustituido con al menos un grupo $-NR^{11}R^{12}-$ o un heterociclo monocíclico, aromático con contenido de N, saturado o no saturado, que contiene 1 ó 2 heteroátomos de N, en donde R^{11} y R^{12} , en forma

independiente, representa H o alquilo C₁₋₆, y el grupo arilo, dado el caso, puede poseer otros sustituyentes.

Asimismo, R¹⁰ puede representar un grupo de la fórmula general aa2:

5

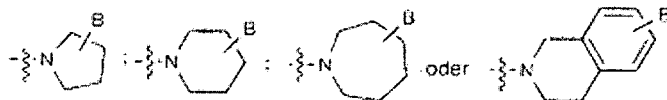


en donde

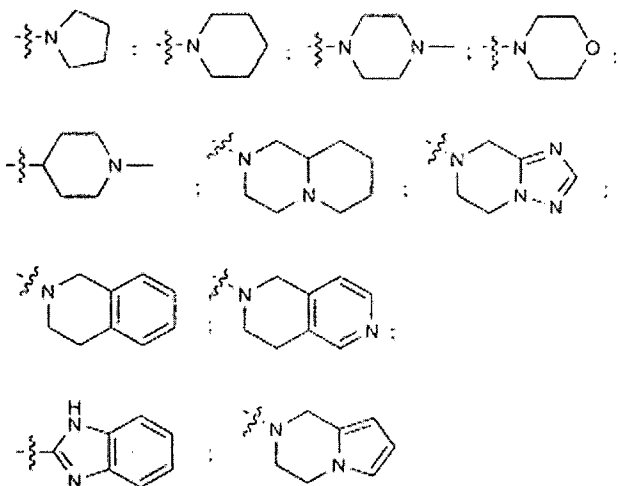
d es 1, 2, ó 3,

- R¹³ puede ser H o alquilo C₁₋₃, en forma independiente, para cada elemento de la
 10 cadena d R¹⁴ es H, o un grupo arilo o heteroarilo N sustituido, de preferencia, fenilo, naftilo o pridinilo, en donde, dentro de la cadena alquilo denominada d R¹⁴ sólo puede ser H una vez, y R¹⁵ es un grupo heterocíclico de 5-7 elementos, saturado o no saturado, según el caso, sustituido en forma simple en uno o varios elementos del anillo, el cual contiene 1 ó 2 heteroátomos de N y puede contener O o S como otros
 15 heteroátomos, de preferencia, morfolinilo, piperidinilo ó 4-metilopiperacinilo.

En configuraciones de preferencia de la invención, el grupo con forma de anillo, formado mediante el grupo NR⁵R⁶-, se selecciona a partir del grupo formado por

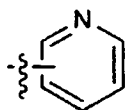


- 20 en donde en la posición 4 se prefiere piperidina sustituida con el residuo B alcalino, y el residuo B alcalino se selección a partir del grupo que comprende: -N(alquilo C₁₋₆), de preferencia, -N(CH₃)₂; un residuo con la fórmula general (aal), en donde R¹⁰ se selecciona a partir del grupo formado que comprende:



en donde, estos residuos pueden ser no sustituidos o sustituidos en forma simple en uno o varios elementos del anillo, de preferencia, con alquilo C_{1-6} , en especial, metilo o etilo, F, Cl, o Br; o R^{10} representa

5



que puede ser no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple, de preferencia, con alquilo C_{1-6} , en especial, metilo o etilo, F, Cl, Br, alcoxi C_{1-6} , en especial, metoxi, o fenilo;

10

o

R^{10} es fenilo, el cual se sustituye con $-N(\text{alquilo } C_{1-3})_2$, de preferencia, dimetilamino o dietilamino, o

15

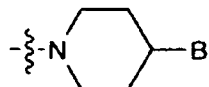
es fenilo, sustituido con pirrolidinilo, imidazolidinilo, dihidroimidazolilo, en donde puede ocurrir la unión con cada elemento del anillo del fenilo y de los sustituyentes,

o

R^{10} es un grupo de la fórmula general (aa2), $d = 1$ ó 2 , R^{13} significa H o metilo, R^{14} es fenilo o pridinilo, y R^{15} representa morfolinilo ó 4-metilopiperacinilo.

20

En otras configuraciones conforme a la invención, el grupo con forma de anillo, formado mediante el grupo NR^5R^6



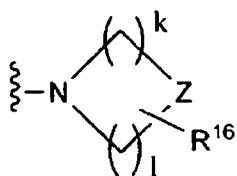
y el residuo B alcalino, un grupo con la fórmula general (aal); en donde, i) $a = b = c = 0$, ii) $a = c = 0$ y $b = 1$, iii) $a = b = 0$ y $c = 1$ o iv) $a = b = 1$ y $c = 0$; o el residuo B alcalino es un grupo con la fórmula general (aa2), en donde $d = 1$ ó 2 , de preferencia, 2 , y R^{14} es pridinilo, de preferencia, 3-pridinilo, y R^{15} es morfolinilo.

5

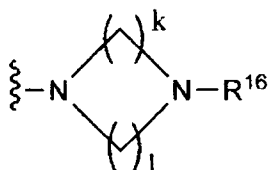
En otras configuraciones de preferencia de la invención:

b) el grupo NR^5R^6 re presenta en la fórmula general I un grupo con forma de anillo, conforme a una de las fórmulas generales b1 o b2:

10



(b1)



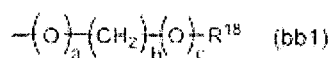
(b2)

15 en donde

$k = 1$ ó 2 , de preferencia, 2 ,

$l = 1, 2$, ó 3 , de preferencia, 2 ,

Z puede ser NR^{17} u O y R^{17} es H o alquil C_{1-6} ,

20 y R^{16} representa H o un grupo de la fórmula general bb1:

en donde

25 a y c, en forma independiente, son 0 ó 1 ,

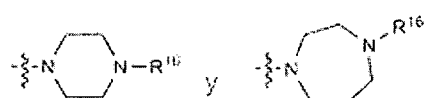
$b = 0, 1, 2$, ó 3 , siempre que cuando $b = 0$, a y c no sean 1 al mismo tiempo, y en donde, en la cadena definida como b, el elemento CH_2 pueda intercambiarse por $C(=O)$,

R^{18} se selecciona a partir del grupo formado por arilo o heteroarilo no sustituido o

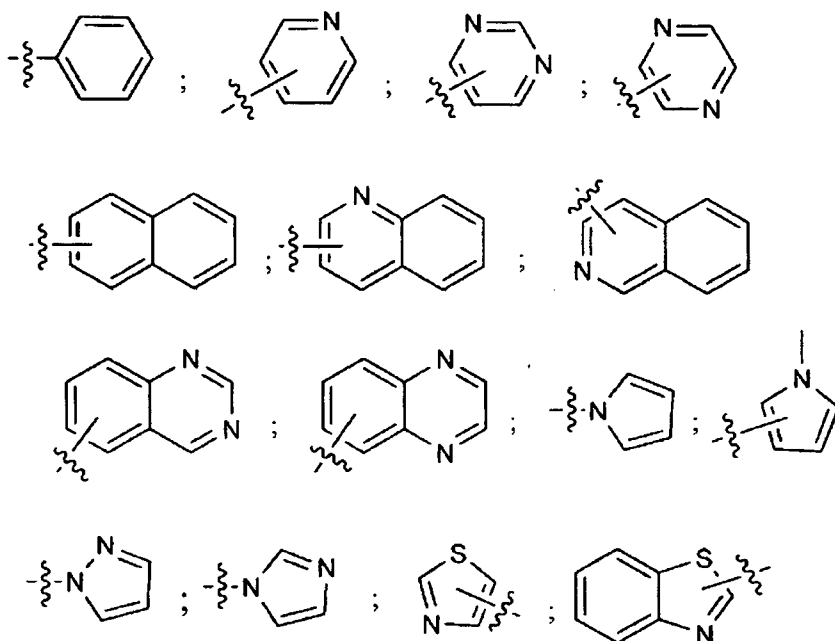
30 sustituido en forma simple o múltiple, el heteroarilo contenga al menos un heteroátomo de N, de preferencia, $1, 2$ ó 3 heteroátomos de N, y pueda contener O y S como otros heteroátomos; heterociclilo saturado o no saturado de $5-7$ elementos, en donde el heterociclilo contenga al menos un heteroátomo seleccionado a partir del grupo N, O y

S, de preferencia, 1 ó 2 heteroátomos de N, y, según el caso, pueda sustituirse en forma simple en uno o varios elementos; alquilo C_{1-6} , dado el caso, sustituido en forma simple o múltiple; cicloalquilo C_{3-8} , dado el caso, sustituido en forma simple en uno o varios elementos, y además, en el caso, que i) $c = 1$ o ii) $b = c = 0$ y $a = 1$, R^{18} también
 5 pueda seleccionarse a partir del grupo formado por $-CN$ y $NR^{19}R^{20}$, en donde R^{19} y R^{20} , en forma independiente, pueden ser H o alquilo C_{1-6} , pero no pueden ser H al mismo tiempo.

En las configuraciones de preferencia de la presente invención, el grupo con forma de
 10 anillo formado por el grupo NR^5R^6 -se selecciona a partir del grupo formado por:



en donde R^{16} representa un grupo de la fórmula general bb1 y en la fórmula bb1 (i) $a =$
 15 0, $b = 1, 2$ ó 3 y $c = 0$ o (ii) $a = 0$, $b = 1, 2$, ó 3 y $c = 0$. En la fórmula bb1, R^{18} de preferencia se selecciona a partir del grupo formado por:

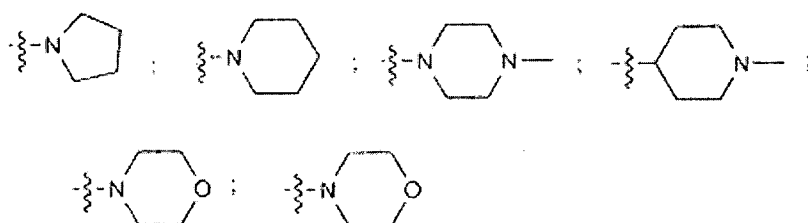


en donde estos grupos pueden ser no sustituido o sustituidos en forma simple o múltiple, de preferencia, con alquilo C_{1-3} , en especial, metilo y/o etilo; alcoxi C_{1-3} , en
 20 especial, metoxi; F, Cl, Br, I; $-CN$; CF_3 ; $N(\text{alquilo } C_{1-3})_2$, $NH(\text{alquilo } C_{1-3})$, $N(\text{alquilo } C_{1-3})$.

3)(arilo), en especial, N(alquilo-C₁₋₃)(fenilo o fenetilo), en donde el fenilo o el fenetilo pueden substituirse en forma simple o múltiple; bencilo o



- 5 y en donde todos estos substituyentes también pueden ser substituidos en forma simple o múltiple, de preferencia, con F, Cl, Br, -CN, -CF₃, alquilo C₁₋₃; pirrolidinilo, piperidinilo, 4-metilopiperidinilo o morfolinilo. Además, R¹⁸ puede representar un heterociclilo seleccionado a partir del grupo formado por:

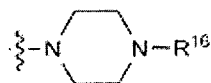


- 10 en donde estos grupos heterociclilos pueden substituirse en uno o varios elementos del anillo.

Por otro lado, R¹⁸ representa ciclopentilo, ciclohexilo, substituido en forma simple, según el caso, en uno o varios elementos del anillo, o alquilo C₁₋₃, substituido en forma simple o

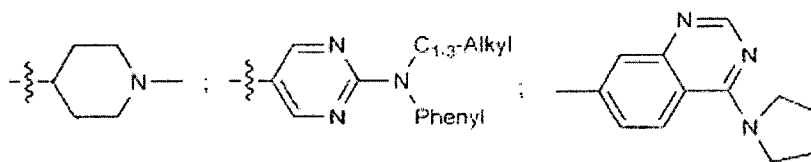
- 15 múltiple, según el caso.

En otras configuraciones de preferencia de la invención el grupo con forma de anillo formado por el grupo NR⁵R⁶- es



20

y R¹⁶ representa un grupo conforme a la fórmula general bb1 representada anteriormente, en donde a = c = 0 y b = 0, 1 ó 2 y R¹⁸ se selecciona a partir de

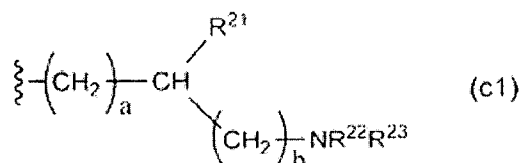


25

en donde, el grupo fenilo puede ser substituido en forma simple, de preferencia, por F, Cl, o Br, en especial, F, de preferencia, en la posición 4,

En otras configuraciones de preferencia de los compuestos conforme a la invención:

- c) en el grupo NR^5R^6 de la fórmula general I, R^5 se selecciona a partir del grupo formado por H y alquilo C_{1-6} , dado el caso, sustituido en forma simple o múltiple, y R^6 se selecciona a partir de los grupos de la siguiente fórmula general c1 y c2:



en donde, en la fórmula c1:

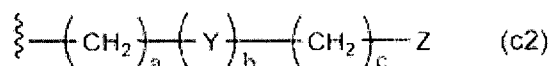
- 10 $a = 0, 1, \text{ ó } 2$;

$b = 0, 1, 2, \text{ ó } 3$;

R^{21} es un grupo arilo no sustituido o sustituido, de preferencia, fenilo o naftilo, ambos sustituidos o no sustituidos,

R^{22} y R^{23} , en forma independiente, representan -H o alquilo C_{1-6} o

- 15 los grupos -NR R – en conjunto representan un heterociclo que al menos contiene un heteroátomo de N, con 5, 6, ó 7 elementos, saturado o no saturado, el cual puede ser sustituido en forma simple en uno o varios elementos;



20

en donde, en la fórmula c2:

$a = 0, 1, 2 \text{ ó } 3$;

$b = 0 \text{ ó } 1$, siempre que cuando $b = 0$, también $c = 0$;

$c = 0, 1, 2, \text{ ó } 3$

- 25 Y es arilo o heteroarilo, de preferencia, heteroarilo que contenga heteroátomo de N con 5 ó 6 elementos, dado el caso, sustituido; es cicloalquilo C_{3-8} -, de preferencia, cicloalquilo C_{5-6} ,

y

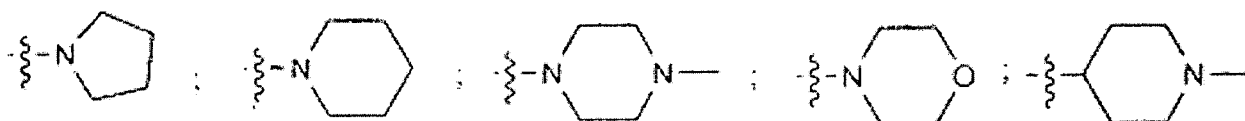
- 30 Z representa un grupo heterociclilo saturado, no saturado o aromático, dado el caso, sustituido, que al menos pueda contener un heteroátomo de N y O y/o S como heteroátomo; o Z representa un grupo $\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ -, en donde R^{24} y R^{25} en forma independiente, son H, alquilo C_{1-6} o $-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_d-\text{NR}^{26}\text{R}^{27}$, con $d = 1 \text{ ó } 2$, R^{26} y R^{27} , en

forma independiente, son H o alquilo C_{1-6} , o los $-NR^{26}R^{27}$ forman un heterociclo de 5, 6 ó 7 elementos, de preferencia, saturado.

En otras configuraciones de preferencia de las sustancias conforme a la invención, en el grupo NR^5R^6 de la fórmula general I, R^5 se selecciona a partir del grupo formado por H y metilo, etilo, propilo e isopropilo, dado el caso, sustituido en forma simple o múltiple. R^6 es un grupo conforme a la fórmula general c1 representada anteriormente, en donde:

10 R^{21} es un grupo fenilo o naftilo, que puede sustituirse en forma simple o múltiple y, de preferencia, no sustituido o sustituido con F, Cl, Br, I, CN, alquilo C_{1-3} , de preferencia, metilo o etilo,

R^{22} y R^{23} en forma independiente, significan metilo, etilo o propilo o isopropilo o los grupos $NR^{22}R^{23}$ en forma conjunta representan un heterociclo N, que se selecciona a partir del grupo formado por:



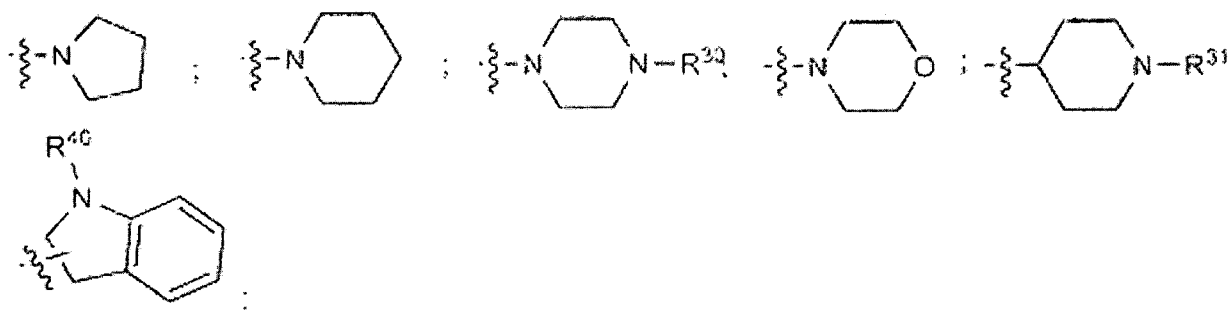
en donde, estos heterociclos N pueden ser no sustituidos o sustituidos en forma simple en uno o varios elementos del anillo,

20 o

R^6 representa un grupo de la fórmula general c2 representada anteriormente, en donde Y representa fenilo, naftilo, benzoxadiazol, ciclopentilo, ciclohexilo, todos sustituidos en forma simple en uno o varios elementos del anillo y

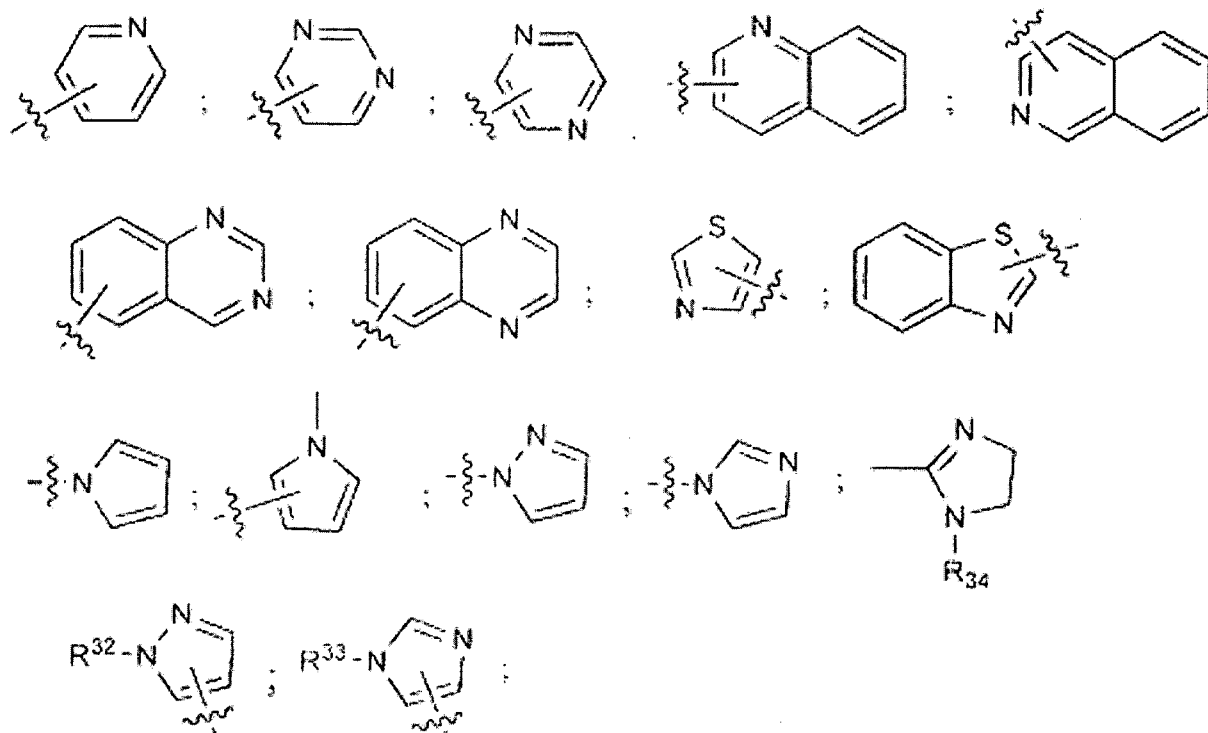
Z se selecciona a partir del grupo formado por:

25 $N(\text{alquilo } C_{1-3})_2$;



en donde, estos residuos pueden sustituirse en forma simple en uno o varios elementos del anillo, y R^{30} , R^{31} y R^{40} pueden representar H, metilo, etilo, propilo, o

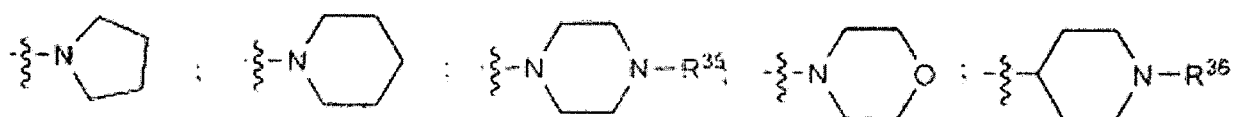
isopropilo, según el caso, sustituido en forma simple o múltiple, o Z se selecciona a partir del grupo formado por:



5

en donde R^{32} , R^{33} y R^{34} se seleccionan a partir de H, metilo, etilo, propilo e isopropilo, dado el caso, sustituido una o varias veces, y los heterociclos se pueden sustituir en forma simple en uno o varios elementos del anillo;

- o Z es un grupo $NR^{24}R^{25}$, en donde R^{24} y R^{25} , en forma independiente, representan metilo, etilo, propilo o isopropilo, o Z representa un grupo $-C(=O)-(CH_2)_d-NR^{26}R^{27}$, en donde d es 1 ó 2 y $NR^{26}R^{27}$ en forma conjunta son un heterociclo, seleccionado a partir de



15

en donde, uno o varios de los elementos del anillo de este residuo pueden sustituirse en forma simple, y R^{35} y R^{36} pueden representar metilo, etilo, propilo, o isopropilo, dado el caso, sustituido en forma simple o múltiple.

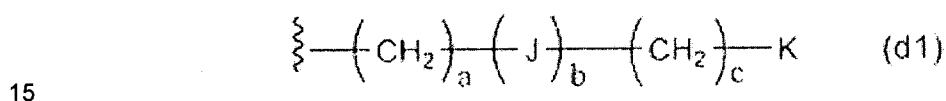
En otras configuraciones de preferencia de la invención, en el grupo NR^5R^6 de la fórmula general I, R^5 se selecciona a partir del grupo formado por H, metilo, etilo, propilo e isopropilo, de preferencia, metilo, y R^6 representa un grupo conforme a la fórmula general c2, en donde $a = 1$ ó 2 , $b = 1$ y $c = 0$, Y representa fenilo o ciclohexilo y

5 Z representa pirrolidinilo o dihidroimidazolilo.

En otras configuraciones de los compuestos conforme a la invención:

d) en el grupo NR^5R^6 de la fórmula general I, R^5 se selecciona a partir del grupo formado por H, alquilo C_{1-6} , dado el caso, sustituido en forma simple o múltiple, cicloalquilo C_{3-8} , según el caso, sustituido en forma simple

10 en uno o varios elementos del anillo. R^6 se selecciona a partir de los grupos de la fórmula general d1:



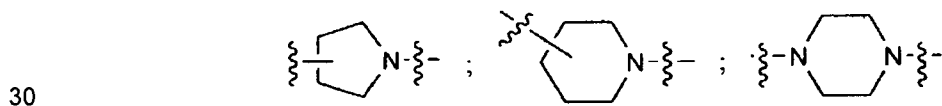
en donde,

$a = 0, 1, 2, 3$ ó 4 ;

$b = 0$ ó 1 , siempre que cuando $b = 0$, también $c = 0$; $c = 0, 1, 2$ ó 3 ;

20 J representa un heterociclo que contiene al menos un heteroátomo de N, de preferencia, saturado o no saturado y de 4-7 elementos, el cual, dado el caso puede sustituirse en forma simple en uno o varios elementos del anillo, y K representa H o un grupo arilo o heteroarilo sustituido.

25 En otras configuraciones de preferencia de los compuestos conforme a la invención, en el grupo NR^5R^6 de la fórmula general I, R^5 se selecciona a partir del grupo formado por H y metilo, etilo, propilo e isopropilo, dado el caso, sustituido en forma simple o múltiple, y R^6 representa un grupo conforme a la fórmula general d1 representada anteriormente, en donde J se selecciona a partir del grupo:



y K se selecciona a partir del grupo formado por H, fenilo, naftilo, pridinilo, que, dado el caso, se sustituyen en forma simple o múltiple.

En otras configuraciones de preferencia de los compuestos conforme a la invención:

- e) en el grupo NR^5R^6 de la fórmula general I, R^5 y R^6 en forma independiente se seleccionan a partir del grupo formado por H; alquilo C_{1-6} , aralquilo; y $(\text{CH}_2)_r\text{NR}^2\text{R}^3$, con $r = 1-6$ y en donde R^{28} y R^{29} , en forma independiente, se seleccionan a partir del grupo formado por H y alquilo C_{1-3} .

En otras configuraciones conforme a la invención, en el grupo NR^5R^6 de la fórmula general I:

- 10 R^5 se selecciona a partir del grupo formado por H, alquilo C_{1-3} , $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$, con $r = 1-3$ y, en donde, R^{28} y R^{29} pueden ser alquilo C_{1-3} , y R^6 es $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$, con $r = 1-3$ y, en donde, R^{28} y R^{29} pueden ser alquilo C_{1-3} , o R^6 representa un grupo alquilo C_{1-3} sustituido por un grupo $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-3})(\text{arilo})$, en donde el grupo arilo puede sustituirse y arilo, de preferencia, es fenilo o naftilo.

15

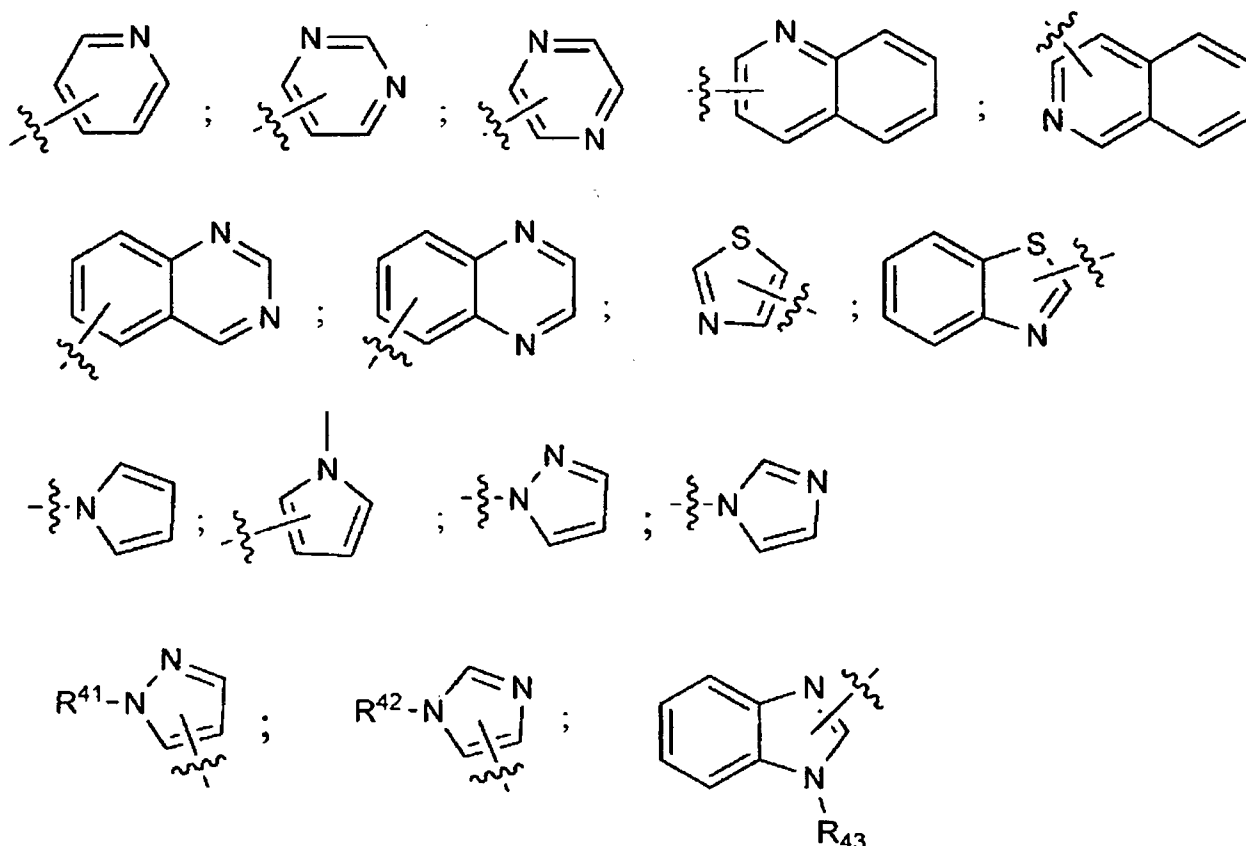
En otras configuraciones de preferencia de los compuestos conforme a la invención:

- f) en el grupo NR^5R^6 de la fórmula general I, R^5 se selecciona a partir del grupo formado por H, alquilo C_{1-6} , arilo y aralquilo, y R^6 es un grupo del tipo $(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_s\text{-X}$, con $s = 0$ ó 1 , en donde el grupo X es un grupo heteroarilo que contiene al menos un heteroátomo N, el cual, dado el caso, se sustituye en forma simple o múltiple y en el grupo alquilo C_{1-4} un átomo de H puede ser reemplazado por un grupo heterociclilo saturado de 5 ó 6 elementos, que contiene al menos un heteroátomo de N, que además puede contener O y/o S como heteroátomo.

25

En otras configuraciones de preferencia conforme a la invención, en el grupo NR^5R^6 de la fórmula general I:

- R^5 representa H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, fenilo o bencilo y
- 30 R^6 puede ser un grupo del tipo $(\text{alquilo } \text{C}_{1-3})_s\text{-X}$, con $s = 0$ ó 1 , en donde el grupo alquilo C_{1-3} , puede sustituirse con un grupo pirrolidinilo, piperidinilo, piperacínilo o morfolinilo y el residuo X se selecciona a partir del grupo formado por:



en donde R^{41} , R^{42} y R^{43} se seleccionan a partir de H, metilo, etilo, propilo e isopropilo, dado el caso, sustituido en forma simple o múltiple, y los heteroarilos N pueden ser sustituidos en forma simple o múltiple, dado el caso.

5

En otras configuraciones de preferencia conforme a la presente invención, en los compuestos conforme a la fórmula general I, se da que:

n es 0, 1, 2 ó 3;

10 m es 1 ó 2;

R^1 es arilo o heteroarilo, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple;

15

R^{2ac} , R^3 y R^4 son H o con un residuo vecino R^{2ac} , R^3 o R^4 forman un anillo de cinco o seis elementos, que puede ser saturado o no saturado y sustituido en forma simple o múltiple y puede contener heteroátomos del grupo N u O,

R^5 y R^6 en forma conjunta, forman un anillo de 4-8 elementos, el cual puede ser saturado o no saturado, pero no puede ser aromático, sustituido o condensado con un

residuo alcalino y puede ser sustituido con otro(s) residuo(s) alcalino(s) del grupo alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₈ o, dado el caso, fenilo sustituido;

o R⁵ y R⁶ en forma conjunta, forman un anillo de 4-8 elementos, el contiene otro heteroátomo del grupo N u O y puede sustituirse con un residuo alcalino o no alcalino,
o

R⁵ significa H o alquilo C₁₋₅ y R⁶, arilo o cicloalquilo C₃₋₈; o un residuo arilo unido mediante una cadena alquilo C₁₋₃, en donde el anillo de arilo- o cicloalquilo C₃₋₈ es sustituido con un residuo alcalino o, dado el caso, la sustitución alcalina ocurre en la
cadena de alquilo C₁₋₃,

o R⁵ significa H o alquilo C₁₋₅ y R⁶, heterociclilo C₄₋₈; o un residuo de heterociclilo C₄₋₈ unido mediante cadena de alquilo C₁₋₃, en donde el anillo de heterociclilo es sustituido con un residuo alcalino o un residuo no alcalino,

15

o

R⁵ y R⁶, en forma independiente, es H o un residuo alquilo C₁₋₁₀, que contiene uno a tres átomos de nitrógeno, en donde R⁵ y R⁶ no significan H en forma simultánea,

20

en forma de racemato; de los enantiómeros, diastereómeros y mezclas de enantiómeros o diastereómeros o un enantiómero o diastereómero aislado; de los ácidos fisiológicamente compatibles con bases y/o sales,

25 en donde, de preferencia:

un residuo de arilo o heteroarilo puede sustituirse con F, Cl, Br, I, CN, NH₂, alquilo NH-C₁₋₆, alquilo NH-C₁₋₆-OH, N(alquilo C₁₋₆)₂, N(alquilo C₁₋₆-OH)₂, NO₂, SH, alquilo S-C₁₋₆, OH, alquilo O-C₁₋₆, alquilo O-C₁₋₆-OH, alquilo C(=O)C₁₋₆, CO₂H, fenilo CH₂SO₂, alquilo

30 CO₂-C₁₋₆, OCF₃, CF₃, , alquilo C₁₋₆, fenoxi, fenilo, piridilo, tienilo o furilo,

un residuo de cicloalquilo sustituido o residuo de alquilo es sustituido con F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, alquilo NH-C₁₋₆, alquilo NH-C₁₋₆-OH, alquilo C₁₋₆, N(alquilo C₁₋₆)₂, N(alquilo C₁₋₆-OH)₂, NO₂, SH, alquilo S-C₁₋₆, bencilo S, alquilo O-C₁₋₆, OH, alquilo O-C₁₋₆-OH, =
35 O, bencilo O, alquilo C(=O)C₁₋₆, CO₂H, alquilo CO₂-C₁₋₆ o bencilo,

un residuo alcalino, de preferencia, es piperidina, pirrolidina, azepan, acetidina, azocan, piridina, imidazol, imidazolidina, 1,2,4-triazol, diazepán, pirimidina, imidazolina, piperacina, N(alquilo C₁₋₆)₂, alquilo NH-C₁₋₆, un residuo arilo sustituido con N(alquilo C₁₋₆)₂; en donde estos residuos pueden estar unidas mediante un grupo alquilo C₁₋₃ a la estructura de la fórmula general I, las cadenas de alquilo C₁₋₃, dado el caso, son sustituidas, con =O y el resto del residuo, por su parte, se puede sustituir con alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ N(alquilo C₁₋₆)₂ o alquilo C₁₋₆ NH(alquilo C₁₋₆),

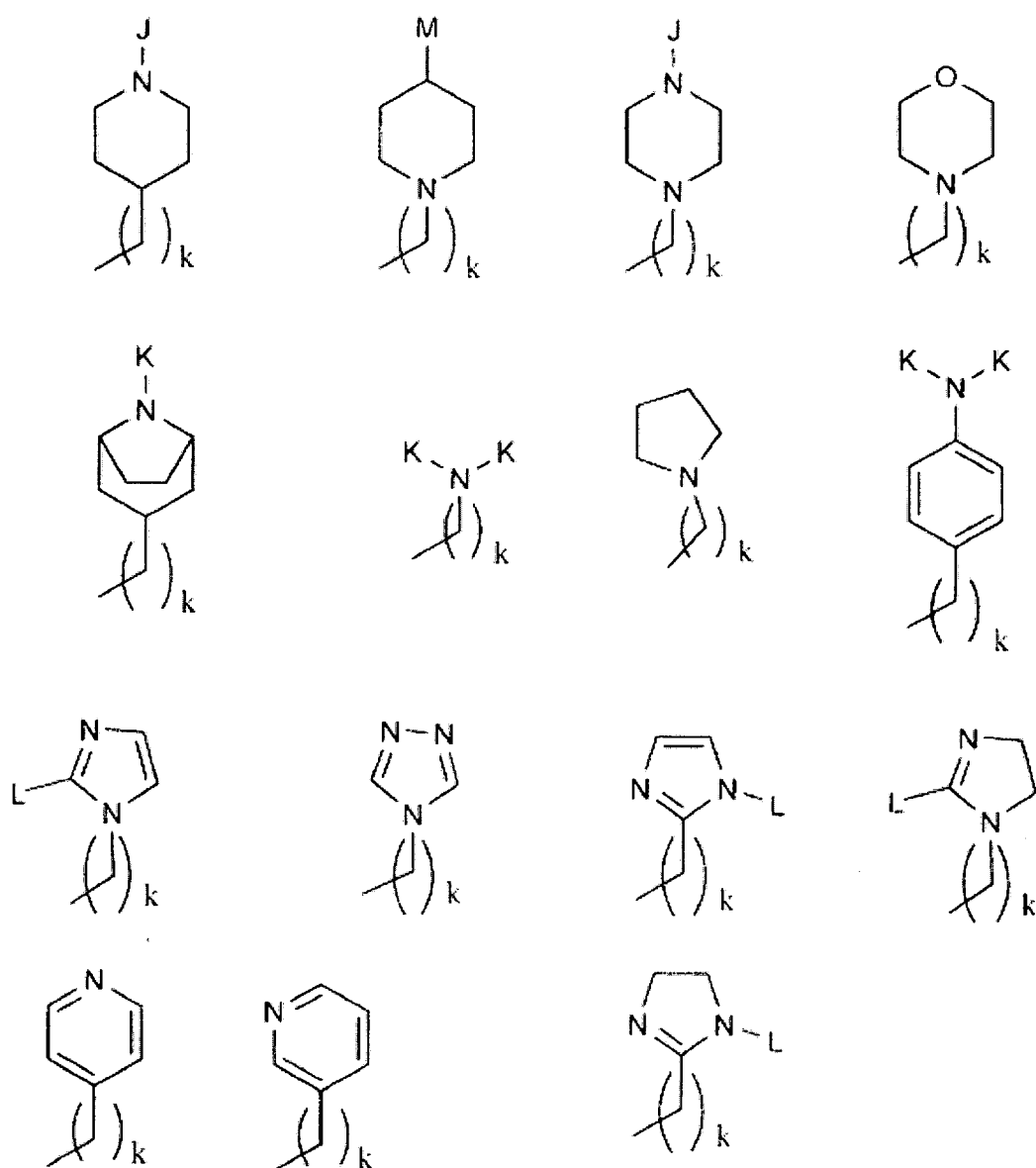
10 y un residuo no alcalino, de preferencia, es arilo, heteroarilo, ya sea no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, alquilo S-C₁₋₆, OH, alquilo O-C₁₋₆, alquilo O-C₁₋₆-OH, alquilo C(=O)C₁₋₆, CO₂H, fenilo CH₂SO₂, alquilo CO₂-

C₁₋₆, OCF₃, CF₃, , alquilo C₁₋₆, que puede estar unido a la estructura de la fórmula general I mediante una cadena de alquilo C₁₋₃, en donde la cadena de alquilo

15 puede ser sustituida con metoxi o alquilo C₁₋₃ o cicloalquilo C₃₋₈.

Además, en el sentido de la presente invención, se prefieren los derivados de sulfonamida sustituida de la fórmula general I, en donde R⁵ y R⁶, en conjunto, forman un anillo de 4-8 elementos, que puede ser saturado o no saturado, pero no puede ser aromático, y sustituido con un residuo alcalino del grupo

20



en donde

k es 0, 1 ó 2

L es H o alquilo C₁₋₆

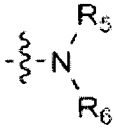
5 K es alquilo C₁₋₆

M es alquilo C₁₋₆ o N(CH₃)₂

J es 2-, 3- ó 4-piridilo, fenilo, piperidilo o alquilo C₁₋₆.

De especial preferencia son los derivados de sulfonamida sustituida, en donde los

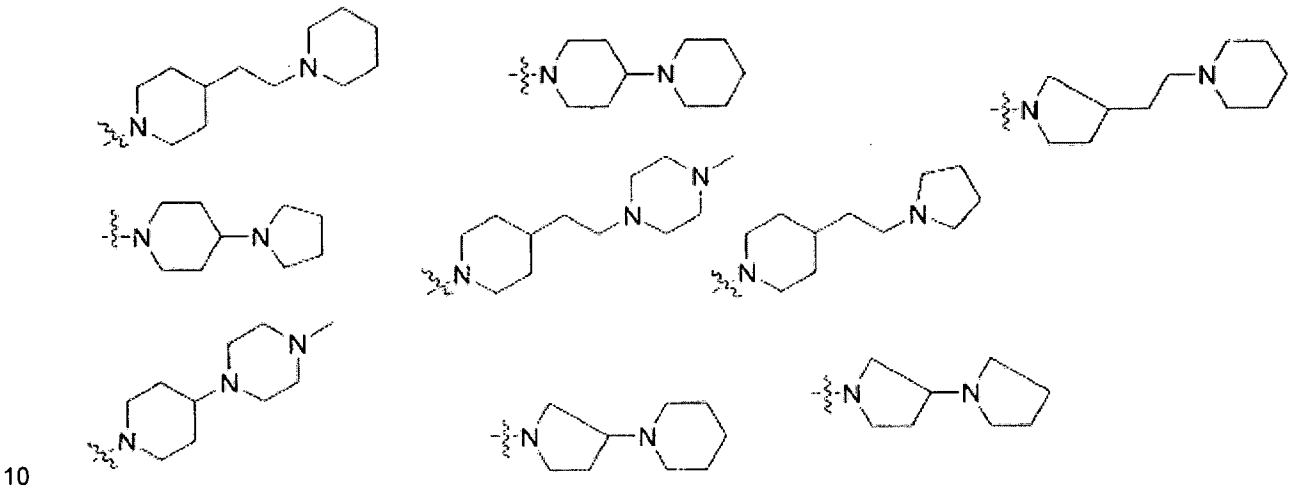
10 grupos



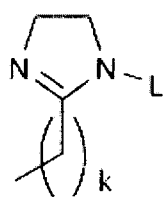
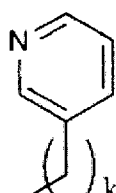
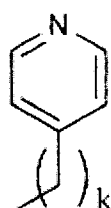
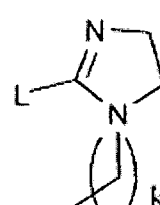
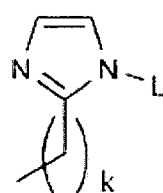
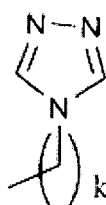
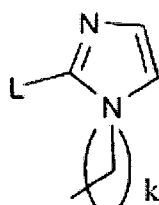
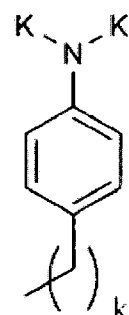
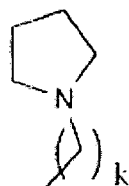
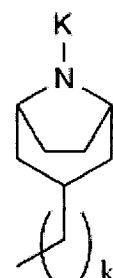
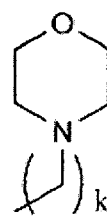
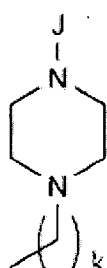
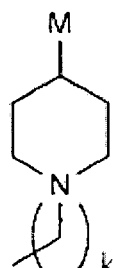
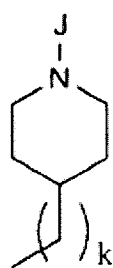
- son piperidina pirrolidina o azepan, sustituido con piperidina, pirrolidina, azepán, piperacina o diazepán unido mediante alquilo C_{1-3} , no sustituido en forma simple o múltiple con metilo o etilo, siempre que la unión sea entre dos átomos de C o un átomo de C- y un átomo de N, pero no entre dos átomo de N;

en especial,

es un residuo del grupo



También son de preferencia los derivados de sulfonamida sustituida de la fórmula general I, en donde R^5 y R^6 , en conjunto, forman un anillo de 4-8 elementos, que contiene otro heteroátomo del grupo N u O y puede sustituirse con un residuo alcalino del grupo



en donde

k es 0, 1 ó 2

L es H o alquilo C₁₋₆

5 K es alquilo C₁₋₆

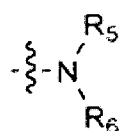
M es alquilo C₁₋₆ o N(CH₃)₂

J es 2-, 3- ó 4-piridilo, fenilo, piperidilo o alquilo C₁₋₆

o un residuo alcalino del grupo arilo, heteroarilo, ya sea no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con F, Cl, Br, I, CF₃, OCH₃, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, no sustituido o sustituido en forma simple con F, Cl, Br, I, CF₃, OCH₃, alquilo C₁₋₆; que puede estar unido a la estructura de la fórmula general I mediante una cadena de

alquilo C₁₋₃, en donde la cadena de alquilo puede sustituirse con =O; alquilo C₁₋₆ o alquiloxi C₁₋₃.

De especial preferencia son los derivados de sulfonamida sustituida, en donde el grupo

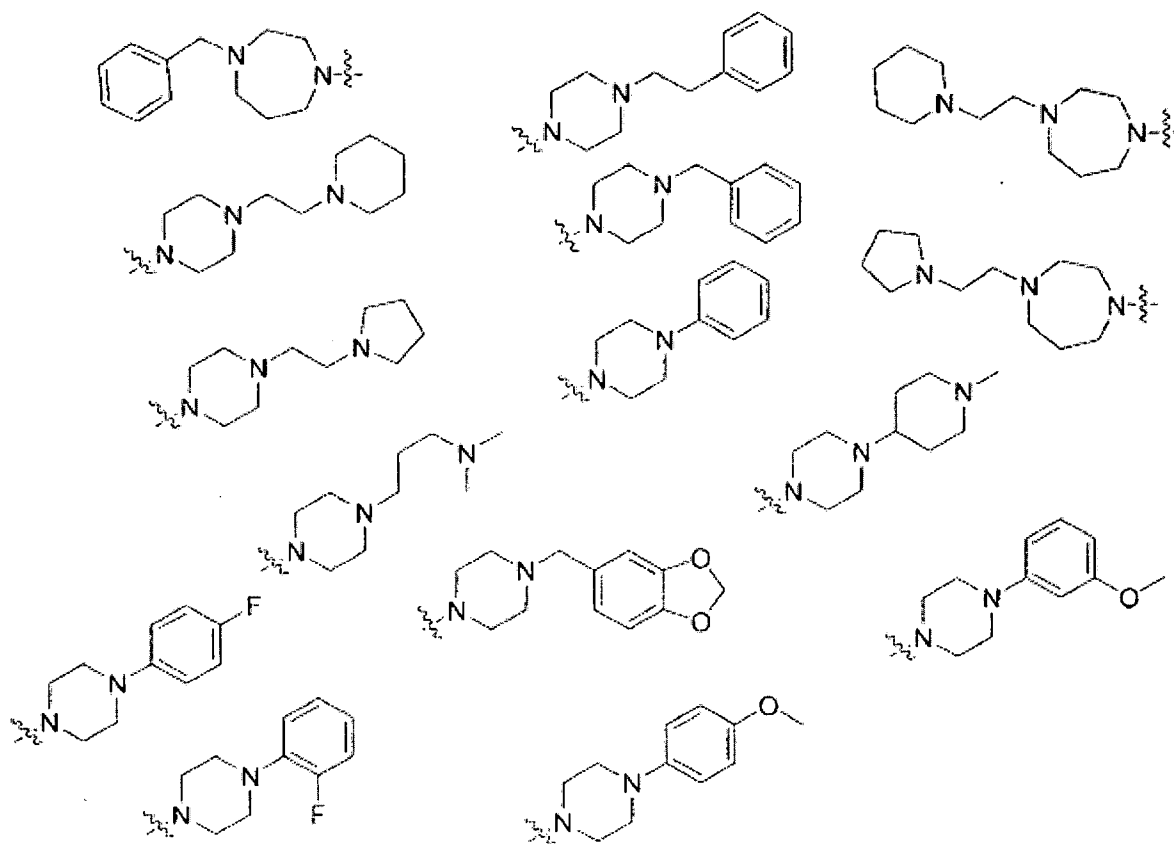


5

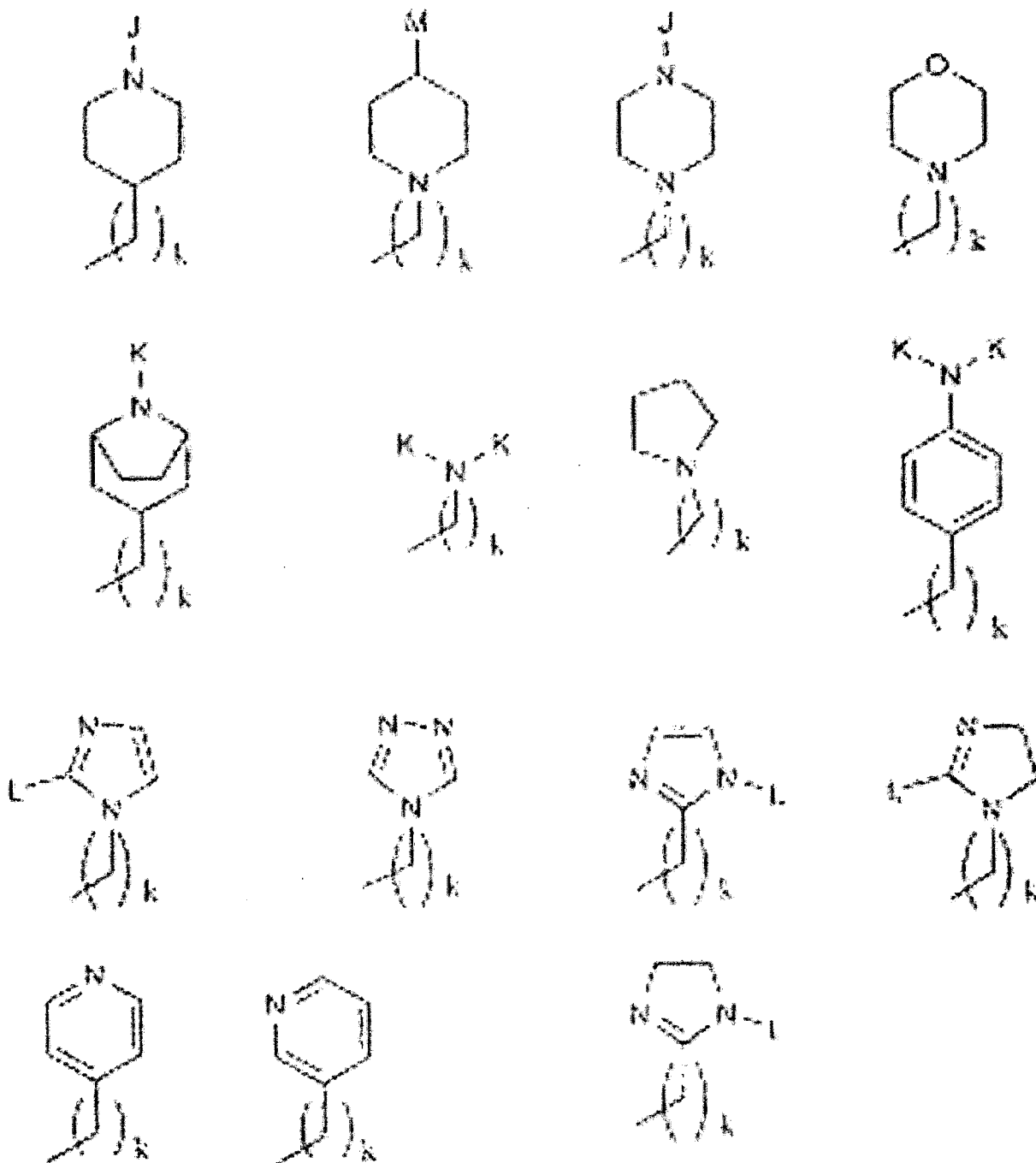
es piperacina o diazepán, sustituido, dado el caso, con fenilo unido mediante alquilo C₁.

- 3, no sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con , metilo, metoxi, F, Cl, Br, CF₃ o CN; (CH₂)₂OCH₃; sustituido, dado el caso, con ciclohexilo o ciclopentilo unido mediante alquilo C₁₋₃; piperidina, piperacina, piperidina no sustituida o sustituida en forma simple o múltiple con metilo o etilo, ya sea unido mediante un grupo alquilo C₁₋₃;
- 10 o piperidina, piperacina, piperidina no sustituida o sustituida en forma simple o múltiple con metilo o etilo, siempre que la unión sea entre dos átomos de C y un átomo de N, pero no entre dos átomos de N; o con (CH₂)_aN(CH₃)₂ con a = 2, 3;

- 15 en especial, es un residuo del grupo



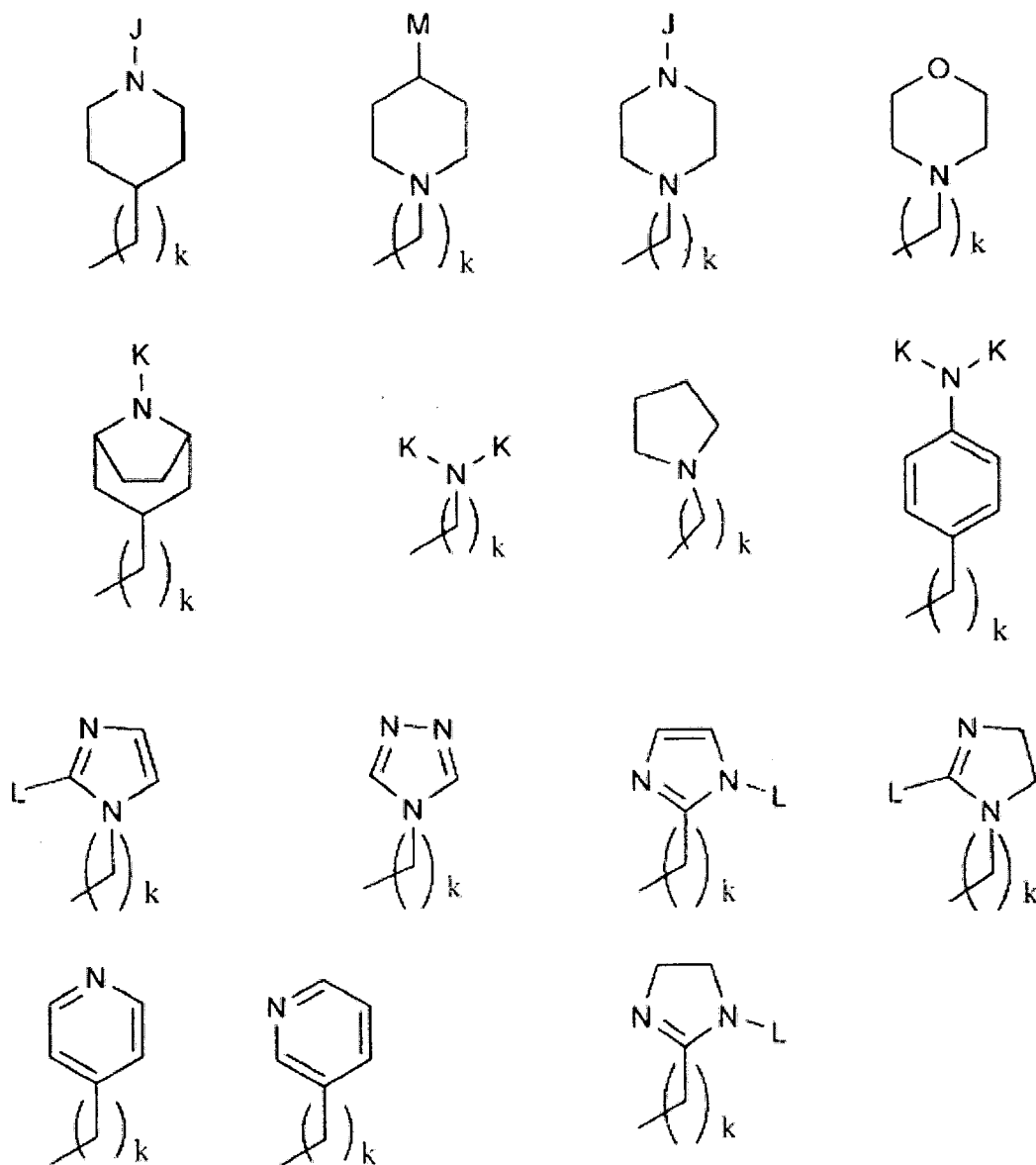
- Además, de preferencia son los derivados de sulfonamida sustituida de la fórmula general I, en donde R^5 significa H y R^6 es arilo o cicloalquilo cicloalquilo C_{3-8} ; o significa un residuo de alquilo unido mediante una cadena de alquilo C_{1-3} , en donde el arilo o el
- 5 anillo cicloalquilo C_{3-8} puede sustituirse con al menos un residuo alcalino del grupo



en donde

k es 0, 1 ó 2

L es H o alquilo C_{1-6}



en donde

k es 0, 1 ó 2

L es H o alquilo C₁₋₆

5 K es alquilo C₁₋₆

M es alquilo C₁₋₆ o N(CH₃)₂

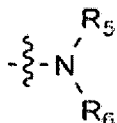
J es 2-, 3- ó 4-piridilo, fenilo, piperidilo o alquilo C₁₋₆

o un residuo no alcalino del grupo arilo, heteroarilo, ya sea no sustituido o sustituido en
 10 forma simple o múltiple con F, Cl, Br, I, CF₃, OCH₃, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, no
 sustituido o sustituido en forma simple o múltiple con F, Cl, Br, I, CF₃, OCH₃, alquilo C₁₋₆,
 los cuales pueden estar unidos a la estructura de la fórmula general I mediante una

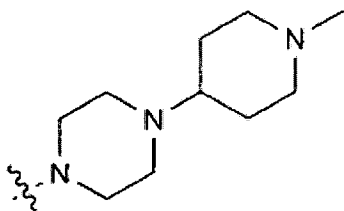
cadena de alquilo C₁₋₃, en donde la cadena puede ser sustituida con =O; alquilo C₁₋₆ o C₁₋₃ alquilo.

- De especial preferencia son los derivados de sulfonamida sustituida, en donde R⁵ significa H, metilo o etilo y R⁶ es piperidina, pirrolidina, azepan; piperidina, pirrolidina, acepan, diazepán o piperacina unida mediante una cadena de alquilo C₁₋₃; ya sea sustituida con fenilo, pirrolidina, piperacina, morfolina o piperidina, unidas mediante una cadena C₁₋₃, no sustituida o sustituida con metilo o etilo.

