

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 436 020**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.09.2007 E 07818500 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2013 EP 2066659**

54 Título: **Derivados de sulfonamida sustituidos**

30 Prioridad:

29.09.2006 DE 102006046743

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

26.12.2013

73 Titular/es:

**GRÜNENTHAL GMBH (100.0%)
Zieglerstrasse 6
52078 Aachen , DE**

72 Inventor/es:

**OBERBÖRSCH, STEFAN;
SCHUNK, STEFAN;
REICH, MELANIE;
HEES, SABINE;
JOSTOCK, RUTH;
ENGELS, MICHAEL;
KLESS, ACHIM;
CHRISTOPH, THOMAS;
SCHIENE, KLAUS;
GERMANN, TIENO y
BIJSTERVELD, EDWARD**

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 436 020 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

DERIVADOS DE SULFONAMIDA SUSTITUIDOS

5 La presente invención se refiere a derivados de sulfonamida sustituidos, a procedimientos para su preparación, a medicamentos que contienen estos compuestos y a la utilización de derivados de sulfonamida sustituidos para la producción de medicamentos.

10 A diferencia de la expresión constitutiva del receptor de la bradiquinina 2 (B2R), en la mayoría de los tejidos no se expresa o apenas se expresa el receptor de la bradiquinina 1 (B1R). Sin embargo, se puede inducir la expresión del B1R en diferentes células. Por ejemplo, durante las reacciones inflamatorias se produce una inducción rápida y pronunciada de B1R en las células neuronales, pero también en diferentes células periféricas, como fibroblastos, células endoteliales, granulocitos, macrófagos y linfocitos. Por consiguiente, durante las reacciones inflamatorias se produce un cambio de una dominancia de B2R a una dominancia de B1R en las células en cuestión. En esta regulación incremental de B1R tienen un papel esencial las citoquinas interleuquina-1 (IL:1) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) (Passos y col., J. Immunol. 2004, 172, 1839-1847). Después de una activación con ligandos específicos, las propias células que expresan B1R pueden segregar a continuación citoquinas inflamatorias como IL-6 e IL-8 (Hayashi y col., Eur. Respir. J. 2000, 16, 452-458). Esto conduce a una migración de otras células inflamatorias, por ejemplo granulocitos neutrófilos (Pesquero y col., PNAS 2000, 97, 8140-8145). Mediante estos mecanismos, el sistema bradiquinina-B1R puede contribuir a la cronificación de enfermedades. Esto ha sido demostrado por numerosas investigaciones en experimentación animal (resúmenes en Leeb-Lundberg y col., Pharmacol Rev. 2005, 57, 27-77 y Pesquero y col., Biol. Chem. 2006, 387, 119-126). En los humanos también se observa un incremento de la expresión de B1R, por ejemplo en enterocitos y macrófagos en tejido afectado de pacientes con enfermedades intestinales inflamatorias (Stadnicki y col., Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2005, 289, G361-366) o en linfocitos T de pacientes con esclerosis múltiples (Prat y col., Neurology. 1999; 53, 2087-2092), o una activación del sistema bradiquinina-B2R-B1R en infecciones por *Staphylococcus aureus* (Bengtson y col., Blood 2006, 108, 2055-2063). Las infecciones por *Staphylococcus aureus* son responsables de cuadros clínicos que van desde infecciones superficiales de la piel hasta shock séptico.

30 En base a las relaciones fisiopatológicas arriba descritas, la utilización de antagonistas de B1R tiene gran potencial terapéutico en caso de enfermedades inflamatorias agudas y en particular crónicas. Éstas incluyen enfermedades de las vías respiratorias (asma bronquial, alergias, EPOC/enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis cística, etc.), enfermedades intestinales inflamatorias (colitis ulcerosa, EC/enfermedad de Crohn, etc.), enfermedades neurológicas (esclerosis múltiple, neurodegeneración, etc.), inflamaciones de la piel (dermatitis atópica, psoriasis, infecciones bacterianas, etc.) y de las mucosas (M. Behcet, pelvisitis, prostatitis, etc.), enfermedades reumáticas (artritis reumatoide, osteoartritis, etc.), shock séptico y síndrome de reperfusión (tras infarto de miocardio, ataque de apoplejía).

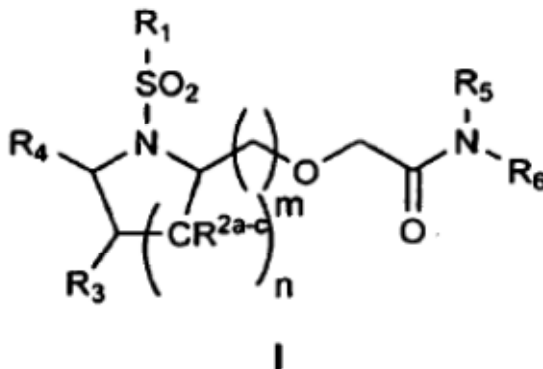
40 Además, el sistema bradiquinina (receptor) también interviene en la regulación de la angiogénesis (potencial como inhibidor de la angiogénesis en caso de cáncer y de la degeneración macular ocular) y ratones *knockout* B1R están protegidos frente a la inducción de sobrepeso por una alimentación especialmente rica en grasas (Pesquero y col., Biol. Chem. 2006, 387, 119-126). Por consiguiente, los antagonistas de B1R también son adecuados para el tratamiento de la obesidad.

Los antagonistas de B1R son particularmente adecuados para el tratamiento del dolor, principalmente dolor inflamatorio y dolor neuropático (Calixto y col., Br. J. Pharmacol 2004, 1-16), en este caso especialmente neuropatía diabética (Gabra y col., Biol. Chem. 2006, 387, 127-143). Además son adecuados para el tratamiento de la migraña.

45 Sin embargo, en el desarrollo de moduladores de B1R plantea el problema de que el receptor de B1R humano y el receptor de B1R de rata se diferencian tanto entre sí que muchos compuestos que son buenos moduladores del receptor B1R humano tienen muy poca o ninguna afinidad por el receptor de rata. Esto dificulta considerablemente las investigaciones farmacológicas en animales, ya que muchas de las investigaciones se realizan normalmente con ratas. Si no se produce ninguna actividad en el receptor de rata, no se puede investigar el efecto ni los efectos secundarios en la rata. Esto ya ha conducido a producir animales transgénicos con receptores B1 humano para las investigaciones farmacológicas en animales (Hess y col., Biol. Chem 2006; 387(2):195-201). Sin embargo, el trabajo con animales transgénicos es más caro que el trabajo con animales no modificados. Dado que los análisis de toxicidad a largo plazo en la rata forman parte de los análisis estándar para el desarrollo de medicamentos, pero éstos no tienen sentido en caso de falta de actividad sobre el receptor, falta un instrumento establecido para comprobar la seguridad durante el desarrollo de estos compuestos. Por consiguiente, se necesitan nuevos moduladores de B1R, siendo especialmente ventajosos los moduladores de B1R que se unen tanto al receptor de rata como al receptor humano.

Así, un objeto de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos que sean especialmente adecuados como principios activos farmacéuticos en medicamentos, preferentemente en medicamentos para el tratamiento de trastornos o enfermedades donde intervienen, al menos en parte, los receptores B1R. Este objeto se resuelve mediante los derivados de sulfonamida sustituidos según la invención.

- 5 Por tanto, un objeto de la invención son los derivados de sulfonamida sustituidos de fórmula general I

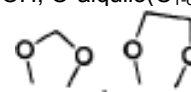


donde

- n representa 0, 1, 2 o 3;
 m representa 1 o 2;
- 10 R¹ representa arilo o heteroarilo, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;
 R^{2a-c}, R³ y R⁴ representan H o, junto con un grupo R^{2a-c}, R³ o R⁴ adyacente, forman un anillo de cinco o seis miembros, que puede ser saturado o insaturado y puede estar sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido y que puede incluir heteroátomos del grupo N u O;
- 15 R⁵ y R⁶ forman juntos un anillo de 4-8 miembros, que puede ser saturado o insaturado pero no aromático, sustituido o condensado con un grupo básico, y que puede estar sustituido con otro grupo básico o con grupos seleccionados de entre alquilo(C₁₋₆), alquilo(C₁₋₃), cicloalquilo(C₃₋₈), =O, aralquilo o arilo; o R⁵ y R⁶ forman juntos un anillo de 4-8 miembros que contiene otro heteroátomo del grupo N u O y que puede estar sustituido con un grupo básico o no básico;

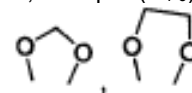
donde

- 20 los grupos arilo o heteroarilo sustituidos están sustituidos con F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₆), NH-alquil(C₁₋₆)-OH, N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(alquil(C₁₋₆)-OH)₂, NO₂, SH, S-alquilo(C₁₋₆), OH, O-alquilo(C₁₋₆), O-alquil(C₁₋₆)-OH, C(=O)alquilo(C₁₋₆), CO₂H, CH₂SO₂-fenilo, CO₂-alquilo(C₁₋₆), OCF₃, CF₃, alquilo(C₁₋₆), fenoxi, fenilo, piridilo, tienilo o furilo;



- 25 los grupos cicloalquilo o alquilo sustituidos están sustituidos con F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₆), NH-alquilo(C₁₋₆)-OH, alquilo(C₁₋₆), N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(alquil(C₁₋₆)-OH)₂, NO₂, SH, S-alquilo(C₁₋₆), S-bencilo, O-alquilo(C₁₋₆), OH, O-alquil(C₁₋₆)-OH, =O, O-bencilo, C(=O)alquilo(C₁₋₆), CO₂H, CO₂-alquilo(C₁₋₆) o bencilo;
- los grupos básicos son piperidina, pirrolidina, azepan, azetidina, azocan, piridina, imidazolidina, 1,2,4-triazol, diazepam, pirimidina, imidazolina, piperazina, N(alquil(C₁₋₆))₂, NH-alquilo(C₁₋₆), un grupo arilo sustituido con N(alquilo(C₁₋₆))₂; pudiendo todos estos grupos estar unidos a la estructura de fórmula general I a través de un grupo alquilo(C₁₋₃), pudiendo estar la cadena alquilo(C₁₋₃) sustituida en caso dado con =O y pudiendo estar sustituidos a su vez los demás grupos con alquilo(C₁₋₆); alquil(C₁₋₆)N(alquilo(C₁₋₆))₂ o alquil(C₁₋₆)NH(alquilo(C₁₋₆)),
- 30

y los grupos no básicos son arilo, heteroarilo, cicloalquilo(C₃₋₈), en cada caso no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, S-alquilo(C₁₋₆), OH, O-alquilo(C₁₋₆), O-alquil(C₁₋₆)-OH,



- 35 C(=O)alquilo(C₁₋₆), CO₂H, CH₂SO₂-fenilo, CO₂-alquilo(C₁₋₆), OCF₃, CF₃, alquilo(C₁₋₆); los cuales pueden estar unidos a la estructura de fórmula general I a través de una cadena alquilo(C₁₋₃),

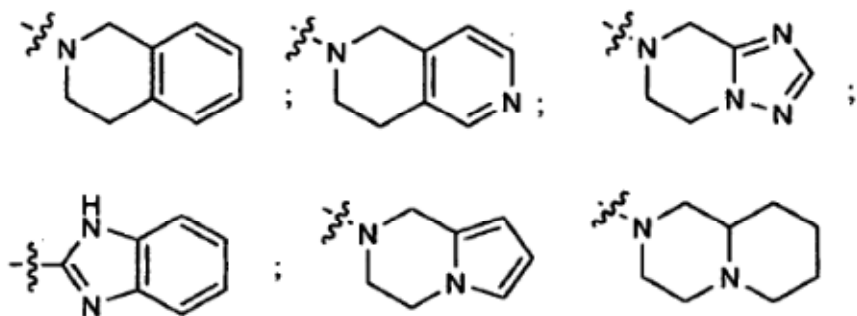
pudiendo estar sustituida la cadena alquilo con =O; alquilo(C₁₋₆), en caso dado sustituido con metoxi o alquiloxi(C₁₋₃);

5 en forma de racematos; en forma de enantiómeros, diastereoisómeros, de mezcla de enantiómeros o diastereoisómeros o de un enantiómero o diastereoisómero individual; en forma de bases y/o sales de ácidos fisiológicamente compatibles.

10 En el sentido de esta invención, las expresiones “alquilo(C₁₋₃)”, “alquilo(C₁₋₆)” y “alquilo(C₁₋₁₀)” incluyen grupos hidrocarburo acíclicos saturados o insaturados, que pueden ser de cadena ramificada o lineal y que pueden estar sustituidos de forma simple o múltiple o no estar sustituidos, de 1 a 3 átomos de C, 1 a 6 átomos de C y 1 a 10 átomos de C respectivamente; es decir, alcanilos(C₁₋₃), alquenilos(C₂₋₃) y alquinilos(C₂₋₃), o alcanilos(C₁₋₆), alquenilos(C₂₋₆) y alquinilos(C₂₋₆), o alcanilos(C₁₋₁₀), alquenilos(C₂₋₁₀) y alquinilos(C₂₋₁₀) respectivamente. Los alquenilos tienen al menos un enlace doble C-C y los alquinilos al menos un enlace triple C-C. Ventajosamente, el alquilo se selecciona de entre el grupo que incluye metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptanilo, octanilo, nonanilo, decilo, etilenilo (vinilo), etinilo, propenilo (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), propinilo (-CH-C≡CH, -C≡C-CH₃), butenilo, butinilo, pentenilo, pentinilo, hexenilo y hexinilo. Metilo, etilo, n-propilo e isopropilo son especialmente ventajosos.

20 Para los fines de esta invención, la expresión “cicloalquilo” o “cicloalquilo(C₃₋₈)” representa hidrocarburos cíclicos de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono, pudiendo los hidrocarburos ser saturados o insaturados (pero no aromáticos) y estar sustituidos de forma simple en uno o más miembros del anillo o no estar sustituidos. Ventajosamente, el cicloalquilo(C₃₋₈) se selecciona de entre el grupo consistente en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo.

25 En el sentido de esta invención, la expresión “heterociclilo” se refiere a grupos orgánicos monocíclicos o policíclicos donde al menos un ciclo contiene 1 heteroátomo o 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, iguales o diferentes, seleccionados de entre N, O y S. Cada heterociclilo puede estar sustituido de forma simple en uno o más miembros del anillo o no estar sustituido. Por el concepto “heterociclilo saturado o insaturado” se entienden en particular compuestos monocíclicos de 5 o 6 miembros con al menos un heteroátomo del grupo consistente en N, O y S, pudiendo estos compuestos tener unido por condensación otro ciclo de 5 o 6 miembros saturado, insaturado o aromático, que también puede presentar al menos un heteroátomo del grupo consistente en N, O y S. Dichos compuestos consisten, por ejemplo, en los análogos benzo-condensados o piridino-condensados de los compuestos monocíclicos de 5 o 6 miembros arriba mencionados. Preferentemente, el grupo heterociclilo saturado o insaturado se selecciona de entre el grupo consistente en pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirazolinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, dioxanilo, dioxolanilo, indolinilo, isoindolinilo, o



35 Siempre que no se indique de otra manera, la sustitución puede tener lugar con un grupo heterociclilo en cualquier posición del grupo heterociclilo.

40 En el sentido de esta invención, la expresión “arilo” se refiere a hidrocarburos aromáticos, entre otros fenilos y naftilos. Los grupos arilo también pueden estar condensados con otros sistemas de anillo saturados, (parcialmente) insaturados o aromáticos. Cada arilo puede estar sustituido de forma simple o múltiple o no estar sustituido, pudiendo los sustituyentes para arilo ser iguales o diferentes y encontrarse en cualquiera de las posiciones posibles del arilo. Ventajosamente, el arilo se selecciona de entre el grupo que incluye fenilo, 1-naftilo y 2-naftilo, que en cada caso pueden estar sustituidos de forma simple o múltiple o no estar sustituidos.

45 La expresión “heteroarilo” es equivalente a “heterociclilo aromático” y se refiere a un grupo aromático cíclico de 5, 6 ó 7 miembros que contiene al menos 1 y en caso dado también 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos, siendo los heteroátomos iguales o diferentes, y el heterociclo puede estar sustituido de forma simple o múltiple o no estar sustituido. En el caso de la sustitución en el heterociclo, los sustituyentes pueden ser iguales o

diferentes y se pueden encontrar en cualquiera de las posiciones posibles del heteroarilo. El heterociclo también puede formar parte de un sistema bicíclico o policíclico, que en ese caso puede tener en total más de 7 miembros, preferentemente hasta 14 miembros. Heteroátomos preferentes son nitrógeno, oxígeno y azufre. Preferentemente, el grupo heteroarilo se selecciona de entre el grupo que incluye pirrolilo, indolilo, furilo (furanilo), benzofuranilo, tienilo (tiofenilo), benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzodioxolanilo, benzodioxanilo, ftalacinilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, indazolilo, purinilo, indolizínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, carbazolilo, fenazinilo, fenotiazinilo u oxadiazolilo, pudiendo tener lugar la unión a los compuestos de estructura general I a través de cualquiera de los miembros posibles del anillo del heteroarilo. El piridilo es especialmente preferente.

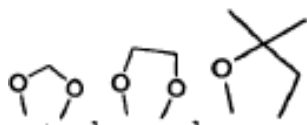
Para los fines de la presente invención, la expresión "arilo o heteroarilo unido a través de un alquilo(C₁₋₃)" significa que el alquilo(C₁₋₃) y el arilo o heteroarilo tienen los significados arriba definidos y que el arilo o heteroarilo está unido al compuesto de estructura general I a través de un grupo alquilo(C₁₋₃). En el sentido de la presente invención son especialmente preferentes fenilo, bencilo y fenetilo.

La expresión "aralquilo" representa un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo. Preferentemente, el grupo aralquilo se selecciona de entre bencilo, feniletilo y fenilpropilo.

En el sentido de esta invención, por el concepto "sustituido" en relación con "alquilo" y "cicloalquilo" se entiende la sustitución de un grupo hidrógeno por F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₆), NH-alquilo(C₁₋₆)-OH, alquilo(C₁₋₆), N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(alquil(C₁₋₆)-OH)₂, NO₂, SH, S-alquilo(C₁₋₆), S-bencilo, O-alquilo(C₁₋₆), OH, O-alquil(C₁₋₆)-OH, =O, O-bencilo, C(=O)alquilo(C₁₋₆), CO₂H, CO₂-alquilo(C₁₋₆) o bencilo; debiendo entenderse por "grupos sustituidos de forma múltiple" aquellos que están sustituidos varias veces, por ejemplo dos o tres veces, en átomos diferentes o iguales, por ejemplo tres veces en el mismo átomo C, como en el caso del CF₃ o -CH₂CF₃, o en lugares diferentes, como en el caso del -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂. La sustitución múltiple puede tener lugar con sustituyentes iguales o diferentes.

Por el concepto "sustituido" en relación con "heterociclilo saturado o insaturado" se entiende la sustitución de un grupo hidrógeno en uno o más miembros del anillo por F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₆), NH-alquilo(C₁₋₆)-OH, alquilo(C₁₋₆), N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(alquil(C₁₋₆)-OH)₂, pirrolinilo, piperazinilo, morfolinilo, NO₂, SH, S-alquilo(C₁₋₆), S-bencilo, O-alquilo(C₁₋₆), OH, O-alquil(C₁₋₆)-OH, =O, O-bencilo, C(=O)alquilo(C₁₋₆), CO₂H, CO₂-alquilo(C₁₋₆) o bencilo. En particular, el hidrógeno unido a un heteroátomo de N puede sustituirse por un grupo alquilo(C₁₋₆).

En el sentido de esta invención, por el concepto "sustituido de forma simple o múltiple" en relación con "arilo" y "heteroarilo" o "heterociclilo aromático" se entiende la sustitución simple o múltiple, por ejemplo doble, triple o cuádruple, de uno o más átomos de hidrógeno del sistema de anillo por F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₆), NH-alquilo(C₁₋₆)-OH, N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(alquil(C₁₋₆)-OH)₂, NH-arilo; N(arilo)₂, NH-(alquil(C₁₋₆))arilo, pirrolinilo, piperazinilo, morfolinilo, NO₂, SH, S-alquilo(C₁₋₆), OH, O-alquilo(C₁₋₆), O-alquil(C₁₋₆)-OH, C(=O)alquilo(C₁₋₆), NHSO₂alquilo(C₁₋₆), NHCOalquilo(C₁₋₆), CO₂H, CH₂SO₂-fenilo, CO₂-alquilo(C₁₋₆),



OCF₃, CF₃, alquilo(C₁₋₆), pirrolidinilo, imidazolilo, piperidinilo, morfolinilo, benciloxi, fenoxi, fenilo, piridilo, alquilarilo, en particular bencilo, tienilo o furilo; en un átomo o en caso dado en átomos diferentes, pudiendo un sustituyente estar sustituido a su vez en caso dado. La sustitución múltiple tiene lugar con el mismo sustituyente o con sustituyentes diferentes. En este contexto, los sustituyentes preferentes para "arilo" o "heteroarilo" son -F, -Cl, CF₃, CH₃ u OCH₃.

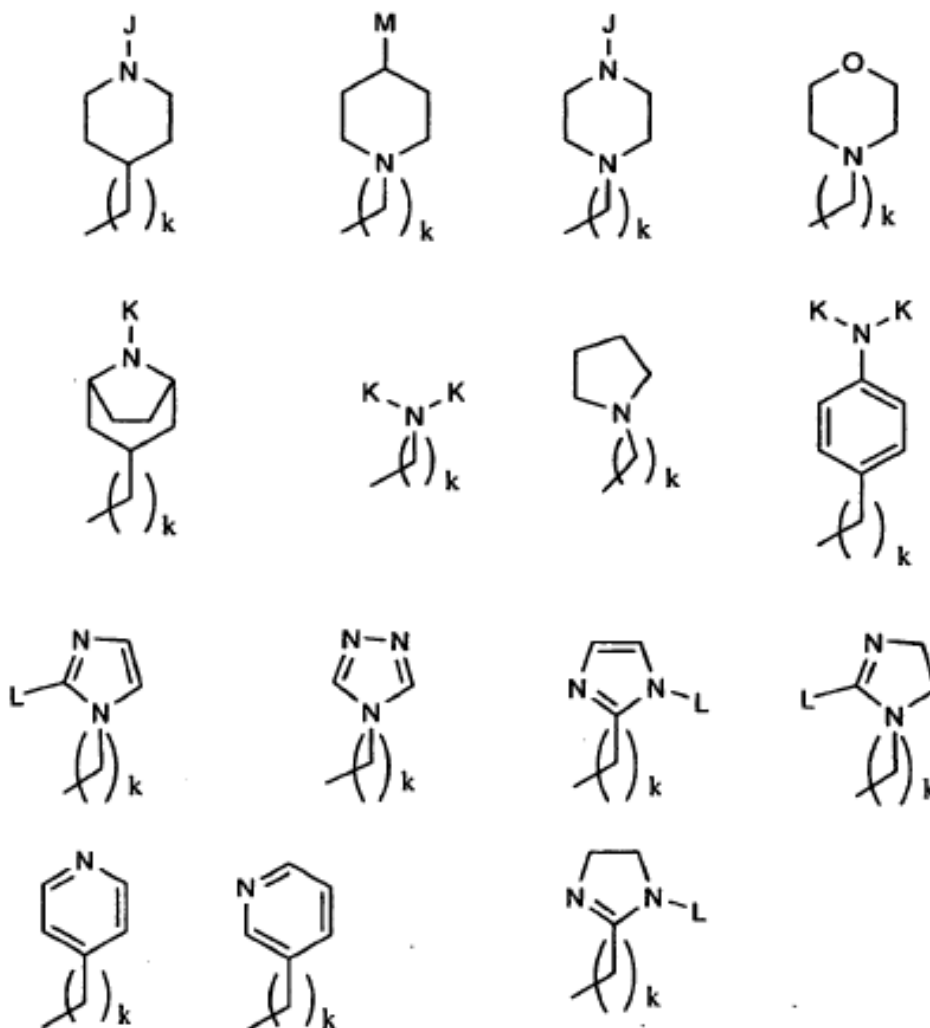
En el marco de la presente invención, el símbolo utilizado en las fórmulas designa un enlace de un grupo correspondiente con la estructura general superior en cuestión. Si este símbolo está dispuesto en un grupo cíclico o policíclico, por ejemplo un grupo aromático o aromático condensado, de modo que no se puede reconocer ningún enlace concreto en una posición determinada, significa que ha de estar incluido un enlace en todas las posiciones del grupo cíclico o policíclico.

En el sentido de esta invención, por el concepto "sal formada con un ácido fisiológicamente compatible" se entienden sales del principio activo correspondiente con ácidos inorgánicos u orgánicos que son fisiológicamente compatibles, principalmente en caso de utilización en humanos. El clorhidrato es especialmente preferente. Como ejemplos de ácidos fisiológicamente compatibles se mencionan los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, tartárico, mandélico, fumárico, maleico, láctico, cítrico, glutámico, 1,1-dioxo-1,2-dihidro-1λ⁶-benzo[d]isotiazol-3-ona (ácido sacárico), ácido monometilsebáico, 5-oxoprolina, ácido hexano-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- o 4-

aminobenzoico, ácido 2,4,6-trimetilbenzoico, ácido α -lipoico, acetilglicina, ácido hipúrico, ácido fosfórico y/o ácido aspártico. El ácido cítrico y el clorhídrico son especialmente preferentes.

- En el sentido de esta invención, por grupo básico se entiende un grupo que puede reaccionar bajo absorción de protones. Un grupo básico es piperidina, pirrolidina, azepan, azetidina, azocan, piridina, imidazolidina, 1,2,4-triazol, diazepam, pirimidina, imidazolina, piperazina, N(alquilo(C₁₋₆))₂, NHalquilo(C₁₋₆), un grupo arilo sustituido con N(alquilo(C₁₋₆))₂; pudiendo todos estos grupos estar unidos a la estructura de fórmula general I a través de un grupo alquilo(C₁₋₃), estando la cadena alquilo(C₁₋₃) sustituida en caso dado con =O y pudiendo estar sustituidos a su vez los demás grupos con alquilo(C₁₋₆); alquilo(C₁₋₆)N(alquilo(C₁₋₆))₂ o alquilo(C₁₋₆)NH(alquilo(C₁₋₆)).
- 10 En particular, por grupo básico también se entiende un grupo piridilo, pirrolilo, imidazolilo, pirimidinilo o pirazinilo, que puede estar unido en cada caso a través de una cadena alquilo(C₁₋₃).

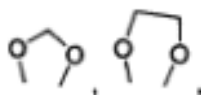
Otros ejemplos de grupos básicos son los grupos de la siguiente estructura:



- 15 donde k representa 0, 1 o 2; L representa H o alquilo(C₁₋₆); K representa alquilo(C₁₋₆); M representa alquilo(C₁₋₆) o N(CH₃)₂; J representa 2-, 3- o 4-piridilo, fenilo, piperidilo o alquilo(C₁₋₆).

Otros ejemplos y/o formas de realización preferentes de grupos básicos se desprenden de las siguientes descripciones de las sustancias preferentes según la invención.

- 20 Por grupo no básico se entiende un grupo que no posee ninguna propiedad básica. Son grupos básicos arilo, heteroarilo, cicloalquilo(C₃₋₈), en cada caso no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, S-alquilo(C₁₋₆), OH, O-alquilo(C₁₋₆), O-alquil(C₁₋₆)-OH, C(=O)alquilo(C₁₋₆), CO₂H, CH₂SO₂-



fenilo, CO₂-alquilo(C₁₋₆), OCF₃, CF₃, , alquilo(C₁₋₆); los cuales pueden estar unidos a la estructura de fórmula general I a través de una cadena alquilo(C₁₋₃), pudiendo estar sustituida la cadena alquilo con =O; alquilo(C₁₋₆), en caso dado sustituido con metoxi o alquilo(C₁₋₃).

- 5 Son preferentes los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo(C₃₋₈), en cada caso sustituidos tal como se describe más arriba o no sustituidos, que pueden estar unidos a la estructura de fórmula general I a través de una cadena de alquilo(C₁₋₃), pudiendo estar sustituida la cadena alquilo con =O. También son preferentes alquilo(C₁₋₆), en caso dado sustituido con metoxi; alquilo(C₁₋₃).

- 10 En otra variante preferente de la presente invención, el anillo de 4-10 miembros aromático, saturado o insaturado, unido por condensación al anillo de 4-8 miembros formado por R⁵ y R⁶, es un anillo seleccionado de entre el grupo consistente en cicloalcano(C₄₋₁₀), cicloalqueno(C₄₋₁₀) o compuestos aromáticos (C₆₋₁₀) y compuestos heteroaromáticos de 6 miembros.

- 15 En el sentido de esta invención, son preferentes los derivados de sulfonamida sustituidos de fórmula general I donde R¹ representa fenilo o benzotiofenilo, en particular fenilo, no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con alquilo(C₁₋₃), alquilo(C₁₋₆), Cl, F, I, CF₃, OCF₃, OH, SH, arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido.

- 20 En una forma de realización preferente de la invención, en los derivados de sulfonamida sustituidos según la invención R¹ representa fenilo, naftilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, imidazotiazolilo, carbazolilo, dibenzofuranilo y dibenzotiofenilo, en especial fenilo, naftilo, benzotiofenilo, benzoxadiazolilo, tiofenilo, piridinilo, imidazotiazolilo y dibenzofuranilo, de forma particularmente preferente fenilo, naftilo y benzotiofenilo, pudiendo todos estos grupos no estar sustituidos o estar sustituidos de forma simple o múltiple, preferentemente con alquilo(C₁₋₃), alquilo(C₁₋₆), Br, Cl, F, I, CF₃, OCF₃, OH, SH, arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido.

- 25 En otra forma de realización preferente de los derivados de sulfonamida sustituidos según la invención, R¹ representa fenilo o naftilo, en particular fenilo, en caso dado sustituido de forma simple o múltiple con metilo, metoxi, CF₃, Cl, Br y/o F.

También son especialmente preferentes los derivados de sulfonamida sustituidos en los que R¹ representa fenilo sustituido en la posición 4 con arilo o heteroarilo y en las posiciones 2, 3, 5 y/o 6 con metilo, metoxi, Cl o F, preferentemente en las posiciones 2 y 6 con metilo.

- 30 Son totalmente preferentes los derivados de sulfonamida sustituidos en los que R¹ representa 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.

- 35 También son preferentes los derivados de sulfonamida sustituidos de fórmula general I en los que n es igual a 2, R⁴ y R^{2b} representan H y R³ y R^{2a} forman juntos un anillo aromático de seis miembros; o n es igual a 1, R^{2a} representa H y R⁴ y R³ forman juntos un anillo aromático de seis miembros.

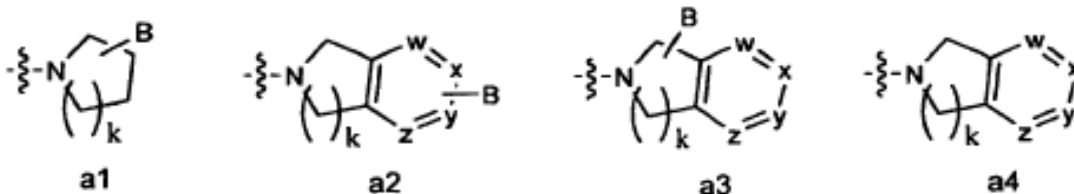
Son especialmente preferentes los derivados de sulfonamida sustituidos en los que R^{2a-c}, R³ y R⁴ representan H.

En otra forma de realización según la invención de los derivados de sulfonamida sustituidos, en el grupo (CR^{2a-c})_n n es igual a 1 o 2, preferentemente 2.

- 40 En una forma de realización preferente de los derivados de sulfonamida sustituidos, en la fórmula general I m es 1.

En otras formas de realización preferentes de la presente invención:

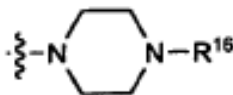
- a) el grupo NR⁵R⁶ en la fórmula general I constituye un grupo anular de fórmulas a1, a2, a3 o a4,



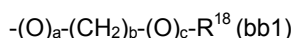
5 donde $k = 0, 1, 2$ o 3 , preferentemente 1 o 2 , y w, x, y, z representan, independientemente entre sí, CH o N, con la condición de que a lo sumo dos de los grupos w, x, y, z representen al mismo tiempo N y que en el grupo anular de fórmula a4 al menos un grupo de entre w, x, y, z represente N. Preferentemente, en las fórmulas a1, a2 y a3, w, x, y, z representan todos CH o uno de entre w, x, y, z representa N y todos los demás CH. En las fórmulas a1, a2 y a3, B es un grupo básico.

Alternativamente, R^{18} puede representar ciclopentilo, ciclohexilo, en caso dado sustituido de forma simple en uno o más miembros del anillo, o alquilo(C₁₋₃), en caso dado sustituido de forma simple o múltiple.