- 10 De gran preferencia son los derivados de sulfonamida sustituida, en donde el grupo



significa



15

Los de mayor preferencia son los derivados de sulfonamida sustituida del grupo

- 1 2-[1-(4-metoxi-2,6-dimetil-fenilsulfonil)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-N-(4-piperidin-1-ilmetil-bencil)-acetamida
- 20 2 2-[1-(4-metoxi-2,6-dimetil-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-N-(4-piperidin-1-ilmetil-bencil)-acetamida
- 3 2-[1-(4-metoxi-2,6-dimetil-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-N-[4-(4-metil-piperacin-1-il)-bencil]-acetamida
- 4 N-(4-piperidin-1-ilmetil-bencil)-2-[1-(2,4,6-tricloro-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-acetamida
- 25 5 1-[4-(1-metilo-piperidin-4-il)-piperacin-1-il]-2-[2-(2,4,6-trimetil-fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-ilmetoxi]-etanon
- 6 1-(4-bencil-[1,4]diacepan-1-il)-2-[1-(naftil-1-sulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-etanon
- 30 7 [1-(4-metoxi-2,6-dimetil-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-N-[4-(4-metil-piperacin-1-ilmetil)-bencil]-acetamida

- 8 2-[1-(4-metoksi-2,6-dimetil-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoksi]-1-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperacin-1-il]-etanon
- 9 1-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-((2-(2,4-diclorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)methoksi)etanon
- 5 10 N-(4-piperidin-1 -ilmetil-bencil)-2-[1 -(2,4,6-tricloro-fenilsulfonil)-pirrolidin-2-ilmetoksi]-acetamida
- 11 N-(4-dimetilaminometil-bencil)-2-[1 -(4-metoksi-2,6-dimetil-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoksi]-acetamida
- 12 N-(1-bencil-piperidin-3-ilmetil)-2-[1-(2,4,6-trimetil-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoksi]-acetamida
- 10 13 N-[4-(4-metilo-piperacin-1-il)-bencil]-2-[1-(2,4,6-tricloro-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoksi]-acetamida
- 14 2-[1-(4-metoksi-2,6-dimetil-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoksi]-N-(4-piperidin-1-il-bencil)-acetamida
- 15 15 N-[4-(4-metilo-piperacin-1 -ilmetil)-bencil]-2-[1 -(2,4,6-tricloro-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoksi]-acetamida
- 16 N-(1-bencil-piperidin-3-ilmetil)-2-[1-(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ilmetoksi]-acetamida
- 17 2-((2-(2,4-diclorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoksi)-1-(4-(pirrolidin-1 -il)piperidin-1 -il)etanon
- 20 18 2-[1 -(4-metoksi-2,6-dimetil-fenilsulfonil)-pirrolidin-2-ilmetoksi]-N-[4-(4-metil-piperacin-1-il)-bencil]-acetamida
- 19 2-((1 -(mesitilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(pirrolidin-1 -il)piperidin-1 -il)etanon
- 25 20 2-((1 -(3,4-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1 -(4-(2-(piperidin-1 -il)etil)piperidin-1 -il)etanon
- 21 2-[1-(4-metoksi-2,6-dimetil-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoksi]-N-(4-morfolin-4-il-bencil)-acetamida
- 22 1-[4-(1-metilo-piperidin-4-il)-piperacin-1-il]-2-[1-(3-trifluormetil-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoksi]-etanon
- 30 23 2-((1-(naftalen-1-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)etanon
- 24 2-[1-(4-metoksi-2,6-dimetil-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoksi]-N-(4-morfolin-4-ilmetil-bencil)-acetamida
- 35 25 1 -[4-(3-dimetilamino-propil)-piperacin-1 -il]-2-[2-(2,4,6-trimetil-fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-ilmetoksi]-etanon

- 26 2-[1 -(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-1 -(4-pirrolidin-1 -il-piperidin-1-il)-etanon
- 27 1-(2-piperidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-2-[1-(2,4,6-trimetil-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-etanon
- 5 28 2-[1-(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-1-[4-(4-rnetil-piperacin-1-il)-piperidin-1 -il]-etanon
- 29 N-[4-(4-metilo-piperacin-1-il)-bencil]-2-[1-(2,4,6-tricloro-fenilsulfonil)-pirrolidin-2- ilmetoxi]-acetamida
- 30 N-(4-morfolin-4-ilmetil-bencil)-2-[1-(2,4,6-tricloro-fenilsulfonil)-piperidin-2-
10 ilmetoxi]-acetamida
- 31 1 -(4-bencil-[1,4]diacepan-1 -il)-2-[1 -(2,4,6-trimetil-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-etanon
- 32 2-[1-(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-1-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperacin-1 -il]-etanon
- 15 33 N-[3-(4-metilo-piperacin-1 -il)-bencil]-2-[2-(2,4,6-trimetil-fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-ilmetoxi]-acetamida
- 34 N-(1-bencil-piperidin-3-ilmetil)-2-[1-(naftil-1-sulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-acetamida
- 35 N-(4-dimetilaminometil-bencil)-2-[1-(4-metoxi-2,6-dimetil-fenilsulfonil)-
20 pirrolidin-2-ilmetoxi]-acetamida
- 36 2-((1-(3,4-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)piperidin-1 -il)etanon
- 37 N-(4-dimetilaminometil-bencil)-2-[1-(2,4,6-tricloro-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-acetamida
- 25 38 2-((2-(3,4-diclorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1 -(4-(pirrolidin-1 -il)piperidin-1 -il)etanon
- 39 1 -(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperacin-1 -il)-2-[1 -(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-etanon
- 40 2-[1-(4-metoxi-2,6-dimetil-fenilsulfonil)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-N-[4-(4-metil-
30 piperacin-1-ilmetil)-bencil]-acetamida
- 41 N-(1-bencil-piperidin-3-ilmetil)-2-[2-(2,4,6-trimetil-fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-ilmetoxi]-acetamida
- 42 2-((1-(3,4-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)piperacin-1 -il)etanon
- 35 43 2-[2-(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-ilmetoxi]-N,N-bis-(2-dietilamino-etil)-acetamida

- 44 1 -(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperacin-1 -il)-2-[1 -(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-etanon
- 45 N-[4-(4-metilo-piperacin-1 -ilmetil)-bencil]-2-[1 -(2,4,6-tricloro-fenilsulfonil)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-acetamida
- 5 46 2-[1-(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-1-[4-(2-metoxi-etil)-piperacin-1 -il]-etanon
- 47 N-metilo-N-(2-morfolin-4-il-1-fenil-etil)-2-[1-(naftil-1-sulfonil)-piperidin-2-ilmetoxij]-acetamida
- 48 N,N-Bis-(2-dietilamino-etil)-2-[2-(2,4,6-trimetil-fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-ilmetoxi]-acetamida
- 10 49 N-(4-morfolin-4-ilmetil-bencil)-2-[1-(2,4,6-tricloro-fenilsulfonil)-pirrolidin-2-ilmetoxij]-acetamida
- 50 N-(3-morfolin-4-il-bencil)-2-[2-(2,4,6-trimetil-fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-ilmetoxi]-acetamida
- 15 51 2-[2-(2,4-dicloro-fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-ilmetoxi]-1-(2-piperidin-1-ilmetil-pirrolidin-1 -il)-etanon
- 52 2-((1-(4-metoxifenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)piperidin-1 -il)etanon
- 53 2-[1 -(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-1 -[4-(3-metoxi-fenil)-piperacin-1 -il]-etanon
- 20 54 1 -(4-ciclohexilmetil-piperacin-1 -il)-2-[1 -(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-etanon
- 55 2-[1-(4-metoxi-2,6-dimetil-fenilsulfonil)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-N-(4-morfolin-4-ilmetil-bencil)-acetamida
- 25 56 2-[1 -(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-1 -(4-fenil-piperacin-1 -il)-etanon
- 57 1 -(4-bencil-piperidin-1 -il)-2-[1 -(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-etanon
- 58 1 -[4-(3-dimetilamino-propil)-piperacin-1 -il]-2-[1-(3-trifluormetil-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-etanon
- 30 59 2-[1 -(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-1 -[4-(4-fluor-fenil)-piperacin-1 -il]-etanon
- 60 2-[1-(4-metoxi-2,6-dimetil-fenilsulfonil)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-N-(4-piperidin-1 -il-bencil)-acetamida
- 35 61 N-(4-morfolin-4-ilmetil-bencil)-2-[1 -(naftil-1-sulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-acetamida

- 62 2-[1-(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-1-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperacin-1 -il]-etanon
- 63 1 -[2-(4-dimetilamino-fenil)-azepan-1 -il]-2-[1 -(naftil-1 -sulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-etanon
- 5 64 2-[1 -(naftil-1 -sulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-1 -(2-piperidin-1 -ilmetil-pirrolidin-1-il)-etanon
- 65 2-((2-(2,4-diclorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1 -(4-morfolinopiperidin-1-il)etanon
- 66 1-(3-dimetilamino-pirrolidin-1 -il)-2-[1 -(naftil-1-sulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-etanon
- 10 67 1-(4-bencil-[1,4]diacepan-1-il)-2-[2-(2,4,6-trimetil-fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-ilmetoxi]-etanon
- 68 1-(4-ciclohexilmetil-piperacin-1-il)-2-[1-(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-etanon
- 15 69 2-((2-(4-metoxifenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-(2-(piperidin-1 -il)etil)piperidin-1 -il)etanon
- 70 N-(1 -bencil-piperidin-3-ilmetil)-2-[1 -(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-acetamida
- 71 N-(4-piperidin-1 -il-bencil)-2-[1 -(2,4,6-tricloro-fenilsulfonil)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-acetamida
- 20 72 2-((1-(3,4-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)piperacin-1 -il)etanon
- 73 (4-dimetilaminometil-bencil)-2-[1-(2,4,6-tricloro-fenilsulfonil)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-acetamida
- 25 74 N-(4-piperidin-1-il-benzyi)-2-[1-(2,4,6-tricloro-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-acetamida
- 75 N-[2-(4-metilo-piperacin-1 -il)-bencil]-2-[2-(2,4,6-trimetil-fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-ilmetoxi]-acetamida
- 76 N-(3-piperidin-1 -ilmetil-fenil)-2-[1 -(2,4,6-trimetil-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-acetamida
- 30 77 1 -[4-(3-metoxi-fenil)-piperacin-1 -il]-2-[1 -(2,4,6-trimetil-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-etanon
- 78 N-(1 -bencil-pirrolidin-3-il)-2-[2-(2,4-dicloro-fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-ilmetoxi]-N-metil-acetamida
- 35 79 1 -(4-bencil-[1,4]diacepan-1 -il)-2-[2-(2,4-dicloro-fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-ilmetoxi]-etanon

- 80 N-[2-(4-metilo-piperacin-1 -il)-bencil]-2-[1 -(2,4,6-trimetil-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-acetamida
- 81 2-[1 -(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1 H-indol-2-ilmetoxi]-N-(4-pirrolidin-1 -ilmetil-bencil)-acetamida
- 5 82 2-[2-(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-ilmetoxi]-1 -(2-piperidin-1 -ilmetil-pirrolidin-1 -il)-etanon
- 83 N-(4-pirrolidina-1 -ilmetil-bencil)-2-[2-(2,4,6-trimetil-fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-ilmetoxi]-acetamida
- 84 2-[1-(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-1-[4-(4-metoxi-fenil)-piperacin-1 -il]-etanon
- 10 85 2-[1 -(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-1 -[4-(3-dimetilamino-propil)-piperacin-1-il]-etanon
- 86 2-[1 -(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-1 -[4-(2-fluor-fenil)-piperacin-1-il]-etanon
- 15 87 N-[4-(2-metilo-imidazol-1 -il)-fenil]-2-[1 -(2,4,6-trimetil-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-acetamida
- 88 2-[1 -(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-1 -[4-(3-dimetilamino-propil)-piperacin-1 -il]-etanon
- 89 2-[1-(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-1-(4-fenil-piperacin-1-il)-etanon
- 20 90 2-(2-(1-(4-metoxifenilsulfonil)piperidin-2-il)etoxi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)piperidin-1 -il)etanon
- 91 2-(2-(1 -(4-metoxifenilsulfonil)piperidin-2-il)etoxi)-1 -(4-phenetilpiperacin-1 -il)etanon
- 25 92 Clorhidrato de 3-((4-(2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetil)piperacin-1-il)metil)benzonitrilo
- 93 Clorhidrato de 3-((4-(2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)acetil)piperacin-1-il)metil)benzonitrilo
- 94 Clorhidrato de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(pirrolidin-1 -il)etil)piperidin-1 -il)etanon
- 30 95 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(pirrolidin-1 -il)etil)piperidin-1 -il)etanon
- 96 Clorhidrato de 1-(3,4-dihidro-2,6-naftiridin-2(1H)-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanon
- 35 97 Diclorhidrato de 2-((1 -(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1 -(4-(1 -metilpiperidin-4-il)piperacin-1 -il)etanon

- 98 1-(4-(dihidro-1 H-pirido[1,2-a]piracin-2(6H,7H,8H,9H,9aH)-il)piperidin-1 -il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanon
- 99 Diclorhidrato de 1-(4-(dihidro-1H-pirido[1,2-a]piracin-2(6H,7H,8H,9H,9aH)-il)piperidin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanon
- 5 100 1-(4-(3,4-dihidro-2,6-naftiridin-2(1H)-il)piperidin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanon
- 101 Tert-butilo 4-(2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetil)piperacin-1-carboxilato
- 102 Clorhidrato de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(piperacin-1-il)etanon
- 10 103 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(3-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1 -il)etanon
- 104 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(tetrahidro-2H-pyran-4-il)piperacin-1-il)etanon
- 15 105 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metilcyclohexil)piperacin-1-il)etanon
- 106 Diclorhidrato de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-((1-metilpiperidin-4-il)metil)piperacin-1-il)etanon
- 107 2-((1-(Mesitilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-rnetilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanon
- 20 108 2-((1-(2,6-dicloro-4-(trifluormetil)fenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanon
- 109 2-((1-(2-cloro-6-metilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanon
- 25 110 1-(4-(1-metilopiperidin-4-il)piperacin-1-il)-2-((1-(naftalen-1 -ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanon
- 111 1-(4-(1-metilopiperidin-4-il)piperacin-1-il)-2-((1-(naftalen-2-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanon
- 112 Clorhidrato de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metilpiperacin-1-il)piperidin-1 -il)etanon
- 30 113 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(thieno[3,2-d]pyrimidin-4-il)piperacin-1-il)etanon
- 114 Diclorhidrato de 2-((1-(4-cloro-2,5-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1 -il)etanon
- 35 115 2-((1-(4-cloro-3-(trifluornetil)fenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanon

- 116 1-(2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetil)piperidin-4-on
- 117 1 -(4-((1 H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)piperacin-1 -il)-2-((1 -(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanon
- 5 118 1-(4-(1-metilopiperidin-4-il)piperacin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanon
- 119 1 -(4-(1 -metilopiperidin-4-il)piperacin-1 -il)-2-((1 -(2,4,6-triisopropilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanon
- 120 2-((1-(2,4-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanon
- 10 121 2-((1-(3-Bromfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanon
- 122 2-((1 -(3-Bromfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1 -(4-(piridin-4-il)piperacin-1-il)etanon
- 15 123 2-((1 -(4-Bromfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1 -(4-(1 -metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanon
- 124 2-((1-(3-Bromfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(pirrolidin-1-125 il)etil)piperidin-1 -il)etanon
- 125 2-((1 -(4-Bromfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1 -(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)piperidin-1-il)etanon
- 20 126 2-((1 -(4-Bromfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1 -(4-(piridin-4-il)piperacin-1-il)etanon
- 127 (S)-2-((2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanon
- 25 128 2-((1 -(5-cloro-1,3-dimetil-1 H-pirazol-4-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1 -(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1 -il)etanon
- 129 2-((1-(6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1 -il)etanon
- 130 1-(4-fluoro-1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanon
- 30 131 1 -(4-(1 -metilopiperidin-4-il)piperacin-1 -il)-2-((1 -(3-(o-toliloxi)fenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanon
- 133 (S)-2-((2-(2,4-diclorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanon
- 35 134 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-(trifluormetil)-ciclohexil)piperacin-1 -il)etanon

- 135 (S)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)azetidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanon
- 136 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-morfolin-2-(piridin-3-il)etilamino)piperidin-1-il)etanon
- 5 137 2-((1-(Benzo[b]tiofen-3-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanon
- 138 2-((1-(2-cloro-4-(trifluormetil)fenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanon
- 139 Diclorhidrato 2-((1-(2-clorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanon
- 10 140 Diclorhidrato (R)-2-((1-(4-metoxi-2,3,6-trimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanon
- 141 Diclorhidrato 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanon
- 15 142 (S)-2-((2-(4-metoxifenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanon
- 143 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-N-(2-(1-(piridin-4-il)piperidin-4-il)etil)acetamida
- 144 1-(4-(5,6-dihidroimidazo[1,2-a]piracin-7(8H)-il)piperidin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanon
- 20 145 1-(4-(5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piracin-7(8H)-il)piperidin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanon
- 146 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metilpiperacin-1-carbonil)piperidin-1-il)etanon
- 25 147 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(piridin-4-il)piperacin-1-il)etanon
- 148 2-((1-(4-Brom-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanon
- 149 2-((1-(4-Brom-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)piperidin-1-il)etanon
- 30 150 2-((1-(4-Brom-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(piridin-4-il)piperacin-1-il)etanon
- 151 Diclorhidrato de 2-((1-(5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofen-2-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanon
- 35 152 Diclorhidrato de (R)-2-((1-(2-cloro-6-metilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanon

- 153 2-((1-(2,5-Bis(trifluormetil)fenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanon
- 154 2-((1-(7-clorobenzo[c][1,2,5]oxadiazol-4-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanon
- 5 155 Diclorhidrato de 2-((1-(4-metilonaftalen-1-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanon
- 156 Diclorhidrato de 1-(4-(1-metilopiperidin-4-il)piperacin-1-il)-2-((1-(2,4,5-triclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanon
- 157 Diclorhidrato de 2-((1-(2-metilonaftalen-1-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanon
- 10 158 Diclorhidrato de 2-((1-(5-(dimetilamino)naftalen-1-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanon
- 159 Diclorhidrato de 1-(4-(1-metilopiperidin-4-il)piperacin-1-il)-2-((1-(o-tolilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanon
- 15 160 Diclorhidrato de 2-((1-(4-Brom-2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanon
- 161 Clorhidrato de (S)-2-((1-(2-cloro-6-metilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)piperidin-1-il)etanon
- 162 Diclorhidrato de (S)-2-((1-(2-cloro-6-metilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanon
- 20 163 Diclorhidrato de (S)-2-((1-(2-cloro-6-metilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-((1-metilpiperidin-4-il)metil)piperacin-1-il)etanon
- 164 2-(2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)etoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanon
- 25 165 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(piridin-3-iloxi)piperidin-1-il)etanon
- 166 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(quinoxalin-6-ilmetil)piperacin-1-il)etanon
- 167 (S)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanon
- 30 168 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-(pirrolidin-1-il)quinazolin-7-il)piperacin-1-il)etanon
- 169 Diclorhidrato de 2-((1-(4-fluoro-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanon
- 35 170 2-((1-(2,5-diclorotiofen-3-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanon dihidrochlorid

- 171 2-((1-(benzo[b]tiofen-2-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanon
- 172 2-((1-(2,5-dimetiltiofen-3-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanon
- 5 173 Diclorhidrato de 2-((1-(2,3-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanon
- 174 Diclorhidrato de 2-((1-(4-metoxinaftalen-1-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanon
- 175 Diclorhidrato de 1-(4-(1-metilopiperidin-4-il)piperacin-1-il)-2-((1-(chinolin-8-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)etanon
- 10 176 Diclorhidrato de 2-((1-(isoquinolin-5-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanon
- 177 Diclorhidrato de (R)-2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanon
- 15 178 Diclorhidrato de 1-(4-(1-metilopiperidin-4-il)piperacin-1-il)-2-((2-(naftalen-2-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoksi)etanon
- 179 Diclorhidrato de 1-(4-(1-metilopiperidin-4-il)piperacin-1-il)-2-((1-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)etanon
- 180 (S)-2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoksi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanon
- 20 181 (S)-2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoksi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)metil)piperacin-1-il)etanon
- 182 (S)-2-((2-(4-metoxifenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoksi)-1-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)piperidin-1-il)etanon
- 25 183 (S)-2-((2-(2,4-diclorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoksi)-1-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)piperidin-1-il)etanon
- 184 (S)-2-((2-(2,4-diclorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoksi)-1-(4-((1-metilpiperidin-4-il)metil)piperacin-1-il)etanon
- 185 (S)-2-((2-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoksi)-1-(4-((1-metilpiperidin-4-il)metil)piperacin-1-il)etanon
- 30 186 Clorhidrato de (S)-2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(piridin-4-iloxi)piperidin-1-il)etanon
- 187 (S)-2-((2-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoksi)-1-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)piperidin-1-il)etanon
- 35 188 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-((piridin-4-iloxi)metil)piperidin-1-il)etanon

- 189 Diclorhidrato de (S)-2-((2-(4-metoxifenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-((1-metilpiperidin-4-il)metil)piperacin-1-il)etanon
- 190 Clorhidrato de (S)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)piperidin-1-il)etanon
- 5 191 Diclorhidrato de 2-((1-(2-cloronaftalen-1-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanon
- 192 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanon
- 193 Clorhidrato de N-(4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)bencil)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-N-metilacetamida
- 10 194 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-N-metil-N-(2-(4-(pirrolidin-1-il)ciclohexil)etil)acetamida
- 195 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-N-(3-(piracin-2-iloxo)bencil)acetamida
- 15 196 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-N-(4-(piracin-2-iloxi)bencil)acetamida
- 197 1-(4-((5-cloro-2-fenil-1H-imidazol-4-il)metil)piperacin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanon
- 198 1-(4-((1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil)piperacin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanon
- 20 199 1-(4-((2-(dimetilamino)pyrimidin-5-il)metil)piperacin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanon
- 200 1-(4-(6-Fluor-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)piperidin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanon
- 25 201 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(piridin-4-il)piperidin-1-il)etanon
- 202 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidrochinolin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanon
- 203 1-(4-(1-metilopiperidin-4-il)piperacin-1-il)-2-((1-(naftalen-2-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il)metoxi)etanon
- 30 204 2-((1-(4-metoxifenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidrochinolin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanon
- 205 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-N-(2-(piracin-2-iloxi)bencil)acetamida
- 35 206 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H)-il)etanon

- 207 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(2-(piridin-3-il)morfolin)etanon
- 208 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(3-(piridin-3-ilmetil)pirrolidin-1 -il)etanon
- 5 209 N-(2-(4-(dimetilamino)cyclohexil)etil)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-N-metilacetamida
- 210 2-((1-(6-metoxinaftalen-2-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanon
- 211 1-(4-(3,4-dihidropyrrolo[1,2-a]piracin-2(1H)-il)piperidin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanon
- 10 212 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(1-metilpiperidin-4-il)etil)piperacin-1 -il)etanon
- 213 2-((1-(3,4-diclorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-il)metoxi)-N-(2-(4-(dimetilamino)-ciclohexil)etil)-N-metilacetamida
- 15 214 1-(4-((2-((4-fluorofenil)(metil)amino)pirimidin-5-il)metil)piperacin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanon
- 215 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(6-(4-metilpiperacin-1 -il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1 H)-il)etanon
- 216 2-((1-(3,4-diclorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-il)metoxi)-N-metil-N-(2-20 (4-(pirrolidin-1 -il)cyclohexil)etil)acetamida
- 217 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(piridin-3-il)piperidin-1-il)etanon
- 218 N-((S)-1-bencilpirrolidin-3-il)-N-metil-2-((1-(2-(trifluormetil)fenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-acetamida
- 25 219 2-((1-(4-metoxifenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(3-metilbencil)piperacin-1-il)etanon
- 220 2-((1-(4-metoxifenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-phenetiltiazol-2-il)piperacin-1-il)etanon
- 221 2-(2-(1-(4-metoxifenilsulfonil)piperidin-2-il)etoxi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)piperacin-1 -il)etanon
- 30 222 2-((1-(Mesitylsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(5-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-1-il)etanon
- 223 1 -(2-((4,6-dimetilpiridin-2-il)metil)piperidin-1 -il)-2-((2-(mesitylsulfonil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-il)metoxi)etanon
- 35 224 1-(2-(5-brompiridin-3-il)piperidin-1-il)-2-((1-(3-trifluormetil)fenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanon
- 225 1-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-((1-(mesitylsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanon

- 226 2-((1-(mesitilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(2-(piridin-2-il)pirrolidin-1-il)etanon
- 227 2-((1-(mesitilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(2-(6-metoxipiridin-3-il)piperidin-1-il)etanon
- 5 228 1-(2-((5-etilpiridin-2-il)metil)piperidin-1-il)-2-((1-(mesitilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanon
- 95 1-(4-(4-metilpiperacin-1-il)piperidin-1-il)-2-((1-(naften-1-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 10 96 2-((1-(mesitilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metilpiperacin-1-il)piperidin-1-il)etanona
- 97 2-((1-(mesitilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-((1-metilpiperidin-4-il)metil)piperacin-1-il)etanona
- 15 98 2-((2-(2,4-diclorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-(4-metilpiperacin-1-il)piperidin-1-il)etanona
- 99 1-(4-(4-benciltiazol-2-il)piperacin-1-il)-2-((1-(mesitilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 100 1-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-((1-(naften-1-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 20 101 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(3-(piridin-2-il)pirrolodin-1-il)etanona
- 102 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(3-(piridin-3-il)pirrolodin-1-il)etanona
- 103 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(3-(piridin-4-il)pirrolodin-1-il)etanona
- 25 104 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-N-metil-N-(2-(piridin-4-il)etil)acetamida
- 105 1-(2-((4,6-dimetilpiridin-2-il)metil)pirrolodin-1-il)-2-((1-(naften-1-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 30 106 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-N-metil-N-(1-fenil-2-(pirrolodin-1-il)etil)acetamida
- 107 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-metilpiperacin-1-il)etanona

- 108 *N*-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetamida
- 109 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-*N*-(2-metilquinolin-4-il)acetamida
- 5 110 1-(4-(2-etoxietil)piperacin-1-il)-2-((2-(mesitilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoxi)etanona
- 111 2-((2-(mesitilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-(2-metoxietil)piperacin-1-il)etanona
- 112 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(2-(piridin-2-il)pirrolodin-1-il)etanona
- 10 113 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-*N*-(2-(4-metilpiperacin-1-il)etil)acetamida
- 114 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-*N*-(2-morfolin 2-(4-(trifluorometil)-enil)etil)acetamida
- 15 115 *N*-(5-(dimetilamino)pentil)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetamida
- 116 *N*-(2-(2-clorofenil)-2-morfolinoetil)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetamida
- 117 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-*N*-(2-(4-metoxifenil)-2-(pirrolodin-1-il)etil)acetamida
- 20 118 1-(4-(3,5-dimetoxifenil)piperacin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 119 1 -(4-(2-(diisopropilamino)etil)piperacin-1 -il)-2-((1 -(2,4,6-triclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 25 120 *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-*N*-ciclopropil-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetamida
- 121 *N*-(2-morfolino-2-(piridin-3-il)etil)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetamida
- 122 *N*-(1-etil-1*H*-pirazol-5-il)-2-((1 -(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetamida
- 30 123 *N*-(isoquinolin-5-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetamida

- 124 N-(2-(dimetilamino)etil)-2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)acetamida
- 125 N-(3-(2,6-dimetilpiperidin-1-il)propil)-2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)acetamida
- 5 126 N-(2-(dimetilamino)-1 -feniletil)-2-((1 - (4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)acetamida
- 127 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-N-(1-fenil-2-(pirrolodin-1-il)etil)acetamida
- 128 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-N-(2-(4-metilpiperacin-1-il)-1-feniletil)acetamida
- 10 129 N-(3-morfolinofenil)-2-((2-(fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoksi)acetamida
- 130 2-((2-(2,4-diclorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoksi)-N-(3-morfolinofenil)acetamida
- 15 131 2-((1-(3,4-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(2-(piperidin-1-ilmetil)morfolino)etanona
- 132 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoksi)-1-(4-(4-metilpiperacin-1-il)piperidin-1-il)etanona
- 133 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoksi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)piperidin-1-il)etanona
- 20 134 1 -(4-(2-(2,5-dimetil-1 H-pirrol-1 -il)etil)piperacin-1 -il)-2-((1 -(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-pirrolodin-2-il)metoksi)etanona
- 135 1-(4-(2-(diisopropilamino)etil)piperacin-1-il)-2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoksi)etanona
- 25 136 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoksi)-1-(2-(piridin-2-il)pirrolodin-1-il)etanona
- 137 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoksi)-1-(3-(piridin-3-il)pirrolodin-1-il)etanona
- 138 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoksi)-1-(3-(piridin-4-il)pirrolodin-1-il)etanona
- 30 139 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoksi)-1-(4-(piridin-4-il)piperacin-1-il)etanona

- 140 2-((2-(4-metoksi-2,3,6-trimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoksi)-1-(4-(4-metilpiperacin-1-il)piperidin-1-il)etanona
- 141 2-((2-(4-metoksi-2,3,6-trimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoksi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)piperidin-1-il)etanona
- 5 142 2-((2-(4-metoksi-2,3,6-trimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoksi)-1-(2-((6-metilpiridin-2-il)metil)piperidin-1-il)etanona
- 143 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(4-metilpiperacin-1-il)piperidin-1-il)etanona
- 144 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)piperidin-1-il)etanona
- 10 145 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(2-(2,5-dimetil-1 H-pirrol-1-il)etil)piperacin-1-il)etanona
- 146 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(2-(diisopropilamino)etil)piperacin-1-il)etanona
- 15 147 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(3-(piridin-4-il)pirrolodin-1-il)etanona
- 148 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(piridin-4-il)piperacin-1-il)etanona
- 149 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(2-((6-metilpiridin-2-il)metil)piperidin-1-il)etanona
- 20 150 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoksi)-1-(4-(4-metilpiperacin-1-il)piperidin-1-il)etanona
- 151 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoksi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)piperidin-1-il)etanona
- 25 152 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoksi)-1-(4-(2-(2,5-dimetil-1 H-pirrol-1-il)etil)piperacin-1-il)etanona
- 153 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(3-metoxifenil)piperacin-1-il)etanona
- 154 1-(4-(4-fluorofenil)piperacin-1-il)-2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)etanona
- 30 155 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(4-metoxifenil)piperacin-1-il)etanona

- 156 1-(4-isopropilpiperacin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 157 2-((2-(mesitilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-(4-metilpiperacin-1-il)piperidin-1-il)etanona
- 5 158 2-((1-(3,4-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-N-(3-(pirrolodin-1-ilmetil)fenil)acetamida
- 159 N-(4-(dimetilamino)butil)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)acetamida
- 160 1 -(4-etilpiperacin-1-il)-2-((1 -(2,4,6-triclorofenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)etanona
- 10 161 1-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-2-((1 -(2,4,6-triclorofenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)etanona
- 162 1-(4-morfolinopiperidin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)etanona
- 15 163 1-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)etanona
- 164 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)-N-(4-(pirrolodin-1-ilmetil)bencil)acetamida
- 165 N-((1 -bencilpiperidin-3-il)metil)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)acetamida
- 20 166 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)-N-(4-(4-metilpiperacin-1-il)fenil)acetamida
- 167 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)-N-(4-(4-metilpiperacin-1-il)bencil)acetamida
- 25 168 N-((S)-1-bencilpirrolodin-3-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)-N-metilacetamida
- 169 3042-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)-N-metil-N-(2-morfolino-1-feniletil)acetamida
- 170 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)-1-(4-(piridin-2-il)piperacin-1-il)etanona
- 30 171 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)-1-(4-(3-metoxifenil)piperacin-1-il)etanona

- 172 1-(4-(4-fluorofenil)piperacin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)-etanona
- 173 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metoxifenil)piperacin-1-il)etanona
- 5 174 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)-1-(4-(pirimidin-2-il)piperacin-1-il)etanona
- 175 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)-1-(4-fenetilpiperacin-1-il)etanona
- 176 1-(4-(5-cloro-2-metilfenil)piperacin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)etanona
- 10 177 2-(4-(2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)acetil)piperacin-1-il)nicotinonitrilo
- 178 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-N-(4-(pirrolodin-1-ilmetil)bencil)acetamida
- 15 179 N-((1-bencilpiperidin-3-il)metil)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetamida
- 180 N-((S)-1-bencilpirrolodin-3-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-N-metilacetamida
- 181 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(piridin-2-il)piperacin-1-il)etanona
- 20 182 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(3-metoxifenil)piperacin-1-il)etanona
- 183 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-fluorofenil)piperacin-1-il)etanona
- 25 184 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metoxifenil)piperacin-1-il)etanona
- 185 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-fenetilpiperacin-1-il)etanona
- 186 1-(4-(5-cloro-2-metilfenil)piperacin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 30 187 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)-N-(4-(pirrolodin-1-ilmetil)bencil)acetamida

- 188 *N*-((1-bencilpiperidin-3-il)metil)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)acetamida
- 189 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)-1-(4-(3-metoxifenil)piperacin-1-il)etanona
- 5 190 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metoxifenil)piperacin-1-il)etanona
- 191 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)-1-(4-fenetilpiperacin-1-il)etanona
- 192 *N*-((1-bencilpiperidin-3-il)metil)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)acetamida
- 10 193 1-(4-(4-metoxifenil)piperacin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)etanona
- 194 1-(4-fenetilpiperacin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)etanona
- 15 195 1-(4-(4-metilpiperacin-1-il)piperidin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)-etanona
- 196 1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)piperidin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)etanona
- 197 1-(4-(2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)etil)piperacin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)etanona
- 20 198 1-(4-(2-(diisopropilamino)etil)piperacin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)-etanona
- 199 *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-*N*-ciclopropil-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)-acetamida
- 25 200 1-(4-(piridin-4-il)piperacin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)etanona
- 201 1-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 202 1-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)etanona
- 30 203 *N*-(2-(piperidin-1-il)etil)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)acetamida

- 204 *N*-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)acetamida
- 205 1 -(4-(3,5-dimetoxifenil)piperacin-1 -il)-2-((1 -(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 5 206 1-(4-(2-(diisopropilamino)etil)piperacin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 207 *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-*N*-ciclopropil-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetamida
- 208 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-*N*-(2-(pirrolodin-1-il)etil)acetamida
- 10 209 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-*N*-(3-morfolinopropil)acetamida
- 210 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-*N*-(piridin-3-ilmetil)acetamida
- 15 211 1-(4-(3-clorofenil)piperacin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)etanona
- 212 1-(4-(3,4-dimetilfenil)piperacin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)etanona
- 213 1-(4-(3,4-diclorofenil)piperacin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)-etanona
- 20 214 1 -(4-(3,4-diclorobencil)piperacin-1 -il)-2-((1 -(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolodin-2-il)-metoxi)etanona
- 215 1 -(4-(4-bromobencil)piperacin-1 -il)-2-((1 -(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolodin-2-il)-metoxi)etanona
- 25 216 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)-1-(4-(2,4,6-trimetilbencil)piperacin-1 -il)etanona
- 217 1-(4-(4-clorobencil)piperacin-1 -il)-2-((1 -(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)-etanona
- 218 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metilbencil)piperacin-1 -il)etanona
- 30 219 1-(4-(3-clorofenil)piperacin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)etanona

- 220 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)-1-(4-(3,4-dimetilfenil)piperacin-1-il)etanona
- 221 1-(4-(3,4-diclorofenil)piperacin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)etanona
- 5 222 1-(4-(3,4-diclorobencil)piperacin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)etanona
- 223 1-(4-(4-bromobencil)piperacin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)etanona
- 224 1-(4-(4-clorobencil)piperacin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)etanona
- 10 225 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metilbencil)piperacin-1-il)etanona
- 226 N-bencil-N-(2-(dimetilamino)etil)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetamida
- 15 227 1 -(4-bencil-1,4-diazepan-1 -il)-2-((1 -(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 228 1 -((R)-3-(dimetilamino)pirrolodin-1 -il)-2-((1 -(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 229 N-((S)-1-bencilpirrolodin-3-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-N-metilacetamida
- 20 230 N-(1-bencilpirrolodin-3-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetamida
- 231 N-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-acetamida
- 25 232 N-(4-(dimetilamino)bencil)-N-isopropil-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-acetamida
- 233 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-N-metil-N-(2-morfolino-1-feniletil)-acetamida
- 234 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(piridin-2-il)piperacin-1-il)etanona
- 30 235 N-(isoquinolin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetamida

- 236 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-N-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetamida
- 237 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-N-(pirimidin-4-il)acetamida
- 5 238 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-fenetilpiperacin-1-il)etanona
- 239 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-((S)-2-(pirrolodin-1-ilmetil)pirrolodin-1-il)etanona
- 240 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)etanona
- 10 241 1-(4-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperacin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 242 N-bencil-N-(2-(dimetilamino)etil)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-acetamida
- 15 243 1-(4-(3,4-diclorofenil)piperacin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-etanona
- 244 N-(2-(dimetilamino)etil)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-N-metil-acetamida
- 245 N-(2-(dietilamino)etil)-N-etil-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetamida
- 20 246 1-(4-(3,4-diclorobencil)piperacin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-etanona
- 247 1-(4-(4-bromobencil)piperacin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-etanona
- 25 248 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2,4,6-trimetilbencil)piperacin-1-il)etanona
- 249 1-(4-(4-clorobencil)piperacin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 250 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metilbencil)piperacin-1-il)etanona
- 30 251 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metoxibencil)piperacin-1-il)etanona

- 252 1-(4-(2-fluorobencil)piperacin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-etanona
- 253 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-metil-2-fenilpiperacin-1-il)etanona
- 5 254 1-(3-(piridin-3-il)pirrolodin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 255 1-(3-(piridin-4-il)pirrolodin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 256 N-Metil-N-(2-(piridin-4-il)etil)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetamida
- 10 257 N-Metil-N-(1-fenil-2-(pirrolodin-1-il)etil)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-acetamida
- 258 1-(4-metilpiperacin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 15 259 N-(piridin-4-ilmetil)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetamida
- 260 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-N-(2-morfolinopiridin-3-il)acetamida
- 261 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-N-(6-morfolinopiridin-3-il)acetamida
- 20 262 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(5-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-1-il)etanona
- 263 1-(2-(4-(dimetilamino)fenil)pirrolodin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 25 264 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(2-(piperidin-1-ilmetil)pirrolodin-1-il)etanona
- 265 1-(2-(4-(dimetilamino)fenil)azepan-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 266 N-(2-(4-bencilpiperacin-1-il)etil)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-acetamida
- 30 267 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-feniltiazol-2-il)piperacin-1-il)etanona

- 268 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(3,4-dimetilfenil)piperacin-1-il)etanona
- 269 1-(4-(3,4-diclorofenil)piperacin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 5 270 1-(4-(3,4-diclorobencil)piperacin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 271 1-(4-(4-bromobencil)piperacin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 272 1-(4-(4-clorobencil)piperacin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 10 273 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metilbencil)piperacin-1-il)etanona
- 274 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-N-(4-(pirrolodin-1-il)fenil)acetamida
- 15 275 3-(4-(2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetil)piperacin-1-il)propanenitrilo
- 276 N-(3-(4-mencilpiperacin-1-il)propil)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-acetamida
- 277 N-(3-(4-etilpiperacin-1-il)propil)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-acetamida
- 20 278 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)acetamida
- 279 N-((1-bencilpirrolodin-3-il)metil)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-acetamida
- 25 280 N-((1-bencilpiperidin-3-il)metil)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-acetamida
- 281 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-N-(2-(5-metil-1 H-pirazol-1-il)etil)-acetamida
- 282 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-N-(4-(2-(1-metil-1 H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)fenil)acetamida
- 30 283 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-N-(3-(piperidin-1-ilmetil)fenil)-acetamida

- 284 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-N-(4-(piperidin-1-ilmetil)fenil)-acetamida
- 285 N-(4-((1H-imidazol-1-il)metil)fenil)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-acetamida
- 5 286 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-N-(4-((4-metilpiperidin-1-il)metil)fenil)-acetamida
- 287 N-((1-bencilpiperidin-3-il)metil)-2-((1-(4-metoxifenilsulfonil)indolin-2-il)metoxi)acetamida
- 288 2-((1-(4-metoxifenilsulfonil)indolin-2-il)metoxi)-N-(3-(piperidin-1-ilmetil)fenil)acetamida
- 10 289 N-(3-(etil(fenil)amino)propil)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-acetamida
- 290 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-N-(2-(piracin-2-il)etil)acetamida
- 15 291 N-(1-(1 H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-acetamida
- 292 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-N-(4-(2-metil-1H-imidazol-1-il))fenil)acetamida
- 293 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-N-(2-(piperidin-1-il))bencil)acetamida
- 20 294 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-N-(3-(piperidin-1-il))fenil)acetamida
- 295 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-N-(3-(piperidin-1-il))bencil)acetamida
- 25 296 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-N-(2-(4-metilpiperacin-1-il))fenil)acetamida
- 297 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-N-(2-(4-metilpiperacin-1-il))bencil)acetamida
- 298 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-N-(3-(4-metilpiperacin-1-il))bencil)acetamida
- 30 299 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-N-(4-(4-metilpiperacin-1-il))bencil)acetamida
- 300 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-N-(2-morfolinobencil)acetamida

- 301 -((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoksi)-N-(3-morfolinofenil)acetamida
- 302 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoksi)-N-(3-morfolinobencil)acetamida
- 5 303 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoksi)-N-(4-morfolinofenil)acetamida
- 304 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoksi)-N-(4-morfolinobencil)acetamida
- 305 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il))metoksi)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)acetamida
- 10 306 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il))metoksi)-N-(4-(dimetilamino)butil)acetamida
- 307 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il))metoksi)-1-(4-(2-fluorofenil)piperacin-1 -il))etanona
- 15 308 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il))metoksi)-1-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il))etanona
- 309 1 -(4-(2-fluorobencil)piperacin-1 -il))-2-((1 -(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoksi)etanona
- 310 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoksi)-1-(4-metil-2-fenilpiperacin-1-il))etanona
- 20 311 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoksi)-N-metil-N-(2-(4-metilpiperacin-1 -il))-1 -feniletil)acetamida
- 312 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoksi)-1-(2-(piridin-2-ilmetil)pirrolidin-1 -il))etanona
- 25 313 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoksi)-1-(2-((6-metilpiridin-2-il))metil)pirrolidin-1 -il))etanona
- 314 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoksi)-1-(2-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1 -il))etanona
- 315 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoksi)-N-metil-N-(1-fenil-2-(pirrolidin-1 -il)etil)acetamida
- 30 316 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoksi)-1-(4-(4-metoxibencil)piperacin-1-il))etanona
- 317 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoksi)-1-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il))etanona

- 318 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi-1-(2-(piridin-4-ilmetil)piperidin-1-il))etanona
- 319 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi-1-(4-(2-fluorobencil)piperacin-1-il))etanona
- 5 320 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi-1-(4-metil-2-fenilpiperacin-1-il))etanona
- 321 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi-1-(2-(piridin-2-ilmetil)pirrolidin-1-il))etanona
- 322 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi-1-(2-((4,6-dimetilpiridin-10 2il)metil)pirrolidin-1 -il))etanona
- 323 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi-1-(2-((6-metilpiridin-2-il)metil)pirrolidin-1 -il))etanona
- 324 N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetamida
- 15 325 1-(4-bencilpiperacin-1-il))-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 326 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi-1-(4-fenilpiperacin-1-il))etanona
- 327 1-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)piperacin-1-il))-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)etanona
- 20 328 N-bencil-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)-N-(4-metilpiridin-2-il))acetamida
- 329 N-bencil-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)-N-(6-metilpiridin-2-il))acetamida
- 25 330 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi-1-(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperacin-1 -il))etanona
- 331 N-etil-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)-N-(piridin-4-il)metil)acetamida
- 332 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi-1-(4-metil-1,4-diazepan-1-il))etanona
- 30 333 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi-1-(4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il))piperacin-1 -il))etanona

- 334 1-(4-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il))piperacin-1 -il))-2-((1 -(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)etanona
- 335 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)-N-(4-(2-(1-metil-1 H-benzo[d]imidazol-2-il))etil)fenil)acetamida
- 5 336 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)-N-(3-(piperidin-1-il)metil)fenil)acetamida
- 337 N-(4-(2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il))etil)fenil)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)acetamida
- 338 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)-N-(2-(4-
10 metilpiperacin-1 -il))bencil)acetamida
- 339 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)-1-(4-(5-metil-1 H-benzo[d]imidazol-2-il))piperidin-1 -il))etanona
- 340 1-(2-(4-(dimetilamino)fenil)azepan-1-il))-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)etanona
- 15 341 1-((R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il))-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)etanona
- 342 N-(1-bencilpiperidin-4-il))-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)acetamida
- 343 1-(4-bencilpiperacin-1-il))-2-((1-(2,5-diclorotiofen-3-il)sulfonil)pirrolidin-2-
20 il)metoxi)etanona
- 344 2-((2-(4-metoxi-2,3,6-trimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1 -(4-fenilpiperacin-1 -il))etanona
- 345 1 -(4-bencilpiperacin-1 -il))-2-((1 -(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 25 346 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-1-(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperacin-1 -il))etanona
- 347 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-N-etil-N-(piridin-4-ilmetil)acetamida
- 348 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-1-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)etanona
30
- 349 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-1-(4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il))piperacin-1 -il))etanona

- 350 1-(4-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il))piperacin-1 -il))-2-((1 -(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)etanona
- 351 N-bencil-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-N-(piridin-2-il)acetamida
- 5 352 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-1-(4-(5-metil-1H-487 benzo[d]imidazol-2-il))piperidin-1 -il))etanona
- 353 N-(1-bencilpiperidin-4-il))-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetamida
- 354 N-bencil-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-N-(2-
10 (dimetilamino)etil)acetamida
- 355 1-(2-((5-etilpiridin-2-il))metil)pirrolidin-1-il))-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)etanona
- 356 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)-1-(4-(2-metoxifenil)piperacin-1-il))etanona
- 15 357 1-(4-(ciclohexilmetil)piperacin-1-il))-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)etanona
- 358 N-(3-cloro-4-morfolinofenil)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)acetamida
- 359 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)-N-(1-metil-1 H-
20 benzo[d]imidazol-5-il))acetamida
- 360 N-(2-(dimetilamino)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)acetamida
- 361 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)-N-(2-(pirrolidin-1-il))-2-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida
- 25 362 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-1-(2-(piridin-3-il))pirrolidin-1-il))etanona
- 363 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-1-(4-(2-metoxifenil)piperacin-1-il))etanona
- 364 1-(4-(ciclohexilmetil)piperacin-1-il))-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-
30 il)metoxi)etanona
- 365 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)-N-(2-morfolino-1-feniletil)acetamida

- 366 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)-N-(1-metil-1H-indazol-6-il))acetamida
- 367 N-(2-(2-clorofenil)-2-(pirrolidin-1-il))etil)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)acetamida
- 5 368 1 -(4-(3,5-dimetoxifenil)piperacin-1-il))-2-((1 -(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)etanona
- 369 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)-N-(1-metil-1 H-benzo[d]imidazol-2-il))acetamida
- 370 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)-N-(1-fenil-2-
10 (pirrolidin-1-il))etil)acetamida
- 371 3-(4-(2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)acetil)piperacin-1-il)propanenitrilo
- 372 N-bencil-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-N-(4-metilpiridin-2-il))acetamida
- 15 373 N-bencil-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-N-(6-metilpiridin-2-il))acetamida
- 374 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-1-(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperacin-1-il))etanona
- 375 N-etil-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-N-(piridin-
20 4-il)etil)acetamida
- 376 1-(4-(3-clorofenil)piperacin-1-il))-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)etanona
- 377 1 -(4-(3,4-dimetilfenil)piperacin-1 -il))-2-((1 -(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)etanona
- 25 378 2-(4-(2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)acetil)piperacin-1 -il))nicotinonitrilo
- 379 2-((1 -(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-1 -(4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il))piperacin-1-il))etanona
- 380 N-bencil-2-((1-(2,5-diclorotiofen-3-il)sulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-N-(6-metilpiridin-2-il))acetamida
30
- 381 1-(4-(2-fluorofenil)piperacin-1-il))-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)etanona

- 382 1-(4-etilpiperacin-1-il))-2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoksi)etanona
- 383 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoksi)-1-(4-(pirrolidin-1-il))piperidin-1-il))etanona
- 5 384 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoksi)-1-(4-morfolinopiperidin-1-il))etanona
- 385 1-(1,4'-bipiperidin-1'-il))-2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoksi)etanona
- 386 N-(3-(4-bencilpiperacin-1-il))propil)-2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoksi)acetamida
- 10 387 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoksi)-N-(3-(piperidin-1-il))propil)acetamida
- 388 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoksi)-N-(4-(pirrolidin-1-il))butil)acetamida
- 15 389 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoksi)-1-(4-(4-metilpiperacin-1-il))piperidin-1-il))etanona
- 390 N-(3-(1H-benzo[d]imidazol-2-il))propil)-2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoksi)acetamida
- 391 1-(4-(Benzo[d]tiazol-2-il))piperacin-1-il))-2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoksi)etanona
- 20 392 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il))metoksi)-N-(4-(2-metil-1H-imidazol-1-il))fenil)acetamida
- 393 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il))metoksi)-1-(2-(4-(dimetilamino)fenil)pirrolidin-1-il))etanona
- 25 394 1-(4-bencil-1,4-diazepan-1-il))-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)etanona
- 395 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il))metoksi)-N-(4-(dimetilamino)bencil)-N-isopropilacetamida
- 396 2-(4-(2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoksi)acetil)-1,4-diazepan-1-il))nicotinonitrilo
- 30 397 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoksi)-N-metil-N-(2-(piperidin-1-il))etil)acetamida

- 398 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-1-(4-(2-(piperidin-1 -il))etil)piperidin-1 -il))etanona
- 399 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-1-(2-(2-morfolinoetil)piperidin-1 -il))etanona
- 5 400 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il))acetamida
- 401 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-N-(5-fenil-1H-pirazol-3-il))acetamida
- 402 N-(3-(4-clorofenil)-1 H-pirazol-5-il))-2-((1 -(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)acetamida
- 10 403 N-(4-(3,4-dimetoxifenil)-1H-pirazol-5-il))-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)acetamida
- 404 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-N-(3-(tiofen-2-il))-1 H-pirazol-5-il))acetamida
- 15 405 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-N-(5-(2-metoxifenil)-1 H-pirazol-3-il))acetamida
- 406 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-N-(5-(3-metoxifenil)-1 H-pirazol-3-il))acetamida
- 407 N-(5-(3-fluorofenil)-1 H-pirazol-3-il))-2-((1 -(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)acetamida
- 20 408 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-N-(5-(4-metoxifenil)-1 H-pirazol-3-il))acetamida
- 409 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-N-(3-p-tolil-1H-pirazol-5-il))acetamida
- 25 410 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-N-(3-fenil-1H-pirazol-5-il))acetamida
- 411 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-N-(quinolin-2-il))acetamida
- 412 2-((1-(4-metoxifenilsulfonil)indolin-2-il))metoxi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il))etil)piperidin-1 -il))etanona
- 30 413 1-(4-(2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il))etil)piperacin-1-il))-2-((1-(4-metoxifenilsulfonil)indolin-2-il))metoxi)etanona

- 414 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-N-(4-(morfolinometil)bencil)acetamida
- 415 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-1-(4-(4-(trifluorometil)fenil)piperacin-1-il))etanona
- 5 416 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-1-(4-(3,5-dicloropiridin-2-il)piperacin-1-il))etanona
- 417 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-1-(4-(2-hidroxietyl)piperacin-1-il))etanona
- 418 1-(4-(benzo[d]tiazol-2-il))piperacin-1-il)-2-((1-(2,6-
- 10 diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 419 1-(4-(6-clorobenzo[d]tiazol-2-il))piperacin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)etanona
- 420 N-(4-(4-etilpiperacin-1-il))fenil)-2-((1-(4-metoxifenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetamida
- 15 421 2-((1-(4-metoxifenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-N-(7-morfolinobenzo[c][1,2,5]oxadiazol-4-il))acetamida
- 422 2-((1-(4-metoxifenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-N-(3-metil-4-(2-(piperidin-1-il))acetamida)fenil)acetamida
- 423 2-((1-(4-metoxifenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-1-(4-(2-fenoxietil)piperacin-1-
- 20 -il))etanona
- 424 1-(4-(2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il))etil)piperacin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)etanona
- 425 1-(4-(3-(dimetilamino)propil)piperacin-1-il)-2-((2-(4-metoxi-2,3,6-trimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il))metoxi)etanona
- 25 426 N,N-bis(3-(dimetilamino)propil)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)acetamida
- 427 2-((2-(4-metoxi-2,3,6-trimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il))piperacin-1-il))etanona
- 428 2-((2-(4-metoxi-2,3,6-trimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-
- 30 il)metoxi)-1-(4-((1-metilpiperidin-4-il))metil)piperacin-1-il))etanona
- 429 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-1-(4-(3-(dimetilamino)propil)piperacin-1-il))etanona

- 430 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il))etanona
- 431 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi-1-(4-(3-(dimetilamino)propil)piperacin-1-il))etanona
- 5 432 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il))etanona
- 433 1-(4-bencilpiperacin-1-il))-2-((1-(4-cloro-2,5-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)etanona
- 434 2-((1-(2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi-1-(4-(3-(dimetilamino)propil)-piperacin-1-il))etanona
- 10 435 2-((1-(2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il))piperacin-1-il))etanona
- 436 1-(4-(1-metilpiperidin-4-il))piperacin-1-il))-2-((1-(2-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)etanona
- 15 437 2-((1-(benzo[b]tiofen-3-il)sulfonil)piperidin-2-il))metoxi-1-(4-(4-metilpiperacin-1-il))piperidin-1-il))etanona
- 438 2-((1-(benzo[b]tiofen-3-il)sulfonil)piperidin-2-il))metoxi-1-(4-((1-metilpiperidin-4-il))metil)piperacin-1-il))etanona
- 439 N-((S)-1-bencilpirrolidin-3-il))-2-((1-(2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-N-metilacetamida
- 20 440 N-(4-(dimetilamino)bencil)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)acetamida
- 441 N-(4-(dimetilamino)bencil)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)acetamida
- 25 442 N-(4-(dimetilamino)bencil)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)acetamida
- 443 N-(4-(dimetilamino)bencil)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)acetamida
- 444 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)-N-(4-morfolinobencil)acetamida
- 30 445 N-(4-morfolinobencil)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)acetamida

446 N-(4-morfolinobencil)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetamida

- 5 en forma de racemato; los enantiómeros, diastereómeros, mezclas de enantiómero o diastereómeros o un enantiómero o diastereómero aislado; los ácidos fisiológicamente compatibles con bases y/o sales.

- 10 La numeración utilizada en la lista anterior para cada configuración de las sustancias conforme a la invención se conserva en las explicaciones que se entregan a continuación con respecto a la presente invención, en especial en la descripción de los ejemplos.

- 15 Los compuestos conforme a la invención presentan un efecto antagónico en el receptor B1R humano o en el receptor B1 R de las ratas. En una configuración de preferencia de la invención, las sustancias conforme a la invención poseen un efecto antagónico en el receptor humano B1 R y en el receptor B1 R de las ratas.

- 20 De especial preferencia son los compuestos que en el ensayo FLIPR presentan una inhibición de al menos un 15%, 25%, 50%, 70%, 80% ó 90% a una concentración de 10 μM en el receptor B1 R humano y/o en el receptor B1 R de las ratas. De especial preferencia son las combinaciones que en el receptor B1 R humano y en el receptor B1 R de las ratas presentan una inhibición de al menos un 70%, en especial un 80% y de preferencia un 90%.

- 25 El efecto agonista o bien antagonista de las sustancias pueden cuantificarse en el receptor de bradiquinina 1 (B1 R) de la especie humana y de las ratas con líneas celulares (células CHO K1) que se expresan de manera ectópica y con ayuda de un colorante sensible a Ca^{2+} (fluo-4) en un Lector de Imagen Fluorescente (FLIPR). La información en % de activación se obtiene a partir de la señal de Ca^{2+} después de
30 añadir lis-des-arg⁹-bradiquinina (0,5 nM), o bien des-arg⁹-bradiquinina (100 nM). Los antagonistas suprimen la entrada de Ca^{2+} después que se añaden los agonistas. Como resultado se obtiene el % de inhibición en comparación con la inhibición máxima que puede obtenerse.

Las sustancias conforme a la invención actúan, por ejemplo, en el B1 R que se relaciona con distintas enfermedades, por lo que es adecuado como sustancia activa farmacéutica en un medicamento. Por lo tanto, otro objeto de la invención son los medicamentos que al menos contienen un derivado de sulfonamida

5 sustituida conforme a la invención, como también, dado el caso, sustancias accesorias y/o auxiliares y/o, dado el caso, otras sustancias activas.

El medicamento conforme a la invención además de contener al menos un derivado de sulfonamida sustituida conforme a la invención, también

10 incluye, dado el caso, sustancias accesorias y/o auxiliares apropiadas, por lo tanto, también materiales portadores, aditamentos, solventes, diluyentes, colorantes y/o ligandos, y pueden administrarse en forma de medicamentos líquidos, como soluciones inyectables, gotas o jarabe, como medicamentos semi-sólidos, como granulados, tabletas, pastillas, parches, cápsulas, emplasto/emplasto pulverizado o aerosoles. La

15 elección de la sustancia auxiliar, etc., como también las cantidades a añadir de la misma, dependen de si el medicamento se va a aplicar en forma oral, peroral, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, rectal o local, por ejemplo, sobre la piel, en las mucosas o en los ojos. En el caso de la aplicación oral, son apropiadas las preparaciones en forma de tabletas, grageas,

20 cápsulas, granulados, gotas, jarabes y jugos; en el de la aplicación parenteral, tópica e inhalativa, son apropiadas las soluciones, suspensiones, las preparaciones secas reconstruibles como los sprays. Los derivados de azaindol espirocíclico que se encuentran en un recipiente, en forma diluida o en un emplasto, dado el caso, con medios que promueven la penetración dérmica, son preparaciones de aplicación

25 percutánea.

Las preparaciones de uso oral o percutáneo pueden liberar en forma retardada los derivados de sulfonamida sustituida conforme a la invención. Los derivados de sulfonamida sustituida conforme a la invención también pueden utilizarse en formas parenterales de almacenamiento prolongado, como por ejemplo, implantes o bombas

30 implantadas. En principio, a los medicamentos conforme a la invención se les pueden añadir otras sustancias activas conocidas por el especialista.

Las cantidades de sustancia activa a administrar a los pacientes varían según el peso del paciente, del tipo de aplicación, la indicación y la

35 gravedad de la enfermedad. Por lo general, se aplican 0,00005 a 50 mg/kg, de preferencia, 0,01 a 5 mg/kg de al menos un derivado de sulfonamida sustituida conforme a la invención.

En una forma preferida del medicamento el derivado de sulfonamida sustituida conforme a la invención contiene un diastereómero y/o enantiómero puro, como racemato o como una mezcla equimolar o no equimolar de diastereómeros y/o enantiómeros.

En especial, el B1 R se identificó en eventos de dolor. En consecuencia, los derivados de sulfonamida sustituida conforme a la invención pueden emplearse para producir medicamentos para el tratamiento de dolores, en especial, dolores agudos, viscerales, neuropáticos o crónicos.

Por lo tanto, otro objeto de la invención es el uso de un derivado de sulfonamida sustituida para producir un medicamento para el tratamiento de dolores, en especial, dolores agudos, viscerales, neuropáticos o crónicos.

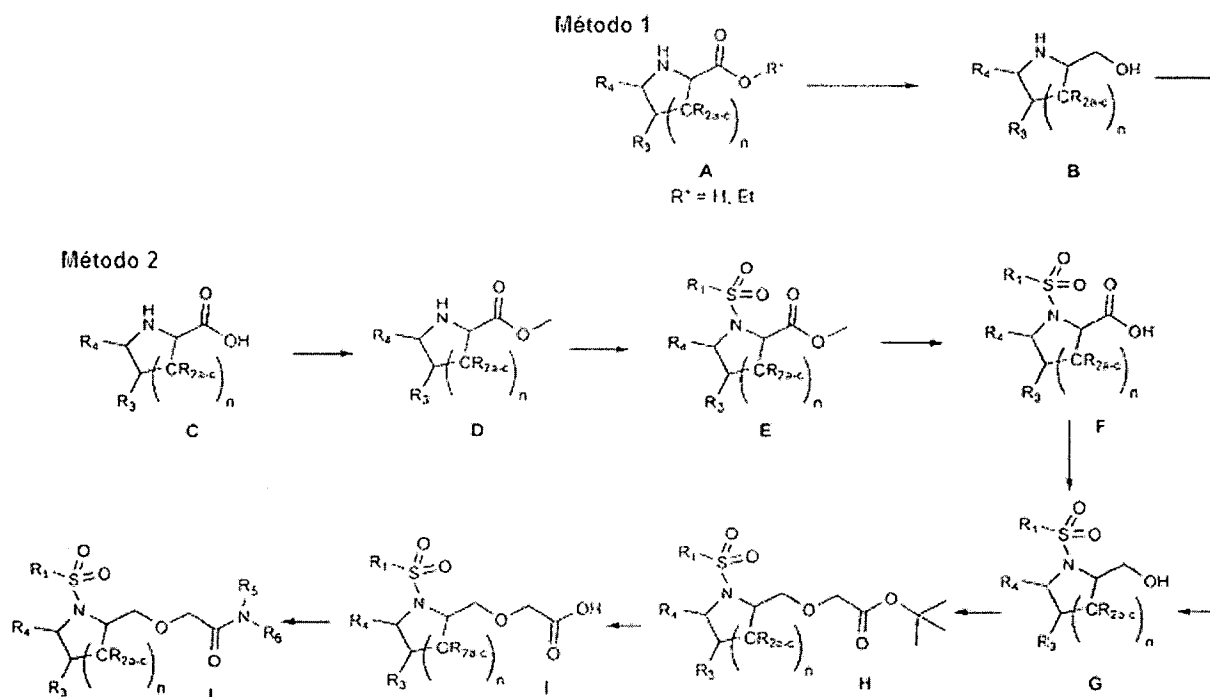
Otro objeto de la invención es el uso de un derivado de sulfonamida sustituida conforme a la invención para elaborar un medicamento para el tratamiento de estados de diabetes, enfermedades del aparato respiratorio, inflamaciones de la piel, enfermedades neurológicas, enteritis, enfermedades reumáticas, ataques sépticos, síndrome de reperfusión, obesidad y como inhibidor de angiogénesis.

Por lo tanto, en uno de los usos anteriores puede ser preferente cuando un derivado de sulfonamida sustituida es un diastereómero y/o enantiómero puro, como racemato o como una mezcla equimolar o no equimolar de diastereómeros y/o enantiómeros.

Otro objeto de la invención es un proceso para el tratamiento, en especial en una de las indicaciones antes mencionadas, de un mamífero no humano o un ser humano, que necesite tratarse dolores, en especial, dolores crónicos, mediante la administración de una dosis eficaz desde el punto de vista terapéutico de un derivado de sulfonamida sustituida conforme a la invención o de un medicamento conforme a la invención.

Otro objeto de la presente invención es un proceso para elaborar compuestos de sulfonamida sustituida conforme a la invención, como se en la descripción, los ejemplos y las reivindicaciones que se entregan a continuación.

Los compuestos conforme a la invención pueden obtenerse de acuerdo al siguiente esquema de síntesis.



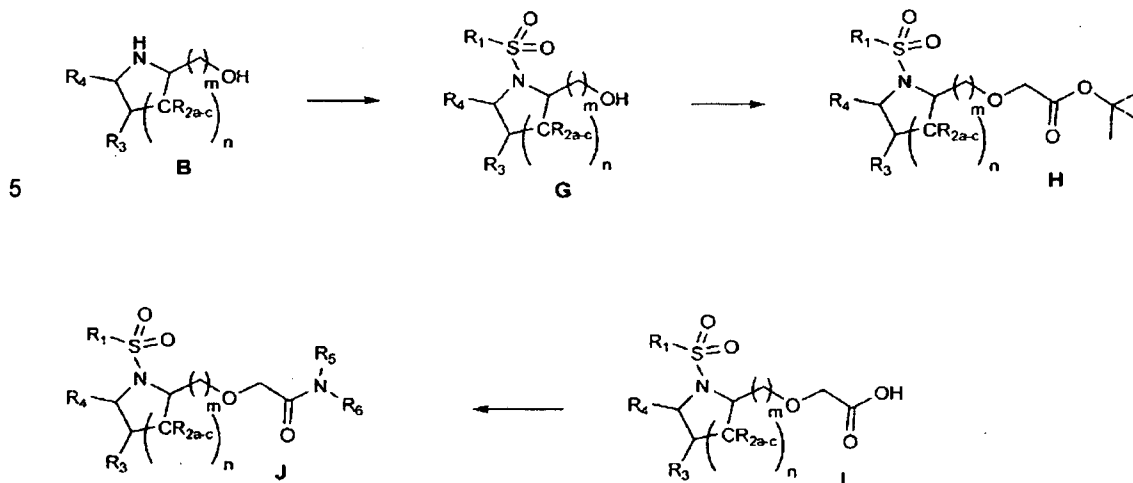
Por lo tanto, conforme al **Método 1** los aminoácidos y ésteres de aminoácido A racémicos (configuración R y S) o de enantiómeros puros (configuración R o S) se transforman mediante una reducción en un aminoalcohol **B**, empleando hidruros metálicos como agentes reductores, como por ejemplo, $LiAlH_4$, $BH_3 \times DMS$, $BH_3 \times THF$ o $NaBH_4$ en un solvente orgánico como THF o dietiléter, en un rango de temperatura de $-20^\circ C$ - $+100^\circ C$, de preferencia, a $0^\circ C$ - $+70^\circ C$. Los aminoalcoholes **B** se transforman en aminoalcoholes **G** mediante una sulfonilación con sulfonilcloruros, sulfonilbromuros o sulfonilpentafluorofenolatos R_tSG^AX ($X = Br, Cl$ o $OPFP$), en presencia de una base orgánica o inorgánica, por ejemplo, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato sódico, diisopropiletilamino, trietilamino, piridina, dietilamino y/o dimetilaminopiridina, o en presencia de cloruro tetra-n-butilamónico y en un solvente orgánico como por ejemplo, acetonitrilo, diclorometano o N,N-dimetilformamida en un rango de temperatura de $0^\circ C$ - $120^\circ C$.

En el **Método 2** los aminoácidos y ésteres de aminoácido **C** racémicos (configuración R y S) o de enantiómeros puros (configuración R o S) se esterificaron en aminoésteres **D**, mediante reactivos deshidratante como, por ejemplo, ácidos inorgánicos como H_2SO_4 u óxidos de fósforo o reactivos orgánicos como el tionilcloruro, en solventes orgánicos como THF, dietiléter, metanol, etanol o diclorometano, en un rango de temperatura de $0^\circ C$ a la temperatura de ebullición del solvente correspondiente, de

preferencia, a 40°C, y luego se transformaron en aminoésteres sulfonilados E, mediante una sulfonilación con sulfonilcloruros o sulfonilbromuros RSO_2X ($X = Br$ o Cl) en presencia de una base orgánica o inorgánica, como por ejemplo, carbonato de potasio, hidrocbonato sódico, diisopropiletilamino, piridina, dietilamino o trietilamino y en un solvente orgánico, como por ejemplo, acetonitrilo o diclorometano, en un rango de temperatura de 0°C - +25°C. Estos aminoésteres sulfonilados F se sometieron a una división de ésteres, mediante ácidos orgánicos, como el ácido trifluoroacético o ácidos inorgánicos acuosos, como el ácido clorhídrico o mediante bases acuosas inorgánicas como el hidróxido de litio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato sódico, hidrocbonato sódico, carbonato de potasio en solvente orgánico como metanol, dioxano, diclorometano, THF, dietiléter o estos solventes mezclados, en un rango de temperatura de -20°C - +25°C, de preferencia, a temperatura ambiente.

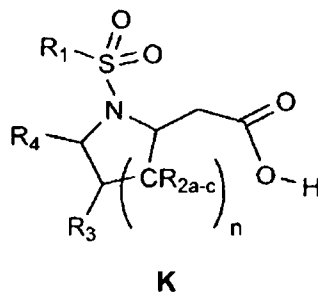
A continuación, los aminoalcoholes sulfonilados G se transformaron en productos de la estructura general H en una reacción de alquilación con derivados de éster halogenados, mediante cloruro, bromuro o hidrógeno sulfato tetrabutilamónico, en una reacción de transferencia de fases, mediante un solvente orgánico como tolueno, benceno o xilol y bases inorgánicas como hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato sódico, hidrocbonato sódico, carbonato de potasio o en presencia de una base orgánica u inorgánica, con respecto a las cuales, las bases inorgánicas, por lo general, son alcoholatos metálicos como el metalonato sódico, etanolato sódico, tert-butilato de potasio, bases de litio o sodio como litiodiisopropilamino, litio butílico, litio tert-butílico, hidruro sódico, y las bases orgánicas, por lo general, son diisopropiletilamino, trietilamino, en un solvente orgánico como diclorometano, THF o dietiléter, en un rango de temperatura de -20°C - +25°C, de preferencia, a 0°C - +25°C. Los productos obtenidos dan origen a las etapas ácidos de la fórmula general I, mediante división de ésteres, utilizando ácidos orgánicos como el ácido trifluoroacético o ácidos acuosos inorgánicos como el ácido clorhídrico o utilizando bases acuosas inorgánicas como el hidróxido de litio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato sódico, hidrocbonato sódico, carbonato de potasio en solvente orgánico como metanol, dioxano, diclorometano, THF, dietiléter o estos solventes mezclados, en un rango de temperatura estos solventes mezclados 0°C - +25°C. Los ácidos carbónicos I se transformaron en los productos finales la fórmula general J, en una formación de amidas mediante aminos primarios y secundarios, en presencia de medios deshidratantes como el sulfato de sodio o de magnesio, óxido de fósforo o reactivos como por ejemplo, CDI, DCC, TBTU, EDCI o hexafluorofosfato de

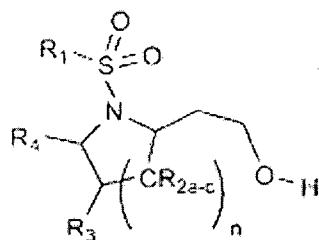
benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP), también en presencia de HOAt o HOBt y una base orgánica, como por ejemplo, DIPEA, piridina o 4-metilmorfolina en un solvente orgánico como THF, diclorometano, dietiléter, dioxano, DMF o acetonitrilo, 0°C - + 40°C, de preferencia a temperatura ambiente.



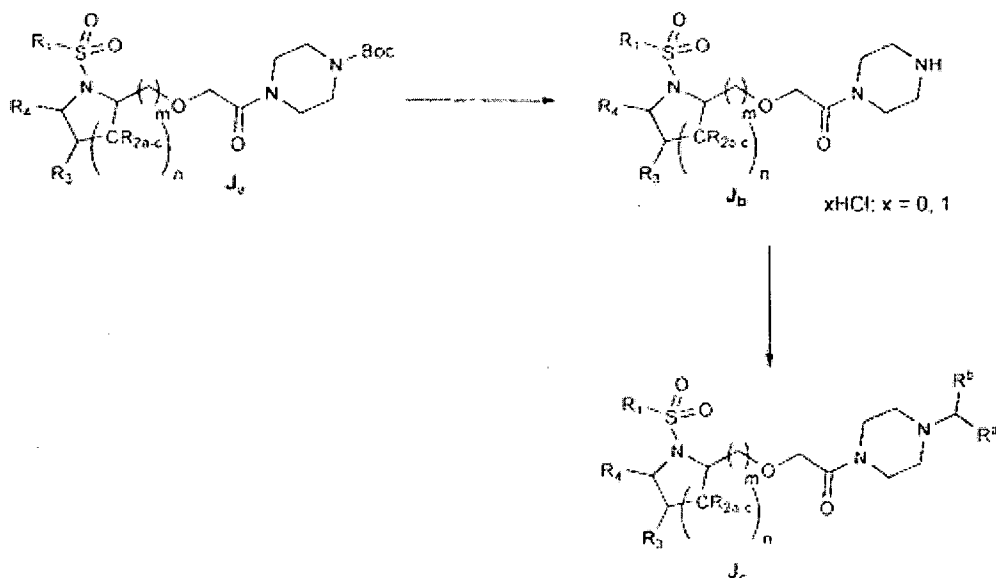
10

Los compuestos de la fórmula general **I**, en los que *m* significa 2, pueden elaborarse mediante los mismos métodos a partir de eductos de la fórmula general **K**



 G_a

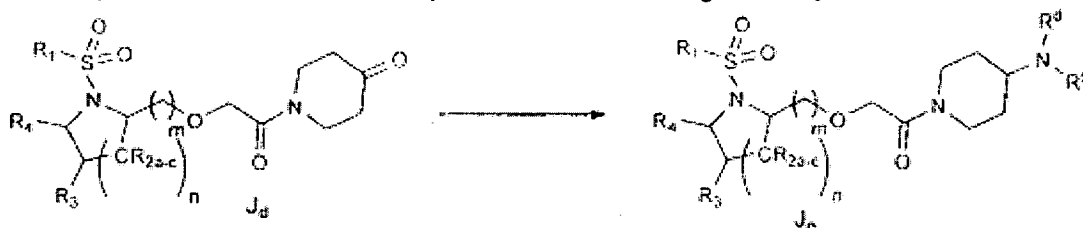
Proceso para la elaboración de compuestos de la fórmula general J_c



Los compuestos de la fórmula general J_a como se describe en los Métodos 1 y 2, pueden elaborarse a partir de aminoalcoholes disponibles en el comercio, los cuales se emplean como elementos B y en la última etapa se transforman en productos de la estructura general J_b mediante una formación de amidas con carboxilato tertbutilico de piperacin-1, y bajo condiciones ácidas, en presencia de, por ejemplo, ácido trifluoroacético, cloruro de hidrógeno o clorotrimetilsilano/agua en un solvente orgánico como etilacetato, metanol, dietiléter, metiletilcetona, 1,4-dioxano o estos solventes mezclados, en un rango de temperatura de 0°C - $+100^{\circ}\text{C}$, de preferencia, a $+25^{\circ}\text{C}$ - $+80^{\circ}\text{C}$. Los aminos y los clorhidratos correspondientes de la fórmula general J_b pueden transformarse en compuestos de la fórmula general J_c con aldehídos o cetonas en una aminación reductiva, dado el caso, en presencia de una base orgánica como

triethylamino o diisopropyletilamino y en presencia de un agente reductor apropiado, como por ejemplo, triacetoxiborohidruro sódico, cianoborohidruro sódico o diacetoxiborohidruro sódico o estos o agentes reductores similares como variantes unidas a polímeros, dado el caso, en presencia de ácido acético, en un solvente orgánico como por ejemplo, tetrahidrofurano, diclorometano, 1,2-dicloroetano o estos solventes mezclados, en un rango de temperatura de -0 °C - +25°C.

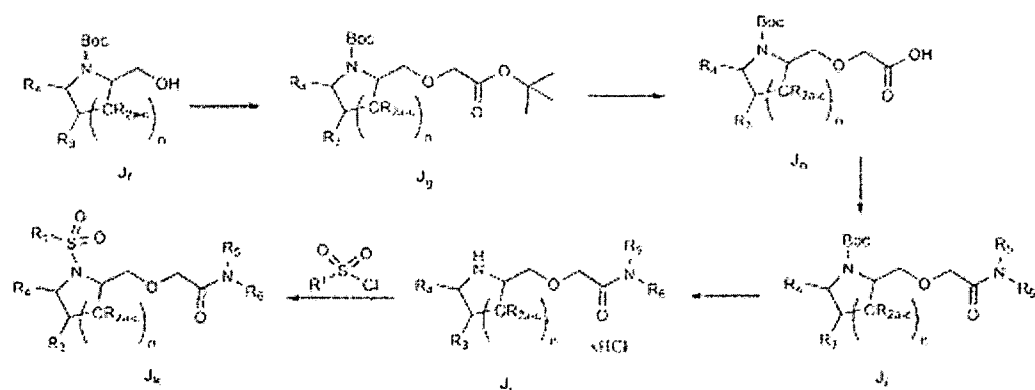
Proceso para la elaboración de compuestos de la fórmula general J_e



Los compuestos de la fórmula general J_d, como se describe en los Métodos 1 y 2, pueden elaborarse a partir de aminoalcoholes disponibles en el comercio, los cuales se emplean como elementos B y en la última etapa se transforman con piperidin-4-ona.

Las cetonas de la fórmula general J_d pueden transformarse en compuestos de la fórmula general J_e con aminos en una aminación reductiva, dado el caso, en presencia de una base orgánica como trietilamino o diisopropyletilamino y en presencia de un agente reductor apropiado, como por ejemplo, triacetoxiborohidruro sódico, cianoborohidruro sódico o diacetoxiborohidruro sódico o estos o agentes reductores similares como variantes unidas a polímeros, dado el caso, en presencia de ácido acético, en un solvente orgánico como por ejemplo, tetrahidrofurano, diclorometano, 1,2-dicloroetano o estos solventes mezclados, en un rango de temperatura de -0 °C - +25°C.

Proceso para la elaboración de compuestos de la fórmula general J_k



- Los aminoalcoholes protegidos de la fórmula general J_f , disponibles en el comercio, pueden transformarse en productos de la estructura general J_g en una reacción de alquilación con derivados de éster halogenados, empleando cloruro, bromuro, hidrógeno sulfato tetrabutilamónico en una reacción de transferencia de fases, utilizando un solvente orgánico, como tolueno, benceno o xilol y bases inorgánicas como hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato sódico, hidrocarbonato sódico, carbonato de potasio o en presencia de una base orgánica o inorgánica, con respecto a las cuales, las bases inorgánicas, por lo general, son alcoholatos metálicos como el metalonato sódico, etanolato sódico, tert-butilato de potasio, bases de litio o sodio como litiodiisopropilamino, litio butílico, litio tert-butílico, hidruro sódico, y las bases orgánicas, por lo general, son diisopropiletilamino, trietilamino, en un solvente orgánico como diclorometano, THF o dietiléter, en un rango de temperatura de -20°C - $+25^{\circ}\text{C}$, de preferencia, a 0°C - $+25^{\circ}\text{C}$. Dichos productos de la estructura general J_g dan origen a las etapas de ácido de la fórmula general J_h en una división de ésteres, mediante ácidos orgánicos como el ácido trifluoroacético o ácidos acuosos inorgánicos como el ácido clorhídrico o mediante bases acuosas inorgánicas como el hidróxido de litio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato sódico, hidrocarbonato sódico, carbonato de potasio en solvente orgánico como metanol, dioxano, diclorometano, THF, dietiléter o estos solventes mezclados, en un rango de temperatura estos solventes mezclados 0°C - $+110^{\circ}\text{C}$, de preferencia $+25^{\circ}\text{C}$ - $+90^{\circ}\text{C}$. Los ácidos carbónicos J_h pueden transformarse en los productos finales de la fórmula general J_i , en una formación de amidas mediante aminos primarios y secundarios, en presencia de medios deshidratantes como el sulfato de sodio o de magnesio, óxido de fósforo o reactivos como por ejemplo, CDI, DCC, TBTU, EDCI o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP), también en presencia de HOAt o HOBt y una base orgánica, como por ejemplo, DIPEA, piridina o 4-metilmorfolina en un solvente orgánico como THF, diclorometano, dietiléter, dioxano, DMF o acetonitrilo, a 0°C - $+40^{\circ}\text{C}$, de preferencia a temperatura ambiente. Las combinaciones J_f pueden

protegerse en presencia de un ácido inorgánico u orgánico como HCl, ácido trifluoroacético o ácido fórmico en un solvente orgánico como THF, diclorometano, dietiléter, dioxano, MeOH o cloroformo, a 0°C - + 40°C, de preferencia a +25 - +40°C, se transforman en los productos de la fórmula general J_j. Las aminas J_j se transforman en las sulfonamidas J_k en una sulfonilación con sulfonilcloruros, sulfonilbromuros o sulfonilpentafluorofenolatos R₁SO₂X (X = Br, Cl o OPFP) en presencia de una base orgánica o inorgánica, como por ejemplo, carbonato de potasio, hidrocarbonato sódico, diisopropiletilamino, trietilamino, piridina, dietilamino, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-undec-7-eno (DBU) y/o dimetilaminopiridina, o en presencia de cloruro tetra-n-butilamónico y en un solvente orgánico como por ejemplo, acetonitrilo, diclorometano, THF o N,N-5 dimetilformamida en un rango de temperatura de 0°C - 120 °C, de preferencia a +25°C - +70°C.

La separación de diastereómeros y/o enantiómeros se realiza de acuerdo a los métodos conocidos por el especialista, como por ejemplo, mediante cristalización, cromatografía o, en especial cromatografía por HPLC- o bien, cristalización con un ácido o base quiral y división de las sales o cromatografía por HPLC quiral (Fogassy et al., Optical resolution methods, Org. Biomol. Chem 2006,4, 3011-3030).

Ejemplos

20

Los resultados de los compuestos elaborados no se optimizaron.

No se corrigió ninguna temperatura.

25 "Éter" significa dietiléter, "EE" es etilacetato, "DCM" diclorometano, "DMF" dimetilformamida, "DME" dimetoxietano, "DMSO" dimetilsulfóxido y "THF" tetrahydrofurano. "Equivalente" significa equivalente en cantidad de sustancia, "PF" es punto de fusión o bien margen de fusión, "Disg.", disgregación, "TA", temperatura ambiente, "abs." significa absoluto (anhidro), "rac." es racémico, "conc." es concentrado, "min", minutos, "h", horas, "d" significa días, "%Vol." significa porcentaje de volumen, "%m", porcentaje de masa y "M" es un dato de concentración en mol/l.

Los productos químicos y solventes utilizados se obtuvieron en el comercio en los distribuidores usuales (ABCR, Acros, Acocado, Aldrich, ApolloScientific, **Bachem**, Bionet, Chempur, Fluka, Lancaster, Maybridge, Merck, Sigma, TCi TygerScientific, etc.).

Como fase estacionaria para la cromatografía en columna se utilizó gel de sílice 60 (0,040 -0,063 mm) de la Compañía E. Merck, Darmstadt.

- 5 Los análisis cromatográficos de capa delgada se realizaron con placas HPTLC, gel de sílice 60 F 254, de la compañía E. Merck, Darmstadt.

Las relaciones de mezcla del medio de circulación para análisis cromatográficos siempre se dan en Volumen/Volumen.

10

La analítica se realizó mediante HPLC-MS, las fases previas se confirmaron mediante NMR.

15 Abreviaciones

TBTU = 0-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio tetrafluoroborato

CDI = 1,1'-carbonyldiimidazol

DCC = dicitclohexilcarbodiimida

EDCI = 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

20 HOAt = 1-hidroxi-7-azabenzotriazoles

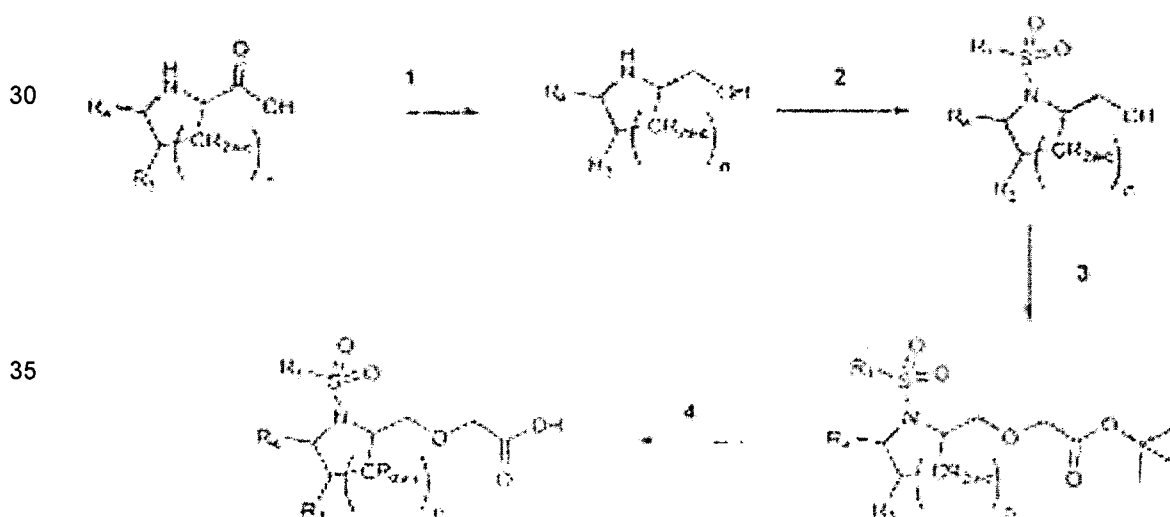
DIPEA = N,N-diisopropilamino

HOBT = 1-hidroxibenzotriazol

PFP = pentafluorofenilo

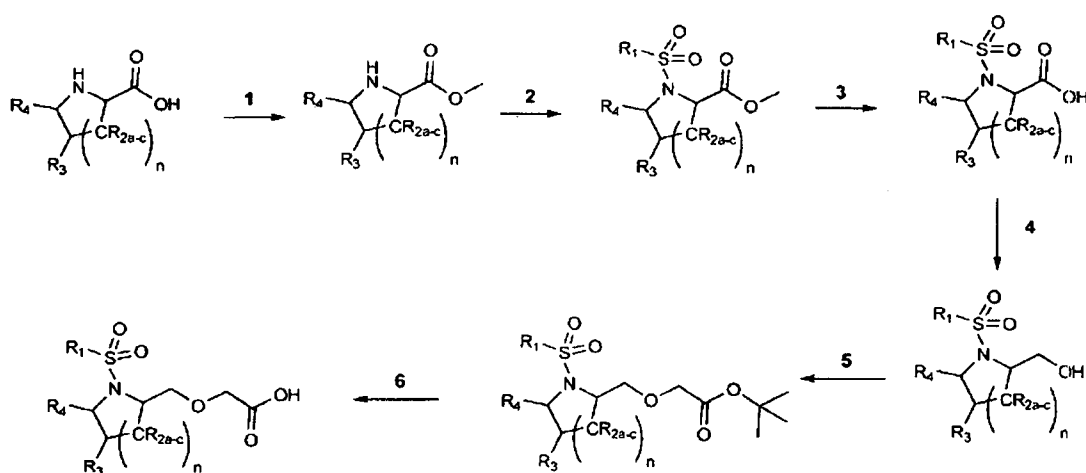
25

Elaboración del elemento ácido:



Método 1

1. A una suspensión de aminoácidos cíclicos (100 mmol) en THF (150 ml) se agregó bajo agitación sucesiva a una temperatura entre -10°C y a TA LiAlH_4 (100ml, 1,0 M en dietiléter) bajo atmósfera de gas inerte. La mezcla de reacción se revolvió durante 16 horas y se calentó hasta lograr la TA. Luego, se volvió a enfriar a 0°C y, sin dejar de revolver, se le agregó etilacetato (20 ml), agua (8 ml), NaOH acuoso al 15% (8 ml) y agua (20 ml). Después de filtrar, el residuo se lavó con dietiléter. El solvente de las fases orgánicas unidas, se eliminó al vacío y el producto se ocupó en la etapa siguiente sin volver a limpiarlo.
2. A una solución de aminoalcoholes (100 mmol) en CH_2Cl_2 (200 ml) se le añadió Et_3N (125 mmol) y se enfrió a 0°C mediante un baño helado. Luego, se agregó el sulfonilcloruro respectivo (50 mmol) no diluido o como solución en CH_2Cl_2 (100 ml) y se revolvió durante 3 h a TA. Después de añadir 0,5 M de ácido clorhídrico (100 ml), se separó la fase orgánica, se lavó con agua y se secó mediante Na_2SO_4 , se filtró y el solvente se eliminó al vacío. El producto bruto se utilizó sin purificar en la etapa siguiente o se purificó mediante cromatografía por columna.
3. A una solución del producto de la etapa 2 (31 mmol) en tolueno (200 ml) se añadió $n\text{-Bu}_4\text{NCl}$ (10 mmol), se enfrió a 0°C , primero se le agregó por goteo NaOH acuoso al 35% (200 ml) y después éster tert.-butílico de ácido bromoacético (46 mmol). La mezcla de reacción se revolvió durante 3 horas, luego se neutralizó con agua, se secó con Na_2SO_4 y el solvente orgánico se eliminó al vacío. El producto bruto se utilizó sin volver a purificar en la siguiente etapa o se purificó mediante cromatografía por columna.
4. El producto de la etapa 3 (30 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (200 ml), se mezcló con TFA (30 ml) y se revolvió durante 2 h a TA. Además, el solvente se eliminó al vacío y el producto bruto se purificó mediante cristalización o cromatografía.



Método 2

1. Una solución de aminoácido (153 mmol) en metanol (500 ml) se enfrió a 0°C y se mezcló por goteo con tionilcloruro (168 mmol, 12 ml). Después de calentar a TA, la solución de reacción se calentó a 40°C durante la noche. Después de destilar el solvente, se obtuvo el producto bruto, el cual se emplea en la siguiente etapa sin mayor elaboración.
2. A una mezcla de éster metílico de la etapa 1 (152 mmol) en CH_2Cl_2 (400 ml) se le agregó piridina (459 mmol) y una solución de sulfonilcloruro (153 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml). La solución de reacción se revolvió a TA durante la noche. La solución se diluyó con poco CH_2Cl_2 y de manera sucesiva se lavó con 0,5 M $KHSO_4$, solución de $NaHCO_3$ acuoso saturado y solución de $NaCl$ - acuoso saturado. Las fases orgánicas divididas se secaron mediante Na_2SO_4 , el solvente se eliminó al vacío y el producto bruto se purificó mediante cromatografía por columna.
3. A una solución del producto de la etapa 2 (136 mmol) en una mezcla de metanol/dioxano/4 M $NaOH$ - en una relación de 15/4/1 (1020 ml, 203 mmol $NaOH$, 1,5 equivalente) se le agregó bajo agitación 4 M $NaOH$ (153 ml, 610 mmol, 4,5 equivalente) y se revolvió durante la noche a TA. El solvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió con etilacetato y se lavó con 0,5 M $KHSO_4$. La fase orgánica se lavó con solución de $NaCl$ - acuoso saturado y la fase orgánica separada se secó con Na_2SO_4 después de la filtración. Después de eliminar el solvente al vacío y lavar con dietiléter, se obtuvo el producto purificado de la etapa 3.
4. A una solución del producto de la etapa 3 (31 mmol) en THF (250 ml) se agregó lentamente y por goteo $BH_3 \cdot DMS$ (2,0 M en THF, 31,2 ml, 63 mmol) a 0 °C y bajo agitación. Después de revolver durante 30 min a TA se dejó la solución durante la noche para que se calentara a TA. Luego se añadió metanol lentamente hasta que se

dejó de liberar gas y se redujo el solvente al vacío. El producto bruto se filtró mediante sílice y se lavó con CH_2Cl_2 /metanol en una relación de 9/1.

5. A una solución del producto de la etapa 4 (31 mmol) en tolueno (175 ml), se agregó $\text{n-Bu}_4\text{NCl}$ (10 mmol, 2,9 g), se enfrió a 0°C , primero se le añadió NaOH acuoso al 35% (200 ml) y luego se le añadió por goteo éster butílico de ácido bromoacético (48 mmol, 7 ml). La mezcla de reacción se revolvió durante 3 h, luego se neutralizó con agua, se secó con Na_2SO_4 y el solvente se eliminó al vacío. El producto bruto se utilizó sin más purificación en la próxima etapa.

6. El producto de la etapa 5 (30 mmol) se disolvió en una mezcla de MeOH /dioxano/4 M NaOH en una relación de 15/4/1 (236 ml, 47 mmol NaOH), se mezcló con más NaOH (4 M, 35 ml, 141 mmol) y se revolvió durante la noche a TA. El solvente se redujo al vacío, el residuo se diluyó con etilacetato y se lavó con 0,5 M KHSO_4 . Se dividió la fase orgánica, se lavó con solución acuosa saturada de NaCl y se secó con Na_2SO_4 . Después de filtrar, el solvente se eliminó al vacío. El producto bruto se purificó mediante coevaporación con dietiléter y CH_2Cl_2 .

Método 3

1. A una solución o suspensión de aminoalcohol (74 mmol) en acetona (350 ml) se agregó a TA K_2CO_3 (148 mmol) y sulfonilcloruro (82 mmol) y se revolvió a $40 - 50^\circ\text{C}$ durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se filtró. A continuación, el solvente del filtrado se eliminó al vacío. El producto bruto se empleó en la siguiente etapa sin mayor elaboración.

2. A una solución del producto de la etapa 1 (31 mmol) en tolueno (200 ml) se le agregó $\text{n-Bu}_4\text{NCl}$ (10 mmol), se enfrió a 0°C , primero se le añadió NaOH acuoso al 35% (200 ml) y luego se le agregó por goteo éster tert.-butílico de ácido bromoacético (46 mmol). La mezcla de reacción se revolvió durante 3 h, a continuación, se neutralizó con agua, se secó con Na_2SO_4 y el solvente orgánico se eliminó al vacío. El producto bruto se utilizó en la siguiente etapa sin mayor purificación o se purificó mediante cromatografía por columna.

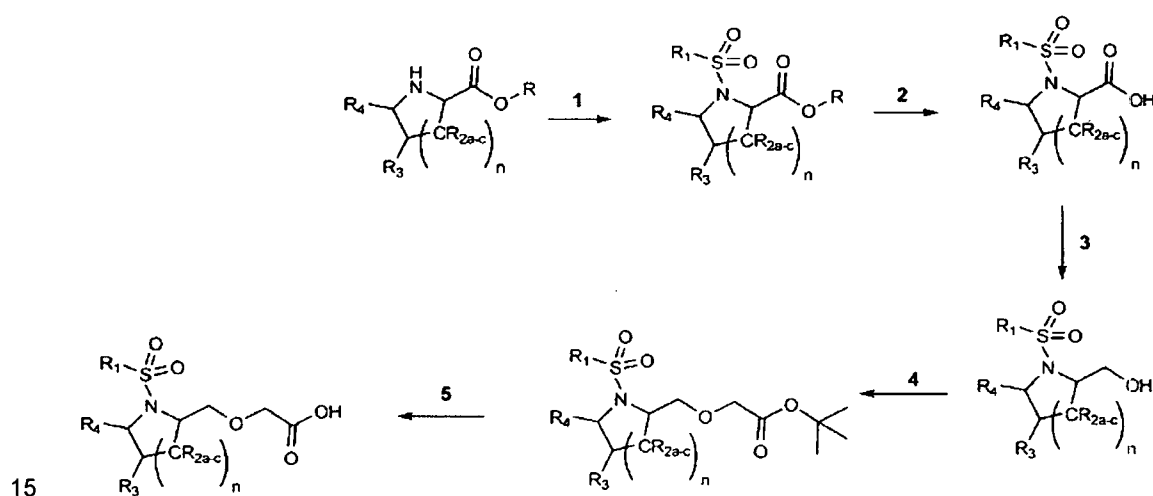
Métodos para la división de ésteres

a. A una solución de éster tert-butílico (63 mmol) en THF (200 ml) y metanol (200 ml) se le agregó 6 M de NaOH (200 ml, 1200 mmol). La mezcla de reacción se revolvió a TA. Después de 15 min -1h se eliminó el solvente orgánico, el residuo se enfrió a 0°C y se mezcló con 6 M HCl (210 ml). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2

(200 ml) y etilacetato (200 ml). Las fases orgánicas purificadas se secaron mediante Na_2SO_4 . Después de filtrar, el solvente se eliminó al vacío y el residuo se coevaporó dos veces con *i*-propiléter.

b. A una suspensión de éster tert.-butilico (38 mmol) en 6 M NaOH (64 ml, 384 mmol) y metanol (64 ml) se agregó dioxano (30 ml) hasta lograr una solución. La solución de reacción se revolvió a TA. Después de 15 min-3h se eliminó el solvente orgánico, el residuo se enfrió a 0°C y se mezcló con 6 M HCl (200 ml). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (200 ml). Las fases orgánicas unidas se secaron mediante Na_2SO_4 . Después de filtrar, el solvente se eliminó al vacío y el residuo se coevaporó dos veces con *i*-propiléter.

c. El éster tert-butilico (7 mmol) se revolvió durante la noche a TA en 4 M HCl en dioxano (7 ml, 27 mmol). Después de eliminar el solvente, el residuo se coevaporó dos veces con *i*-propiléter.



Elaboración de ácido 2-((1-(2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acético S24

1. A una suspensión de éster etílico de ácido orgánico DL-piperidin-2 (38 mmol) en CH_2Cl_2 (150 ml) se le agregó Et_3N (95 mmol). La solución se enfrió a 0°C y el sulfonilcloruro (42 mmol) se agregó por goteo a una solución de CH_2Cl_2 (30 ml) y se revolvió a TA durante 2 h. La fase orgánica se extrajo con 1 M HCl (250 ml) y H_2O (250 ml). La fase orgánica separada, se secó mediante Na_2SO_4 . El solvente se eliminó al vacío. El residuo se coevaporó con *i*-propiléter y el producto se utilizó en la siguiente etapa sin mayor preparación.

2. A una solución de éster (38 mmol) en una mezcla de solvente de metanol/dioxano/4 M NaOH (15/4/1) (57 mmol NaOH) se añadió bajo agitación y a TA 4 M NaOH (113 mmol) y se revolvió durante 2 h. El solvente orgánico se eliminó al vacío, el residuo se diluyó con etilacetato (300 ml) y se extrajo con 1 M KHSO₄ (300 ml). La fase orgánica se lavó con solución de NaCl- saturado (200 ml). La fase orgánica se secó mediante Na₂SO₄, se filtró y se eliminó el solvente al vacío. El producto, sin mayor preparación, se empleó en la siguiente etapa.

3. A la solución de ácido orgánico (27 mmol) en THF (135 ml) se agregó lentamente bajo agitación 2 M BH₃ x DMS en THF (82 mmol) a 0°C. Después de dejar enfriar durante 30 min, se revolvió a TA durante la noche. Después de eliminar el solvente, se obtuvo el producto bruto, el cual se ocupó en la etapa siguiente sin volver a purificar.

4. A una solución de éster tertbutilico de ácido bromoacético (40 mmol) en tolueno (100 ml) se añadió n-Bu₄NCl (8,8 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se le agregó NaOH al 35% (150 ml) y, luego, por goteo, alcohol (27 mmol) diluido en tolueno (50 ml). Después de revolver durante 1,5 h a TA, se separó la fase orgánica con agua (4 x 150 ml) y se extrajo con solución de NaCl saturado (150 ml). A fase orgánica separada se secó mediante Na₂SO₄, se filtró y luego se eliminó con solvente al vacío. EL producto bruto se purificó mediante cromatografía por columna.

5. El éster tert-butílico (16 mmol) se revolvió durante la noche a TA en in 4 M HCl en dioxano (70 ml, 27 mmol). Después de eliminar el solvente, el producto bruto se purificó mediante cromatografía por columna.

25 **Elaboración de ácido 2-((1-(2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)acético S23**

1. A una suspensión de éster etílico de ácido orgánico DL-pirrolidin-2 (36 mmol) en CH₂Cl₂ (180 ml) se le agregó Et₃N (181 mmol). La solución se enfrió a 0°C y el sulfonilcloruro (40 mmol) se agregó por goteo a una solución de CH₂Cl₂ (30 ml) y se revolvió a TA durante 2 h. La fase orgánica se extrajo con 1 M HCl (250 ml) y H₂O (250 ml). La fase orgánica separada, se secó mediante Na₂SO₄. El solvente se eliminó al vacío. El residuo se coevaporó con i-propiléter y el producto se utilizó en la siguiente etapa sin mayor preparación.

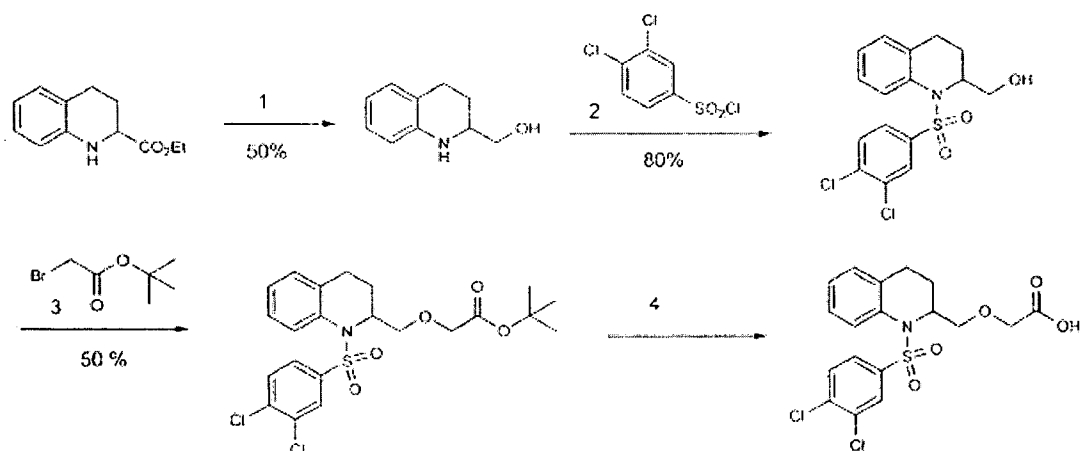
2. A una solución de éster (36 mmol) en una mezcla de solvente de metanol/dioxano/4 M NaOH (15/4/1) (54 mmol NaOH) se añadió bajo agitación y a TA 4 M NaOH (108mmol) y se revolvió durante 2 h. El solvente orgánico se eliminó al

vacío, el residuo se diluyó con etilacetato (300 ml) y se extrajo con 1 M KHSO_4 (300 ml). La fase orgánica se lavó con solución de NaCl - saturado (200 ml). La fase orgánica se secó mediante Na_2SO_4 , se filtró y se eliminó el solvente al vacío. El producto, sin mayor preparación, se empleó en la siguiente etapa.

- 5 3. A la solución de ácido orgánico (28 mmol) en THF (140 ml) se agregó lentamente bajo agitación 2 M $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ en THF (86 mmol) a 0°C . Después de dejar enfriar durante otros 30 min, se revolvió a TA durante la noche. Después de eliminar el solvente, se obtuvo el producto bruto, el cual se ocupó en la etapa siguiente sin volver a purificar.
- 10 4. A una solución de éster tert.-butilico de ácido bromoacético (42 mmol) en tolueno (100 ml) se añadió $n\text{-Bu}_4\text{NCl}$ (9 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se le agregó NaOH al 35% (150 ml) y, luego, por goteo, alcohol (28 mmol) diluido en tolueno (50 ml). Después de revolver durante 1,5 h a TA, se separó la fase orgánica con agua (4 x 150 ml) y se extrajo con solución de NaCl saturado (150 ml). La fase orgánica separada se secó mediante Na_2SO_4 , se filtró y luego se eliminó con solvente al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía por columna. (9 mmol).
- 15 5. El éster tert.-butilico (16 mmol) se revolvió durante la noche a TA en in 4 M HCl en dioxano (70 ml, 27 mmol). Después de eliminar el solvente, el producto bruto se purificó mediante cromatografía por columna.

20

Elaboración de ácido 2-((1-(3,4-diclorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il)metoxi) acético S35



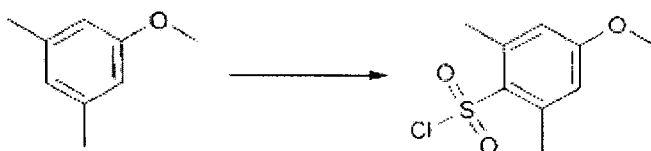
25

1. A una suspensión de LAH (2 equiv.) en THF (50 ml) se le añadió por goteo 1,2,3,4-tetrahidroquinolina (25 mmol) en THF (5 ml/mol) a 0°C . La mezcla de reacción

se revolvió durante 1 h a TA y, a continuación, se calentó bajo reflujo durante 4 horas. Después de administrar la solución de Na₂SO₄ saturado, se filtró y el solvente orgánico se eliminó al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía por columna (3:7 etilacetato/hexano). Resultado: 50%.

- 5 2. A una suspensión fría de alcohol (16 mmol) en CH₂Cl₂ (5ml/mmol) se le agregó piridina (5 equiv.) DMAP (0,5 equiv.) y 3,4-diclorobenzolsulfonil cloruro (1,2 equiv) diluido en CH₂Cl₂ y con solución de sulfato cuprífero acuoso, agua y solución de NaCl saturado. Después de revolver durante 5 h a 0°C se agregó CH₂Cl₂ y se lavó con .solución de sulfato cuprífero acuoso, agua y solución de NaCl. Después de secar
10 mediante sulfato de sodio y de filtrar, el solvente se eliminó al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía por columna (5:95 etilacetato/ CH₂Cl₂). Resultado: 80%.
3. A una suspensión helada a 0°C de NaH (2 eq.) en THF (300 ml) se agregó sin para de revolver y por goteo una solución de sulfonamida (16 mmol) diluida en THF
15 (100 ml). Después de revolver por 45 minutos a esta temperatura, se agregó una solución de éster tert-butilico de ácido bromoacético (1,5 eq) en THF (50 ml). La mezcla de reacción se calentó durante 20 h a 50°C. A continuación se enfrió a 0°C, se agregó hielo y se extrajo con etilacetato. La fase orgánica se lavó con solución de NaCl saturado acuoso y se secó mediante Na₂SO₄ . Después de filtrar, el solvente se eliminó
20 al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía por columna (1:9 etilacetato/hexano). Resultado: 50 %
4. A una solución de éster tert-butilico (1 eq.) en CH₂Cl₂ (10 ml/mmol) se añadió sin dejar de revolver TFA (13 eq.) a una temperatura de 0°C. Después de revolver durante 3 horas a 0°C, el solvente se eliminó al vacío. El producto bruto se utilizó sin
25 mayor elaboración.

Elaboración de 4-metoxi-2,6-dimetilbenzol-1-sulfonilcloruro



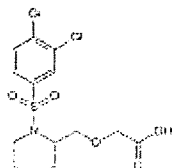
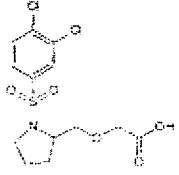
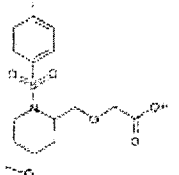
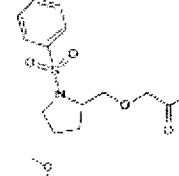
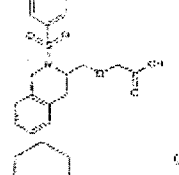
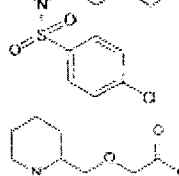
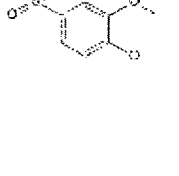
30

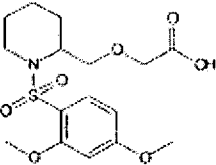
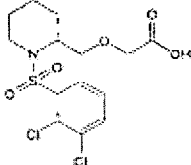
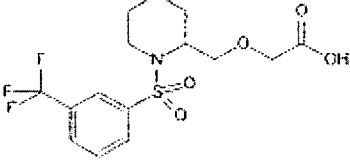
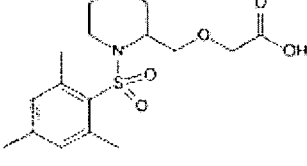
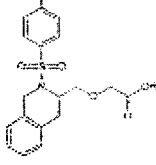
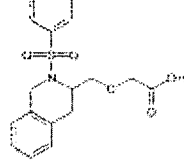
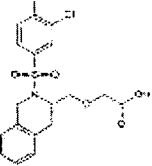
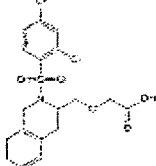
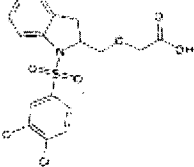
A una solución de 3,5-dimetilanisol (102,5 g, 753 mmol) en CH₂Cl₂ (1 l) enfriada a 0°C, agregó por goteo ácido clorosulfónico (251 ml, 3763 mmol) en CH₂Cl₂ (250 ml). Después de 10 min la mezcla de reacción se hizo hielo (1 l) y se extrajo con CH₂Cl₂ (1

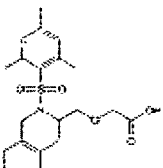
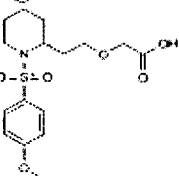
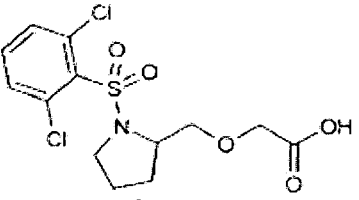
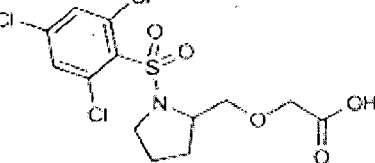
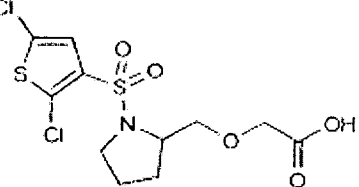
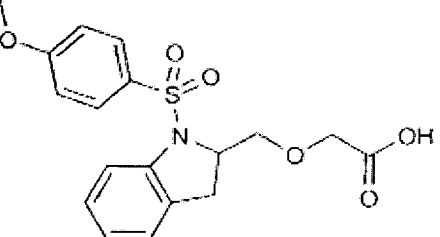
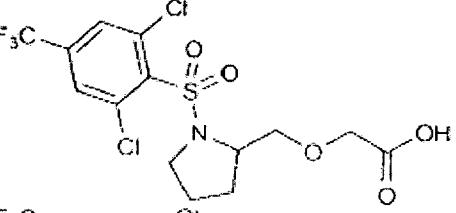
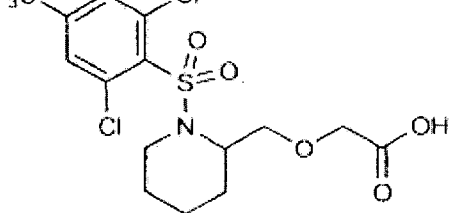
x 250 ml). La fase orgánica se lavó con agua (1 l) y con solución acuosa de NaCl saturado. Después del secado mediante Na_2SO_4 y l filtración se eliminó el solvente al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía por columna (Sílice, Heptano/ CH_2Cl_2 , 5:1). Resultado: 63,5g, se elabora 36% de acuerdo al método 1.

5

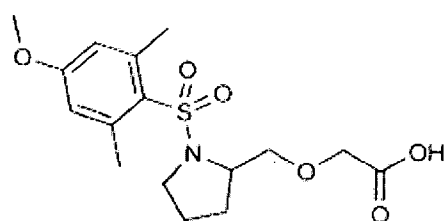
De acuerdo a estos métodos, se elaboraron los siguientes elementos:

Elemento	Estructura	Método de síntesis
S1		1
S2		1
S3		1
S4		1
S5		1
S6		1
S7		1

S8		1
S9		1
S10		1
S11		1
S12		1
S13		1
S14		1
S15		1
S16		2

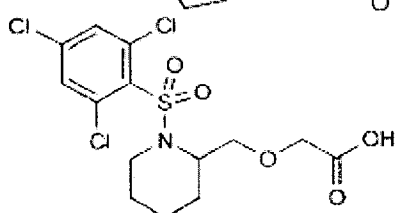
S17		1
S18		1
S19		1b
S20		1c
S21		1c
S22		2
S23		-
S24		-

S25



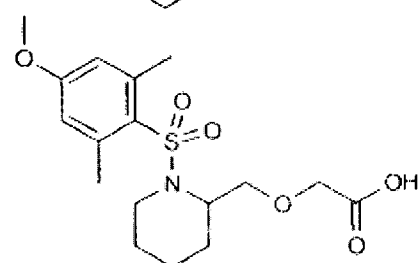
1b

S26



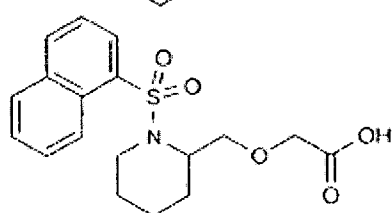
1c

S27



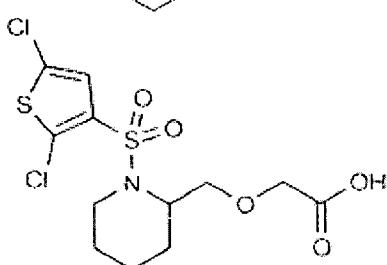
3a

S28



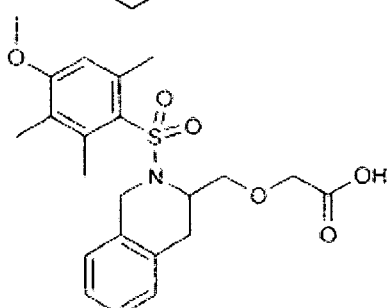
1

S29



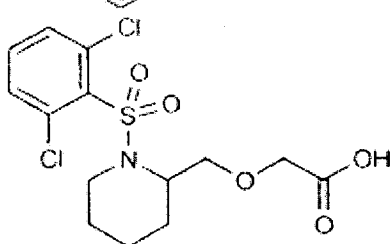
3a

S30



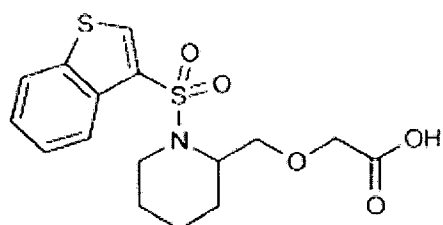
1

S31



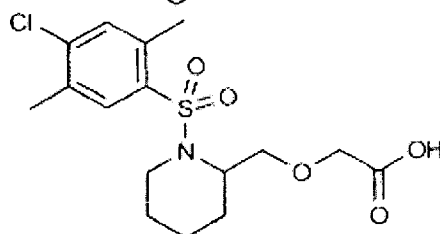
3b

S32



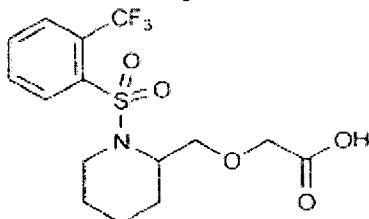
3a

S33



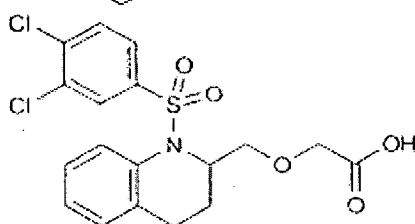
3a

S34



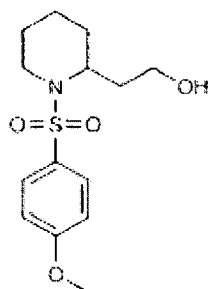
3a

S35



-

S18 se elabora a partir del elemento



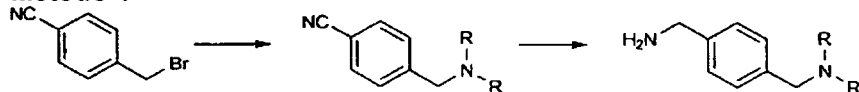
según el método 1.

Las aminas introducidas se obtuvieron en el comercio o se elaboraron de acuerdo a los
 5 métodos conocidos por el especialista, según se describe a continuación. En la síntesis
 se utilizaron los siguientes elementos amino:

Elaboración de los elementos amino A1 - A4

10

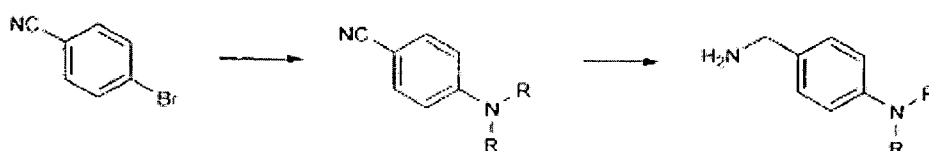
Método 1



1. Se revolvió 4-bromometilbenzonitrilo (500 mg, 2,55 mmol), K_2CO_3 (388 mg, 2,8 mmol), amino (2,8 mmol) y DMF (6 ml) a TA durante 0,5 - 3 h y luego, se calentó durante 2 - 6 h a 80 - 90°C. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se le añadió agua (18 ml) y se revolvió durante 0,5 h a 0 - 5°C. Los precipitados se filtraron, se lavaron con agua fría (2x10 ml) y se secaron al vacío. Los filtrados se extrajeron con etilacetato (3x15 ml) y se secaron mediante Na_2SO_4 . Se eliminó el solvente orgánico.
2. A una suspensión de LAH (4 mmol) en THF (5 ml) se añadió por goteo una solución de la etapa 1 (1 mmol) disuelta en THF (5 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se revolvió a 25°C, después de 16-20 h se enfrió mediante refrigeración y se mezcló por goteo con solución de Na_2SO_4 acuoso saturado. Después de filtrar y lavar el residuo con etilacetato (3x10 ml), se eliminó el solvente y se añadió gas de HCl- a 0 - 5°C. Se filtró el precipitado y se lavó con éter. Se obtuvo clorhidrato de amino como producto, el cual se utilizó sin ulterior preparación.

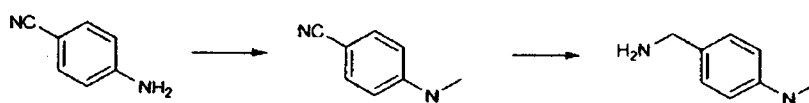
Elaboración de los elementos amino A6, A8

Método 2



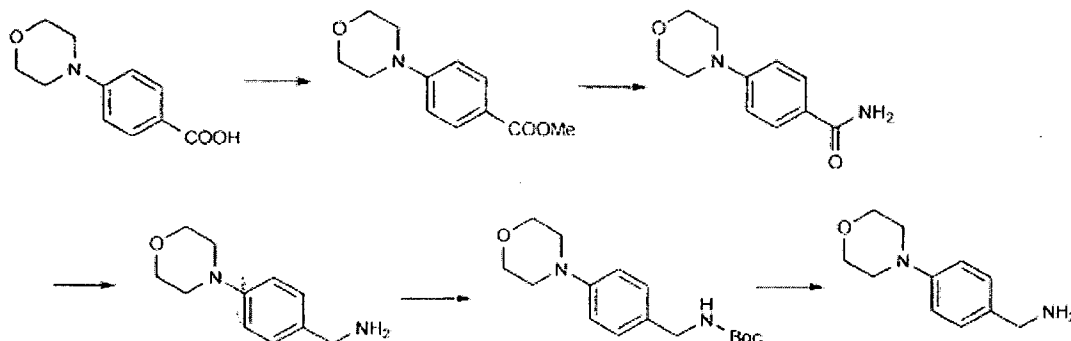
1. Una mezcla de reacción de 4-benzonitrilo (2 mmol), amino (3 mmol), K_2CO_3 (4 mmol), CuI (0,2 mmol) y L-prolina (0,4 mmol) en DMSO (4 ml), se calentó a 80 - 90°C durante 40 h sin dejar de revolver. Después de añadir agua, se extrajo con etilacetato. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NaCl- y se secó mediante Na_2SO_4 . Después de filtrar y eliminar el solvente, el residuo se purificó mediante cromatografía por columna (30% etilacetato/CHbCh).
2. A una suspensión revuelta de LAH (4 mmol) en THF (5 ml) se agregó por goteo una solución de la etapa 1 (1 mmol) disuelta en THF (5 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó durante 6 horas bajo reflujo, se enfrió mediante refrigeración y se mezcló por goteo con solución acuosa y saturada de Na_2SO_4 . Después de filtrar, el residuo se lavó con una mezcla de solución (etilacetato y 10% metanol, 3 x 10 ml). Después de eliminar el solvente, se obtuvieron aminos que se utilizaron sin ulterior preparación.

Elaboración de 4-(aminometil)-N,N-dimetilanilina A5



1. A una suspensión revuelta de 4-aminobenzonitrilo (0,5 g, 4,23 mmol) en solución acuosa al 10% de Na_2CO_3 - (18 ml) se añadió por goteo Me_2SO_4 (1,01 ml, 10,57 mmol) a 0°C . La mezcla de reacción se revolvió durante 1 h a 25°C . A continuación se volvió a agregar Me_2SO_4 (1,01 ml, 10,57 mmol) y solución acuosa al 10% de Na_2CO_3 - (18 ml) Después de agregar agua, se extrajo con etilacetato. La fase orgánica separada se lavó con solución acuosa y saturada de NaCl -y se secó mediante Na_2SO_4 . Después de filtrar y eliminar el solvente, el residuo se purificó mediante cromatografía por columna (5 % de etilacetato/hexano).
2. A una suspensión revuelta de LAH (4 mmol) en THF (5 ml) se agregó por goteo una solución de la etapa 1 (1 mmol) diluida en THF (5 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 6 h, se refrigeró y se mezcló por goteo con solución acuosa y saturada de Na_2SO_4 . Después de filtrar, se lavó el residuo con una mezcla de solvente (etilacetato y 10% metanol, 3 x 10 ml). Luego, se eliminó el solvente al vacío y se obtuvo amino con clorhidrato, añadiendo gas HCl -.

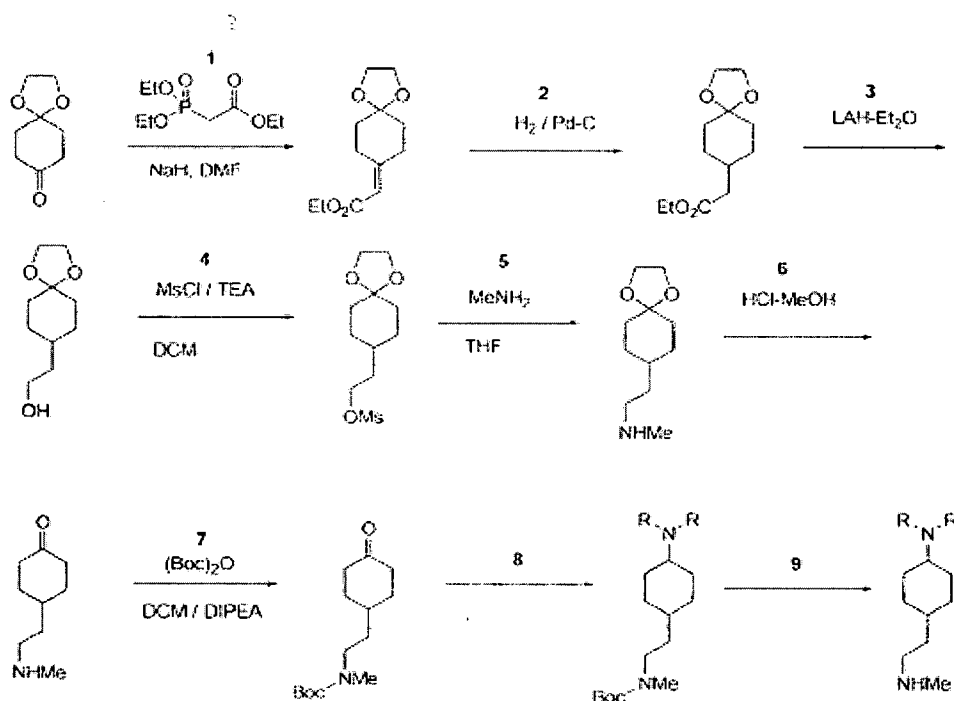
20 Elaboración de (4-morfolinofenil)metanamino A7



1. Una mezcla de reacción de ácido 4-morfolinbenzoico (0,5 g) y solución metalónica de HCl - (6 ml, 4%) se calentó durante 6 h bajo reflujo y agitación. Después de eliminar el solvente al vacío, se mezcló el residuo con agua (10 ml) y se neutralizó con solución acuosa y saturada de NaHCO_3 -. La solución se extrajo con etilacetato (3 x 20 ml). La fase orgánica separada se secó mediante Na_2SO_4 . Después de filtrar y eliminar el solvente, se obtuvo el producto que se empleó sin mayor preparación en la siguiente etapa.

2. Una mezcla de reacción del producto de la etapa 1 (4 g), NH_3 (25 ml) y metanol (20 ml) se calentó en autoclave (presión 50 kg/cm²) durante 4 d a 120°C. Después de eliminar el solvente al vacío, se purificó el producto mediante cromatografía por columna (50% de etilacetato/hexano).
- 5 3. A una solución de amida de la etapa 2 (1 g, 4,84 mmol) en THF (15 ml) se le agregó revolviendo $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ (1,86 ml, 19,4 mmol) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó durante 18 h bajo reflujo, se enfrió y se mezcló con metanol. El solvente se eliminó al vacío, el residuo se disolvió en etilacetato y se lavó con solución acuosa y saturada de NaCl . Después de filtrar y secar mediante
- 10 Na_2SO_4 , el solvente se eliminó al vacío y el producto se utilizó sin mayor preparación en la etapa siguiente.
4. A una solución de amino de la etapa 3 (0,67 g), diluida en THF (12 ml), se le agregó $(\text{Boc})_2\text{O}$ (0,82 ml, 3,83 mmol) y se revolvió durante 18 h. A continuación el solvente se eliminó al vacío y el producto se purificó mediante cromatografía por
- 15 columna (10% etilacetato/hexano).
5. Al producto protegido con Boc de la etapa 4 (280 mg) se le agregó una solución de gas de HCl en etilacetato (4%) y se revolvió a TA durante 2 h. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se absorbió levemente en etilacetato. Después de filtrar y secar al vacío se obtuvo producto como clorhidrato de amino.
- 20

Elaboración de N,N-dimetil-4-(2-(metilamino)etil)ciclohexanamino A9 y N-metil-2-(4-(pirrolidin-1-il)ciclohexil)etanamino A10



1. A una suspensión enfriada a 0°C de NaH (10 mmol) en THF (50 ml) se le agregó lentamente una solución de trietilfosfonoacetato (11 mmol) en THF (50 ml) y la mezcla de reacción se revolvió durante 30 min. A continuación, a 0°C se agregó por goteo 1,4-dioxa-espiro[4,5]decan-8-ona (10 mmol) en THF (50 ml) y se revolvió por 16 h. Después de añadir hielo y solución acuosa y saturada de NaCl, la fase acuosa se lavó con etilacetato y la fase orgánica se lavó con agua y solución acuosa y saturada de NaCl. Las fases orgánicas unidas se secan mediante Na₂SO₄ y el solvente se eliminó al vacío después de la filtración. El producto se purificó mediante cromatografía por columna (20% etilacetato/hexano). Resultado: 90%
2. Una solución de éster (10 mmol) en MeOH (30 ml) se hidrató bajo argón con 10% Pd/C (50%) con hidrógeno durante 16 h. Después de filtrar mediante Celite, el residuo se lavó con MeOH y el solvente de las fases orgánicas unidas se eliminó al vacío. El producto se utilizó en la etapa siguiente sin ulterior preparación.
3. A una suspensión enfriada a 0°C de LaH (10 mmol) en THF (30 ml) se le agregó lentamente una solución de éster etílico de ácido (1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-il)acético (10 mmol) en THF (50 ml) por un período de 30 min. Después de la reacción completa del éster, se enfrió la solución a 0°C, se mezcló con solución acuosa y saturada de Na₂SO₄- y se filtró con Celite. El solvente se eliminó al vacío y el producto se utilizó sin mayor preparación en la etapa siguiente.
4. A una solución de alcohol (10 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) se le agregó por goteo metanosulfonilcloruro (11 mmol) a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se siguió

revolviendo por 2 h y, luego, se diluyó con CH_2Cl_2 . Después de extraer con solución acuosa y saturada de NaCl -, se secó mediante Na_2SO_4 . Después de filtrar y eliminar el solvente, se obtuvo 80% de producto bruto.

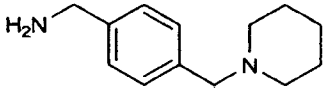
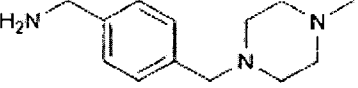
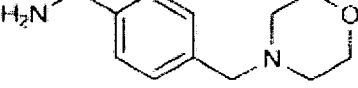
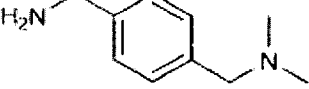
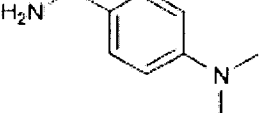
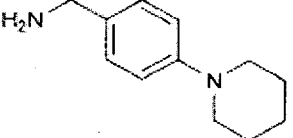
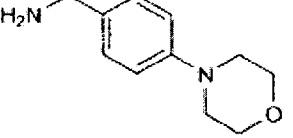
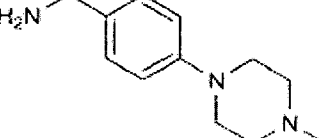
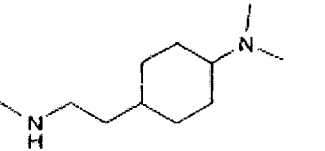
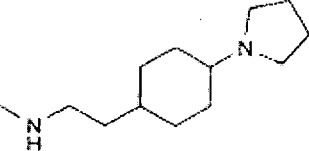
5. A una solución de alcohol protegido con Ms (5 mmol) en THF (5 ml) se le agregó una solución de 2 M de metilamino en CH_2Cl_2 (10 ml) y la mezcla de reacción se calentó durante 16 h a 100°C . Después de eliminar el solvente al vacío, el producto bruto se utilizó en la etapa siguiente sin mayor preparación. Resultado producto bruto: 90%

6. A [2-(1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-il)-etil]-metilamino (10 mmol) se le agregó a 0°C 6 N HCl (20 ml) y se revolvió durante 16 h a 25°C . La solución acuosa se extrajo con etilacetato y a continuación se reguló su pH en 14 con 6 N NaOH. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y la fase orgánica se lavó con agua y solución acuosa y saturada de NaCl . La fase orgánica se secó mediante Na_2SO_4 y el solvente se eliminó después de filtrar. El producto bruto se empleó en la etapa siguiente sin mayor preparación. Resultado producto bruto: 80%

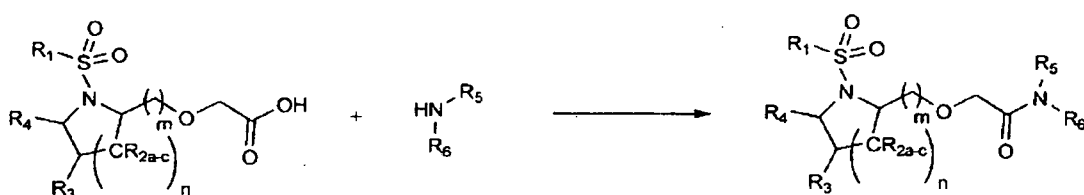
7. A una solución de 4-(2-metilamino-etil)-ciclohexanona (15 mmol) en CH_2Cl_2 (45 ml) se le agregó diisopropilamino (37,5 mmol) y di-tert.-arilbutildicarbonato (22,5 mmol) a 0°C . La mezcla de reacción se revolvió a 25°C durante 16 h. Después de agregar CH_2Cl_2 se extrajo con agua y solución acuosa y saturada de NaCl -. La fase orgánica separada se secó mediante Na_2SO_4 . Después de filtrar, el solvente se eliminó al vacío y el producto se purificó mediante cromatografía por columna (5% metanol/ CH_2Cl_2). Resultado: 70%.

8. A una solución de cetona (1 eq.) en metanol (10 ml/mmol) se le agregó el amino correspondiente (1,5 eq.), cianoborhidruro de sodio (2 eq.) y ácido acético (2 eq.). La mezcla de reacción se revolvió durante 16 h a 25°C . Luego, se le agregó hielo y se eliminó el solvente al vacío. Después de agregar etilacetato, primero se extrajo con solución acuosa y saturada de Na_2CO_3 - y, después, con solución acuosa y saturada de NaCl . La fase orgánica separada se secó mediante Na_2SO_4 , se filtró y el solvente se eliminó al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía por columna (3% metanol/ CH_2Cl_2).

9. La etapa previa protegida con Boc se mezcló a 0°C con TFA al 20% en CH_2Cl_2 (5 ml/mmol) y la mezcla de reacción se revolvió durante 3 h. El solvente se eliminó al vacío y el amino se utilizó como sal de TFA en las otras síntesis.

Elemento	Estructura	Método de síntesis
A1		1
A2		1
A3		1
A4		1
A5		-
A6		2
A7		-
A8		2
A9		-
A10		-

Elaboración de los compuestos de los ejemplos mediante formación de amida en la síntesis paralela:



Método 1 síntesis paralela

A 105 μmol de solución de CDI (0,105 M en CH_2Cl_2 , 1 ml) se agregó solución de ácido
 5 (0,05 M en CH_2Cl_2 , 2 ml) y se agitó durante 1 h a TA. A continuación, se agregó a TA
 100 μmol de solución de amino (0,1 M en CH_2Cl_2) y se agitó a TA durante otras 12 h.
 Luego, la mezcla de reacción se mezcló con 3 ml de agua, se agitó durante 15 min y se
 separaron las fases orgánicas. Después de destilar el solvente los productos brutos se
 analizaron mediante LC-MS y se purificaron mediante HPLC.

Método 2 síntesis paralela

100 μmol se solución de ácido (0,05 M en CH_2Cl_2 , 2 ml) se dejaron a TA y se
 mezclaron con 105 Mmol se solución CDI- (0,105 M in CH_2Cl_2 , 1 ml). Después de
 15 revolver durante 1 h a TA se agregaron con pipeta 100 μmol del amino correspondiente
 (0,1 M en CH_2Cl_2) a la solución de reacción, la cual se revolvió durante 16 h a TA.
 Luego, se agregaron 3 ml de agua y se agitó con vórtex durante 30 min y se mezcló
 removiendo. Se filtró y el recipiente se enjuagó con 1,5 ml CH_2Cl_2 .

La fase acuosa se absorbió y se ocupó. La fase orgánica se mezcló con 3 ml H_2O y 0,5
 20 ml CH_2Cl_2 , se agitó con vórtex y se mezcló removiendo en forma intensa durante 15
 min. Después de centrifugar, se separó la fase acuosa y se utilizó. De manera análoga,
 la fase orgánica se extrajo por segunda vez con 3 ml de solución saturada de NaCl. A
 continuación se absorbió la fase orgánica, se vació en un tubo de ensayo y se secó
 mediante cartucho de MgSO_4 . Después de destilar el solvente, los productos brutos se
 25 analizaron mediante LC-MS y se purificaron con HPLC.

Método 3 síntesis paralela

Los ácidos (50 mg, 1 eq.) se pusieron en práctica con el amino (50-70 mg, 1,2 eq.) en
 CH_2Cl_2 (3 ml/mmol), utilizando reactivos de acoplamiento EDCI (1,5 eq.), HOBt (1 eq.)
 30 y DIPEA (2 eq.). Después de eliminar el solvente, los productos se purificaron mediante
 cromatografía por columna.

Método 4 síntesis paralela

Los ácidos (50 mg, 1 eq.) en CH_2Cl_2 (3 ml/mmol) se revolvieron con EDCI (1,5 eq.), HOBt (1 eq.) y DIPEA (1,5 eq.) durante 15 min a 25 °C.

Una solución de sal de amino TFA (1,2 eq.) en CH_2Cl_2 (1 ml/mmol) se mezcló a 0°C con DIPEA (4 eq.) y se agregó a la solución de ácidos.

- 5 La mezcla de reacción se revolvió durante 16 h a 25°C y luego se diluyó con CH_2Cl_2 . La fase orgánica separada se extrajo con solución acuosa de NH_4Cl -, de Na_2CO_3 - y de NaCl y a continuación se secó mediante Na_2SO_4 . Después de filtrar y eliminar el solvente, los productos se purificaron mediante cromatografía por columna. Los siguientes compuestos se elaboraron mediante este método de síntesis paralela.

10

Ejemplo	Método	Masa	Ejemplo	Método	Masa
1	1	543,28	353	2	529,3
2	1	557,29	354	2	545,1
3	1	558,29	355	2	539,1
4	1	601,13	356	2	579
5	2	568,31	357	2	593,1
6	1	535,25	358	2	603
7	1	572,30	359	2	559,1
9	2	579,17	360	2	539,1
10	1	587,12	361	2	531,3
11	1	517,26	362	2	543,3
12	1	541,30	363	2	467,3
13	1	602,13	364	2	543,3
14	1	543,28	365	2	529,3
15	1	616,14	366	2	478,2
16	2	601,16	367	2	545,3
17	1	565,16	368	2	573,3
18	1	544,27	369	2	516,2
19	1	491,28	370	2	497,2
20	1	559,20	371	2	500,2
21	1	545,26	372	2	448,2
22	2	546,25	373	2	543,3
23	2	499,25	374	2	507,3
24	1	559,27	375	2	467,3
25	2	556,31	376	2	618,2
26	1	517,16	377	2	531,3
27	2	505,30	378	2	583,2
28	1	546,18	379	2	455,3
29	1	588,11	380	2	497,3

- 15 Los siguientes compuestos se elaboraron para la síntesis paralela, de acuerdo con uno de estos métodos.