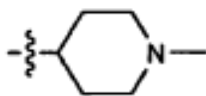
En otra forma de realización preferente de la invención, el grupo anular formado por el grupo NR^5R^6 es



10 siendo R^{16} un grupo de fórmula general bb1



en la que $a = c = 0$ y $b = 0, 1$ o 2 y R^{18} se selecciona entre



15 En otras formas de realización preferentes de acuerdo con la presente invención, en los compuestos de fórmula general I:

n representa $0, 1, 2$ o 3 ;

m representa 1 o 2 ;

R^1 representa arilo o heteroarilo, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

20 R^{2a-c}, R^3 y R^4 representan H o, junto con un grupo R^{2a-c}, R^3 o R^4 adyacente, forman un anillo de cinco o seis miembros que puede ser saturado o insaturado y puede estar sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido, y que puede incluir heteroátomos del grupo N u O;

R^5 y R^6 forman juntos un anillo de 4-8 miembros, saturado o insaturado pero no aromático, que está sustituido o condensado con un grupo básico, y que puede estar sustituido con otro grupo básico o grupos alquilo(C₁₋₆), alquilo(C₁₋₃), cicloalquilo(C₃₋₈) o fenilo en caso dado sustituido;

25 o R^5 y R^6 forman juntos un anillo de 4-8 miembros que contiene otro heteroátomo del grupo N u O y que puede estar sustituido con un grupo básico o no básico;

o R^5 representa H o alquilo(C₁₋₆) y R^6 representa arilo o cicloalquilo(C₃₋₈); o un grupo arilo unido a través de una cadena alquilo(C₁₋₃), estando sustituido el anillo arilo o cicloalquilo(C₃₋₈) en cada caso con un grupo básico, o en caso dado teniendo lugar la sustitución en la cadena puente alquilo(C₁₋₃);

30 o R^5 representa H o alquilo(C₁₋₅), y R^6 representa heterociclilo(C₄₋₈) o un grupo heterociclilo(C₄₋₈) unido a través de una cadena alquilo(C₁₋₃), estando sustituido el anillo heterociclilo con un grupo básico o no básico;

o

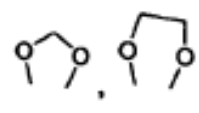
R^5 y R^6 representan, independientemente entre sí, H o un grupo alquilo(C₁₋₁₀) lineal o ramificado que incluye de uno a tres átomos de nitrógeno, no siendo R^5 y R^6 iguales a H al mismo tiempo;

35 en forma de racematos; en forma de enantiómeros, diastereoisómeros, de mezcla de enantiómeros o diastereoisómeros o de un enantiómero o diastereoisómero individual; en forma de bases y/o sales de ácidos fisiológicamente compatibles;

donde preferentemente:

40 los grupos arilo o heteroarilo sustituidos están sustituidos con F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₆), NH-alquil(C₁₋₆)-OH, N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(alquil(C₁₋₆)-OH)₂, NO₂, SH, S-alquilo(C₁₋₆), OH, O-alquilo(C₁₋₆), O-alquil(C₁₋

$\text{C}_6\text{-OH}$, $\text{C(=O)alquilo(C}_{1-6}\text{)}$, CO_2H , $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{-fenilo}$, $\text{CO}_2\text{-alquilo(C}_{1-6}\text{)}$, OCF_3 , CF_3 ,



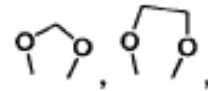
, $\text{alquilo(C}_{1-6}\text{)}$, fenoxi, fenilo, piridilo, tienilo o furilo;

5 los grupos cicloalquilo o alquilo sustituidos están sustituidos con F, Cl, Br, I, -CN, NH_2 , $\text{NH-alquilo(C}_{1-6}\text{)}$, $\text{NH-alquil(C}_{1-6}\text{)-OH}$, $\text{alquilo(C}_{1-6}\text{)}$, $\text{N(alquilo(C}_{1-6}\text{))}_2$, $\text{N(alquil(C}_{1-6}\text{)-OH)}_2$, NO_2 , SH, S- $\text{alquilo(C}_{1-6}\text{)}$, S-bencilo, O- $\text{alquilo(C}_{1-6}\text{)}$, OH, O- $\text{alquil(C}_{1-6}\text{)-OH}$, =O, O-bencilo, $\text{C(=O)alquilo(C}_{1-6}\text{)}$, CO_2H , $\text{CO}_2\text{-alquilo(C}_{1-6}\text{)}$ o bencilo;

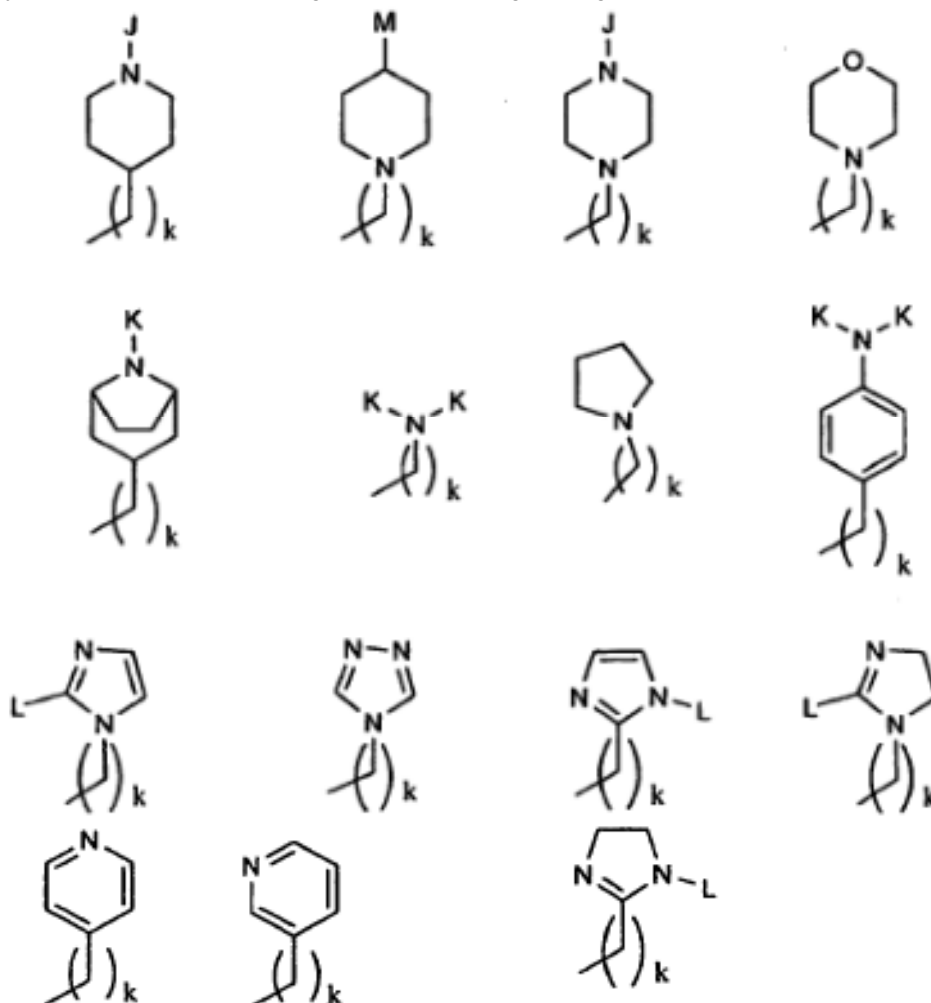
10 los grupos básicos representan preferentemente piperidina, pirrolidina, azepan, azetidina, azocan, piridina, imidazol, imidazolidina, 1,2,4-triazol, diazepan, pirimidina, imidazolina, piperazina, $\text{N(alquilo(C}_{1-6}\text{))}_2$, $\text{NHalquilo(C}_{1-6}\text{)}$, un grupo arilo sustituido con $\text{N(alquilo(C}_{1-6}\text{))}_2$; pudiendo todos estos grupos estar unidos a la estructura de fórmula general I a través de un grupo $\text{alquilo(C}_{1-3}\text{)}$, pudiendo estar sustituida la cadena $\text{alquilo(C}_{1-3}\text{)}$ en caso dado con =O y pudiendo estar sustituidos los demás grupos a su vez con $\text{alquilo(C}_{1-6}\text{)}$; $\text{alquil(C}_{1-6}\text{)-N(alquilo(C}_{1-6}\text{))}_2$ o $\text{alquil(C}_{1-6}\text{)-NH(alquilo(C}_{1-6}\text{))}$,

y los grupos no básicos representan preferentemente arilo, heteroarilo, en cada caso no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , SH, S- $\text{alquilo(C}_{1-6}\text{)}$, OH, O- $\text{alquilo(C}_{1-6}\text{)}$, O-

15 $\text{alquil(C}_{1-6}\text{)-OH}$, $\text{C(=O)alquilo(C}_{1-6}\text{)}$, CO_2H , $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{-fenilo}$, $\text{CO}_2\text{-alquilo(C}_{1-6}\text{)}$, OCF_3 , CF_3 , $\text{alquilo(C}_{1-6}\text{)}$; que pueden estar unidos a la estructura de fórmula general I a través de una cadena $\text{alquilo(C}_{1-3}\text{)}$, pudiendo estar sustituida la cadena alquilo con =O; $\text{alquilo(C}_{1-6}\text{)}$ en caso dado sustituido con metoxi o alquilo(C₁₋₃); o cicloalquilo(C₃₋₈).



20 También son preferentes en el sentido de esta invención los derivados de sulfonamida sustituidos de fórmula general I en los que R^5 y R^6 forman juntos un anillo de 4-8 miembros, saturado o insaturado pero no aromático, y que está sustituido con un grupo básico del siguiente grupo



donde

k representa 0, 1 o 2;

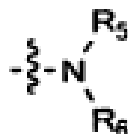
L representa H o alquilo(C₁₋₆);

K representa alquilo(C₁₋₆);

5 M representa alquilo(C₁₋₆) o N(CH₃)₂;

J representa 2-, 3- o 4-piridilo, fenilo, piperidilo o alquilo(C₁₋₆).

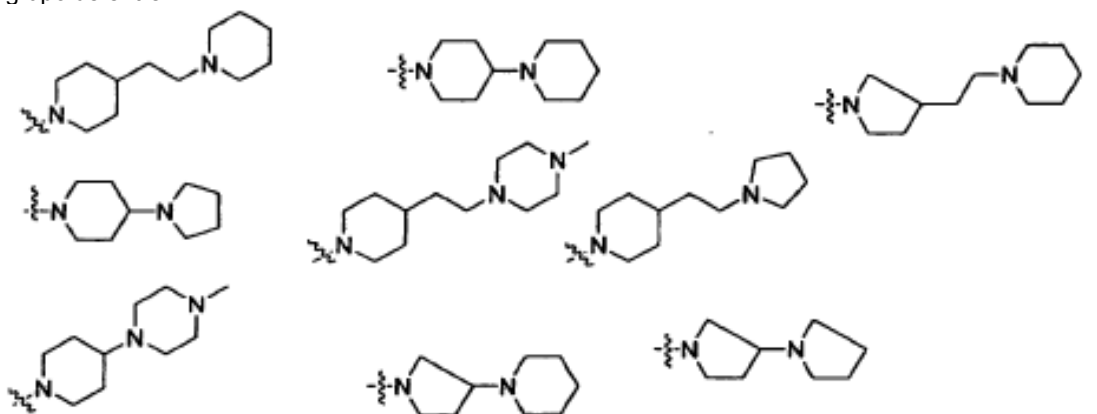
Son especialmente preferentes los derivados de sulfonamida sustituidos, en los que el grupo



10 representa piperidina, pirrolidina o azepan, sustituidos con piperidina, pirrolidina, azepan, piperazina o diazepan en caso dado unidos a través de un alquilo(C₁₋₃), no sustituidos o sustituidos de forma simple con metilo o etilo, con la condición de que el enlace tenga lugar entre dos átomos de C o un átomo de C y un átomo de N, pero no entre dos átomos de N;

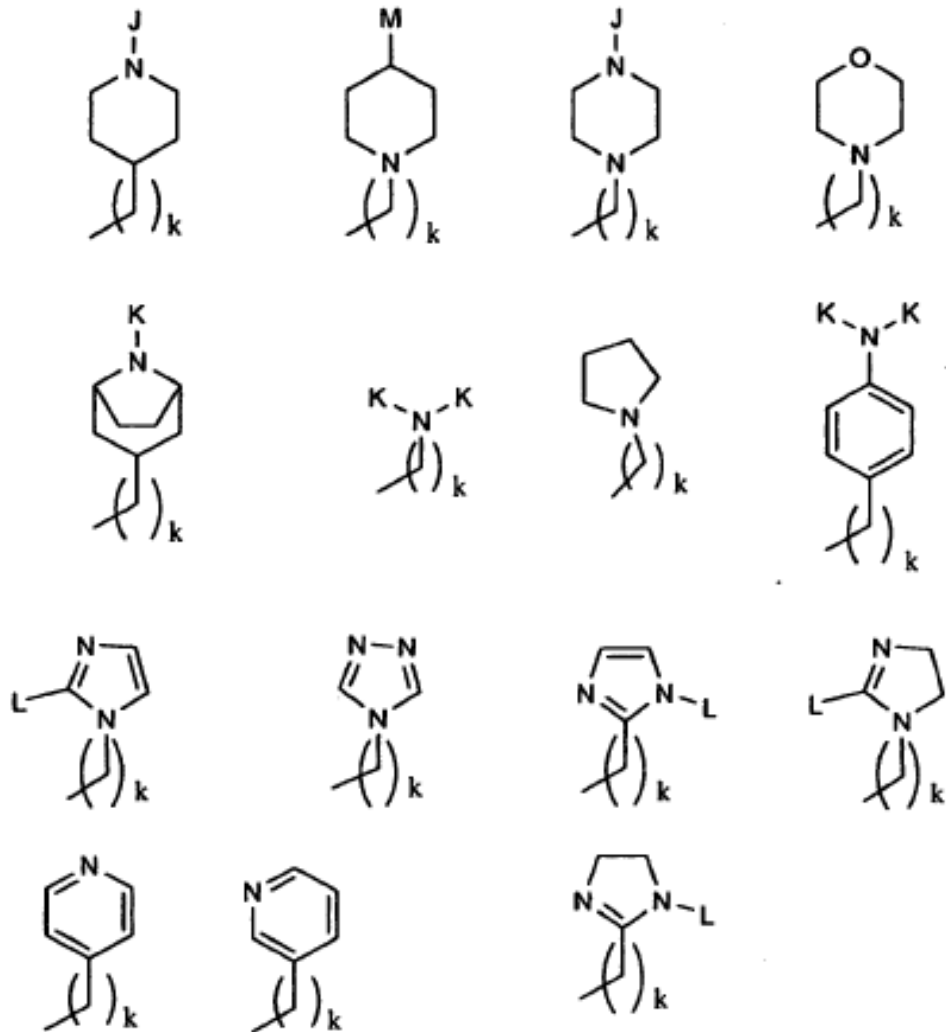
en particular

un grupo de entre



15

También son preferentes los derivados de sulfonamida sustituidos de fórmula general I en los que R⁵ y R⁶ forman juntos un anillo de 4-8 miembros que incluye otro heteroátomo del grupo N u O y que está sustituido con un grupo básico de entre:



donde

k representa 0, 1 o 2;

L representa H o alquilo(C₁₋₆);

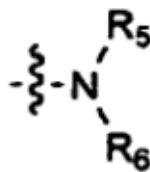
5 K representa alquilo(C₁₋₆);

M representa alquilo(C₁₋₆) o N(CH₃)₂;


J representa 2-, 3- o 4-piridilo, fenilo, piperidilo o alquilo(C₁₋₆);

10 o un grupo no básico seleccionado de entre el grupo consistente en arilo, heteroarilo, en cada caso no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con F, Cl, Br, I, CF₃, OCH₃, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), no sustituido o sustituido de forma simple con F, Cl, Br, I, CF₃, OCH₃, alquilo(C₁₋₆); que pueden estar unidos a la estructura de fórmula general I a través de una cadena alquilo(C₁₋₃), pudiendo estar sustituida la cadena alquilo con =O; alquilo(C₁₋₆) o alquiloxi(C₁₋₃).

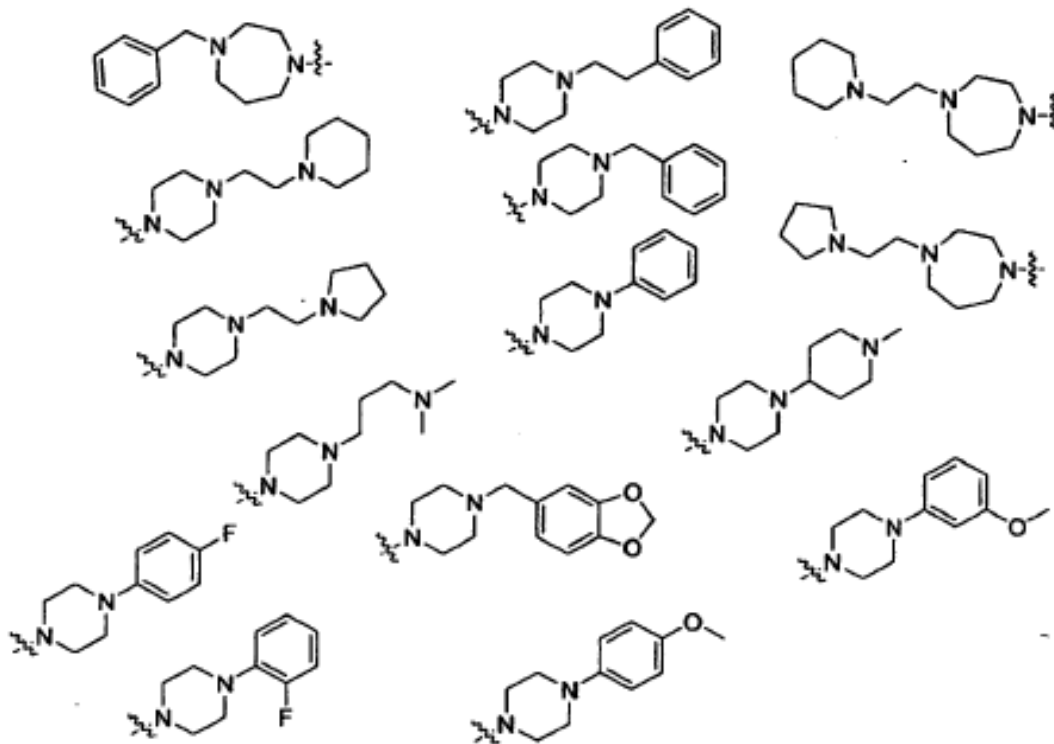
Son especialmente preferentes los derivados de sulfonamida sustituidos en los que el grupo



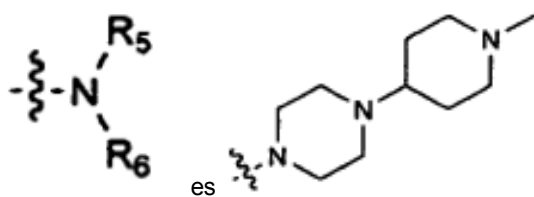
representa piperazina o diazepan, sustituidos con fenilo en caso dado unido a través de un alquilo(C₁₋₃), no

sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con  , metilo, metoxi, F, Cl, Br, CF₃ o CN; (CH₂)₂OCH₃; sustituidos con ciclohexilo o ciclopentilo en caso dado unido a través de alquilo(C₁₋₃); pirrolidina, piperazina, piperidina, no sustituidas o sustituidas de forma simple con metilo o etilo, en cada caso unido a través de un grupo alquilo(C₁₋₃); o pirrolidina, piperazina, piperidina, no sustituidas o sustituidas de forma simple con metilo o etilo, con la condición de que el enlace tenga lugar entre dos átomos de C o un átomo de C y un átomo de N, pero no entre dos átomos de N; o con (CH₂)_aN(CH₃)₂ siendo a = 2, 3;

en particular un grupo de entre



10 Son totalmente preferentes los derivados de sulfonamida sustituidos donde el grupo



Son totalmente preferentes los derivados de sulfonamida sustituidos del siguiente grupo:

- 15 **5** 1-[4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il]-2-[2-(2,4,6-trimetil-fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-ilmetoxi]etanona
- 6** 1-(4-bencil-[1,4]diazepan-1-il)-2-[1-(naftil-1-sulfonil)piperidin-2-ilmetoxi]-etanona
- 8** 2-[1-(4-metoxi-2,6-dimetil-fenilsulfonil)piperidin-2-ilmetoxi]-1-[4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il]etanona
- 9** 1-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-((2-(2,4-diclorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoxi)etanona
- 20 **17** 2-((2-(2,4-diclorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)etanona
- 19** 2-((1-(mesitilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)etanona

ES 2 436 020 T3

	20	2-((1-(3,4-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)piperidin-1-il)etanona	
	22	1-[4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il]-2-[1-(3-trifluorometil-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]etanona	
	23	2-((1-(naftalen-1-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)etanona	
5	25	1-[4-(3-dimetilamino-propil)piperazin-1-il]-2-[2-(2,4,6-trimetil-fenilsulfonil)-tetrahidroisoquinolin-3-ilmetoxi]etanona	1,2,3,4-
	26	2-[1-(3,4-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-ilmetoxi]-1-(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)etanona	
	27	1-(2-piperidin-1-ilmetilpirrolidin-1-il)-2-[1-(2,4,6-trimetil-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]etanona	
	28	2-[1-(3,4-dicloro-fenilsulfonil)piperidin-2-ilmetoxi]-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-piperidin-1-il]etanona	
	31	1-(4-bencil-[1,4]diazepan-1-il)-2-[1-(2,4,6-trimetil-fenilsulfonil)piperidin-2-ilmetoxi]etanona	
10	32	2-[1-(3,4-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-ilmetoxi]-1-[4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il]etanona	
	36	2-((1-(3,4-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)piperidin-1-il)etanona	
	38	2-((2-(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)etanona	
	39	1-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-il)-2-[1-(3,4-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]etanona	
15	42	2-((1-(3,4-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)piperazin-1-il)etanona	
	44	1-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-il)-2-[1-(3,4-diclorofenilsulfonil)-pirrolidin-2-ilmetoxi]etanona	
	46	2-[1-(3,4-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-ilmetoxi]-1-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]etanona	
	51	2-[2-(2,4-diclorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-ilmetoxi]-1-(2-piperidin-1-ilmetilpirrolidin-1-il)etanona	
20	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-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-ilmetoxi]-1-[4-(3-metoxifenil)-piperazin-1-il]etanona	
	54	1-(4-ciclohexilmetil-piperazin-1-il)-2-[1-(3,4-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-ilmetoxi]etanona	
	56	2-[1-(3,4-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-ilmetoxi]-1-(4-fenilpiperazin-1-il)etanona	
25	58	1-[4-(3-dimetilaminopropil)piperazin-1-il]-2-[1-(3-trifluorometil-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]etanona	
	59	2-[1-(3,4-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-ilmetoxi]-1-[4-(4-fluorofenil)-piperazin-1-il]etanona	
	62	2-[1-(3,4-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-ilmetoxi]-1-[4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il]etanona	
	63	1-[2-(4-dimetilaminofenil)azepan-1-il]-2-[1-(naftil-1-sulfonil)piperidin-2-ilmetoxi]etanona	
	64	2-[1-(naftil-1-sulfonil)piperidin-2-ilmetoxi]-1-(2-piperidin-1-ilmetilpirrolidin-1-il)etanona	
30	65	2-((2-(2,4-diclorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-morfolinipiperidin-1-il)etanona	
	66	1-(3-dimetilaminopirrolidin-1-il)-2-[1-(naftil-1-sulfonil)piperidin-2-ilmetoxi]-etanona	
	67	1-(4-bencil-[1,4]diazepan-1-il)-2-[2-(2,4,6-trimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-ilmetoxi]etanona	
35	68	1-(4-ciclohexilmetil-piperazin-1-il)-2-[1-(3,4-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-ilmetoxi]etanona	
	69	2-((2-(4-metoxifenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)piperidin-1-il)etanona	

	72	2-((1-(3,4-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)-piperazin-1-il)etanona
	77	1-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-2-[1-(2,4,6-trimetilfenilsulfonil)piperidin-2-ilmetoxi]etanona
	79	1-(4-bencil-[1,4]diazepan-1-il)-2-[2-(2,4-diclorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-ilmetoxi]etanona
5	82	2-[2-(3,4-diclorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-ilmetoxi]-1-(2-piperidin-1-ilmetilpirrolidin-1-il)etanona
	84	2-[1-(3,4-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-ilmetoxi]-1-[4-(4-metoxifenil)-piperazin-1-il]etanona
	85	2-[1-(3,4-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-ilmetoxi]-1-[4-(3-dimetilaminopropil)-piperazin-1-il]etanona
	86	2-[1-(3,4-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-ilmetoxi]-1-[4-(2-fluorofenil)-piperazin-1-il]etanona
10	88	2-[1-(3,4-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-ilmetoxi]-1-[4-(3-dimetilaminopropil)-piperazin-1-il]etanona
	89	2-[1-(3,4-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-ilmetoxi]-1-(4-fenilpiperazin-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-fenetilpiperazin-1-il)etanona
15	92	clorhidrato de 3-((4-(2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetil)piperazin-1-il)metil)benzonitrilo
	93	clorhidrato de 3-((4-(2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)acetil)piperazin-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
20	95	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)piperidin-1-il)etanona
	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
25	97	diclorhidrato de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
	98	1-(4-(dihidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2(6H,7H,8H,9H,9aH)-il)piperidin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
	99	diclorhidrato de 1-(4-(dihidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2(6H,7H,8H,9H,9aH)-il)piperidin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
30	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
	101	4-(2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetil)-piperazin-1-carboxilato de terc-butilo
	102	clorhidrato de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(piperazin-1-il)etanona
35	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
	104	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)etanona
40	105	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metilciclohexil)piperazin-1-il)etanona
	106	diclorhidrato de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)etanona

- 107 2-((1-(mesitilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 108 2-((1-(2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 109 2-((1-(2-cloro-6-metilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 5 110 1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((1-(naftalen-1-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 111 1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((1-(naftalen-2-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 112 clorhidrato de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)etanona
- 10 113 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 114 diclorhidrato de 2-((1-(4-cloro-2,5-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 115 2-((1-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 15 117 1-(4-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 118 1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 119 1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triisopropilfenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 20 120 2-((1-(2,4-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 121 2-((1-(3-bromofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 122 2-((1-(3-bromofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(piridin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 123 2-((1-(4-bromofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 124 2-((1-(3-bromofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-piperidin-1-il)etanona
- 25 125 2-((1-(4-bromofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-piperidin-1-il)etanona
- 126 2-((1-(4-bromofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(piridin-4-il)piperazin-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)piperazin-1-il)etanona
- 30 128 2-((1-(5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 129 2-((1-(6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 130 1-(4-fluor-1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 131 1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((1-(3-(o-toliloxi)fenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 35 133 (S)-2-((2-(2,4-diclorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 134 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-(trifluorometil)ciclohexil)piperazin-1-il)etanona
- 40 135 (S)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)azetid-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona

- 136 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-morfolin-2-(piridin-3-il)etilamino)piperidin-1-il)etanona
- 137 2-((1-(benzo[b]tiofen-3-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 5 138 2-((1-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 139 diclorhidrato de 2-((1-(2-clorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 140 diclorhidrato de (R)-2-((1-(4-metoxi-2,3,6-trimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 10 141 diclorhidrato de 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 142 (S)-2-((2-(4-metoxifenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 15 144 1-(4-(5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)piperidin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 145 1-(4-(5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)piperidin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 146 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona
- 20 147 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(piridin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 148 2-((1-(4-bromo-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 149 2-((1-(4-bromo-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)piperidin-1-il)etanona
- 25 150 2-((1-(4-bromo-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(piridin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 151 diclorhidrato de 2-((1-(5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofen-2-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 152 diclorhidrato de (R)-2-((1-(2-cloro-6-metilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 30 153 2-((1-(2,5-bis(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 154 2-((1-(7-clorobenzo[c][1,2,5]oxadiazol-4-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 35 155 diclorhidrato de 2-((1-(4-metilnaftalen-1-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 156 diclorhidrato de 1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((1-(2,4,5-triclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 157 diclorhidrato de 2-((1-(2-metilnaftalen-1-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 40 158 diclorhidrato de 2-((1-(5-(dimetilamino)naftalen-1-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 159 diclorhidrato de 1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((1-(o-tolisulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona

- 160 diclorhidrato de 2-((1-(4-bromo-2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 161 clorhidrato de (S)-2-((1-(2-cloro-6-metilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)piperidin-1-il)etanona
- 5 162 diclorhidrato de (S)-2-((1-(2-cloro-6-metilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 163 diclorhidrato de (S)-2-((1-(2-cloro-6-metilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-((1-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)etanona
- 10 164 2-(2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)etoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 165 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(piridin-3-iloxi)piperidin-1-il)etanona
- 166 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(quinoxalin-6-ilmetil)piperazin-1-il)etanona
- 15 167 (S)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 168 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-(pirrolidin-1-il)quinazolin-7-il)piperazin-1-il)etanona
- 169 diclorhidrato de 2-((1-(4-fluor-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 20 170 diclorhidrato de 2-((1-(2,5-diclorotiofen-3-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 171 2-((1-(benzo[b]tiofen-2-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 172 2-((1-(2,5-dimetiltiofen-3-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 25 173 diclorhidrato de 2-((1-(2,3-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 174 diclorhidrato de 2-((1-(4-metoxinaftalen-1-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 30 175 diclorhidrato de 1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 176 diclorhidrato de 2-((1-(isoquinolin-5-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 177 diclorhidrato de (R)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 35 178 diclorhidrato de 1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((2-(naftalen-2-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoxi)etanona
- 179 diclorhidrato de 1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((1-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 40 181 (S)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-((1-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)etanona
- 182 (S)-2-((2-(4-metoxifenilsulfonil)-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-(2-(pirrolidin-1-il)etil)piperidin-1-il)etanona

- 184** (S)-2-((2-(2,4-diclorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-((1-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)etanona
- 185** (S)-2-((2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-((1-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)etanona
- 5 **186** clorhidrato de (S)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(piridin-4-iloxi)piperidin-1-il)etanona
- 187** (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
- 10 **188** 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-((piridin-4-iloxi)metil)piperidin-1-il)etanona
- 189** diclorhidrato de (S)-2-((2-(4-metoxifenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-((1-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)etanona
- 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)etanona
- 15 **191** diclorhidrato de 2-((1-(2-cloronaftalen-1-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 197** 1-(4-((5-cloro-2-fenil-1H-imidazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 20 **198** 1-(4-((1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 199** 1-(4-((2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)metil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 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)etanona
- 25 **201** 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(piridin-4-il)piperidin-1-il)etanona
- 202** 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 203** 1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((1-(naftalen-2-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il)metoxi)etanona
- 30 **204** 2-((1-(4-metoxifenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 206** 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H)-il)etanona
- 207** 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(2-(piridin-3-il)morfolin)etanona
- 208** 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(3-(piridin-3-ilmetil)pirrolidin-1-il)etanona
- 35 **210** 2-((1-(6-metoxinaftalen-2-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 211** 1-(4-(3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)piperidin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 40 **212** 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(1-metilpiperidin-4-il)etil)piperazin-1-il)etanona
- 214** 1-(4-((2-((4-fluorofenil)(metil)amino)pirimidin-5-il)metil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 215** 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etanona

- 217 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(piridin-3-il)piperidin-1-il)etanona
- 219 2-((1-(4-metokifenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(3-metilbencil)-piperazin-1-il)etanona
- 220 2-((1-(4-metokifenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(4-fenetiltiazol-2-il)piperazin-1-il)etanona
- 221 2-(2-(1-(4-metokifenilsulfonil)piperidin-2-il)etoksi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)-piperazin-1-il)etanona
- 5 222 2-((1-(mesitilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(5-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-1-il)etanona
- 223 1-(2-((4,6-dimetilpiridin-2-il)metil)piperidin-1-il)-2-((2-(mesitilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoksi)etanona
- 224 1-(2-(5-bromopiridin-3-il)piperidin-1-il)-2-((1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoksi)etanona
- 10 225 1-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-((1-(mesitilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)etanona
- 226 2-((1-(mesitilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(2-(piridin-2-ilmetil)pirrolidin-1-il)etanona
- 227 2-((1-(mesitilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(2-(6-metoxipiridin-3-il)piperidin-1-il)etanona
- 228 1-(2-((5-etilpiridin-2-il)metil)piperidin-1-il)-2-((1-(mesitilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)etanona
- 229 2-((1-(mesitilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(2-((3-metilpiridin-2-il)metil)-piperidin-1-il)etanona
- 15 230 1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)-2-((1-(naften-1-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)etanona
- 231 2-((1-(mesitilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)etanona
- 232 2-((1-(mesitilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-((1-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)etanona
- 233 2-((2-(2,4-diclorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoksi)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)etanona
- 20 234 1-(4-(4-benciltiazol-2-il)piperazin-1-il)-2-((1-(mesitilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)etanona
- 235 1-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-((1-(naften-1-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)etanona
- 236 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(3-(piridin-2-il)pirrolidin-1-il)etanona
- 237 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(3-(piridin-3-il)pirrolidin-1-il)etanona
- 238 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(3-(piridin-4-il)pirrolidin-1-il)etanona
- 25 240 1-(2-((4,6-dimetilpiridin-2-il)metil)pirrolidin-1-il)-2-((1-(naften-1-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)etanona
- 242 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-metilpiperazin-1-il)etanona
- 245 1-(4-(2-etoxietil)piperazin-1-il)-2-((2-(mesitilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-il)metoksi)etanona
- 246 2-((2-(mesitilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoksi)-1-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)etanona
- 30 247 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(2-(piridin-2-il)pirrolidin-1-il)etanona
- 253 1-(4-(3,5-dimetokifenil)piperazin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoksi)etanona
- 254 1-(4-(2-(diisopropilamino)etil)piperazin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoksi)etanona
- 266 2-((1-(3,4-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(2-(piperidin-1-ilmetil)morfolin)etanona
- 35 267 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoksi)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)etanona