Ejemplo	Método	Masa	Ejemplo	Método	Masa
1	1	543,28	353	2	529,3
2	1	557,29	354	2	545,1
3	1	558,29	355	2	539,1
4	1	601,13	356	2	579
5	2	568,31	357	2	593,1
6	1	535,25	358	2	603
7	1	572,30	359	2	559,1
9	2	579,17	360	2	539,1
10	1	587,12	361	2	531,3
11	1	517,26	362	2	543,3
12	1	541,30	363	2	467,3
13	1	602,13	364	2	543,3
14	1	543,28	365	2	529,3
15	1	616,14	366	2	478,2
16	2	601,16	367	2	545,3
17	1	565,16	368	2	573,3
18	1	544,27	369	2	516,2
19	1	491,28	370	2	497,2
20	1	559,20	371	2	500,2
21	1	545,26	372	2	448,2
22	2	546,25	373	2	543,3
23	2	499,25	374	2	507,3
24	1	559,27	375	2	467,3
25	2	556,31	376	2	618,2
26	1	517,16	377	2	531,3
27	2	505,30	378	2	583,2
28	1	546,18	379	2	455,3
29	1	588,11	380	2	497,3
30	1	603,11	381	2	597,2
31		527,28	382	2	607,2
32	1	546,18	383	2	571,3
33		590,29	384	2	563,2
34	1	549,27	385	2	543,3
35	1	503,25	386	2	559,3
36	1	545,19	387	2	547,3
37	1	561,10	388	2	529,3
38	1	565,16	389	2	545,1
39	1	583,13	390	2	545,1
40	1	558,29	391	2	533,1
41		589,30	392	2	601,1
42	1	560,20	393	2	497,1
43	1	626,25	394	2	505
44	1	569,12	395	2	532,2
45		602,13	396	2	532,2
46		507,14	397	2	568,3
47	1	565,26	398	2	543,3
48		600,37	399	2	521,3
49	1	589,10	400	2	571,3
50		577,26	401	2	572,3
51	1	579,17	402	2	598,2
52		521,29	403	2	553,2

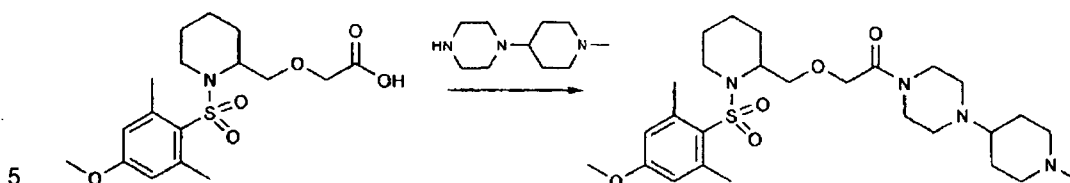
53		1	555,14	404		2	593,1
54			531,17	405		2	607,1
55			545,26	406		2	617,1
56		1	525,13	407		2	573,1
57			538,15	408		2	553,2
58			534,25	409		2	515,3
59			543,12	410		2	492,2
60			529,26	411		2	586,3
61			551,25	412		2	524,3
62		1	532,17	413		2	495,3
63		1	563,28	414		2	543,3
64		1	513,27	415		2	557,3
65			581,15	416		2	478,2
66		1	459,22	417		2	604,3
67			575,28	418		2	543,3
68		1	545,19	419		2	543,3
69		1	569,29	420		2	526,2
70		1	567,17	421		2	557,3
71			573,10	422		2	563,3
72		1	546,18	423		2	549,2
73		1	547,09	424		2	531,3
74		1	587,12	425		2	476,2
75			590,29	426		2	478,2
76			527,28	427		2	526,2
77			529,26	428		2	543,3
78		1	601,16	429		2	529,3
79		1	601,16	430		2	543,3
80		1	542,29	431		2	544,3
81			587,14	432		2	558,3
82		1	579,17	433		2	558,3
83			575,28	434		2	558,3
84		1	555,14	435		2	545,3
85		1	534,18	436		2	531,2
86			543,12	437		2	545,3
87			510,23	438		2	531,2
88		1	520,17	439		2	545,3
89		1	511,11	440		2	591,1
90		2	535,30	441		2	593,3
91		2	529,26	442		2	543,1
194		4	563,3	443		2	517,2
209		4	537,3	444		2	533,2
213		4	595,2	445		2	515,3
216		4	621,2	446		2	572,3
218		2	553,2	447		2	501,2
219		1	515,3	448		2	515,3
220		1	598,2	449		2	515,3
221		1	536,3	450		2	543,3
222		2	552,3	451		2	555,1
223		2	589,3	452		2	506,2
224		2	603,1	453		2	525,1
225		2	505,3	454		2	557,1
226		2	499,3	455		2	539,1

227		2	529,3	456		2	525,1
228		2	541,3	457		2	553,2
229		2	527,3	458		2	539,1
230		2	528,3	459		2	511,1
231		2	520,3	460		2	515,3
232		2	534,3	461		2	501,2
233		2	594,2	462		2	559,2
234		2	596,3	463		2	537,2
235		2	513,3	464		2	537,2
236		2	501,2	465		2	569,2
237		2	501,2	466		2	475,2
238		2	501,2	467		2	453,2
239		2	489,2	468		2	570,2
240		2	535,3	469		2	604,2
241		2	557,3	470		2	589,3
242		2	453,2	471		2	528,3
243		2	513,2	472		2	574,2
244		2	511,2	473		2	543,3
245		2	543,3	474		2	553,3
246		2	529,3	475		2	557,3
247		2	501,2	476		2	453,2
248		2	496,3	477		2	528,3
249		2	627,3	478		2	531,1
250		2	483,3	479		2	577,3
251		2	593,2	480		2	539,1
252		2	573,3	481		2	593,1
253		2	619,1	482		2	499,1
254		2	610,2	483		2	477,1
255		2	627,2	484		2	594,1
256		2	604,1	485		2	528,1
257		2	463,2	486		2	547,1
258		2	496,2	487		2	577,1
259		2	440,2	488		2	552,2
260		2	522,3	489		2	541,2
261		2	516,3	490		2	529,3
262		2	542,3	491		2	531,2
263		2	571,3	492		2	521,3
264		2	521,2	493		2	550,2
265		2	589,1	494		2	485,2
266		1	547,2	495		2	570,2
267		2	522,3	496		2	596,2
268		2	535,3	497		2	511,1
269		2	546,3	498		2	555,1
270		2	552,3	499		2	545,2
271		2	487,2	500		2	544,3
272		2	487,2	501		2	485,2
273		2	487,2	502		2	562,2
274		2	502,2	503		2	561,3
275		2	598,3	504		2	486,2
276		2	611,3	505		2	529,3
277		2	605,3	506		2	502,1
278		2	546,2	507		2	551,3

279		2	559,2	508		2	551,3
280		2	570,2	509		2	583,2
281		2	576,2	510		2	489,2
282		2	511,1	511		2	549,2
283		2	526,1	512		2	543,3
284		2	553,2	513		2	541,2
285		2	532,2	514		2	584,2
286		2	545,2	515		2	567,1
287		2	556,2	516		2	519,2
288		2	545,3	517		2	453,2
289		2	533,2	518		2	493,3
290		2	545,3	519		2	509,3
291		2	481,3	520		2	507,3
292		2	568,3	521		2	572,3
293		1	539,1	522		2	481,3
294		2	613,3	523		2	481,3
295		2	497,1	524		2	536,3
296		2	537,1	525		2	526,2
297		2	553,1	526		2	572,2
298		2	551,1	527		2	536,1
299		2	529,3	528		2	553,2
300		2	543,3	529		2	553,2
301		2	530,3	530		2	555,2
302		2	544,3	531		2	541,2
303		2	529,3	532		2	495,3
304		2	559,3	533		2	549,3
305		2	502,2	534		2	551,3
306		2	531,2	535		2	450,2
307		2	519,2	536		2	512,2
308		2	531,2	537		2	546,2
309		2	503,2	538		2	572,2
310		2	529,3	539		2	518,2
311		2	549,2	540		2	542,2
312		2	527,2	541		2	542,2
313		2	553,2	542		2	530,2
314		2	567,2	543		2	542,2
315		2	553,2	544		2	526,2
316		2	526,1	545		2	512,2
317		2	555,1	546		2	497,2
318		2	543,1	547		2	555,3
319		2	555,1	548		2	566,3
320		2	553,2	549		2	569,2
321		2	573,1	550		2	593,1
322		2	539,1	551		2	594
323		2	553,2	552		2	493,1
324		2	541,1	553		2	582,1
325		2	541,1	554		2	616,1
326		2	539,1	555		1	530,3
327		2	587,1	556		1	545,2
328		2	575,1	557		1	572,3
329		2	573,1	558		1	531,2
330		2	566,1	559		2	560,3

331		2	579,2	560		2	586,3
332		2	590,1	561		2	540,3
333		2	596,2	562		2	598,3
334		2	613,1	563		2	612,3
335		2	546,1	564		2	534,2
336		2	531,2	565		2	546,2
337		2	517,2	566		2	520,2
338		2	511,1	567		2	532,2
339		2	497,1	568		2	533,2
340		2	575,3	569		2	588,2
341		2	566,4	570		2	600,2
342		2	583,3	571		2	546,3
343		2	467,3	572		2	534,3
344		2	497,3	573		2	548,3
345		2	461,2	574		2	621,1
346		2	535,2	575		3	533,1
347		2	529,3	576		3	489,2
348		2	569,2	577		3	503,3
349		2	583,2	578		3	547,1
350		2	593,2	579		3	531,2
351		2	557,3	580		3	575,1
352		2	549,2	581		3	589,1

Ejemplo 8: 2-[1 -(4-metoxi-2,6-dimetil-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-1-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperacin-1-il]-etanona



Una solución de ácido 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acético (250 mg, 0,673 mmol) en diclorometano (15 ml) se mezcló con N,N'-carbonildiimidazol (114 mg, 0,706 mmol) y se revolvió durante 1 h a temperatura ambiente. A

10 continuación se agregó una solución de 1-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin (123 mg, 0,673 mmol) en diclorometano (5 ml) y la mezcla de reacción se revolvió durante 15 h a temperatura ambiente. Luego la mezcla de reacción se extrajo con agua (20 ml) y solución saturada de cloruro de sodio (20 ml) y la fase orgánica se secó con sulfato de magnesio y se redujo la cantidad al vacío.

15 El producto bruto se purificó mediante cromatografía por flash con diclorometano / metanol (97:3 -> 90:10).

Resultado: 296 mg (82 %), resina café

¹H-NMR (600MHz, DMSO-d₆): 1,27 (1H); 1,42 (1H); 1,55 (4H); 1,69 (2H); 1,79 (1H); 1,89 (2H); 2,18 (3H); 2,40 (4H); 2,53 (6H); 2,83 (2H); 2,95 (1H); 3,26 (4H); 3,38 (3H); 3,50 (1H); 3,66 (1H); 3,80 (4H); 4,05 (2H); 6,79 (2H).

5 Representación del clorhidrato:

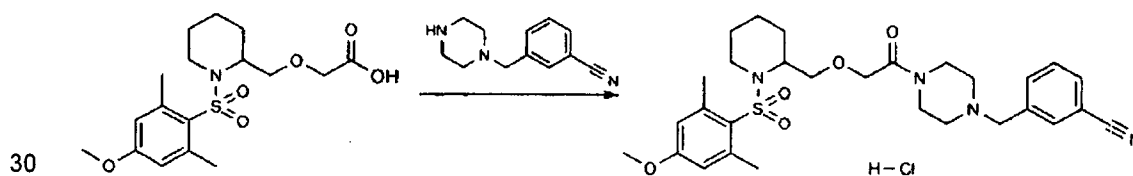
Ejemplo 97: dihidrocloruro de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanona

Una solución de ácido 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acético (600 mg, 1,615 mmol) en diclorometano (15 ml) se mezcló con N,N'-carbonildiimidazol (272 mg, 1,696 mmol) y se revolvió durante 1 h a temperatura ambiente. A continuación, se agregó una solución de 1-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin (293 mg, 1,615 mmol) en diclorometano (5 ml) y la mezcla de reacción se revolvió durante 15 h a temperatura ambiente. Luego la mezcla de reacción se mezcló con solución de hidrocarbonato sódico saturado (20 ml) y a continuación se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2 x 20 ml). Las fases orgánicas unidas se extrajeron con solución de cloruro de sodio saturado (20 ml), se secaron con sulfato sódico y se redujo su cantidad al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía por flash con diclorometano / metanol (5:1). El 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanona (590 mg, 1.105 mmol) se disolvió en metiletilcetona / etanol (1:1) (20 ml) [más algunas gotas de acetona] y se mezcló lentamente con clorotrimetilsilano (168 ul, 1,326 mmol). A continuación se agregó dietiléter (20 ml) y la mezcla se revolvió durante 1 h a temperatura ambiente. El precipitado originado se filtró, se secó en ausencia de aire y se lavó con dietiléter.

Resultado: 430 mg (44 %), sólido

blanco HPLC-MS, *m/z* 537.2 (MH⁺)

Ejemplo 92: clorhidrato de 3-((4-(2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-acetil)piperacin-1-il)metil)benzonitrilo

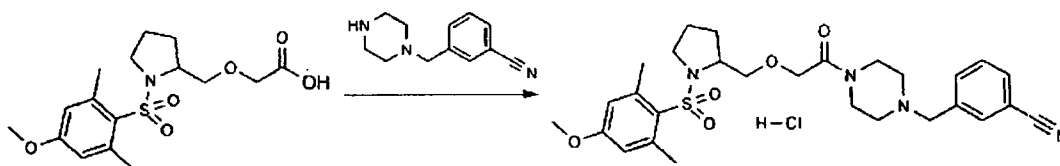


Una solución de ácido 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acético (150 mg, 0.404 mmol) en diclorometano (4 ml) se mezcló con N,N'-carbonildiimidazol (68 mg, 0.424 mmol) y se revolvió durante 1 h a temperatura ambiente. A continuación se agregó una solución de 3-(piperacina-1-ilmetil)benzonitrilo (81 mg, 0.404 mmol) en diclorometano (1 ml) y la mezcla de reacción se revolvió durante 15 h a temperatura ambiente. Luego la mezcla de reacción se mezcló con solución de hidrogenocarbonato sódico saturado (5 ml) y a continuación se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2x10 ml). Las fases orgánicas unidas se extrajeron con solución de cloruro de sodio saturado (10 ml), se secaron con sulfato sódico y se redujo su cantidad al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía por flash con etilacetato / hexano (20:1). El 3-((4-(2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetil)piperacina-1-il)metil)benzonitrilo (100 mg, 0.180 mmol) se disolvió en metiletilcetona (3 ml) y se mezcló lentamente con clorotrimetilsilano (27 μ l, 0.216 mmol). Luego, se agregó dietiléter (10 ml) y la mezcla se revolvió durante 1 h a 0°C. El precipitado originado se filtró, se secó en ausencia de aire y se lavó con dietiléter.

Resultado: 100 mg (42 %), sólido blanco

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 1,24 (1H); 1,54 (4H); 1,79 (1H); 2,53 (6H); 2,79 (3H); 2,94 (2H); 3,10 (1H); 3,28 (3H); 3,36 (5H); 3,55 (1H); 3,69 (1H); 3,85 (1H); 4,12 (2H); 4,39 (2H); 6,79 (2H); 7,69 (1H); 7,95 (2H); 8,10 (1H); 11,65 (1H).

Ejemplo 93: clorhidrato de 3-((4-(2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-acetil)piperacina-1-il)metil)benzonitrilo



25

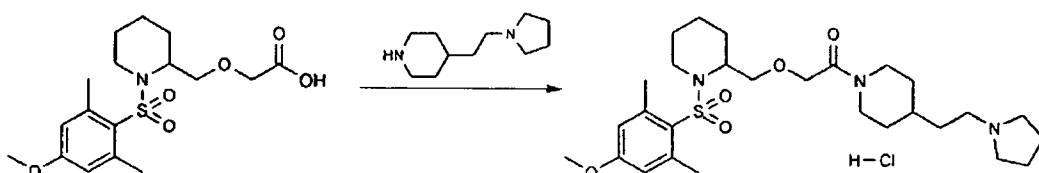
Una solución de ácido 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)acético (150 mg, 0.420 mmol) en diclorometano (7 ml) se mezcló con N,N'-carbonildiimidazol (71 mg, 0.441 mmol) y se revolvió durante 1 h a temperatura ambiente. A continuación se agregó una solución de 3-(piperacina-1-ilmetil)benzonitrilo (84 mg, 0.420 mmol) en diclorometano (3 ml) y la mezcla de reacción se revolvió durante 15 h a temperatura ambiente. Luego la mezcla de reacción se mezcló con solución de hidrogenocarbonato sódico saturado (10 ml) y, a continuación, se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2x10 ml). Las fases orgánicas unidas se extrajeron con

solución de cloruro de sodio saturado (10 ml), se secaron con sulfato sódico y se redujo su cantidad al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía por flash con etilacetato / hexano / solución de amoníaco (25 % eq) (100:10:1). El 3-((4-(2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)acetil)piperacin-1-il)metil)benzonitrilo (190 mg, 0,351 mmol) se disolvió en acetona / dietiléter (1:1; 8 ml) y se mezcló lentamente con clorotrimetilsilano (89 μ l, 0,702 mmol). A continuación se agregó dietiléter (10 ml) y la mezcla se revolvió 1 h a 0°C. El precipitado originado se filtró, se secó en ausencia de aire y se lavó con dietiléter.

Resultado: 200 mg (83 %), sólido blanco

10 HPLC-MS, m/z 541.2 (MH^+)

Ejemplo 94: clorhidrato de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)piperidin-1-il)etanona



15 Una solución de ácido 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acético (150 mg, 0,404 mmol) en diclorometano (4 ml) se mezcló con N,N'-carbonildiimidazol (68 mg, 0,424 mmol) y se revolvió durante 1 h a temperatura ambiente. A continuación, se agregó una solución de 4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)piperidina (73 mg, 0,404 mmol) en diclorometano (1 ml) y la mezcla de reacción se revolvió 15 h a

20 temperatura ambiente. Luego la mezcla de reacción se mezcló con solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (5 ml) y a continuación se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2x10 ml). Las fases orgánicas unidas se extrajeron con solución de cloruro de sodio saturado (10 ml), se secaron con sulfato sódico y se redujo su cantidad al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía por flash con etilacetato / metanol / solución de amoníaco (25 % eq) (400:100:5). Se disolvió 2-((1-(4-

25 metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-

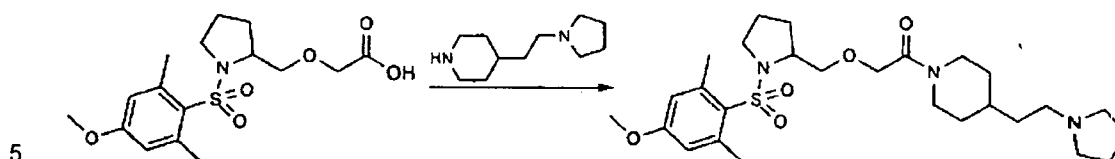
il)metoxi)-1-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)piperidin-1-il)etanona (160 mg, 0,299 mmol) en metiletilcetona (3 ml) y se mezcló lentamente con trimetilclorosilano (75 μ l, 0,358 mmol). A continuación, se agregó dietiléter (10 ml) y se revolvió la mezcla durante 1 h a

30 0 °C. El precipitado originado se filtró, se secó en ausencia de aire y se lavó con dietiléter.

Resultado: 100 mg (43 %), sólido blanco

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 1,25 (1H); 1,60 (10H); 1,84 (4H); 1,97 (2H); 2,53 (6H); 2,92 (5H); 3,11 (2H); 3,30 (2H); 3,50 (1H); 3,66 (3H); 3,80 (5H); 4,03 (2H); 4,29 (1H); 6,80 (2H); 10,69 (1H).

Ejemplo 95: 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)piperidin-1-il)etanona



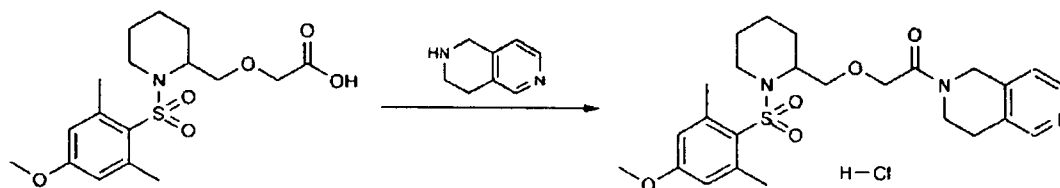
Se mezcló una solución de ácido 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)acético (150 mg, 0,420 mmol) en diclorometano (7 ml) con N,N'-carbonildiimidazol (71 mg, 0,441 mmol) y se revolvió durante 1 h a temperatura ambiente. A continuación se agregó una solución de 4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)piperidin (76 mg, 0,420 mmol) en diclorometano (3 ml) y la mezcla de reacción se revolvió durante 15 h a temperatura ambiente. Luego la mezcla de reacción se mezcló con solución de hidrogenocarbonato sódico saturado (10 ml) y a continuación se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2x10 ml). Las fases orgánicas unidas se extrajeron con solución de cloruro de sodio saturado (10 ml), se secaron con sulfato sódico y se redujo su cantidad al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía por flash con etilacetato / metanol / solución de amoníaco (25 % eq) (400:100:5).

Resultado: 190 mg (87 %), aceite incoloro

HPLC-MS, m/z 522.3 (MH^+)

20

Ejemplo 96: clorhidrato de 1-(3,4-dihidro-2,6-naftiridina-2(1H)-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona

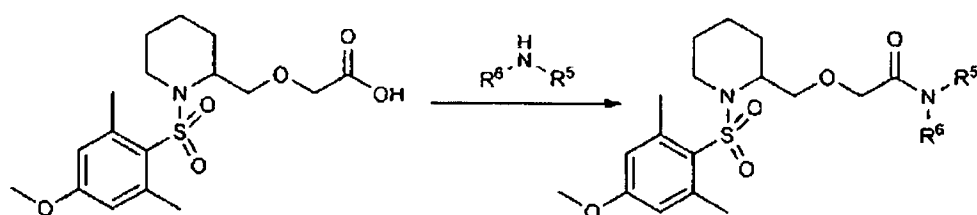


Una solución de ácido 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acético (150 mg, 0,404 mmol) en diclorometano (4 ml) se mezcló con N,N'-carbonildiimidazol (68 mg, 0,424 mmol) y se revolió durante 1 h a temperatura ambiente. A continuación se agregó una solución de 1,2,3,4-tetrahydro-2,6-naftiridina (54 mg, 0,404 mmol) en diclorometano (1 ml) y la mezcla de reacción se revolió a temperatura ambiente durante 15 h. Luego la mezcla de reacción se mezcló con solución de hidrocarbonato sódico saturado (5 ml) y a continuación se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2x10 ml). Las fases orgánicas unidas se extrajeron con solución de cloruro de sodio saturado (10 ml), se secaron con sulfato sódico y se redujo su cantidad al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía por flash con etilacetato / metanol (20:1). 1-(3,4-dihidro-2,6-naftiridina-2(1H)-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona (197 mg, 0,404 mmol) se disolvió en metiletilcetona (5 ml) y se mezcló lentamente con clorotrimetilsilano (61 ul, 0,516 mmol). A continuación, se agregó dietiléter (10 ml) y la mezcla se revolió durante 1 h a 0 °C. El precipitado originado se filtró, se secó en ausencia de aire y se lavó con dietiléter.

Resultado: 135 mg (64 %), sólido blanco

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1,25 (1H); 1,55 (4H); 1,80 (1H); 2,52 (6H); 2,96 (3H); 3,27 (2H); 3,58 (2H); 3,72 (2H); 3,77 (3H); 3,84 (1H) 4,20 (2H); 4,85 (2H), 6,77 (2H); 7,85 (1H); 8,69 (1H), 8,79 (1H); (OH oculto).

Transformación de ácido 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acético (elemento ácido S27) con aminos (R⁵R⁶NH):



Los ejemplos de compuestos que se entregan en la siguiente tabla se elaboraron a partir del elemento de ácido S27 mediante transformación con los aminos correspondientes (R⁵R⁶NH) en forma muy parecida al proceso descrito para los ejemplos 8 y 92 - 96. Los aminos empleados están disponibles en el comercio, pueden elaborarse conforme al método conocido por el especialista o se sintetizan conforme al

proceso descrito. En lugar del solvente diclorometano, en la síntesis de los siguientes ejemplos de compuestos se utilizó el solvente N,N-dimetilformamida: Ejemplos 113, 143 y 146. Para la elaboración de los ejemplos de compuestos, en los que se utilizó aminos, que no existían en base libre, sino como el clorhidrato correspondiente (xHCl), a la reacción se le añadió una cantidad correspondiente de trietilamino (eq Et₃N = xHCl). En el caso del ejemplo 99, la formación del clorhidrato se logró de forma análoga a la del proceso descrito en el Ejemplo 97. Los Ejemplos 106 y 112 se realizaron conforme a los siguientes procesos en los clorhidratos correspondientes (xHCl). Las bases libres se disolvieron en una pequeña cantidad de metiletilcetona y se mezcló con 2M de solución de cloruro de hidrógeno en dietiléter (4-5 eq). Dado el caso, la mezcla se enfrió a 0°C y/o se mezcló con dietiléter antes de que se filtrara el clorhidrato (xHCl).

Ejemplo N°	Amino (R ⁵ R ⁶ NH)	Resultado (%)	MS, m/z (MhT)
98	Triclorhidrato 2-(Piperidin-4-il)octahidro-1 H-pirido[1,2-a]pirazin	94	577,3
99	Triclorhidrato 2-(Piperidin-4-il)octahidro-1 H-pirido[1,2-a]pirazin	30	577,3
100	Triclorhidrato 2-(Piperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2,6-naftiridin	82	571,3
101 ¹	Carboxilato tertbutílico piperazin-1	89	540,3
103	5-(Piperidin-4-il)-3-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol	89	584,3
106	1 -((1 -Metilpiperidin-4-il)metil)piperazin	87	551,3
112	1-Metil-4-(piperidin-4-il)piperazin	69	537,3
113	4-(Piperazin-1-il)tieno[3,2-d]pirimidin	78	574,2
143	Diclorhidrato 2-(1-(Piridin-4-il)piperidin-4-il)etanamin ²	55	559,2
146	Clorhidrato (4-Metilpiperazin-1-il)(piperidin-4-il)metanon (xHCl)	66	565,2
147	1 -(Piridin-4-il)piperazin	62	517,2
165	Clorhidrato 3-(Piperidin-4-iloxi)piridina	23	532,2
168	Diclorhidrato 7-(piperazin-1-il)-4-(pirrolidin-1-il)quinazolin (C)	63	637,3
188	Diclorhidrato 4-(Piperidin-4-ilmetoxi)piridin	82	546,3

¹ Este compuesto también se obtuvo en un porcentaje menor de 80 % al realizar la transformación en presencia de EDCI / HOBt en diclorometano.

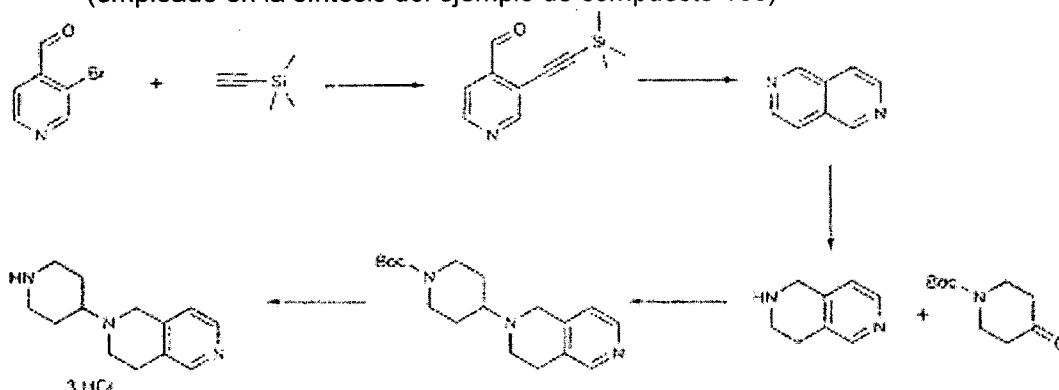
² El amino puede elaborarse en analogía a la síntesis descrita en WO 2006/071775.

20

Elaboración de los aminos:

Triclorhidrato de 2-(piperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2,6-naftiridina

(empleado en la síntesis del ejemplo de compuesto 100)



- 5 (i) A una solución de 3-bromo-4-piridincarboxaldehído (14,16 g, 76,1 mmol) en tetrahidrofurano seco (140 ml) se agregó bajo nitrógeno $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (1,07 g, 1,52 mmol), trimetilsililacetileno (18,9 ml, 133 mmol), 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (DABCO) (17,1 g, 152 mmol) y ioduro de cobre(I) (145 mg, 0,76 mmol). La mezcla de reacción se revolvió durante 1 h y se filtró mediante Celite, se lavó con tetrahidrofurano y se
- 10 concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía por columna (heptano / etilacetato, 9:1 -> 9:2). Resultado: 14,62 g (94 %)

- (ii) Una solución de 3-((trimetilsilil)etnil)isonicotinaldehído (13,22 g, 65,0 mmol) en etanol (300 ml) se sometió a reflujo bajo nitrógeno añadiendo en forma continua y
- 15 simultánea amoníaco durante 7,5 h. A continuación se concentró la mezcla y el residuo se absorbió en etilacetato y se filtró mediante gel de sílice. El producto bruto se diluyó en hexano caliente y se decantó 2 veces. El filtrado se concentró y se cristalizó a partir de hexano / diisopropiléter.
- Resultado: 3,29 g (39 %)

- 20 (iii) A una suspensión de óxido de calcio (758 mg, 13,5 mmol) y 2,6-naftiridina (1,60 g, 12,3 mmol) en 2-metoxietanol (15 ml) se agregó óxido de platino(IV) (223 mg, 0,984 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se revolvió durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno y a continuación se filtró mediante Celite, se lavó con
- 25 etanol y se redujo la cantidad al vacío y se coevaporó con diclorometano. El residuo se absorbió en etilacetato, se filtró mediante un microfiltro, se lavó con etilacetato y además se redujo la cantidad. El residuo se purificó con un segundo Batch, que se elaboró de manera análoga (a partir de 1,66 g (12,8 mmol) 2,6-naftiridina), se purificó y se coevaporó con tolueno (2 x) y diclorometano (2 x). Luego el producto bruto se secó
- 30 al vacío durante la noche. La purificación se realizó mediante cromatografía por

columna (heptano / diclorometano / 7 M solución de amoníaco en metanol, 10:30:2). A continuación se coevaporó con diclorometano.

Resultado: 2,83 g (84 %)

- 5 (iv) Se disolvió 1,2,3,4-tetrahidro-2,6-naftiridina (1,16 g, 8,65 mmol) y carboxilato
tertbutílico 4-oxopiperidin-1 (1,72 g, 8,65 mmol) en 1,2-dicloroetano (20,5 ml). A esta
solución se le añadió triacetoxiborhidruro de sodio (2,56 g, 12,10 mmol) y ácido acético
(0,49 ml, 8,65 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se revolvió a
temperatura ambiente durante 15 h y a continuación se mezcló con solución saturada
10 de hidrocbonato sódico (20 ml) y se revolvió durante 30 min. La fase acuosa se
extrajo con dietiléter (2 x 30 ml) y además la fase orgánica se lavó con solución de
cloruro de sodio saturado (20 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se redujo la
cantidad al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía por columna
(gel de sílice) con etilacetato / hexano / metanol / solución de amoníaco (25 % eq)
15 (100:10:10:1).

Resultado: 2,26 g (82 %)

- (v) A una solución de carboxilato tertbutílico 4-(3,4-dihidro-2,6-naftiridina-2(1H)-
il)piperidin-1 (2,26 g, 7,12 mmol) en metanol (10 ml) se agregó a temperatura ambiente
20 cloruro de hidrógeno (28,48 ml, 35,60 mmol, 1,25 M de solución en metanol). La
mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 30 min. El solvente se eliminó al vacío
y el residuo se absorbió en un poco de etanol y se mezcló con dietiléter. A continuación
se enfrió en baño frío durante 30 min y el sólido resultante se filtró y se secó.

Resultado: 2,09 g (90 %)

25

Triclorhidrato de 2-(piperidin-4-il)octahidro-1 H-piridol[1,2-a]pirazin

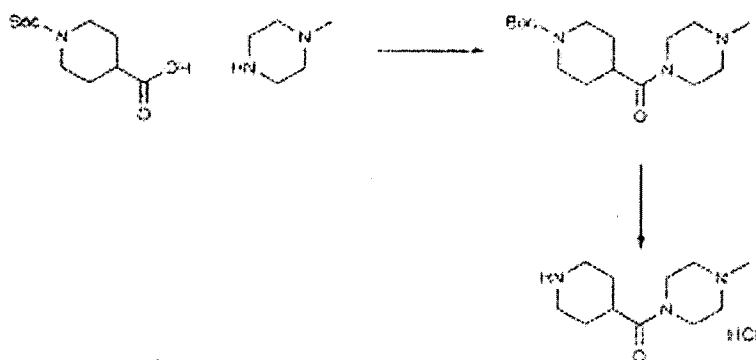
(empleado en a síntesis de los ejemplos 98 y 99)

- El amino se elaboró de manera análoga al triclorhidrato de 2-(piperidin-4-il)-1,2,3,4-
tetrahidro-2,6-naftiridina a partir de octahidro-1 H-pirido[1,2-a]pirazin y carboxilato
30 tertbutílico 4-oxopiperidin-1 (etapas iv y v).

Clorhidrato de (4-metilpiperacin-1-il)(piperidin-4-il)metanona

(empleado en a síntesis del ejemplo de compuesto 146)

35



- (i) A una solución de ácido 1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-orgánico (5,0 g, 21,82 mmol) en N,N-dimetilformamida (76,3 ml) se le agregaron 1-metilpiperacín (2,20 ml, 19,84 mmol) y 4-metilmorfolina (4,37 ml, 39,68 mmol). Luego, la mezcla se mezcló con hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (11,44 g, 25,79 mmol) y se revolvió 15 h a temperatura ambiente. Luego, se redujo la cantidad al vacío. El residuo se absorbió en etilacetato (100 ml) y solución saturada de hidrocbonato de sodio (100 ml) y la fase acuosa se extrajo con etilacetato (2 x 30 ml). Las fases orgánicas unidas se lavaron con solución de cloruro de sodio saturado (30 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se redujo la cantidad al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía por columna (gel de sílice) con etilacetato / metanol / solución de amoníaco (25 % eq) (40:10:0,5).

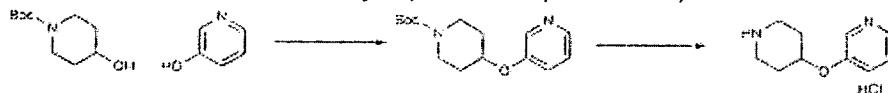
Resultado: 5,61 g (83 %)

- (ii) Al carboxilato tertbutílico 4-(4-metilpiperacín-1-carbonil)piperidin-1 (4,81 g, 15,46 mmol) se añadió cloruro de hidrógeno (49,46 ml, 61,83 mmol, 1,25 M solución en metanol) a TA y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 1 h. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se absorbió en un poco de etanol y se mezcló con metiletilcetona y dietiléter y se sometió a reflujo durante 40 min. A continuación, se enfrió lentamente a temperatura ambiente y, luego, se refrigeró durante 30 min en baño frío. El sólido obtenido se filtró y secó.

Resultado: 3,83 g (88 %)

Clorhidrato de 3-(piperidin-4-iloxi)piridin

- 25 (empleado en a síntesis del ejemplo de compuesto 165)



- (i) A una solución de 3-pirolidinol (700 mg, 7,36 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se agregaron a temperatura ambiente carboxilato tertbutílico 4-hidroxipiperidin-1 (1,85 g, 9,20 mmol) y trifenilfosfina (2,41 g, 9,20 mmol). A continuación, se agregó por goteo

- diisopropil-azodicarboxilato (1,79 ml, 125,1 mmol) y, luego la mezcla se revolvió durante 15 h a 55 °C. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se absorbió en 1 M de ácido clorhídrico (20 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). Las fases orgánicas unidas se extrajeron con 1 M ácido clorhídrico (20 ml) y agua (20 ml). Las
- 5 fases acuosas se purificaron y el pH se estableció en 12 con 1 M de solución de hidróxido sódico y a continuación se extrajo con diclorometano (4 x 20 ml). Después, la fase orgánica se lavó con solución de cloruro de sodio saturado (20 ml), se secó (Na₂SO₄) y se redujo la cantidad al vacío. A continuación, el producto bruto se purificó mediante cromatografía por columna (gel de sílice) con etilacetato / hexano (10:1).
- 10 Resultado: 410 mg (20 %) [vea proceso análogo: J. Chao *et. al.*, *Tetrahedron Lett*, 2007, 48, 791]

- (ii) A una solución de carboxilato tertbutilico 4-(piridin-3-iloxi)piperidin-1 (410 mg, 1,473 mmol) en metanol (2-5 ml) se le agregó cloruro de hidrógeno (4,71 ml, 5,89 mmol, 1,25 M solución en metanol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 30 min. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se absorbió con un poco de etanol y se mezcló con dietiléter. A continuación se enfrió durante 30 min en baño frío y se filtró y secó el sólido originado
- 15 Resultado: 270 mg (85 %)
- 20

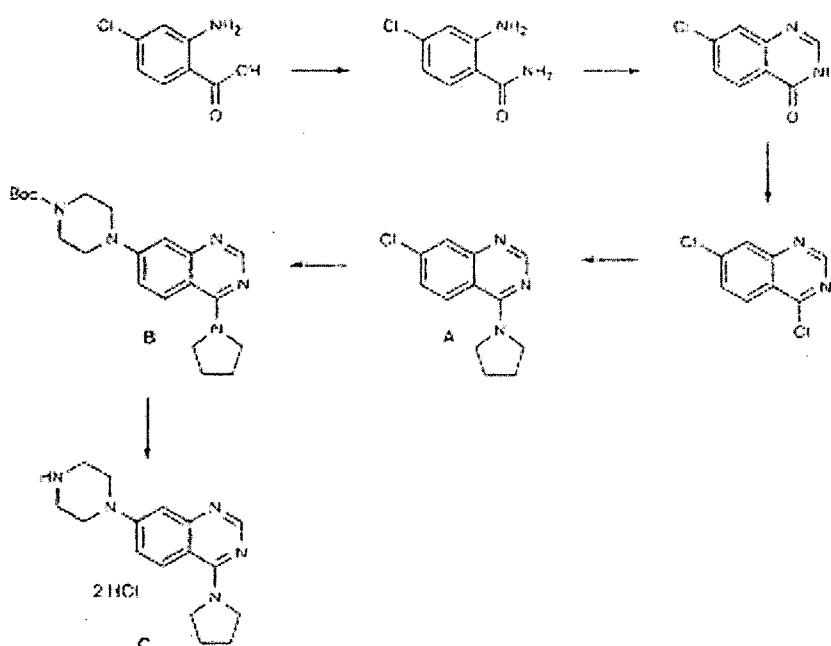
Dihidrocloruro de 4-(piperidin-4-ilmetoxi)piridina

(empleado en a síntesis del ejemplo de compuesto 188)

- El amino se elaboró en forma análoga al clorhidrato de 3-(piperidin-4-iloxi)piridin a partir de carboxilato tertbutilico 4-(hidroxometil)piperidin-1 y 3-pirolidinol.
- 25

Dihidrocloruro de 7-(piperacin-1 -il)-4-(pirrolidin-1 -il)quinazolina (C)

(empleado en a síntesis del ejemplo de compuesto 168)



Se elaboró 7-cloro-4-(pirrolidin-1-il)quinazolina (A) a partir de ácido 2-amino-4-clorobenzoico en forma análoga a los que se indica en la literatura para la elaboración de aminoquinazolinas: H. Hayashi *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.*, 2003, 11, 383. [Revisión de la Síntesis de Quinazolinas: P. J. Guiry *et al.*, *Tetrahedron*, 2005, 61, 10153.]

Carboxilato tertbutilico 4-(4-(pirrolidin-1-il)quinazolin-7-il)piperacina-1 (B)

A una mezcla de 7-cloro-4-(pirrolidin-1-il)quinazolina (A) (840 mg, 3,59 mmol) y carboxilato tertbutilico piperacina-1 (1,0 g, 5,39 mmol) en tolueno (49 ml) se agregó bajo nitrógeno tert-butolato de potasio (998 mg, 8,99 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2,4,6-triisopropilbifenilo (X-Fos) (79 mg, 0,18 mmol) y tris-(dibenzilidenacetona)-dipaladio [Pd₂(dba)₃] (36 mg, 0,036 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se calentó durante 15 h a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó agua (25 ml) y etilacetato (25 ml). La fase acuosa se extrajo con etilacetato (2 x 25 ml) y las fases orgánicas unidas se lavaron con solución de cloruro de sodio saturado (20 ml). A continuación, se secó la fase orgánica (MgSO₄) y se redujo la cantidad al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía por columna (gel de sílice) con etilacetato / diclorometano / solución de amoníaco (25 % eq) (50:10:0,5) y etilacetato/ diclorometano / metil-tert-butiléter / solución de amoníaco (25 % eq) (50:10:10:0,7).

Resultado: 700 mg (51 %)

Dihidrocloreuro de 7-(piperacina-1 -il)-4-(pirrolidin-1-il) quinazolina (C)

Se diluyó carboxilato tertbutilico 4-(4-(pirrolidin-1-il)quinazolin-7-il)piperacin-1 (B) (130 mg, 0,339 mmol) en metanol (2 ml) a temperatura ambiente y, a continuación, se agregó cloruro de hidrógeno (2,71 ml, 3,39 mmol, 1,25 M solución en metanol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 1 h y luego se revolvió durante 15 h a temperatura ambiente. Se redujo la cantidad al vacío y el residuo se absorbió en un poco de etanol y se secó. A continuación se agregó dietiléter, se enfrió en baño frío y, finalmente, se filtró el sólido obtenido.

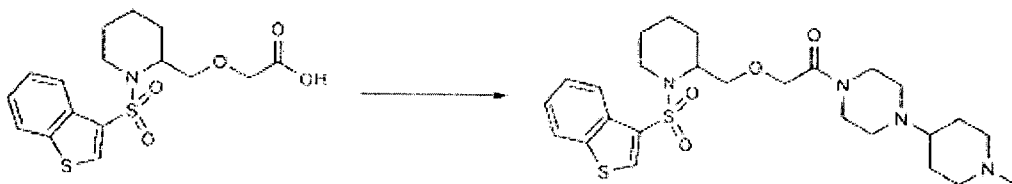
Resultado: 103 mg (85 %)

10

Transformación del ácido 2-((1-(benzo[b]tiofen-3-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acético (componente ácido S32) con la 1-(1-metilpiperidin-4-il)piperacina:

15 **Ejemplo 137:**

2-((1-(benzo[b]tiofen-3-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanona



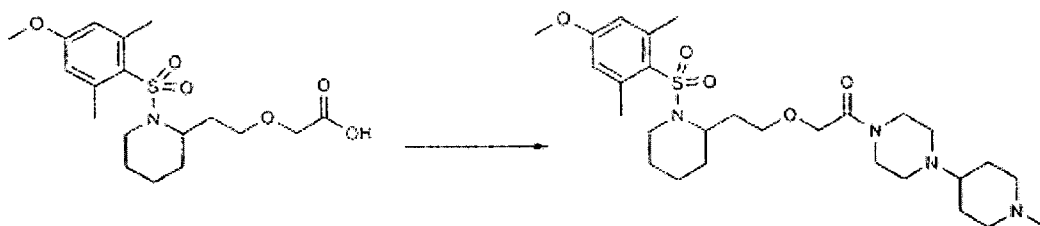
20 El compuesto que se expone en el Ejemplo 137 se preparó con el componente ácido S32 al transformar la 1-(1-metilpiperidin-4-il)piperacina en estricta conformidad con los procedimientos descritos en los Ejemplos 8 y 92 a un rendimiento del 79%. MS, m/z 535,2 (Mhf)

25

Transformación del ácido 2-(2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)etoxi)acético con la 1-(1-metilpiperidin-4-il)piperacina:

30 **Ejemplo 164:**

2-(2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)etoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanona



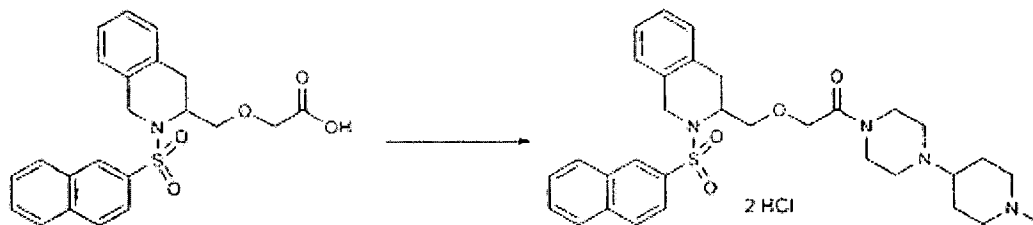
- 5 El compuesto que se expone en el Ejemplo 164 se preparó con el componente ácido correspondiente al transformar la 1-(1-metilpiperidin-4-il)piperacina en estricta conformidad con los procedimientos descritos en los Ejemplos 8 y 92 a 96 a un rendimiento del 80%. El componente ácido se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Método 1 para elaborar este tipo de componentes, los que
10 se utilizan en la síntesis paralela. MS, m/z 551,2 (MH^+)

Transformación del ácido 2-((2-(naftalen-2-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoxi)acético con la 1-(1-metilpiperidin-4-il)piperacina:

15

Ejemplo 178:

Diclorhidrato de 1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)-2-((2-(naftalen-2-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoxi)etanona

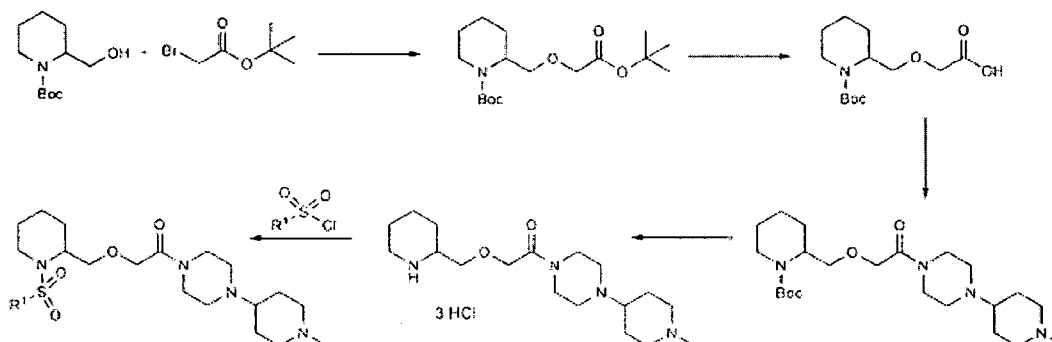


20

El compuesto que se expone en el Ejemplo 178 se preparó con el componente ácido correspondiente al transformar la 1-(1-metilpiperidin-4-il)piperacina en estricta conformidad con los procedimientos descritos en los Ejemplos 8 y 92 a 96 a un rendimiento del 29 %. El componente ácido se preparó de manera similar al

procedimiento descrito en el Método 1 para elaborar este tipo de componentes, los que se utilizan en la síntesis paralela. El precipitado de clorhidrato de la base libre del Ejemplo 178 se realizó a partir de una solución de metiletilcetona / dietiléter de la base al añadir 2 M de solución de cloruro de hidrógeno en dietiléter. MS, m/z 577,2 (MH^+)

5 **Transformación del triclorhidrato de 1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)-2-(piperidin-2-ilmetoxi)etanona con cloruros de sulfonilo:**



10 **Triclorhidrato de 1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)-2-(piperidin-2-ilmetoxi)etanona**

Fase (i): A una mezcla de sulfato de hidrógeno y tetra-n-butilamonio (625 mg, 1,859 mmol), solución acuosa de hidróxido de sodio (18,58 g, 464,69 mmol en agua (20 ml)) y tolueno (15 ml) se le añadió tert-butil-2-bromoacetato (4,1 ml, 27,88 mmol) a temperatura ambiente y, acto seguido, se enfrió a 0°C. Luego se agregó lentamente una solución de carboxilato tertbutilico 2-(hidroximetil)piperidin-1 (4,0 g, 18,587 mmol) en tolueno (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una hora a esta temperatura. Las fases se separaron y se extrajo la fase acuosa con dietiléter (2 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio (20 ml), luego se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El producto bruto se depuró mediante cromatografía por columnas (gel de sílice) con hexano / dietiléter (3:1).

Rendimiento: 3,53 g (58%)

Fase (ii): el carboxilato tertbutilico 2-((2-tert-butoxi-2-oxoetoxi)metil)piperidin-1 (3,53 g, 10,717 mmol) se diluyó en tetrahidrofurano (20 ml) y se añadió una solución de hidróxido de sodio (1,71g, 42,87 mmol en agua (2 ml)). La mezcla de reacción se calentó a 90° C durante tres horas y luego se volvió a enfriar a temperatura ambiente.

El valor pH de la mezcla se ajustó a 2 con 2 M de ácido clorhídrico y posteriormente se extrajo con el acetato (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas

se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El producto bruto se utilizó sin otro tipo de depuración en la siguiente fase de síntesis.

Rendimiento: 3,28 g (>99%)

Fase (iii): A una solución de ácido 2-((1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-2-il)metoxi)acético (3,27 g, 11,965 mmol) en diclorometano (15 ml) se le añadió *N,N'*-carbonildiimidazol (2,02 g, 12,563 mmol) y se agitó 1,5 horas a temperatura ambiente. Acto seguido, se añadió una solución de 1-(1-metilpiperidin-4-il)piperacina (2,19 g, 11,965 mmol) en diclorometano (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio (30 ml) y luego se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio (30 ml), luego se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El producto bruto se depuró mediante cromatografía por columnas (gel de sílice) con etilacetato / metanol / diclorometano / solución de amoníaco (25% equivalente) (400:100:100:5).

Rendimiento: 4,57 g (87%)

Fase (iv): A una solución de carboxilato tertbutilico 2-((2-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)-2-oxoetoxi)metil)piperidin-1 (4,57 g, 10,42 mmol) en una mezcla de etilacetato (15 ml) y dietiléter (50 ml) se añadió cloruro de hidrógeno (26,0 ml, 52,10 mmol, 2 M de solución en dietiléter) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó 2 horas a una temperatura de 45° C. Luego se filtró y secó la sustancia sólida de color blanco que resultó del anterior procedimiento.

Rendimiento: 3,59 g (77 %)

25 Ejemplo 107:

2-((1-(Mesitilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona

Fase (v): A una solución de triclorhidrato de 1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)-2-(piperidin-2-ilmetoxi)etanona (180 mg, 0,402 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió trietilamina (0,221 ml, 1,608 mmol) a 0° C y, acto seguido, cloruro de 2,4,6-trimetilbenzolsulfonilo (105 mg, 0,482 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente, se agitó 15 horas a esta temperatura y después se calentó a reflujo durante 1 hora. Luego, a la mezcla se le añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio (5 ml) y se extrajo la fase acuosa con etilacetato (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se concentraron al vacío y, acto

seguido, el producto bruto se depuró mediante cromatografía por columnas (gel de sílice) con etilacetato / metanol / solución de amoníaco (25% equivalente) (300:100:5).

Rendimiento: 90 mg (43 %), aceite amarillo

MS, m/z 520,3 (MH^+)

5

Ejemplo 108:

2-((1-(2,6-Diclor-4-(trifluormetil)fenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanona

Fase (v): Se disolvió triclórhidrato de 1-(4-(1-Metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)-2-(piperidin-2-ilmetoxi)etanona (150 mg, 0,335 mmol) a temperatura ambiente en una mezcla de diclorometano (5 ml) y trietilamina (0,208 ml, 1,507 mmol) y se añadió cloruro de 2,6-diclor-4-(trifluormetil)benzósulfonilo (156 mg, 0,503 mmol) en diclorometano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó 3 días a esta temperatura y, acto seguido, se le añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio (5 ml). Se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2 x 20 ml) y se secaron las fases orgánicas combinadas (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. A continuación, el producto bruto se depuró mediante cromatografía por columnas (gel de sílice) con etilacetato / metanol / solución de amoníaco (25% equivalente) (200:100:3).

Rendimiento: 120 mg (58 %), aceite amarillo MS, m/z 614,2 (MH^+)

20

Los compuestos descritos en los ejemplos que se enumeran en la siguiente tabla se prepararon con triclórhidrato de 1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)-2-(piperidin-2-ilmetoxi)etanona al transformarlos con los cloruros de sulfonilo correspondientes (R^1SO_2Cl) en estricta conformidad con el procedimiento descrito para el Ejemplo 108 (Fase (v)). La reacción se realizó mediante cromatografía de capa fina; el tiempo de reacción osciló en la mayoría de los casos entre 15 horas y 3 días. Las cantidades de reactivos variaron de la siguiente manera: cloruro de sulfonilo (0,9 a 1,5, eq.), trietilamina (3,5 - 4,5, eq.). En algunos casos, las transformaciones se efectuaron en tetrahidrofurano en lugar de diclorometano. Los cloruros de sulfonilo utilizados se encuentran disponibles en el comercio, se pueden elaborar de acuerdo con los métodos conocidos por los expertos o se sintetizaron mediante los procedimientos descritos. Además, las bases para los Ejemplos 141, 155, 156, 158, 159, 169 y 170 se transformaron en los correspondientes diclorohidratos (2 x HCl) conforme a los siguientes procedimientos generales: las bases libres se diluyeron en una pequeña cantidad de diclorometano o de metiletilcetona y se les añadió 2 M de solución de

35

cloruro de hidrógeno en dietiléter (4-5, eq.). En algunos casos, la mezcla se enfrió a 0° C y/o se les añadió dietiléter antes de que se filtrara el diclorhidrato.

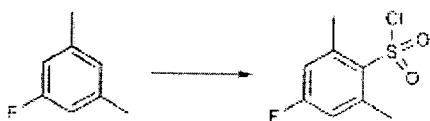
Ejemplo N°		Cloruro de sulfonilo (R'SO ₂ Cl)	Rendimiento (%)	MS, m/z (MH ⁺)
109		Cloruro de 2-cloro-6-metilbenzol-1-sulfonilo	85	527,2
110		Cloruro de naftalen-1-sulfonilo	79	529,3
111		Cloruro de naftalen-2-sulfonilo	79	529,3
114		Cloruro de 4-cloro-2,5-dimetilbenzol-1-sulfonilo	24	541,2
115		Cloruro de 4-cloro-3-(trifluorometil)benzol-1-sulfonilo	51	581,2
118		Cloruro de 2,4,6-triclorobenzol-1-sulfonilo	46	583,1
119		Cloruro de 2,4,6-triisopropilbenzol-1-sulfonilo	54	605,4
120		Cloruro de 2,4,6-diclorobenzol-1-sulfonilo	60	547,2
128		Cloruro de 5-cloro-1,3-dimetil-1 H-pirazol-4-sulfonilo	39	531,3
129		Cloruro de 6-clorimidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonilo	37	559,2
131		Cloruro de 3-(o-toliloxi)benzol-1-sulfonilo	71	585,3
138		Cloruro de 2-cloro-4-(trifluorometil)benzol-1-sulfonilo	48	581,2
139		Cloruro de 2-clorobenzol-1-sulfonilo	38	513,1
141		Cloruro de 2,6-diclorobenzol-1-sulfonilo	43	547,1
151		Cloruro de 5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofen-2-sulfonilo	41	583,1
153		Cloruro de 2,5-bis(trifluorometil)benzol-1-sulfonilo	58	615,1
154		Cloruro de 7-clorobenzo[c][1,2,5]oxadiazol-4-	27	555,1

		sulfonilo		
155		Cloruro de 4-metilnaftalen-1-sulfonilo	44	543,2
156		Cloruro de 2,4,5-triclorobenzol-1-sulfonilo	21	581,0
158		Cloruro de 5-(dimetilamino)naftalen-1-sulfonilo	56	572,2
159		Cloruro de 2-metilbenzol-1-sulfonilo	55	493,2
169		Cloruro de 4-fluoro-2,6-dimetilbenzol-1-sulfonilo	47	525,2
170		Cloruro de 2,5-diclorotiofen-3-sulfonilo	54	553,1
171		Cloruro de benzo[b]tiofen-2-sulfonilo	59	535,2
172		Cloruro de 2,5-dimetiltiofen-3-sulfonilo	57	513,2

Preparación de los cloruros de sulfonilo:

Cloruro de 4-fluoro-2,6-dimetilbenzol-1-sulfonilo

5 (sustancia utilizada en la síntesis del compuesto del ejemplo 169)



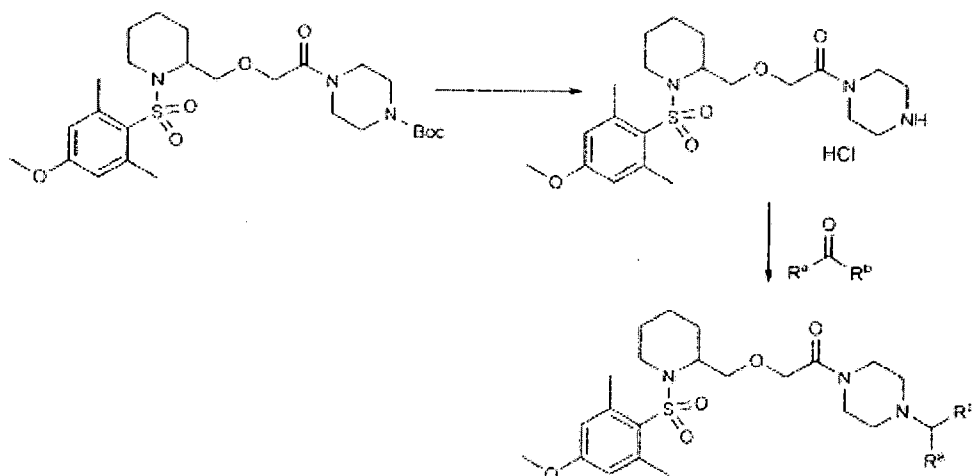
A una solución de 1-fluoro-3,5-dimetilbenzol (25 g) en diclorometano (250 ml) se le añadió por gotas ácido clorosulfónico (54,3 ml, 4 equiv.) durante 45 minutos a una temperatura de 0° C. Inmediatamente se agitó la mezcla de reacción 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se realizó mediante cromatografía de capa fina. La mezcla de reacción se colocó sobre hielo y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3 x 150 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. A continuación, el producto bruto se depuró mediante cromatografía por columnas .

Rendimiento: 19,5 g (44%), sustancia sólida de color blanco

15

Transformación del clorhidrato de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(piperacina-1-il)etanona (Ejemplo 102) con cetonas y aldehídos ($R^aR^bC=Q$):

5



Ejemplo 102:

Clorhidrato de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(piperacina-1-il)etanona

- 10 Fase (i): A una solución de carboxilato tertbutilico 4-(2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetil)piperacina-1 (Ejemplo 101) (310 mg, 0,574 mmol) en dietiléter (2-5 ml) se añadió cloruro de hidrógeno (1,15 ml, 2,30 mmol, 2 M de solución en dietiléter) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó 2 horas a temperatura ambiente y luego se calentó a reflujo durante 10 minutos.
- 15 La sustancia sólida resultante se filtró y secó.

Rendimiento: 210 mg (77%), sustancia sólida de color blanco

Transformación con cetonas:

Ejemplo 104:

- 20 **2-((1-(4-Metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperacina-1-il)etanona**

Fase (ii): El clorhidrato de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(piperacina-1-il)etanona (Ejemplo 102) (90 mg, 0,189 mmol) y dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (0,017 ml, 0,189 mmol) se disolvieron en una mezcla de 1,2-

dicloroetano (4 ml) y trietilamina (0,026 ml, 0,189 mmol). A esta solución se le agregó triacetoxiborohidruro de sodio (56 mg, 0,265 mmol) y ácido acético (0,011 ml, 0,189 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó 1 hora a temperatura ambiente y, acto seguido, se le añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio (5 ml). La fase acuosa se extrajo con dietiléter (2 x 20 ml) y nuevamente se lavó la fase orgánica con una solución saturada de cloruro de sodio (10 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se concentró al vacío y el producto bruto se depuró mediante cromatografía por columnas (gel de sílice) con etilacetato / metanol (10:1).

Rendimiento: 90 mg (91 %), aceite amarillo MS, *m/z* 524,3 (MH⁺)

10

Los compuestos descritos en los ejemplos que se enumeran en la siguiente tabla se prepararon con clorhidrato de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(piperacin-1-il)etanona (Ejemplo 102) al transformarlos con las cetonas correspondientes (R^aR^bC=O) en estricta conformidad con el procedimiento descrito para el Ejemplo 104 (Fase (ii)). Las transformaciones se realizaron mediante cromatografía de capa fina y presentaron tiempos de reacción que variaron entre 1 y 15 horas. Las cetonas utilizadas se encuentran disponibles en el comercio.

15

Ejemplo N°	Cetona (R ^a R ^b C=O)	Rendimiento (%)	MS, <i>m/z</i> (MH ⁺)
105	4-Metilciclohexanona	20	536,3
134	4-(Trifluorometil)ciclohexanona	19	590,3

20

Transformación con aldehídos:

Ejemplo 117:

1-(4-((1H-Benzo[d]imidazol-2-il)metil)piperacin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona

25 Fase (ii): El clorhidrato de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(piperacin-1-il)etanona (Ejemplo 102) (150 mg, 0,315 mmol) se suspendió en una mezcla de tetrahidrofurano (3 ml) y trietilamina (0,052 ml, 0,378 mmol). A esta suspensión se le agregó 1H-benzo[d]imidazol-2-carbaldehído (55 mg, 0,378 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó 10 minutos a esta misma temperatura. A continuación, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (267 mg, 1,26 mmol) y se agitó otros 3 días a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le

30

agregó una solución saturada de bicarbonato de sodio (5 ml) y se extrajo con etilacetato (4 x 10 ml). La fase orgánica se secó (MgSO_4), se concentró al vacío y el producto bruto se depuró mediante cromatografía por columnas (gel de sílice) con etilacetato / metanol / solución de amoníaco (25% eq.) (100:1:1).

5 Rendimiento: 60 mg (33%), sustancia sólida de color amarillo MS, m/z 570,3 (MH^+)

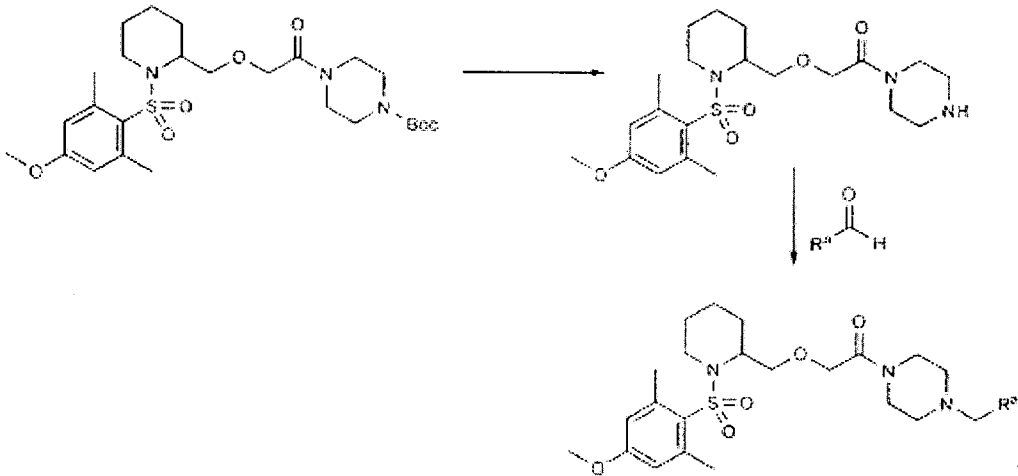
El compuesto descrito en el ejemplo que se indica en la siguiente tabla se preparó con clorhidrato de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(piperacina-1-il)etanona (Ejemplo 102) al transformarlo con el aldehído correspondiente ($\text{R}^a\text{R}^b\text{C}=\text{O}$)

10 en estricta conformidad con el procedimiento descrito para el Ejemplo 117 (Fase (ii)). El aldehído utilizado está disponible en el comercio.

Ejemplo N°		Aldehído ($R^aR^bC=O$)	Rendimiento (%)	MS, m/z (MH^+)
166		Quinoxalina-6-carbaldehído	90	582,2

5

Transformación de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(piperacin-1-il)etanona con aldehídos ($R^aHC=Q$):



2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(piperacin-1-il)etanona

Fase (i): A una solución de carboxilato tertbutilico 4-(2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetil)piperacin-1 (Ejemplo 101) (1 eq.) en diclorometano (10 ml/mmol) se añadió ácido trifluoroacético (13 eq.). La mezcla de reacción se agitó 2 horas a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El producto bruto se utilizó sin otro tipo de depuración en la siguiente fase de síntesis.

Ejemplo 197:

1 -(4-((5-Cloro-2-fenil-1 H-imidazol-4-il)metil)piperacin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona

Fase (ii): A una solución de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(piperacin-1-il)etanona (1 eq.) en diclorometano (25 ml/mmol) se le añadió 4-cloro-2-fenil-1H-imidazol-5-carbaldehído (1,5 eq.) y ácido acético (cat.). La mezcla de reacción

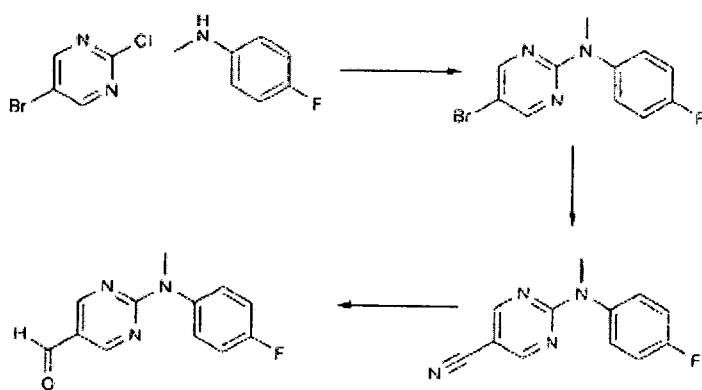
se agitó durante 30 minutos a 25° C, luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (4 eq.) y se agitó por otras 16 h a 25° C. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución saturada de bicarbonato y una solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El producto bruto se depuró mediante cromatografía por columnas con metanol al 3% en etilacetato.
Rendimiento: 50% MS, m/z 630,2 (MH⁺)

Los compuestos descritos en los ejemplos que se enumeran en la siguiente tabla se prepararon con 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(piperacin-1-il)etanona al transformarlos con los aldehídos correspondientes (R^aHC=O) en estricta conformidad con el procedimiento descrito para el Ejemplo 197 (Fase (ii)). Los aldehídos utilizados se encuentran disponibles en el comercio, se pueden elaborar de acuerdo con los métodos conocidos por los expertos o se sintetizaron mediante los procedimientos descritos.

Ejemplo N°	Aldehído (R ^a HC=O)	Rendimiento (%)	MS, m/z (MH ⁺)
198	1,5-Dimetil-1 H-pirazol-4-carbaldehído	40	548,2
199	2-(Dimetilamino)pirimidin-5-carbaldehído	30	575,2
212	2-(1-Metilpiperidin-4-il)acetaldehído	40	565,3
214	2-((4-Fluorofenil)(metil)amino)pirimidin-5-carbaldehído	10	655,3

Preparación de los aldehídos:

2-((4-Fluorofenil)(metil)amino)pirimidin-5-carbaldehído
(sustancia utilizada en la síntesis del compuesto del ejemplo 214)



Fase (i): A una solución de 5-bromo-2-cloropirimidina (2,5 mmol) en dimetilsulfóxido (6,5 ml) se añadió primero 4-fluoro-N-metilanilina y luego carbonato de potasio (5 mmol). La solución resultante se calentó durante 2 horas a 120° C; la reacción se realizó mediante cromatografía de capa fina. Una vez culminada la transformación completa, la mezcla de reacción se extrajo con etilacetato y se lavó la fase orgánica con agua y una solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se depuró mediante cromatografía por columnas (5% etilacetato en hexano).

10 Rendimiento: 35 %

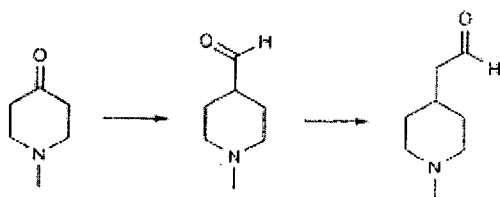
Fase (ii): A una solución de 5-bromo-N-(4-fluorfenil)-N-metilpirimidin-2-amina (1 mmol) en dimetilformamida (3 ml/mmol) se añadió cianuro de cobre (2 eq.). La solución resultante se calentó durante 18 horas a 100° C; la reacción se realizó mediante cromatografía de capa fina. Una vez culminada la transformación completa, la mezcla de reacción se extrajo con etilacetato y se lavó la fase orgánica con agua y una solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se depuró mediante cromatografía por columnas (20 % etilacetato en hexano).

Rendimiento: 25 %

20 Fase (iii): A una solución fría de 2-((4-fluorfenil)(metil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo (0,5 mmol) en benzol (8 ml) se añadió hidruro de diisobutilaluminio (1 M de solución, 0,75 mmol). La solución resultante se agitó durante 4 horas a 25° C. Luego se volvió a enfriar la mezcla de reacción a 0° C y se añadió por gotas ácido clorhídrico al 10% (5 ml). A continuación, se calentó lentamente a 25° C y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato y se extrajo con etilacetato. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se utilizó directamente en la siguiente fase de síntesis.

2-(1-Metilpiperidin-4-il)acetaldehído

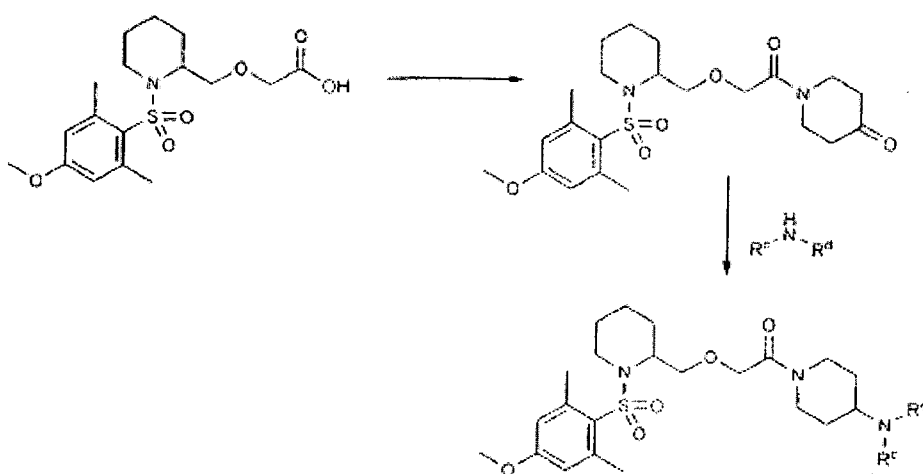
(sustancia utilizada en la síntesis del compuesto del ejemplo 212)



- 5 Fase (i): A una solución de metoxi-metil-trifenilfosfina (8,84 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (2 ml/mmol) se añadió por gotas una solución de tert-butilato de potasio (13,27 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml/mmol) a 0° C con argón mientras se agitaba. La solución resultante se agitó durante 30 minutos a 25° C. Luego se enfrió la mezcla de reacción a 0° C y se agregó por gotas una solución de 1-metilpiperidin-4-ona (4,42
- 10 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (2 ml/mmol). La mezcla se agitó durante 16 horas a 25° C hasta su completa transformación. Después se enfrió a 0° C, se le agregó por gotas 6 N de ácido clorhídrico (22 ml) y se agitó 1 hora. La fase acuosa se lavó con dietiléter (10 ml), inmediatamente se ajustó a un pH alcalino con 5 N de solución de hidróxido de sodio y se extrajo con diclorometano (4 x 55 ml). La fase orgánica se lavó
- 15 con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se utilizó directamente en la siguiente fase de síntesis. Rendimiento: 95 %

- Fase (ii): A una solución de metoxi-metil-trifenilfosfina (7,8 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (2 ml/mmol) se añadió por gotas una solución de tert-butilato de potasio (11,7
- 20 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml/mmol) a 0° C con argón mientras se agitaba. La solución resultante se agitó durante 30 minutos a 25° C. Luego se enfrió la mezcla de reacción a 0° C y se agregó por gotas una solución de 1-metilpiperidin-4-carbaldehído (3,9 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (2 ml/mmol). La mezcla se agitó durante 16 horas a 25° C hasta su completa transformación. Después se enfrió a 0° C, se le
- 25 agregó por gotas 6 N de ácido clorhídrico (22 ml) y se agitó 1 hora. La fase acuosa se lavó con dietiléter (10 ml), inmediatamente se ajustó a un pH alcalino con 5 N de solución de hidróxido de sodio y se extrajo con diclorometano (4 x 55 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se utilizó directamente en la siguiente
- 30 fase de síntesis. Rendimiento: 95 %

Transformación de la 1-(2-(H-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetil)piperidin-4-ona (Ejemplo 116) con aminas (R^cR^dNH):

**Ejemplo 116:****1-(2-((1-(4-Metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetil)piperidin-4-ona**

Fase (i): A una solución de ácido 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acético (componente ácido S27) (1,0 g, 2,692 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se le agregó 4-piperidona-monohidrato-clorhidrato (260 mg, 2,692 mmol), trietilamina (0,560 ml, 4,038 mmol) y posteriormente 4-metilmorfolina (1,62 ml, 14,805 mmol). A la mezcla luego se le añadió hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (1,42 g, 3,230 mmol) y se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. Después se concentró al vacío y el residuo se maceró en etilacetato (30 ml) y en una solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y se extrajo la fase acuosa con etilacetato (4 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y una solución saturada de cloruro de sodio (20 ml), luego se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El producto bruto se depuró mediante cromatografía por columnas (gel de sílice) con dietiléter / diclorometano / solución de amoníaco (25% eq.) (100:100:2). Rendimiento: 430 mg (35%) MS, m/z 540,3 (MH^+)

Ejemplo 130:**1-(4-Fluoro-1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona**

Fase (ii): Se disolvió 1-(2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetil)piperidin-4-ona (Ejemplo 116) (100 mg, 0,221 mmol) y clorhidrato de 4-

- fluoropiperidina (30 mg, 0,221 mmol) en una mezcla de 1,2-dicloroetano (4 ml) y trietilamina (0,036 ml, 0,265 mmol). A esta mezcla se le agregó triacetoxiborohidruro de sodio (66 mg, 0,309 mmol) y ácido acético (0,013 ml, 0,221 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó 15 horas a temperatura ambiente y, acto
5 seguido, se le añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio (5 ml). La fase acuosa se extrajo con dietiléter (2 x 20 ml) y nuevamente se lavó la fase orgánica con una solución saturada de cloruro de sodio (10 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se concentró al vacío y el producto bruto se depuró mediante cromatografía por columnas (gel de sílice) con etilacetato / metanol (20:1).
- 10 Rendimiento: 70 mg (59 %) MS, m/z 540,3 (MH⁺)

- Los compuestos descritos en los ejemplos que se enumeran en la siguiente tabla se prepararon con clorhidrato de 1-(2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetil)piperidin-4-ona (Ejemplo 116) al transformarlos con las aminas
15 correspondientes (R^cR^dNH) en estricta conformidad con el procedimiento descrito para el Ejemplo 130 (Fase (ii)). Las transformaciones se realizaron mediante cromatografía de capa fina y presentaron tiempos de reacción de unas 15 horas. En algunos casos, se redosificó el triacetoxiborohidruro de sodio adicional. Siempre que la amina no estuviera como clorhidrato (xHCl), se desistió de añadir trietilamina. Las aminas
20 utilizadas se encuentran disponibles en el comercio, se pueden elaborar de acuerdo con los métodos conocidos por los expertos o se sintetizaron mediante los procedimientos descritos.

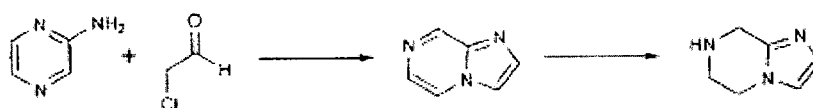
Ejemplo N°	Aminas (R ^c R ^d NH)	Rendimiento (%)	MS, m/z (MH ⁺)
136	2-Morfolino-2-(piridin-3-il)etanamina	79	644,4
144	5,6,7,8-Tetrahidroimidazo[1,2-a]piracina	70	560,2
145	5,6,7,8-Tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piracina	75	561,2

25

Preparación de las aminas:

5,6,7,8-Tetrahidroimidazo[1,2-a]piracina

(sustancia utilizada en la síntesis del compuesto del ejemplo 144)



Fase (i): Una mezcla de 2-aminopiracina (25 g, 262,9 mmol) y cloroacetaldehído (50% de solución en agua, 50 ml, 394 mmol) se calentó a 100° C durante 2 días en presencia de bicarbonato de sodio (33,1 g, 394 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se combinó con una solución saturada de carbonato de potasio (100 ml). Acto seguido, se extrajo con diclorometano, se secó la fase orgánica (Na₂SO₄) y se concentró. La depuración se realizó mediante cromatografía por columnas (diclorometano / metanol 95:5 + 5 % NH₄OH [35%]).

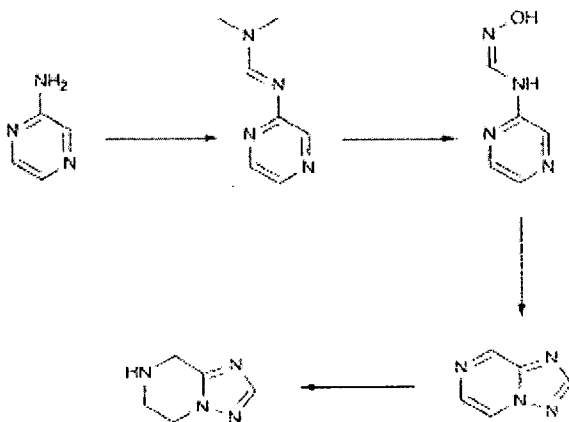
Rendimiento: 7,6 g (24 %)

Fase (ii): Se disolvió imidazo[1,2-a]piracina (7,2 g, 60,44 mmol) en 2-metoxietanol (100 ml). Se añadió óxido de platino (IV) (1,2 g, 5,13 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno de 4 Bar en un aparato de autoclave. La mezcla de reacción se cubrió con nitrógeno, se filtró sobre Celite, se concentró y se coevaporó con tolueno. La depuración se realizó mediante cromatografía por columnas (diclorometano / 7 N amoníaco en metanol 95:5).

Rendimiento: 5,7 g (76 %)

5,6,7,8-Tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piracina

(sustancia utilizada en la síntesis del compuesto del ejemplo 145)



Fase (i): A una solución de piracina-2-amina (18,98 g, 200 mmol) en tolueno (110 ml) se añadió N,N-dimetilformamida-dimetilacetal (29,5 ml, 220 mmol) y la mezcla

se calentó a reflujo durante 2,25 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se coevaporó con tolueno.

Rendimiento: 32,89 g (100%)

Fase (ii): A una suspensión de (E)-N,N-dimetil-N'-(piracin-2-il)formimidamida (38,27 g, 233 mmol) y acetato de sodio (20,1 g, 245 mmol) en metanol (450 ml) se le agregó por gotas una solución de clorhidrato de hidroxilamina (17,0 g, 245 mmol) en metanol (150 ml) mientras se enfriaba con hielo. La mezcla de reacción se agitó a 0° C durante 4 horas e inmediatamente se calentó y se concentró a temperatura ambiente. El residuo se trituró con diclorometano / 7 M de solución de amoníaco en metanol (~9:1), se filtró la sustancia sólida deseada y se lavó con diclorometano / 7 M de solución de amoníaco en metanol (~9:1). El filtrado se concentró, se coevaporó con etanol y luego se cristalizó a partir del etanol. Mediante la ulterior recrystalización de las sustancias sólidas generadas a partir del etanol, se obtiene finalmente el producto depurado.

Rendimiento: 24,55 g (76 %)

Fase (iii): Se añadió ácido polifosfórico (250 g) a (Z)-N'-hidroxi-N-(piracin-2-il)formimidamida (25,07 g, 181 mmol) y, acto seguido, se calentó inmediatamente la mezcla de reacción a 90° C. La mezcla se agitó durante 4 horas; la mezcla de reacción caliente se colocó sobre agua helada y se ajustó a un pH alcalino con bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (1 l, 3 x 0,5 l) y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto bruto se cristalizó a partir de etanol en reiteradas cargas.

Rendimiento: 18,10 g (83 %)

Fase (iv): Se agregó óxido de platino (IV) (2,75 g, 12,1 mmol) en atmósfera de nitrógeno a una suspensión de óxido de calcio (9,30 g, 166 mmol) y [1,2,4]triazolo[1,5-a]piracina (18,10 g, 151 mmol) en 2-metoxietanol (150 ml). La mezcla de reacción se agitó 21,5 horas en una atmósfera de hidrógeno, se filtró sobre Celite y se lavó con diclorometano / etanol (9:1). El filtrado se concentró, se coevaporó con tolueno y diisopropiléter y luego se disolvió en etilacetato, se filtró sobre Celite, se lavó con etilacetato y nuevamente se concentró. El residuo se disolvió en diisopropiléter caliente, se filtró, se lavó con diisopropiléter y se concentró 7 horas al vacío. Rendimiento: 17,12 g (92%)

Preparación de derivados de (S)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetamida:

Rendimiento: 580 mg (42 %)

Fase (e): A una solución de ácido (S)-2-((2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoxi)acético (150 mg, 0,358 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se le añadió 1-(1-metilpiperidin-4-il)piperacina (65 mg, 0,358 mmol) y 4-metilmorfolina (0,117 ml, 1,073 mmol). A la mezcla se le agregó hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (188 mg, 0,429 mmol) y se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. Después se concentró al vacío; el residuo se maceró en etilacetato (20 ml) y en una solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y se extrajo la fase acuosa con etilacetato (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El producto bruto se depuró mediante cromatografía por columnas (gel de sílice) con dietiléter / diclorometano / metanol / solución de amoníaco (25% eq.) (20:10:10:0,4).

Rendimiento: 90 mg (43 %), aceite anaranjado MS, m/z 595,2 (MH^+)

15 Ejemplo 185:

(S)-2-((2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacina-1-il)etanona

Fase (e): A una solución de ácido (S)-2-((2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoxi)acético (Fase d, Ejemplo 127) (325 mg, 0,775 mmol) en diclorometano (5 ml) se le adicionó N,N'-carbonildiimidazol (131 mg, 0,813 mmol) y se agitó durante 2 horas a una temperatura de 30° C. Acto seguido, se añadió, a temperatura ambiente, una solución de 1-(1-metilpiperidin-4-il)metilpiperacina (152 mg, 0,775 mmol) en diclorometano (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 horas a esta misma temperatura. A la mezcla se le añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El producto bruto se depuró mediante cromatografía por columnas (gel de sílice) con etilacetato / metanol / solución de amoníaco (25% eq.) (40:10:0,5).

Rendimiento: 263 mg (57 %) MS, m/z 599,3 (MH^+)

30 Los compuestos de los ejemplos que se enumeran en la siguiente tabla se prepararon a partir de los reactivos correspondientes en conformidad con el procedimiento descrito en el Ejemplo 185. El respectivo proceso de reacción se realizó mediante cromatografía de capa fina y, sobre la base del mismo, se ajustaron adecuadamente los tiempos de reacción en transformaciones análogas. Las 35 temperaturas de reacción y los equivalentes de las cantidades utilizadas de reactivos pueden variar levemente en transformaciones análogas. Los reactivos utilizados se

1 hora a temperatura ambiente. A la mezcla se le agregó una solución saturada de bicarbonato de sodio (50 ml), la fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio (50 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El producto bruto se depuró mediante cromatografía por columnas (gel de sílice) con hexano / dietiléter / diclorometano (20:1:2).

Rendimiento: 6,1 g (72%)

[El regioisómero no deseado se aisló con un rendimiento del 14%.]

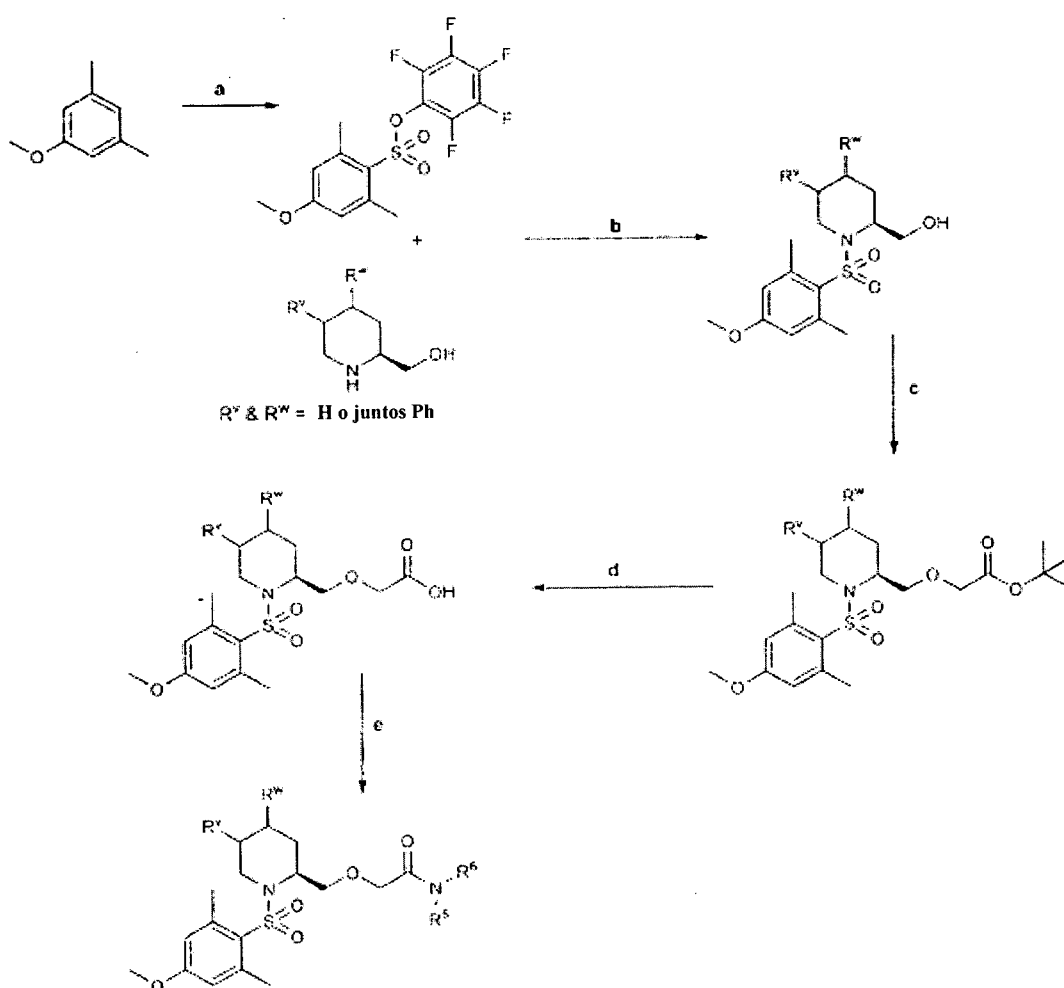
Fase (b): A una solución del aminoalcohol (S)-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metanol (960 mg, 5,89 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se le agregó 4-metoxi-2,6-dimetilbenzolsulfonato de perfluorofenilo (1,5 g, 3,92 mmol) y cloruro de tetra-n-butilamonio (2,18 g, 7,85 mmol). La mezcla de reacción se agitó 1 hora a una temperatura de 120° C. Posteriormente, se concentró al vacío, el residuo se maceró en etilacetato (50 ml) y se lavó con una solución acuosa al 10% de cloruro de amonio (20 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El producto bruto se depuró mediante cromatografía por columnas (gel de sílice) con hexano / dietiléter / diclorometano (3:2:2).

Rendimiento: 1,2 g (85 %)

Fase (c): A una mezcla de sulfato de hidrógeno y tetra-n-butilamonio (113 mg, 0,332 mmol), solución acuosa de hidróxido de sodio (6,64 g, 165,98 mmol en agua (7 ml)) y tolueno (5 ml) se le añadió tert-butil-2-bromoacetato (1,02 ml, 6,07 mmol) a temperatura ambiente y, acto seguido, se enfrió a 0° C. Luego se le agregó lentamente una solución de (S)-(2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metanol (1,2 g, 3,32 mmol) en tolueno (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y, posteriormente, se agitó durante una hora a esta temperatura. Las fases se separaron y se extrajo la fase acuosa con dietiléter (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio (20 ml), luego se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El producto bruto se utilizó sin otro tipo de depuración en la siguiente fase.

Rendimiento: 1,79 g (>99%)

Fase (d): Se disolvió (S)-tert-butil-2-((2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoxi)acetato (1,58 g, 3,32 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y se le añadió una solución de hidróxido de sodio (531 mg, 13,28 mmol en agua (0,5 ml)). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas; posteriormente, se volvió a enfriar a temperatura ambiente y se le adicionó agua (20 ml). El valor pH de la fase acuosa se ajustó a pH 2 con 2 M de ácido clorhídrico y se extrajo con etilacetato (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El producto bruto se utilizó sin otro tipo de depuración en la siguiente fase.

**Ejemplo 127:****(S)-2-((2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisocquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanona**

Fase (a): A una solución de 3,5-Dimethylanisol (3,1 g, 22,03 mmol) en diclorometano (50 ml) que se había enfriado a 0° C se agregó lentamente y por gotas ácido clorosulfónico (7,3 ml, 110,13 mmol) en diclorometano (60 ml) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante otros 10 minutos y luego se agregó lentamente por gotas a agua helada (300 ml) y se agitó hasta que se derritiera el hielo del agua. Las fases se separaron y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio (50 ml), luego se secaron (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. Una solución de pentafluorofenol (4,1 g, 22,03 mmol) y trietilamina (6,1 ml, 44,05 mmol) en diclorometano (50 ml) se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se agregó lentamente por gotas una solución del cloruro de sulfonilo en diclorometano (50 ml) que se preparó con anterioridad. La mezcla de reacción se agitó

encuentran disponibles en el comercio o se elaboraron de acuerdo a lo descrito en el presente documento.

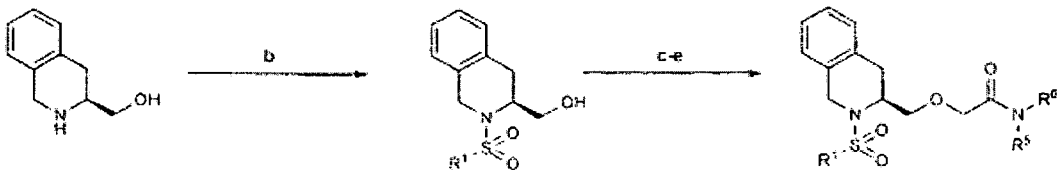
Ejemplo N°		Aminoalcohol	Amina (R ⁵ R ⁶ NH)	Rendimiento (%) (más de 5 fases)	MS, m/z (MH ⁺)
186 ³		(S)-Piperidin-2-ilmetanol ⁴	Diclorhidrato de 4-(piperidin-4-iloxi)piridina	14	532,2
187		(S)-(1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-3-il)metanol	4-(2-(Pirrolidin-1-il)etil)piperidina	18	584,3

5 ³ El clorhidrato se precipitó a partir de una solución de metiletilcetona de la base libre al agregar 2 M de solución de cloruro de hidrógeno en dietiléter (5 eq.).

⁴ El (S)-aminoalcohol utilizado se elaboró de la siguiente manera: A una suspensión de ácido orgánico (1 eq.) en tetrahidrofurano (4 ml/mmol) que se enfrió a 0° C se añadió por gotas el complejo boramina-tetrahidrofurano (3 eq., 1 M de solución en tetrahidrofurano) y luego se agitó la mezcla 1 hora a temperatura ambiente. Posteriormente, se calentó a reflujo la mezcla de reacción durante 4 horas y se agitó otras 15 horas a temperatura ambiente. A la mezcla enfriada a 0° C se agregaron 3 M de solución de hidróxido de sodio y luego se calentó a reflujo durante 6 horas. Se extrajo la mezcla con diclorometano (4x) y se secaron las fases orgánicas combinadas (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El producto bruto se utilizó sin otro tipo de depuración en la siguiente fase de síntesis.

⁵ La amina R⁵R⁶NH se elaboró de manera análoga al clorhidrato de 3-(piperidin-4-iloxi)piridina (utilizado en la síntesis del compuesto del Ejemplo 165), [para ver un procedimiento análogo, consulte además: J. Chao *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 791]

Transformación de los derivados sustituidos del ácido (S)-2-((2-(fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-3-il)metoxi)acético con aminas (R⁵R⁶NH):



Ejemplo 133:
(S)-2-((2-(2,4-diclorfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)met(4-(1 metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanona

5 La síntesis de este compuesto se realizó en gran medida de manera similar a la síntesis descrita en el Ejemplo 185. En efecto, las fases de síntesis (a) y (b) se llevaron a cabo de la siguiente manera:

Fase (b): A una solución de (S)-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metanol (1,0 g, 6,13 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió trietilamina (1,27 ml, 9,19 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente, a 0° C, se agregó por gotas una solución de cloruro de 2,4-diclorobenzol-1-sulfonilo (1,35 g, 5,51 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una hora a esta temperatura. Luego, a la mezcla se le añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se concentraron al vacío y, acto seguido, el producto bruto se depuró mediante cromatografía por columnas (gel de sílice) con hexano / dietiléter / diclorometano (1:1:1). Rendimiento: 1,59 g (70 %)

20 Las fases de síntesis (c) a (e) se realizaron de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 185. El Ejemplo 133 (aceite claro) se obtuvo de esta forma con un rendimiento del 85% durante tres fases. MS, m/z 585,3 (MH⁺)

25 Los compuestos de los ejemplos descritos en la siguiente tabla se realizaron con un procedimiento similar al del Ejemplo 133 a partir de (S)-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metanol, del correspondiente cloruro de sulfonilo (R¹ SO₂Cl) y de la correspondiente amina (R⁵R⁶NH).

30

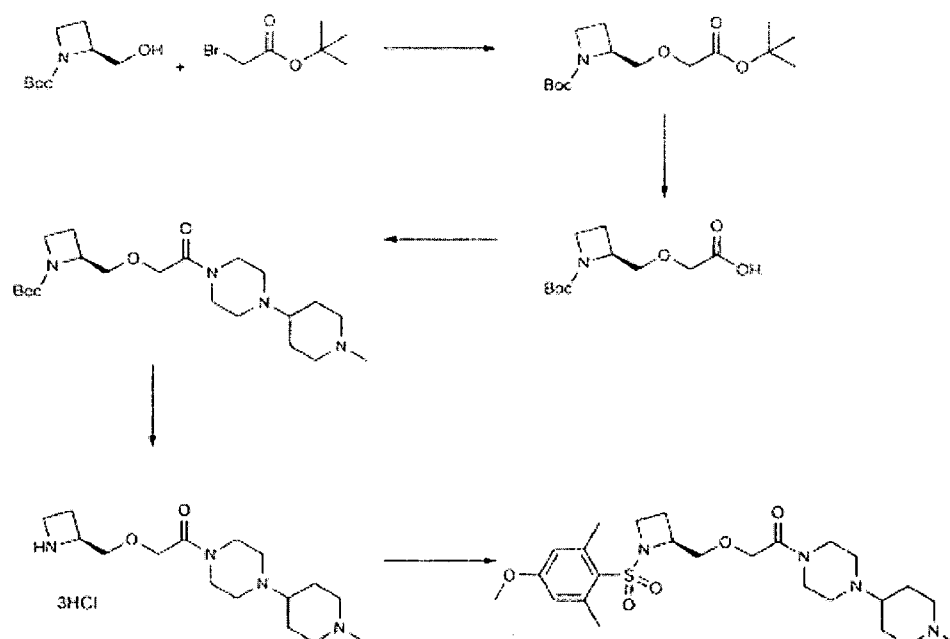
Ejemplo N°	Cloruro de sulfonilo (R ¹ SO ₂ Cl)	Amina (R ⁵ R ⁶ NH)	Rendimiento (%) (más de 4)	MS, m/z (MH ⁺)
------------	--	--	----------------------------	----------------------------

Ejemplo N°	Cloruro de sulfonilo (R ¹ SO ₂ Cl)	Amina (R ⁵ R ⁶ NH)	Rendimiento (%) (más de 4 fases)	MS, m/z (MH ⁺)
142	Cloruro de 4- metoxibenzol-1-sulfonilo	1-(1-Metilpiperidin-4-il)piperacina	62	557,2
182	Cloruro de 4- metoxibenzol-1-sulfonilo	4-(2-(Pirrolidin-1-il)etil)piperidina	56	556,2
183	Cloruro de 2,4- diclorobenzol-1-sulfonilo	4-(2-(Pirrolidin-1-il)etil)piperidina	20	594,1
184	Cloruro de 2,4- diclorobenzol-1-sulfonilo	1-((1-Metilpiperidin-4-il)metil)piperacina	28	609,2
189 ⁶	Cloruro de 4- metoxibenzol-1-sulfonilo	1-((1-Metilpiperidin-4-il)metil)piperacina	14	571,3

⁶ La base correspondiente se transformó en el diclorhidrato respectivo (2 x HCl) de la siguiente manera: la base libre se disolvió en una pequeña cantidad de diclorometano / dietiléter (1:5), se le agregaron 2 M de solución de cloruro de hidrógeno en dietiléter (3 eq.) y se filtró el diclorhidrato resultante.

Ejemplo 135:

(S)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)acetidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanonona



Fase (i): A una mezcla de sulfato de hidrógeno y tetra-n-butilamonio (122 mg, 0,363 mmol), solución acuosa de hidróxido de sodio (7,27 g, 181,7 mmol en agua (7 ml)) y tolueno (5 ml) se le añadió tert-butil-2-bromoacetato (0,799 ml, 5,45 mmol) a temperatura ambiente y, acto seguido, se enfrió a 0° C.

Luego se agregó lentamente una solución de (S) carboxilato tertbutilico 2-(hidroximetil)acetidin-1 (680 mg, 3,63 mmol) en tolueno (5 ml).

La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una hora a esta temperatura. Las fases se separaron y se extrajo la fase acuosa con dietiléter (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio (20 ml), luego se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El producto bruto se depuró mediante cromatografía por columnas (gel de sílice) con hexano / dietiléter / diclorometano (2:1:1). Rendimiento: 910 mg (83 %)

Fase (ii): El (S) carboxilato tertbutílico 2-((2-tert-butoxi-2-oxoetoxi)metil)acetidin-1 (890 mg, 2,95 mmol) se diluyó en tetrahidrofurano (10 ml) y se añadió una solución de hidróxido de sodio (708 mg, 17,72 mmol en agua (1 ml)). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas; posteriormente, se volvió a enfriar a temperatura ambiente y se le adicionó agua (20 ml). El valor pH de la fase acuosa se ajustó a pH 2 con 2 M de ácido clorhídrico y se extrajo con etilacetato (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El producto bruto se utilizó sin otro tipo de depuración en la siguiente fase de síntesis.

Rendimiento: 700 mg (97 %)

Fase (iii): A una solución de ácido ((S)-2-((1-(tert-butoxicarbonil)acetidin-2-il)metoxi)acético (650 mg, 2,65 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se le añadió 1-(1-metilpiperidin-4-il)piperacina (433 mg, 2,39 mmol) y 4-metilmorfolina (0,798 ml, 7,95 mmol). A la mezcla se le agregó hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (1,39 mg, 3,18 mmol) y se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. Después se concentró al vacío; el residuo se maceró en etilacetato (20 ml) y en una solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y se extrajo la fase acuosa con etilacetato (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El producto bruto se depuró mediante cromatografía por columnas (gel de sílice) con dietiléter / diclorometano / metanol / solución de amoníaco (25% eq.) (20:10:10:0,4).

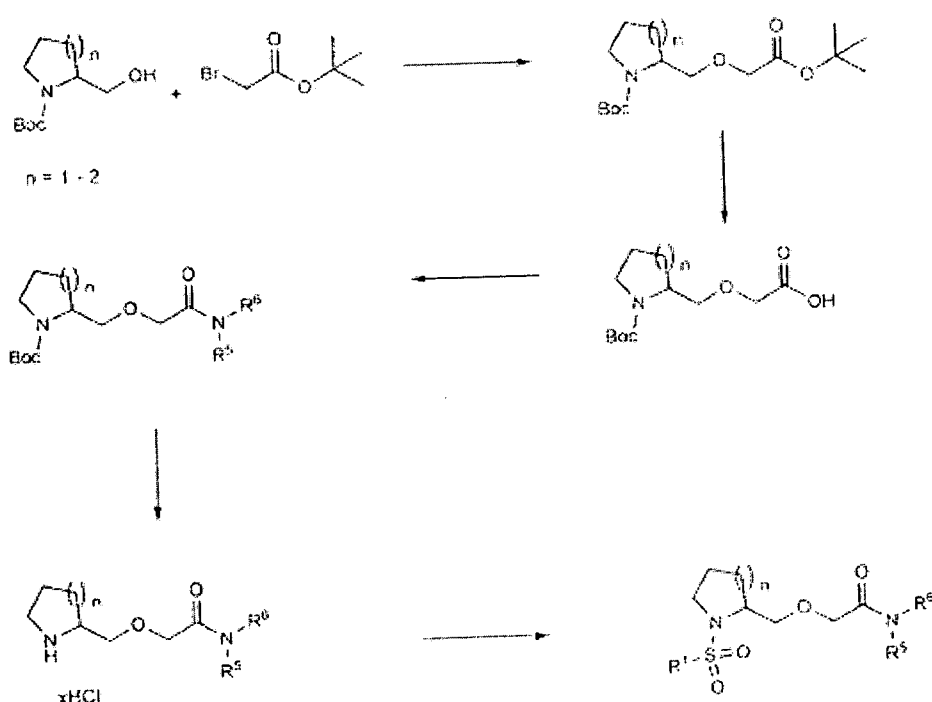
Rendimiento: 580 mg (53 %)

Fase (iv): A una solución de (S) carboxilato tertbutilico 2-((2-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)-2-oxoetoxi)metil)acetidin-1 (570 mg, 1,39 mmol) en etilacetato / dietiléter (2 ml; 2:5) se añadió cloruro de hidrógeno (3,47 ml, 6,94 mmol, 2 M de solución en dietiléter) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 40° C y la sustancia sólida resultante se filtró y secó. Rendimiento: 520 mg (89 %)

Fase (v): A una solución de triclóhidrato de (S)-2-(acetidin-2-ilmetoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanona (100 mg, 0,238 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se agregó 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) (0,15 ml, 0,993 mmol) y 4-metoxi-2,6-dimetilbenzolsulfonato de perfluorofenilo (123 mg, 0,298 mmol) [Para la síntesis, consulte el Ejemplo 127]. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora y se agitó 3 días a temperatura ambiente. Acto seguido, la mezcla se combinó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y etilacetato (30 ml). La fase acuosa se extrajo con etilacetato (2 x 15 ml) y se lavaron las fases orgánicas con una solución saturada de cloruro de sodio (20 ml). Luego, la fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se concentró al vacío y, acto seguido, el producto bruto se depuró mediante cromatografía por columnas (gel de sílice) con dietiléter / diclorometano / metanol / solución de amoníaco (25% eq.) (20:10:10:0,4).

Rendimiento: 40 mg (33%), resina amarilla MS, m/z 509,3 (MH^+)

Transformación del pirrolidin-2-ilmetanol en las 2-((1-(fenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)acetamidas sustituidas:

**Ejemplo 140:****Diclorhidrato de (R)-2-((1-(4-metoxi-2,3,6-trimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacina-1-il)etanona**

- 5 Fase (i): A una mezcla de sulfato de hidrógeno y tetra-n-butilamonio (334 mg, 0,994 mmol), solución acuosa de hidróxido de sodio (9,93 g, 248,43 mmol en agua (10 ml)) y tolueno (7,5 ml) se le añadió tert-butil-2-bromoacetato (2,19 ml, 14,91 mmol) a temperatura ambiente y, acto seguido, se enfrió a 0° C. Luego se agregó lentamente una solución del aminoalcohol (R) carboxilato tertbutilico 2-(hidroximetil)pirrolidin-1 (2,0
- 10 g, 9,94 mmol) en tolueno (7,55 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y, posteriormente, se agitó durante 2 horas a esta temperatura. Las fases se separaron y se extrajo la fase acuosa con dietiléter (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio (30 ml), luego se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El producto bruto se filtró con etilacetato
- 15 sobre gel de sílice y se utilizó en la siguiente fase.

Rendimiento: 3,2 g (>99%)

- Fase (ii): El (R) carboxilato tertbutilico 2-((2-tert-butoxi-2-oxoetoxi)metil)pirrolidin-1 (3,2 g, 10,15 mmol) se diluyó en tetrahidrofurano (25 ml) y se añadió una solución de hidróxido de sodio (2,44 g, 60,88 mmol en agua (2,5 ml)). La mezcla de reacción se
- 20 calentó a reflujo durante 2 horas; posteriormente, se volvió a enfriar a temperatura ambiente y se le adicionó agua (20 ml). El valor pH de la fase acuosa se ajustó a pH 2 con 2 M de ácido clorhídrico y se extrajo con etilacetato (3 x 30 ml). Las fases

orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El producto bruto se utilizó sin otro tipo de depuración en la siguiente fase de síntesis.

Rendimiento: 2,0 g (76 %)

Fase (iii): A una solución de ácido (R)-2-((1-(tert-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)metoxi)acético (500 mg, 1,93 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió N,N'-carbonildiimidazol (328 mg, 1,93 mmol) y se agitó 30 minutos a temperatura ambiente. Acto seguido, se añadió, a temperatura ambiente, una solución de 1-(1-metilpiperidin-4-il)piperacina (353 mg, 1,93 mmol) en diclorometano (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 horas a esta misma temperatura. A la mezcla se le añadió posteriormente una solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y luego se extrajo la fase acuosa con diclorometano (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El producto bruto se depuró mediante cromatografía por columnas (gel de sílice) con dietiléter / diclorometano / metanol / solución de amoníaco (25% eq.) (20:10:10:0,4).

15 Rendimiento: 540 mg (66 %)

Fase (iv): A una solución de (R) carboxilato tertbutilico 2-((2-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)-2-oxoetoxi)metil)pirrolidin-1 (530 mg, 1,25 mmol) en etilacetato / dietiléter (30 ml; 1:2) se añadió cloruro de hidrógeno (6,24 ml, 12,48 mmol, 2 M de solución en dietiléter) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 40° C y la sustancia sólida resultante se filtró y secó.

Rendimiento: 440 mg (81 %)

Fase (v): Se añadió trietilamina (0,172 ml, 1,25 mmol) a una solución de triclorhidrato de (R)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)-2-(pirrolidin-2-ilmetoxi)etanona (120 mg, 0,277 mmol) en diclorometano (5 ml). Posteriormente, a 0° C, se agregó por gotas una solución de cloruro de 4-metoxi-2,3,6-trimetilbenzol-1-sulfonilo¹⁰ (58 mg, 0,249 mmol) en diclorometano (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 días a esta temperatura. A la mezcla se le añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio (5 ml) y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se concentraron al vacío y, acto seguido, el producto bruto se depuró mediante cromatografía por columnas (gel de sílice) con dietiléter / diclorometano / metanol / solución de amoníaco (25% eq.) (20:10:10:0,4). El producto bruto se diluyó en una pequeña cantidad de diclorometano / dietiléter y lentamente se adicionó clorotrimetilsilano (2,5 eq.). El precipitado resultante se filtró y secó.

35 Rendimiento: 80 mg (47%), sustancia sólida de color blanco MS, m/z 537,2 (MH^+)

Los compuestos de los ejemplos que se enumeran en la siguiente tabla se prepararon a partir de los reactivos correspondientes en conformidad con el procedimiento descrito en el Ejemplo 140. El respectivo proceso de reacción se realizó mediante cromatografía de capa fina y, sobre la base del mismo, se ajustaron adecuadamente los tiempos de reacción en transformaciones análogas. Las temperaturas de reacción y los equivalentes de las cantidades utilizadas de reactivos pueden variar levemente en transformaciones análogas. La cantidad de trietilamina utilizada respectivamente en la Fase (v) se ajustó de acuerdo con la estequiometría del clorhidrato de amina empleado (x HCl). Los reactivos utilizados se encuentran disponibles en el comercio o se elaboraron de acuerdo a lo descrito en el presente documento.

Ejemplo N°	Aminoalcohol	Amina (R ⁵ R ⁶ NH)	Cloruro de sulfonilo (R ¹ SO ₂ Cl)	Rendimiento (%) (más de 5 fases)	MS, m/z (MH ⁺)
152 ⁷	carboxilato tertbutilico 2-(hidroximetil)pirrolidin-1	etilpiperidin-4-il)piperacina	o de 2-cloro-6-metilbenzol-1-sulfonilo	34	513,1
161 ⁸	carboxilato tertbutilico 2-(hidroximetil)pirrolidin-1	irrolidin-1-il)etil)piperidina	o de 2-cloro-6-metilbenzol-1-sulfonilo	27	512,1
162 ⁸	carboxilato tertbutilico 2-(hidroximetil)pirrolidin-1	etilpiperidin-4-il)piperacina	o de 2-cloro-6-metilbenzol-1-sulfonilo	20	513,1
163 ^a	carboxilato tertbutilico 2-(hidroximetil)pirrolidin-1	etilpiperidin-4-il)metil)piperacina	o de 2-cloro-6-metilbenzol-1-sulfonilo	11	527,1
167	carboxilato tertbutilico 2-(hidroximetil)piperidin-1 ⁹	etilpiperidin-4-il)piperacina	o de 4-metoxi-2,6-dimetilbenzol-1-sulfonil ⁰	53	537,3
177 ⁸	carboxilato tertbutilico 2-(hidroximetil)piperidin-1 ⁹	etilpiperidin-4-il)piperacina	o de 4-metoxi-2,6-dimetilbenzol-1-sulfonil ⁰	16	537,3
180	carboxilato tertbutilico 2-(hidroximetil)pirrolidin-1	etilpiperidin-4-il)piperacina	o de 4-metoxi-2,6-dimetilbenzol-1-sulfonil ⁰	10	523,2

181	arboxilato tertbutilico 2-(hidroximetil)pirrolidin-1-	irrolidin-1-(il)etil)piperidina	o de 4-metoxi-2,6-dimetilbenzol-1-sulfonil ⁰	8	537,3
190 ⁸	arboxilato tertbutilico 2-(hidroximetil)pirrolidin-1-	etilpiperidin-4-(il)metil)piperacina	o de 4-metoxi-2,6-dimetilbenzol-1-sulfonil ⁰	20	522,3

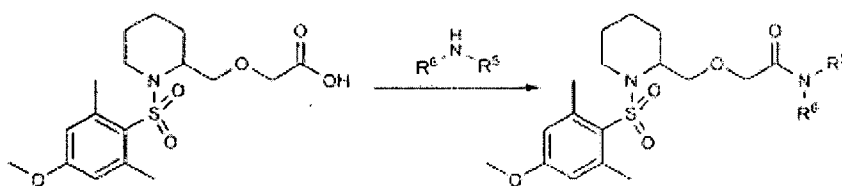
⁷ El clorhidrato se precipitó a partir de una solución de diclorometano de la base libre al agregar 2 M de solución de cloruro de hidrógeno en dietiléter (10 eq.).

⁸ El clorhidrato se precipitó a partir de una solución de metiletilcetona / (opcional) dietiléter de la base libre al agregar 2 M de solución de cloruro de hidrógeno en dietiléter (3-5 eq.).

⁹ El (R)- o (S)-aminoalcohol protegido por el grupo Boc que se utilizó se elaboró de la siguiente manera: A una solución de ácido orgánico (1 eq.), protegido por el grupo Boc, en tetrahidrofurano (50 ml/mmol) que se enfrió a 0° C se añadió por gotas el complejo boramina-tetrahidrofurano (1,5 eq., 1 M de solución en tetrahidrofurano) y luego se agitó la mezcla 3 horas a temperatura ambiente. A la mezcla enfriada a 0° C se agregó agua y carbonato de potasio y se agitó durante 30 minutos. Luego se extrajo la fase acuosa con dietiléter (3 x) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio (1 x); luego se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El producto bruto se depuró mediante cromatografía por columnas (gel de sílice). [consulte también: Timothy J. Wilkinson *et al*; Org. Lett.; **2000**; 155 - 158]

¹⁰ El cloruro de 4-metoxi-2,6-dimetilbenzol-1-sulfonilo se elaboró de la siguiente manera: A una solución de 3,5-Dimethylanisol (1 eq.) en diclorometano (25 ml/mmol) que se había enfriado a 0° C se agregó lentamente y por gotas ácido clorosulfónico (5 eq.) en diclorometano (25 ml/mmol) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante otros 10 minutos y luego se agregó lentamente por gotas a agua helada y se agitó hasta que se derritiera el hielo del agua. Las fases se separaron y se extrajo la fase acuosa con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio, luego se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El producto bruto se utilizó sin otro tipo de depuración en la siguiente fase de síntesis.

Transformación del ácido 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acético (Componente ácido S27) con aminas (R⁵R⁶NH):

**Ejemplo 201:****2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(piridin-4-il)piperidin-1-il)etanona**

5

A una solución del componente ácido S27 (1 eq.) in diclorometano (5 ml/mmol) se agregó a 0° C diisopropiletilamina (2,5 eq.), seguido de N-hidroxibenzotriazol (HOBt) (1 eq.) y clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI) (1,5 eq.). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 15 minutos a 25° C. Posteriormente, se enfrió a 0° C y se le agregó 4-(piperidin-4-il)piridina (1,2 eq.). La mezcla se agitó durante 16 horas a 25° C hasta su completa transformación. Se diluyó con diclorometano (30 ml) y se extrajo con una solución saturada de cloruro de amonio, cloruro de sodio, bicarbonato de sodio y con otra solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El producto bruto se depuró mediante cromatografía por columnas (2% de metanol en diclorometano).

Rendimiento: 40 % MS, *m/z* 516,2 (MH⁺)

Los compuestos de los ejemplos que se enumeran en la siguiente tabla se prepararon a partir de los reactivos correspondientes en conformidad con el procedimiento descrito en el Ejemplo 201.

El ácido 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acético (componente ácido S27) se sintetizó de manera análoga al procedimiento descrito en los Ejemplos 202 y 210 para elaborar el ácido orgánico correspondiente a partir del aminoalcohol respectivo, mediante el cual se preparó el cloruro de 4-metoxi-2,6-dimetilbenzol-1-sulfonilo en forma similar al procedimiento expuesto en el Ejemplo 167 (con la excepción de que se utilizaron 2 equivalentes de ácido clorosulfónico).

Ejemplo N°	Amina (R ^S R ⁶ NH)	Rendimient o (%)	MS, (MH+) m/z
200	6-Fluoro-2-(piperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina	50	588,2
211*	2-(Piperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]piracina	11	559,3
217	3-(Piperidin-4-il)piridina	50	516,2

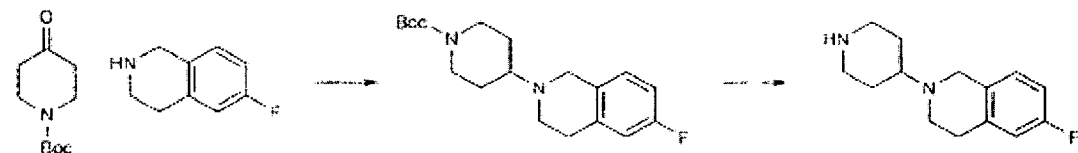
* La reacción se realizó en N,N-dimetilformamida en lugar de diclorometano.

Preparación de las aminas:

5

6-Fluoro-2-(piperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

(sustancia utilizada en la síntesis del compuesto del ejemplo 200)



10 Fase (i): A una solución de carboxilato tertbutilico 4-oxopiperidin-1 (3,12 mmol) y 6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (2,6 mmol) en metanol (15 ml) se añadió una cantidad catalítica de ácido acético en atmósfera de nitrógeno a 25° C, seguido de cianoborohidruro de sodio (2,5 eq). La solución resultante se agitó 16 horas a esta misma temperatura hasta que se transformara completamente (control DC). A la mezcla de reacción se le agregó hielo y luego se concentró al vacío. El residuo se

15 maceró en diclorometano (100 ml) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto obtenido de este proceso se utilizó directamente en la siguiente fase de síntesis.

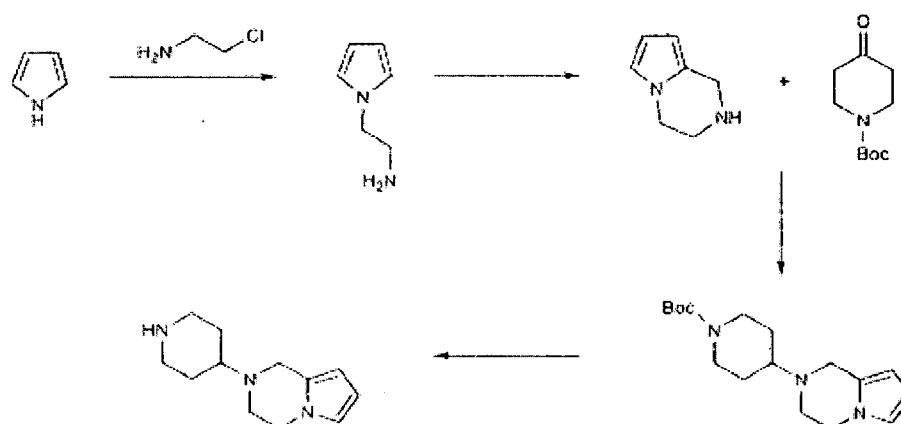
Rendimiento: 50 %

20 Fase (ii): A una solución de carboxilato tertbutilico 4-(6-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)piperidin-1 (1 eq.) en diclorometano (10 ml/mmol) se añadió ácido trifluoroacético (13 eq.) a 0° C y, luego, la mezcla de reacción se agitó 2 horas a 25° C. El disolvente se eliminó y el producto bruto se secó al vacío. La amina obtenida de este proceso se transformó después sin depurar.

25

2-(Piperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]piracina

(sustancia utilizada en la síntesis del compuesto del ejemplo 211)



5 Fase (i): A una solución de 1H-pirrol (4 g, 0,06 mol) en acetonitrilo (33 ml) se añadió hidróxido de sodio (9,4g, 0,23 mol; en polvo) y sulfato hidrogenado de tetrabutilamonio (0,8 g, 2,36 mmol). La mezcla se agitó 30 minutos a 25° C y luego se agregó clorhidrato de 2-cloroetilamina (8,2 g, 0,07 mol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 horas, se filtró la sustancia sólida y el filtrado se concentró al vacío. El producto bruto se depuró mediante destilación al vacío. Rendimiento: 30 %

10 Fase (ii): A una solución de 1-(2-aminoetil)pirrol (9 mmol) y a una solución de formaldehído acuoso al 37% (9 mmol) en etanol (20 ml) se les agregó ácido trifluoroacético (0,5 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó 15 minutos a 50° C. Luego se enfrió a 25° C y se agitó otras 4 horas a esta temperatura. El diluyente se eliminó al vacío y el residuo se maceró en etilacetato y se ajustó a un pH alcalino con una solución acuosa de carbonato de sodio. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto bruto se utilizó sin otro tipo de depuración en la siguiente fase de síntesis.

Rendimiento: 40 %

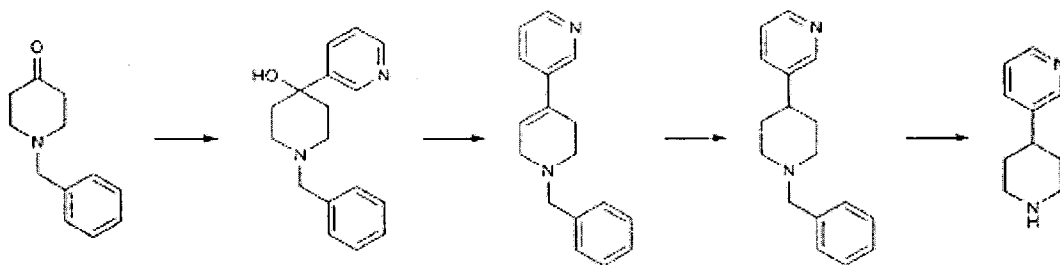
20 Fase (iii): A una solución de éster terbutílico de ácido 4-oxopiperidin-1-orgánico (4,68 mmol) y 1,2,3,4-tetrahidro-pirrol[1,2-a]piracina (3,9 mmol) en metanol (15 ml) se añadió una cantidad catalítica de ácido acético en atmósfera de nitrógeno a 25° C, seguido de cianoborohidruro de sodio (2,5 eq). La solución resultante se agitó 16 horas a esta misma temperatura hasta que se transformara completamente (control DC). A la mezcla de reacción se le agregó hielo y luego se concentró al vacío. El residuo se maceró en diclorometano (100 ml) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto obtenido de este proceso se utilizó directamente en la siguiente fase de síntesis.

Rendimiento: 40 %

- Fase (iv): Una solución de carboxilato tertbutilico 4-(6-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)piperidin-1 (1,8 mmol) y cloruro de hidrógeno en etilacetato (30 ml, solución saturada) se agitó 2 horas a temperatura ambiente hasta que se transformara completamente (control DC). El disolvente se eliminó y el producto bruto se secó al vacío. La amina obtenida de este proceso se utilizó sin otro tipo de depuración en la siguiente fase de síntesis.

3-(Piperidin-4-il)piridina

- 10 (sustancia utilizada en la síntesis del compuesto del ejemplo 217)



- Fase (i): A una solución de 3-bromopiridina (1 eq.) en tetrahidrofurano anhidro (250 ml) se agregó por gotas n-butil-litio (2 eq.) a -78°C durante 2 horas. Acto seguido, la mezcla de reacción se agitó 1 hora a una temperatura de -78°C . A esta solución se añadió lentamente por gotas N-bencil-piperidona (3 g, en 50 ml de tetrahidrofurano) a -78°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó 1 hora a -78°C . La reacción se realizó mediante cromatografía de capa fina. Luego de su completa transformación, se mezcló con agua y se extrajo con etilacetato (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se depuró mediante cromatografía por columnas (4 % de metanol en diclorometano).

Rendimiento: 20 %

- Fase (ii): A una solución de 1-bencil-4-(piridin-3-il)piperidin-4-ol (1 g) en metanol se agregó por gotas ácido sulfúrico al 80% a una temperatura de 0°C . La mezcla de reacción se agitó 4 horas a 90°C . La reacción se realizó mediante cromatografía de capa fina. Luego de su completa transformación, se eliminó el metanol sobrante y luego se ajustó la mezcla a pH 14 al añadir una solución de hidróxido de sodio y se extrajo con diclorometano (4 x 100 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto obtenido de este proceso se utilizó directamente en la siguiente fase de síntesis.

Rendimiento: cuantitativo

Fase (iii): A una solución de 3-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)piridina (950 mg) en metanol (10 ml) se añadió un 10% de Pd/C (600 mg) con argón y la mezcla resultante se agitó 16 horas a 23° C en una atmósfera de hidrógeno. La reacción se realizó de acuerdo con la analítica LC-MS; la mezcla se filtró sobre Celite hasta que se transformara completamente y se lavó con metanol. El filtrado se concentró al vacío y el producto bruto se utilizó directamente en la siguiente fase de síntesis.

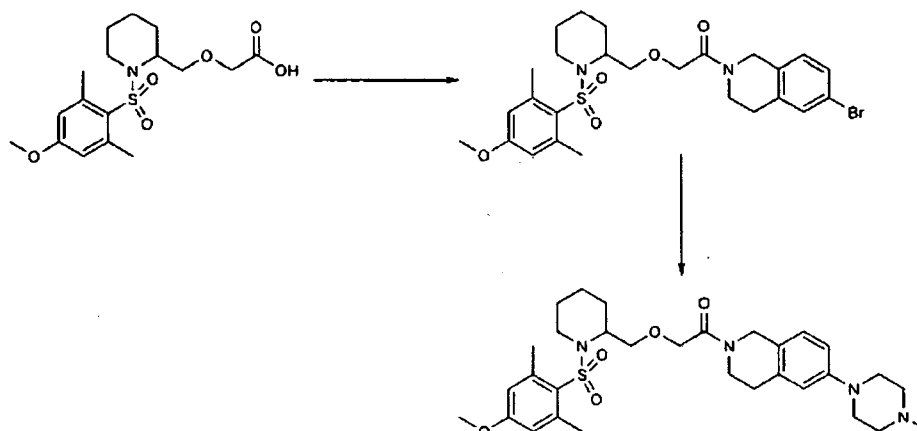
Rendimiento: cuantitativo

Fase (iv): A una solución de 3-(1-benilpiperidin-4-il)piridina (650 mg) en metanol (10 ml) se añadió Pd(OH)₂ (600 mg) con argón, seguido de una cantidad catalítica de ácido acético. La mezcla resultante se agitó 16 horas a una temperatura de 23° C en una atmósfera de hidrógeno. La reacción se realizó de acuerdo con la analítica LC-MS; la mezcla se filtró sobre Celite hasta que se transformara completamente y se lavó con metanol. El filtrado se concentró al vacío y el producto bruto se utilizó directamente en la siguiente fase de síntesis.

Rendimiento: cuantitativo

Ejemplo 215:

2-((1-(4-Metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(6-(4-metilpiperacina-1-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etanona



Fase (i): Para una solución del elemento ácido S27 (1,5 g) en diclorometano (5 ml/rnmol) se agregó a 0°C diisopropiletilamina (2,5 eq.), seguido de N-hidroxibenzotriazol (HOBt) (1 eq.) y clorhidrato N-etil-N'-(3-dimetilamino propil) carbodiimida (EDCI) (1.5 eq.). La mezcla de la reacción resultante se agitó durante 15 min a 23°C. Posteriormente, se enfrió a 0°C y se agregaron gotas de 6-Bromo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (1.2 eq, disuelto en diclorometano). La mezcla de la reacción se agitó durante 16 horas a 25°C hasta la conversión completa. Se diluyó con diclorometano (100 ml) y se extrajo con una solución saturada de cloruro de amonio, una solución saturada de cloruro de sodio, una solución saturada de bicarbonato de sodio y nuevamente con una solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se deshidrató (Na₂SO₄) y se secó en vacío. La materia prima se purificó mediante una cromatografía en columnas (5% etilacetato en diclorometano). Rendimiento: 80%

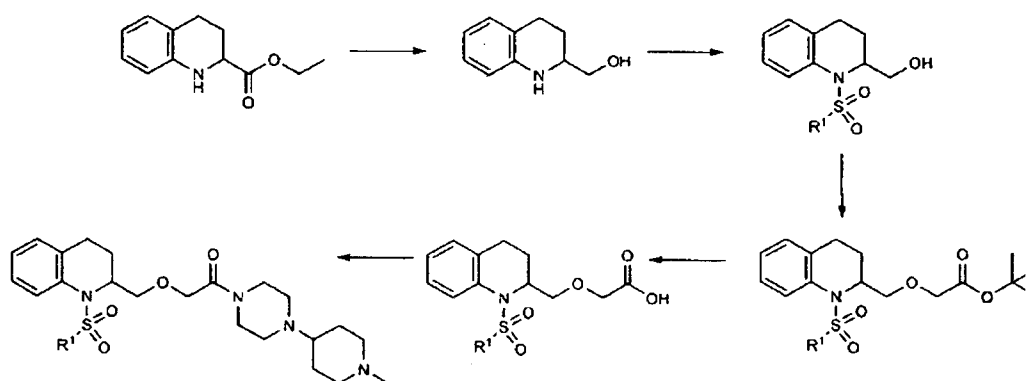
Fase (ii): Para una solución de N-metil piperacina (3,6 mmol) y 1-(6-bromo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metil)etanona (3 mmol) en dioxano (20 ml) se agrega carbonato de cesio (2,5 eq.) y la solución resultante se desgasifica 30 min con argón. Posteriormente, se agrega Xantphos (2 mmol), seguido de paladio tris(dibenzilidenacetona)dipaladio (0,15 mmol) en argón y la mezcla se calienta durante 16 horas a 120°C. El proceso de la reacción se observó mediante una cromatografía en capa delgada. La mezcla de la reacción se filtró y lavó con etilacetato y el filtrado se secó en vacío. La materia prima se absorbe en diclorometano y

se lava con agua y una solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se deshidrató (Na_2SO_4), se filtró y se secó en vacío. El producto se purificó a través de una cromatografía de columnas (4% metanol en diclorometano). Rendimiento: 10%

MS, m/z 585,3 (MH^+)

5

Producción de derivados sustituidos de ácido acético 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-il)metoxi):



Ejemplo 202:

2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanona

Fase (i): Éster etílico 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ácido carboxílico (25 mmol) en tetrahydrofurano (5 ml/mol) se agrega a 0°C a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (2 eq.) en tetrahydrofurano (50 ml). La mezcla de la reacción se agita 1 hora a 25°C y luego, se calienta bajo reflujo durante 4 horas. El proceso de la reacción se observó mediante una cromatografía en capa delgada. Para obtener la mezcla de la reacción se agrega una solución saturada de sulfato de sodio y posteriormente, la mezcla se filtra con Celite y se lava con etilacetato. El filtrado se secó en vacío y la materia prima se depuró mediante una cromatografía en columnas (3:7 etilacetato/hexano).

Rendimiento: 50%

Fase (ii): Para obtener una solución (1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)-metanol (0,67 mmol) en diclorometano (5 ml) se agregó piridina (5 eq.) a 0°C , seguido de una cantidad catalítica de dimetilaminopiridina (0,01 eq.). A continuación, se agregó cloruro de 4-metoxi-2,6-dimetil-benzolsulfonil (1,2 eq.) en diclorometano (2 ml). La mezcla de la reacción se agitó hasta la completa conversión (control DC) 1 hora a 25°C ,

posteriormente, se diluyó con diclorometano (50 ml) y se lavó con una solución saturada de sulfato de cobre (4x15 ml) y una solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se deshidrató (Na_2SO_4), se filtró y se secó en vacío. La materia prima se purificó mediante una cromatografía en columnas (5% etilacetato en diclorometano).

- 5 *[4-metoxi-2,6-dimetilbenzol-1-sulfonilcloruro se produce de manera análoga al que se produce para el procedimiento descrito en el ejemplo 167 (con la salvedad de que se emplean 2 eq. de ácido clorosulfónico).]* Rendimiento: 75%

Fase (iii): Para obtener una solución fría (1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il)metanol (0,47 mmol) en tolueno (3 ml) se agregó cloruro de tetrabutilamonio (0,33 eq.) y una solución de hidróxido de sodio al 35 (3 ml) a 0°C. Para
10 obtener esta mezcla fría de la reacción se agregaron gotas de bromoacetato de tert-butilo (1,5 eq.) a 0°C. Luego se agitó la mezcla hasta su conversión completa (control DC) durante 90 min a 25°C. La mezcla se extrajo con acetilacetato (50 ml) y la fase orgánica se lavó con agua hasta que se obtuvo un pH neutro. Posteriormente, se extrajo con una
15 solución saturada de cloruro de sodio, la fase orgánica se deshidrató (Na_2SO_4) y se secó en vacío. La materia prima se purificó mediante una cromatografía en columnas (20% etilacetato en hexano). Rendimiento: 66%

Fase (iv): Para obtener una solución de tert-butilo2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il)metoxi)acetato (1 eq.) en diclorometano (10 ml/mmol) se
20 agregó ácido trifluoroacético a 0°C y la mezcla se agitó 2 hora a 25°C. Luego, la mezcla de la reacción se secó en vacío y la materia prima sin mayor depuración se utilizó en las siguientes fases de síntesis.

Fase (v): Para una solución de ácido 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il)metoxi)acético (1 eq.) en diclorometano (5 ml/mmol) se agregó
25 diisopropiletilamina (2,5 eq.) a 0°C, seguido de N-hidroxibenzotriazol (HOBt) (1 eq.) y clorhidrato N-etil-N'-(3-dimetilamino propil) carbodiimida (EDCI) (1,5 eq.). La mezcla de la reacción resultante se agitó durante 15 min a 25°C. A continuación, se enfrió a 0°C y se agregó 1-(1-metilpiperidin-4-il)piperacina (1,2 eq.). La mezcla de la reacción se agitó durante 16 hora a 25°C hasta la conversión completa. Se diluyó con diclorometano (30 ml)
30 y se extrajo con una solución saturada de cloruro de amonio, una solución saturada de cloruro de sodio, una solución saturada de bicarbonato de sodio y nuevamente, con una solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se deshidrató (Na_2SO_4) y se secó en vacío. La materia prima se depuró mediante una cromatografía en columnas (2% metanol en diclorometano). Rendimiento: 60%

35 MS, m/z 585,3 (MH^+)

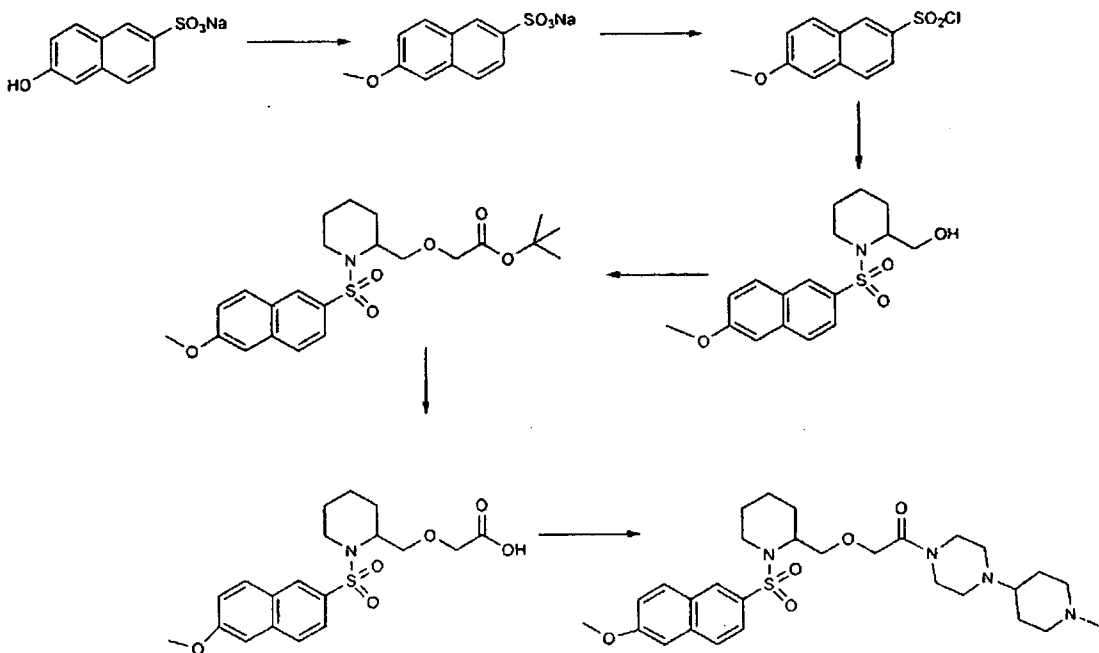
Los enlaces de ejemplo enumerados en la tabla siguiente se obtuvieron a partir de los correspondientes cloruros de sulfonilo en estrecha relación con el procedimiento descrito para el ejemplo 202 (Fase (v)).