	268	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)piperidin-1-il)etanona
	269	1-(4-(2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)etil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
5	271	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(2-(piridin-2-il)pirrolidin-1-il)etanona
	272	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(3-(piridin-3-il)pirrolidin-1-il)etanona
	273	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(3-(piridin-4-il)pirrolidin-1-il)etanona
	274	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(piridin-4-il)piperazin-1-il)etanona
10	275	2-((2-(4-metoxi-2,3,6-trimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)etanona
	276	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
	277	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
15	278	2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)etanona
	279	2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)piperidin-1-il)etanona
	280	2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)etil)piperazin-1-il)etanona
	281	2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(diisopropilamino)etil)piperazin-1-il)etanona
20	282	2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(3-(piridin-4-il)pirrolidin-1-il)etanona
	283	2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(piridin-4-il)piperazin-1-il)etanona
	284	2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(2-(6-metilpiridin-2-il)metil)piperidin-1-il)etanona
	285	2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)etanona
	286	2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)piperidin-1-il)etanona
25	287	2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)etil)piperazin-1-il)etanona
	288	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il)etanona
	289	1-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
	290	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il)etanona
30	291	1-(4-isopropilpiperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
	292	2-((2-(mesitilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)etanona
	295	1-(4-etilpiperazin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
	296	1-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
35	297	1-(4-morfolinpiperidin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
	298	1-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
	305	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)etanona
	306	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il)etanona

- 307** 1-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 308** 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il)etanona
- 309** 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etanona
- 310** 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-fenetilpiperazin-1-il)etanona
- 5 **311** 1-(4-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 312** 2-(4-(2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)acetil)-piperazin-1-il)nicotinonitrilo
- 316** 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)etanona
- 317** 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(3-metoxifenil)-piperazin-1-il)etanona
- 10 **318** 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-fluorofenil)-piperazin-1-il)etanona
- 319** 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metoxifenil)-piperazin-1-il)etanona
- 320** 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-fenetilpiperazin-1-il)etanona
- 321** 1-(4-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 324** 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(3-metoxifenil)-piperazin-1-il)etanona
- 15 **325** 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metoxifenil)-piperazin-1-il)etanona
- 326** 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-fenetilpiperazin-1-il)etanona
- 328** 1-(4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 329** 1-(4-fenetilpiperazin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 330** 1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)-pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 20 **331** 1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)piperidin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)-pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 332** 1-(4-(2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)etil)piperazin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 333** 1-(4-(2-(diisopropilamino)etil)piperazin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)-pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 25 **335** 1-(4-(piridin-4-il)piperazin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 336** 1-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 337** 1-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 340** 1-(4-(3,5-dimetoxifenil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 30 **341** 1-(4-(2-(diisopropilamino)etil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 346** 1-(4-(3-clorofenil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 347** 1-(4-(3,4-dimetilfenil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 35 **348** 1-(4-(3,4-diclorofenil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 349** 1-(4-(3,4-diclorobencil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-pirrolidin-2-il)metoxi)etanona

- 350 1-(4-(4-bromobencil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 351 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2,4,6-trimetilbencil)piperazin-1-il)etanona
- 5 352 1-(4-(4-clorobencil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 353 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metilbencil)piperazin-1-il)etanona
- 354 1-(4-(3-clorofenil)piperazin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 355 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(3,4-dimetilfenil)-piperazin-1-il)etanona
- 356 1-(4-(3,4-diclorofenil)piperazin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 10 357 1-(4-(3,4-diclorobencil)piperazin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 358 1-(4-(4-bromobencil)piperazin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 359 1-(4-(4-clorobencil)piperazin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 360 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metilbencil)-piperazin-1-il)etanona
- 362 1-(4-bencil-1,4-diazepan-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 15 363 1-((R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 369 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)etanona
- 373 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-fenetilpiperazin-1-il)etanona
- 20 374 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-((S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il)etanona
- 375 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)etanona
- 376 1-(4-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 25 378 1-(4-(3,4-diclorofenil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 381 1-(4-(3,4-diclorobencil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 382 1-(4-(4-bromobencil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 30 383 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2,4,6-trimetilbencil)piperazin-1-il)etanona
- 384 1-(4-(4-clorobencil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 385 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metilbencil)piperazin-1-il)etanona
- 386 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metoxibencil)piperazin-1-il)etanona
- 35 387 1-(4-(2-fluorobencil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 388 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-metil-2-fenilpiperazin-1-il)etanona
- 389 1-(3-(piridin-3-il)pirrolidin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona

- 390** 1-(3-(piridin-4-il)pirrolidin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)etanona
- 393** 1-(4-metilpiperazin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)etanona
- 397** 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(5-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-1-il)etanona
- 5 **398** 1-(2-(4-(dimetilamino)fenil)pirrolidin-1-il)-2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)etanona
- 399** 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(2-(piperidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il)etanona
- 10 **400** 1-(2-(4-(dimetilamino)fenil)azepan-1-il)-2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)etanona
- 402** 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(4-feniltiazol-2-il)piperazin-1-il)etanona
- 403** 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(3,4-dimetilfenil)-piperazin-1-il)etanona
- 404** 1-(4-(3,4-diclorofenil)piperazin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)etanona
- 15 **405** 1-(4-(3,4-diclorobencil)piperazin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)etanona
- 406** 1-(4-(4-bromobencil)piperazin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)etanona
- 407** 1-(4-(4-clorobencil)piperazin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)etanona
- 408** 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(4-metilbencil)-piperazin-1-il)etanona
- 410** 3-(4-(2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)acetil)-piperazin-1-il)propanonitrilo
- 20 **442** 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il)etanona
- 443** 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)etanona
- 444** 1-(4-(2-fluorobencil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-pirrolidin-2-il)metoksi)etanona
- 445** 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoksi)-1-(4-metil-2-fenilpiperazin-1-il)etanona
- 25 **447** 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoksi)-1-(2-(piridin-2-ilmetil)pirrolidin-1-il)etanona
- 448** 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoksi)-1-(2-((6-metilpiridin-2-il)metil)pirrolidin-1-il)etanona
- 449** 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoksi)-1-(2-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)etanona
- 451** 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoksi)-1-(4-(4-metoxibencil)-piperazin-1-il)etanona
- 30 **452** 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoksi)-1-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)etanona
- 453** 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoksi)-1-(2-(piridin-4-ilmetil)piperidin-1-il)etanona
- 454** 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(2-fluorobencil)-piperazin-1-il)etanona
- 455** 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-metil-2-fenilpiperazin-1-il)etanona
- 456** 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(2-(piridin-2-ilmetil)pirrolidin-1-il)etanona
- 35 **457** 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(2-((4,6-dimetilpiridin-2-il)metil)pirrolidin-1-il)etanona
- 458** 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(2-((6-metilpiridin-2-il)metil)pirrolidin-1-il)etanona
- 460** 1-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoksi)etanona

- 461 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-fenilpiperazin-1-il)etanona
- 462 1-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 5 465 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(3- (trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)etanona
- 467 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)etanona
- 468 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(5- (trifluorometil)piridin-2-il)piperazin-1-il)etanona
- 10 469 1-(4-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 474 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(5-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-1-il)etanona
- 475 1-(2-(4-(dimetilamino)fenil)azepan-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 15 476 1-((R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 478 1-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-((1-(2,5-diclorotiofen-3-ilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 479 2-((2-(4-metoxi-2,3,6-trimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-fenilpiperazin-1-il)etanona
- 20 480 1-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 481 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(3- (trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)etanona
- 483 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)etanona
- 484 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperazin-1-il)etanona
- 25 485 1-(4-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperazin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 487 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(5-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-1-il)etanona
- 30 490 1-(2-((5-etilpiridin-2-il)metil)pirrolidin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 491 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)etanona
- 492 1-(4-(ciclohexilmetil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 497 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(2-(piridin-3-il)pirrolidin-1-il)etanona
- 35 498 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-metoxifenil)-piperazin-1-il)etanona
- 499 1-(4-(ciclohexilmetil)piperazin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 503 1-(4-(3,5-dimetoxifenil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 506 3-(4-(2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetil)piperazin-1-il)propanonitrilo
- 40 509 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(3- (trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)etanona

- 511 1-(4-(3-clorofenil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 512 1-(4-(3,4-dimetilfenil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 513 2-(4-(2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetil)piperazin-1-il)nicotinonitrilo
- 5 514 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperazin-1-il)etanona
- 516 1-(4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 524 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)etanona
- 10 526 1-(4-(benzo[d]tiazol-2-il)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 528 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(2-(4-(dimetilamino)fenil)pirrolidin-1-il)etanona
- 529 1-(4-bencil-1,4-diazepan-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 15 531 2-(4-(2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)acetil)-1,4-diazepan-1-il)nicotinonitrilo
- 533 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)piperidin-1-il)etanona
- 534 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(2-(2-morfolinetil)piperidin-1-il)etanona
- 547 2-((1-(4-metoxifenilsulfonil)indolin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)piperidin-1-il)etanona
- 20 548 1-(4-(2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)etil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxifenilsulfonil)indolin-2-il)metoxi)etanona
- 550 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-(trifluorometil)-fenil)piperazin-1-il)etanona
- 551 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(3,5-dicloropiridin-2-il)piperazin-1-il)etanona
- 552 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-hidroxietil)-piperazin-1-il)etanona
- 25 553 1-(4-(benzo[d]tiazol-2-il)piperazin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 554 1-(4-(6-clorobenzo[d]tiazol-2-il)piperazin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 558 2-((1-(4-metoxifenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-fenoxietil)piperazin-1-il)etanona
- 30 559 1-(4-(2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)etil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 560 1-(4-(3-(dimetilamino)propil)piperazin-1-il)-2-((2-(4-metoxi-2,3,6-trimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoxi)etanona
- 562 2-((2-(4-metoxi-2,3,6-trimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 35 563 2-((2-(4-metoxi-2,3,6-trimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)etil)piperazin-1-il)etanona
- 564 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(3-(dimetilamino)-propil)piperazin-1-il)etanona
- 565 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 566 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(3-(dimetilamino)-propil)piperazin-1-il)etanona
- 40 567 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona

- 568** 1-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-((1-(4-cloro-2,5-dimetilfenilsulfonyl)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 569** 2-((1-(2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenilsulfonyl)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(3-(dimetilamino)propil)piperazin-1-il)etanona
- 5 **570** 2-((1-(2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenilsulfonyl)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 571** 1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((1-(2-(trifluorometil)fenilsulfonyl)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 572** 2-((1-(benzo[b]tiofen-3-ilsulfonyl)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)etanona
- 10 **573** 2-((1-(benzo[b]tiofen-3-ilsulfonyl)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-((1-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)etanona

en forma de racematos; en forma de enantiómeros, diastereoisómeros, mezclas de enantiómeros o diastereoisómeros o de un enantiómero o diastereoisómero individual; en forma de bases y/o sales de ácidos fisiológicamente compatibles.

- 15 La numeración arriba utilizada para las formas de realización individuales de las sustancias según la invención se mantiene en las siguientes explicaciones de la presente invención, en particular en la descripción de los ejemplos.

Los compuestos según la invención tienen un efecto antagonista sobre el receptor B1R humano o de rata. En una forma de realización preferente de la invención, las sustancias según la invención tienen un efecto antagonista tanto sobre el receptor B1R humano como sobre el receptor B1R de rata.

- 20 Son especialmente preferentes los compuestos que en el ensayo FLIPR presentan, a una concentración 10 μ M, una inhibición del receptor B1R humano y/o del receptor B1R de rata de al menos un 15%, 25%, 50%, 70% 80% o 90%. Son totalmente preferentes los compuestos que tienen una inhibición sobre el receptor B1R humano y de rata de al menos un 70%, en especial de al menos un 80% y de forma particularmente preferente al menos un 90%.

- 25 El efecto agonista o antagonista de las sustancias se puede cuantificar sobre el receptor de la bradiquinina 1 (B1R) de la especie humana y de rata con células de expresión ectópica (células CHO K1) y con ayuda de un colorante sensible al Ca^{2+} (Fluo-4) en el Fluorescent Imaging Plate Reader (FLIPR). La indicación en % de activación se refiere a la señal de Ca^{2+} después de añadir Lys-Des-Arg⁹-bradiquinina (0,5 nM) o Des-Arg⁹-bradiquinina (100 nM). Los antagonistas conducen a una inhibición de la afluencia de Ca^{2+} después de la adición del agonista. Se indican los % de inhibición en comparación con la inhibición máxima alcanzable.
- 30

- Las sustancias según la invención actúan por ejemplo sobre los B1R relevantes en relación con diferentes enfermedades, de modo que son adecuados como principios activos farmacéuticos en medicamentos. Por consiguiente, otro objeto de la invención consiste en medicamentos que contienen al menos un derivado de sulfonamida sustituido según la invención, en caso dado junto con aditivos y/o adyuvantes adecuados y/o en caso dado otros principios activos.
- 35

- Además de al menos un derivado de sulfonamida sustituido según la invención, los medicamentos según la invención contienen en caso dado aditivos y/o adyuvantes adecuados, también materiales vehículo, de carga, disolventes, diluyentes, colorantes y/o aglutinantes, y se pueden administrar como medicamentos líquidos en forma de soluciones inyectables, gotas o jugos, como medicamentos semisólidos en forma de granulados, pastillas, píldoras, parches, cápsulas, apósitos/apósitos en spray o aerosoles. La selección de los adyuvantes, etc. y de la cantidad a utilizar de los mismos depende de la forma de administración del medicamento, es decir, vía oral, peroral, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, rectal o tópica, por ejemplo sobre la piel, las mucosas o los ojos. Para la administración oral son adecuados los preparados en forma de pastillas, grageas, cápsulas, granulados, gotas, jugos y jarabes; y para la administración parenteral, tópica y por inhalación son adecuadas las soluciones, suspensiones, preparados secos de fácil reconstitución y sprays. Los derivados de azaindol espirocíclicos según la invención en un depósito, en forma disuelta o en un parche, dado el caso añadiendo agentes promotores de la penetración en la piel, son preparados adecuados para la administración percutánea. Los preparados a utilizar vía oral o percutánea pueden liberar los derivados de sulfonamida sustituidos según la invención de forma retardada. Los derivados de sulfonamida sustituidos según la invención también se pueden utilizar en formas de depósitos parenterales de larga duración, por ejemplo implantes o bombas implantables. En principio también se pueden añadir a los medicamentos según la invención otros principios activos conocidos por los especialistas.
- 40
- 45
- 50

La cantidad de principio activo a administrar al paciente varía en función de su peso, del tipo de administración, de la indicación y de la gravedad de la enfermedad. Normalmente se administran de 0,00005 a 50 mg/kg, preferentemente de 0,01 a 5 mg/kg, de al menos un derivado de sulfonamida sustituido según la invención.

- 5 Una forma preferente del medicamento incluye un derivado de sulfonamida sustituido según la invención en forma de enantiómero y/o diastereoisómero puro, en forma de racemato o en forma de una mezcla equimolar o no equimolar de diastereoisómeros y/o enantiómeros.

El B1R se ha identificado principalmente en los fenómenos de dolor. Por consiguiente, los derivados de sulfonamida sustituidos según la invención se pueden utilizar para la producción de un medicamento para el tratamiento del dolor, en particular del dolor agudo, visceral, neuropático o crónico.

- 10 Por consiguiente, otro objeto de la invención consiste en la utilización de un derivado de sulfonamida sustituido según la invención para producir un medicamento para el tratamiento del dolor, en particular del dolor agudo, visceral, neuropático o crónico.

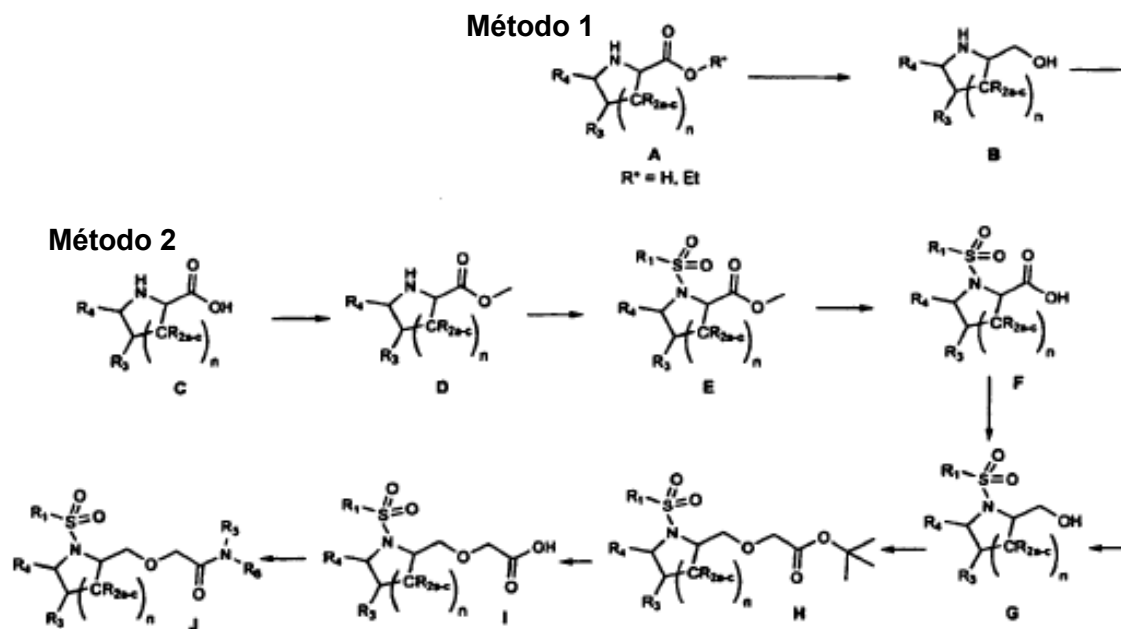
- 15 Otro objeto de la invención es la utilización de un derivado de sulfonamida sustituido según la invención para producir un medicamento para el tratamiento de la diabetes, enfermedades de las vías respiratorias, enfermedades intestinales inflamatorias, enfermedades neurológicas, inflamaciones de la piel, enfermedades reumáticas, shock séptico, síndrome de reperfusión, obesidad, y como inhibidor de la angiogénesis.

En este contexto, en una de las utilizaciones arriba indicadas puede ser preferente que un derivado de sulfonamida sustituido esté presente en forma de enantiómero y/o diastereoisómero puro, en forma de racemato o en forma de mezcla equimolar o no equimolar de los diastereoisómeros y/o enantiómeros.

- 20 Otro objeto de la invención es un procedimiento para el tratamiento, en particular en una de las indicaciones arriba mencionadas, de un mamífero no humano o humano que requiere un tratamiento del dolor, en particular dolor crónico, mediante la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de un derivado de sulfonamida sustituido según la invención, o un medicamento según la invención.

- 25 Otro objeto de la invención es un procedimiento para la preparación del derivado de sulfonamida sustituido según la invención tal como se explica en la siguiente descripción, ejemplos y las reivindicaciones.

Los compuestos según la invención se pueden obtener de acuerdo con el siguiente esquema de síntesis.

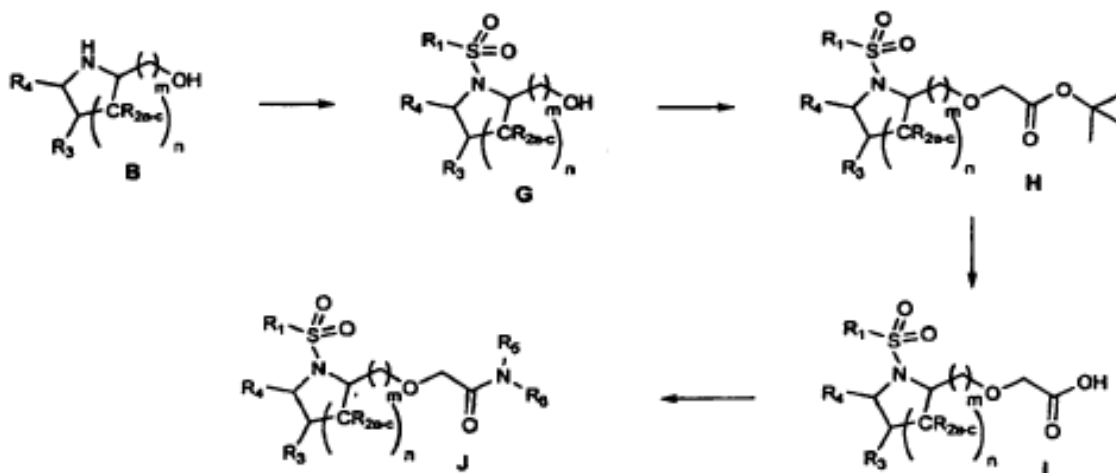


- 30 De acuerdo con el Método 1, los aminoácidos/ésteres de aminoácidos racémicos (configuración R y S) o enantiómeros puros (configuración R o S) **A** se someten a una reacción de reducción utilizando hidruros metálicos como agente reductores, por ejemplo LiAlH₄, BH₃ x DMS, BH₃ x THF o NaBH₄, en un disolvente orgánico como THF o dietil éter, en un intervalo de temperatura entre -20°C y +100°C, preferentemente de 0°C a +70°C, para obtener un aminoalcohol **B**. Los aminoalcoholes **B** se someten a una reacción de

5 sulfonilación con cloruros, bromuros o pentafluorofenolatos de sulfonilo R_1SO_2X ($X = Br, Cl$ u OPFP) en presencia de una base orgánica o inorgánica, por ejemplo carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, diisopropiletilamina, trietilamina, piridina, dietilamina y/o dimetilaminopiridina, o en presencia de cloruro de tetra-n-butilamonio, y un disolvente orgánico, por ejemplo acetonitrilo, diclorometano o N,N-dimetilformamida, en un intervalo de temperatura de $0^\circ C - 120^\circ C$, para obtener los aminoalcoholes sulfonilados **G**.

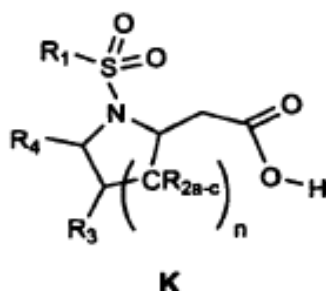
10 En el Método 2, los aminoácidos racémicos (configuración R y S) o enantiómeros puros (configuración R o S) **C** se esterifican utilizando reactivos deshidratantes, por ejemplo ácidos inorgánicos como H_2SO_4 u óxidos de fósforo, o reactivos orgánicos como cloruro de tionilo, en disolventes orgánicos como THF, dietil éter, metanol, etanol o diclorometano, en un intervalo de temperatura entre $0^\circ C$ y la temperatura de ebullición del disolvente correspondiente, preferentemente a $40^\circ C$, para obtener los aminoésteres **D**, y a continuación se someten a una reacción de sulfonilación con cloruros o bromuros de sulfonilo RSO_2X ($X = Br$ o Cl) en presencia de una base orgánica o inorgánica, por ejemplo carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, diisopropiletilamina, piridina, dietilamina o trietilamina, y en un disolvente orgánico, por ejemplo acetonitrilo o diclorometano, en un intervalo de temperatura de $0^\circ C$ a $+25^\circ C$, para obtener los aminoésteres sulfonilados **E**, que se someten a una disociación de éster utilizando ácidos orgánicos, como ácido trifluoroacético, o ácidos inorgánicos acuosos, como ácido clorhídrico, o utilizando bases inorgánicas acuosas, como hidróxido de litio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, en disolventes orgánicos como metanol, dioxano, diclorometano, THF, dietil éter o mezclas de estos disolventes, en un intervalo de temperaturas de $-20^\circ C$ a $+25^\circ C$, preferentemente a temperatura ambiente, para obtener los aminoácidos sulfonilados **F**.

25 A continuación, los aminoalcoholes sulfonilados **G** se someten a una reacción de alquilación con derivados éster halogenados utilizando cloruro o bromuro de tetrabutilamonio o bisulfato de tetrabutilamonio en una reacción de transferencia de fases utilizando un disolvente orgánico, como tolueno, benceno o xileno, y una base inorgánica, como hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, o en presencia de una base orgánica o inorgánica, siendo bases inorgánicas usuales alcoholatos metálicos como metanolato de sodio, etanolato de sodio, terc-butilato de potasio, bases de litio o sodio como diisopropilamida de litio, butil-litio, terc-butil-litio, metilato de sodio o hidruros metálicos como hidruro de potasio, hidruro de litio, hidruro de sodio; bases orgánicas usuales son diisopropiletilamina, trietilamina, en un disolvente orgánico como diclorometano, THF o dietil éter, en un intervalo de temperatura de $-20^\circ C$ a $+25^\circ C$, preferentemente de $0^\circ C$ a $+25^\circ C$, para obtener los productos de estructura general **H**, que se someten a una disociación de éster utilizando ácidos orgánicos, como ácido trifluoroacético, o ácidos inorgánicos acuosos, como ácido clorhídrico, o utilizando bases inorgánicas acuosas, como hidróxido de litio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, en disolventes orgánicos, como metanol, dioxano, diclorometano, THF, dietil éter o mezclas de estos disolventes, en un intervalo de temperatura de $0^\circ C$ a $+25^\circ C$, para obtener las etapas del ácido de fórmula general **I**. Los ácidos carboxílicos **I** se someten a una reacción de amidación utilizando aminas primarias o secundarias, en presencia de medios deshidratantes como sulfato de sodio o magnesio, óxido fosfórico, 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, por ejemplo DIPEA, piridina o 4-metilmorfolina, en un disolvente orgánico como THF, diclorometano, dietil éter, dioxano, DMF o acetonitrilo, a $0^\circ C - +40^\circ C$, preferentemente a temperatura ambiente, para obtener los productos finales de fórmula general **J**.

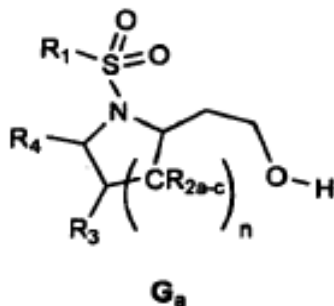


45 Como sustancias **B** para el procedimiento de síntesis se utilizan aminoalcoholes comerciales, que se someten a reacción tal como se describe en los Métodos 1 y 2 para obtener los productos finales de fórmula **J**.

Los compuestos de fórmula general I donde m es igual a 2 se pueden preparar por los mismos métodos a partir de los eductos de fórmula general K

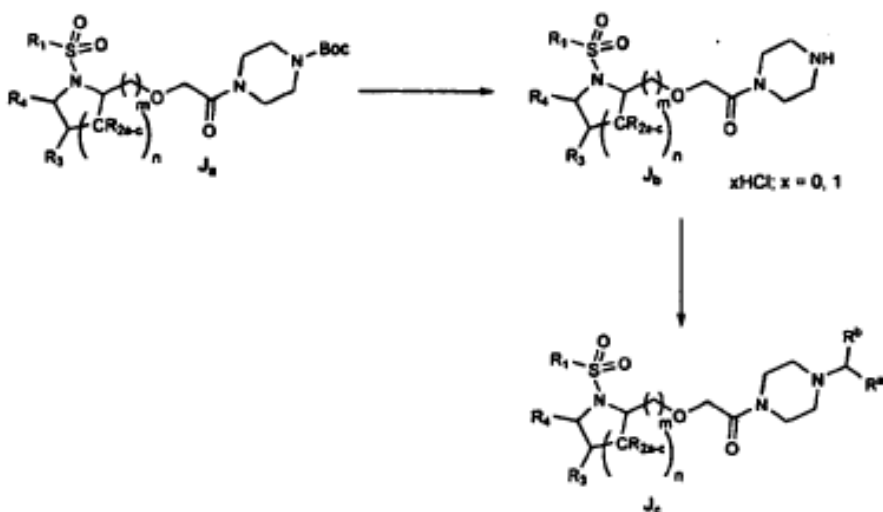


Preferentemente, la síntesis comienza en la etapa de los eductos G_a.



5

Procedimiento para preparar compuestos de fórmula general J_c.



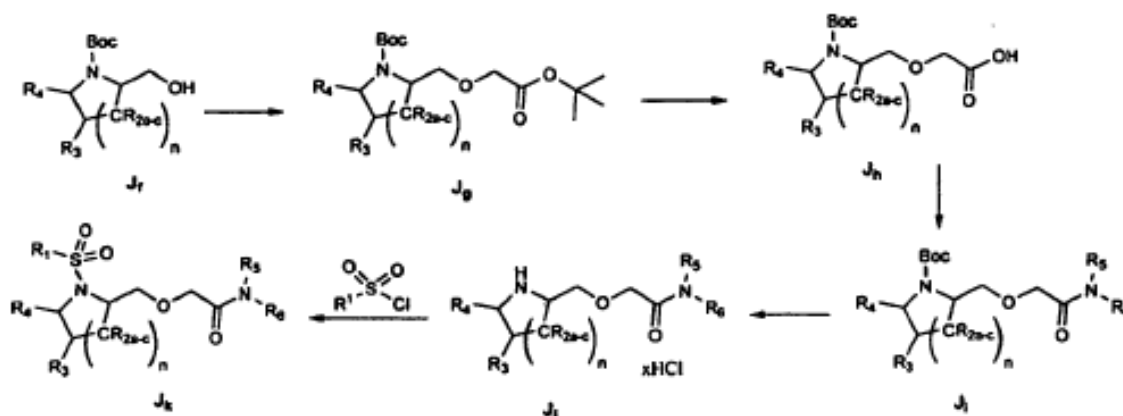
Los compuestos de fórmula general J_a se pueden preparar, tal como se describe en los Métodos 1 y 2, a partir de aminoalcoholes comerciales, que se utilizan como componentes B y finalmente, en la última etapa, se someten a amidación con piperazin-1-carboxilato de terc-butilo, y después se someten a reacción bajo condiciones ácidas, en presencia de por ejemplo ácido trifluoroacético, cloruro de hidrógeno o clorotrimetilsilano/agua, en un disolvente orgánico, como acetato de etilo, metanol, dietil éter, metil etil cetona, 1,4-dioxano o mezclas de estos disolventes, en un intervalo de temperatura de 0°C a +100°C, preferentemente de +25°C a +80°C, para obtener los productos de estructura general J_b. Las aminas o los clorhidratos correspondientes de fórmula general J_b se pueden someter a reacción con aldehídos o cetonas según una aminación reductora, en caso dado en presencia de una base orgánica, como trietilamina o diisopropiletilamina, y en presencia de un agente reductor adecuado, por ejemplo triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio o diacetoxiborohidruro de sodio, o estos agentes reductores o agentes reductores similares en forma de variantes unidas a polímeros, en caso dado en presencia de ácido acético, en un disolvente orgánico, por ejemplo tetrahidrofurano, diclorometano, 1,2-dicloroetano o mezclas de estos disolventes, en un intervalo de temperatura de 0°C a +25°C, para obtener los compuestos de fórmula general J_c.

Procedimiento para preparar compuestos de fórmula general J_e.



Los compuestos de fórmula general J_d se pueden preparar, tal como se describe en los Métodos 1 y 2, a partir de aminoalcoholes comerciales, que se utilizan como constituyentes B y finalmente, en la última etapa, se someten a una amidación con piperidin-4-ona. Las cetonas de fórmula general J_d se pueden someter a una reacción de aminación reductora, en caso dado en presencia de una base orgánica, como trietilamina o diisopropilamina y en presencia de un agente reductor adecuado, por ejemplo triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio o diacetoxiborohidruro de sodio, o estos agentes reductores o agentes reductores similares en forma de variantes unidas a polímeros, en caso dado en presencia de ácido acético, en un disolvente orgánico, por ejemplo tetrahidrofurano, diclorometano, 1,2-dicloroetano o mezclas de estos disolventes, en un intervalo de temperatura de 0°C a $+25^\circ\text{C}$, para obtener los compuestos de fórmula general J_e .