N° de ejemplo	Cloruro de sulfonilo (R ¹ SO ₂ Cl)	Rendimiento (%) (en las 5 fases)	MS, m/z (MH ⁺)
203	Cloruro de naftalen-2-sulfonilo	18	577,2
204	Cloruro de 4-metoxibenzol-1-sulfonilo	10	557,2

5

Ejemplo 210:

10 2-((1-(6-metoxinaftalen-2-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanona



15

Fase (i): Para obtener una solución de sodio 6-hidroxinaftalen-2-sulfonato (9 mmol) en agua (20 ml) se agregó hidróxido de sodio (0,7 g). Para esta solución se agregó dimetilsulfato (1,1 eq.) durante 1 hora a 50-55°C, seguido de cloruro de sodio (3,3 g). Los sólidos se separaron por filtrado y se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio y tolueno. La materia prima se deshidrató posteriormente. Rendimiento: 75%

Fase (ii): Para una solución de sodio 6-metoxinaftalen-2-sulfonato (2 mmol) en N,N-dimetilformamida deshidratada (1 ml) se agregó cloruro de tionilo (0,25 ml) en nitrógeno a 0°C. La mezcla de la reacción se agitó durante 3 horas a 0°C y luego, se mezcló con agua congelada (20 ml). Los sólidos se separaron por filtrado y se lavaron con agua fría. Luego los sólidos se incorporaron en diclorometano (25 ml), se deshidrataron (Na_2SO_4) y se secaron en vacío. Rendimiento: 75%

Fase (ii): Para obtener una solución fría de piperidin-2-ilmetanol (1,5 mmol) en diclorometano (10 ml) se agregó trietilamina (2,5 eq.). Luego se agregó por gotas una solución de 6-metoxinaftalen-2-cloruro de sulfonilo (1,5 mmol) en diclorometano (5 ml) y se agitó la mezcla hasta su conversión completa (control DC) durante 90 min a 25°C. La mezcla de la reacción se mezcló con diclorometano (100 ml) y se extrajo con agua. La fase orgánica se deshidrató (Na_2SO_4) y se secó en vacío. La materia prima se purificó mediante una cromatografía en columnas (5% metanol en diclorometano). Rendimiento: 50%

Fase (iv): Para obtener una solución fría de (1-(6-metoxinaftalen-2-ilsulfonil)piperidin-2-il)metanol (0,75 mmol) en tolueno (4,5 ml) se agregó cloruro de tetrabutilamonio (0,33 eq.) y una solución de hidróxido de sodio al 35 (4,5 ml) a 0°C. Para obtener esta mezcla fría de la reacción se agregaron gotas de bromoacetato de tert-butilo (1,5 eq.) a 0°C. Luego se agitó la mezcla hasta su conversión completa (control DC) durante 90 min a 25°C. La mezcla se extrajo con acetilacetato (100 ml) y la fase orgánica se lavó con agua hasta que se obtuvo un pH neutro. Posteriormente, se extrajo con una solución saturada de cloruro de sodio, la fase orgánica se deshidrató (Na_2SO_4) y se secó en vacío. La materia prima se purificó mediante una cromatografía en columnas (50% etilacetato en hexano). Rendimiento: 90%

Fase (v): Para obtener una solución de tert-butilo 2-((1-(6-metoxinaftalen-2-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetato (1 eq.) en diclorometano (10 ml/mmol) se agregó ácido trifluoroacético a 0°C y la mezcla se agitó durante 2 hora a 25°C. Luego, la mezcla de la reacción se secó en vacío y la materia prima sin mayor depuración se utilizó en las siguientes fases de síntesis.

Fase (vi): Para una solución de 2-((1-(6-metoxinaftalen-2-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi) ácido acético (1 eq.) en diclorometano (5 ml/mmol) se agregó diisopropiletilamina (2,5 eq.) a 0°C, seguido de N-hidroxibenzotriazol (HOBt) (1 eq.) y clorhidrato N-etil-N'-(3-dimetilamino propil) carbodiimida (EDCI) (1,5 eq.). La mezcla de la reacción resultante se agitó por 15 min a 25°C. A continuación, se enfrió a 0°C y se agregó 1-(1-metilpiperidin-4-il)piperacina (1,2 eq.). La mezcla de la reacción se agitó durante 16 hora a 25°C hasta la

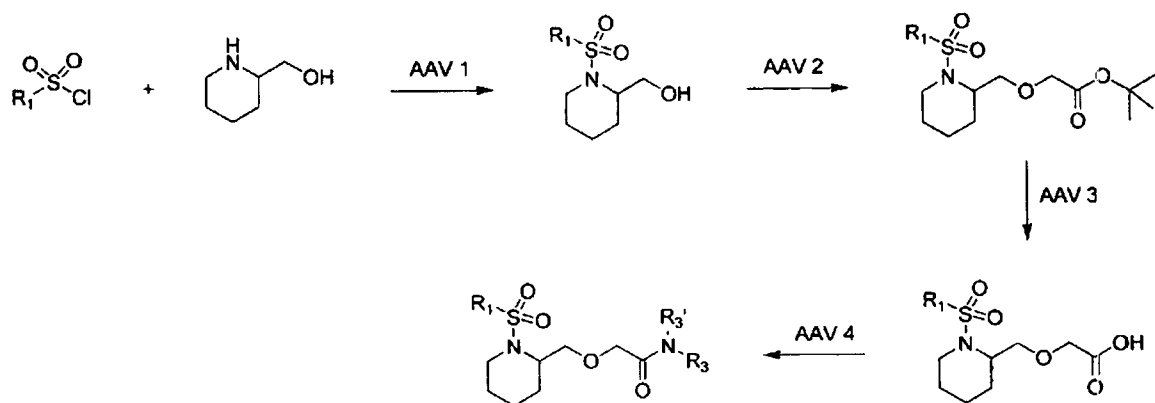
conversión completa. Se diluyó con diclorometano (100 ml) y se extrajo con una solución saturada de cloruro de amonio, una solución saturada de cloruro de sodio, una solución saturada de bicarbonato de sodio y nuevamente, con una solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se deshidrató (Na_2SO_4) y se secó en vacío. La materia prima se purificó mediante una cromatografía en columnas (2% metanol en diclorometano).

Rendimiento: 50%

MS, m/z 559,3 (MhT)

10 Ejemplos 121-126 y 148 -150:

Esquema de la reacción:



15

Elemento ácido (I)

AAV 1: Sulfonilación

5 equivalentes del aminoalcohol correspondiente se disuelven en diclorometano (aprox. 1,5 ml/mmol) y se mezclan con el correspondiente cloruro de sulfonilo (1 equivalente) disuelto en diclorometano (aprox. 1,5 ml/mmol) a temperatura ambiente. Después de la conversión total del cloruro de sulfonilo (control DC) se lava la fórmula 3x con HCl al 5%. La fase orgánica se deshidrata con sulfato de sodio y se seca en vacío hasta su deshidratación.

25

AAV 2: Eterización

El alcohol correspondiente (1 equivalente) se disuelve en THF (aprox. 5,5 ml/mmol), se enfría a a 0°C y se mezcla parcialmente con hidruro de sodio (1,2 equivalente). La mezcla

de la reacción se agita durante 15 min. a 0°C antes de agregarle tert-butilbromoacetato (2,5 equivalente). La mezcla de la reacción se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. Para su depuración la fórmula se enfría bruscamente con una solución saturada de cloruro de amonio, se extrae la fase acuosa 2x con etilacetato y las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución saturada de bicarbonato de sodio y una solución saturada de cloruro de sodio.

La fase orgánica se deshidrata mediante sulfato de sodio y se seca en vacío hasta su deshidratación.

10 AAV 3: Descomposición del éster tertbutílico

El correspondiente éster terbutílico se disuelve en diclorometano (aprox. 15 ml/mmol) y se mezcla con ácido trifluoroacético (aprox. 3,25 ml/mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente hasta la conversión completa del éster terbutílico (control DC) y, posteriormente, se seca en vacío hasta su deshidratación.

15 El resto se mezcla después 3x con tolueno y se seca hasta su deshidratación.

AAV 4: Acoplamiento de aminoácidos

El correspondiente ácido carboxílico (1 equivalente) se disuelve en diclorometano (aprox. 8 ml/mmol), se mezcla con 1,1'-carbonildiimidazol (aprox. 1,05 equivalente) y se agita 1 hora a temperatura ambiente. A continuación, se agrega el aminoácido correspondiente (1 equivalente) disuelto en diclorometano (aprox. 8 ml/mmol) y la mezcla de la reacción se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. Para la depuración la fórmula se lava 3x con una solución saturada de cloruro de amonio y 3x con una solución saturada de bicarbonato de sodio, la fase orgánica se deshidrata con sulfato de sodio y, luego, se seca en vacío hasta su deshidratación.

Elementos del ácido (I) (AAV 1 - AAV 3):

30 **(Ia) Ácido 2-((1-(4-bromofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acético**

Según AAV 1 el cloruro de 4-bromobenzol-1-sulfonil (58,7 mmol) se combina con 2-(hidroximetil)-piperidina a un rendimiento de 77% y se convierte en (1-(4-bromofenilsulfonil)piperidin-2-il)metanol. Éste, según AAV2, sigue la transformación, pues el acetato tert-butílico 2-((1-(4-bromofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi) se obtuvo en un rendimiento de 38% (17,3 mmol). La descomposición final del éster tertbutílico, según

AAV 3, se convierte sin pérdidas en ácido 2-((1-(4-bromofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acético.

5 **(Ib) Ácido 2-((1-(3-bromofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acético**

Según AAV 1, el cloruro de 3-bromobenzol-1-sulfonil (58,7 mmol) se combina con 2-(hidroximetil)-piperidina a un rendimiento de 80% y se convierte en (1-(4-bromofenilsulfonil)piperidin-2-il)metanol. Éste, según AAV2, sigue la transformación, pues el acetato tertbutilico 2-((1-(3-bromofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi) se obtuvo en un
10 rendimiento de 31% (14,9 mmol). La descomposición final del éster tertbutilico, según AAV 3, se traduce sin pérdidas en ácido acético 2-((1-(3-bromofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi).

(Ic) (1-(4-bromo-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metanol

15 4-bromo-2,6-dimetilbenzol-1-cloruro de sulfonilo: Para obtener una mezcla enfriada a -5°C de 200 ml de HBr al 48% y 50 g de 3,5-dimetilanilina se agrega una solución de 42 g de nitrito de sodio en 150 ml de agua. La mezcla de la reacción se agita durante 1 hora a entre -5°C y 0°C. A continuación, esta mezcla de la reacción se agrega lentamente a una mezcla calentada a 80°C de 88,3 g de bromuro de cobre (I) y 150 ml de HBr al 48%. La
20 mezcla de la reacción se agita durante 2 horas a 80°C y se observa a través del control DC (sílice; hexano). Al término de la reacción se obtiene el producto mediante destilación por arrastre de vapor y se depura mediante una cromatografía en columna (sílice; hexano). De esta manera, se obtuvo 1-bromo-3,5-dimetilbenzol en un rendimiento de 60% (30g).

25 El bromuro obtenido de esta manera, disuelto en 150 ml de diclorometano, se agrega gota a gota dentro de 20 minutos a 0°C a 90 ml de ácido clorosulfónico. Cuando se termina de agregar se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controla mediante DC (hexano). Al término de la reacción la mezcla de la reacción se vierte en hielo y se extrae 3x con diclorometano (200 ml cada vez). Las fases combinadas
30 se deshidratan con Na₂SO₄, se concentran en vacío y se depuran mediante una cromatografía en columna (sílice; hexano). El cloruro de 4-bromo-2,6-dimetilbenzol-1-sulfonil se obtuvo en un rendimiento de 65% (29,8 g).

(1-(4-bromo-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metanol: Para obtener una solución de (1-
35 (4-bromo-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metanol (22,5 g) en diclorometano (290 ml)

se agrega carbonato de potasio y la mezcla se enfría a 0°C. Una suspensión de clorhidrato de piperidin-2-ilmetanol (39 g, disponible en el comercio, CAS No.: 3433372) en diclorometano (300 ml) se agregó dentro de 45 minutos a 0°C a la suspensión de cloruro de sulfonilo. Cuando se termina de agregar la mezcla de la reacción se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se observa a través de una cromatografía en capa delgada (sílice; 10% EtOAc/heptano). Al término de la reacción se filtró, se lavó con agua y se deshidrató con Na₂SO₄. El disolvente se remueve en vacío y la materia prima se depura mediante una cromatografía en columnas (sílice; 10% EtOAc/hexano). (1-(4-bromo-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metanol se obtiene en un rendimiento de 61,2% (30 g).

Acetato tertbutilico 2-((1-(4-bromo-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi): Para obtener una solución de 18 g (1-(4-bromo-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metanol en 180 ml de tolueno se agregó una solución de 180 ml de hidróxido de sodio y 180 ml de bromacetato tertbutilico y se agitó durante 10 minutos. Luego, se agregaron 1,815 g de hidrogensulfato de amonio tetra-n-butílico y se agitó durante 45 minutos a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se observa mediante una cromatografía en capa delgada (20% EtOAc/hexano). Al término de la reacción se agregaron 400 ml de etilacetato y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con una solución de cloruro de sodio, se deshidrató con sulfato de sodio y se concentró en vacío. La materia prima se depuró mediante una cromatografía en columna (sílice; 5% EtOAc/hexano). Se obtuvo acetato tertbutilico 2-((1-(4-bromo-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi) en un rendimiento de 78,2% (18 g).

La descomposición del éster tertbutilico de 40g 2-((1-(4-bromo-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetato según AAV 3 se convirtió en ácido 2-((1-(4-bromo-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi) acético en un rendimiento de 76% .

Ejemplo N° 121:

2-((1-(3-bromofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacina-1-il)etanona

El componente ácido (**1b**) (6,4 mmol) se convirtió según AAV4 con 1-(1-metil-4-piperidinil)piperacina. El producto deseado se obtuvo en un rendimiento de 57%. HPLC-MS, m/z 557,2 (MH⁺)

Ejemplo N° 122:

2-((1-(3-bromofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(piridin-4-il)piperacin-1-il)etanona

- 5 El componente ácido (**Ib**) (4 mmol) se convirtió según AAV4 con 1-(4-piridil)piperacina. El producto deseado se obtuvo en un rendimiento de 97%. HPLC-MS, m/z 537,1 (MH⁺)

Ejemplo N° 123:

2-((1-(4-bromofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanona

10

El componente ácido (**Ib**) (7,6 mmol) se convirtió según AAV4 con 1-(1-metil-4-piperidinil)piperacina. El producto deseado se obtuvo en un rendimiento de 73%. HPLC-MS, m/z 557,2 (MH⁺)

Ejemplo N° 124:

2-((1-(3-bromofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)piperidin-1-il)etanona

15

El componente ácido (**Ib**) (5 mmol) se convirtió según AAV4 con 4-(2-pirrolidinoetil)piperidina. El producto deseado se obtuvo en un rendimiento de 69%. HPLC-MS, m/z 556,2 (MH⁺)

20

Ejemplo N° 125:

2-((1-(4-bromofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)piperidin-1-il)etanona

25

El componente ácido (**Ia**) (7,6 mmol) se convirtió según AAV4 con 4-(2-pirrolidinoetil)piperidina. El producto deseado se obtuvo en un rendimiento de 71%. HPLC-MS, m/z 556,2 (MH⁺)

Ejemplo N° 126:

2-((1-(4-bromofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(piridin-4-il)piperacin-1-il)etanona

30

El componente ácido (**Ia**) (5 mmol) se convirtió según AAV4 con 1-(4-piridil)piperacina. El producto deseado se obtuvo en un rendimiento de 70%. HPLC-MS, m/z 537,1 (MH⁺)

Ejemplo N° 148:

2-((1-(4-bromo-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanona

- 5 El componente ácido (**lc**) (7,1 mmol) se convirtió según AAV4 con 1-(1-metil-4-piperidinil)piperacina. El producto deseado se obtuvo en un rendimiento de 70%. HPLC-MS, m/z 585,1 (MH⁺)

Ejemplo N° 149:

- 10 **2-((1-(4-bromo-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)piperidin-1-il)etanona**

El componente ácido (**lc**) (7,1 mmol) se convirtió según AAV4 con 4-(2-pirrolidinoetil)piperidina. El producto deseado se obtuvo en un rendimiento de 70%. HPLC-MS, m/z 584,0 (MH⁺)

Ejemplo N° 150:

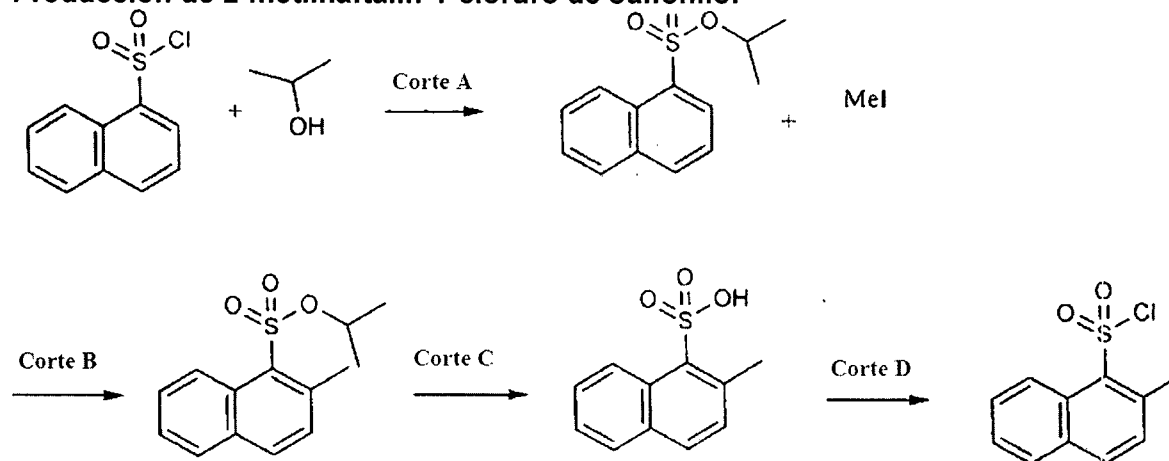
2-((1-(4-bromo-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(piridin-4-il)piperacin-1-il)etanona

El componente ácido (**lc**) (7,1 mmol) se convirtió según AAV4 con 1-(4-piridil)piperacina.

- 20 El producto deseado se obtuvo en un rendimiento de 79%. HPLC-MS, m/z 565,0 (MH⁺)

Producción de cloruro de sulfonilo:

25

Producción de 2-metilnaftalin-1-cloruro de sulfonilo:

Paso A:

Para obtener una mezcla de 2-propanol (7,3 ml) y piridina (25 ml) se agregó a -5°C 1-naftil sulfonil cloruro (21.5 g) disponible en el mercado en porciones. La mezcla de la reacción se agitó a 0°C durante 15 horas. Para su depuración se mezcló a esta temperatura con DCM (75 ml) y 1 M HCl (75 ml) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con DCM (3x75 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con 1 M HCl (2 x 50 ml) y con una solución saturada de NaCl (50 ml). Después de secar con MgSO₄ se secó completamente y se obtiene el producto deseado en la pureza necesaria. 22,8 g, 96%.

Paso B:

El compuesto del título del Paso A (18,6 g) se disolvió en THF (190 ml) y la mezcla se enfrió a -78°C en una atmósfera de gas protector. Luego se agregó 1,6 M de n-buLi en n-hexano (51 ml) con lentitud para que la temperatura no subiera de -70°C. La mezcla de la reacción se agitó a -70°C durante 2 horas y a continuación, se mezcló con MeI (9.7 ml). Se deja calentar la mezcla de la reacción a 0°C y se agita durante 3 horas a esta temperatura. Para el tratamiento final, se mezcla a esta temperatura con NH₄Cl saturado (80 ml) y luego, se diluye con EtOAc (500 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 120 ml); las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml) y con una solución saturada de NaCl (50 ml). Después de la deshidratación con MgSO₄ se secó completamente y los residuos se depuraron mediante una cromatografía en columnas en gel de sílice (hexano/EtOAc). Se obtiene el producto deseado. 12,4 g, 63%.

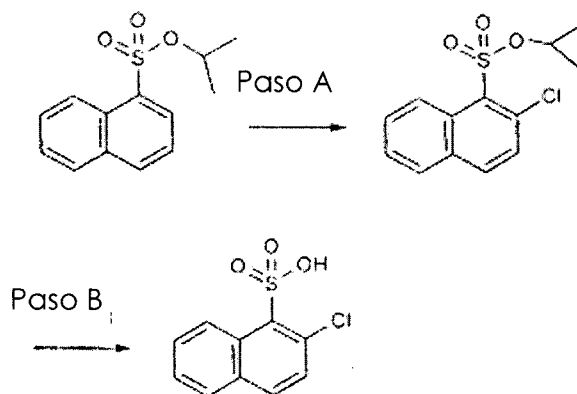
Paso C:

El compuesto del título del Paso B (0,8 g) se suspendió en 4M HCl (31 ml) y la mezcla se calentó durante 1-2 horas a 110°C. Después se enfrió durante 15 horas a temperatura ambiente, se secó completamente y los residuos se deshidrataron en alto vacío después de dos instancias de coevaporación con DCM (2 x 30 ml). El producto obtenido de esta manera se empleó sin mayor depuración en el paso siguiente. 0,47 g, 70%.

Paso D:

El compuesto del título del Paso C (0,46 g) se suspendió en tolueno (2,2 ml) y la mezcla resultante se combinó con SOCl_2 (0,75 ml) y DMF (0,010 ml). Luego se calentó durante 1 hora a 90°C hasta que se formó una solución. La solución se secó completamente y los
 5 residuos se deshidrataron en alto vacío. El producto obtenido de esta manera se empleó sin mayor depuración en el paso siguiente.

Producción de ácido 2-cloronaftalín-1-sulfónico

**Paso A:**

10

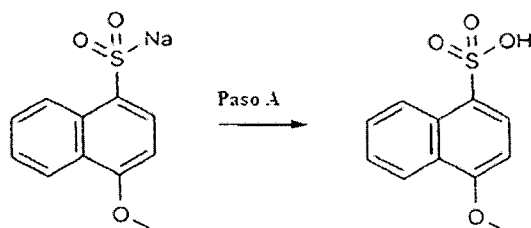
El compuesto del título de la producción de 2-metilnaftalín-1-sulfonilcloruro, Paso A (20 g), se disolvió en THF (213 ml) y la mezcla se enfrió en una atmósfera de gas protector 5 a -78°C . Luego se agregó 1,6 M de n-BuLi en n-hexano (55 ml) con lentitud para que la temperatura no subiera de -70°C . La mezcla de la reacción se agitó a -70°C durante 2
 15 horas y posteriormente, se mezcló con hexacloretano (21 g). Se deja que la mezcla de la reacción se caliente a 0°C y se agita durante 15 horas a esta temperatura. Para el tratamiento final se mezcla a esta temperatura con NH_4Cl saturado (100 ml) y luego, se diluye con EtOAc (350 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 120 ml); las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml) y con
 20 una solución saturada de NaCl (50 ml). Después de la deshidratación con MgSO_4 se secó completamente y los residuos se depuraron mediante una cromatografía en columnas en gel de sílice (hexano/EtOAc). Se obtiene el producto deseado. 19,8 g, 87%.

Paso B:

El compuesto del título del Paso A (3 g) se disolvió en EtOH (15.4 ml) y se mezcló con TFA (0.04 ml). La solución resultante se sometió a reflujo durante 5 h. Después del

enfriamiento se secó y los residuos se solubilizaron en DCM (20 ml) y se lavaron con agua (10 ml). Después de la deshidratación mediante MgSO_4 se secó completamente. El producto obtenido se empleó sin mayor depuración en el paso siguiente. 2,2 g, 87%.

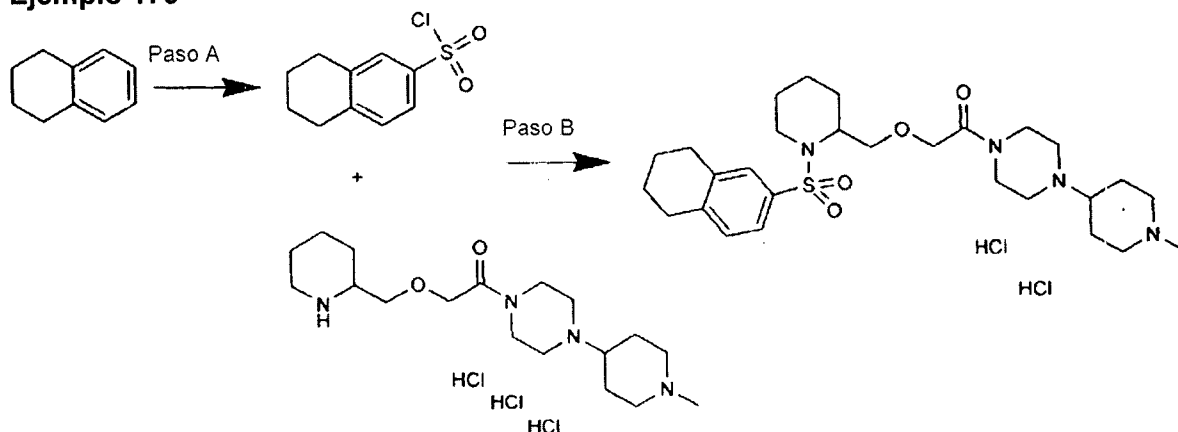
5 Producción de ácido 4-metoxinaftalín-1-sulfónico:



A una mezcla de agua (5.2 ml) y HCl (22 ml) concentrado se agregó sodio-4-metoxinaftil-1-sulfonato (2.5 g) disponible en el comercio a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo en forma reiterada con MeOH/EtOAc 1:15 (400 ml en conjunto) y las fases orgánicas combinadas con una solución saturada de NaCl (50 ml). Después de la deshidratación mediante MgSO_4 se secó completamente. El producto obtenido se empleó sin mayor depuración en el paso siguiente. 1,2 g, 52%.

En estrecha relación con el procedimiento descrito para el 2-metilnaftalín-1-cloruro de sulfonilo, con la salvedad de que se emplean los ácidos sulfónicos indicados en las tablas siguiente, se incluye a continuación el diagrama de los siguientes ejemplos.

Ácido sulfónico	Cloruro de sulfonilo

Ejemplo 179**Paso A:**

- 5 La 1,2,3,4-tetrahidronaftalina (50 ml) disponible en el comercio se vierte en cloroformo (110 ml). Agitando a entre -5 y -10°C se agrega ácido clorosulfónico (73 ml) a gotas dentro de 30 min. El enfriamiento se suspende y la solución se calienta dentro de 1h a temperatura ambiente. La solución de la reacción se pone en hielo y la fase orgánica se separa. La fase acuosa se extrae con DCM/MeOH 9: 1 (3 x150 ml) y las fases orgánicas
- 10 combinadas se lavan con agua congelada (2x 50 ml). Después de la deshidratación con MgSO_4 se secó completamente y los residuos se depuraron mediante una cromatografía en columnas en gel de sílice (hexano/EtOAc). Se obtiene el producto deseado. 8,4 g, 10%.

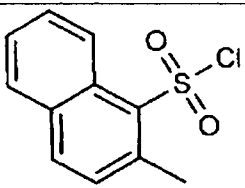
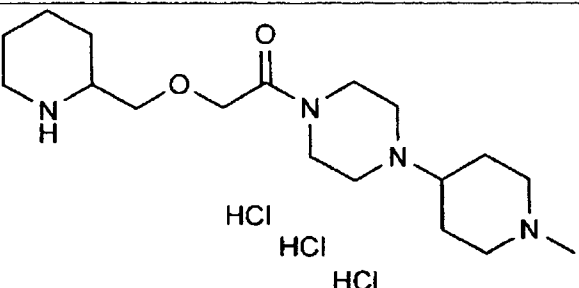
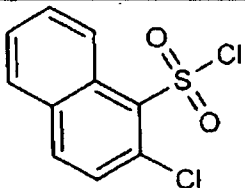
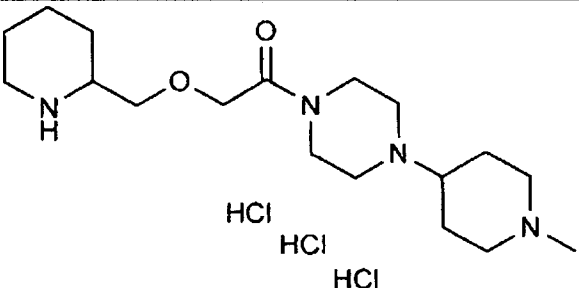
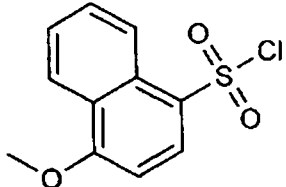
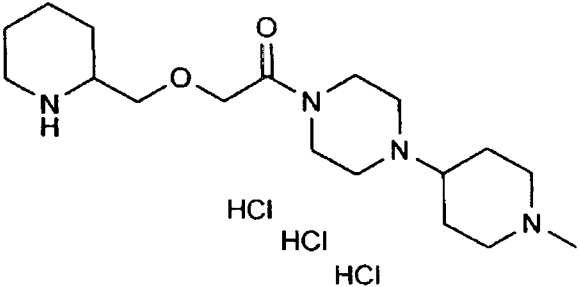
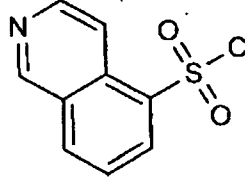
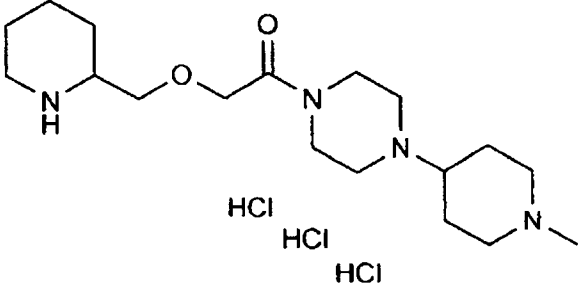
15

Paso B:

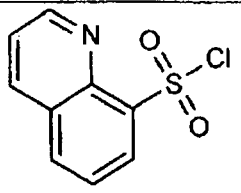
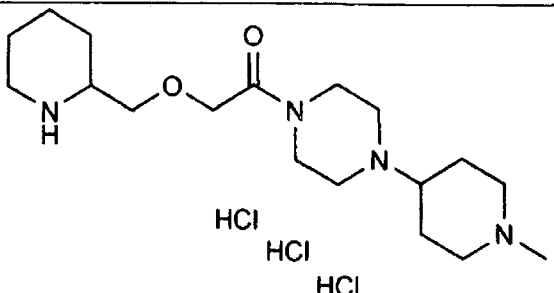
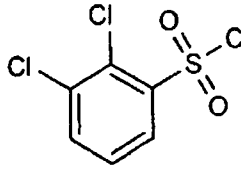
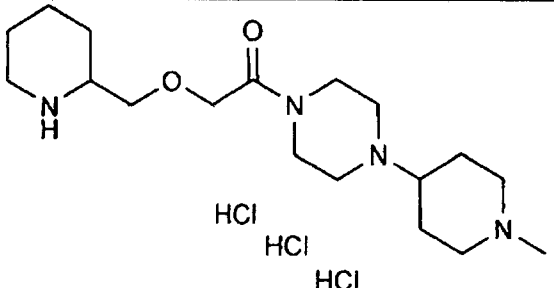
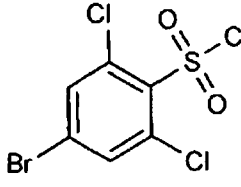
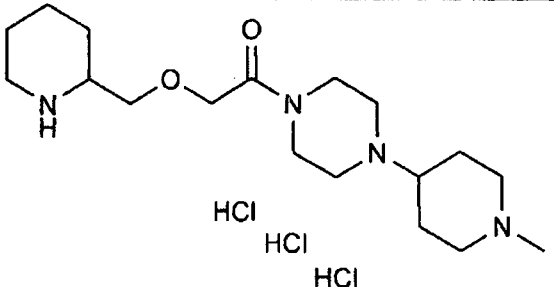
- El compuesto del título del **Ejemplo 107**, el Paso 4 (1.0 g) se puso en DCM (19 ml), se enfrió a 0°C y se agregó Et_3N (1,8 ml). Luego a esta temperatura, el compuesto del título del Paso A (0,5 g) se agrega rápidamente. Se agitó a temperatura ambiente hasta que el
- 20 control DC indique una conversión completa. Para el tratamiento final se mezcló con una solución de NH_4Cl (10 ml) y agua (10 ml) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con DCM (3x15 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml) y una solución saturada de NaCl (10 ml). Después de la deshidratación con MgSO_4 se secó completamente y los residuos se depuraron mediante una cromatografía en
- 25 columnas en gel de sílice (DCM/MeOH/ NH_3). Se obtiene 638 mg de base, que se precipitó

a partir de acetona (10 ml) / éter (10 ml) a través de la adición de H₂O (21 µl) y TMSCl (302 µl). 598 mg, 46%, 533 (MH⁺).

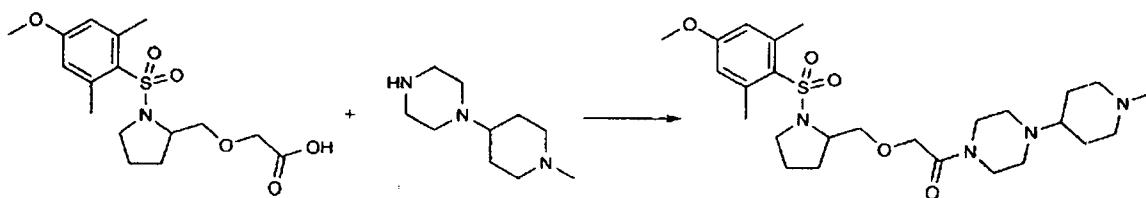
5 En estrecha relación con el procedimiento descrito para el ejemplo 179, con la excepción de que se emplean los cloruros de sulfonilo y aminoácidos indicados en las tablas siguientes, se presentan diagramas de los ejemplos 157, 160, 173 - 176 y 191. La representación del cloruro de sulfonilo no disponible en el comercio se produce como se

Nr.	Cloruro de sulfonilo	Amina	Rend. (%)	MS (MH ⁺)
157			8	543
191			27	563
174			30	559
176			57	530

describió anteriormente.

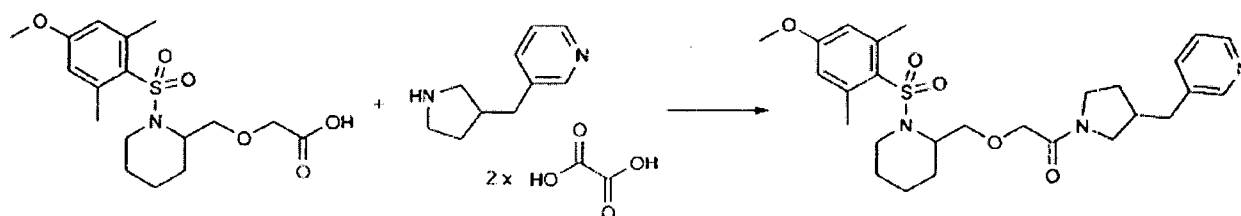
175		 HCl HCl HCl	3	530
173		 HCl HCl HCl	61	547
160		 HCl HCl HCl	69	627

Ejemplo 192: Producción de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1 -il)etanona



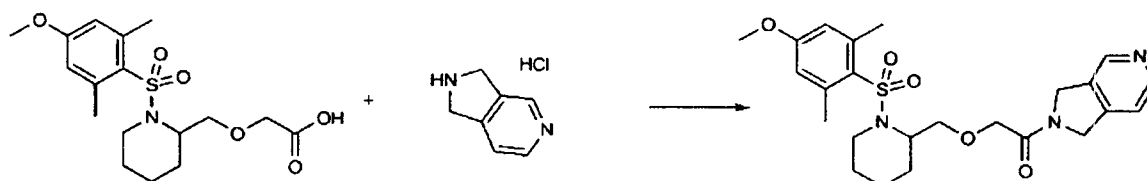
- 5 Una suspensión del ácido (500 mg, 1,4 mmol), del aminoácido (256 mg, 1,4 mmol) y de HOAt (19 mg, 0,14 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se enfrió a 0°C . Después de la adición de EDCI (296 mg, 1,54 mmol) la mezcla de la reacción se agitó durante 30 min a 0°C y durante la noche a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Después de la adición de CH_2Cl_2 (20 ml) se extrajo la fase orgánica con una solución acuosa saturada de
- 10 NaHCO_3 (30 ml) y luego, la fase acuosa separada con CH_2Cl_2 (15 ml). Las fases orgánicas combinadas se deshidrataron con Na_2SO_4 . Después del filtrado y la remoción de los disolventes en vacío el producto se depura mediante una cromatografía en columnas (sílice, CH_2Cl_2 /(7 M NH_3 en metanol) 4/6-93/7). Rendimiento: 331 mg, 45%.

Ejemplo 208: Producción de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(3-(piridin-3-ilmetil)pirrolidin-1-il)etanona



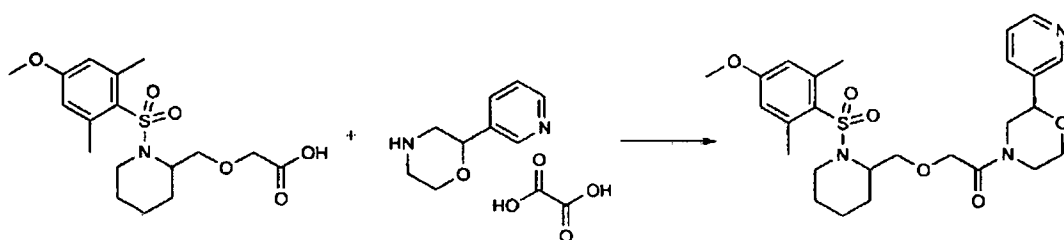
- 5 Para obtener una solución de ácido (520 mg, 1,4 mmol), 3-(Pirrolidin-3-ilmetil)piridina dioxalato (527 mg, 1,54 mmol), HOAt (28,6 mg, 0,21 mmol) y DIPEA (0,98 ml, 5,6 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se agregó EDCI (402 mg, 2,1 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la remoción de los disolventes en vacío el producto se depura mediante una cromatografía en columnas (sílice, CH_2Cl_2 /(7 M NH_3 en metanol),
10 99/1 - 96/4). Rendimiento: 378 mg, 52%.

Ejemplo 206: Producción de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(1H-pirrolo[3,4-c]piridin-2(3H)-il)etanona



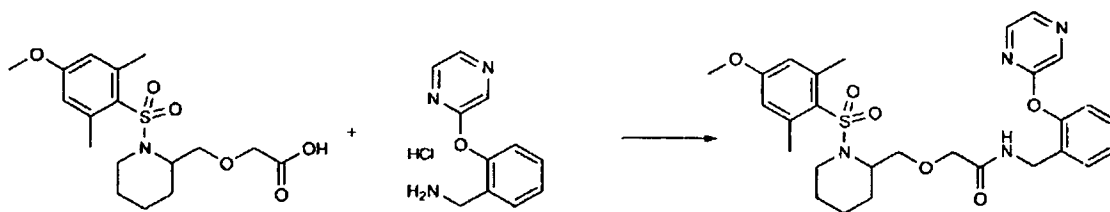
- 15 Para obtener una solución de ácido (627 mg, 1,69 mmol), clorhidrato 2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridina (291 mg, 1,86 mmol), HOAt (34,5 mg, 0,25 mmol) y DIPEA (0,89 ml, 5,07 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se agregó EDCI (486 mg, 2,53 mmol) y se agitó a
20 temperatura ambiente durante la noche. Después de la remoción de los disolventes en vacío el producto se depura mediante una cromatografía en columnas (sílice, CH_2Cl_2 /(7 M NH_3 en metanol), 99/1 - 97/3). Rendimiento: 481 mg, 60%.

Ejemplo 207: Producción de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(2-(piridin-3-il)morfolino)etanona



Para obtener una solución de ácido (642 mg, 1,73 mmol), 2-(piridin-3-il)morfolin oxalato (483 mg, 1,90 mmol), HOAt (35,3 mg, 0,26 mmol) y DIPEA (0,91 ml, 5,18 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se agregó EDCI (497 mg, 2,59 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la remoción de los disolventes en vacío el producto se depura mediante una cromatografía en columnas (sílice, CH_2Cl_2 /(7 M NH_3 en metanol), 99/1 - 96/4). Rendimiento: 453 mg, 51%.

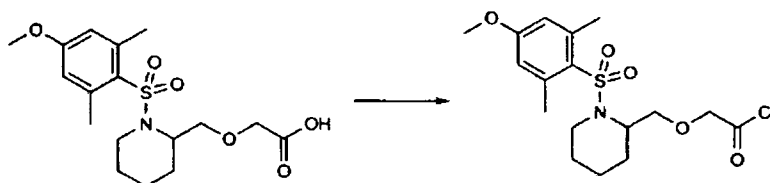
Ejemplo 205: Producción de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-N-(2-(piracin-2-iloxi)bencil)acetamida



Para obtener una solución de ácido (749 mg, 2,02 mmol), clorhidrato (2-(piracin-2-iloxi)fenil)metanamina (527 mg, 2,22 mmol), HOAt (41,2 mg, 0,30 mmol) y DIPEA (1,06 ml, 6,05 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se agregó EDCI (580 mg, 3,02 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la remoción de los disolventes en vacío el producto se depura mediante una cromatografía en columnas (sílice, CH_2Cl_2 /(7 M NH_3 en metanol), 99/1 - 97/3). Rendimiento: 977 mg, 87%.

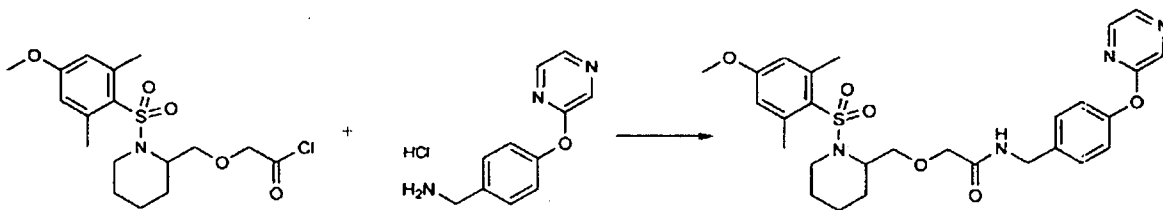
Ejemplo 196: Producción de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-N-(4-(piracin-2-iloxi)bencil)acetamida

Producción de acetilo 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)clórico



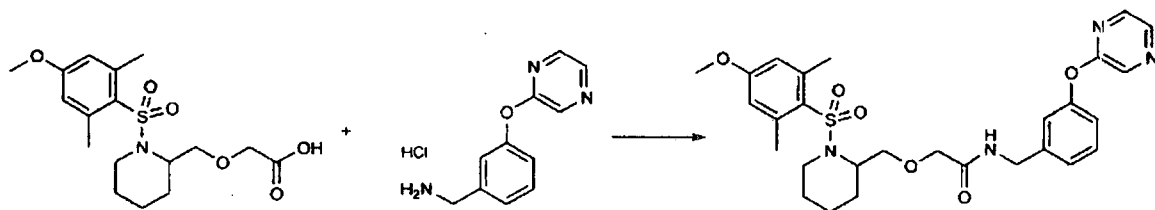
- 5 Para obtener una solución de ácido (5,3 g, 14,3 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml) se agregó cloruro de oxalilo (3,68 ml, 42,8 mmol) y una cantidad catalítica de DMF y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la remoción del disolvente en vacío los residuos se coevaporan con CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). Rendimiento: 5,38 g, 96%.

- 10 Producción de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-N-(4-(piracin-2-iloxi)bencil)acetamida



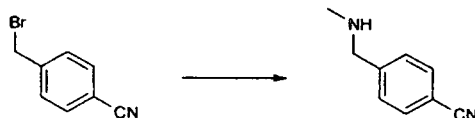
- 15 Para obtener una solución de ácido clórico (600 mg, 1,54 mmol) y Et_3N (535 μl , 3.85 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se agregó clorhidrato 4-(piracin-2-iloxi)-bencilamina (439 mg, 1,85 mmol). Se agitó la mezcla de la reacción durante 4 horas a temperatura ambiente. Después se removió el disolvente en vacío. El producto se depuró mediante una cromatografía en columnas (sílice, CH_2Cl_2 /(7 M NH_3 en metanol), 95/5). Rendimiento: 468 mg, 55%.
- 20

- Ejemplo 195: Producción de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-N-(3-(piracin-2-iloxi)bencil)acetamida**
- 25

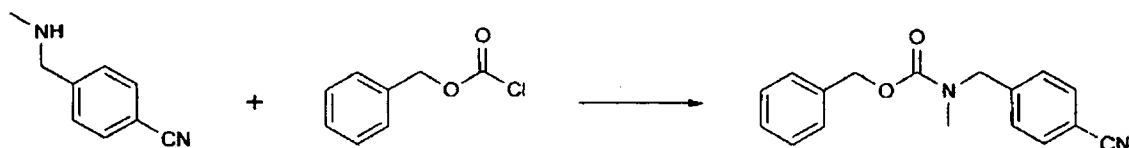


Para obtener una solución de ácido (500 mg, 1,35 mmol), clorhidrato (3-(piracin-2-iloxi)fenil)metanamina (320 mg, 1,35 mmol), HOAt (27,5 mg, 0,20 mmol) y DIPEA (705 µl, 4,1 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se agregó EDCI (387 mg, 2,0 mmol) a 0°C y se agitó a 0°C durante 30 min y a temperatura ambiente durante la noche. Después de la remoción de los disolventes en vacío el producto se depura mediante una cromatografía en columnas (sílice, CH₂Cl₂/(7 M NH₃ en metanol), 99/1 - 95/5). Rendimiento: 412 mg, 55%.

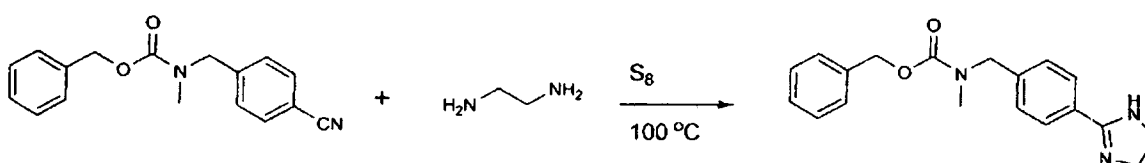
Ejemplo 193: Producción de clorhidrato N-(4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)bencil)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-N-metilacetamida



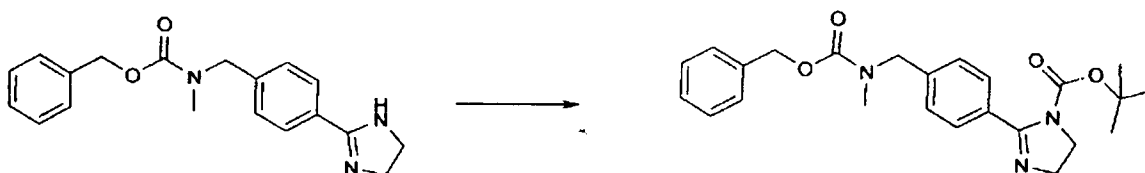
Para obtener una solución de 4-(bromometilo)benzonitrilo (51,3 g, 262 mmol) en EtOH (500 ml) se agregó metilamina (350 ml de una solución acuosa al 40%, 4,06 mol). Después de 2 horas se separó el disolvente en vacío y se agregó CH₂Cl₂ (500 ml) y una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (400 ml). La fase orgánica separada se extrajo con una solución acuosa saturada de NaCl (250 ml), mediante Na₂SO₄ y el disolvente se separa después del filtrado en vacío. Los residuos se absorben en 1 M HCl en Et₂O (300 ml) y se agitan durante 30 min, se separan por filtrado y se lavan con Et₂O. Los residuos se absorbieron en H₂O (500 ml), se ajustaron a un pH alcalino con una solución acuosa de 6 M NaOH y se extrajeron con CH₂Cl₂ (500 ml). La fase orgánica se deshidrató mediante Na₂SO₄, se separa por filtrado y el disolvente se apartan en vacío. Rendimiento: 31,17 g, 81%.



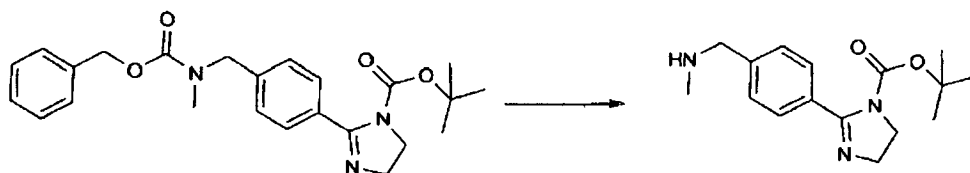
Para obtener una solución de aminoácidos (31,17 g, 213 mmol) en CH_2Cl_2 (150 ml) se agregó Et_3N (35,96 ml, 256 mmol). Posteriormente, a una temperatura de 0°C se agrega a gotas bencilcloroformato (36,37 ml, 256 mmol) en CH_2Cl_2 (50 ml). La mezcla de la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se lava con una solución acuosa de 0,1 M HCl (150 ml) y H_2O (150 ml), se deshidrató mediante Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se separó en vacío.



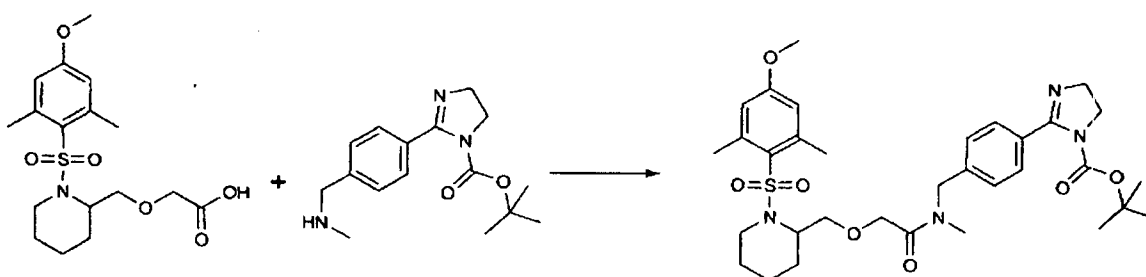
- 10 Para obtener una mezcla de reacción de carbamato (62,1 g, máx. 213 mmol) u etilenediamina (192 ml, 2,87 mol) se agregó azufre (3,41 g, 107 mmol) y se agitó durante 2 horas a 100°C . Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se agregó H_2O (250 ml) y se extrajo con etilacetata (2 x 250 ml). Las fases orgánicas combinadas se extrajeron con H_2O (250 ml), se deshidrataron mediante Na_2SO_4 y el disolvente se separó en vacío después del filtrado. Rendimiento: 67,6 g, 98%



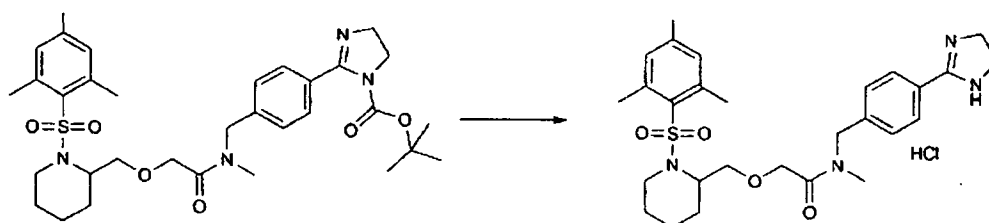
- 20 Para obtener una solución de imidazolina (67,6 g, 209 mmol) y DMAP (28,1 g, 230 mmol) en CH_2Cl_2 (500 ml), se añadió por gotas una solución de $(\text{Boc})_2\text{O}$ (50,2 g, 230 mmol) en CH_2Cl_2 (500 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Posteriormente, se agregó 0,5 M HCl (300 ml) y H_2O (300 ml). La fase orgánica separada se deshidrató mediante Na_2SO_4 . Después del filtrado se separó el disolvente en vacío y el producto se depuró mediante una cromatografía en columnas (sílice, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 98:2). Rendimiento: 50,7 g, 57%.



La imidazolina protegida por BOC (3,03 g, 7,15 mmol) se disolvió en EtOH absoluto (60 ml) y se hidrató en nitrógeno durante 10 min con Pd/C (10%, 381 mg, 0.36 mmol) e hidrógeno. Después de la agitación durante 2 horas a temperatura ambiente se separó por filtrado mediante diatomita y se lavó con EtOH. Después de la separación del disolvente en vacío el producto se utilizó en la siguiente etapa sin mayor depuración.



Una mezcla de reacción de ácido carboxílico (683 mg, 1,84 mmol), aminoácido (2,10 g, 1,93 mmol), DIPEA (608 μ l, 3,68 mmol) y HOAt (38 mg, 0,28 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml) se enfrió a 0°C . Luego se agregó EDCI (388 mg, 2,02 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la adición de una solución acuosa saturada de NaCl (25 ml) la fase acuosa separada se extrajo con CH_2Cl_2 (25 ml). Las fases orgánicas combinadas se deshidrataron mediante Na_2SO_4 y el disolvente se separó en vacío después del filtrado. La depuración se realizó mediante una cromatografía en columnas (sílice, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5). Rendimiento: 750 mg, 63%.



Para obtener una solución de derivado protegido por BOC (750 mg, 1,16 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se agregó TFA (4,3 ml, 58 mmol) y se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. El disolvente se separó en vacío, los residuos se disolvieron en CH_2Cl_2 (20 ml) y se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (25 ml). La fase orgánica

separada se deshidrató mediante Na_2SO_4 , se separó por filtrado y el disolvente se apartó en vacío. El producto se depuró mediante una cromatografía en columnas (sílice, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{Et}_3\text{N}$, 95:5:2). La amina libre se agitó durante 1 hora en 1 M HCl en Et_2O (10 ml) y el disolvente se separó en vacío. Se obtuvo el producto en forma de clorhidrato con un rendimiento de 641 mg, 95%.

Estudios farmacológicos

10 Estudio funcional sobre el receptor de bradiquinina 1 (B1R)

El efecto agonista o antagonista de las sustancias se puede determinar en el receptor de bradiquinina 1 (B1R) de la especie humana y de las ratas mediante el siguiente ensayo. Según este ensayo se cuantifica el influjo de Ca^{2+} a través del canal con ayuda de un pigmento sensible al Ca^{2+} (Tipo Fluo-4, Molecular Probes Europe BV, Leiden, Holanda) en un lector de placas fluorescentes (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, EE.UU.).

Método:

20 Se emplean células ováricas de hamster chino (células CHO K1), se transfectan de manera estable con el gen humano B1R (células hB1R, Euroscreen s.a., Gosselies, Bélgica) o con el gen B1R de las ratas (célula rB1R, Axxam, Mailand, Italia). Para los estudios funcionales estas células se colocan sobre una placa negra de 96 pocillos con una base blanca (BD Biosciences, Heidelberg, Alemania) en una densidad de 20.000 - 25.000 células/pocillo. Por la noche se incuban las células a 37°C y 5% CO_2 en un medio de cultivo (células hB1R: Nutrient Mixture Ham's F12, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania; células rB1R: D-MEM/F12, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania) con 10 Vol-% FBS (suero fetal bovino, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania). Al día siguiente las células se cargan con 2,13 μM Fluo-4 (Molecular Probes Europe BV, Leiden, 30 Niederlande) en solución amortiguadora HBSS (solución salina amortiguadora Hank's, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania) con 2,5 M Probenecid (Sigma-Aldrich, Taufkirchen, Alemania) y 10 mM de HEPES (Sigma-Aldrich, Taufkirchen, Alemania) durante 60 min a 37°C . Posteriormente las placas se lavan 2 x y se mezclan con solución amortiguadora HBSS, que además contiene 0,1% de BSA (albumina de suero bovino; 35 Sigma-Aldrich, Taufkirchen, Alemania), 5,6 mM de glucosa y 0,05% de gelatina (Merck KGaA, Darmstadt, Alemania). Después de otra incubación de 20 minutos a temperatura ambiente las placas se colocan en el lector FLIPR para la medición del Ca^{2+} . La

fluorescencia dependiente del Ca^{2+} se hace apreciable y se mide después de la adición de sustancias ($X_{\text{ex}} = 488 \text{ nm}$, $A_{\text{em}} = 540 \text{ nm}$). La cuantificación se realiza mediante la medición de la máxima intensidad de fluorescencia (FC, niveles de fluorescencia) en el tiempo.

5

Ensayo FLIPR:

El protocolo FLIPR se compone de la adición de dos sustancias. En primer lugar, las sustancias de prueba (10 μM) se colocan con pipeta en las células y el influjo de Ca^{2+} se compara con el control (hB1R: Lys-Des-Arg⁹-bradiquinina 0,5 nM; rB1R: Des-Arg⁹-bradiquinina 100 nM). De ahí se obtiene la información en % de activación basado en la señal de Ca^{2+} después de la adición de Lys-Des-Arg⁹-bradiquinina (0,5 nM) o des-Arg⁹-bradiquinina (100 nM).

10

Después de 10 minutos de incubación se aplica 0,5 nM de lys-des-Arg⁹-bradiquinina (hB1R) o 100 nM de des-Arg⁹-bradiquinina (rB1R) y se determina el influjo de Ca^{2+} .

15

Los antagonistas se traducen en una supresión del influjo del Ca^{2+} . Se calcula el % de inhibición en comparación con la inhibición máxima alcanzable. Las relaciones muestran una buena efectividad en receptores de humanos y ratas.

20

Ejemplo	Antagonismo B1R, humano [10 μM] % de inhibición	Antagonismo B1R, rata [10 μM] % de inhibición	Ejemplo	Antagonismo B1R, humano [10 μM] % de inhibición	Antagonismo B1R, rata [10 μM] % de inhibición
1	104,68	106,8	17	95,53	96,94
2	104,12	87,41	18	95,33	109,83
3	103,84	108,97	19	95,03	98,89
4	103,63	106,31	20	94,86	86,42
5	102,96	102,66	21	93,47	107,92
6	102,21	94,88	22	92,64	21,4
7	101,85	99,28	23	92,35	85,35
8	101,66	106,6	24	92,25	106,89
9	101,53	85,33	25	91,03	80,59
10	100	91,84	26	86,78	4,56
11	99,62	105,97	27	85,41	97,69
12	99,1	74,91	28	84,73	0
13	97,67	112,52	29	84,37	109,8
14	96,97	104,22	30	83,97	108,46
15	96	92,47	31	83,75	94,69
16	95,89	25,53	32	83,26	63,28

Ejemplo	Antagonismo B1R, humano [10 μ M] % de inh.	Antagonismo B1R, rata [10 μ M] % de inh.-
33	82,71	47,69
34	79,9	39,48
35	79,7	99
36	79,43	45,71
37	78,23	102,66
38	74,95	65,36
39	73,21	0
40	72,7	88,65
41	72,61	16,38
42	70,57	57,85
43	69,88	24,16
44	69,62	0
45	69,07	92,41
46	68,25	0
47	68,07	48,84
48	66,59	30,49
49	65,88	92,34
50	65,71	50,31
51	65,06	87,91
52	65,01	92,83
53	64,83	0
54	63,8	0
55	63,23	88,78
56	62,66	0
57	62,39	0
58	62,23	10,18
59	61,48	0
60	59,89	108,64
61	59,7	30,54
62	59,58	33,97
63	58,57	26,41
64	57,92	25,48
65	55,41	93,17
66	55,38	38,64
67	55,03	80,49
68	54,11	0
69	53,64	82,89
70	53,27	42,16
71	53,19	95,22
72	52,58	13,25
73	51,02	105,54
74	50,42	102,6
75	50,14	9,11
76	48,94	40,3
77	47,95	104,71
78	45,73	35,22
79	45,47	54,49
80	45,26	22,47
81	44,9	34,14
82	44,86	4,42

Ejemplo	Antagonismo B1R, humano [10 μ M] % de inh.	Antagonismo B1R, rata [10 μ M] % de inh.-
83	43,94	30,77
84	43,73	0
85	43,69	40,84
86	43,22	0
87	42,69	44,38
88	42,06	7,33
89	41,34	0
90	49,96	99,55
91	48,78	
92	103,49	101,34
93	105,57	99,12
94	105,3	103,1
95	106,86	100,63
96	104,91	91,35
97	98,05	98,2
98	104,09	101,37
99	103,76	100,08
100	103,71	101,69
101	100,27	100,47
102	103,94	99,95
103	105,15	100,39
104	105,3	100,57
105	105,66	100,37
106	102,6	102,64
107	102,05	102,39
108	102,41	102,31
109	102,82	101,69
110	102,5	101,77
111	91,86	101,4
112	102,43	101,88
113	99,23	97,07
114	102,24	102,56
115	102,47	58,09
116	74,25	100,94
117	100,65	100,53
118	103,54	102,07
119	95,94	61,85
120	103,28	102,56
121	70,47	52,72
122	12,11	13,04
123	43,88	79,94
124	76,28	63,16
125	50,56	95,36
126	46,36	81,06
127	102,31	93,69
128	90,8	94,47
129	0,03	31,23
130	103,2	96,3
131	82,09	95,37
133	103,01	98,08

Ejemplo	Antagonismo B1R, humano [10 µM] % de inhibición	Antagonismo B1R, rata [10 µM] % de inhibición
5	134	102,44
	135	102,68
	136	103,97
	137	102,25
	138	103,55
10	139	99,91
	140	100,08
	141	100,51
	142	89,91
	143	99,91
15	144	100,57
	145	99,4
	146	97,26
	147	99,95
	148	100,09
20	149	99,41
	150	98,31
	151	106,94
	152	100,06
	153	81,64
25	154	83,21
	155	107,43
	156	108,3
	157	98,2
	158	98,49
30	159	99,17
	160	98,97
	161	98,53
	162	99,53
	163	95,05
35	164	99,63
	165	97,13
	166	99,44
	167	101,53
	168	93,83
40	169	100,44
	170	101,02
	171	101,89
	172	101,45
	173	100,61
	174	101,35
	175	103,24
	176	-24,81
	177	103,86
	178	101,6
	179	104,26
	180	104
	181	105,03
	182	91,1
	183	100,16

Ejemplo	Antagonismo B1R, humano [10 µM] % de inhibición	Antagonismo B1R, rata [10 µM] % de inhibición
184	104,83	99
185	105,43	97,93
186	105,87	97,13
187	100,41	101,8
188	101,92	102,25
189	70,72	86,37
190	101,56	101,94
191	-	-
192	105,69	100,29
193	103,95	98,28
194	103,08	100,27
195	85,11	98,81
196	100,47	98,8
197	103,6	100
198	105,4	99,75
199	104,01	100,83
200	102,44	98,73
201	103,19	98,19
202	103,84	99,79
203	103,19	98,78
204	104,58	98,98
205	49,98	99,71
206	53,94	99,49
207	101,93	100,16
208	104,84	100,76
209	103,97	99,93
210	106,17	96,03
211	106,08	100,06
212	106,74	100,18
213	59,72	94,53
214	101,16	101,91
215	99,94	100,96
216	-10,12	4,48
217	-	-
218	100,43	
219	5,04	96,23
220	15,27	86,34
221	38,04	89,58
222	7,55	113,93
223	26,23	86,37
224	72,06	52,77
225	104,47	84,08
226	76,38	96,87
227	26,87	94,52
228	88,56	99,82
229	101,09	100,53
230	95,42	62,33
231	102,03	83,34
232	102,37	90,03
233	101,96	86,74

	Ejemplo	Antagonismo B1R, humano [10 μM] % de inhibición	Antagonismo B1R, rata [10 μM] % de inhibición		Ejemplo	Antagonismo B1R, humano [10 μM] % de inhibición	Antagonismo B1R, rata [10 μM] % de inhibición
5	234	51,96	103,02		284	102,93	93,55
	235	102,3	83,46		285	103,77	90,97
	236	95,86	99,58		286	103,72	97,93
	237	99,72	99,45		287	101,02	89,25
	238	99,93	99,35		288	101,83	93,34
10	239	94,7	99,7		289	102,52	95,5
	240	78,48	97,3		290	104,09	92,91
	241	103,76	99,26		291	104,28	92,99
	242	102,04	87,99		292	105,83	99,22
	243	24,76	80,63		293	90,51	-6,96
15	244	70,16	97,28		294	105,91	100
	245	69,86	80,5		295	96,67	103,18
	246	56,38	72,1		296	105,85	99,28
	247	70,78	96,75		297	105,76	102,53
	248	95,6	89,86		298	105,09	103,53
20	249	59,22	92,36		299	106,32	102,79
	250	96,85	90,55		300	105,73	103,1
	251	45,81	98,51		301	106,36	100,99
	252	101,72	97,94		302	100,69	102,41
	253	59,31	101,11		303	106,27	100,4
25	254	105,08	97,8		304	71,12	101,52
	255	104,91	100,81		305	76,41	95,47
	256	50,23	91,02		306	103,75	99,16
	257	34,31	99,94		307	105,47	98,33
	258	75,25	99,75		308	104,85	100,95
30	259	66,06	99,3		309	52,02	101,11
	260	101,6	60,62		310	106,11	102,07
	261	78,92	98,87		311	94,88	103,15
	262	81,81	99,65		312	98,52	98,68
	263	100,01	97,85		313	103,46	102,58
35	264	103,07	31,71		314	105,18	103,91
	265	99,95	51,3		315	105,13	100,59
	266	102,46	2,12		316	82,66	98,17
	267	103,79	95,16		317	92,19	100,22
	268	103,88	101,64		318	101,58	101,55
40	269	103,6	99		319	104,47	100,08
	270	103,77	93,42		320	105,66	101,93
	271	59,08	85,9		321	41,19	100,13
	272	97,14	84,61		322	101,81	98,72
	273	96,05	84,87		323	104,72	88,06
	274	103,75	98,08		324	83,97	98,44
	275	101,73	93,06		325	101,91	100,88
	276	98,92	94,16		326	103,59	101,04
	277	85,55	81,59		327	104,27	100,52
	278	103,71	96,94		328	103,86	101,85
	279	103,74	95,39		329	104,89	98,16
	280	103,9	92,04		330	104,39	100,44
	281	103,69	92,37		331	105,94	100,52
	282	102,79	85,95		332	105,29	100,79
	283	103,46	92,9		333	107,07	100,76

5

10

15

20

25

30

35

40

Ejemplo	Antagonismo B1R, humano [10 μM] % de inhibición	Antagonismo B1R, rata [10 μM] % de inhibición
334	106,56	100,585
335	106,11	99,82
336	103,22	104,8
337	103,65	104,4
338	92,57	92,22
339	77,54	41,63
340	104,92	100,750
341	104,72	102,33
342	104,5	100,29
343	79,97	100,23
344	48,77	88,4
345	22,26	95,94
346	95,54	100,955
347	56,56	102,91
348	87,09	102,94
349	100,78	102,8
350	103,91	103,72
351	44,01	103,99
352	103,57	103,650
353	102,72	102,17
354	62,46	102,22
355	83,39	101,52
356	43,04	103,33
357	79,38	104,35
358	101,48	102,555
359	98,56	102,84
360	96,66	103,03
361	93,42	100,74
362	103,34	101,91
363	90,7	101,09
364	104,69	101,470
365	55,61	99,85
366	14,76	99,03
367	20,1	102,67
368	62,06	100,94
369	82,34	100,93
370	18,72	98,8375
371	0,38	100,72
372	-2,76	83,81
373	104,41	98,85
374	80,78	101,66
375	98,74	99,85
376	67,07	99,0280
377	87,21	99,56
378	63,42	98,75
379	67,92	101,75
380	91,51	100,9
381	77,88	100,15
382	103,44	101,03
383	40,17	101,54

Ejemplo	Antagonismo B1R, humano [10 μM] % de inhibición	Antagonismo B1R, rata [10 μM] % de inhibición
384	104,56	98,56
385	101,05	99,45
386	100,74	97,86
387	90,98	100,56
388	22,88	100,66
389	100,51	100,49
390	102,87	99,78
391	97,78	101,54
392	100,93	99,09
393	103,77	101,49
394	31,48	99,08
395	12,63	100,41
396	24,69	80,61
397	97,25	101,46
398	59,84	98
399	93,05	102,16
400	62,01	102,17
401	90,84	95,62
402	47,09	101,25
403	100,68	100,41
404	55,06	98,55
405	98,59	100,41
406	102,96	100,21
407	102,44	99,02
408	102,22	99,79
409	28,09	81,39
410	102,43	102,85
411	101,07	100,19
412	101,44	102,89
413	99,93	102,79
414	100,97	100,12
415	99,23	97,52
416	50,22	100,96
417	96,16	103,38
418	101,28	103,53
419	99,98	101,17
420	100,33	92,05
421	97,3	93,36
422	48,04	98,61
423	58,71	80,13
424	35,11	97,61
425	-0,97	98,84
426	-4,95	94,38
427	101,54	98,83
428	23,84	101,75
429	14,33	99,48
430	38,56	100,57
431	28,42	96,18
432	94,03	100,3
433	103,47	99,97

Ejemplo	Antagonismo B1R, humano [10 μM] % de inh.	Antagonismo B1R, rata [10 μM] % de inh.-	Ejemplo	Antagonismo B1R, humano [10 μM] % de inh.	Antagonismo B1R, rata [10 μM] % de inh.-
434	103,69	101,47	484	75,57	100,57
435	6,23	99,56	485	65,25	103,41
436	39,2	101,6	486	70,44	101,22
437	36,08	101,67	487	100,93	99,13
438	22,12	99,98	488	100,99	101,64
439	48,25	100,94	489	99,28	99,96
440	98,07	95,62	490	93,52	103,22
441	103,96	98,36	491	96,35	97,94
442	101,8	98,56	492	102,54	103,95
443	103,85	99,33	493	40,64	99,47
444	92,79	98,58	494	26,16	73,41
445	102,23	98,61	495	30,7	95,72
446	95,03	99,75	496	68,19	103,02
447	66,5	94,21	497	66,04	101,25
448	85,75	99,78	498	94,25	96,7
449	90,75	99,72	499	103,35	100,58
450	87,36	99,66	500	41,81	93,22
451	80,68	99,23	501	65,06	89,7
452	104,82	95,19	502	96,74	103,44
453	40,51	74,44	503	103,07	97,92
454	101,91	100,32	504	24,18	90,61
455	102,81	99,34	505	74,02	100,82
456	100,44	100,76	506	98,27	98,91
457	102	99,65	507	-10,08	102,4
458	102,65	100,43	508	31,93	102,55
459	57,14	102,04	509	92,72	102,13
460	96,59	100,78	510	51,42	101,9
461	100,64	99,1	511	86,96	102,91
462	101,3	98,25	512	93,03	102,26
463	97,39	100,72	513	73,53	101,16
464	56,56	101,94	514	85,25	99,02
465	101,95	98,82	515	30,9	100,15
466	92,52	99,72	516	101,34	99,39
467	101,34	100,88	517	98,85	101,92
468	84,49	101,4	518	102,58	99,69
469	92,34	101,61	519	81,88	102,71
470	92,67	98,07	520	102,91	102,07
471	102,93	98,79	521	85,17	99,34
472	92,06	101,17	522	54,17	98,7
473	94,59	99,49	523	66,38	101,41
474	96,7	96,3	524	101,62	100,66
475	90,42	101,75	525	15,41	102,31
476	90,06	100,14	526	73,35	101,65
477	94,46	98,77	527	97,16	97,33
478	36,16	90,24	528	88,22	101,57
479	32,3	99,07	529	105,85	101,47
480	100,76	102,62	530	93,08	101,41
481	72,64	103,71	531	92,59	96,17
482	97,92	102,46	532	96,4	107,74
483	102,72	104,43	533	105,76	107,71

Ejemplo	Antagonismo B1R, humano [10 μM] % de inh.	Antagonismo B1R, rata [10 μM] % de inh.-	Ejemplo	Antagonismo B1R, humano [10 μM] % de inh.	Antagonismo B1R, rata [10 μM] % de inh.-
534	104,14	107,17	560	101,72	99,35
535	48,36	107,33	561	102,13	101,17
536	63,12	107,33	562	102,46	100,03
537	12,53	98,72	563	101,86	100,42
538	-11,76	105,77	564	104,58	102,33
539	38,81	107,39	565	104,82	102,52
540	7,17	100,18	566	103,44	102,51
541	103,13	107,61	567	104,25	102,19
542	49,24	107,2	568	38,49	81,34
543	21,14	104,54	569	90,04	92,89
544	11,72	106,99	570	97,65	98,06
545	39,81	106,41	571	103,97	100,34
546	7,44	104,05	572	-	98,98
547	77,44	99,97	573	-	101,21
548	24,68	95,44	574	89,99	-
549	75,84	99,05	575	23,44	96,83
550	57,78	101,12	576	1,85	107,17
551	52,7	101,87	577	17,34	107,05
552	46,78	101,41	578	8,96	87,13
553	54,09	100,52	579	39,4	107,07
554	25,2	101,97	580	39,09	88,5
555	62,48	102,09	581	27,54	76,31
556	12,13	85,58			
557	29,73	87,56			
558	-3,53	102,69			
559	99,91	100,17			

5 **Inhibición de la formación de IL-6 en fibroblastos inducida por el receptor 1 de bradiquinina (B1R) mediante sustancias acordes con el invento como los antagonistas B1R**

En distintos tipos de células como los fibroblastos, las citocinas inflamatorias TNFα (o IL-1) producen una activación que, entre otros efectos, causa una expresión intensificada de B1R. Una estimulación posterior de estas células con agonistas B1R se traduce en la formación de otras citocinas inflamatorias como IL-6. A través de esto, se estimula la cronificación de inflamaciones. Un tratamiento con un antagonista B1R debería lograr inhibir la formación de IL-6 inducida por un agonista B1R. Por ejemplo, uno de los antagonistas B1R identificados en el ensayo FLIPR se examinó posteriormente.

Métodos:

- La línea celular de fibroblastos IMR-90 (ATCC, CCL-186) se transfiere a un medio de cultivo (Nutrient mixture Ham's F12, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania, con 10% FBS, suero fetal bovino, Gibco, Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania; 0,1mM de aminoácidos no esenciales, Gibco, 11140-035, 1mM de piruvato sódico, Euro Clone, ECM0542D; 1,5g/l de bicarbonato de sodio, Euro Clone, ECM0980D) en frascos de 80 cm² (Nunc; 178905) (Relación: 1:2 a 1:6; renovación del medio de cultivo cada 3-4 días) y se pone en una placa de 96 pocillos con 1×10^5 células por pocillo (Greiner bio-one; No.655180) para el experimento. Durante la noche las células se incuban a 37°C y 5% CO₂.
- 10 Para la activación sólo con TNF α (humano, recombinante, expresado en E.coli, SIGMA-ALDRICH T6674, 10 ng/ml) o con TNF α combinado con el agonista humano B1R Lys-Des-Arg⁹-bradiquinina (Lys-Des-Arg⁹-BK) los fibroblastos IMR-90 se incuban durante la noche en un medio de cultivo a 37°C y 5% CO₂. Las concentraciones finales de Lys-Des-Arg⁹-BK aportaron 1000nM o 10nM.
- 15 Algunos métodos de estimulación de IMR-90 contienen además el antagonista B1R del ejemplo 8 en una concentración de 10 μ M. 24 horas después de la activación se extrajeron de todas las diferentes preparaciones de estimulación 150 μ l de medio de cultivo y se transfirieron a una nueva placa y se congelaron. Después de descongelar el sobrenadante se determinó el contenido de IL-
- 20 mediante un ensayo Elisa de IL-6 disponible en el comercio.

Ensayo Elisa (ejecución, modificada según indicaciones del fabricante): Kit

Elisa: Compañía: BIOSOURCE; CytoSets™, Art.-Nr.: CHC 1264

Material: Microplacas de 96 orificios: NUNC Brand Systems, N° de Art.:

442404A Ejecución:

- 25 Revestimiento: Aplicación de solución primaria de anticuerpos: 50 μ L/pocillo
Incubación: placa descubierta durante la noche a temperatura ambiente, posteriormente vaciar con golpes suaves
Bloqueo: Aplicación de solución amortiguadora: 300 μ L/pocillo; incubar placa durante 2 horas a temperatura ambiente
- 30 Lavado: 3 x con 300 μ L de solución de lavado / cavidad
Estándar; ensayos; antígeno secundario: Aplicación estándar, examinar cada je 50 μ L/ cavidad

Adición inmediata de solución de anticuerpos secundarios: Aplicación: 25 µL/cavidad
Incubación: Placa descubierta agitando durante 2 horas a temperatura ambiente
Lavado: 3 x con 300 uL de solución de lavado / cavidad

Estreptadivina: Aplicación de solución de estreptadivina:

5 100 µL/cavidad

Incubación: Placa descubierta durante 30 min. a temperatura ambiente

Lavado: 3 x con 300 uL de solución de lavado/cavidad

Sustrato: Aplicación de solución de sustrato: 100

10 µL/cavidad

Incubación: Placa durante agitando aprox. 20 min. a TA en la oscuridad (independiente de la reacción del color)

Parada: Adición de 1,8 NH₂SO₄: 50 µL/cavidad

Medición (dentro de 30 min.):

15 Lector de ELISA: Fa. Mikrotek; MPP 4008

Software de análisis: Fa. Mikrotek; MikroWin 3.0

Filtro de medición: 450 nm

Filtro de referencia: 620 nm

20 Los procedimientos descritos anteriormente se ejecutan con los compuestos del ejemplo 8. Los resultados se presentan en la siguiente tabla:

	Producción de IL-6 (pg/ml) mediante fibroblastos IMR-90		
	Sólo TNFa	TNFa + Lys-Des-Arg ⁹ -BK(1000nM)	TNFa + Lys-Des-Arg ⁹ -BK(10nM)
sin antagonista	149 pg/ml	2.155 pg/ml	2.462 pg/ml
Ejemplo 8	136 pg/ml	483 pg/ml	119 pg/ml

Los fibroblastos IMR-90 estimulados con TNFa o sólo con Lys-Des-Arg⁹-BK sólo producen pequeñas cantidades de IL-6 (149pg/ml o 34pg/ml). La estimulación con TNFa en combinación con Lys-Des-Arg⁹-BK se traduce en una síntesis de IL-6 aprox. 10 a 20 veces mayor. Esta activación de la formación de IL-6 se inhibe mediante el antagonista B1R del Ejemplo 8 según la dosis. El efecto de la dosis relativamente pequeña del agonista lys-Des-Arg⁹-BK (10nM) queda casi completamente anulado mientras que una

dosis relativamente alta de lys-Des-Arg⁹-BK (1000nM) se inhibe en forma parcial. El efecto inhibitor del Ejemplo 8 es específico del B1R, pues el efecto activador del TNFa por sí solo no resulta afectado.

Prueba de formalina en ratones:

- 5 La prueba de formalina (Dubuisson, D. Y Dennis, S.G., 1977, Pain, 4, 161 - 174) representa un modelo para los dolores agudos y los dolores crónicos. Mediante una inyección de formalina aplicada una vez en la parte dorsal de la pata trasera se induce en animales de laboratorio no sujetos a una reacción nociceptiva bifásica que se puede comprender a través de la observación de tres patrones de comportamiento claramente
- 10 diferenciados entre sí. La reacción es bifásica: Fase 1 = reacción inmediata (duración hasta 10 min; agitación de las patas, lamidos), Fase 2 = reacción tardía (después de una fase tranquila; más agitación de las patas, lamidos; duración hasta 60 min). La primera fase refleja una estimulación directa de los nociceptores periféricos con una alta entrada nociceptiva espinal (fase de dolor agudo); la segunda fase refleja una hipersensibilización
- 15 espinal y periférica (fase de dolor crónico). En los estudios aquí presentados se evaluó el componente de dolor crónico (Fase 2).

Prueba de formalina en ratones:

- 20 La formalina se aplicó de manera subcutánea con un volumen de 20 µl y una concentración de 1% en la parte dorsal de la pata derecha de cada animal. Los cambios de comportamiento específicos, como el levantamiento, la agitación o el lamido de la pata (puntaje 3, Dubuisson y Dennis, 1977) se observan y se registran en un período de observación de 21 a 24 min después de la inyección de formalina. El comportamiento de
- 25 los animales después de la administración de la sustancia (n = 10 por dosis de sustancia) se comparó con un grupo de control al que se le aplicó el vehículo (n=10).

- Basándose en la cuantificación del comportamiento del dolor, el efecto de la sustancia en la prueba de formalina se determinó como una modificación porcentual con respecto al
- 30 grupo de control. Los cálculos de ED₅₀ (ED₅₀ = dosis efectiva media) se realizaron a través de un análisis regresivo según el método de Litchfield y Wilcoxon (Litchfield, J.T., Wilcoxon, J.J., 1949, J. Pharmacol. Exp. Ther. 96, 99 - 113). Según el tipo de aplicación de los compuestos del invento se seleccionó el momento de la aplicación de la inyección de formalina (intravenosa: 5 min.).

35

Los valores ED₅₀ de dosis efectivas de algunos ejemplos se describen en la siguiente tabla:

Ejemplo	Tipo de aplicación	Valor ED ₅₀ [mg/kg]
8	i.v.	12,8
97	i.v.	13,3
98	i.v.	13,6
193	i.v.	2,59

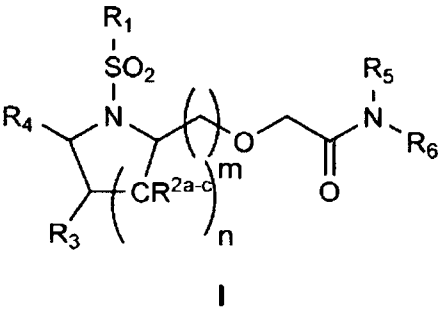
5

Solución parenteral de un derivado de sulfonamida sustituido de acuerdo con el invento

10 38 g de un derivado de sulfonamida sustituido de acuerdo con el invento, aquí Ejemplo 1, se disuelve en 1 l de agua a temperatura ambiente para su inyección y posteriormente, se prepara mediante la adición de glucosa deshidratada para propósitos de inyección en condiciones isotónicas.

15 Reivindicaciones

1. Derivados de sulfonamida sustituidos de la fórmula general I



en que

20 n es 0, 1, 2 o 3; m es 1 ó 2;

R¹ es arilo o heteroarilo;

R^{2a-c} , R^3 y R^4 son H o, en combinación con un residuo adyacente, R^{2a-c} , R^3 o R^4 forman un anillo de cinco o seis elementos, que puede ser saturado o no saturado o sustituirse en forma simple o múltiple y puede contener heteroátomos del grupo N o del grupo O,

5

R^5 y R^6 forman en conjunto un anillo de 4-8 elementos que puede ser saturado o no saturado pero no aromático, en cuyo caso el anillo de 4-8 elementos se puede condensar con un anillo aromático de 4-10 elementos saturado o no saturado y el anillo de 4-8 elementos y/o el anillo de 4-10 elementos formado por condensación puede sustituirse o condensarse con un residuo alcalino y puede sustituirse con otro residuo o residuos alcalinos del Grupo C_{1-6} -alquilo, C_{1-3} -alquilo, C_{3-8} -cicloalquilo, =O, aralquilo o arilo;

10

o R^5 y R^6 forman en conjunto un anillo de 4-8 elementos que contiene otro heteroátomo del grupo N o del grupo O que puede sustituirse con un residuo alcalino o no alcalino y, en caso que el sustituto alcalino o no alcalino no esté unido a través del otro heteroátomo de N al anillo de 4-8 elementos, este otro heteroátomo N se podrá sustituir por un grupo C_{1-6} -alquilo o un grupo arilo o aralquilo;

15

o bien

20

R^5 se refiere a H, C_{1-6} -alquilo, C_{3-8} -cicloalquilo, arilo o aralquilo y R^6 se refiere a arilo o C_{3-8} -cicloalquilo; o un residuo arilo o C_{3-8} -cicloalquilo ligado mediante una cadena de C_{1-3} -alquilo, en cuyo caso el residuo arilo y el anillo C_{3-8} -cicloalquilo pueden condensarse con un anillo saturado o no saturado de 5-10 elementos, que incluye uno o varios heteroátomos, y el anillo de arilo o C_{3-8} -cicloalquilo se sustituye con un residuo alcalino o la sustitución con el residuo alcalino se produce en la cadena C_{1-3} -alquilo que formará el puente,

25

o R^5 se refiere a H, C_{1-6} -alquilo, C_{3-8} -cicloalquilo, arilo o aralquilo y R^6 a C_{4-8} -heterociclilo; o a un residuo C_{4-8} -heterociclilo ligado a través de una cadena de C_{1-4} -alquilo, en que el anillo de heterociclilo se puede sustituir en uno o dos componentes con un residuo alcalino o no alcalino,

30

o R^5 y R^6 en forma independiente se refieren a H, aralquilo o a un residuo C_{1-10} -arilo ramificado o no ramificado, sustituido de manera simple o múltiple, que contiene de uno a tres átomos de nitrógeno, en cuyo caso R^5 y R^6 no se refieren a H al mismo tiempo,

5

o bien

R^5 se refiere a H, C_{1-6} -alquilo, C_{3-8} -cicloalquilo, aralquilo o arilo y R^6 se refiere a un residuo heteroarilo alcalino enlazado mediante un grupo C_{1-4} -alquilo, que se puede sustituir de manera simple o múltiple, en que la cadena de C_{1-4} -alquilo se puede sustituir con un residuo alcalino;

10

en que, siempre que no se indique otra cosa, los mencionados residuos de C_{1-6} -alquilo, C_{1-3} -alcoxi, aralquilo, arilo y heteroarilo no sustituidos pueden ser sustituidos de manera simple o múltiple y el residuo de C_{3-8} -cicloalquilo puede ser no sustituido o sustituido de manera simple a uno o varios componentes del anillo,

15

en forma de racemato; enantiómeros, diastómeros, mezclas de enantiómeros o diastómeros o un enantiómero o diastómero individual; ácidos fisiológicamente compatibles con bases y/o sales.

20

2. Derivados de sulfonamida sustituidos según Reivindicación 1, en que

n es 0, 1, 2 o 3; m es 1 ó 2;

25

R^1 es arilo o heteroarilo, no sustituido o sustituido de manera simple o múltiple;

30

R^{2a-c} , R^3 y R^4 son H o, en combinación con un residuo adyacente R^{2a-c} , R^3 o R^4 , forman un anillo de cinco o seis elementos que puede ser saturado o no saturado o sustituirse en forma simple o múltiple y puede contener heteroátomos del grupo N o del grupo O,

35

R^5 y R^6 forman en conjunto un anillo de 4-8 elementos que puede ser saturado o no saturado pero no aromático, en cuyo caso el anillo de 4-8 elementos se puede condensar con un anillo aromático de 4-10 elementos saturado o no saturado y el anillo de 4-8 elementos y/o el anillo de 4-10 elementos formado por condensación puede sustituirse o

condensarse con un residuo alcalino y puede sustituirse con otro residuo o residuos alcalinos del Grupo C₁₋₆-alquilo, C₁₋₃-alquilo, C₃₋₈-cicloalquilo, =O, aralquilo o arilo;

5 o R⁵ y R⁶ forman en conjunto un anillo de 4-8 elementos que contiene otro heteroátomo del grupo N o del grupo O que puede sustituirse con un residuo alcalino o no alcalino y, en caso que el sustituto alcalino o no alcalino no esté unido a través del otro heteroátomo de N al anillo de 4-8 elementos, este otro heteroátomo de N se podrá sustituir por un grupo C₁₋₆-alquilo o un grupo arilo o aralquilo;

10

o bien

R⁵ se refiere a H, C₁₋₆-alquilo, C₃₋₈-cicloalquilo, arilo o aralquilo y R⁶ se refiere a arilo o C₃₋₈-cicloalquilo; o un residuo arilo o C₃₋₈-cicloalquilo ligado mediante una cadena de C₁₋₃-alquilo, en cuyo caso el residuo arilo y el anillo C₃₋₈-cicloalquilo pueden condensarse con
15 un anillo saturado o no saturado de 5-10 elementos, que incluye uno o varios heteroátomos, y el anillo de arilo o C₃₋₈-cicloalquilo se sustituye con un residuo alcalino o la sustitución con el residuo alcalino se produce en la cadena C₁₋₃-alquilo que formará el puente,

20 o R⁵ se refiere a H, C₁₋₆-alquilo, C₃₋₈-cicloalquilo, arilo o aralquilo y R⁶ a C₄₋₈-heterociclilo; o a un residuo C₄₋₈-heterociclilo ligado a través de una cadena de C₁₋₃-alquilo, en que el anillo de heterociclilo se puede sustituir en uno o dos componentes con un residuo alcalino o no alcalino,

25 o R⁵ y R⁶ en forma independiente se refieren a H, aralquilo o a un residuo C₁₋₁₀-arilo ramificado o no ramificado, sustituido de manera simple o múltiple, que contiene de uno a tres átomos de nitrógeno, en cuyo caso R⁵ y R⁶ no se refieren a H al mismo tiempo,

30 o bien

R⁵ se refiere a H, C₁₋₆-alquilo, C₃₋₈-cicloalquilo, aralquilo o arilo y R⁶ se refiere a un residuo heteroarilo alcalino enlazado mediante un grupo C₁₋₄-alquilo, que se puede sustituir de manera simple o múltiple, en que la cadena de C₁₋₄-alquilo se puede sustituir
35 con un residuo alcalino;

en que, siempre que no se indique otra cosa, los mencionados residuos de C₁₋₆-alquilo, C₁₋₃-alcoxi, aralquilo, arilo y heteroarilo no sustituidos pueden ser sustituidos de manera simple o múltiple y el residuo de C₃₋₈-cicloalquilo puede ser no sustituido o sustituido de manera simple a uno o varios componentes del anillo,

5

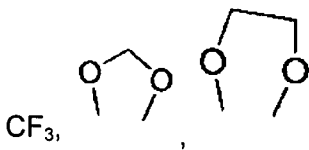
en forma de racemato; enantiómeros, diastómeros, mezclas de enantiómeros o diastómeros o un enantiómero o diastómero individual; ácidos fisiológicamente compatibles con bases y/o sales.

10

en que

un residuo arilo o heteroarilo se puede sustituir de manera simple o múltiple con F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-C₁₋₆-alquilo, NH-C₁₋₆-alquilo-OH, N(C₁₋₆-alquilo)₂, N(C₁₋₆-alquilo-OH)₂, NHarilo; N(arilo)₂, N(C₁₋₆-alquilo)arilo, NO₂, SH, S-C₁₋₆-alquilo, OH, O-C₁₋₆-alquilo, O-C₁₋₆-alquilo-OH, C(=O)C₁₋₆-alquilo, CO₂H, CH₂SO₂-fenil, CO₂-C₁₋₆-alquilo, OCF₃,

15

 CF₃, , C₁₋₆-alquilo, pirrolidinilo, imidazolilo, piperidinilo, morfolinilo, benciloxi, fenoxi, fenilo, piridilo, alquilarilo, en especial bencilo, tienilo o furilo,

Un residuo cicloalquilo o un residuo arilo se sustituye con F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-C₁₋₆-alquilo, NH-C₁₋₆-alquilo-OH, C₁₋₆-alquilo, N(C₁₋₆-alquilo)₂, N(C₁₋₆-alquilo-OH)₂, NO₂, SH, S-C₁₋₆-alquilo, S-bencilo, O-C₁₋₆-alquilo, OH, O-C₁₋₆-alquilo-OH, =O, O-bencilo, C(=O)C₁₋₆-alquilo, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-alquilo o bencilo,

20

Un residuo alcalino se refiere a un heterociclo anulado que contiene por lo menos un átomo de hidrógeno como heteroátomo, en cuyo caso el heterociclo se puede sustituir de manera simple en uno o más elementos del anillo con C₁₋₆-alquilo, F, Cl, Br, J, -CN, NH₂, NH(C₁₋₆-alquilo), N(C₁₋₆-alquilo)₂, -NH(arilo), -N(C₁₋₆-alquilo)(arilo), en cuyo caso estos residuos arilos se puede sustituir de manera simple o múltiple con F, Cl, Br, CF₃, CN, OH u OMe, O-C₁₋₆-alquilo, heterociclil- u OH; N(C₁₋₆-alquilo)₂, NHC₁₋₆-alquilo, un residuo arilo sustituido con N(C₁₋₆-Alkil)₂, un residuo arilo o heteroarilo sustituido con un heterociclilo de 5-7 elementos que incluya por lo menos un heteroátomo de N;

25

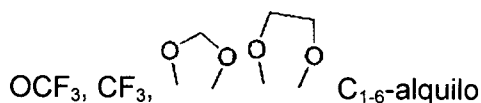
30

en cuyo caso todos los residuos alcalinos mencionados se pueden enlazar mediante los grupos intermedios -O-, -NH-, -NH[(-CH₂)_p-], -N(C₁₋₃-alquilo)[(-CH₂)_p-], -O-[(CH₂)_p-], -O-[-

$(\text{CH}_2)_p$ -O-] con $p = 1, 2$ ó 3 o el grupo C_{1-3} -alquilo conforme a la estructura de la fórmula general I y, en tal caso, los grupos $(\text{CH}_2)_p$ o la cadena de C_{1-3} -alquilo se sustituyen con $=\text{O}$, F , Cl , Br , J , $-\text{CN}$, fenilo o piridinilo y los residuos remanentes, por su parte, se pueden sustituir con C_{1-6} -alquilo;

- 5 se forma C_{1-6} -alquilo $\text{N}(\text{C}_{1-6}$ -alquilo) $_2$ o C_{1-6} -alquilo $\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ -alquilo) y para el caso que el residuo alcalino se condense al heterociclo formado por R^5 y R^6 , se refiere a un heterociclo de 6 elementos, saturado, no saturado o aromático, que contiene por lo menos un heteroátomo de N ,

- 10 un residuo no alcalino se refiere a $-\text{CN}$, C_{1-6} -alquilo, sustituido con metoxi o C_{1-3} -alquiloxi; o a arilo, heteroarilo, un heterociclo de 3-7 elementos que contiene por lo menos un átomo de oxígeno o de azufre (pirano, topeno), no sustituido o sustituido de manera simple o múltiple, o a C_{3-8} -cicloalquilo no sustituido o sustituido de manera simple en uno o más elementos del anillo, que se puede enlazar mediante un grupo $-\text{O}-$, $-\text{O}-[(\text{CH}_2)_q-]$, un grupo $-\text{O}-[(\text{CH}_2)_q-\text{O}-]$ o un grupo C_{1-3} -alquilo con la estructura de la fórmula general I, en que la
- 15 cadena $-(\text{CH}_2)_q$ o la cadena alquilo se puede sustituir con $=\text{O}$ y $q = 1, 2$ o 3 ; y en que los sustitutos son seleccionados en arilo, heteroarilo, heterociclo de 3-7 elementos y C_{3-8} -cicloalquilo a partir de F , Cl , Br , I , CN , NO_2 , aralquilo, SH , $\text{S}-\text{C}_{1-6}$ -alquilo, OH , $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ -alquilo, $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ -alquilo- OH , $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ -alquilo, CO_2H , CH_2SO_2 -fenilo, $\text{CO}_2-\text{C}_{1-6}$ -alquilo,



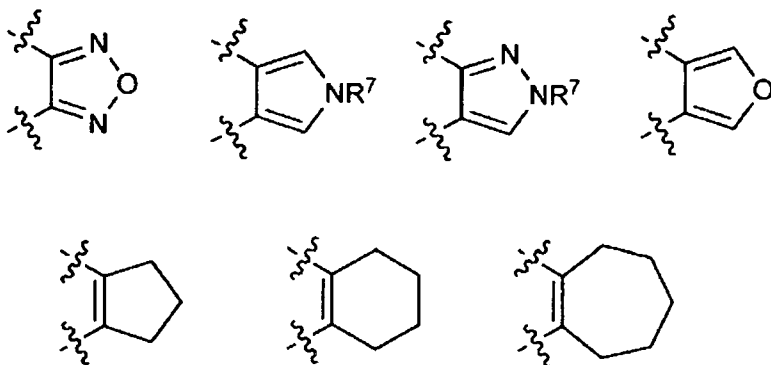
20

- En conexión con R^6 el C_{4-8} -heterociclilo se refiere a un residuo cíclico de 4-8 elementos saturado o no saturado, que puede presentar 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos iguales o diferentes en el sistema del anillo, en que los heteroátomos son seleccionados preferentemente del Grupo N , O y S y en que no sólo se puede dar la unión del residuo
- 25 heterociclilo en la estructura básica general conforme a la fórmula I sino también la presente sustitución con los grupos alcalinos o no alcalinos en cualquier elemento del anillo;

- En conexión con R^6 un residuo heteroarilo alcalino se refiere a un residuo de 5-10
- 30 elementos, condensado o no condensado con heteroátomos, que contiene por lo menos un átomo de nitrógeno como heteroátomo y en que no sólo se puede dar la unión del

residuo heteroarilo a la estructura básica general conforme a la fórmula I o la unión del residuo heteroarilo al grupo C_{1-4} -alquilo que forma el puente sino también la sustitución existente en cualquier elemento del anillo del residuo heteroarilo;

- 5 En conexión con R^6 un anillo de 5-10 elementos, aromático o no saturado, agregado por condensación a un grupo arilo, que contiene uno o más heteroátomos se puede seleccionar del grupo:



en que R^7 es H o C_{1-6} -alquilo,

- 10 En conexión con R^6 un anillo de 5-10 elementos, saturado o no saturado, agregado por condensación a un anillo de C_{3-8} -cicloalquilo, que contiene uno o más heteroátomos, se puede seleccionar del grupo: fenil, piridinil, ciclopentano, ciclohexano o cicloheptano,

15 y

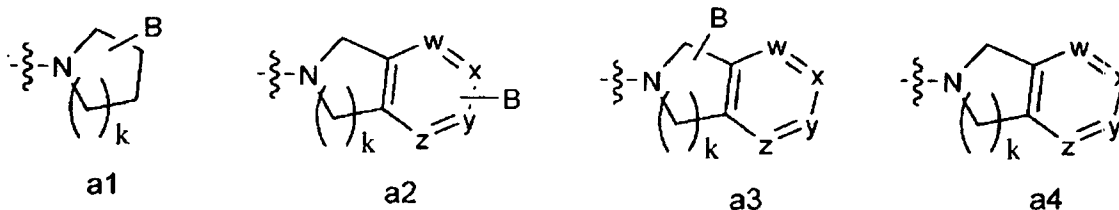
Se selecciona anillo de 4-10 elementos aromático, no saturado o saturado agregado por condensación a un anillo de 4-8 elementos formado mediante R^5 y R^6 del grupo formado por:

- 20 C_{4-10} -cicloalcano, C_{4-10} -cicloalqueno o aromatos C_{6-10} y heteroaromatos de 6 elementos.

3. Derivados de sulfonamida sustituidos conforme a la reivindicación 1 o 2, en que R^1 se
25 refiere a fenilo, naftilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzooxazol, benzooxadiazolilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, piridinilo, piridacinilo, pirimidinilo, piracinilo, imidazotiazolilo, carbazolilo, dibenzofuranilo y dibenzotiofenilo, preferentemente, fenilo, naftilo, benzotiofenilo, benzooxadiazolilo, tiofenilo, piridinilo, imidazotiazolilo y

dibenzofuranilo, y en especial fenilo, naftilo y benzotiofenilo, no sustituido o sustituido de manera simple o múltiple, preferentemente con C₁₋₃-alquilo, C₁₋₆-alquilo, Br, Cl, F, I, CF₃, OCF₃, OH, SH, arilo o heteroarilo, no sustituidos o sustituidos de manera simple o múltiple respectivamente.

- 5 4. Derivados de sulfonamida sustituidos conforme a una o más de las anteriores reivindicaciones, en que R¹ se refiere a fenilo naftilo, eventualmente sustituidos de manera simple o múltiple con metilo, metoxi, CF₃-, Cl, Br y/o F.
- 10 5. Derivados de sulfonamida sustituidos conforme a una o más de las anteriores reivindicaciones, en que R^{2a-c}, R³ y R⁴ se refieren a H o, con R^{2a-c}, R³ y R⁴ adyacente, forman un anillo aromático, de preferencia un grupo benceno, que eventualmente es sustituido de manera simple o múltiple, de preferencia con metilo, metoxi, CF₃-, Cl, Br y/o F.
- 15 6. Derivados de sulfonamida sustituidos, conforme a una o más de las anteriores reivindicaciones, en que en el grupo (CR^{2a-c})_n n = 1 o 2, preferentemente 2.
7. Derivados de sulfonamida sustituidos, conforme a una o más de las anteriores reivindicaciones, en que m = 1.
8. Derivados de sulfonamida sustituidos, conforme a una o más de las anteriores reivindicaciones, en que
- 20 a) el grupo NR⁵R⁶ en la fórmula general I forma un grupo de forma anular conforme a la fórmula a1, a2 o a3,



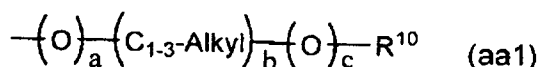
en que

k = 0, 1, 2 o 3, de preferencia 1 o 2

w, x, y y z representan de manera independiente a CH o N, con la condición de que a lo más dos de los grupos w, x, y y z representan simultáneamente a N y que en el grupo con forma anular conforme a la fórmula a4 por lo menos un grupo de w, x, y y z representen a N, y

5

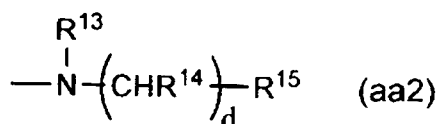
B representa un residuo alcalino, seleccionado del grupo compuesto por: $-NR^8R^9$, en que R^8 y R^9 de manera independiente pueden representen a H o C_{1-6} -alquilo, y un residuo con la fórmula general aa1



10 en que a, b y c independiente uno de otro pueden ser 0 o 1, con la condición de que cuando b es igual a 0, a y c no son 1 al mismo tiempo; el C_{1-3} -alquilo intermedio sustituido de manera simple con =O; y R^{10} representa un grupo heterociclilo de 4-10 elementos, aromático, no saturado o saturado, mono o policíclico, que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos de N y eventualmente pueden contener otros heteroátomos de O y/o S y en
15 que el grupo heterociclilo es no sustituido o sustituido de manera simple en uno o más elementos del anillo;

o R^{10} representa un grupo arilo sustituido con por lo menos un grupo $-NR^{11}R^{12}$ o un heterociclo monocíclico de 5 o 6 elementos, aromático, saturado o no saturado, que contiene 1 o 2 heteroátomos de N, en que R^{11} y R^{12} representan de manera independiente

20 H o C_{1-6} -alquilo, y el grupo arilo eventualmente pueden admitir otros sustitutos; o R^{10} representa un grupo de la fórmula general aa2



en que

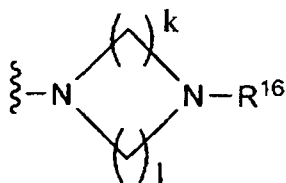
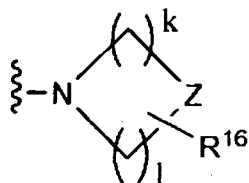
d es 1, 2 o 3;

25 R^{13} puede ser H o C_{1-3} -alquilo, independiente para cada elemento de la cadena d R^{14} H, o puede ser un grupo arilo- o N-heteroarilo eventualmente sustituido, preferentemente fenilo, naftilo o pirdinilo, en que dentro de la cadena de alquilo definida mediante d, R^{14} por una vez no puede ser H, y R^{15} es un grupo heterociclilo de 5-7 elementos, saturado o no saturado, eventualmente sustituido de manera simple en uno o más elementos del anillo,

que contiene 1 o 2 heteroátomos de N y y puede contener O o S como otros heteroátomos, preferentemente morfolinilo, piperidinilo o 4-metilpiperacinilo;

5 o bien

b) el grupo NR^5R^6 en la fórmula general I representa un grupo con forma anular conforme a una de las fórmulas generales b1 o b2:



10

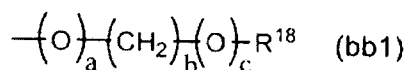
en que

15 $k = 1$ o 2 , de preferencia 2 ,

$l = 1, 2$ o 3 , de preferencia 2 ,

Z puede ser NR^{17} u O y R^{17} es H o C_{1-6} -alquilo,

y R^{16} representa H o un grupo de la fórmula general bb1:



20 en que

a y c corresponden a 0 o 1 de manera independiente,

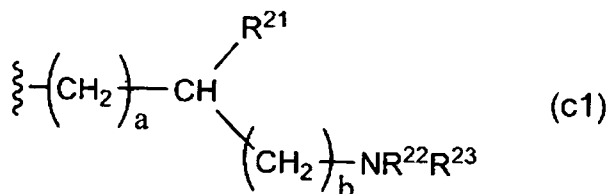
$b = 0, 1, 2$ o 3 , señalando que cuando $b = 0$, entonces a y c no serán 1 al mismo tiempo, en cuyo caso en la cadena alquilo definida mediante b se puede intercambiar un elemento CH_2 de la cadena por $\text{C}(=\text{O})$,

25 R^{18} se selecciona del grupo formado por arilo o heteroarilo no sustituidos o sustituidos de manera simple o múltiple, en que el heteroarilo contiene por lo menos un heteroátomo de N, de preferencia 1, 2 o 3 heteroátomos de N, y pueden contener O y S como otros heteroátomos; heterociclilo de 5-7 elementos saturado o no saturado, en que el heterociclilo contiene un heteroátomo seleccionado del grupo N, O o S, de preferencia 1 o
30 2 heteroátomos de N, y eventualmente se puede sustituir de manera simple o en varios elementos del anillo;

- C₁₋₆-alquilo, sustituido de manera simple o múltiple; C₃₋₈-cicloalquilo, sustituido de manera simple o en varios elementos del anillo de manera simple; salvo por el caso en que i) c = 1 o ii) b = c = 0 y a = 1, R¹⁸ también puede ser seleccionado del grupo compuesto por -CN, NR¹⁹R²⁰, en que R¹⁹ y R²⁰ pueden ser de manera independiente H o C₁₋₆-alquilo pero ambos no pueden ser H al mismo tiempo;

o bien

- 10 c) en el grupo NR⁵R⁶ de la fórmula general I
R⁵ se selecciona del grupo compuesto por H y C₁₋₆-alquilo, eventualmente sustituido de manera simple o múltiple, y R⁶ se selecciona de los grupos de la fórmula general c1 y c2



en que

- 15 a = 0, 1 o 2; b = 0, 1, 2 o

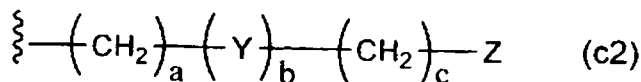
3;

R²¹ es un grupo arilo no sustituido o sustituido, de preferencia fenil o naftil, ambos sustituidos o no sustituidos,

R²² y R²³ representan independiente uno de otro -H o C₁₋₆-alquilo o en conjunto el grupo -

- 20 NR²²R²³ representan un heterociclo saturado o no saturado de 5, 6 o 7 elementos que contiene por lo menos un heteroátomo de N, que eventualmente se puede sustituir de manera simple o en varios elementos del anillo también de manera simple

y



- 25 en que

a = 0, 1, 2 o 3;

b = 0 o 1, señalando que cuando b = 0 también c = 0;

c = 0, 1, 2 o 3

Y se refiere a arilo o heteroarilo (que contenga preferentemente N), eventualmente

- 30 sustituido; C₃₋₈-cicloalquilo, de preferencia C₅₋₆-cicloalquilo;

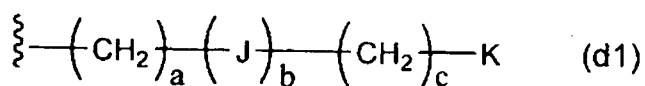
y

- Z representa un grupo heterociclilo saturado, no saturado o aromático, eventualmente sustituido, que contiene por lo menos un heteroátomo de N y puede contener O y/o S como otros heteroátomos; o Z representa el grupo $\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$, en que R^{24} y R^{25} forman por separado H, C_{1-6} -alquilo o $-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_d-\text{NR}^{26}\text{R}^{27}$, con $d = 1$ o 2 , R^{26} y R^{27} forman por separado H o C_{1-6} -alquilo, o $-\text{NR}^{26}\text{R}^{27}$ forma un heterociclo de 5, 6 o 7 elementos, preferentemente saturado;

10 o bien

c) en el grupo NR^5R^6 de la fórmula general I

- Se selecciona R^5 del grupo compuesto por H, C_{1-6} -alquilo, sustituido de manera simple o múltiple, C_{3-8} -cicloalquilo, sustituido eventualmente en uno o más elementos del anillo, y se selecciona R^6 del grupo de la fórmula general d1



en que

 $a = 0, 1, 2, 3$ o 4 ; $b = 0$ o 1 , señalando que cuando $b = 0$ también $c = 0$; $c = 0, 1, 2$ o 3 ;

- 20 J representa a un heterociclo de 4-7 elementos, preferentemente saturado o no saturado, que contiene por lo menos un heteroátomo de N, que se puede sustituir eventualmente en uno o más elementos del anillo, y K representa a H o a un grupo arilo o heteroarilo eventualmente sustituido;

25

o bien

e) en el grupo NR^5R^6 de la fórmula general I:

- 30 R^5 y R^6 se seleccionan de manera independiente del grupo compuesto por H; C_{1-6} -alquilo; aralquilo; y $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$, con $r = 1-6$ y en que R^{28} u R^{29} se seleccionan de manera independiente del grupo compuesto por H y C_{1-3} -alquilo;

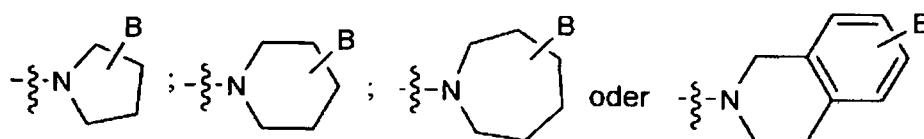
35 o bien

f) en el grupo NR R de la fórmula general I :

- R⁵ se selecciona del grupo compuesto por H, C₁₋₆-alquilo , arilo y aralquilo, y R⁶ es un grupo de Tipo -(C₁₋₄-alquilo)_s-X, con s = 0 o 1 y en que X es un grupo heteroarilo que contiene por lo menos un heteroátomo de N, sustituido de manera simple o múltiple, en que en el grupo C₁₋₄-alquilo un H-átomo se puede reemplazar por un grupo heterociclilo de 5 o 6 elementos, saturado que contiene por lo menos un heteroátomo de N, que puede contener junto a N otro O y/o S como heteroátomo.

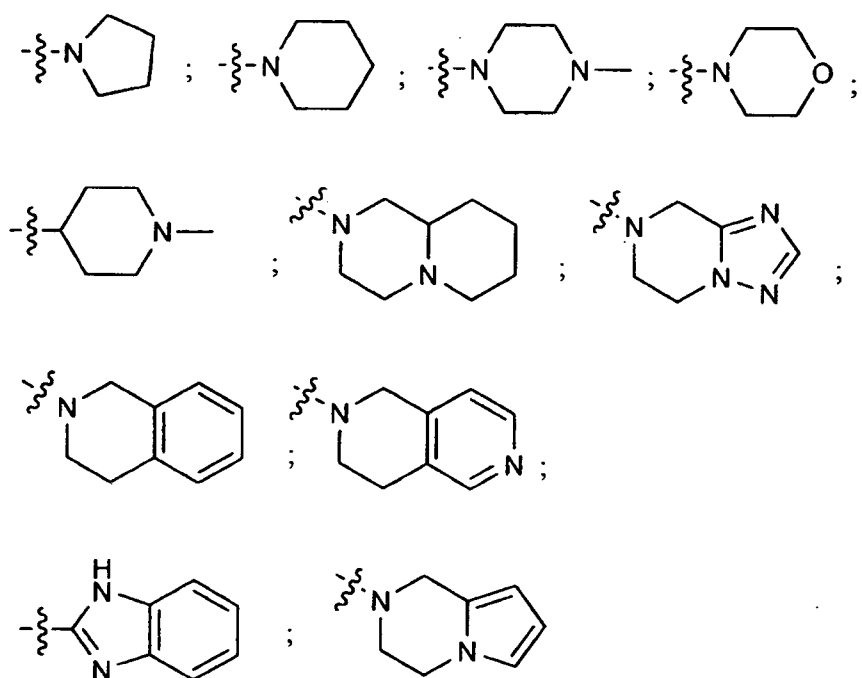
9. Derivados de sulfonamida sustituidos según Reivindicación 8, en que

- 10 a) el grupo conforma anular formado por el grupo NR⁵R⁶ se selecciona del grupo compuesto por

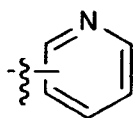


preferentemente en la posición 4 con el residuo alcalino B de la piperidina sustituida, y el residuo alcalino se selecciona del grupo que contiene: -N(C₁₋₆-alquilo), preferentemente -

- 15 N(CH₃)₂; un residuo con la fórmula general (aa 1), en que R¹⁰ se selecciona del grupo que incluye:



en que este residuo puede ser no sustituido o sustituido de manera simple en uno o más elementos del anillo, preferentemente con C₁₋₆-alquilo, en especial metilo o etilo, F, Cl, o Br;
o R¹⁰



5

representa, que puede ser no sustituido, sustituido de manera simple o múltiple, preferentemente con C₁₋₆-alquilo, en especial metilo o etilo, F, Cl, Br, C₁₋₆-alcoxi, en especial metoxi o fenilo; o

- 10 R¹⁰ se refiere a fenilo, que es sustituido con -N(C₁₋₃-Alkyl)₂, de preferencia dimetilamino o dietilamino, o se refiere a fenilo, que es sustituido con pirrolidinilo, oimidazolidinilo, dihidroimidazolilo, en que el enlace puede ocurrir en cualquiera de los elementos del anillo de fenilo o del sustituto,

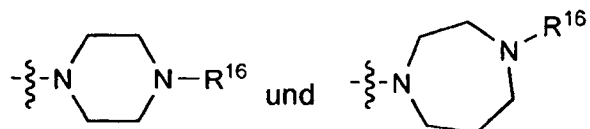
- 15 o bien

R¹⁰ se refiere a un grupo de la fórmula general (aa2), d = 1 o 2, R¹³ se refiere a H o a metilo, R¹⁴ se refiere a fenilo o piridinilo y R¹⁵ se refiere a morfolinilo o 4-metilpiperacínilo;

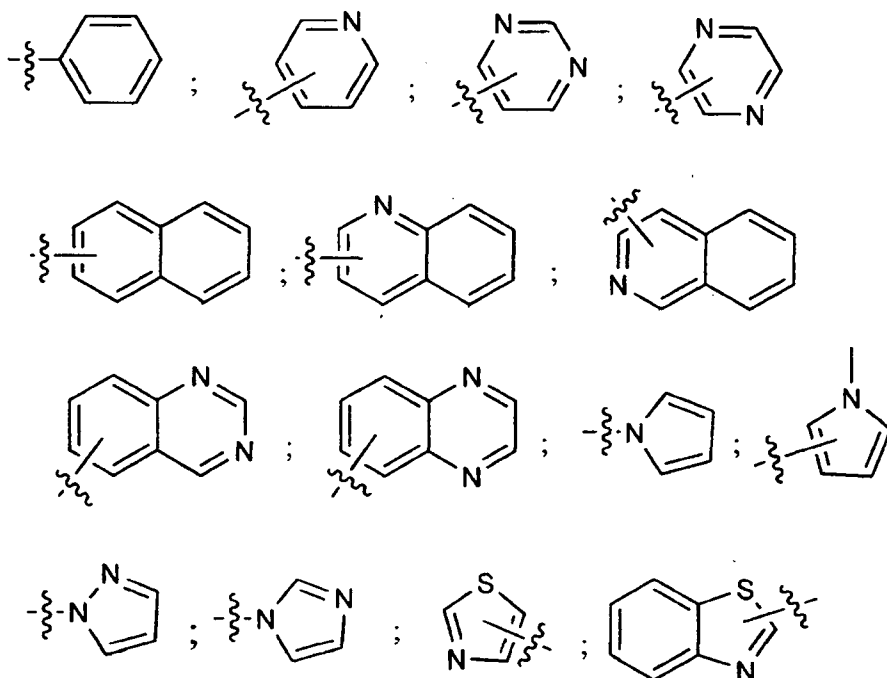
o bien

b) el grupo con forma anular formado por el grupo NR^5R^6 se selecciona del grupo

5 compuesto por



en que R^{16} representa un grupo de la fórmula general bb1 y en la fórmula bb1 (i) $a = 0$, $b = 1, 2$ o 3 y $c = 0$ o bien (ii) $a = 0$, $b = 1, 2$, o 3 y $c = 0$; R^{18} se selecciona del grupo compuesto por



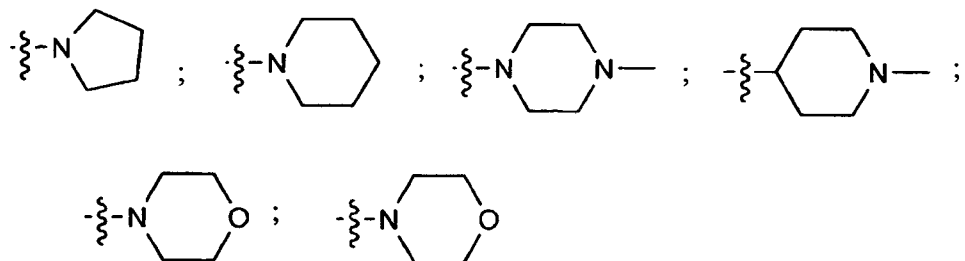
10

En que estos grupos pueden ser no sustituidos, sustituidos de manera simple o múltiple, de preferencia con C_{1-3} -alquilo, es especial metilo y/o etilo; C_{1-3} -alcoxi, en especial metoxi; F, Cl, Br, I; $-\text{CN}$; CF_3 ; $\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{-alquilo})_2$, $\text{NH}(\text{C}_{1-3}\text{-alquilo})$, $\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{-alquilo})(\text{arilo})$, en especial $\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{-alquilo})(\text{fenilo o fenetilo})$, en que el fenilo o fenetilo puede ser sustituido de manera

15

simple o múltiple; bencilo o , en que todos estos sustitutos pueden

ser sustituidos de manera simple o múltiple, preferentemente con F, Cl, Br, -CN, -CF₃, C₁₋₃-alquilo; pirrolidinilo, piperidinilo, 4-metilpiperidinilo o morfolinilo; o R¹⁸ representa un heterocicilo que se selecciona del grupo compuesto por:



5 en que estos grupos heterociclicos pueden ser sustituidos en uno o más elementos del anillo, o

R¹⁸ representa ciclopentilo, ciclohexilo, sustituido de manera simple en uno o más elementos del anillo, o C₁₋₃-alquilo, sustituido de manera simple o múltiple; o

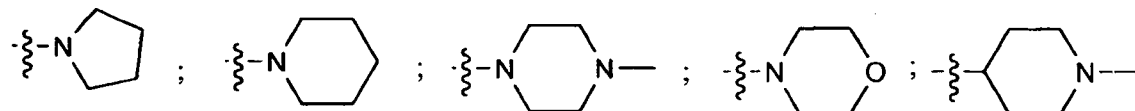
10 c) en el grupo NR⁵R⁶ de la fórmula general I

R⁵ se selecciona del grupo compuesto por H y metilo, etilo, propilo e isopropilo, eventualmente sustituido de manera simple o múltiple, y

R⁶ representa un grupo conforme a la fórmula general c1, en que

R²¹ es un grupo fenilo o naftilo, que puede ser sustituido de manera simple o múltiple y
15 preferentemente no sustituido o con F, Cl, Br, I, CN, C₁₋₃-alquilo, preferentemente metilo o etilo,

R²² y R²³ se refieren independientemente a metilo, etilo o propilo o isopropilo, o el grupo NR²²R²³ en conjunto representa un N-heterociclo, que se selecciona del grupo compuesto por:



20

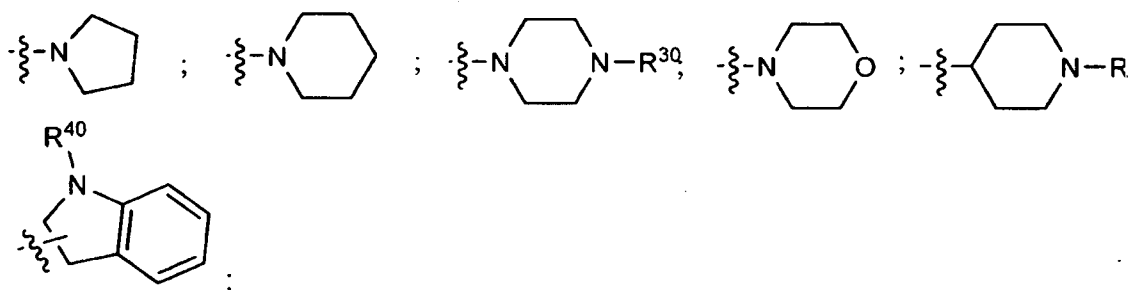
en que estos N-Heterociclos pueden ser no sustituidos o sustituidos de manera simple en uno o más elementos del anillo,

o bien

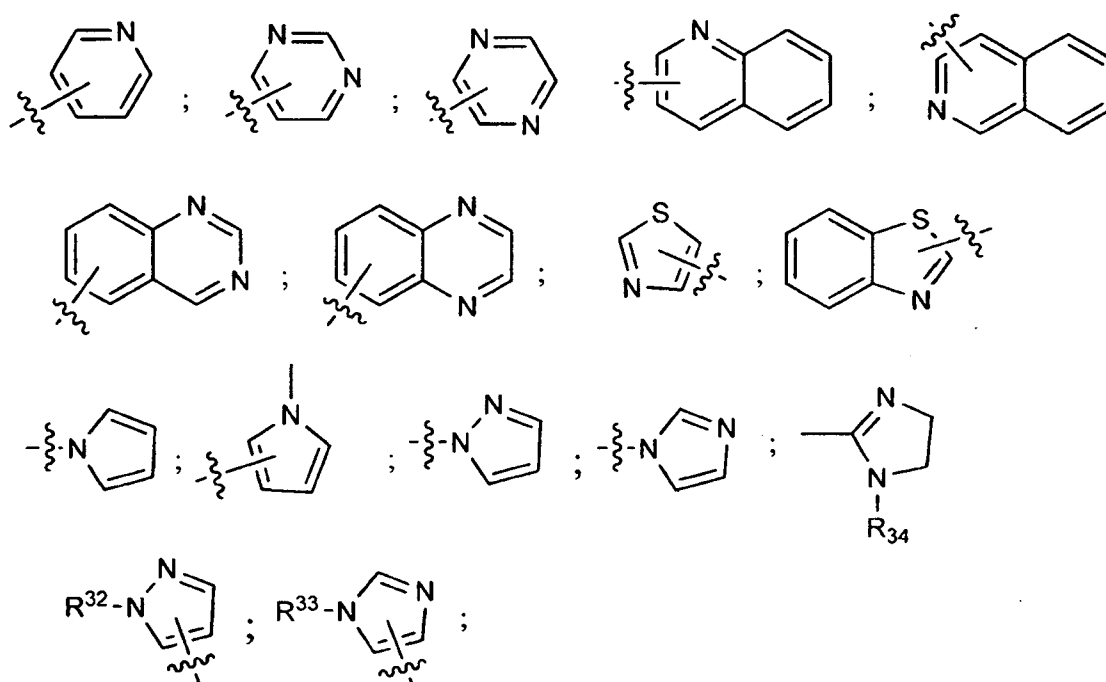
R⁶ representa un grupo de la fórmula general c2, en que Y representa fenilo, naftilo,

25 benzooxadiazol, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, todos sustituidos de manera simple en uno o más elementos del anillo, y

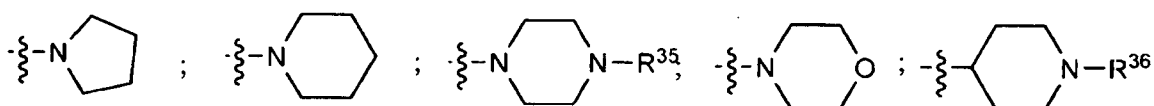
Z se selecciona del grupo compuesto por: $N(C_{1-3}$ -alquilo)₂;



En que estos residuos pueden ser sustituidos de manera simple en uno o más de los elementos del anillo, y R^{30} , R^{31} y R_{40} pueden representar H, metilo, etilo, propilo o isopropilo, eventualmente sustituido de manera simple o múltiple, o Z se selecciona del grupo compuesto por:



en que R^{32} , R^{33} und R^{34} se seleccionan de H, metilo, etilo, propilo e isopropilo, sustituidos de manera simple o múltiple y los N-heterociclos pueden ser sustituidos en uno o más elementos del anillo; o Z es un grupo $NR^{24}R^{25}$, en que R^{24} y R^{25} de manera independiente representa metilo, etilo, propilo o isopropilo o bien Z representa un grupo $-C(=O)-(CH_2)_d-$ $NR^{26}R^{27}$, en que d es 1 o 2 y $NR^{26}R^{27}$ forman un heterociclo, seleccionado de



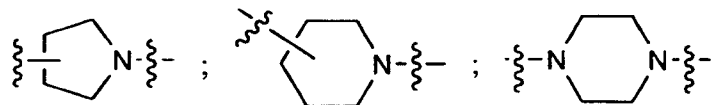
en que los elementos del anillo de estos residuos pueden ser sustituidos de manera simple en uno o más elementos, y R^{35} y R^{36} pueden representar metilo, etilo, propilo o isopropilo, eventualmente sustituido de manera simple o múltiple,

5

o bien

c) en el grupo NR^5R^6 de la fórmula general I

- 10 R^5 se selecciona del grupo compuesto por H y metilo, etilo, propilo e isopropilo, sustituido de manera simple o múltiple, y R^6 representa un grupo conforme a la fórmula general d1, en que J se selecciona del grupo:



y K se selecciona del grupo compuesto de H, fenilo, naftilo, piridinilo, todos eventualmente sustituidos de manera simple o múltiple,

15

o bien

- 20 e) en el grupo NR^5R^6 de la fórmula general I:

R^5 se selecciona del grupo compuesto por H, C_{1-3} -alquilo, $-(CH_2)_rNR^{28}R^{29}$, con $r = 1-3$ y en que R^{28} y R^{29} pueden ser C_{1-3} -alquilo, y R^6 $-(CH_2)_rNR^{28}R^{29}$, con $r = 1-3$ y en que R^{28} y R^{29} pueden ser C_{1-3} -alquilo, o R^6 representa un grupo C_{1-3} -alquilo sustituido con $N(C_{1-3}$ -alquilo)(arilo), el grupo arilo puede ser sustituido y el arilo se refiere preferentemente a fenilo o naftilo,

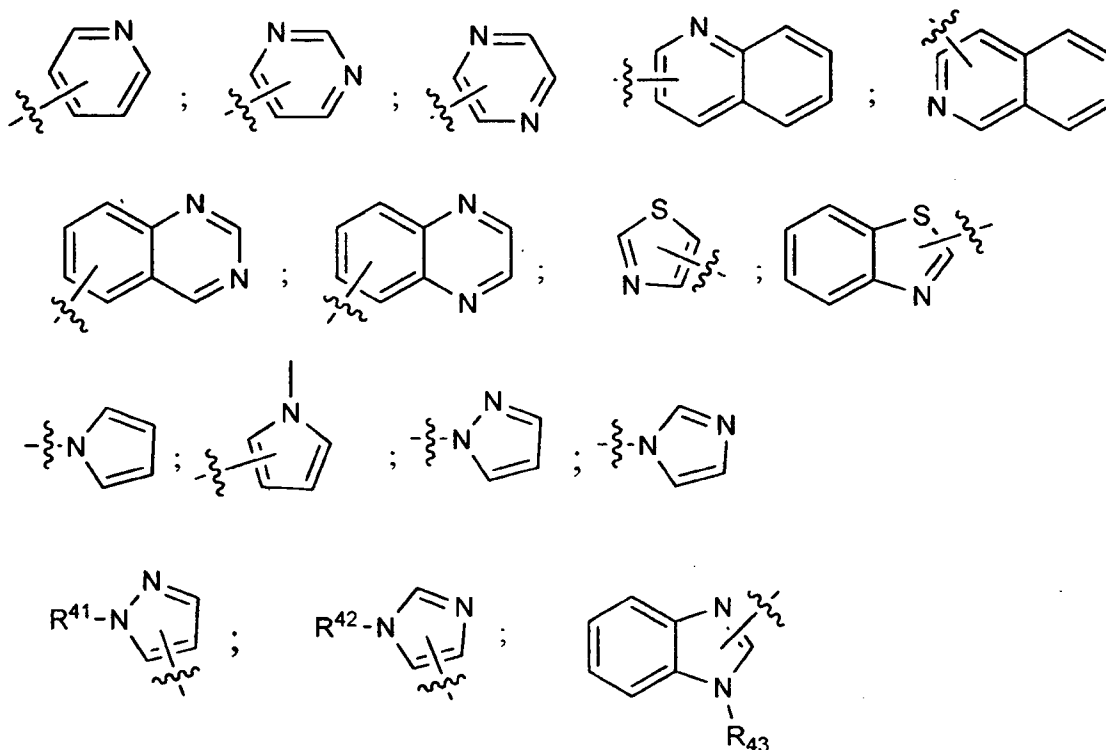
25

o bien

- 30 f) en el grupo NR^5R^6 de la fórmula general I:

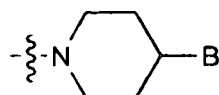
R^5 representa H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, fenilo o bencilo y R^6 representa un grupo del tipo Typ $(C_{1-3}$ -alquilo) $_s$ -X, con $s = 0$ o 1 en el grupo C_{1-3} -alquilo puede ser sustituido

con pirrolidinilo, piperidinilo, piperacínilo o el grupo morfolínilo puede ser sustituido y X se selecciona del grupo compuesto por:



en que R^{41} , R^{42} y R^{43} se seleccionan entre H, metilo, etilo, propilo e isopropilo, eventualmente sustituidos de manera simple o múltiple, y el N-Heteroarilo se puede sustituir de manera simple o múltiple;

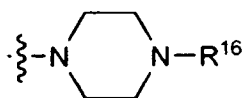
10. Derivados de sulfonamida sustituidos según Reivindicación 8 o 9, en que a) el anillo con forma anular formado por el grupo NR^5R^6



y el residuo básico B es un grupo con la fórmula general (aa1); en que, i) $a = b = c = 0$, ii) $a = c = 0$ y $b = 1$, iii) $a = b = 0$ y $c = 1$ o iv) $a = b = 1$ y $c = 0$; o el residuo básico B es un grupo con la fórmula general (aa2), en que $d = 1$ o 2, preferentemente 2 y R^{14} es piridinilo, preferentemente 3-piridinilo y R^{15} es morfolínilo.