Procedimiento para preparar compuestos de fórmula general J_k



Los aminoalcoholes protegidos comerciales de fórmula general J_f se pueden someter a una reacción de alquilación con derivados éster halogenados utilizando cloruro o bromuro de tetrabutilamonio o bisulfato de tetrabutilamonio en una reacción de transferencia de fases, utilizando un disolvente orgánico como tolueno, benceno o xileno, y una base inorgánica, como hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, o en presencia de una base orgánica o inorgánica, bases inorgánicas usuales son alcoholatos metálicos como metanolato de sodio, etanolato de sodio, terc-butolato de sodio, bases de litio o sodio como diisopropilamida de litio, butil-litio, terc-butil-litio, metilato de sodio o hidruros metálicos como hidruro de potasio, hidruro de litio, hidruro de sodio; bases orgánicas usuales son diisopropilamina, trietilamina, en un disolvente orgánico como diclorometano, THF o dietil éter, en un intervalo de temperatura de -20°C a $+25^\circ\text{C}$, preferentemente de 0°C a $+25^\circ\text{C}$, para obtener los productos de estructura general J_g , que se someten a una disociación de éster utilizando ácidos orgánicos como ácido trifluoroacético o ácidos inorgánicos acuosos como ácido clorhídrico, o utilizando bases inorgánicas acuosas como hidróxido de litio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, en disolventes orgánicos, como metanol, dioxano, diclorometano, THF, dietil éter o mezclas de estos disolventes, en un intervalo de temperatura de 0°C a $+110^\circ\text{C}$, preferentemente de $+25^\circ\text{C}$ a $+90^\circ\text{C}$, para obtener las etapas de ácido de fórmula general J_h . Los ácidos carboxílicos J_h se someten a una reacción de amidación utilizando aminas primarias o secundarias, en presencia de medios deshidratantes, como sulfato de sodio o magnesio, óxido fosfórico, o reactivos como CDI, DCC, TBTU, EDCI o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP) también en presencia de HOAt o HOBt y una base orgánica, por ejemplo DIPEA, piridina o 4-metilmorfolina, en un disolvente orgánico como THF, diclorometano, dietil éter, dioxano, DMF o acetonitrilo, a 0°C - $+40^\circ\text{C}$, preferentemente a temperatura ambiente, para obtener los productos de fórmula general J_i . Los compuestos J_i se pueden desproteger en presencia de un ácido inorgánico u orgánico como HCl, ácido trifluoroacético o ácido fórmico, en un disolvente orgánico como THF, diclorometano, dietil éter, dioxano, MeOH o cloroformo, a 0°C - $+40^\circ\text{C}$, preferentemente a $+25^\circ\text{C}$ - $+40^\circ\text{C}$, para obtener los productos de fórmula general J_j . Las aminas J_j se someten a sulfonilación con cloruros, bromuros o pentafluorofenolatos de sulfonilo $R_1\text{SO}_2\text{X}$ ($X = \text{Br}, \text{Cl}$ u OPFP) en presencia de una base orgánica o inorgánica, por ejemplo carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, diisopropilamina, trietilamina, piridina, dietilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) y/o dimetilaminopiridina, o en presencia de cloruro de tetra-n-butilamonio y en un disolvente orgánico, por

ejemplo acetonitrilo, diclorometano, THF o N,N-dimetilformamida, en un intervalo de temperatura de 0°C - 120°C, preferentemente a +25°C - +70°C, para obtener las sulfonamidas **J_k**.

- 5 La separación de los diastereoisómeros y/o enantiómeros se lleva a cabo por métodos conocidos por los especialistas, por ejemplo recristalización, cromatografía o en particular cromatografía HPLC o cristalización con un ácido o base, en caso dado quiral, y separación de las sales o cromatografía HPLC quiral (Fogassy y col., Optical resolution methods, Org. Biomol. Chem 2006, 4, 3011-3030).

Ejemplos

Los rendimientos de los compuestos obtenidos no han sido optimizados.

Todas las temperaturas están sin corregir.

- 10 La indicación "éter" significa dietil éter; "EE", acetato de etilo; "DCM", diclorometano; "DMF", dimetilformamida; "DME", dimetioxietano; "DMSO", sulfóxido de dimetilo; y "THF", tetrahidrofurano. La indicación "equivalentes" significa equivalentes de cantidad de sustancia; "p.f.", punto de fusión o intervalo de fusión; "desc.", descomposición; "TA", temperatura ambiente; "abs.", absoluto (anhidro); "rac.", racémico; "conc.", concentrado; "min", minutos; "h", horas; "d", días; "% vol.", porcentaje en volumen; "% m", porcentaje en masa; y "M" es una indicación de concentración en mol/l.
- 15

Los productos químicos y disolventes utilizados se han adquiridos comercialmente de los proveedores habituales (ABCR, Acros, Acocado, Aldrich, ApolloScientific, Bachem, Bionet, Fluka, Lancaster, Maybridge, Merck, Sigma, TCI, TygerScientific, etc.).

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

Los análisis por cromatografía de capa fina se llevaron a cabo con placas preparadas para HPTLC comerciales, Kieselgel 60 F 254, de la firma E. Merck, Darmstadt.

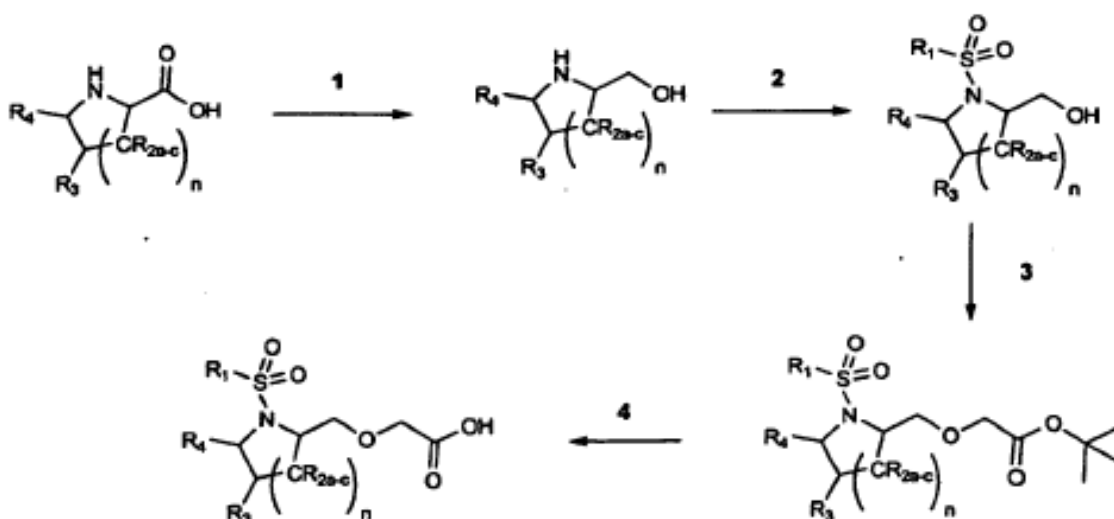
Las proporciones de mezcla de los diluyentes para los análisis cromatográficos se indican siempre en volumen/volumen.

- 25 La analítica se llevó a cabo mediante HPLC-MS, las etapas previas se confirmaron mediante NMR.

Abreviaturas

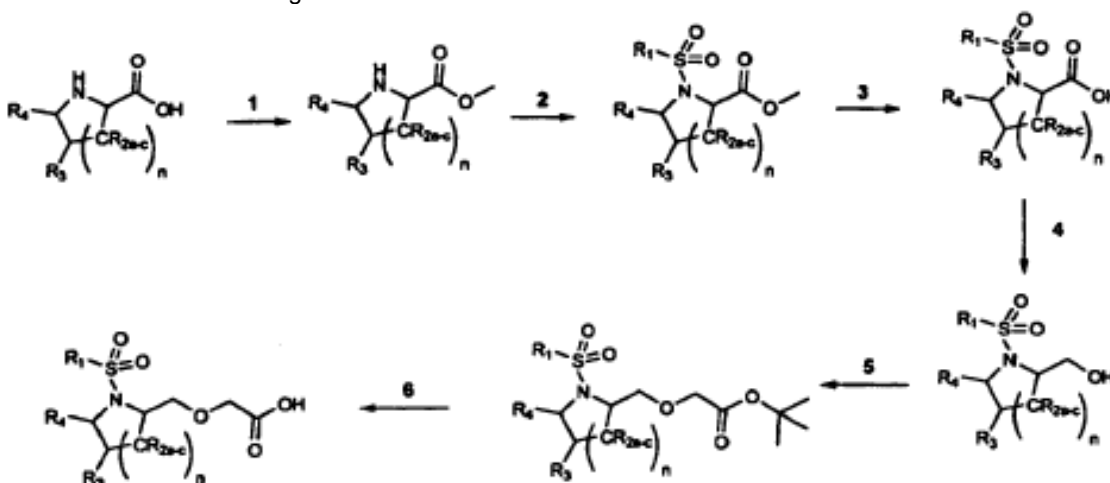
- TBTU = tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
 CDI = 1,1'-carbonildiimidazol
 DCC = dicitclohexilcarbodiimida
 30 EDCI = 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
 HOAt = 1-hidroxi-7-azabenzotriazol
 DIPEA = N,N-diisopropilamina
 HOBt = 1-hidroxibenzotriazol
 PFP = pentafluorofenilo

- 35 **Preparación de los constituyentes ácidos:**



Método 1

1. A una suspensión del aminoácido cíclico (100 mmol) en THF (150 ml) se añadió, con agitación sucesiva y a una temperatura entre -10°C y TA, LiAlH_4 (100 ml, 1,0M en dietil éter) bajo atmósfera de gas inerte. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h y durante este tiempo se calentó a TA. A continuación se enfrió de nuevo a 0°C y se añadió bajo agitación acetato de etilo (20 ml), agua (8 ml), NaOH acuoso al 15% (8 ml) y agua (20 ml). Después de filtrar la mezcla, el residuo se lavó con dietil éter. El disolvente de las fases orgánicas reunidas se eliminó bajo vacío y el producto se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.
2. A una solución del aminoalcohol (100 mmol) en CH_2Cl_2 (200 ml) se añadió Et_3N (125 mmol) y se enfrió a 0°C en un baño de agua y hielo. A continuación se añadió el cloruro de sulfonilo correspondiente (50 mmol) sin diluir o en solución en CH_2Cl_2 (100 ml) y la mezcla se agitó durante 3 h a TA. Después de añadir ácido clorhídrico 0,5M (100 ml), la fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó mediante Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se retiró bajo vacío. El producto crudo se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional o se purificó mediante cromatografía en 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 , y se añadieron gota a gota primero NaOH acuoso al 35% (200 ml) y después éster bromoacetato de terc-butilo (46 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas, a continuación se lavó de forma neutra con agua, se secó mediante Na_2SO_4 y el disolvente orgánico se retiró bajo vacío. El producto crudo se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional o se purificó mediante cromatografía en 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 agitó durante 2 horas a TA. El disolvente se eliminó en gran medida bajo vacío y el producto crudo se purificó por recristalización o cromatografía.



25

Método 2

1. Una solución del aminoácido (153 mmol) en metanol (500 ml) se enfrió a 0°C y se mezcló gota a gota con cloruro de tionilo (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 disolvente se obtuvo el producto crudo, que se utilizó en la siguiente etapa sin ningún procesamiento adicional.
2. A una solución del metil éster de la etapa 1 (152 mmol) en CH₂Cl₂ (400 ml) se añadió piridina (459 mmol) y una solución del cloruro de sulfonilo (153 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml). La mezcla de reacción se agitó una noche a TA. La solución se diluyó con un poco de CH₂Cl₂ y se lavó sucesivamente con KHSO₄ 0,5M, una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y una disolución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica separada se secó mediante Na₂SO₄, el disolvente se retiró en vacío y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna.
3. A una solución del producto de la etapa 2 (136 mmol) en una mezcla de metanol/dioxano/NaOH 4M en una relación 15/4/1 (1.020 ml, 203 mmol NaOH, 1,5 equivalentes) se añadió, bajo agitación, NaOH 4M (153 ml, 610 mmol, 4,5 equivalentes) y la mezcla se agitó a TA durante una noche. El disolvente se retiró en vacío. El residuo se disolvió con acetato de etilo y se lavó con KHSO₄ 0,5M. La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl y la fase orgánica separada después de la filtración se secó con Na₂SO₄. Después de retirar el disolvente en vacío y de lavado con dietil éter 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 añadió lentamente gota a gota, a 0°C y bajo agitación, BH₃ x DMS (2,0M en THF, 31,2 ml, 63 mmol). Después de 30 minutos de agitación a TA, se dejó que la solución se calentara lentamente a TA a lo largo de la noche. A continuación se añadió lentamente metanol hasta que cesó el desprendimiento de gas y el disolvente se redujo bajo vacío. El producto crudo se filtró a través de sílice y se lavó con CH₂Cl₂/metanol en una relación 9/1.
5. A una solución del producto de la etapa 4 (31 mmol) en tolueno (175 ml) se añadió n-Bu₄NCl (10 mmol, 2,9 g), se enfrió a 0°C, y se añadieron gota a gota primero NaOH acuoso al 35% (200 ml) y después bromoacetato de terc-butilo (48 mmol, 7 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas, a continuación se lavó de forma neutra con agua, se secó con Na₂SO₄ y el disolvente orgánico se retiró bajo vacío. El producto crudo se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.
6. El producto de la etapa 5 (30 mmol) se disolvió en una mezcla MeOH/dioxano/NaOH 4M en una relación 15/4/1 (236 ml, 47 mmol NaOH), se mezcló con más NaOH (4M, 35 ml, 141 mmol) y se agitó a TA a lo largo de la noche. El disolvente se redujo en vacío, el residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con KHSO₄ 0,5M. La fase orgánica se separó, se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl y se secó con Na₂SO₄. Después de filtración, el disolvente se retiró en vacío. El producto crudo se purificó mediante coevaporación con dietil éter y CH₂Cl₂.

Método 3

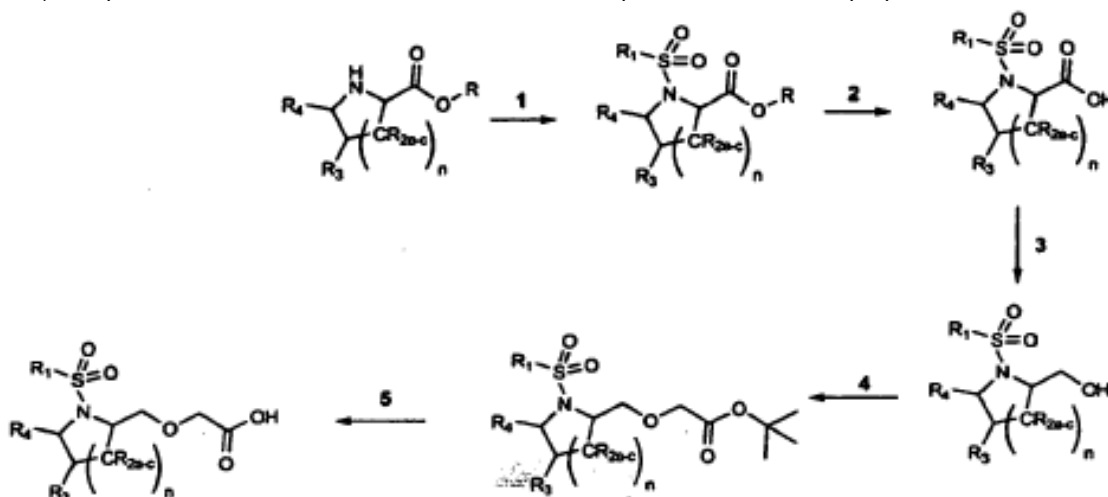
1. A una solución o suspensión del aminoalcohol (74 mmol) en acetona (350 ml) se añadió a TA K₂CO₃ (148 mmol) y cloruro de sulfonilo (82 mmol) y la mezcla se agitó a 40 - 50°C a lo largo de la noche. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se filtró. A continuación, el disolvente del filtrado se retiró bajo vacío. El producto crudo se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.
2. A una solución del producto de la etapa 1 (31 mmol) en tolueno (200 ml) se añadió n-Bu₄NCl (10 mmol), se enfrió a 0°C y se añadieron gota a gota primero NaOH acuoso al 35% (200 ml) y después bromoacetato de terc-butilo (46 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas, a continuación se lavó de forma neutra con agua, se secó con Na₂SO₄ y el disolvente orgánico se retiró bajo vacío. El producto crudo se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional o se purificó por cromatografía en columna.

Métodos para la disociación de éster

- a. A una solución de los terc-butil ésteres (63 mmol) en THF (200 ml) y metanol (200 ml) se añadió NaOH 6M (200 ml, 1.200 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA. Después de 15 minutos - 1 hora se retiró disolvente orgánico, el residuo se enfrió a 0°C y se mezcló con HCl 6M (210 ml). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (200 ml) y acetato de etilo (200 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron mediante Na₂SO₄. Después de filtración, el disolvente se retiró bajo vacío y el residuo se coevaporó dos veces con i-propil éter.
- b. A una suspensión del terc-butil éster (38 mmol) en NaOH 6M (64 ml, 384 mmol) y metanol (64 ml) se añadió dioxano (30 ml) hasta obtener una solución. Después de 15 minutos - 3 horas se retiró disolvente

orgánico, el residuo se enfrió a 0°C y se mezcló con HCl 6M (200 ml). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (200 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron mediante Na₂SO₄. Después de filtración, el disolvente se retiró bajo vacío y el residuo se coevaporó dos veces con *i*-propil éter.

- c. El terc-butil éster (7 mmol) se agitó a TA a lo largo de la noche en HCl 4M en dioxano (7 ml, 27 mmol). Después de retirar el disolvente, el residuo se coevaporó dos veces con *i*-propil éter.



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

1. A una suspensión de DL-piperidin-2-carboxilato de etilo (38 mmol) en CH₂Cl₂ (150 ml) se añadió Et₃N (95 mmol). La solución se enfrió a 0°C y se añadió lentamente gota a gota cloruro de sulfonilo (42 mmol) en solución en CH₂Cl₂ (30 ml), y la mezcla se agitó a TA durante 2 horas. La fase orgánica se extrajo con HCl 1M (250 ml) y H₂O (250 ml). La fase orgánica separada se secó mediante Na₂SO₄. El disolvente se retiró bajo vacío. El residuo se coevaporó con *i*-propil éter y el producto se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.
2. A una solución del éster (38 mmol) en una mezcla de disolventes formada por metanol/dioxano/NaOH 4M (15/4/1) (57 mmol NaOH) se añadió bajo agitación a TA NaOH 4M (113 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas. El disolvente orgánico se retiró bajo vacío, el residuo se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se extrajo con KHSO₄ 1M (300 ml). La fase orgánica se lavó con una disolución saturada de NaCl (200 ml). La fase orgánica separada se secó mediante Na₂SO₄ y se filtró, y el disolvente se retiró bajo vacío. El producto se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.
3. A la solución del ácido carboxílico (27 mmol) en THF (135 ml) se añadió lentamente bajo agitación a 0°C BH₃·DMS 2M en THF (82 mmol). Después de mantener el enfriamiento durante 30 minutos, la mezcla se agitó a TA a lo largo de la noche. Después de retirar el disolvente se obtuvo el producto crudo, que se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.
4. A una solución de bromoacetato de terc-butilo (40 mmol) en tolueno (100 ml) se añadió *n*-Bu₄NCl (8,8 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió NaOH al 35% (150 ml) y después gota a gota el alcohol (27 mmol) disuelto en tolueno (50 ml). Después de 1,5 horas de agitación a TA, la fase orgánica se separó con agua (4 x 150 ml) y se extrajo con una disolución saturada de NaCl (150 ml). La fase orgánica separada se secó mediante Na₂SO₄, se filtró y después se retiró el disolvente bajo vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna.
5. El terc-butil éster (16 mmol) se agitó a lo largo de la noche a TA en HCl 4M en dioxano (70 ml, 27 mmol). Después de retirar el disolvente, el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna.

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

1. A una suspensión de clorhidrato de DL-pirrolidin-2-carboxilato de metilo (36 mmol) en CH₂Cl₂ (180 ml) se añadió Et₃N (181 mmol). La solución se enfrió a 0°C, se añadió lentamente gota a gota cloruro de sulfonilo (40 mmol) en solución en CH₂Cl₂ (30 ml) y la mezcla se agitó durante 2 horas a TA. La fase orgánica se extrajo con HCl 1M (250 ml), H₂O (250 ml). La fase orgánica separada se secó mediante Na₂SO₄. El disolvente se retiró bajo vacío. El residuo se coevaporó con *i*-propil éter y el producto se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

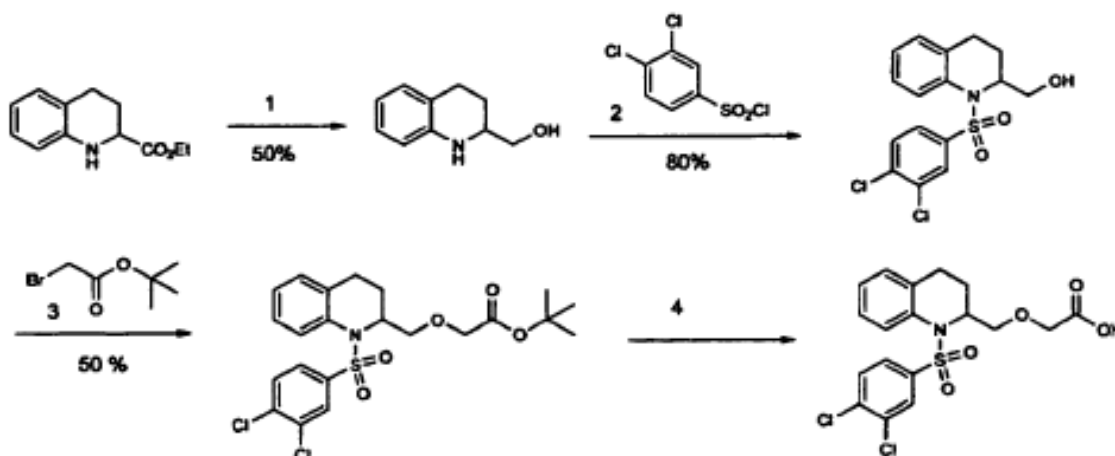
2. A una solución del éster (36 mmol) en una mezcla de disolventes formada por metanol/dioxano/NaOH 4M (15/4/1) (54 mmol NaOH) se añadió bajo agitación a TA NaOH 4M (108 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas. El disolvente orgánico se retiró bajo vacío, el residuo se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se extrajo con KHSO₄ 1M (300 ml). La fase orgánica se lavó con una disolución saturada de NaCl (200 ml). La fase orgánica separada se secó mediante Na₂SO₄ y se filtró, y el disolvente se retiró bajo vacío. El producto se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

3. A la solución del ácido carboxílico (28 mmol) en THF (140 ml) se añadió lentamente bajo agitación a 0°C BH₃·DMS 2M en THF (86 mmol). Después de mantener el enfriamiento durante 30 minutos, la mezcla se agitó a TA a lo largo de la noche. Después de retirar el disolvente se obtuvo el producto crudo, que se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

4. A una solución de bromoacetato de terc-butilo (42 mmol) en tolueno (100 ml) se añadió *n*-Bu₄NCl (9 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió NaOH al 35% (150 ml) y después gota a gota el alcohol (28 mmol) disuelto en tolueno (50 ml). Después de 1,5 horas de agitación a TA, la fase orgánica se separó con agua (4 x 150 ml) y se extrajo con una disolución saturada de NaCl (150 ml). La fase orgánica separada se secó mediante Na₂SO₄, se filtró y después se retiró el disolvente bajo vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna.

5. El terc-butil éster (16 mmol) se agitó a lo largo de la noche a TA en HCl 4M en dioxano (70 ml, 27 mmol). Después de retirar el disolvente, el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna.

Preparación de ácido 2-((1-(3,4-diclorofenilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-2-il)metoxi)acético S35



20

1. A una suspensión de LAH (2 equivalentes) en THF (50 ml) se añadió gota a gota 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo (25 mmol) en THF (5 ml/mol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a TA y a continuación se calentó durante 4 horas bajo reflujo. Después de añadir una disolución acuosa saturada de Na₂SO₄, se filtró y el disolvente orgánico se retiró bajo vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (3:7 acetato de etilo/hexano). Rendimiento: 50%

2. A una suspensión del alcohol (16 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml/mmol) enfriada a 0°C se añadió piridina (5 equivalentes), DMAP (0,5 equivalentes) y cloruro de 3,4-diclorobencenosulfonylo (1,2 equivalentes) disuelto en CH₂Cl₂ (50 ml). Después de 5 horas de agitación a 0°C, se añadió CH₂Cl₂ y se lavó con una disolución acuosa de sulfato de cobre, agua y con una disolución saturada de NaCl. Después de secar la mezcla mediante sulfato de sodio y filtrarla, el disolvente se retiró bajo vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (5:95 acetato de etilo/CH₂Cl₂). Rendimiento: 80%

3. A una suspensión de NaH (2 equivalentes) en THF (300 ml) enfriada a 0°C se añadió gota a gota bajo agitación una solución de la sulfonamida (16 mmol) disuelta en THF (100 ml). Después de 45 minutos de agitación a dicha temperatura, se añadió una solución de bromoacetato de terc-butilo (1,5 equivalentes) en THF (50 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 20 horas. A continuación se enfrió a 0°C, se añadió hielo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl y se secó mediante Na₂SO₄. Después de una filtración se retiró el disolvente bajo vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (1:9 acetato de etilo/hexano). Rendimiento: 50%

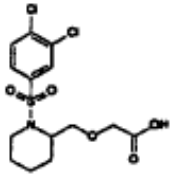
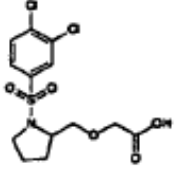
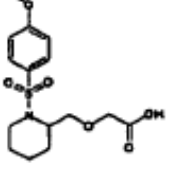
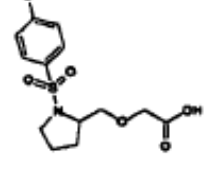
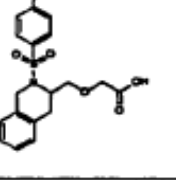
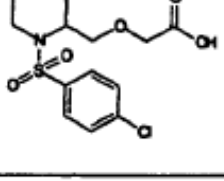
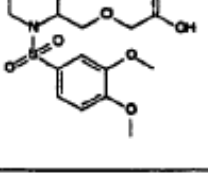
4. A una solución del terc-butil éster (1 equivalente) en CH₂Cl₂ (10 ml/mmol) se añadió bajo agitación TFA (13 equivalentes) a una temperatura de 0°C. Después de 3 horas de agitación a 0°C, se retiró el disolvente bajo vacío. El producto crudo se utilizó sin ninguna purificación adicional.

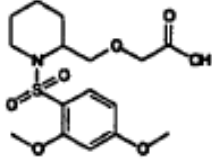
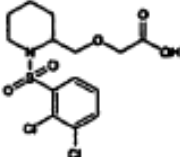
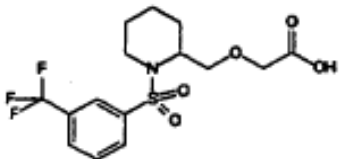
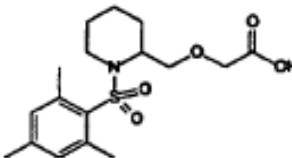
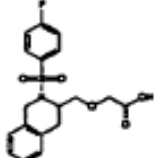
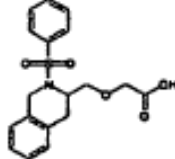
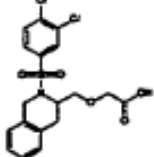
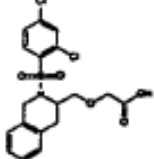
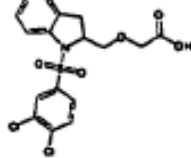
40

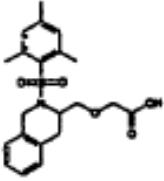
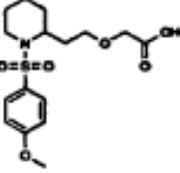
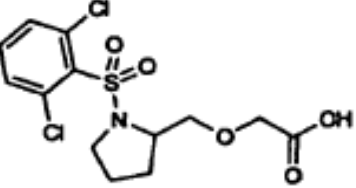
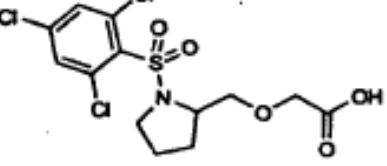
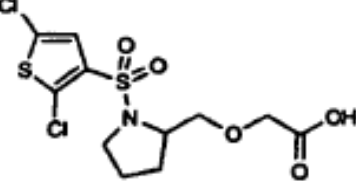
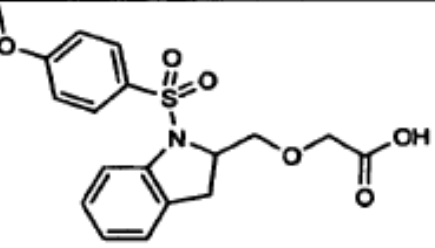
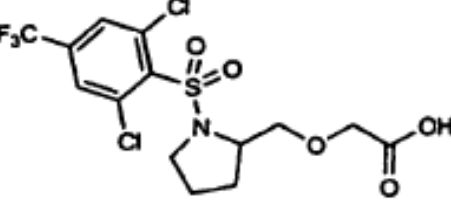
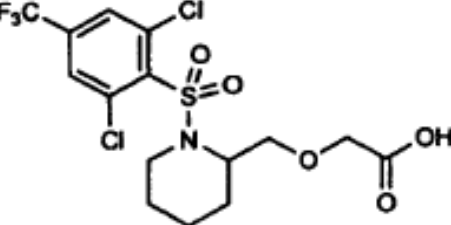
Preparación de cloruro de 4-metoxi-2,6-dimetilbenceno-1-sulfonilo

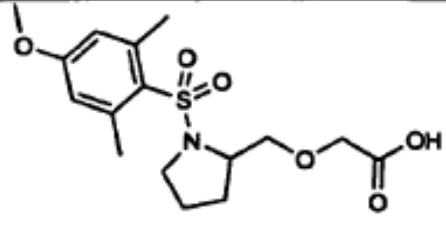
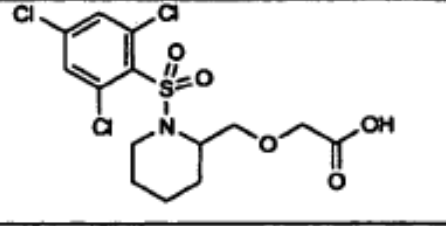
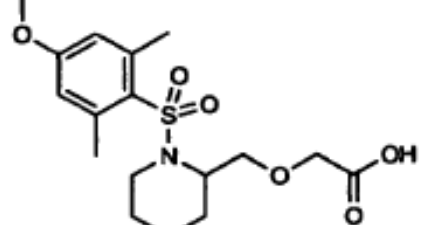
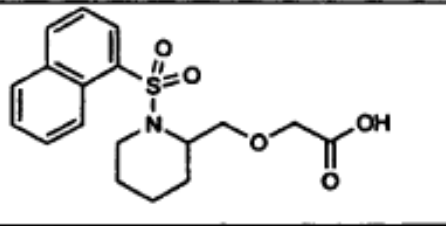
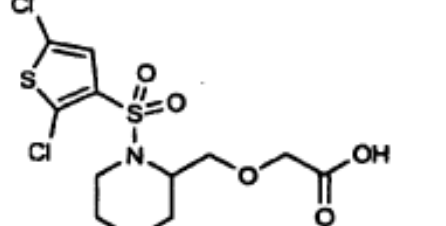
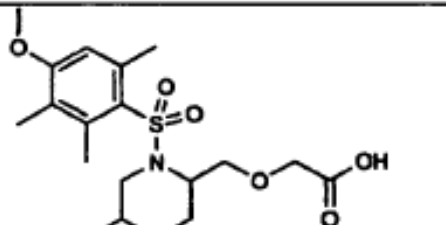
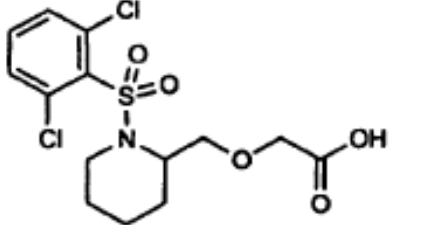
5 A una solución de 3,5-dimetilanisol (102,5 g, 753 mmol) en CH_2Cl_2 (1 l) enfriada a 0°C se añadió gota a gota ácido clorosulfónico (251 ml, 3763 mmol) en CH_2Cl_2 (250 ml). Diez minutos después, la mezcla de reacción se vertió sobre hielo (1 l) y se extrajo con CH_2Cl_2 (1 x 250 ml). La fase orgánica se lavó con agua (1 l) y con una disolución acuosa saturada de NaCl (1 l). Después de secar la mezcla mediante Na_2SO_4 y filtrarla, se retiró el disolvente bajo vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, heptano/ CH_2Cl_2 , 5:1). Rendimiento: 63,5 g, 36%

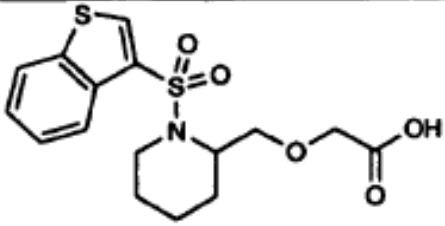
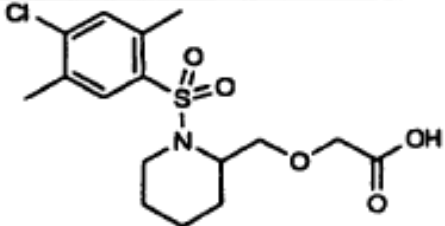
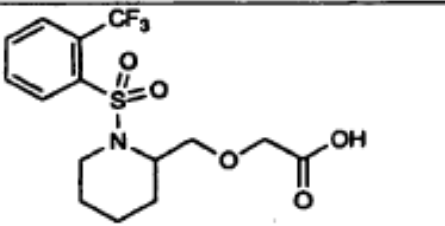
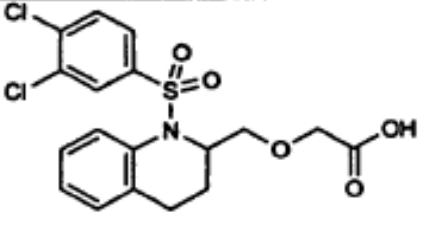
Mediante estos métodos se prepararon los siguientes constituyentes:

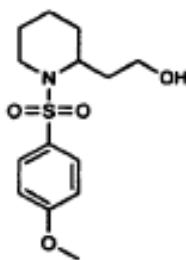
Constituyente	Estructura	Método de síntesis
S1		1
S2		1
S3		1
S4		1
S5		1
S6		1
S7		1

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		-



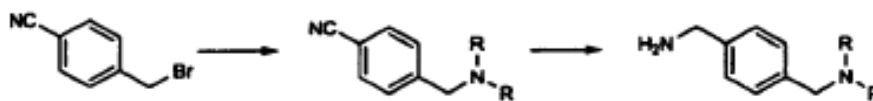
S18 se preparó a partir del constituyente

mediante el método 1.

- 5 Las aminas utilizadas se podían obtener comercialmente o se prepararon mediante métodos conocidos por los especialistas o tal como se explica más abajo. Para las síntesis se utilizaron los siguientes constituyentes amina:

Preparación de los constituyentes amina A1 - A4

Método 1



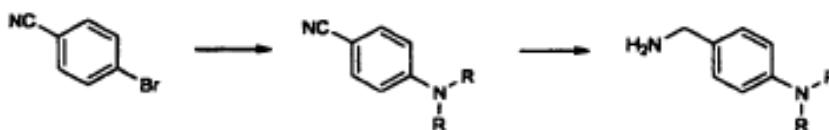
- 10 1. Una mezcla de 4-bromometilbenzonitrilo (500 mg, 2,55 mmol), K_2CO_3 (388 mg, 2,8 mmol), amina (2,8 mmol) y DMF (6 ml) se agitó a TA durante 0,5 - 3 horas y a continuación se calentó durante 2 - 6 horas a 80 - 90°C. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se añadió agua (18 ml) y se agitó durante 0,5 horas a 0 - 5°C. Los precipitados se filtraron y se lavaron con agua fría (2 x 10 ml) y se secaron bajo vacío. Los filtrados

se extrajeron con acetato de etilo (3 x 15 ml) y se secaron mediante Na_2SO_4 . Después se retiró el disolvente orgánico.

2. A una suspensión agitada de LAH (4 mmol) en THF (5 ml) se añadió gota a gota una solución de la etapa 1 (1 mmol) disuelta en THF (5 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 25°C y después de 16 - 20 horas se enfrió mediante enfriamiento con hielo y se combinó gota a gota con una disolución acuosa saturada de Na_2SO_4 . Después de filtración y de lavar el residuo con acetato de etilo (3 x 10 ml), el disolvente se retiró en gran medida y se introdujo HCl gas a 0 - 5°C. El precipitado se filtró y se lavó con éter. Se obtuvieron los clorhidratos de amina como productos que se utilizaron sin ninguna purificación adicional.

10 Preparación de los constituyentes de amina A6, A8

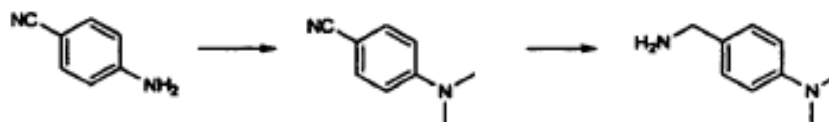
Método 2



1. Una mezcla de reacción de 4-benzonitrilo (2 mmol), amina (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 horas bajo agitación. Después de añadir agua, se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl y se secó mediante Na_2SO_4 . Después de filtrar y retirar el disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (30% acetato de etilo/ CH_2Cl_2).

2. A una suspensión agitada de LAH (4 mmol) en THF (5 ml) se añadió gota a gota 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 por enfriamiento con hielo y se combinó gota a gota con una disolución acuosa saturada de Na_2SO_4 . Después de una filtración, el residuo se lavó con una mezcla de disolventes (acetato de etilo y metanol al 10%, 3 x 10 ml). Después de retirar el disolvente se obtuvieron las aminas, que se utilizaron sin ninguna purificación adicional.

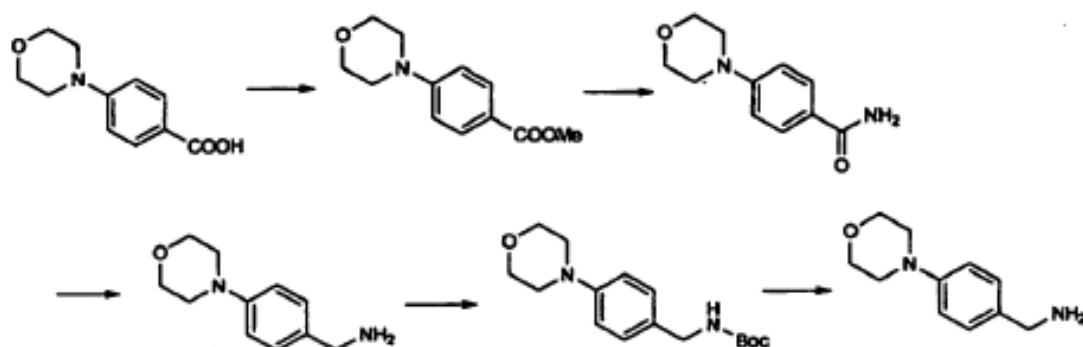
Preparación de 4-(aminometil)-N,N-dimetilanilina A5



1. A una suspensión agitada de 4-aminobenzonitrilo (0,5 g, 4,23 mmol) en solución acuosa de Na_2CO_3 al 10% (18 ml) se añadió gota a gota Me_2SO_4 (1,01 ml, 10,57 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 25°C. A continuación se añadieron de nuevo Me_2SO_4 (1,01 ml, 10,57 mmol) y solución acuosa de Na_2CO_3 al 10% (18 ml). Después de añadir agua, se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica separada se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl y se secó mediante Na_2SO_4 . Después de filtrar y retirar el disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (5% acetato de etilo/hexano).

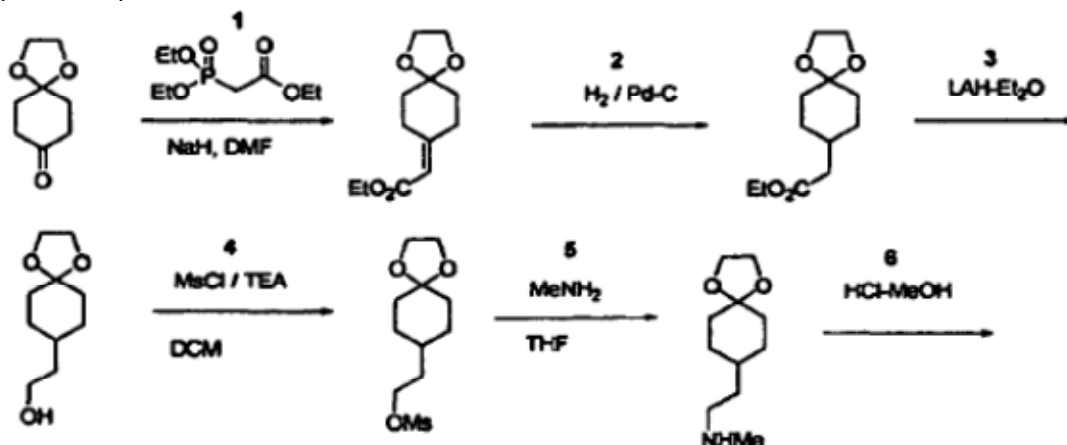
2. A una suspensión agitada de LAH (4 mmol) en THF (5 ml) se añadió gota a gota una solución de la etapa 1 (1 mmol) disuelta en THF (5 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó durante 6 horas bajo reflujo, se enfrió por enfriamiento con hielo y se combinó gota a gota con una disolución acuosa saturada de Na_2SO_4 . Después de una filtración, el residuo se lavó con una mezcla de disolventes (acetato de etilo y metanol al 10%, 3 x 10 ml). El disolvente se retiró en gran medida bajo vacío y la amina se obtuvo mediante introducción de HCl en forma de clorhidrato.

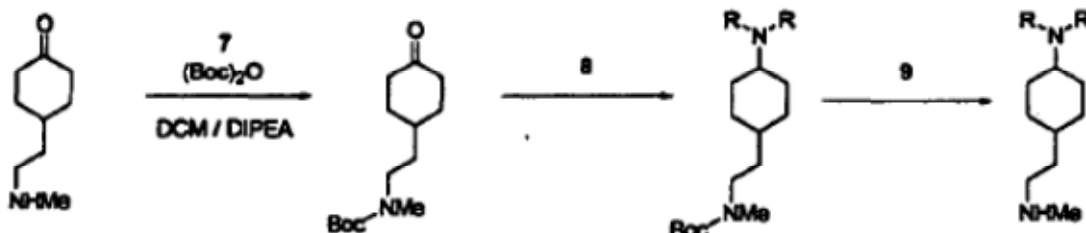
Preparación de (4-morfolinfenil)metanoamina A7



1. Una mezcla de reacción de ácido 4-morfolinbenzoico (0,5 g) y solución metanólica de HCl (6 ml, 4%) se calentó bajo reflujo durante 6 horas bajo agitación. Después de retirar el disolvente bajo vacío, el residuo se mezcló con agua (10 ml) y se neutralizó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La fase orgánica separada se secó mediante Na₂SO₄. Después de filtrar y retirar el disolvente se obtuvo el producto, que se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.
2. Una mezcla de reacción del producto de la etapa 1 (4 g), NH₃ (25 ml) y metanol (20 ml) se calentó a 120°C en autoclave (presión 50 kg/cm²) durante 4 días. Después de retirar el disolvente bajo vacío, el producto se purificó mediante cromatografía en columna (50% acetato de etilo/hexano).
3. A una solución de la amida de la etapa 2 (1 g, 4,84 mmol) en THF (15 ml) se añadió con agitación BH₃ x DMS (1,86 ml, 19,4 mmol) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 18 horas se enfrió y se combinó con metanol. El disolvente se retiró bajo vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl. Después de filtrado y secado mediante Na₂SO₄, el disolvente se retiró bajo vacío y el producto se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.
4. A una solución de la amina de la etapa 3 (0,67 g) disuelta en THF (12 ml) se añadió (Boc)₂O (0,82 ml, 3,83 mmol) y la mezcla se agitó durante 18 horas. A continuación se retiró el disolvente bajo vacío y el producto se purificó mediante cromatografía en columna (10% acetato de etilo/hexano).
5. Al producto de la etapa 4 protegido con Boc (280 mg) se añadió una solución HCl gas en acetato de etilo (4%) y la mezcla se agitó durante 2 horas a TA. El disolvente se retiró bajo vacío y el residuo se recogió con un poco de acetato de etilo. Después de un filtrado y un secado bajo vacío se obtuvo el producto en forma de un clorhidrato de amina.

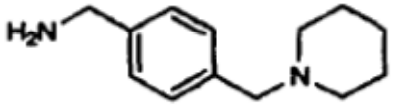
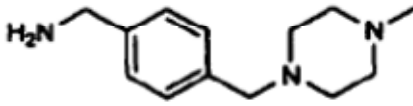
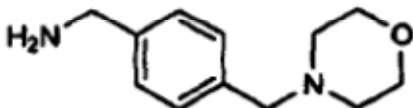
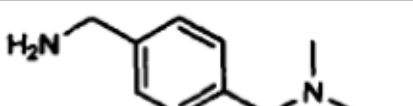
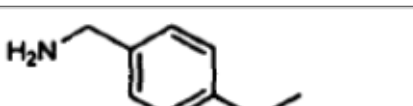
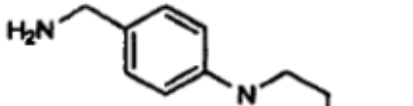
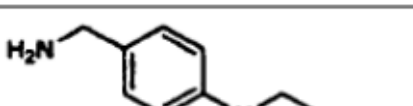
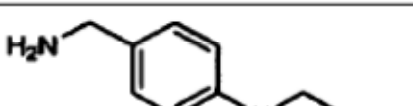
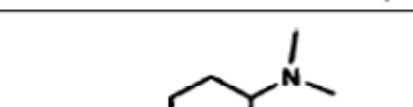

25 **Preparación de N,N-dimetil-4-(2-(metilamino)etil)ciclohexanoamina A9 y N-metil-2-(4-(pirrolidin-1-il)ciclohexil)etanoamina A10**

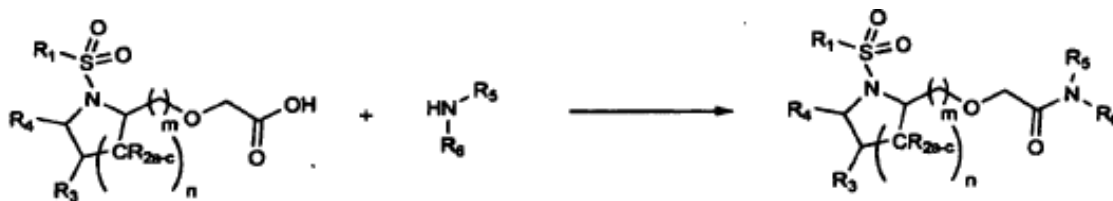




1. A una suspensión de NaH (10 mmol) en THF (50 ml) enfriada a 0°C se añadió lentamente una solución de fosonoacetato de trietilo (11 mmol) en THF (50 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. A continuación se añadió gota a gota a 0°C 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (10 mmol) en THF (50 ml) y la mezcla se agitó durante 16 horas. Después de añadir hielo y una disolución acuosa saturada de NaCl, la fase acuosa se lavó con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua y una disolución acuosa saturada de NaCl. Las fases orgánicas reunidas se secaron mediante Na₂SO₄ y el residuo se retiró después de filtración bajo vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (20% acetato de etilo/hexano). Rendimiento: 90%
- 5 2. Una solución del éster (10 mmol) en MeOH (30 ml) se hidrogenó bajo argón con 10% Pd/C (50%) e hidrógeno durante 16 horas. Después de filtración a través de Celite, el residuo se lavó con MeOH y el disolvente de las fases orgánicas reunidas se retiró bajo vacío. El producto se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.
- 10 3. A una suspensión de LaH (10 mmol) en THF (30 ml) enfriada a 0°C se añadió lentamente una solución de (1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)acetato de etilo (10 mmol) en THF (50 ml) a lo largo de 30 minutos. Una vez completa la reacción del éster, la solución se enfrió a 0°C, se mezcló con una disolución acuosa saturada de Na₂SO₄ y se filtró a través de Celite. El disolvente se retiró bajo vacío y el producto se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.
- 15 4. A una solución del alcohol (10 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (11 mmol) a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante otras 2 horas y a continuación se diluyó con CH₂Cl₂. Después de extracción con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secó mediante Na₂SO₄. Después de filtrar y retirar el disolvente se obtuvo el producto crudo con un rendimiento del 80%.
- 20 5. A una solución del alcohol protegido con Ms (5 mmol) en THF (5 ml) se añadió una solución 2M de metilamina en CH₂Cl₂ (10 ml) y la solución de reacción se calentó durante 16 horas a 100°C. Después de retirar el disolvente bajo vacío, el producto crudo se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. Rendimiento de producto crudo: 90%
- 25 6. A la [2-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)etil]metilamina (10 mmol) se añadió a 0°C HCl 6N (20 ml) y la mezcla se agitó durante 16 horas a 25°C. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo y a continuación se ajustó a pH 14 con NaOH 6N. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ y la fase orgánica se lavó con agua y con una disolución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se secó mediante Na₂SO₄ y el disolvente se retiró después de una filtración. El producto crudo se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. Rendimiento de producto crudo: 80%
- 30 7. A una solución de 4-(2-metilaminoetil)ciclohexanona (15 mmol) en CH₂Cl₂ (45 ml) se añadió diisopropilamina (37,5 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilarilo (22,5 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 25°C. Después de añadir CH₂Cl₂ se extrajo con agua y con una disolución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica separada se secó mediante Na₂SO₄. Después de filtración, el disolvente se retiró bajo vacío y el producto se purificó mediante cromatografía en columna (5% metanol/CH₂Cl₂). Rendimiento: 70%
- 35 8. A una solución de la cetona (1 equivalente) en metanol (10 ml/mmol) se añadieron la amina correspondiente (1,5 equivalentes), cianoborohidruro de sodio (2 equivalentes) y ácido acético (2 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 25°C. A continuación se añadió hielo y se retiró el disolvente bajo vacío. Después de añadir acetato de etilo, primero se extrajo con una disolución acuosa saturada de Na₂CO₃ y después con disolución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica separada se secó mediante Na₂SO₄ y se filtró, y el disolvente se retiró bajo vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (3% metanol / CH₂Cl₂).
- 40 9. La etapa previa protegida con Boc se mezcló a 0°C con TFA al 20% en CH₂Cl₂ (5 ml/mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. El disolvente se retiró bajo vacío y la amina se utilizó en la síntesis posterior en forma de una sal de TFA.
- 45

Constituyentes amina:

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

Preparación de los ejemplos de compuestos mediante amidación en la síntesis paralela:**Método de síntesis paralela 1**

- 5 A 105 μmol de solución de CDI (0,105M en CH_2Cl_2 , 1 ml) se añadió una solución de ácido (0,05M en CH_2Cl_2 , 2 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora a TA. A continuación se añadieron a TA 100 μmol de la solución de amina (0,1M en CH_2Cl_2) y la agitación continuó durante otras 12 horas. Acto seguido, la mezcla de reacción se combinó con 3 ml de agua, se agitó durante 15 minutos y se separó la fase orgánica. Después de retirar el disolvente por destilación, los productos crudos se analizaron mediante LC-MS y se purificaron por HPLC.

Método de síntesis paralela 2

- 10 A TA se cargaron 100 μmol de solución de ácido (0,05M en CH_2Cl_2 , 2 ml) y se mezcló con 105 μmol de solución de CDI (0,105 M en CH_2Cl_2 , 1 ml). Después de 1 hora de agitación a TA, se añadieron con pipeta a la solución de reacción 100 μmol de la amina correspondiente (0,1M en CH_2Cl_2). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a TA. A continuación se añadieron 3 ml de agua y se sometió a vórtice y mezcló a fondo durante 30 minutos. El imán de agitación se retiró por filtración y el recipiente se lavó con 1,5 ml de CH_2Cl_2 .

- 15 La fase acuosa se retiró y desechó. La fase orgánica se mezcló con 3 ml de H_2O y 0,5 ml de CH_2Cl_2 , se sometió a vórtice y se mezcló a fondo durante 15 minutos. Después de centrifugación, la fase acuosa se separó y desechó. La fase orgánica se extrajo análogamente una segunda vez con 3 ml de una disolución saturada de NaCl. A continuación se retiró la fase orgánica, se introdujo en un tubo de ensayo y se secó mediante un cartucho de MgSO_4 . Después de retirar el disolvente por destilación, los productos crudos se analizaron mediante LC-MS y se purificaron mediante HPLC.

Método de síntesis paralela 3

- 25 Los ácidos (50 mg, 1 equivalente) se sometieron a reacción con la amina (50-70 mg, 1,2 equivalentes) en CH_2Cl_2 (3 ml/mmol) utilizando los reactivos de acoplamiento EDCI (1,5 equivalentes), HOBT (1 equivalente) y DIPEA (2 equivalentes). Después de retirar el disolvente, los productos se purificaron mediante cromatografía en columna.

Método de síntesis paralela 4

- Los ácidos (50 mg, 1 equivalente) en CH_2Cl_2 (3 ml/mmol) se agitaron con EDCI (1,5 equivalentes), HOBT (1 equivalente) y DIPEA (1,5 equivalentes) durante 15 minutos a 25°C .
- 30 Una solución de la sal de amina-TFA (1,2 equivalentes) en CH_2Cl_2 (1 ml/mmol) se mezcló a 0°C con DIPEA (4 equivalentes) y se añadió a la solución del ácido.

- 35 La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 25°C y después se diluyó con CH_2Cl_2 . La fase orgánica separada se extrajo con una disolución acuosa de NH_4Cl , disolución de Na_2CO_3 , disolución de NaCl y a continuación se secó mediante Na_2SO_4 . Después de filtrar y retirar el disolvente, los productos se purificaron mediante cromatografía en columna.

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con uno de éstos métodos de síntesis paralela.

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

ES 2 436 020 T3

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	517,28	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

ES 2 436 020 T3

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		2	527,28	382		2	607,2
32*		1	546,18	383		2	571,3
33*		2	590,29	384		2	583,2
34*		1	549,27	385		2	543,3
35*		1	503,25	386		2	559,3
36		1	545,19	387		2	547,3
7*		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*		2	589,30	392*		2	601,1
42		1	580,20	393		2	497,1
43*		1	626,25	394*		2	505
44*		1	559,12	395*		2	532,2
45*		1	602,13	396*		2	532,2
46		1	507,14	397		2	568,3
47*		1	565,26	398		2	543,3

ES 2 436 020 T3

48*		2	600,37	399		2	521,3
49*		1	589,10	400		2	571,3
50*		2	577,26	401*		2	572,3
51		1	579,17	402		2	598,2
52		1	521,29	403		2	553,2
53		1	555,14	404		2	593,1
54		1	531,17	405		2	607,1
55*		1	545,28	406		2	617,1
56		1	525,13	407		2	573,1
57*		1	538,15	408		2	553,2
58		2	534,25	409		2	515,3
59		1	543,12	410*		2	492,2
60*		1	529,26	411*		2	586,3
61*		1	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		2	581,15	416*		2	478,2
66		1	459,22	417*		2	604,3
67		2	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*		1	573,10	422*		2	563,3
72		1	548,18	423*		2	549,2
73*		1	647,09	424*		2	531,3
74*		1	587,12	425*		2	476,2
75*		2	590,29	426*		2	478,2
76*		1	527,28	427*		2	526,2
77		2	529,26	428*		2	543,3
78*		1	601,18	429*		2	529,3
79		1	601,16	430*		2	543,3
80*		1	542,29	431*		2	544,3

ES 2 436 020 T3

81*		2	587,14	432*		2	658,3
82		1	579,17	433*		2	558,3
83*		2	575,28	434*		2	558,3
84		1	555,14	435*		2	545,3
85		1	534,18	436*		2	531,2
86		1	543,12	497*		2	545,3
87*		1	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	538,3	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

ES 2 436 020 T3

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	639,1
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	498,2	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	486*		2	596,2
268		2	535,3	497		2	511,1
269		2	546,3	498		2	555,1

ES 2 436 020 T3

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	587,1
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

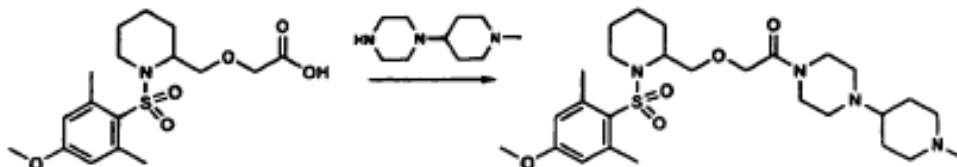
ES 2 436 020 T3

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	556,3
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	588,3
332		2	590,1	561*		2	540,3
333		2	586,2	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	573,3	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 comparativo)

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



5

Una solución de ácido 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)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 agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación se añadió una solución de 1-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina (123 mg, 0,673 mmol) en diclorometano (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se extrajo con agua (20 ml) y con una disolución saturada de cloruro de sodio (20 ml) y la fase orgánica se secó con sulfato de magnesio y se concentró en vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía flash con diclorometano/metanol (97:3 → 90:10). Rendimiento: 296 mg (82%), resina marrón.

10

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆): 1,27 (1 H); 1,42 (1 H); 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).

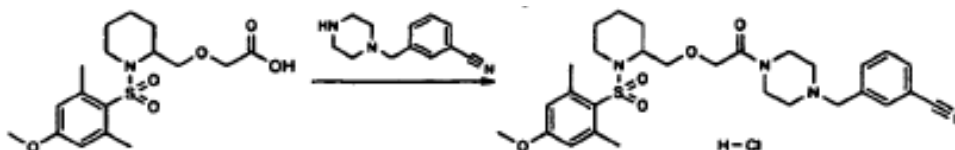
Preparación del clorhidrato:

5 Ejemplo 97: Diclorhidrato de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona

Una solución de ácido 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)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 agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación se añadió una solución de 1-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina (293 mg, 1,615 mmol) en diclorometano (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se combinó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y a continuación se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2 x 20 ml). Las fases orgánicas reunidas se extrajeron con una disolución saturada de cloruro de sodio (20 ml), se secaron con sulfato de sodio y se concentraron en vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía flash con diclorometano/ metanol (5:1). Luego se disolvió 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona (590 mg, 1,105 mmol) en metil etil cetona/etanol (1 :1) (20 ml) [más unas gotas de acetona] y se mezcló lentamente con clorotrimetilsilano (168 µl, 1,326 mmol). A continuación se añadió dietil éter (20 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora a 0°C. El precipitado formado se retiró por filtración, se secó bajo exclusión de aire y se lavó con dietil éter. Rendimiento: 430 mg (44%), sólido blanco

HPLC-MS, *m/z* 537,2 (MH⁺)

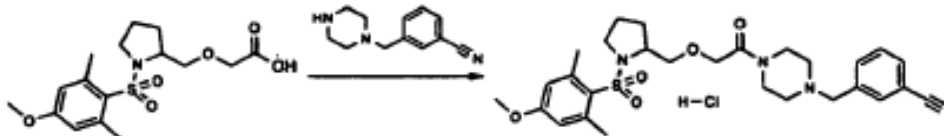
Ejemplo 92: Clorhidrato de 3-((4-(2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)acetil)piperazin-1-il)metil)benzonitrilo



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 agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación se añadió una solución de 3-(piperazin-1-ilmetil)benzonitrilo (81 mg, 0,404 mmol) en diclorometano (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se combinó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (5 ml) y a continuación se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2 x 10 ml). Las fases orgánicas reunidas se extrajeron con una disolución saturada de cloruro de sodio (10 ml), se secaron con sulfato de sodio y se concentraron en vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía flash con acetato de etilo/hexano (20:1). Luego se disolvió 3-((4-(2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetil)piperazin-1-il)metil)benzonitrilo (100 mg, 0,180 mmol) en metil etil cetona (3 ml) y se mezcló lentamente con clorotrimetilsilano (27 µl, 0,216 mmol). A continuación se añadió dietil éter (10 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora a 0°C. El precipitado formado se filtró, se secó bajo exclusión de aire y se lavó con dietil éter. Rendimiento: 100 mg (42%), sólido blanco

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 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).

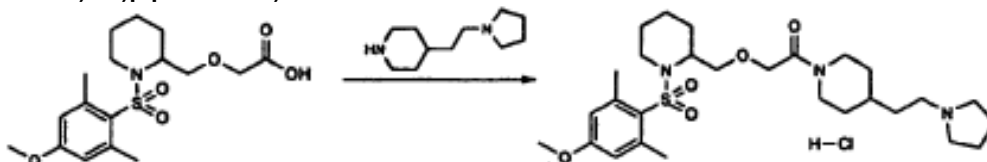
Ejemplo 93: Clorhidrato de 3-((4-(2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-pirrolidin-2-il)metoxi)acetil)piperazin-1-il)metil)benzonitrilo



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 agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación se añadió una solución de 3-(piperazin-1-ilmetil)benzonitrilo (84 mg, 0,420 mmol) en diclorometano (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se combinó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y a continuación se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2 x 10 ml). Las

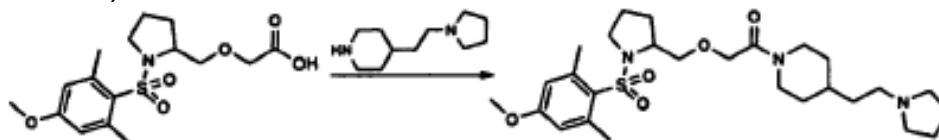
fases orgánicas reunidas se extrajeron con una disolución saturada de cloruro de sodio (10 ml), se secaron con sulfato de sodio y se concentraron en vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía flash con acetato de etilo/hexano/ solución de amoníaco (acuosa al 25%) (100:10:1). Luego se disolvió 3-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)acetil)-piperazin-1-il)metil)-benzonitrilo (190 mg, 0,351 mmol) en acetona/dietil éter (1:1; 8 ml) y se mezcló lentamente con clorotrimetilsilano (89 μ l, 0,702 mmol). A continuación se añadió dietil éter (10 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora a 0°C. El precipitado formado se filtró, se secó bajo exclusión de aire y se lavó con dietil éter. Rendimiento: 200 mg (83%), sólido blanco HPLC-MS, m/z 541,2 (MH^+)

10 **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**



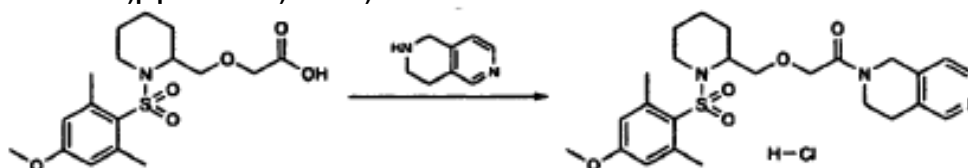
Una solución de ácido 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2- il)metoxi)acético (150 mg, 0,404 mmol) en diclorometano (4 ml) se mezcló con *N,N'*-carbonildiimidazol (68 mg, 0,424 mmol) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación se añadió una solución de 4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)piperidina (73 mg, 0,404 mmol) en diclorometano (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se combinó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (5 ml) y a continuación se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2 x 10 ml). Las fases orgánicas reunidas se extrajeron con una disolución saturada de cloruro de sodio (10 ml), se secaron con sulfato de sodio y se concentraron en vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía flash con acetato de etilo/metanol/ solución de amoníaco (acuosa al 25%) (400 : 100 : 5). Luego se disolvió 2-((1-(4-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 metil etil cetona (3 ml) y se mezcló lentamente con trimetilclorosilano (75 μ l, 0,358 mmol). A continuación se añadió dietil éter (10 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora a 0°C. El precipitado formado se filtró, se secó bajo exclusión de aire y se lavó con dietil éter. Rendimiento: 100 mg (43%), sólido blanco 1H -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).

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



30 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 agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación se añadió 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 agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se combinó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y a continuación se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2 x 10 ml). Las fases orgánicas reunidas se extrajeron con una disolución saturada de cloruro de sodio (10 ml), se secaron con sulfato de sodio y se concentraron en vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía flash con acetato de etilo/metanol/ solución de amoníaco (acuosa al 25%) (400:10:5). Rendimiento: 190 mg (87%), aceite incoloro HPLC-MS, m/z 522,3 (MH^+)

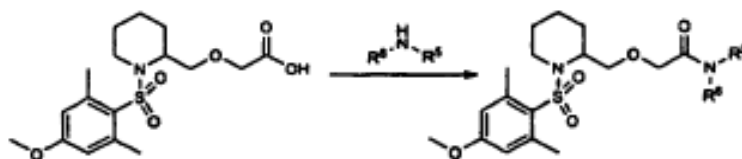
40 **Ejemplo 96: Clorhidrato de 1-(3,4-dihidro-2,6-naftiridin-2(1H)-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona**



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 agitó durante

1 hora a temperatura ambiente. A continuación se añadió una solución de 1,2,3,4-tetrahidro-2,6-naftiridina (54 mg, 0,404 mmol) en diclorometano (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se combinó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (5 ml) y a continuación se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2 x 10 ml). Las fases orgánicas reunidas se extrajeron con una disolución saturada de cloruro de sodio (10 ml), se secaron con sulfato de sodio y se concentraron en vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía flash con acetato de etilo/metanol (20:1). Luego se disolvió 1-(3,4-dihidro-2,6-naftiridin-2(1H)-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonyl)-piperidin-2-il)metoxi)etanona (197 mg, 0,404 mmol) en metil etil cetona (5 ml) y se mezcló lentamente con clorotrimetilsilano (61 μ l, 0,516 mmol). A continuación se añadió dietil éter (10 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora a 0°C. El precipitado formado se filtró, se secó bajo exclusión de aire y se lavó con dietil dietílico. Rendimiento: 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 cubierto).