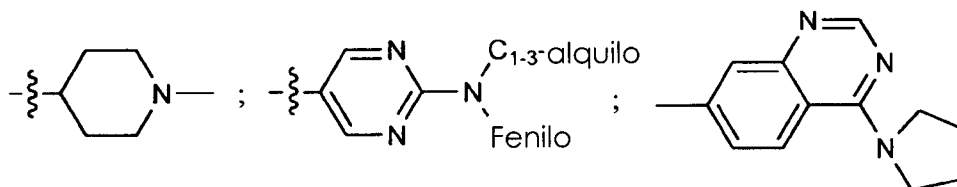
oder

b) el grupo con forma anular formado por el grupo NR^5R^6



en que el grupo fenilo se puede sustituir, preferentemente de manera simple con F, Cl, o

5



Br

, en especial F, de preferencia en la 4ta posición;

y R^{16} representa un grupo con la fórmula general bb1, en que $a = c = 0$ y $b = 0, 1$ o 2 y

10 R^{18} se selecciona de

o bien

c) en el grupo NR^5R^6 de la fórmula general I:

15 R^5 se selecciona del grupo compuesto por H, metilo, etilo, propilo e isopropilo, preferentemente metilo, y R^6 representa un grupo conforme a la fórmula general c2, en que $a = 1$ o 2 , $b = 1$ y $c = 0$, Y representa fenilo o ciclohexilo y Z representa pirrolidinilo o dihidroimidazolilo.

20

11. Derivados de sulfonamida sustituidos, conforme a una de las reivindicaciones 1 a 7, en que

n es 0, 1, 2 o 3; m es 1 ó 2;

25 R^1 es arilo o heteroarilo, no sustituido o sustituido de manera simple o múltiple;

R^{2a-c} , R^3 y R^4 son H o, en combinación con un residuo adyacente, R^{2a-c} , R^3 o R^4 forman un anillo de cinco o seis elementos, que puede ser saturado o no saturado o sustituirse en forma simple o múltiple y puede contener heteroátomos del grupo N o del grupo O,

30

R⁵ y R⁶ en conjunto forman un anillo de 4-8 elementos, que puede ser saturado o no saturado, pero no aromático, sustituido o condensado con un residuo alcalino y que se puede sustituir con otro residuo o residuos alcalinos del grupo C₁₋₆-alquilo, C₁₋₃-alquilo, C₃₋₈-cicloalquilo o eventualmente con fenilo sustituido;

5

o R⁵ y R⁶ en conjunto forman un anillo de 4-8 elementos, que contiene otro heteroátomo del grupo N u O y que se puede sustituir con un residuo alcalino o no alcalino,

10 en que R⁵ se refiere a H o C₁₋₅-alquilo y R⁶ a arilo o C₃₋₈-cicloalquilo; o se refiere a un residuo arilo enlazado mediante una cadena de C₁₋₃-alquilo, en que el anillo de arilo o C₃₋₈-cicloalquilo es sustituido en ambos casos con un residuo básico o eventualmente la sustitución alcalina se produce en la cadena de C₁₋₃-alquilo que forma el enlace,

15 o R⁵ se refiere a H o C₁₋₅-alquilo y R⁶ a C₄₋₈-heterociclilo; o bien se refiere a un residuo de C₃₋₈-heterociclilo conectado mediante una cadena de C₁₋₃-alquilo, en que el anillo heterociclilo es sustituido con un residuo alcalino o no alcalino,

o bien

20 R⁵ y R⁶ se refieren de manera independiente a H o a un residuo C₁₋₁₀-arilo ramificado o no ramificado, que contiene de uno a tres átomos de nitrógeno, en que R⁵ y R⁶ no se refieren ambos a H, en forma de racemato; enantiómeros, diastómeros, mezclas de enantiómeros o diastómeros o un enantiómero o diastómero individual; ácidos fisiológicamente compatibles con bases y/o sales.

25

12. Derivados de sulfonamida sustituidos conforme a la reivindicación 11 en que R⁵ y R⁶ en conjunto forman un anillo de 4-8 elementos, que puede ser saturado o no saturado, pero no aromático, y que se puede sustituir con un residuo alcalino

30

o bien

35 en que R⁵ y R⁶ en conjunto forman un anillo de 4-8 elementos, que contiene por lo menos otro heteroátomo del grupo N o O y que se puede sustituir con un residuo alcalino o un residuo no alcalino del grupo arilo, heteroarilo, no sustituido o sustituido de manera simple o múltiple con F, Cl, Br, I, CF₃, OCH₃, C₁₋₆-alquilo, C₃₋₈-cicloalquilo, no sustituido o

sustituido de manera simple o múltiple con F, Cl, Br, I, CF₃, OCH₃, C₁₋₆-alquilo; que puede ligarse mediante una cadena de C₁₋₃-alquilo con la estructura de la fórmula general I, en que la cadena de alquilo se puede sustituir con =O; y C₁₋₆-alquilo o C₁₋₃-alquiloxi;

5

o bien

en que R⁵ se refiere a H y R⁶ a arilo o C₃₋₈-cicloalquilo; o se refiere a un residuo arilo ligado mediante una cadena de C₁₋₃-alquilo, en que el anillo de arilo o C₃₋₈-cicloalquilo es sustituido con por lo menos un residuo alcalino

10

o bien

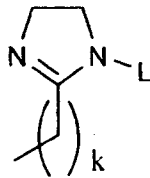
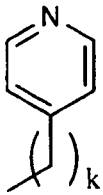
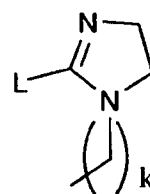
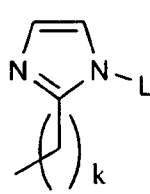
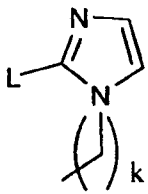
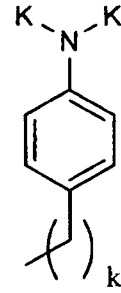
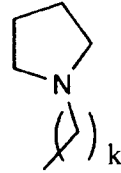
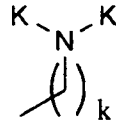
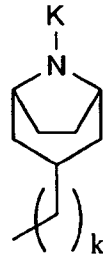
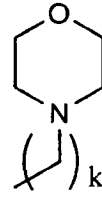
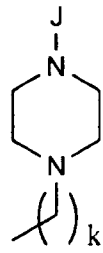
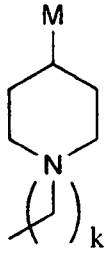
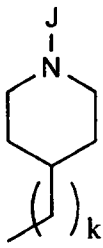
en que R⁵ se refiere a H o a C₁₋₅-alquilo y R⁶ a C₄₋₈-heterociclilo, en que el residuo heterociclilo está ligado mediante un átomo C con la estructura de la fórmula general I; o se refiere a un residuo C₄₋₈-heterociclilo ligado mediante una cadena de C₁₋₃-alquilo, en que el anillo heterociclilo es sustituido con un residuo alcalino o no alcalino del grupo arilo, heteroarilo, no sustituido o sustituido de manera simple o múltiple con F, Cl, Br, I, CF₃, OCH₃, C₁₋₆-alquilo, C₃₋₈-cicloalquilo, no sustituido o sustituido de manera simple o múltiple con F, Cl, Br, I, CF₃, OCH₃, C₁₋₆-alquilo; que puede ligarse mediante una cadena de C₁₋₃-alquilo con la estructura de la fórmula general I, en que la cadena de alquilo se puede sustituir con =O; C₁₋₆-alquilo o C₁₋₃-alquiloxi;

15

20

25

En que en todos los casos el residuo alcalino se selecciona del grupo



en que

k se refiere a 0, 1 o 2

L se refiere a H o C₁₋₆-alquilo

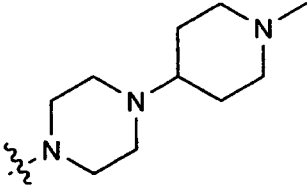
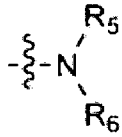
5 K se refiere a C₁₋₆-alquilo

M se refiere a C₁₋₆-alquilo o a N(CH₃)₂

J se refiere a 2-, 3-, 4-piridilo, fenilo, piperidilo o C₁₋₆-alquilo.

10

13. Derivados de sulfonamida sustituidos conforme a una de las reivindicaciones anteriores, en que el grupo



5 14. Derivados de sulfonamida sustituidos conforme a una o más de las reivindicaciones anteriores, en que el derivado de sulfonamida se selecciona del grupo

- | | |
|-------|---|
| 1 | 2-[1-(4-metoxi-2,6-dimetil-fenilsulfonil)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-N-(4-piperidin-1-ilmetil-bencil)-acetamida |
| 10 2 | 2-[1-(4-metoxi-2,6-dimetil-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-N-(4-piperidin-1-ilmetil-bencil)-acetamida |
| 3 | 2-[1-(4-metoxi-2,6-dimetil-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-N-[4-(4-metil-piperacin-1-il)-bencil]-acetamida |
| 4 | N-(4-piperidin-1-ilmetil-bencil)-2-[1-(2,4,6-tricloro-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-acetamida |
| 15 5 | 1-[4-(1-metilo-piperidin-4-il)-piperacin-1-il]-2-[2-(2,4,6-trimetil-fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-ilmetoxi]-etanona |
| 6 | 1-(4-bencil-[1,4]diecepan-1-il)-2-[1-(naftil-1-sulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-etanona |
| 7 | [1-(4-metoxi-2,6-dimetil-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-N-[4-(4-metilpiperacin-1-ilmetil)-bencil]-acetamida |
| 20 8 | 2-[1-(4-metoxi-2,6-dimetil-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-1-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperacin-1-il]-etanona |
| 9 | 1-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-((2-(2,4-diclorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)methoxi)etanona |
| 10 | N-(4-piperidin-1-ilmetil-bencil)-2-[1-(2,4,6-tricloro-fenilsulfonil)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-acetamida |
| 25 11 | N-(4-dimetilaminometil-bencil)-2-[1-(4-metoxi-2,6-dimetil-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-acetamida |
| 12 | N-(1-bencil-piperidin-3-ilmetil)-2-[1-(2,4,6-trimetil-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-acetamida |

- 13 N-[4-(4-metilo-piperacin-1-il)-bencil]-2-[1-(2,4,6-tricloro-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoksi]-acetamida
- 14 2-[1-(4-metoksi-2,6-dimetil-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoksi]-N-(4-piperidin-1-il-bencil)-acetamida
- 5 15 N-[4-(4-metilo-piperacin-1-ilmetil)-bencil]-2-[1-(2,4,6-tricloro-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoksi]-acetamida
- 16 N-(1-bencil-piperidin-3-ilmetil)-2-[1-(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ilmetoksi]-acetamida
- 10 17 2-((2-(2,4-diclorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoksi)-1-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)etanona
- 18 2-[1-(4-metoksi-2,6-dimetil-fenilsulfonil)-pirrolidin-2-ilmetoksi]-N-[4-(4-metil-piperacin-1-il)-bencil]-acetamida
- 19 2-((1-(mesitilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)etanona
- 20 2-((1-(3,4-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)piperidin-1-il)etanona
- 15 21 2-[1-(4-metoksi-2,6-dimetil-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoksi]-N-(4-morfolin-4-il-bencil)-acetamida
- 22 1-[4-(1-metilo-piperidin-4-il)-piperacin-1-il]-2-[1-(3-trifluormetil-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoksi]-etanona
- 20 23 2-((1-(naftalen-1-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)etanona
- 24 2-[1-(4-metoksi-2,6-dimetil-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoksi]-N-(4-morfolin-4-ilmetil-bencil)-acetamida
- 25 25 1-[4-(3-dimetilamino-propil)-piperacin-1-il]-2-[2-(2,4,6-trimetil-fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-ilmetoksi]-etanona
- 26 2-[1-(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoksi]-1-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-etanona
- 27 1-(2-Piperidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-2-[1-(2,4,6-trimetil-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoksi]-etanona
- 28 2-[1-(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoksi]-1-[4-(4-metil-piperacin-1-il)-piperidin-1-il]-etanona
- 30 29 N-[4-(4-metilo-piperacin-1-il)-bencil]-2-[1-(2,4,6-tricloro-fenilsulfonil)-pirrolidin-2-ilmetoksi]-acetamida
- 30 30 N-(4-morfolin-4-ilmetil-bencil)-2-[1-(2,4,6-tricloro-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoksi]-acetamida
- 35 31 1-(4-bencil-[1,4]diacepan-1-il)-2-[1-(2,4,6-trimetil-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoksi]-etanona
- 32 2-[1-(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoksi]-1-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperacin-1-il]-etanona

- 33 N-[3-(4-metilo-piperacin-1 -il)-bencil]-2-[2-(2,4,6-trimetil-fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-3-ilmetoxi]-acetamida
- 34 N-(1-bencil-piperidin-3-ilmetil)-2-[1-(naftil-1-sulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-acetamida
- 35 N-(4-dimetilaminometil-bencil)-2-[1-(4-metoxi-2,6-dimetil-fenilsulfonil)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-acetamida
- 5 36 2-((1-(3,4-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)piperidin-1 -il)etanona
- 37 N-(4-dimetilaminometil-bencil)-2-[1-(2,4,6-tricloro-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxij-acetamida
- 10 38 2-((2-(3,4-diclorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-il)metoxi)-1 -(4-(pirrolidin-1 -il)piperidin-1 -il)etanona
- 39 1 -(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperacin-1 -il)-2-[1 -(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-etanona
- 40 2-[1-(4-metoxi-2,6-dimetil-fenilsulfonil)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-N-[4-(4-metil-piperacin-1-ilmetil)-bencil]-acetamida
- 15 41 N-(1-bencil-piperidin-3-ilmetil)-2-[2-(2,4,6-trimetil-fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-3-ilmetoxi]-acetamida
- 42 2-((1-(3,4-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)piperacin-1 -il)etanona
- 20 43 2-[2-(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-3-ilmetoxi]-N,N-bis-(2-dietilamino-etil)-acetamida
- 44 1 -(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperacin-1 -il)-2-[1 -(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-etanona
- 45 N-[4-(4-metilo-piperacin-1 -ilmetil)-bencil]-2-[1 -(2,4,6-tricloro-fenilsulfonil)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-acetamida
- 25 46 2-[1-(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-1-[4-(2-metoxi-etil)-piperacin-1 -il]-etanona
- 47 N-metilo-N-(2-morfolin-4-il-1-fenil-etil)-2-[1-(naftil-1-sulfonil)-piperidin-2-ilmetoxij-acetamida
- 30 48 N,N-Bis-(2-dietilamino-etil)-2-[2-(2,4,6-trimetil-fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-3-ilmetoxi]-acetamida
- 49 N-(4-morfolin-4-ilmetil-bencil)-2-[1-(2,4,6-tricloro-fenilsulfonil)-pirrolidin-2-ilmetoxij-acetamida
- 50 N-(3-morfolin-4-il-bencil)-2-[2-(2,4,6-trimetil-fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-3-ilmetoxi]-acetamida
- 35 51 2-[2-(2,4-dicloro-fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-3-ilmetoxi]-1-(2piperidin-1-ilmetil-pirrolidin-1 -il)-etanona
- 52 2-((1-(4-metoxifenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)piperidin-1 -il)etanona

- 53 2-[1 -(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-1 -(4-(3-metoxi-fenil)-piperacin-1 -il)-etanona
- 54 1 -(4-ciclohexilmetil-piperacin-1 -il)-2-[1 -(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-etanona
- 5 55 2-[1-(4-metoxi-2,6-dimetil-fenilsulfonil)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-N-(4-morfolin-4-ilmetil-bencil)-acetamida
- 56 2-[1 -(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-1 -(4-fenil-piperacin-1 -il)-etanona
- 57 1 -(4-bencil-piperidin-1 -il)-2-[1 -(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-etanona
- 58 1 -(4-(3-dimetilamino-propil)-piperacin-1 -il)-2-[1-(3-trifluormetil-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-etanona
- 10 59 2-[1 -(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-1 -(4-(4-fluor-fenil)-piperacin-1 -il)-etanona
- 60 2-[1-(4-metoxi-2,6-dimetil-fenilsulfonil)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-N-(4-piperidin-1 -il-bencil)-acetamida
- 15 61 N-(4-morfolin-4-ilmetil-bencil)-2-[1 -(naftil-1-sulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-acetamida
- 62 2-[1-(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-1-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperacin-1 -il]-etanona
- 63 1 -(2-(4-dimetilamino-fenil)-azepan-1 -il)-2-[1 -(naftil-1 -sulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-etanona
- 20 64 2-[1 -(naftil-1 -sulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-1 -(2-piperidin-1 -ilmetil-pirrolidin-1-il)-etanona
- 65 2-((2-(2,4-diclorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1 -(4-morfolinopiperidin-1-il)etanona
- 66 1-(3-dimetilamino-pirrolidin-1 -il)-2-[1 -(naftil-1-sulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-etanona
- 25 67 1-(4-bencil-[1,4]diacepan-1-il)-2-[2-(2,4,6-trimetil-fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-3-ilmetoxi]-etanona
- 68 1-(4-ciclohexilmetil-piperacin-1-il)-2-[1-(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-etanona
- 69 2-((2-(4-metoxifenilsulfonil)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-(2-(piperidin-1 -il)etil)piperidin-1 -il)etanona
- 30 70 N-(1 -bencil-piperidin-3-ilmetil)-2-[1 -(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-acetamida
- 71 N-(4-piperidin-1 -il-bencil)-2-[1 -(2,4,6-tricloro-fenilsulfonil)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-acetamida
- 35 72 2-((1-(3,4-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)piperacin-1 -il)etanona
- 73 (4-dimetilaminometil-bencil)-2-[1-(2,4,6-tricloro-fenilsulfonil)-pirrolidin-2ilmetoxi]-acetamida

- 74 N-(4-piperidin-1-il-benzyi)-2-[1-(2,4,6-trichloro-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-acetamida
- 75 N-[2-(4-metilo-piperacin-1 -il)-bencil]-2-[2-(2,4,6-trimetil-fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-ilmetoxi]-acetamida
- 5 76 N-(3-piperidin-1 -ilmetil-fenil)-2-[1 -(2,4,6-trimetil-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-acetamida
- 77 1 -[4-(3-metoxi-fenil)-piperacin-1 -il]-2-[1 -(2,4,6-trimetil-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-etanona
- 78 N-(1 -bencil-pirrolidin-3-il)-2-[2-(2,4-dicloro-fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-ilmetoxi]-N-metil-acetamida
- 10 79 1 -(4-bencil-[1,4]diacepan-1 -il)-2-[2-(2,4-dicloro-fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-ilmetoxi]-etanona
- 80 N-[2-(4-metilo-piperacin-1 -il)-bencil]-2-[1 -(2,4,6-trimetil-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-acetamida
- 15 81 2-[1 -(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-2,3-dihidro-1 H-indol-2-ilmetoxi]-N-(4-pirrolidin-1 -ilmetil-bencil)-acetamida
- 82 2-[2-(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-ilmetoxi]-1 -(2-piperidin-1 -ilmetil-pirrolidin-1 -il)-etanona
- 83 N-(4-Pirrolidin-1 -ilmetil-bencil)-2-[2-(2,4,6-trimetil-fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-ilmetoxi]-acetamida
- 20 84 2-[1-(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-1-[4-(4-metoxi-fenil)-piperacin-1 -il]-etanona
- 85 2-[1 -(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-1 -[4-(3-dimetilamino-propil)-piperacin-1-il]-etanona
- 25 86 2-[1 -(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-1 -[4-(2-fluor-fenil)-piperacin-1-il]-etanona
- 87 N-[4-(2-metilo-imidazol-1 -il)-fenil]-2-[1 -(2,4,6-trimetil-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-acetamida
- 88 2-[1 -(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-1 -[4-(3-dimetilamino-propil)-piperacin-1 -il]-etanona
- 30 89 2-[1-(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-1-(4-fenil-piperacin-1-il)-etanona
- 90 2-(2-(1-(4-metoxifenilsulfonil)piperidin-2-il)etoxi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)piperidin-1 -il)etanona
- 91 2-(2-(1-(4-metoxifenilsulfonil)piperidin-2-il)etoxi)-1-(4-phenetilpiperacin-1 -il)etanona
- 35 92 Clorhidrato de 3-((4-(2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetil)piperacin-1-il)metil)benzonitrilo
- 93 Clorhidrato de 3-((4-(2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)acetil)piperacin-1-il)metil)benzonitrilo

- 94 Clorhidrato de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)piperidin-1-il)etanona
- 95 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)piperidin-1-il)etanona
- 5 96 Clorhidrato de 1-(3,4-dihidro-2,6-naftiridin-2(1H)-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 97 Diclorhidrato de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanona
- 98 1-(4-(dihidro-1H-pirido[1,2-a]piracin-2(6H,7H,8H,9H,9aH)-il)piperidin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 10 99 Diclorhidrato de 1-(4-(dihidro-1H-pirido[1,2-a]piracin-2(6H,7H,8H,9H,9aH)-il)piperidin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 100 1-(4-(3,4-dihidro-2,6-naftiridin-2(1H)-il)piperidin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 15 101 Carboxilato tertbutilico 4-(2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetil)piperacin-1
- 102 Clorhidrato de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(piperacin-1-il)etanona
- 103 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(3-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)etanona
- 20 104 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperacin-1-il)etanona
- 105 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metilciclohexil)piperacin-1-il)etanona
- 25 106 Diclorhidrato de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-((1-metilpiperidin-4-il)metil)piperacin-1-il)etanona
- 107 2-((1-(mesitilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanona
- 108 2-((1-(2,6-dicloro-4-(trifluormetil)fenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanona
- 30 109 2-((1-(2-cloro-6-metilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanona
- 110 1-(4-(1-metilopiperidin-4-il)piperacin-1-il)-2-((1-(naftalen-1-il)sulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 35 111 1-(4-(1-metilopiperidin-4-il)piperacin-1-il)-2-((1-(naftalen-2-il)sulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 112 Clorhidrato de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metilpiperacin-1-il)piperidin-1-il)etanona

- 113 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)piperacin-1-il)etanona
- 114 Diclorhidrato de 2-((1-(4-cloro-2,5-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanona
- 5 115 2-((1-(4-cloro-3-(trifluormetil)fenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanona
- 116 1-(2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetil)piperidin-4-ona
- 117 1-(4-((1-H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)piperacin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 10 118 1-(4-(1-metilopiperidin-4-il)piperacin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 119 1-(4-(1-metilopiperidin-4-il)piperacin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triisopropilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 120 2-((1-(2,4-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanona
- 15 121 2-((1-(3-bromofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanona
- 122 2-((1-(3-bromofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(piridin-4-il)piperacin-1-il)etanona
- 123 2-((1-(4-bromofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanona
- 20 124 124 2-((1-(3-bromofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)piperidin-1-il)etanona
- 125 2-((1-(4-bromofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)piperidin-1-il)etanona
- 25 126 2-((1-(4-bromofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(piridin-4-il)piperacin-1-il)etanona
- 127 (S)-2-((2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanona
- 128 2-((1-(5-cloro-1,3-dimetil-1-H-pirazol-4-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanona
- 30 129 2-((1-(6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanona
- 130 1-(4-fluoro-1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 131 1-(4-(1-metilopiperidin-4-il)piperacin-1-il)-2-((1-(3-(o-toliloxi)fenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 35 132 (S)-2-((2-(2,4-diclorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanona
- 133 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-(trifluormetil)-ciclohexil)piperacin-1-il)etanona

- 134 (S)-2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)azetidin-2-il)metoksi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanona
- 135 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(2-morfolin-2-(piridin-3-il)etilamino)piperidin-1 -il)etanona
- 5 136 2-((1-(Benzo[b]tiofen-3-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanona
- 137 2-((1-(2-cloro-4-(trifluormetil)fenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1 -il)etanona
- 138 Diclorhidrato 2-((1-(2-clorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanona
- 10 139 Diclorhidrato (R)-2-((1-(4-metoksi-2,3,6-trimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoksi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanona
- 140 Diclorhidrato 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanona
- 15 141 (S)-2-((2-(4-metoxifenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoksi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanona
- 142 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-N-(2-(1-(piridin-4-il)piperidin-4-il)etil)acetamida
- 143 1 -(4-(5,6-dihidroimidazo[1,2-a]piracin-7(8H)-il)piperidin-1 -il)-2-((1 -(4-metoksi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)piperidin-2-il)metoksi)etanona
- 20 144 1-(4-(5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piracin-7(8H)-il)piperidin-1-il)-2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)etanona
- 145 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(4-metilpiperacin-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona
- 25 146 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(piridin-4-il)piperacin-1-il)etanona
- 147 2-((1-(4-Brom-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanona
- 148 2-((1-(4-Brom-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(2-(pirrolidin-1 -il)etil)piperidin-1 -il)etanona
- 30 149 2-((1-(4-Brom-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(piridin-4-il)piperacin-1-il)etanona
- 150 Diclorhidrato de 2-((1-(5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofen-2-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanona
- 35 151 Diclorhidrato de (R)-2-((1-(2-cloro-6-metilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoksi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanona
- 152 2-((1-(2,5-Bis(trifluormetil)fenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1 -il)etanona

- 153 2-((1-(7-clorobenzo[c][1,2,5]oxadiazol-4-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1 -il)etanona
- 154 Diclorhidrato de 2-((1 -(4-metilonaftalen-1 -ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1 -(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanona
- 5 155 Diclorhidrato de 1-(4-(1-metilopiperidin-4-il)piperacin-1-il)-2-((1-(2,4,5-triclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 156 Diclorhidrato de 2-((1-(2-metilonaftalen-1-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanona
- 157 Diclorhidrato de 2-((1-(5-(dimetilamino)naftalen-1-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanona
- 10 158 Diclorhidrato de 1-(4-(1-metilopiperidin-4-il)piperacin-1-il)-2-((1-(o-tolilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 159 Diclorhidrato de 2-((1-(4-Brom-2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanona
- 15 160 Clorhidrato de (S)-2-((1-(2-cloro-6-metilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)piperidin-1-il)etanona
- 161 Diclorhidrato de (S)-2-((1-(2-cloro-6-metilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanona
- 162 Diclorhidrato de (S)-2-((1-(2-cloro-6-metilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-((1-metilpiperidin-4-il)metil)piperacin-1 -il)etanona
- 20 163 2-(2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)etoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1 -il)etanona
- 164 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(piridin-3-iloxi)piperidin-1-il)etanona
- 25 165 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(quinoxalin-6-ilmetil)piperacin-1 -il)etanona
- 166 (S)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanona
- 167 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-(pirrolidin-1 -il)quinazolin-7-il)piperacin-1 -il)etanona
- 30 168 Diclorhidrato de 2-((1-(4-fluoro-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanona
- 169 Diclorhidrato 2-((1-(2,5-diclorotiofen-3-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanona
- 35 170 2-((1-(benzo[b]tiofen-2-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanona
- 171 2-((1-(2,5-dimetiltiofen-3-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1 -il)etanona

- 172** Diclorhidrato de 2-((1-(2,3-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-T-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanona
- 173** Diclorhidrato de 2-((1-(4-metoxinaftalen-1-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanona
- 5 **174** Diclorhidrato de 1-(4-(1-metilopiperidin-4-il)piperacin-1-il)-2-((1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 175** Diclorhidrato de 2-((1-(isoquinolin-5-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanona
- 176** Diclorhidrato de (R)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanona
- 10 **177** Diclorhidrato de 1-(4-(1-metilopiperidin-4-il)piperacin-1-il)-2-((2-(naftalen-2-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoxi)etanona
- 178** Diclorhidrato de 1-(4-(1-metilopiperidin-4-il)piperacin-1-il)-2-((1-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 15 **179** (S)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanona
- 180** (S)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-((1-metilpiperidin-4-il)metil)piperacin-1-il)etanona
- 181** (S)-2-((2-(4-metoxifenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)piperidin-1-il)etanona
- 20 **182** (S)-2-((2-(2,4-diclorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)piperidin-1-il)etanona
- 183** (S)-2-((2-(2,4-diclorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-((1-metilpiperidin-4-il)metil)piperacin-1-il)etanona
- 25 **184** (S)-2-((2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-((1-metilpiperidin-4-il)metil)piperacin-1-il)etanona
- 185** Clorhidrato de (S)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(piridin-4-iloxi)piperidin-1-il)etanona
- 186** (S)-2-((2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)piperidin-1-il)etanona
- 30 **187** 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-((piridin-4-iloxi)metil)piperidin-1-il)etanona
- 188** Diclorhidrato de (S)-2-((2-(4-metoxifenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-((1-metilpiperidin-4-il)metil)piperacin-1-il)etanona
- 35 **189** Clorhidrato de (S)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)piperidin-1-il)etanona
- 190** Diclorhidrato de 2-((1-(2-cloronaftalen-1-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanona

- 191 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanona
- 192 Clorhidrato de N-(4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)bencil)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-N-metilacetamida
- 5 193 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-N-metil-N-(2-(4-(pirrolidin-1-il)ciclohexil)etil)acetamida
- 194 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-N-(3-(piracin-2-iloxo)bencil)acetamida
- 195 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-N-(4-(piracin-2-iloxi)bencil)acetamida
- 10 196 1-(4-((5-cloro-2-fenil-1H-imidazol-4-il)metil)piperacin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 197 1-(4-((1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil)piperacin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 15 198 1-(4-((2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)metil)piperacin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 199 1-(4-(6-Fluor-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)piperidin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 20 200 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(piridin-4-il)piperidin-1-il)etanona
- 201 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidrochinolin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanona
- 202 1-(4-(1-metilopiperidin-4-il)piperacin-1-il)-2-((1-(naftalen-2-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il)metoxi)etanona
- 25 203 2-((1-(4-metoxifenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidrochinolin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanona
- 204 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-N-(2-(piracin-2-iloxi)bencil)acetamida
- 205 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H)-il)etanona
- 30 206 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(2-(piridin-3-il)morfolin)etanona
- 207 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(3-(piridin-3-ilmetil)pirrolidin-1-il)etanona
- 35 208 N-(2-(4-(dimetilamino)ciclohexil)etil)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-N-metilacetamida
- 209 2-((1-(6-metoxinaftalen-2-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il)etanona

- 210 1-(4-(3,4-dihidropirrol[1,2-a]piracin-2(1H)-il)piperidin-1-il)-2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoksi)etanona
- 211 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(2-(1-metilpiperidin-4-il)etil)piperacin-1 -il)etanona
- 5 212 2-((1-(3,4-diclorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-il)metoksi)-N-(2-(4-(dimetilamino)-ciclohexil)etil)-N-metilacetamida
- 213 1-(4-((2-((4-fluorofenil)(metil)amino)pirimidin-5-il)metil)piperacin-1-il)-2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)etanona
- 214 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(6-(4-metilpiperacin-1 -il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1 H)-il)etanona
- 10 215 2-((1-(3,4-diclorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-il)metoksi)-N-metil-N-(2-(4-(pirrolidin-1 -il)ciclohexil)etil)acetamida
- 216 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(piridin-3-il)piperidin-1-il)etanona
- 15 217 N-((S)-1-bencilpirrolidin-3-il)-N-metil-2-((1-(2-(trifluormetil)fenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-acetamida
- 218 2-((1-(4-metoxifenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(3-metilbencil)piperacin-1-il)etanona
- 219 2-((1-(4-metoxifenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(4-fenetiltiazol-2-il)piperacin-1-il)etanona
- 20 220 2-(2-(1-(4-metoxifenilsulfonil)piperidin-2-il)etoksi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)piperacin-1 -il)etanona
- 221 2-((1-(mesitilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(5-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-1-il)etanona
- 25 222 1 -(2-((4,6-dimetilpiridin-2-il)metil)piperidin-1 -il)-2-((2-(mesitilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoksi)etanona
- 223 1-(2-(5-brompiridin-3-il)piperidin-1-il)-2-((1-(3-trifluormetil)fenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)etanona
- 224 1-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-((1-(mesitilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)etanona
- 30 225 2-((1-(mesitilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(2-(piridin-2-ilmetil)pirrolidin-1-il)etanona
- 226 2-((1-(mesitilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(2-(6-metoxipiridin-3-il)piperidin-1-il)etanona
- 227 1-(2-((5-etilopiridin-2-il)metil)piperidin-1-il)-2-((1-(mesitilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)etanona
- 228 2-((1-(mesitilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(2-((3-metilpiridin-2-il)metil)piperidin-1-il)etanona
- 35 229 1-(4-(4-metilpiperacin-1-il)piperidin-1-il)-2-((1-(naften-1-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)etanona

- 230 2-((1-(mesitilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(4-metilpiperacin-1-il)piperidin-1-il)etanona
- 231 2-((1-(mesitilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-((1-metilpiperidin-4-il)metil)piperacin-1-il)etanona
- 5 232 2-((2-(2,4-diclorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoksi)-1-(4-(4-metilpiperacin-1-il)piperidin-1-il)etanona
- 233 1-(4-(4-benciltiazol-2-il)piperacin-1-il)-2-((1-(mesitilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)etanona
- 234 1-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-((1-(naften-1-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)etanona
- 235 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(3-(piridin-2-il)pirrolodin-1-il)etanona
- 10 236 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(3-(piridin-3-il)pirrolodin-1-il)etanona
- 237 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(3-(piridin-4-il)pirrolodin-1-il)etanona
- 15 238 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-N-metil-N-(2-(piridin-4-il)etil)acetamida
- 239 1-(2-((4,6-dimetilpiridin-2-il)metil)pirrolodin-1-il)-2-((1-(naften-1-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)etanona
- 240 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-N-metil-N-(1-fenil-2-(pirrolodin-1-il)etil)acetamida
- 20 241 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-metilpiperacin-1-il)etanona
- 242 N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)acetamida
- 25 243 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-N-(2-metilquinolin-4-il)acetamida
- 244 1-(4-(2-etoxietil)piperacin-1-il)-2-((2-(mesitilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoksi)etanona
- 245 2-((2-(mesitilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoksi)-1-(4-(2-metoxietil)piperacin-1-il)etanona
- 30 246 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(2-(piridin-2-il)pirrolodin-1-il)etanona

- 247** 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-N-(2-(4-metilpiperacin-1-il)etil)acetamida
- 248** 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-N-(2-morfolin 2-(4-(trifluormetil)-enil)etil)acetamida
- 5 **249** N-(5-(dimetilamino)pentil)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetamida
- 250** N-(2-(2-clorofenil)-2-morfolinoetil)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)acetamida
- 251** 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-N-(2-(4-metoxifenil)-2-(pirrolodin-1-il)etil)acetamida
- 10 **252** 1-(4-(3,5-dimetoxifenil)piperacin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 253** 1-(4-(2-(diisopropilamino)etil)piperacin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenil-sulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 15 **254** N-(1-bencilpiperidin-4-il)-N-ciclopropil-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)piperidin 2-il)metoxi)acetamida
- 255** N-(2-Morfolino-2-(piridin-3-il)etil)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetamida
- 256** N-(1-Etil-1 H-pirazol-5-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetamida
- 20 **257** N-(Isoquinolin-5-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetamida
- 258** N-(2-(dimetilamino)etil)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetamida
- 259** N-(3-(2,6-dimetilpiperidin-1-il)propil)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)acetamida
- 25 **260** N-(2-(dimetilamino)-1-feniletil)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetamida
- 261** 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-N-(1-fenil-2-(pirrolodin-1-il)etil)acetamida
- 30 **262** 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-N-(2-(4-metilpiperacin-1-il)-1-feniletil)acetamida
- 263** N-(3-morfolinofenil)-2-((2-(fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoxi)acetamida

- 264 2-((2-(2,4-diclorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoxi)-N-(3-morfolinofenil)acetamida
- 265 2-((1-(3,4-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(2-(piperidin-1-ilmetil)morfolino)etanona
- 5 266 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metilpiperacin-1-il)piperidin-1-il)etanona
- 267 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)piperidin-1-il)etanona
- 268 1-(4-(2-(2,5-dimetil-1 H-pirrol-1-il)etil)piperacin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-pirrolodin-2-il)metoxi)etanona
- 10 269 1-(4-(2-(diisopropilamino)etil)piperacin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)etanona
- 270 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)-1-(2-(piridin-2 il)pirrolodin-1-il)etanona
- 15 271 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)-1-(3-(piridin-3 il)pirrolodin-1-il)etanona
- 272 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)-1-(3-(piridin-4 il)pirrolodin-1-il)etanona
- 273 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)-1-(4-(piridin-4 il)piperacin-1-il)etanona
- 20 274 2-((2-(4-metoxi-2,3,6-trimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-(4-metilpiperacin-1-il)piperidin-1-il)etanona
- 275 2-((2-(4-metoxi-2,3,6-trimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)piperidin-1-il)etanona
- 25 276 2-((2-(4-metoxi-2,3,6-trimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(2-((6-metilpiridin-2-il)metil)piperidin-1-il)etanona
- 277 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metilpiperacin-1-il)piperidin-1-il)etanona
- 278 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)piperidin-1-il)etanona
- 30 279 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(2,5-dimetil-1 H-pirrol-1-il)etil)piperacin-1-il)etanona
- 280 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(diisopropilamino)etil)piperacin-1-il)etanona

	281	2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(3-(piridin-4-il)pirrolodin-1-il)etanona
	282	2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(piridin-4-il)piperacin-1-il)etanona
	283	2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(2-(6-metilpiridin-2-il)metil)piperidin-1-il)etanona
5	284	2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metilpiperacin-1-il)piperidin-1-il)etanona
	285	2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)piperidin-1-il)etanona
10	286	2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(2,5-dimetil-1 H-pirrol-1-il)etil)piperacin-1-il)etanona
	287	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(3-metoxifenil)piperacin-1-il)etanona
	288	1-(4-(4-Fluorfenil)piperacin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
15	289	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metoxifenil)piperacin-1-il)etanona
	290	1-(4-Isopropilpiperacin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
20	291	2-((2-(mesitilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-(4-metilpiperacin-1-il)piperidin-1-il)etanona
	292	2-((1-(3,4-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-N-(3-(pirrolodin-1-ilmetil)fenil)acetamida
	293	N-(4-(dimetilamino)butil)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)acetamida
	294	1-(4-Etilpiperacin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)etanona
25	295	1-(4-(Pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)etanona
	296	1-(4-Morfolinopiperidin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)etanona
	297	1-(1,4'-Bipiperidin-1'-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)etanona
30	298	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)-N-(4-(pirrolodin-1-ilmetil)bencil)acetamida
	299	N-((1-bencilpiperidin-3-il)metil)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)acetamida

- 300** 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)-N-(4-(4-metilpiperacin-1-il)fenil)acetamida
- 301** 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)-N-(4-(4-metilpiperacin-1-il)bencil)acetamida
- 5 **302** N-((S)-1-bencilpirrolodin-3-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)-N-metilacetamida
- 303** 304 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)-N-metil-N-(2-morfolino-1-feniletil)acetamida
- 10 **304** 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)-1-(4-(piridin-2-il)piperacin-1-il)etanona
- 305** 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)-1-(4-(3-metoxifenil)piperacin-1-il)etanona
- 306** 1-(4-(4-Fluorfenil)piperacin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)-etanona
- 15 **307** 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metoxifenil)piperacin-1-il)etanona
- 308** 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)-1-(4-(pirimidin-2-il)piperacin-1-il)etanona
- 309** 2-((1-(4-Metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)-1-(4-phenetilpiperacin-1-il)etanona
- 20 **310** 1-(4-(5-cloro-2-metilfenil)piperacin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)etanona
- 311** 2-(4-(2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)acetil)piperacin-1-il)nicotinonitrilo
- 25 **312** 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-N-(4-(pirrolodin-1-ilmetil)bencil)acetamida
- 313** N-((1-bencilpiperidin-3-il)metil)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetamida
- 314** N-((S)-1-bencilpirrolodin-3-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-N-metilacetamida
- 30 **315** 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(piridin-2-il)piperacin-1-il)etanona
- 316** 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(3-metoxifenil)piperacin-1-il)etanona

- 317** 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-fluorfenil)piperacin-1-il)etanona
- 318** 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metoxifenil)piperacin-1-il)etanona
- 5 **319** 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-phenetilpiperacin-1-il)etanona
- 320** 1-(4-(5-cloro-2-metilfenil)piperacin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 321** 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)-N-(4-(pirrolodin-1-ilmetil)bencil)acetamida
- 10 **322** N-((1-bencilpiperidin-3-il)metil)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)acetamida
- 323** 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)-1-(4-(3-metoxifenil)piperacin-1-il)etanona
- 324** 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metoxifenil)piperacin-1-il)etanona
- 15 **325** 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)-1-(4-phenetilpiperacin-1-il)etanona
- 326** N-((1-bencilpiperidin-3-il)metil)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)acetamida
- 327** 1-(4-(4-metoxifenil)piperacin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)etanona
- 20 **328** 1-(4-Phenetilpiperacin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)etanona
- 329** 1-(4-(4-metilpiperacin-1-il)piperidin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)-etanona
- 330** 1-(4-(2-(Piperidin-1-il)etil)piperidin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)etanona
- 25 **331** 1-(4-(2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)etil)piperacin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)etanona
- 332** 1-(4-(2-(diisopropilamino)etil)piperacin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)-etanona
- 30 **333** N-(1-bencilpiperidin-4-il)-N-ciclopropil-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)-acetamida
- 334** 1-(4-(Piridina-4-il)piperacin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)etanona

- 335** 1-(1,4'-Bipiperidin-1'-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 336** 1-(1,4'-Bipiperidin-1'-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)etanona
- 337** N-(2-(Piperidin-1-il)etil)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)acetamida
- 338** N-(2-(Pirrolidin-1-il)etil)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)acetamida
- 5 **339** 1-(4-(3,5-dimetoxifenil)piperacin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 340** 1-(4-(2-(diisopropilamino)etil)piperacin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 341** N-(1-bencilpiperidin-4-il)-N-ciclopropil-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetamida
- 10 **342** 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-N-(2-(pirrolodin-1-il)etil)acetamida
- 343** 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-N-(3-morfolinopropil)acetamida
- 15 **344** 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-N-(piridin-3-ilmetil)acetamida
- 345** 1-(4-(3-clorofenil)piperacin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)etanona
- 346** 1-(4-(3,4-dimetilfenil)piperacin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)etanona
- 20 **347** 1-(4-(3,4-diclorofenil)piperacin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)etanona
- 348** 1-(4-(3,4-diclorobencil)piperacin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)etanona
- 349** 1-(4-(4-Brombencil)piperacin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)etanona
- 25 **350** 351 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)-1-(4-(2,4,6-trimetilbencil)piperacin-1-il)etanona
- 351** 1-(4-(4-clorobencil)piperacin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)etanona
- 30 **352** 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metilbencil)piperacin-1-il)etanona
- 353** 1-(4-(3-clorofenil)piperacin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)etanona

- 354** 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)-1-(4-(3,4-dimetilfenil)piperacin-1-il)etanona
- 355** 1-(4-(3,4-diclorofenil)piperacin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)etanona
- 5 **356** 1-(4-(3,4-diclorobencil)piperacin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)etanona
- 357** 1-(4-(4-Brombencil)piperacin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)etanona
- 358** 1-(4-(4-clorobencil)piperacin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)etanona
- 10 **359** 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolodin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metilbencil)piperacin-1-il)etanona
- 360** N-bencil-N-(2-(dimetilamino)etil)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetamida
- 15 **361** 1-(4-bencil-1,4-diazepan-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 362** 1-((R)-3-(dimetilamino)pirrolodin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 363** N-((S)-1-bencilpirrolodin-3-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-N-metilacetamida
- 20 **364** N-(1-bencilpirrolodin-3-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetamida
- 365** N-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-acetamida
- 25 **366** N-(4-(dimetilamino)bencil)-N-isopropil-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-acetamida
- 367** 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-N-metil-N-(2-morfolino-1-feniletil)-acetamida
- 368** 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(piridin-2-il)piperacin-1-il)etanona
- 30 **369** N-(Isoquinolin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetamida
- 370** 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-N-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetamida

	371	2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-N-(pirimidin-4-il)acetamida
	372	2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-phenetilpiperacin-1-il)etanona
5	373	2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-((S)-2-(pirrolodin-1-il)metil)pirrolodin-1-il)etanona
	374	2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)etanona
	375	1-(4-(3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il)piperacin-1-il)-2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)etanona
10	376	N-bencil-N-(2-(dimetilamino)etil)-2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-acetamida
	377	1-(4-(3,4-diclorofenil)piperacin-1-il)-2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-etanona
15	378	379 N-(2-(dimetilamino)etil)-2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-N-metil-acetamida
	379	N-(2-(Dietilamino)etil)-N-etil-2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)acetamida
	380	1-(4-(3,4-diclorobencil)piperacin-1-il)-2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-etanona
20	381	1-(4-(4-Brombencil)piperacin-1-il)-2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-etanona
	382	2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(2,4,6-trimetilbenzil)piperacin-1-il)etanona
25	383	1-(4-(4-clorobencil)piperacin-1-il)-2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)etanona
	384	2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(4-metilbencil)piperacin-1-il)etanona
	385	2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(4-metoxibencil)piperacin-1-il)etanona
30	386	1-(4-(2-Fluorbencil)piperacin-1-il)-2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-etanona
	387	2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-metil-2-fenilpiperacin-1-il)etanona

- 388 1-(3-(Piridin-3-il)pirrolodin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 389 1 -(3-(Piridin-4-il)pirrolodin-1 -il)-2-((1 -(2,4,6-triclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 5 390 N-Metil-N-(2-(piridin-4-il)etil)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetamida
- 391 N-Metil-N-(1-fenil-2-(pirrolodin-1-il)etil)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-acetamida
- 392 1-(4-metilpiperacin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 10 393 N-(Piridin-4-ilmetil)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetamida
- 394 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-N-(2-morfolinopiridin-3-il)acetamida
- 395 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-N-(6-morfolinopiridin-3-il)acetamida
- 15 396 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(5-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-1-il)etanona
- 397 1-(2-(4-(dimetilamino)fenil)pirrolodin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)-metoxi)etanona
- 398 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(2-(piperidin-1 -ilmetil)pirrolodin-1 -il)etanona
- 20 399 1-(2-(4-(dimetilamino)fenil)azepan-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)-metoxi)etanona
- 400 N-(2-(4-bencilpiperacin-1-il)etil)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-acetamida
- 25 401 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-feniltiazol-2-il)piperacin-1 -il)etanona
- 402 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(3,4-dimetilfenil)piperacin-1-il)etanona
- 403 1 -(4-(3,4-diclorofenil)piperacin-1 -il)-2-((1 -(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 30 404 1-(4-(3,4-diclorobencil)piperacin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona

	405	1-(4-(4-Brombencil)piperacin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
	406	1-(4-(4-clorobencil)piperacin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
5	407	2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metilbencil)piperacin-1-il)etanona
	408	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-N-(4-(pirrolodin-1-il)fenil)acetamida
10	409	3-(4-(2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetil)piperacin-1-il)propanenitrilo
	410	N-(3-(4-Mencilpiperacin-1-il)propil)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-acetamida
	411	N-(3-(4-Etilpiperacin-1-il)propil)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-acetamida
15	412	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)acetamida
	413	N-((1-bencilpirrolodin-3-il)metil)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-acetamida
20	414	N-((1-bencilpiperidin-3-il)metil)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-acetamida
	415	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-N-(2-(5-metil-1 H-pirazol-1-il)etil)-acetamida
	416	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-N-(4-(2-(1-metil-1 H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)fenil)acetamida
25	417	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-N-(3-(piperidin-1-ilmetil)fenil)-acetamida
	418	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-N-(4-(piperidin-1-ilmetil)fenil)-acetamida
30	419	N-(4-((1H-Imidazol-1-il)metil)fenil)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-acetamida
	420	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-N-(4-((4-metilpiperidin-1-il)metil)fenil)-acetamida
	421	N-((1-bencilpiperidin-3-il)metil)-2-((1-(4-metoxifenilsulfonil)indolin-2-il)metoxi)acetamida

	422	2-((1-(4-metoxifenilsulfonil)indolin-2-il)metoxi)-N-(3-(piperidin-1-ilmetil)fenil)acetamida
	423	N-(3-(Etil(fenil)amino)propil)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-acetamida
5	424	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-N-(2-(piracin-2-il)etil)acetamida
	425	N-(1-(1 H-pirazol-1-il)propan-2-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-acetamida
	426	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-N-(4-(2-metil-1H-imidazol-1-il))fenil)acetamida
10	427	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-N-(2-(piperidin-1-il))bencil)acetamida
	428	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-N-(3-(piperidin-1-il))fenil)acetamida
	429	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-N-(3-(piperidin-1-il))bencil)acetamida
15	430	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-N-(2-(4-metilpiperacin-1-il))fenil)acetamida
	431	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-N-(2-(4-metilpiperacin-1-il))bencil)acetamida
20	432	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-N-(3-(4-metilpiperacin-1-il))bencil)acetamida
	433	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-N-(4-(4-metilpiperacin-1-il))bencil)acetamida
	434	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-N-(2-morfolinobencil)acetamida
25	435	436 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-N-(3-436 morfolinofenil)acetamida
	436	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-N-(3-morfolinobencil)acetamida
30	437	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-N-(4-morfolinofenil)acetamida
	438	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-N-(4-morfolinobencil)acetamida
	439	2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)acetamida
35	440	2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-N-(4-(dimetilamino)butil)acetamida
	441	2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-1-(4-(2-fluorofenil)piperacin-1-il))etanona

- 442** 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-1-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il))etanona
- 443** 1 -(4-(2-fluorobencil)piperacin-1 -il))-2-((1 -(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)etanona
- 5 **444** 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)-1-(4-metil-2-fenilpiperacin-1-il))etanona
- 445** 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)-N-metil-N-(2-(4-metilpiperacin-1 -il))-1 -feniletil)acetamida
- 446** 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)-1-(2-(piridin-2-ilmetil)pirrolidin-1 -il))etanona
- 10 **447** 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)-1-(2-((6-metilpiridin-2-il))metil)pirrolidin-1 -il))etanona
- 448** 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)-1-(2-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1 -il))etanona
- 15 **449** 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)-N-metil-N-(1-fenil-2-(pirrolidin-1 -il))etil)acetamida
- 450** 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)-1-(4-(4-metoxibencil)piperacin-1 -il))etanona
- 451** 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)-1-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperacin-1-il))etanona
- 20 **452** 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)-1-(2-(piridin-4-ilmetil)piperidin-1 -il))etanona
- 453** 454 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-1-(4-(2-454 fluorbencil)piperacin-1-il))etanona
- 25 **454** 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-1-(4-metil-2-fenilpiperacin-1-il))etanona
- 455** 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-1-(2-(piridin-2-ilmetil)pirrolidin-1 -il))etanona
- 456** 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-1-(2-((4,6-dimetilpiridin-2il)metil)pirrolidin-1 -il))etanona
- 30 **457** 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-1-(2-((6-metilpiridin-2-il)metil)pirrolidin-1 -il))etanona
- 458** N-(2-(Pirrolidin-1-il))etil)-2-((1-(2,4,6-triclorfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetamida

	459	1-(4-bencilpiperacin-1-il))-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
	460	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)-1-(4-fenilpiperacin-1-il))etanona
5	461	1-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)piperacin-1-il))-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)etanona
	462	N-bencil-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)-N-(4metilpiridin-2-il))acetamida
10	463	N-bencil-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)-N-(6metilpiridin-2-il))acetamida
	464	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)-1-(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperacin-1 -il))etanona
	465	N-etil-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)-N-(piridin-4-il)metil)acetamida
15	466	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)-1-(4-metil-1,4-diacepán-1-il))etanona
	467	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)-1-(4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il))piperacin-1 -il))etanona
20	468	1 -(4-(3-clor-5-(trifluorometil)piridin-2-il))piperacin-1 -il))-2-((1 -(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)etanona
	469	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)-N-(4-(2-(1-metil-1 H-benzo[d]imidazol-2-il))etil)fenil)acetamida
	470	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)-N-(3-(piperidin1-il)metil)fenil)acetamida
25	471	N-(4-(2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il))etil)fenil)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)acetamida
	472	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)-N-(2-(4-metilpiperacin-1 -il))bencil)acetamida
30	473	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)-1-(4-(5-metil-1 H-benzo[d]imidazol-2-il))piperidin-1 -il))etanona
	474	1-(2-(4-(dimetilamino)fenil)azepan-1-il))-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)etanona

- 475 1-((R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il))-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)etanona
- 476 N-(1-bencilpiperidin-4-il))-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)acetamida
- 5 477 1-(4-bencilpiperacin-1-il))-2-((1-(2,5-diclorotiofen-3-il)sulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)etanona
- 478 2-((2-(4-metoxi-2,3,6-trimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il))metoxi)-1-(4-fenilpiperacin-1-il))etanona
- 479 1-(4-bencilpiperacin-1-il))-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)etanona
- 10 480 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-1-(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperacin-1-il))etanona
- 481 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-N-etil-N-(piridin-4-ilmetil)acetamida
- 482 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-1-(4-metil-1,4-diacepán-1-il))etanona
- 15 483 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-1-(4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il))piperacin-1-il))etanona
- 484 1-(4-(3-clor-5-(trifluorometil)piridin-2-il))piperacin-1-il))-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)etanona
- 485 N-bencil-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-N-(piridin-2-il)acetamida
- 486 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-1-(4-(5-metil-1H-487 benzo[d]imidazol-2-il))piperidin-1-il))etanona
- 20 487 N-(1-bencilpiperidin-4-il))-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)acetamida
- 488 N-bencil-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-N-(2-(dimetilamino)etil)acetamida
- 25 489 1-(2-((5-etilpiridin-2-il))metil)pirrolidin-1-il))-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)etanona
- 490 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)-1-(4-(2-metoxifenil)piperacin-1-il))etanona
- 491 1-(4-(ciclohexilmetil)piperacin-1-il))-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)etanona
- 30 492 N-(3-clor-4-morfolinofenil)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)acetamida

	493	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)-N-(1-metil-1 benzo[d]imidazol-5-il))acetamida	H-
	494	N-(2-(dimetilamino)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)acetamida	
5	495	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)-N-(2-(pirrolidin-1-il))-2-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida	
	496	2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-1-(2-(piridin-3-il))pirrolidin-1-il))etanona	
10	497	2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-1-(4-(2-metoxifenil)piperacin-1-il))etanona	-
	498	1-(4-(Ciclohexilmetil)piperacin-1-il))-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona	
	499	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)-N-(2-morfolino-1 feniletil)acetamida	-
15	500	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)-N-(1-metil-1H-indazol-6-il))acetamida	
	501	N-(2-(2-clorofenil)-2-(pirrolidin-1-il))etil)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)acetamida	
20	502	1 -(4-(3,5-dimetoxifenil)piperacin-1 -il))-2-((1 -(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)etanona	
	503	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)-N-(1-metil-1 benzo[d]imidazol-2-il))acetamida	H-
	504	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)-N-(1-fenil-2-(pirrolidin-1 il))etil)acetamida	-
25	505	3-(4-(2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)acetil)piperacin-1-il)propanenitrilo	
	506	N-bencil-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-N-(4-metilpiridin-2-il))acetamida	
30	507	N-bencil-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-N-(6-metilpiridin-2-il))acetamida	
	508	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-1-(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperacin-1 -il))etanona	

- 509 N-etil-2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoksi)-N-(piridin-4-il)metil)acetamida
- 510 1-(4-(3-clorofenil)piperacin-1-il))-2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoksi)etanona
- 5 511 1 -(4-(3,4-dimetilfenil)piperacin-1 -il))-2-((1 -(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoksi)etanona
- 512 2-(4-(2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)acetil)piperacin-1 -il))nicotinonitrilo
- 10 513 2-((1 -(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoksi)-1 -(4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il))piperacin-1-il))etanona
- 514 N-bencil-2-((1-(2,5-diclorotiofen-3-il)sulfonil)piperidin-2-il))metoksi)-N-(6-metilpiridin-2-il)acetamida
- 515 1-(4-(2-Fluorfenil)piperacin-1-il))-2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoksi)etanona
- 15 516 1-(4-etilpiperacin-1-il))-2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoksi)etanona
- 517 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoksi)-1-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il))etanona
- 20 518 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoksi)-1-(4-morfolinopiperidin-1-il)etanona
- 519 1-(1,4'-bipiperidin-1'-il))-2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoksi)etanona
- 520 N-(3-(4-bencilpiperacin-1-il))propil)-2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoksi)acetamida
- 25 521 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoksi)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)acetamida
- 522 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoksi)-N-(4-(pirrolidin-1-il)butil)acetamida
- 30 523 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoksi)-1-(4-(4-metilpiperacin-1-il)piperidin-1-il))etanona
- 524 N-(3-(1H-benzo[d]imidazol-2-il))propil)-2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoksi)acetamida

	525	1-(4-(Benzo[d]tiazol-2-il))piperacin-1-il))-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)etanona
	526	2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-N-(4-(2-metil-1H-imidazol-1-il))fenil)acetamida
5	527	2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-1-(2-(4-(dimetilamino)fenil)pirrolidin-1-il))etanona
	528	1-(4-bencil-1,4-diacepán-1-il))-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)etanona
	529	2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-N-(4-(dimetilamino)bencil)-N-isopropilacetamida
10	530	2-(4-(2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)acetil)-1,4-diacepán-1-il))nicotinonitrilo
	531	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-N-metil-N-(2-(piperidin-1-il))etil)acetamida
15	532	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il))etil)piperidin-1-il))etanona
	533	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-1-(2-(2-morfolinoetil)piperidin-1-il))etanona
	534	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il))acetamida
20	535	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-N-(5-fenil-1H-pirazol-3-il))acetamida
	536	N-(3-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5-il))-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)acetamida
25	537	N-(4-(3,4-dimetoxifenil)-1H-pirazol-5-il))-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)acetamida
	538	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-N-(3-(tiofen-2-il))-1H-pirazol-5-il))acetamida
	539	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-N-(5-(2-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il))acetamida
30	540	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-N-(5-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il))acetamida
	541	N-(5-(3-Fluorfenil)-1H-pirazol-3-il))-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)acetamida

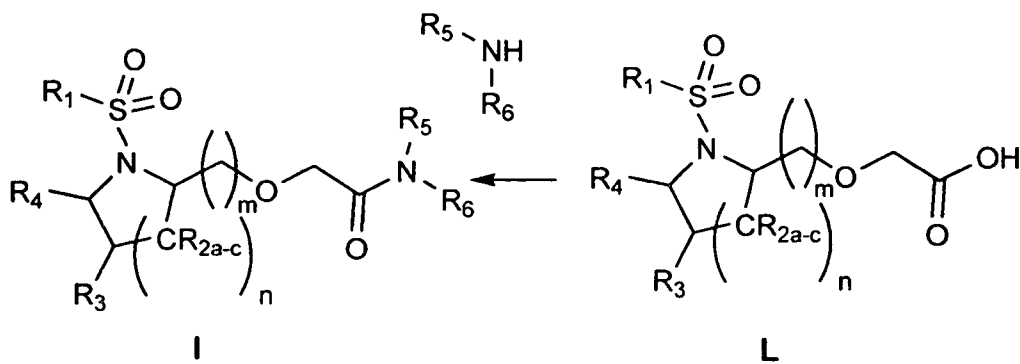
	542	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-N-(5-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il))acetamida	H-
	543	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-N-(3-p-tolil-1H-pirazol-5-il))acetamida	
5	544	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-N-(3-fenil-1H-pirazol-5-il))acetamida	
	545	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-N-(quinolin-2-il))acetamida	
	546	2-((1-(4-metoxifenilsulfonil)indolin-2-il))metoxi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)piperidin-1-il))etanona	-
10	547	1-(4-(2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il))etil)piperacin-1-il))-2-((1-(4-metoxifenilsulfonil)indolin-2-il))metoxi)etanona	
	548	2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-N-(4-(morfolinometil)bencil)acetamida	
15	549	2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-1-(4-(4-(trifluorometil)fenil)piperacin-1-il))etanona	
	550	2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-1-(4-(3,5-dicloropiridin-2-il)piperacin-1-il))etanona	
	551	2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-1-(4-(2-hidroxietil)piperacin-1-il))etanona	-
20	552	1-(4-(benzo[d]tiazol-2-il))piperacin-1-il))-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)etanona	
	553	1-(4-(6-clorbenzo[d]tiazol-2-il))piperacin-1-il))-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)etanona	
25	554	N-(4-(4-etilpiperacin-1-il))fenil)-2-((1-(4-metoxifenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)acetamida	
	555	2-((1-(4-metoxifenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-N-(7-morfolinobenzo[c][1,2,5]oxadiazol-4-il))acetamida	
	556	2-((1-(4-metoxifenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-N-(3-metil-4-(2-(piperidin-1-il))acetamida)fenil)acetamida	-
30	557	2-((1-(4-metoxifenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-1-(4-(2-fenoxietil)piperacin-1-il))etanona	-
	558	1-(4-(2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il))etil)piperacin-1-il))-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)etanona	

- 559** 1-(4-(3-(dimetilamino)propil)piperacin-1-il))-2-((2-(4-metoxi-2,3,6-trimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il))metoxi)etanona
- 560** N,N-bis(3-(dimetilamino)propil)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)acetamida
- 5 **561** 2-((2-(4-metoxi-2,3,6-trimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il))piperacin-1-il))etanona
- 562** 2-((2-(4-metoxi-2,3,6-trimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-((1-metilpiperidin-4-il))metil)piperacin-1-il))etanona
- 563** 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-1-(4-(3-(dimetilamino)propil)piperacin-1-il))etanona
- 10 **564** 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il))etanona
- 565** 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)-1-(4-(3-(dimetilamino)propil)piperacin-1-il))etanona
-  15 **566** 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacin-1-il))etanona
- 567** 1-(4-bencilpiperacin-1-il))-2-((1-(4-clor-2,5-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 568** 2-((1-(2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)-1-(4-(3-(dimetilamino)propil)piperacin-1-il))etanona
- 20 **569** 2-((1-(2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il))piperacin-1-il))etanona
- 570** 1-(4-(1-metilpiperidin-4-il))piperacin-1-il))-2-((1-(2-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)etanona
-  25 **571** 2-((1-(benzo[b]tiofen-3-il)sulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-1-(4-(4-metilpiperacin-1-il)piperidin-1-il))etanona
- 572** 2-((1-(benzo[b]tiofen-3-il)sulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-1-(4-((1-metilpiperidin-4-il)metil)piperacin-1-il))etanona
- 573** N-((S)-1-bencilpirrolidin-3-il))-2-((1-(2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)-N-metilacetamida
- 30 **574** N-(4-(dimetilamino)bencil)-2-((1-(2,4,6-triclorfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)acetamida
- 575** N-(4-(dimetilamino)bencil)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)acetamida

- 576 N-(4-(dimetilamino)bencil)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il))metoxi)acetamida
- 577 N-(4-(dimetilamino)bencil)-2-((1-(2,4,6-triclorfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetamida
- 578 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il))metoxi)-N-(4-morfolinobencil)acetamida
- 579 N-(4-morfolinobencil)-2-((1-(2,4,6-triclorfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)acetamida
- 580 N-(4-morfolinobencil)-2-((1-(2,4,6-triclorfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetamida

en forma de racemato; enantiómeros, diastómeros, mezclas de enantiómeros o diastómeros o un enantiómero o diastómero individual; ácidos fisiológicamente compatibles con bases y/o sales.

15. Procedimiento para la producción de derivados de sulfonamida sustituidos conforme a la reivindicación 1



En que los ácidos carboxílicos de la fórmula general L se pueden utilizar en la formación de aminas con aminas primarias o secundarias de la fórmula general M, en presencia de medios deshidratantes como el sulfato de sodio o de magnesio, el óxido de fósforo o reactivos como por ejemplo CDI, DCC, TBTU, EDCI, o en presencia de HOAt o HOBt y en una base orgánica, como por ejemplo DIPEA o piridina, en un disolvente orgánico, como por ejemplo THF, diclorometano, dietiléter, dioxano, DMF o acetonitrilo.

16. Medicamentos que contengan por lo menos un derivado de sulfonamida sustituido conforme a una de las reivindicaciones 1 a 14, o bien que contengan aditivos y/o excipientes aptos y/o otros principios activos.

17. Utilización de un derivado de sulfonamida sustituido conforme a una de las reivindicaciones 1 a 14 para la producción de un medicamento para el tratamiento del dolores, en especial el dolor agudo, neuropático o crónico.

- 5 18. Utilización de un derivado de sulfonamida sustituido conforme a una de las reivindicaciones 1 a 14 para la producción de un medicamento para el tratamiento del dolor, en especial el dolor agudo, neuropático y visceral o crónico.

- 10 19. Utilización de un derivado de sulfonamida sustituido conforme a una de las reivindicaciones 1 a 14 para la producción de un medicamento para el tratamiento de la migraña, la diabetes, las afecciones respiratorias, las afecciones intestinales, las enfermedades neurológicas, las inflamaciones de la piel, las afecciones reumáticas, el shock séptico, el síndrome de reperfusión, la obesidad y como inhibidor de angiogénesis.



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: 30 DE MARZO DE 2009

(51) Clasificación Internacional:

(71) Solicitante(s) **GRÜNENTHAL GmbH**

(72) Inventor(es) **Stefan OBERBÖRSCH; Stefan SCHUNK; Melanie REICH; Sabine HEES; Ruth JOSTOCK; Michael ENGELS; Achim KLESS; Thomas CHRISTOPH; Klaus SCHIENE; Tieno GERMANN; Edward BIJSTERVELD.**

(74) Agente: **HUMBERTO RUBIO CAMACHO**

(30) Prioridad
ALEMANA

(31) No. Prioridad
10 2006 046 743.4

(32) Fecha
29/09/2006

(33) País
ALEMANIA

(85) Fecha inicio fase nacional:

(87) Publicación internacional

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

Fecha: **10/04/2008**

Fecha de presentación de la solicitud: **27/09/2007**

N° publicación: **WO 2008/040492**

No. de solicitud: **PCT/EP2007/008417**

(54) Título: **Derivados sustituidos de sulfonamida**

292



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◇ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◇ Descripción de la invención ☒
- ◇ Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◇ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◇ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◇ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◇ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Fecha



No. 09-032332- -00000-0000

Fecha: 2009-03-30 14:28:36 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 262

arrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10

Conmutador: 3 82 0840

Fax: 3505220

E-mail: info@sic.gov.co

www.sic.gov.co

Bogotá D.C. - Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RUBIO CAMACHO HUMBERTO
Apoderado(a) y/o Representante de
GRUNENTHAL GMBH

REFERENCIA	Radicación No.	9 32332
	Solicitud internacional	pct/ep2007/008417
	Fecha inicio fase nacional	29/04/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	5127

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 Única 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 08 MAYO 2009
adpall