Reacción de ácido 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonyl)piperidin-2-il)metoxi)acético (constituyente ácido S27) con las aminas (R⁵R⁶NH)



Los ejemplos de compuestos indicados en la siguiente tabla se prepararon a partir del constituyente ácido S27 mediante la reacción con las aminas correspondientes (R⁵R⁶NH) esencialmente en base a los procedimientos descritos para los Ejemplos 8 y 92-96. Las aminas utilizadas son comerciales, pueden prepararse mediante métodos conocidos por los especialistas o se sintetizaron de acuerdo con procedimientos descritos. En la síntesis de los Ejemplos 113, 142 y 146, en lugar del disolvente diclorometano se utilizó el disolvente N,N-dimetilformamida. Para producir ejemplos de compuestos en los que se utilizaron aminas que no estaban presentes en forma de base libre, sino como clorhidratos correspondientes (xHCl), se añadió a la reacción una cantidad correspondiente de trietilamina (equivalente Et₃N = xHCl). En el Ejemplo 99, la formación del clorhidrato tuvo lugar de modo análogo al procedimiento descrito para el Ejemplo 97. Los Ejemplos 106 y 112 se transformaron en los clorhidratos correspondientes (xHCl) mediante el siguiente procedimiento general: las bases libres se disolvieron en una pequeña cantidad de metil etil cetona y se mezclaron con una solución 2M de cloruro de hidrógeno en dietil éter (4 - 5 equivalentes). En caso dado, la mezcla se enfrió a 0°C y/o se mezcló con dietil éter antes de filtrar el clorhidrato (xHCl).

Ejp. nº	Amina (R ⁵ R ⁶ NH)	Rdto. (%)	MS, m/z (MH ⁺)
98	Triclorhidrato de 2-(piperidin-4-il)octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazina	94	577,3
99	Triclorhidrato de 2-(piperidin-4-il)octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazina	30	577,3
100	Triclorhidrato de 2-(piperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2,6-naftiridina	82	571,3
101 ¹	Piperazin-1-carboxilato de terc.-butilo	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)piperazina	87	551,3
112	1-metil-4-(piperidin-4-il)piperazina	69	537,3
113	4-(piperazin-1-il)tieno[3,2-d]pirimidina	78	574,2
143*	Diclorhidrato de 2-(1-(piridin-4-il)piperidin-4-il)etanoamina*	55	559,2
146	Clorhidrato de (4-metilpiperazin-1-il)(piperidin-4-il)metanona (xHCl)	66	565,2
147	1-(piridin-4-il)piperazina	62	517,2
165	Clorhidrato de 3-(piperidin-4-iloxi)piridina	23	532,2
168	Diclorhidrato de 7-(piperazin-1-il)-4-(pirrolidin-1-il)quinazolina (C)	63	637,3
188	Diclorhidrato de 4-(piperidin-4-ilmetoxi)piridina	82	546,3

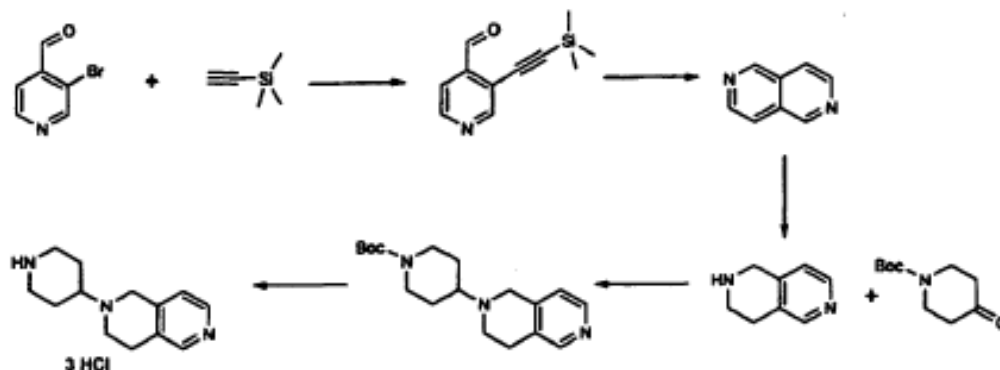
(* = Ejemplo comparativo)

¹Este compuesto también se obtuvo adicionalmente en un rendimiento menor de un 80% mediante reacción en presencia de EDCI / HOBt en diclorometano.

²La amina se puede preparar análogamente a la síntesis descrita en el documento WO 2006/071775.

Preparación de las aminas:

Triclorhidrato de 2-(piperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2,6-naftiridina (utilizado en la síntesis del ejemplo de compuesto 100)



5 (i) A una solución de 3-bromo-4-piridinacetaldehído (14,16 g, 76,1 mmol) en tetrahidrofurano seco (140 ml) bajo nitrógeno se añadieron sucesivamente Pd(PPh₃)₂Cl₂ (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 yoduro de cobre (I) (145 mg, 0,76 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y se filtró a través de Celite, se lavó con tetrahidrofurano y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (heptano/acetato de etilo, 9:1 → 9:2). Rendimiento: 14,62 g (94%)

15 (ii) Una solución de 3-((trimetilsilil)etnil)isonicotinaldehído (13,22 g, 65,0 mmol) en etanol (300 ml) bajo nitrógeno se sometió a reflujo durante 7,5 horas añadiendo al mismo tiempo amoníaco de forma continua. A continuación, la mezcla se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo y se filtró a través de gel de sílice. El producto crudo se disolvió en hexano caliente y se decantó 2 veces. El filtrado se concentró y se cristalizó a partir de hexano/isopropil éter. Rendimiento: 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) bajo nitrógeno se añadió óxido de platino (IV) (223 mg, 0,984 mmol). La mezcla de reacción se agitó una noche bajo atmósfera de hidrógeno y a continuación se filtró a través de Celite, se lavó con etanol, se concentró bajo vacío y se coevaporó con diclorometano. El residuo se recogió en acetato de etilo, se filtró con un microfiltro, se lavó con acetato de etilo y se concentró de nuevo. El residuo se reunió con un segundo lote producido de forma análoga (a partir de 1,66 g (12,8 mmol) de 2,6-naftiridina) y se coevaporó con tolueno (2 veces) y diclorometano (2 veces). Después, el producto crudo se secó una noche bajo vacío. La purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna (heptano/diclorometano/solución de amoníaco 7M en metanol, 10:30:2). A continuación se coevaporó con diclorometano. Rendimiento: 2,83 g (84%)

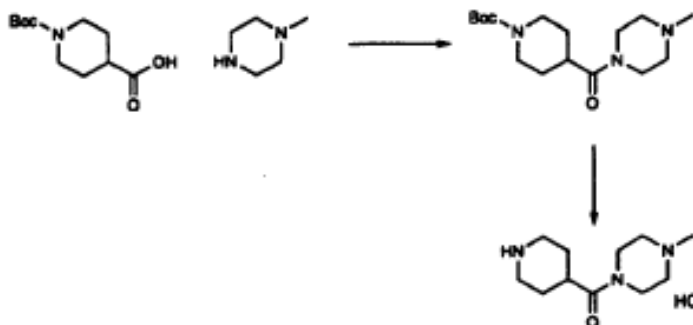
25 (iv) Primero se disolvió 1,2,3,4-tetrahidro-2,6-naftiridina (1,16 g, 8,65 mmol) y 4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo-4 (1,72 g, 8,65 mmol) en 1,2-dicloroetano (20,5 ml). A esta solución se añadió a temperatura ambiente triacetoxiborohidruro de sodio (2,56 g, 12,10 mmol) y ácido acético (0,49 ml, 8,65 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente y a continuación se combinó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y se agitó durante 30 minutos. La fase acuosa se extrajo con dietil éter (2 x 30 ml) y la fase orgánica se lavó de nuevo con una disolución saturada de cloruro de sodio (20 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró bajo vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice) con acetato de etilo/ hexano/metanol/solución de amoníaco (acuosa al 25%) (100:10:10:1). Rendimiento: 2,26 g (82%)

35 (v) A una solución de 4-(3,4-dihidro-2,6-naftiridin-2(1H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,26 g, 7,12 mmol) en metanol (10 ml) se añadió, a temperatura ambiente, cloruro de hidrógeno (28,48 ml, 35,60 mmol, solución 1,25M en metanol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 30 minutos. El disolvente se retiró bajo vacío y el residuo se recogió en un poco de etanol y se mezcló con dietil éter. A continuación se enfrió durante 30 minutos en baño de agua y hielo y el sólido formado se filtró y se secó. Rendimiento: 2,09 g (90%)

40 **Triclorhidrato de 2-(piperidin-4-il)octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazina** (utilizado en la síntesis de los ejemplos 98 y 99)

La amina se preparó análogamente al triclorhidrato de 2-(piperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2,6-naftiridina a partir de octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazina y 4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (etapas iv y v).

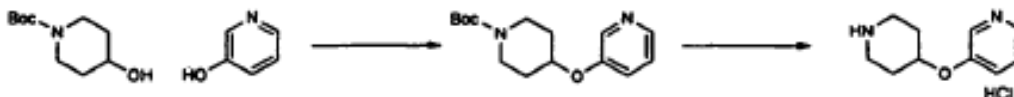
Clorhidrato de (4-metilpiperazin-1-il)(piperidin-4-il)metanona (utilizado en la síntesis del ejemplo de compuesto 146)



(i) A una solución de ácido 1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico (5,0 g, 21,82 mmol) en N,N-dimetilformamida (76,3 ml) se añadió 1-metilpiperazina (2,20 ml, 19,84 mmol) y 4-metilmorfolina (4,37 ml, 39,68 mmol). Después, la mezcla se combinó con hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (11,44 g, 25,79 mmol) y se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. Después se concentró bajo vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo (100 ml) y en una disolución saturada de bicarbonato de sodio (100 ml) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de cloruro de sodio (30 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice) con acetato de etilo/metanol/solución de amoníaco (acuosa al 25%) (40:10:0,5). Rendimiento: 5,61 g (83%)

(ii) A un 4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (4,81 g, 15,46 mmol) se añadió a temperatura ambiente cloruro de hidrógeno (49,46 ml, 61,83 mmol, solución 1,25M en metanol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 1 hora. El disolvente se retiró bajo vacío y el residuo se recogió en un poco de etanol, se mezcló con metil etil cetona y dietil éter y se sometió a reflujo durante 40 minutos. A continuación se enfrió lentamente a temperatura ambiente y después se enfrió en el baño de agua y hielo. El sólido formado se filtró y se secó. Rendimiento: 3,83 g (88%)

Clorhidrato de 3-(piperidin-4-iloxi)piridina (utilizado en la síntesis del ejemplo de compuesto 165)



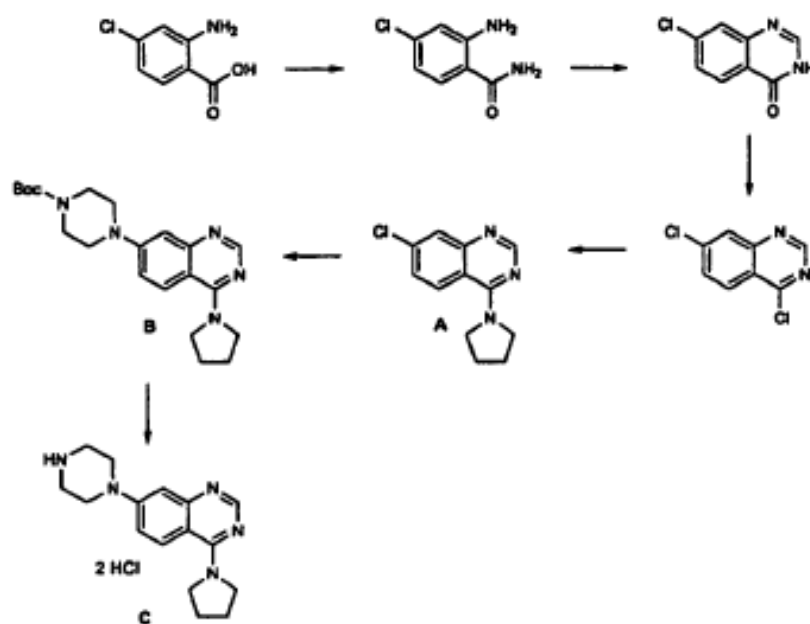
(i) A una solución de 3-pirolidinol (700 mg, 7,36 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió a temperatura ambiente 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,85 g, 9,20 mmol) y trifetilfosfina (2,41 g, 9,20 mmol). A continuación se añadió gota a gota diisopropil-azodicarboxilato (1,79 ml, 125,1 mmol) y la mezcla se agitó después durante 15 horas a 55°C. El disolvente se retiró bajo vacío y el residuo se recogió en ácido clorhídrico 1M (20 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). Las fases orgánicas reunidas se extrajeron con ácido clorhídrico 1M (20 ml) y agua (20 ml). Las fases acuosas se reunieron, se ajustaron a pH 12 con una disolución de hidróxido de sodio 1M y a continuación se extrajeron con diclorometano (4 x 20 ml). Después, la fase orgánica se lavó con una disolución saturada de cloruro de sodio (20 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró bajo vacío. A continuación, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice) con acetato de etilo/hexano (10:1). Rendimiento: 410 mg (20%) [Véase un procedimiento análogo en: J. Chao y col., *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 791]

(ii) A una solución de 4-(piridin-3-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (410 mg, 1,473 mmol) en metanol (2 - 5 ml) se añadió a temperatura ambiente cloruro de hidrógeno (4,71 ml, 5,89 mmol, solución 1,25M en metanol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 30 minutos. El disolvente se retiró bajo vacío y el residuo se recogió en un poco de etanol y se mezcló con dietil éter. A continuación se enfrió durante 30 minutos en el baño de agua y hielo y el sólido formado se filtró y se secó. Rendimiento: 270 mg (85%)

Diclorhidrato de 4-(piperidin-4-ilmetoxi)piridina (utilizado en la síntesis del ejemplo de compuesto 188)

La amina se preparó de forma análoga al clorhidrato de 3-(piperidin-4-iloxi)piridina a partir de 4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo y 3-pirolidinol.

Diclorhidrato de 7-(piperazin-1-il)-4-(pirrolidin-1-il)quinazolina (C) (utilizado en la síntesis del ejemplo de compuesto 168)



Se preparó 7-cloro-4-(pirrolidin-1-il)quinazolina (A) a partir de ácido 2-amino-4-clorobenzoico análogamente a las siguientes instrucciones, conocidas en la literatura, para la preparación de aminoquinazolinas: H. Hayashi y col., *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, *11*, 383. [Revisión para la síntesis de quinazolinas: P. J. Guiry y col., *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 10153.]

4-(4-(pirrolidin-1-il)quinazolín-7-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (B)

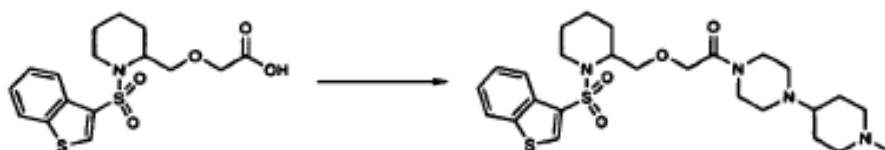
A una mezcla de 7-cloro-4-(pirrolidin-1-il)quinazolina (A) (840 mg, 3,59 mmol) y piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 5,39 mmol) en tolueno (49 ml) se añadió, bajo atmósfera de nitrógeno, terc-butilato de potasio (998 mg, 8,99 mmol), 2-diciclohexilfosfin-2,4,6-triisopropilbifenilo (X-Phos) (79 mg, 0,18 mmol) y tris-(dibencilidenacetona)dipaladio [Pd₂(dba)₃] (36 mg, 0,036 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron agua (25 ml) y acetato de etilo (25 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml) y las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de cloruro de sodio (20 ml). A continuación, la fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró bajo vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice) con acetato de etilo/diclorometano/solución de amoníaco (acuosa al 25%) (50:10:0,5) y acetato de etilo/diclorometano/metil terc-butil éter/solución de amoníaco (acuosa al 25%) (50:10:10:0,7). Rendimiento: 700 mg (51%)

Diclorhidrato de 7-(piperazín-1-il)-4-(pirrolidin-1-il)quinazolína (C)

El 4-(4-(pirrolidin-1-il)quinazolín-7-il)piperazín-1-carboxilato de terc-butilo (B) (130 mg, 0,339 mmol) se disolvió a temperatura ambiente en metanol (2 ml) y a continuación se añadió cloruro de hidrógeno (2,71 ml, 3,39 mmol, solución 1,25M en metanol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 1 hora y después se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. Luego se concentró en vacío y el residuo se recogió en un poco de etanol y se calentó. A continuación se añadió dietil éter, se enfrió en baño de agua y hielo y finalmente se filtró el sólido formado. Rendimiento: 103 mg (85%)

25 **Reacción de ácido 2-((1-(benzo[b]tiofen-3-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-acético (constituyente ácido S32) con 1-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina**

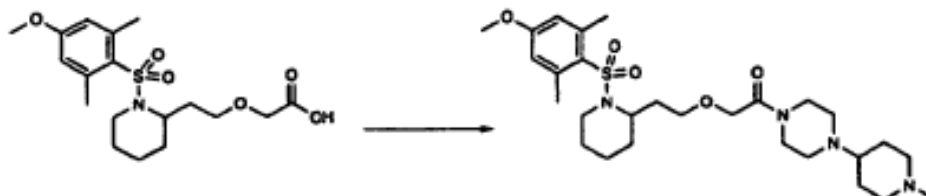
Ejemplo 137: 2-((1-(benzo[b]tiofen-3-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanon



El ejemplo de compuesto 137 se preparó a partir del constituyente ácido S32 por reacción con 1-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina esencialmente en base a los procedimientos descritos para los Ejemplos 8 y 92 - 96, con un rendimiento del 79%. MS, m/z 535,2 (MH^+)

5 **Reacción de ácido 2-(2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)-etoxi)acético con 1-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina**

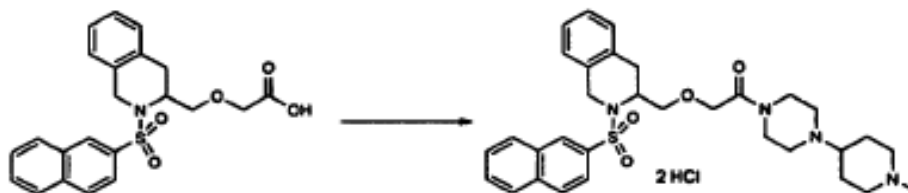
Ejemplo 164: 2-(2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)etoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona



10 El ejemplo de compuesto 164 se preparó a partir del constituyente ácido correspondiente por reacción con 1-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina esencialmente en base a los procedimientos descritos para los Ejemplos 8 y 92 - 96, con un rendimiento del 80%. El constituyente ácido se preparó análogamente al procedimiento descrito en el método 1 para la producción de constituyentes ácidos para la síntesis paralela. MS, m/z 551,2 (MH^+)

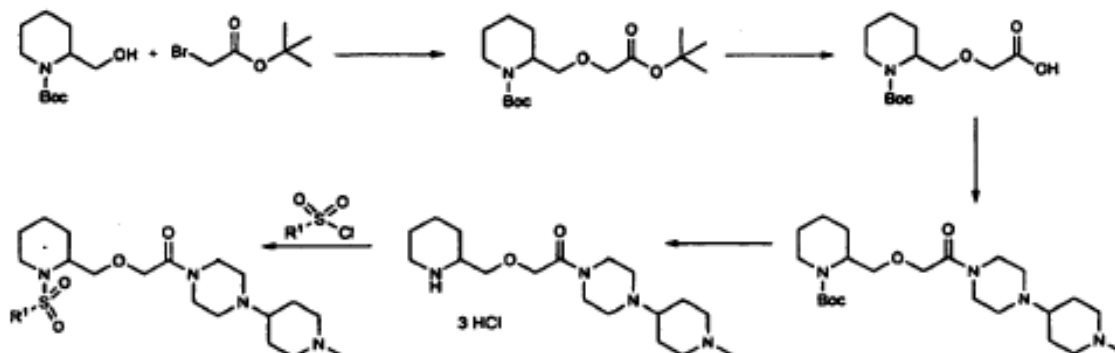
15 **Reacción de ácido 2-((2-(naftalen-2-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoxi)acético con 1-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina**

Ejemplo 178: Diclorhidrato de 1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((2-(naftalen-2-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoxi)etanona



20 El ejemplo de compuesto 178 se preparó a partir del constituyente ácido correspondiente por reacción con 1-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina esencialmente en base a los procedimientos descritos para los Ejemplos 8 y 92-96, con un rendimiento del 29%. El constituyente ácido se preparó análogamente al procedimiento descrito en el método 1 para la producción de constituyentes ácidos para la síntesis paralela. La precipitación de clorhidrato de la base libre para el Ejemplo 178 se llevó a cabo a partir de una solución de la base en metil etil cetona/dietil éter bajo adición de una solución 2M de cloruro de hidrógeno en dietil éter. MS, m/z 577,2 (MH^+)

25 **Reacción de triclorhidrato de 1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(piperidin-2-ilmetoxi)etanona con cloruros de sulfonilo**



Triclorhidrato de 1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(piperidin-2-ilmetoxi)etanona

30 Etapa (i): A una mezcla de bisulfato de tetra-n-butilamonio (625 mg, 1,859 mmol), una disolución acuosa de hidróxido de sodio (18,58 g, 464,69 mmol en agua (20 ml)) y tolueno (15 ml) se añadió a temperatura

ambiente 2-bromoacetato de terc-butilo (4,1 ml, 27,88 mmol) y a continuación la mezcla se enfrió a 0°C. Después se añadió lentamente una solución de 2-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (4,0 g, 18,587 mmol) en tolueno (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora a dicha temperatura. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con dietil éter (2 x 25 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de cloruro de sodio (20 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron bajo vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice) con hexano/dietil éter (3:1). Rendimiento: 3,53 g (58%)

Etapa (ii): Primero se disolvió 2-((2-terc-butoxi-2-oxoetoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,53 g, 10,717 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y luego se añadió una disolución de hidróxido de sodio (1,71g, 42,87 mmol en agua (2 ml)). La mezcla de reacción se calentó durante 3 horas a 90°C y a continuación se enfrió de nuevo a temperatura ambiente. El pH de la mezcla se ajustó a pH 2 con ácido clorhídrico 2M y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron bajo vacío. El producto crudo se utilizó en la siguiente etapa de síntesis sin ninguna purificación adicional. Rendimiento: 3,28 g (>99%)

Etapa (iii): Una solución de ácido 2-((1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-2-il)metoxi)acético (3,27 g, 11,965 mmol) en diclorometano (15 ml) se mezcló con *N,N'*-carbonildiimidazol (2,02 g, 12,563 mmol) y se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. A continuación se añadió una solución 1-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina (2,19 g, 11,965 mmol) en diclorometano (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. La mezcla se combinó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (30 ml) y a continuación se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2 x 30 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de cloruro de sodio (30 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron bajo vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice) con acetato de etilo/metanol/diclorometano/solución de amoníaco (acuosa al 25%) (400:100:100:5). Rendimiento: 4,57 g (87%)

Etapa (iv): A una solución de 2-((2-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxoetoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (4,57 g, 10,42 mmol) en una mezcla de acetato de etilo (15 ml) y dietil éter (50 ml) se añadió a temperatura ambiente cloruro de hidrógeno (26,0 ml, 52,10 mmol, solución 2M en dietil éter). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 45°C. Después, el sólido blanco formado se filtró y se secó. Rendimiento: 3,59 g (77%)

30 **Ejemplo 107: 2-((1-(mesitilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona**

Etapa (v): A una solución de triclorhidrato de 1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(piperidin-2-ilmetoxi)etanona (180 mg, 0,402 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió a 0°C trietilamina (0,221 ml, 1,608 mmol) y a continuación cloruro de 2,4,6-trimetilbencenosulfonilo (105 mg, 0,482 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente, se agitó durante 15 horas a dicha temperatura y después se sometió a reflujo durante 1 hora. A continuación, la mezcla se combinó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (5 ml) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron (Na₂SO₄), se concentraron bajo vacío y el producto crudo se purificó a continuación por cromatografía en columna (gel de sílice) con acetato de etilo/metanol/solución de amoníaco (acuosa al 25%) (300:100:5). Rendimiento: 90 mg (43%), aceite amarillo; MS, *m/z* 520,3 (MH⁺)

40 **Ejemplo 108: 2-((1-(2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona**

Etapa (v): Primero se disolvió triclorhidrato de 1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-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-dicloro-4-(trifluorometil)bencenosulfonilo (156 mg, 0,503 mmol) en diclorometano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 3 días y a continuación se combinó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (5 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml) y las fases orgánicas reunidas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron bajo vacío. A continuación, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice) acetato de etilo/metanol/solución de amoníaco (acuosa al 25%) (200:100:3). Rendimiento: 120 mg (58%), aceite amarillo; MS, *m/z* 614,2 (MH⁺)

Los ejemplos de compuestos indicados en la siguiente tabla se prepararon a partir de triclorhidrato de 1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(piperidin-2-ilmetoxi)etanona por reacción con los cloruros de sulfonilo correspondientes (R¹SO₂Cl) esencialmente en base al procedimiento descrito para el Ejemplo 108 (etapa (v)). El desarrollo de la reacción se siguió por cromatografía de capa fina. El tiempo de reacción osciló en la mayoría de los casos entre 15 horas y 3 días. Las cantidades utilizadas de los reactivos variaron de la siguiente manera: cloruro de sulfonilo (0,9 a 1,5 equivalentes), trietilamina (3,5 - 4,5 equivalentes). En algunos casos, las reacciones se llevaron a cabo en tetrahidrofurano como alternativa al diclorometano. Los cloruros de sulfonilo utilizados son comerciales, pueden ser preparados mediante métodos conocidos por los

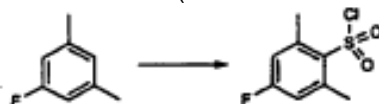
- especialistas o se sintetizaron de acuerdo con procedimientos descritos. Además, en los Ejemplos 141, 155, 156, 158, 159, 169 y 170, las bases se transformaron en los diclorhidratos correspondientes (2 x HCl) de acuerdo con el siguiente procedimiento general: las bases libres se disolvieron en cada caso en una pequeña cantidad de diclorometano o metil etil cetona y se mezclaron con una solución 2M de cloruro de hidrógeno en dietil éter (4-5 equivalentes). En algunos casos, la mezcla se enfrió a 0°C y/o se combinó con dietil éter antes de filtrar el diclorhidrato.

Ejp. nº	Cloruro de sulfonilo (R ¹ SO ₂ Cl)	Rdto (%)	MS, m/z (MH ⁺)
109	Cloruro de 2-cloro-6-metilbenceno-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-dimetilbenceno-1-sulfonilo	24	541,2
115	Cloruro de 4-cloro-3-(trifluorometil)benceno-1-sulfonilo	51	581,2
118	Cloruro de 2,4,6-triclorobenceno-1-sulfonilo	46	583,1
119	Cloruro de 2,4,6-triisopropilbenceno-1-sulfonilo	54	605,4
120	Cloruro de 2,4-diclorobenceno-1-sulfonilo	60	547,2
128	Cloruro de 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonilo	39	531,3
129	Cloruro de 6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonilo	37	559,2
131	Cloruro de 3-(o-toliloxi)benceno-1-sulfonilo	71	585,3
138	Cloruro de 2-cloro-4-(trifluorometil)benceno-1-sulfonilo	48	581,2
139	Cloruro de 2-clorobenceno-1-sulfonilo	38	513,1
141	Cloruro de 2,6-diclorobenceno-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)benceno-1-sulfonilo	58	615,1
154	Cloruro de 7-clorobenzo[c][1,2,5]oxadiazol-4-sulfonilo	27	555,1
155	Cloruro de 4-metilnaftaleno-1-sulfonilo	44	543,2
156	Cloruro de 2,4,5-triclorobenceno-1-sulfonilo	21	581,0
158	Cloruro de 5-(dimetilamino)naftalen-1-sulfonilo	56	572,2
159	Cloruro de 2-metilbenceno-1-sulfonilo	55	493,2
169	Cloruro de 4-fluor-2,6-dimetilbenceno-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 del cloruro de sulfonilo

Cloruro de 4-fluor-2,6-dimetilbenceno-1-sulfonilo (utilizado en la síntesis del ejemplo de compuesto 169)

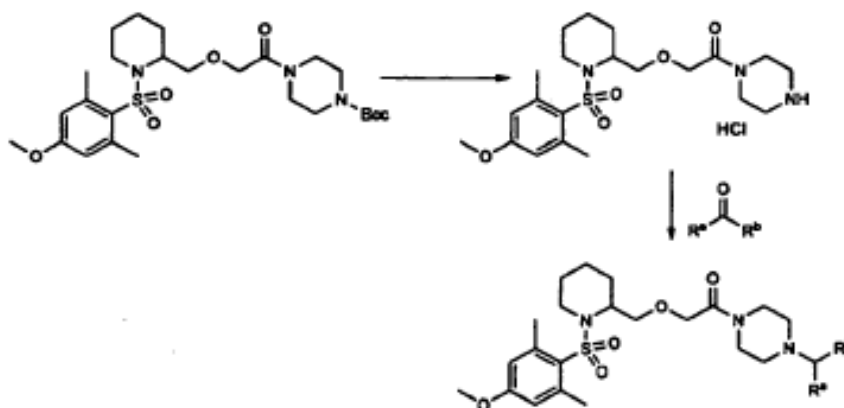
10



15

A una solución de 1-fluor-3,5-dimetilbenceno (25 g) en diclorometano (250 ml) se añadió gota a gota ácido clorosulfónico (54,3 ml, 4 equivalentes) a lo largo de 45 minutos a 0°C. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y el desarrollo de la reacción se siguió mediante cromatografía en columna. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 150 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró bajo vacío. A continuación, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna. Rendimiento: 19,5 g (44%), sólido blanco

Reacción de clorhidrato de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(piperazin-1-il)etanona (ejemplo 102) con las cetonas y aldehídos (R^aR^bC=O)



Ejemplo 102: Clorhidrato de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(piperazin-1-il)etanona

5 Etapa (i): A una solución de 4-(2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (ejemplo 101) (310 mg, 0,574 mmol) en dietil éter (2 - 5 ml) se añadió a temperatura ambiente cloruro de hidrógeno (1,15 ml, 2,30 mmol, solución 2M en dietil éter). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y a continuación se sometió a reflujo durante 10 minutos. El sólido formado se filtró y se secó. Rendimiento: 210 mg (77%), sólido blanco

Reacción con cetonas

10 **Ejemplo 104: 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)etanona**

15 Etapa (ii): Primero se disolvió clorhidrato de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(piperazin-1-il)etanona (ejemplo 102) (90 mg, 0,189 mmol) y dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (0,017 ml, 0,189 mmol) en una mezcla de 1,2-dicloroetano (4 ml) y trietilamina (0,026 ml, 0,189 mmol). A esta solución se añadió a temperatura ambiente triacetoxiborohidruro de sodio (56 mg, 0,265 mmol) y ácido acético (0,011 ml, 0,189 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y a continuación se combinó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (5 ml). La fase acuosa se extrajo con dietil éter (2 x 20 ml) y la fase orgánica se lavó de nuevo con una disolución saturada de cloruro de sodio (10 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se concentró bajo vacío y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice) con acetato de etilo/metanol (10:1). Rendimiento: 90 mg (91%), aceite amarillo; MS, m/z 524,3 (MH⁺)

25 Los ejemplos de compuestos indicados en la siguiente tabla se prepararon a partir de clorhidrato de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(piperazin-1-il)etanona (ejemplo 102) por reacción con las cetonas correspondientes (R^aR^bC=O) esencialmente en base al procedimiento descrito para el Ejemplo 104 (etapa (ii)). Las reacciones se siguieron por cromatografía de capa fina. Los tiempos de reacción oscilaron entre 1 y 15 horas. Las cetonas utilizadas son comerciales.

Ejp. n°	Cetona (R ^a R ^b C=O)	Rdto (%)	MS, m/z (MH ⁺)
105	4-metilciclohexanona	20	536,3
134	4-(trifluorometil)ciclohexanona	19	590,3

Reacción con aldehídos

30 **Ejemplo 117: 1-(4-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona**

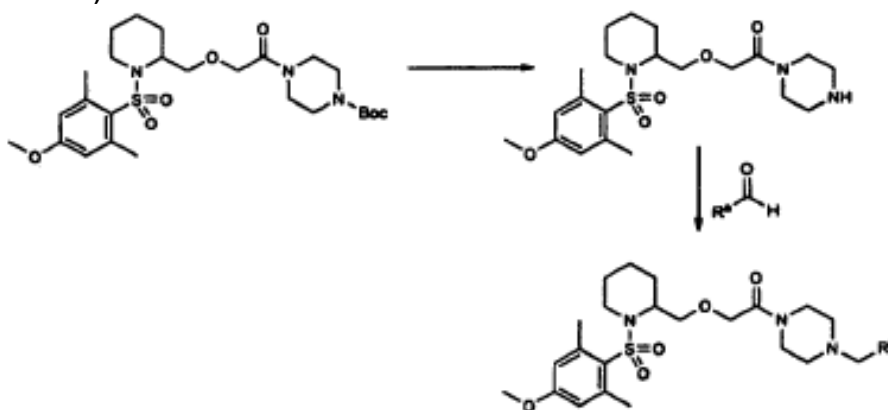
35 Etapa (ii): Primero se suspendió clorhidrato de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(piperazin-1-il)etanona (ejemplo 102) (150 mg, 0,315 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (3 ml) y trietilamina (0,052 ml, 0,378 mmol). A esta suspensión se añadió a temperatura ambiente 1H-benzo[d]imidazol-2-carbaldehído (55 mg, 0,378 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (267 mg, 1,26 mmol) y la mezcla se agitó durante otros 3 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combinó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (4 x 10 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se concentró bajo vacío y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de

sílice) con acetato de etilo/metanol/solución de amoníaco (acuosa al 25%) (100:1:1). Rendimiento: 60 mg (33%), sólido amarillo; MS, m/z 570,3 (MH^+)

- 5 El ejemplo de compuesto indicado en la siguiente tabla se preparó a partir de clorhidrato de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(piperazin-1-il)etanona (ejemplo 102) por reacción con el aldehído correspondiente ($R^aR^bC=O$) esencialmente en base al procedimiento descrito para el Ejemplo 117 (etapa (ii)). El aldehído utilizado es comercial.

Ejp. nº	Aldehído ($R^aR^bC=O$)	Rdto. (%)	MS, m/z (MH^+)
166	Quinoxalin-6-carbaldehído	90	582,2

Reacción de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(piperazin-1-il)etanona con aldehídos ($R^aHC=O$)



10

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

- 15 Etapa (i): A una solución de 4-(2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (ejemplo 101) (1 equivalente) en diclorometano (10 ml/mmol) se añadió a 0°C ácido trifluoroacético (13 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y a continuación se concentró en vacío. El producto crudo se utilizó en la siguiente etapa de síntesis sin ninguna purificación adicional.

Ejemplo 197: 1-(4-((5-cloro-2-fenil-1H-imidazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona

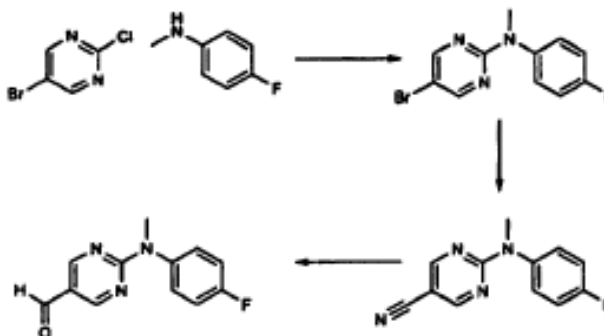
- 20 Etapa (ii): A una solución de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(piperazin-1-il)etanona (1 equivalente) en diclorometano (25 ml/mmol) se añadió 4-cloro-2-fenil-1H-imidazol-5-carbaldehído (1,5 equivalentes) y ácido acético (cat.). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 25°C, después se combinó con triacetoxiborohidruro de sodio (4 equivalentes) y se agitó durante otras 16 horas a 25°C. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con una disolución saturada de bicarbonato y una disolución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró bajo vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna con 3% metanol en acetato de etilo. Rendimiento: 50%; MS, m/z 630,2 (MH^+)

- 30 Los ejemplos de compuestos indicados en la siguiente tabla se prepararon a partir de clorhidrato de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(piperazin-1-il)etanona por reacción con los aldehídos correspondientes ($R^aHC=O$) esencialmente en base al procedimiento descrito para el Ejemplo 197 (etapa (ii)). Los aldehídos utilizados son comerciales, pueden prepararse por métodos conocidos por los especialistas o se sintetizaron de acuerdo con procedimientos descritos.

Ejp. nº	Aldehído ($R^aHC=O$)	Rdto. (%)	MS, m/z (MH^+)
198	1,5-dimetil-1H-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)pirimidina-5-carbaldehído (utilizado en la síntesis del ejemplo de compuesto 214)

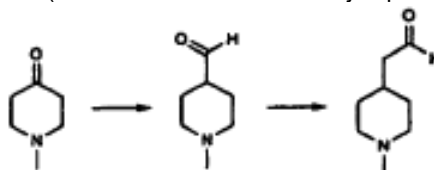


5 Etapa (i): A una solución de 5-bromo-2-cloropirimidina (2,5 mmol) en sulfóxido de dimetilo (6,5 ml) se añadió 4-fluor-N-metilaniлина, seguida de carbonato de potasio (5 mmol). La solución resultante se calentó durante 2 horas a 120°C y el desarrollo de la reacción se siguió por cromatografía de capa fina. Una vez completa la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua y con una disolución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró en vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (5% acetato de etilo en hexano). Rendimiento: 35%

10 Etapa (ii): A una solución de 5-bromo-N-(4-fluorofenil)-N-metilpirimidin-2-amina (1 mmol) en dimetilformamida (3 ml/mmol) se añadió cianuro de cobre (2 equivalentes). La solución resultante se calentó durante 18 horas a 100°C y el desarrollo de la reacción se siguió por cromatografía de capa fina. Una vez completa la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua y con una disolución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró bajo vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (20% acetato de etilo en hexano). Rendimiento: 25%

15 Etapa (iii): A una solución fría de 2-((4-fluorofenil)(metil)amino)pirimidin-5- carbonitrilo (0,5 mmol) en benceno (8 ml) se añadió hidruro de diisobutilaluminio (solución 1M, 0,75 mmol). La solución resultante se agitó durante 4 horas a 25°C. Después, la mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0°C y se añadió gota a gota 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 disolución saturada de bicarbonato y se extrajo con acetato de etilo. la fase orgánica se lavó con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró bajo vacío. El producto crudo se utilizó directamente en la siguiente etapa de síntesis.

2-(1-metilpiperidin-4-il)acetaldehído (utilizado en la síntesis del ejemplo de compuesto 212)

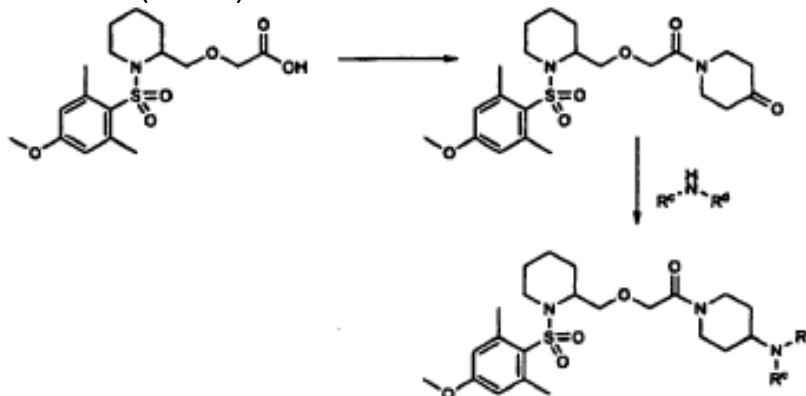


25 Etapa (i): A una solución de metoxi-metil-trifenilfosfina (8,84 mmol) en tetrahidrofurano seco (2 ml/mmol) se añadió gota a gota bajo agitación una solución de terc-butilato de potasio (13,27 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml/mmol) a 0°C bajo argón. La solución resultante se agitó durante 30 minutos a 25°C. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota una solución de 1-metilpiperidin-4-ona (4,42 mmol) en tetrahidrofurano seco (2 ml/mmol). La mezcla se agitó durante 16 horas a 25°C hasta que se completó la reacción. Después se enfrió a 0°C, se añadió gota a gota ácido clorhídrico 6N (22 ml) y se agitó durante 1 hora. La fase acuosa se lavó con dietil éter (10 ml) y a continuación se ajustó a un valor básico con una disolución 5N de hidróxido de sodio y se extrajo con diclorometano (4 x 75 ml). La fase orgánica se lavó con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró bajo vacío. El producto crudo se utilizó directamente en la siguiente etapa de síntesis. Rendimiento: 95%

30 Etapa (ii): A una solución de metoxi-metil-trifenilfosfina (7,8 mmol) en tetrahidrofurano seco (2 ml/mmol) se añadió gota a gota bajo agitación una solución de terc-butilato de potasio (11,7 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml/mmol) a 0°C bajo argón. La solución resultante se agitó durante 30 minutos a 25°C. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota una solución de 1-metilpiperidin-4-carbaldehído (3,9 mmol) en tetrahidrofurano seco (2 ml/mmol). La mezcla se agitó durante 16 horas a 25°C hasta que se completó la reacción. Después se enfrió a 0°C, se añadió gota a gota ácido clorhídrico 6N (22 ml) y se agitó durante 1 hora. La fase acuosa se lavó con dietil éter (10 ml) y a continuación se ajustó a un valor básico con una disolución 5N de hidróxido de sodio y se extrajo con diclorometano (4 x 75 ml). La fase orgánica se lavó con

una disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró bajo vacío. El producto crudo se utilizó directamente en la siguiente etapa de síntesis. Rendimiento: 95%

Reacción de 1-(2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-acetil)piperidin-4-ona (ejemplo 116) con aminas ($\text{R}^c\text{R}^d\text{NH}$)



5

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

Etapa (i): A una solución de ácido 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)acético (constituyente ácido S27) (1,0 g, 2,692 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadió clorhidrato de 4-piperidona monohidrato (260 mg, 2,692 mmol), trietilamina (0,560 ml, 4,038 mmol) y a continuación 4-metilmorfolina (1,62 ml, 14,805 mmol). Después, la mezcla se combinó con hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (1,42 g, 3,230 mmol) y se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. Luego se concentró bajo vacío, el residuo se recogió con acetato de etilo (30 ml) y una disolución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x 10 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y con una disolución saturada de cloruro de sodio (20 ml), se secaron (MgSO_4) y se concentraron bajo vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice) con dietil éter/diclorometano/ solución de amoníaco (acuosa al 25%) (100:100:2). Rendimiento: 430 mg (35%); MS, m/z 540,3 (MH^+)

10

15

Ejemplo 130: 1-(4-fluor-1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona

Etapa (ii): En una mezcla de 1,2-dicloroetano (4 ml) y trietilamina (0,036 ml, 0,265 mmol) 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). A esta mezcla se añadió a temperatura ambiente triacetoxiborohidruro de sodio (66 mg, 0,309 mmol) y ácido acético (0,013 ml, 0,221 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente y a continuación se combinó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (5 ml). La fase acuosa se extrajo con dietil éter (2 x 20 ml) y la fase orgánica se lavó de nuevo con una disolución saturada de cloruro de sodio (10 ml). La fase orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró bajo vacío, y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice) con acetato de etilo/metanol (20:1). Rendimiento: 70 mg (59%); MS, m/z 540,3 (MH^+)

20

25

Los ejemplos de compuestos indicados en la siguiente tabla se prepararon a partir de 1-(2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetil)-piperidin-4-ona (Ejemplo 116) mediante reacción con las aminas correspondientes ($\text{R}^c\text{R}^d\text{NH}$) esencialmente en base al procedimiento descrito para el Ejemplo 130 (etapa (ii)). Las reacciones se siguieron mediante cromatografía de capa fina. Los tiempos de reacción fueron de aproximadamente 15 horas. En algunos casos se añadió por dosificación triacetoxiborohidruro de sodio adicional. Cuando la amina no estaba presente en forma de clorhidrato ($x\text{HCl}$) se prescindía de la adición de trietilamina. Las aminas utilizadas son comerciales, pueden prepararse por métodos conocidos por los especialistas o se sintetizaron de acuerdo con procedimientos descritos.

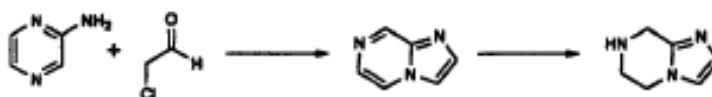
30

35

Ejp. nº	Aminas ($\text{R}^c\text{R}^d\text{NH}$)	Rdto. (%)	MS, m/z (MH^+)
136	2-morfolin-2-(piridin-3-il)etanoamina	79	644,4
144	5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina	70	560,2
145	5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina	75	561,2

Preparación de las aminas

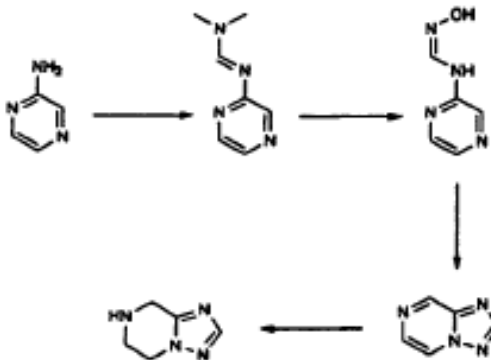
5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (utilizado en la síntesis del ejemplo de compuesto 144)



5 Etapa (i): Una mezcla de 2-aminopirazina (25 g, 262,9 mmol) y cloroacetaldehído (solución al 50% en agua, 50 ml, 394 mmol) se calentó durante 2 días a 100°C 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 disolución saturada de carbonato de potasio (100 ml). A continuación se extrajo con diclorometano, la fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró. La purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna (diclorometano/metanol 95:5 + 5% NH_4OH [35%]). Rendimiento: 7,6 g (24%)

10 Etapa (ii): Primero se disolvió imidazo[1,2-a]pirazina (7,2 g, 60,44 mmol) en 2-metoxietanol (100 ml). Luego se añadió óxido de platino (IV) (1,2 g, 5,13 mmol) y la mezcla se agitó una noche a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno, 4 bar, en autoclave. La mezcla de reacción se inundó con nitrógeno, se filtró a través de Celite, se concentró y se coevaporó con tolueno. La purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna (diclorometano/amoníaco 7N en metanol 95:5). Rendimiento: 5,7 g (76%)

5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina (utilizado en la síntesis del ejemplo de compuesto 145)



15 Etapa (i): A una solución de pirazin-2-amina (18,98 g, 200 mmol) en tolueno (110 ml) se añadió N,N-dimetilformamida dimetil acetal (29,5 ml, 220 mmol) y la mezcla se sometió 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%)

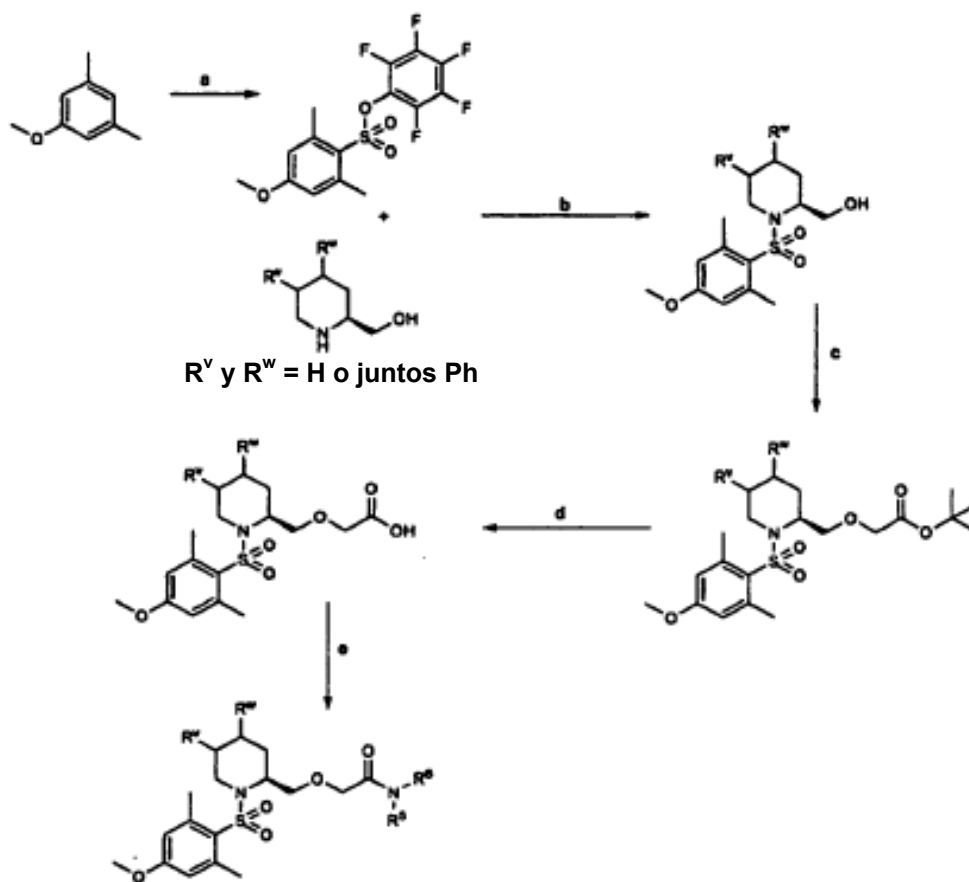
20 Etapa (ii): Una solución de clorhidrato de hidroxilamina (17,0 g, 245 mmol) en metanol (150 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de (E)-N,N-dimetil-N'-(pirazin-2-il)formimidamida (38,27 g, 233 mmol) y acetato de sodio (20,1 g, 245 mmol) en metanol (450 ml) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 0°C y a continuación se calentó a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se trituró con diclorometano/solución de amoníaco 7M en metanol (~ 9:1), el sólido deseado se separó por filtración y se lavó con diclorometano/solución de amoníaco 7M en metanol (~ 9:1). El filtrado se concentró, se coevaporó con etanol y a continuación se cristalizó a partir de etanol. Finalmente, el producto purificado se obtuvo por recristalización de los sólidos formados a partir de etanol. Rendimiento: 24,55 g (76%)

25

30 Etapa (iii): Primero se añadió ácido polifosfórico (250 g) a (Z)-N'-hidroxi-N-(pirazin-2-il)formimidamida (25,07 g, 181 mmol) y a continuación la mezcla de reacción se calentó inmediatamente a 90°C. La mezcla se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción caliente se vertió sobre agua helada y se ajustó a un valor básico con bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (1 l, 3 x 0,5 l) y las fases orgánicas reunidas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El producto crudo se cristalizó a partir de etanol en varias cargas. Rendimiento: 18,10 g (83%)

35 Etapa (iv): Primero se añadió óxido de platino (IV) (2,75 g, 12,1 mmol) bajo nitrógeno a una suspensión de óxido de calcio (9,30 g, 166 mmol) y [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina (18,10 g, 151 mmol) en 2-metoxietanol (150 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 21,5 horas bajo atmósfera de hidrógeno, se filtró a través de Celite y se lavó con diclorometano/etanol (9:1). El filtrado se concentró, se coevaporó con tolueno y diisopropil éter y a continuación se disolvió en acetato de etilo, se filtró a través de Celite, se lavó con acetato de etilo y se concentró de nuevo. El residuo se disolvió en diisopropil éter caliente, se filtró, se lavó con diisopropil éter y se concentró durante 7 horas bajo vacío. Rendimiento: 17,12 g (92%)

40 **Preparación de derivados de (S)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)acetamida**



Ejemplo 127: (S)-2-((2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona

- 5 Etapa (a): A una solución de 3,5-dimetilanisol (3,1 g, 22,03 mmol) en diclorometano (50 ml) enfriada a 0°C se añadió lentamente gota a gota a lo largo de 190 minutos ácido clorosulfónico (7,3 ml, 110,13 mmol) en diclorometano (60 ml). La mezcla de reacción se agitó durante otros 10 minutos y a continuación se vertió lentamente gota a gota en agua helada (300 ml) y se agitó hasta que se fundió el hielo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de cloruro de sodio (50 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentró bajo vacío. Una
- 10 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 añadió lentamente gota a gota una solución del cloruro de sulfonilo producido en diclorometano (50 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después se añadió a la mezcla una disolución saturada de bicarbonato de sodio (50 ml), la fase orgánica se lavó con una disolución saturada de cloruro de sodio (50 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró bajo vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice) con hexano/dietil éter/diclorometano (20:1:2). Rendimiento: 6,1 g (72%) [El regioisómero no deseado se aisló con un rendimiento de un 14%.]

- 20 Etapa (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 añadió 4-metoxi-2,6-dimetilbencenosulfonato 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 calentó durante 1 hora a 120°C. A continuación se concentró bajo vacío, el residuo se recogió en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con una disolución acuosa al 10% de cloruro de amonio (20 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró bajo vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice) con hexano/dietil éter/diclorometano (3:2:2). Rendimiento: 1,2 g (85%)

- 25 Etapa (c): A una mezcla de bisulfato de tetra-n-butilamonio (113 mg, 0,332 mmol), una disolución acuosa de hidróxido de sodio (6,64 g, 165,98 mmol en agua (7 ml)) y tolueno (5 ml) se añadió a temperatura ambiente 2-bromoacetato de terc-butilo (1,02 ml, 6,07 mmol) y a continuación se enfrió a 0°C. Después se añadió lentamente una solución de (S)-(2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonyl)-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 después se
- 30 agitó durante 1 hora a dicha temperatura. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con dietil éter (2 x 20 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de cloruro de sodio (20 ml), se

secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo vacío. El producto crudo se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. Rendimiento: 1,79 g (> 99%)

5 Etapa (d): Primero se disolvió 2-((2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoxi)acetato de (S)-terc-butilo (1,58 g, 3,32 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y luego se añadió una disolución de hidróxido de sodio (531 mg, 13,28 mmol en agua (0,5 ml)). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 horas, a continuación se enfrió de nuevo a temperatura ambiente y se combinó con agua (20 ml). El pH de la fase acuosa se ajustó a pH 2 con ácido clorhídrico 2M y ésta se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo vacío. El producto crudo se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. Rendimiento: 580 mg (42%)

10 Etapa (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 añadió 1-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina (65 mg, 0,358 mmol) y 4-metilmorfolina (0,117 ml, 1,073 mmol). La mezcla se combinó con hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio (188 mg, 0,429 mmol) y después se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. Luego se concentró bajo vacío, el residuo se recogió en acetato de etilo (20 ml) y una disolución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice) con dietil éter/diclorometano/metanol/solución de amoníaco (acuosa al 25%) (20:10:10:0,4). Rendimiento: 90 mg (43%), aceite naranja; MS, m/z 595,2 (MH^+)

20 **Ejemplo 185: (S)-2-((2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-((1-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)etanona**

25 Etapa (e): Una solución de ácido (S)-2-((2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoxi)acético (etapa d, ejemplo 127) (325 mg, 0,775 mmol) en diclorometano (5 ml) se mezcló con N,N'-carbonildiimidazol (131 mg, 0,813 mmol) y se agitó durante 2 horas a 30°C. A continuación se añadió a temperatura ambiente una solución de 1-((1-metilpiperidin-4-il)metil)piperazina (152 mg, 0,775 mmol) en diclorometano (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a dicha temperatura. La mezcla se combinó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (20 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice) con acetato de etilo/metanol/solución de amoníaco (acuosa al 25%) (40:10:0,5). Rendimiento: 263 mg (57%); MS, m/z 599,3 (MH^+)

30 Los ejemplos de compuestos indicados en la siguiente tabla se prepararon a partir de los eductos correspondientes esencialmente en base al procedimiento descrito para el Ejemplo 185. El desarrollo de la reacción se siguió en cada caso mediante cromatografía de capa fina y sobre esta base se adaptaron correspondientemente los tiempos de reacción en reacciones análogas. Las temperaturas de reacción y los equivalentes cuantitativos utilizados de los reactivos pueden variar ligeramente entre reacciones análogas.

35 Los eductos utilizados son comerciales o se prepararon de acuerdo con procedimientos descritos.

Ejp. nº	Aminoalcohol	Aminas ($\text{R}^5\text{R}^6\text{NH}$)	Rdto. (%) (5 etapas)	MS, m/z (MH^+)
186 ³	(S)-piperidin-2-ilmetanol ⁴	Diclorhidrato de 4-(piperidin-4-iloxi)piridina ⁵	14	532,2
187	(S)-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-il)metanol	4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-piperidina	18	584,3

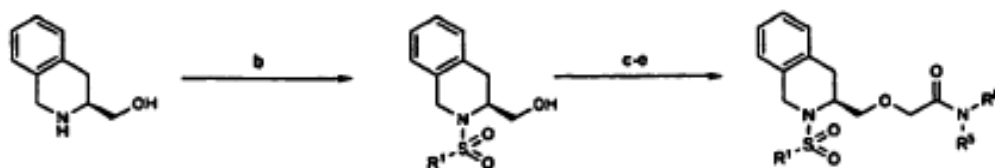
³ La precipitación de clorhidrato se llevó a cabo a partir de una solución de la base libre en metil etil cetona bajo adición de cloruro de hidrógeno 2M en dietil éter (5 equivalentes).

40 ⁴ El (S)-aminoalcohol utilizado se preparó de la siguiente manera: a una suspensión del ácido carboxílico (1 equivalente) en tetrahidrofurano (4 ml/mmol) enfriado a 0°C se añadió gota a gota complejo de bromuro de hidrógeno-tetrahidrofurano (3 equivalentes, solución 1M en tetrahidrofurano) y a continuación la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 4 horas y se agitó durante otras 15 horas a temperatura ambiente. A la mezcla enfriada a 0°C se añadió una disolución 3M de hidróxido de sodio y después se sometió a reflujo durante 6 horas. La mezcla se extrajo diclorometano (4 veces) y las fases orgánicas reunidas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo vacío. El producto crudo se utilizó en la siguiente etapa de síntesis sin ninguna purificación adicional.

45 ⁵ La amina $\text{R}^5\text{R}^6\text{NH}$ se preparó análogamente al clorhidrato de 3-(piperidin-4-iloxi)piridina (utilizado en la síntesis del ejemplo de compuesto 165).

[Véase también un procedimiento análogo en: J. Chao y col., *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 791]

50 **Reacción de derivados de ácido (S)-2-((2-(fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-il)metoxi)acéticos sustituidos con aminas ($\text{R}^5\text{R}^6\text{NH}$)**



Ejemplo 133: (S)-2-((2-(2,4-diclorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona

- 5 La mayor parte de la síntesis de este compuesto se llevó a cabo análogamente a la síntesis descrita para el Ejemplo 185. Sin embargo, se suprimió la etapa de síntesis (a) y la etapa de síntesis (b) se llevó a cabo de la siguiente manera:

10 Etapa (b): A una solución de (S)-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-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. A continuación se añadió gota a gota a 0°C una solución de cloruro 2,4-diclorobenceno-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 1 hora a dicha temperatura. Después, la mezcla se combinó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (30 ml).
 15 Rendimiento: 1,59 g (70%)

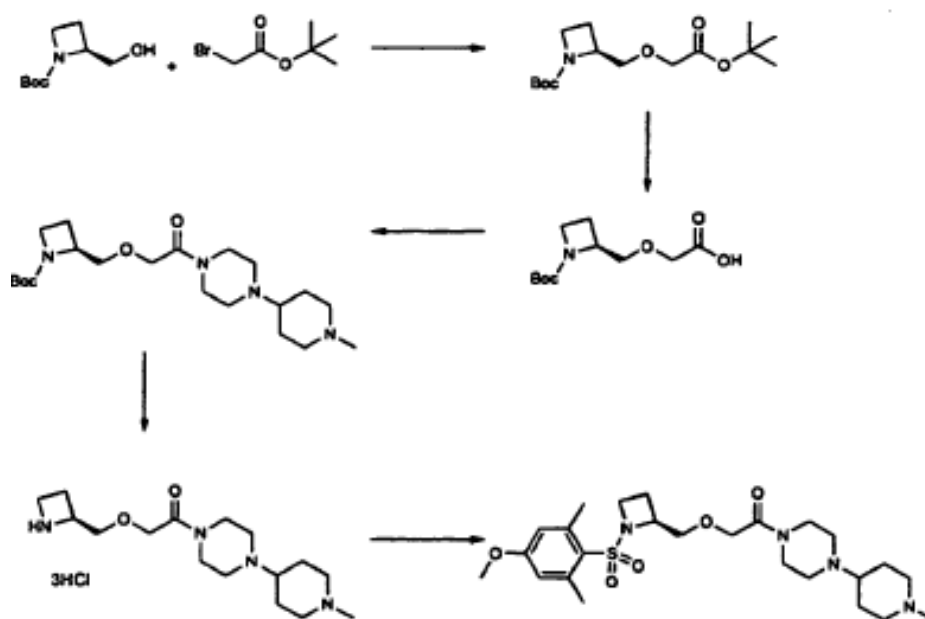
Las etapas de síntesis (c) a (e) se llevaron a cabo de forma análoga al procedimiento descrito para el Ejemplo 185. De este modo se obtuvo el Ejemplo 133 (aceite claro) con un rendimiento del 85% en 3 etapas. MS, m/z 585,3 (MH^+)

- 20 Los ejemplos de compuestos indicados en la siguiente tabla se prepararon análogamente al Ejemplo 133 a partir de (S)-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-il)metanol, el cloruro de sulfonilo correspondiente (R^1SO_2Cl) y la amina correspondiente (R^5R^6NH).

Ejp. nº	Cloruro de sulfonilo (R^1SO_2Cl)	Amina (R^5R^6NH)	Rdto. (%) (4 etapas)	MS, m/z (MH^+)
142	Cloruro de 4-metoxibenceno-1-sulfonilo	1-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina	62	557,2
182	Cloruro de 4-metoxibenceno-1-sulfonilo	4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)piperidina	56	556,2
183	Cloruro de 2,4-dicloro-benceno-1-sulfonilo	4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)piperidina	20	594,1
184	Cloruro de 2,4-dicloro-benceno-1-sulfonilo	1-((1-metilpiperidin-4-il)metil)piperazina	28	609,2
189 ⁶	Cloruro de 4-metoxibenceno-1-sulfonilo	1-((1-metilpiperidin-4-il)metil)piperazina	14	571,3

⁶ La base correspondiente se transformó en el diclorhidrato correspondiente (2 x HCl) de la siguiente manera: la base libre se disolvió en una pequeña cantidad de diclorometano/dietil éter (1:5) y se mezcló con cloruro de hidrógeno 2M en dietil éter (3 equivalentes), y el diclorhidrato formado se separó por filtración.

- 25 **Ejemplo 135: (S)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)azetidín-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona**



Etapa (i): A una solución de bisulfato de tetra-n-butilamonio (122 mg, 0,363 mmol), disolución acuosa de hidróxido de sodio (7,27 g, 181,7 mmol en agua (7 ml)) y tolueno (5 ml) se añadió a temperatura ambiente 2-bromoacetato de terc-butilo (0,799 ml, 5,45 mmol) y a continuación se enfrió a 0°C. Después se añadió lentamente una solución de 2-(hidroximetil)azetidín-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (680 mg, 3,63 mmol) en tolueno (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora a dicha temperatura. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con dietil éter (2 x 20 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de cloruro de sodio (20 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron bajo vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice) con hexano/dietil éter/diclorometano (2:1:1). Rendimiento: 910 mg (83%)

Etapa (ii): Primero se disolvió (S)-2-((2-terc-butoxi-2-oxoetoxi)metil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (890 mg, 2,95 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y se añadió hidróxido de sodio (708 mg, 17,72 mmol en agua (1 ml)). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 horas, a continuación se enfrió de nuevo a temperatura ambiente y se añadió agua (20 ml). El pH de la fase acuosa se ajustó a un pH 2 con ácido clorhídrico 2M y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron bajo vacío. El producto crudo se utilizó en la siguiente etapa de síntesis sin ninguna purificación adicional. Rendimiento: 700 mg (97%)

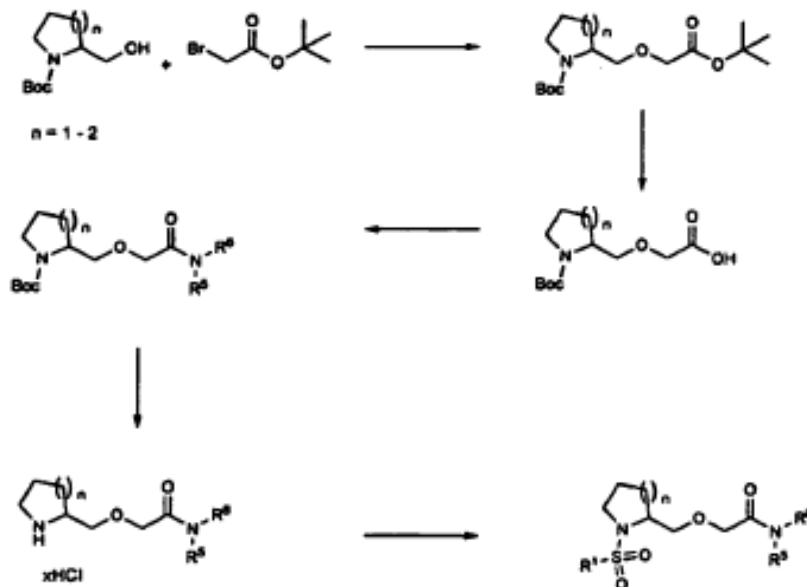
Etapa (iii): A una solución de ácido (S)-2-((1-(terc-butoxicarbonil)azetidín-2-il)metoxi)acético (650 mg, 2,65 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadió 1-(1-metilpiperidín-4-il)piperazina (433 mg, 2,39 mmol) y 4-metilmorfolina (0,798 ml, 7,95 mmol). La mezcla se combinó con hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (1,39 mg, 3,18 mmol) y se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. Después se concentró bajo vacío, el residuo se recogió en acetato de etilo (20 ml) y disolución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron bajo vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice) con dietil éter/diclorometano/ metanol/solución de amoníaco (acuosa al 25%) (20:10:10:0,4). Rendimiento: 580 mg (53%)

Etapa (iv): A una solución de (S)-2-((2-(4-(1-metilpiperidín-4-il)piperazín-1-il)-2-oxoetoxi)metil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (570 mg, 1,39 mmol) en acetato de etilo/dietil éter (2 ml; 2:5) se añadió a temperatura ambiente cloruro de hidrógeno (3,47 ml, 6,94 mmol, solución 2M en dietil éter). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 40°C y el sólido formado se filtró y se secó. Rendimiento: 520 mg (89%)

Etapa (v): A una solución de triclorhidrato de (S)-2-(azetidín-2-ilmetoxi)-1-(4-(1-metilpiperidín-4-il)piperazín-1-il)etanona (100 mg, 0,238 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) (0,15 ml, 0,993 mmol) y 4-metoxi-2,6-dimetilbencenosulfonato de perfluorofenilo (123 mg, 0,298 mmol) [véase síntesis del Ejemplo 127]. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 1 hora y se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se combinó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y acetato de etilo (30 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml) y las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de cloruro de sodio (20 ml). Después, la fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró bajo vacío, y a continuación el producto crudo se

purificó por cromatografía en columna (gel de sílice) con dietil éter/diclorometano/metanol/ solución de amoníaco (acuosa al 25%) (20:10:10:0,4). Rendimiento: 40 mg (33%), resina amarilla; MS, m/z 509,3 (MH^+)

Reacción de pirrolidin-2-ilmetanol para obtener 2-((1-fenilsulfonyl)pirrolidin-2-il)metoxi)acetamidas sustituidas



5

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

Etapa (i): A una mezcla de bisulfato de tetra-n-butilamonio (334 mg, 0,994 mmol), disolución acuosa de hidróxido de sodio (9,93 g, 248,43 mmol en agua (10 ml)) y tolueno (7,5 ml) se añadió a temperatura ambiente 2-bromoacetato de terc-butilo (2,19 ml, 14,91 mmol) y a continuación se enfrió a 0°C. Después se añadió lentamente una solución del aminoalcohol (R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,0 g, 9,94 mmol) en tolueno (7,55 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y después se agitó durante 2 horas a dicha temperatura. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con dietil éter (2 x 30 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de cloruro de sodio (30 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo vacío. El producto crudo se filtró con acetato de etilo a través de gel de sílice y se utilizó en la siguiente etapa. Rendimiento: 3,2 g (> 99%)

Etapa (ii): Primero se disolvió (R)-2-((2-terc-butoxi-2-oxoetoxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,2 g, 10,15 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) y después se añadió una disolución de hidróxido de sodio (2,44 g, 60,88 mmol en agua (2,5 ml)). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 horas, a continuación se enfrió de nuevo a temperatura ambiente y se añadió agua (20 ml). El pH de la fase acuosa se ajustó a pH 2 con ácido clorhídrico 2M y ésta se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo vacío. El producto crudo se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. Rendimiento: 2,0 g (76%)

Etapa (iii): Una solución de ácido (R)-2-((1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)metoxi)acético (500 mg, 1,93 mmol) en diclorometano (5 ml) se mezcló con N,N'-carbonildiimidazol (328 mg, 1,93 mmol) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación se añadió a temperatura ambiente una solución de 1-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina (353 mg, 1,93 mmol) en diclorometano (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 horas a dicha temperatura. Después, la mezcla se combinó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y a continuación se extrajo la fase acuosa con diclorometano (20 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice) con dietil éter/diclorometano/metanol/solución de amoníaco (acuosa al 25%) (20:10:10:0,4). Rendimiento: 540 mg (66%)

Etapa (iv): A una solución de (R)-2-((2-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxoetoxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (530 mg, 1,25 mmol) en acetato de etilo/dietil éter (30 ml; 1:2) se añadió a temperatura ambiente cloruro de hidrógeno (6,24 ml, 12,48 mmol, solución 2M en dietil éter). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 40°C y el sólido formado se filtró y se secó. Rendimiento: 440 mg (81%)

Etapa (v): A una solución de triclorhidrato de (R)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(pirrolidin-2-ilmetoxi)etanona (120 mg, 0,277 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió trietilamina (0,172 ml, 1,25 mmol).

- A continuación se añadió gota a gota a 0°C una solución de cloruro 4-metoxi-2,3,6-trimetilbenceno-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 dicha temperatura. La mezcla se combinó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (5 ml) y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (20 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron bajo vacío, y a continuación se purificó el producto crudo por cromatografía en columna (gel de sílice) con dietil éter/diclorometano/metanol/solución de amoníaco (acuosa al 25%) (20:10:10:0,4). El producto crudo se disolvió en una pequeña cantidad de diclorometano/dietil éter y se mezcló lentamente con clorotrimetilsilano (2,5 equivalentes). El precipitado formado se filtró y se secó. Rendimiento: 80 mg (47%), sólido blanco; MS, *m/z* 537,2 (MH⁺)
- 5
- 10 Los ejemplos de compuestos indicados en la siguiente tabla se prepararon a partir de los eductos correspondientes esencialmente en base al procedimiento descrito para el Ejemplo 140. El desarrollo de la reacción se siguió en cada caso mediante cromatografía de capa fina y sobre esta base se adaptaron correspondientemente los tiempos de reacción en reacciones análogas. Las temperaturas de reacción y los equivalentes cuantitativos utilizados de los reactivos pueden variar ligeramente entre reacciones análogas. La cantidad de trietilamina utilizada en cada caso en la etapa (v) se ajustó en cada caso de acuerdo con la estequiometría del clorhidrato de amina (x HCl) empleado. Los eductos utilizados son comerciales o se prepararon de acuerdo con procedimientos descritos.
- 15

Ejp. nº	Aminoalcohol	Amina (R ⁵ R ⁶ NH)	Cloruro de sulfonilo (R ¹ SO ₂ Cl)	Rdto. (%) (5 et.)	MS, <i>m/z</i> (MH ⁺)
152 ⁷	(R)-2-(hidroximetil)-pirrolidin-1-carboxilato de t-butilo	1-(1-metil-piperidin-4-il)piperazina	Cloruro de 2-cloro-6-metilbenzo-1-sulfonilo	34	513,1
161 ⁸	(S)-2-(hidroximetil)-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo	4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-piperidina	Cloruro de 2-cloro-6-metilbenzo-1-sulfonilo	27	512,1
162 ⁸	(S)-2-(hidroximetil)-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo	1-(1-metil-piperidin-4-il)piperazina	Cloruro de 2-cloro-6-metilbenzo-1-sulfonilo	20	513,1
163 ⁸	(S)-2-(hidroximetil)-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo	1-((1-metil-piperidin-4-il)-metil)piperazina	Cloruro de 2-cloro-6-metilbenzo-1-sulfonilo	11	527,1
167	(S)-2-(hidroximetil)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo ⁹	1-(1-metil-piperidin-4-il)piperazina	Cloruro de 4-metoxi-2,6-dimetilbenceno-1-sulfonilo ¹⁰	53	537,3
177 ⁸	(R)-2-(hidroximetil)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo ⁹	1-(1-metil-piperidin-4-il)piperazina	Cloruro de 4-metoxi-2,6-dimetilbenceno-1-sulfonilo ¹⁰	16	537,3
180	(S)-2-(hidroximetil)-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo	1-(1-metil-piperidin-4-il)piperazina	Cloruro de 4-metoxi-2,6-dimetilbenceno-1-sulfonilo ¹⁰	10	523,2
181	(S)-2-(hidroximetil)-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo	4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-piperidina	Cloruro de 4-metoxi-2,6-dimetilbenceno-1-sulfonilo ¹⁰	8	537,3
190 ⁸	(S)-2-(hidroximetil)-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo	1-((1-metil-piperidin-4-il)-metil)piperazina	Cloruro de 4-metoxi-2,6-dimetilbenceno-1-sulfonilo ¹⁰	20	522,3

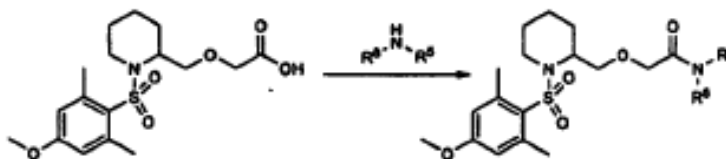
⁷ La precipitación de clorhidrato se llevó a cabo a partir de una solución de la base libre en diclorometano bajo adición de cloruro de hidrógeno 2M en dietil éter (10 equivalentes).

- 20 ⁸ La precipitación de clorhidrato se llevó a cabo a partir de una solución de la base libre en metil etil cetona/dietil éter (opcional) bajo adición de cloruro de hidrógeno 2M en dietil éter (3-5 equivalentes).

- 25 ⁹ El aminoalcohol (S) o (S) protegido con Boc utilizado se preparó de la siguiente manera: a una solución del ácido carboxílico protegido con Boc (1 equivalente) en tetrahydrofurano (50 ml/mmol), enfriada a 0°C, se añadió gota a gota complejo de bromuro de hidrógeno-tetrahydrofurano (1,5 equivalentes, solución 1M en tetrahydrofurano) y a continuación la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. A la mezcla enfriada a 0°C se añadió agua y carbonato de potasio y se agitó durante 30 minutos. Después, la fase acuosa se extrajo con dietil éter (3 veces) y las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de cloruro de sodio (1 vez), a continuación se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron en vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice). [Véase también Timothy J. Wilkinson y col.; Org. Lett.; **2000**; 155 - 158]
- 30

- ¹⁰ El cloruro de 4-metoxi-2,6-dimetilbenceno-1-sulfonilo se preparó de la siguiente manera: a una solución de 3,5-dimetilanisol (1 equivalente) en diclorometano (25 ml/mmol) enfriada a 0°C se añadió lentamente gota a gota a lo largo de 10 minutos ácido clorosulfónico (5 equivalentes) en diclorometano (25 ml/mmol). La mezcla de reacción se agitó durante otros 10 minutos, a continuación se vertió lentamente gota a gota en agua helada y se agitó hasta que se fundió el hielo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron en vacío. El producto crudo se utilizó en la siguiente etapa de síntesis sin ninguna purificación adicional.
- 35

- 40 **Reacción de ácido 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)-metoxi)acético (constituyente 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 constituyente ácido S27 (1 equivalente) en diclorometano (5 ml/mmol) se añadió a 0°C diisopropiletilamina (2,5 equivalentes), seguida de N-hidroxibenzotriazol (HOBt) (1 equivalente) y clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI) (1,5 equivalentes). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 15 minutos a 25°C. A continuación se enfrió a 0°C y se añadió 4-(piperidin-4-il)piridina (1,2 equivalentes). La mezcla se agitó durante 16 horas a 25°C hasta que se completó la reacción. Se diluyó con diclorometano (30 ml) y se extrajo con una disolución saturada de cloruro de amonio, disolución saturada de cloruro de sodio, disolución saturada de bicarbonato de sodio y de nuevo disolución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró bajo vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (2% metanol en diclorometano). Rendimiento: 40%; MS, m/z 516,2 (MH⁺)

Los ejemplos de compuestos indicados en la siguiente tabla se prepararon a partir de los eductos correspondientes esencialmente en base al procedimiento descrito para el Ejemplo 201.

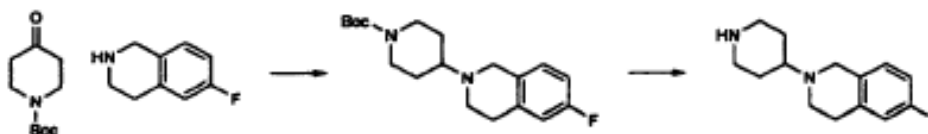
15 El ácido 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acético (constituyente ácido S27) se sintetizó de forma análoga al procedimiento descrito para los Ejemplos 202 y 210 para la preparación del ácido carboxílico a partir del aminoalcohol correspondiente, preparándose el cloruro de 4-metoxi-2,6-dimetilbenceno-1-sulfonilo de forma análoga al procedimiento descrito para el Ejemplo 167 (excepto que se utilizaron 2 equivalentes de ácido clorosulfónico).

Ejp. nº	Amina (R ^a R ^b NH)	Rdto. (%)	MS, m/z (MH ⁺)
200	6-fluor-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]pirazina	11	559,3
217	3-(piperidin-4-il)piridina	50	516,2

20 * La reacción se llevó a cabo en N,N-dimetilformamida en lugar de diclorometano.

Preparación de las aminas

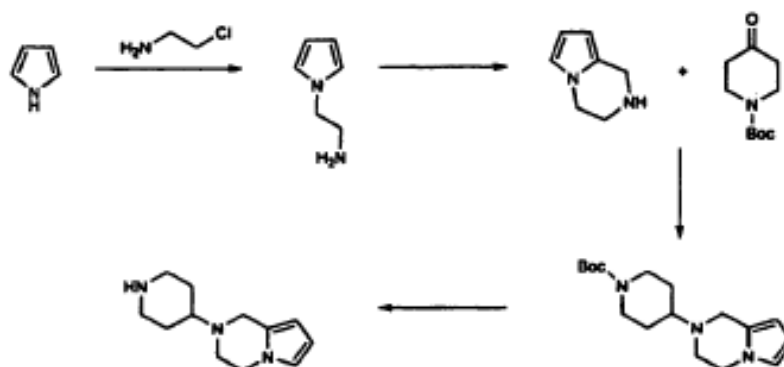
6-fluor-2-(piperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (utilizada en la síntesis del ejemplo de compuesto 200)



25 Etapa (i): A una solución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,12 mmol) y 6-fluor-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (2,6 mmol) en metanol (15 ml) se añadió bajo nitrógeno a 25°C una cantidad catalítica de ácido acético, seguido de cianoborohidruro de sodio (2,5 equivalentes). La solución resultante se agitó durante 16 horas a dicha temperatura hasta que se completó la reacción (control por DC). Luego se añadió hielo a la mezcla de reacción y a continuación ésta se concentró bajo vacío. El residuo se recogió en diclorometano (100 ml) y se lavó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio y con una disolución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró bajo vacío. El producto crudo así obtenido se utilizó directamente en la siguiente etapa de síntesis. Rendimiento: 50%

30 Etapa (ii): A una solución de 4-(6-fluor-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1 equivalente) en diclorometano (10 ml/mmol) se añadió a 0°C ácido trifluoroacético (13 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó a continuación durante 2 horas a 25°C. Luego se retiró el disolvente y el producto crudo se secó bajo vacío. La amina así obtenida se sometió posteriormente a reacción sin ninguna purificación.

2-(piperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidropirrol[1,2-a]pirazina (utilizada en la síntesis del ejemplo de compuesto 211)



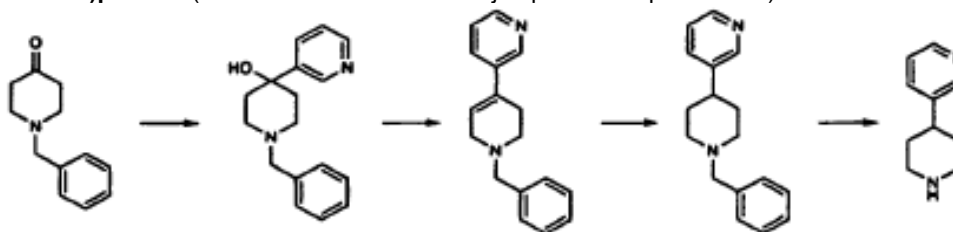
5 Etapa (i): A una solución de 1H-pirrol (4 g, 0,06 mol) en acetonitrilo (33 ml) se añadió hidróxido de sodio (9,4 g, 0,23 mol; polvo) y bisulfato de tetrabutilamonio (0,8 g, 2,36 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos a 25°C y después se añadió clorhidrato de 2-cloroetilamina (8,2 g, 0,07 mol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 24 horas, el sólido se filtró y el filtrado se concentró bajo vacío. El producto crudo se purificó mediante destilación bajo vacío. Rendimiento: 30%

10 Etapa (ii): A una solución de 1-(2-aminoetil)pirrol (9 mmol) y una solución acuosa de formaldehído al 37% (9 mmol) en etanol (20 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 15 minutos a 50°C. Después se enfrió a 25°C y se agitó durante otras 4 horas a dicha temperatura. El disolvente se retiró bajo vacío y el residuo se recogió en acetato de etilo, se basificó con una disolución acuosa de carbonato de sodio. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El producto crudo se utilizó en la siguiente etapa de síntesis sin ninguna purificación adicional. Rendimiento: 40%

15 Etapa (iii): A una solución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (4,68 mmol) y 1,2,3,4-tetrahidropirrollo-[1,2-a]pirazina (3,9 mmol) en metanol (15 ml) se añadió bajo nitrógeno a 25°C una cantidad catalítica de ácido acético, seguido de cianoborohidruro de sodio (2,5 equivalentes). La solución resultante se agitó durante 16 horas a dicha temperatura hasta que se completó la reacción (control por DC). Luego se añadió hielo a la mezcla de reacción y a continuación ésta se concentró bajo vacío. El residuo se recogió en diclorometano (100 ml) y se lavó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio y con disolución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró bajo vacío. El producto crudo así obtenido se utilizó directamente en la siguiente etapa de síntesis. Rendimiento: 40%

20 Etapa (iv): Una solución de 4-(6-fluor-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,8 mmol) y cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (30 ml, solución saturada) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción (control por DC). Luego se retiró el disolvente y el producto crudo se secó bajo vacío. La amina así obtenida se utilizó en la siguiente etapa de síntesis sin ninguna purificación adicional.

3-(piperidin-4-il)piridina (utilizada en la síntesis del ejemplo de compuesto 217)



30 Etapa (i): A una solución de 3-bromopiridina (1 equivalente) en tetrahidrofurano seco (250 ml) se añadió gota a gota n-butil-litio (2 equivalentes) a -78°C a lo largo de 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a -78°C. A esta solución se añadió lentamente gota a gota a -78°C N-bencilpiperidona (3 g, en 50 ml de tetrahidrofurano) a lo largo de 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a -78°C y el desarrollo de la reacción se siguió por cromatografía de capa fina. Una vez completa la reacción, la mezcla se combinó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (4% metanol en diclorometano). Rendimiento: 20%

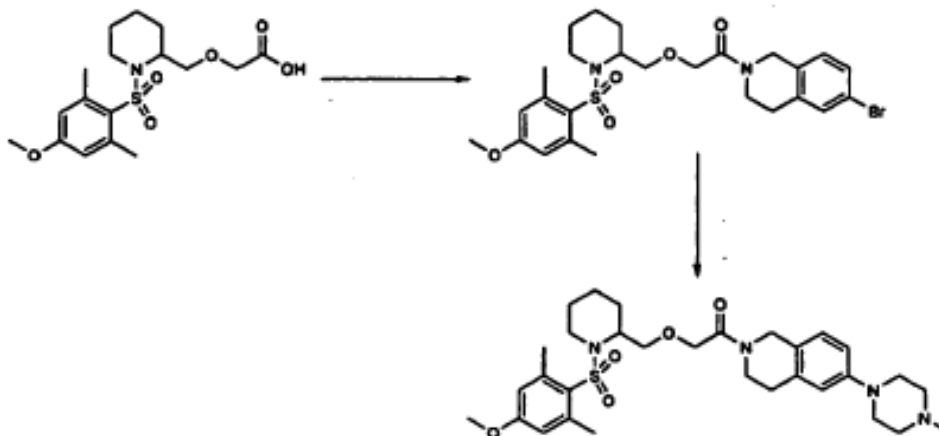
35 Etapa (ii): A una solución de 1-bencil-4-(piridin-3-il)piperidin-4-ol (1 g) en metanol (10 ml) se añadió gota a gota ácido sulfúrico al 80% a 0°C. La mezcla de reacción se mantuvo durante 4 días a 90°C y el desarrollo de la reacción se siguió por cromatografía de capa fina. Una vez completa la reacción se retiró el metanol en exceso y a continuación la mezcla se ajustó a pH 14 por adición de una disolución 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 bajo vacío. El producto crudo así obtenido se utilizó directamente en la siguiente etapa de síntesis. Rendimiento: cuantitativo

5 Etapa (iii): A una solución de 3-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)piridina (950 mg) en metanol (10 ml) se añadió bajo argón 10% Pd/C (600 mg) y la mezcla resultante se agitó durante 16 horas a 23°C bajo atmósfera de hidrógeno. El desarrollo de la reacción se siguió mediante análisis LC-MS y, una vez completa la reacción, la mezcla se filtró a través de Celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró bajo vacío y el producto crudo se utilizó directamente en la siguiente etapa de síntesis. Rendimiento: cuantitativo

10 Etapa (iv): A una solución de 3-(1-bencilpiperidin-4-il)piridina (650 mg) en metanol (10 ml) se añadió $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (600 mg) bajo argón, seguido de una cantidad catalítica de ácido acético. La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a 23°C bajo atmósfera de hidrógeno. El desarrollo de la reacción se siguió mediante análisis LC-MS y, una vez completa la reacción, se filtró a través de Celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró bajo vacío y el producto crudo se utilizó directamente en la siguiente etapa de síntesis. Rendimiento: cuantitativo

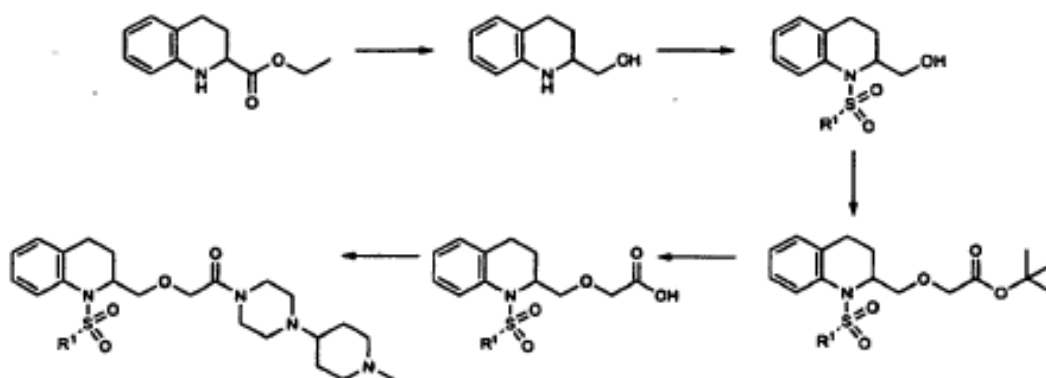
15 **Ejemplo 215: 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etanona**



20 Etapa (i): A una solución del constituyente ácido S27 (1,5 g) en diclorometano (5 ml/mmol) se añadió a 0°C diisopropiletilamina (2,5 equivalentes), seguida de N-hidroxibenzotriazol (HOBt) (1 equivalente) y clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI) (1,5 equivalentes). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 15 minutos a 23°C. A continuación se enfrió a 0°C y se añadió 6-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (1,2 eq., en diclorometano). La mezcla se agitó durante 16 horas a 25°C hasta que se completó la reacción. Se diluyó con diclorometano (100 ml) y se extrajo con una disolución saturada de cloruro de amonio, disolución saturada de cloruro de sodio, disolución saturada de bicarbonato de sodio y de nuevo disolución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró bajo vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (5% acetato de etilo en diclorometano). Rendimiento: 80%

30 Etapa (ii): A una solución de N-metilpiperazina (3,6 mmol) y 1-(6-bromo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona (3 mmol) en dioxano (20 ml) se añadió carbonato de cesio (2,5 equivalentes) y la solución resultante se desgasificó con argón. Después se añadió Xanthphos (2 mmol) seguido de paladio-tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0,15 mmol) bajo argón y la mezcla se calentó durante 16 horas a 120°C. El desarrollo de la reacción se siguió por cromatografía de capa fina. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con acetato de etilo y el filtrado se concentró bajo vacío. El producto crudo se recogió en diclorometano y se lavó con agua y con una disolución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), filtró y concentró bajo vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna (4% metanol en diclorometano). Rendimiento: 10%; MS, m/z 585,3 (MH^+)

Preparación de derivados de ácido 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il)metoxi)acético



Ejemplo 202: 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona

5 Etapa (i): A una suspensión de hidruro de litio-aluminio (2 equivalentes) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadió gota a gota 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de etilo (25 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml/mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 25°C y a continuación se sometió a reflujo durante 4 horas. El desarrollo de la reacción se siguió por cromatografía de capa fina. A la mezcla de reacción se añadió una disolución saturada de sulfato de sodio y, a continuación, la mezcla se filtró a través de Celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró en vacío y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (3:7 acetato de etilo/hexano). Rendimiento: 50%

15 Etapa (ii): A una solución de (1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-il)-metanol (0,67 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió a 0°C piridina (5 equivalentes), seguida de una cantidad catalítica de dimetilaminopiridina (0,01 equivalentes). Después se añadió gota a gota cloruro de 4-metoxi-2,6-dimetilbencenosulfonilo (1,2 equivalentes) en diclorometano (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 25°C hasta que se completó la reacción (control por DC), a continuación se diluyó con diclorometano (50 ml) y se lavó con una disolución saturada de sulfato de cobre (4 x 15 ml) y disolución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), filtró y concentró en vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (5% acetato de etilo en diclorometano). [El cloruro de 4-metoxi-2,6-dimetilbenceno-1-sulfonilo se preparó de forma análoga al procedimiento descrito para el ejemplo 167 (excepto que se utilizaron 2 equivalentes de ácido clorosulfónico).] Rendimiento: 75%

25 Etapa (iii): A una solución fría de (1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-il)metanol (0,47 mmol) en tolueno (3 ml) se añadió cloruro de tetrabutilamonio (0,33 equivalentes) y una disolución de hidróxido de sodio al 35% (3 ml) a 0°C. A esta mezcla de reacción fría se añadió gota a gota bromoacetato de terc-butilo (1,5 equivalentes) a 0°C. Después, la mezcla se agitó durante 90 minutos a 25°C hasta que se completó la reacción (control por DC). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml) y la fase orgánica se lavó con agua hasta alcanzar un pH neutro. A continuación se extrajo con una disolución saturada de cloruro de sodio y la fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró bajo vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (20% acetato de etilo en hexano). Rendimiento: 66%

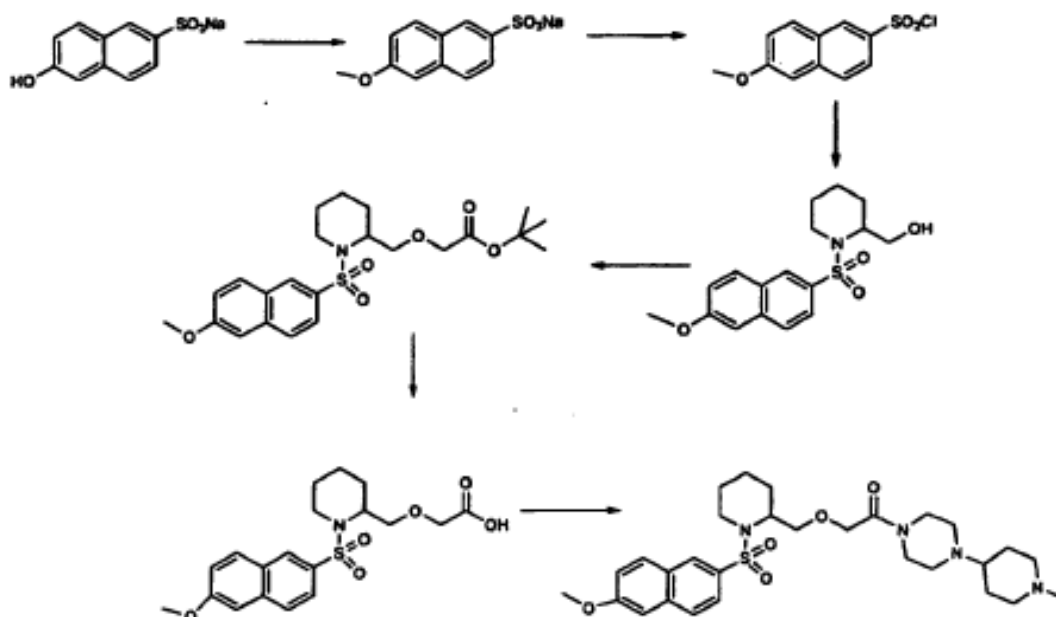
30 Etapa (iv): A una solución de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-il)metoxi)acetato de terc-butilo (1 equivalente) en diclorometano (10 ml/mmol) se añadió a 0°C ácido trifluoroacético (13 equivalentes) y la mezcla se agitó durante 2 horas a 25°C. A continuación, la mezcla de reacción se concentró bajo vacío y el producto crudo se utilizó en la siguiente etapa de síntesis sin ninguna purificación adicional.

35 Etapa (v): A una solución de ácido 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-il)metoxi)acético (1 equivalente) en diclorometano (5 ml/mmol) se añadió a 0°C diisopropiletilamina (2,5 equivalentes), seguida de N-hidroxibenzotriazol (HOBt) (1 equivalente) y clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI) (1,5 equivalentes). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 15 minutos a 25°C. A continuación se enfrió a 0°C y se añadió 1-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 25°C hasta que se completó la reacción. Se diluyó con diclorometano (30 ml) y se extrajo con una disolución saturada de cloruro de amonio, disolución saturada de cloruro de sodio, disolución saturada de bicarbonato de sodio y de nuevo disolución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró bajo vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (2% metanol en diclorometano). Rendimiento: 60%; MS, m/z 585,3 (MH⁺)

45 Los ejemplos de compuestos indicados en la siguiente tabla se prepararon a partir de los cloruros de sulfonilo correspondientes esencialmente en base al procedimiento descrito para el Ejemplo 202 (etapa (v)).

Ejp. nº	Cloruro de sulfonilo (R ¹ SO ₂ Cl)	Rdto. (%) (5 etapas)	MS, m/z (MH ⁺)
203	Cloruro de naftalen-2-sulfonilo	18	577,2
204	Cloruro de 4-metoxibenceno-1-sulfonilo	10	557,2

Ejemplo 210: 2-((1-(6-metoxinaftalen-2-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona

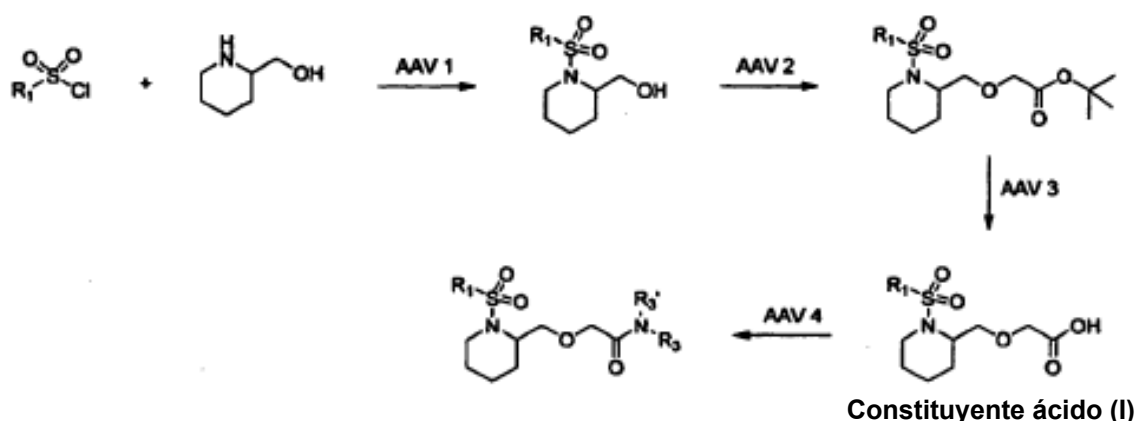


- 5 Etapa (i): A una solución de 6-hidroxinaftaleno-2-sulfonato de sodio (9 mmol) en agua (20 ml) se añadió hidróxido de sodio (0,7 g). A esta solución se añadió sulfato de dimetilo (1,1 equivalentes) a lo largo de 1 hora a 50-55°C, seguido de cloruro de sodio (3,3 g). El sólido se filtró y se lavó con una disolución saturada de cloruro de sodio y tolueno. A continuación se secó el producto crudo. Rendimiento: 75%
- 10 Etapa (ii): A una solución de 6-metoxinaftaleno-2-sulfonato de sodio (2 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (1 ml) se añadió cloruro de tionilo (0,25 ml) bajo nitrógeno a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 0°C y después se combinó con agua helada (20 ml). El sólido se filtró y se lavó con agua fría. Después, el sólido se recogió en diclorometano (25 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró en vacío. Rendimiento: 75%
- 15 Etapa (iii): A una solución fría de piperidin-2-ilmetanol (1,5 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió trietilamina (2,5 equivalentes). Después se añadió gota a gota una solución de cloruro de 6-metoxinaftaleno-2-sulfonilo (1,5 mmol) en diclorometano (5 ml) y la mezcla se agitó durante 90 minutos a 25°C hasta que se completó la reacción (control por DC). La mezcla de reacción se combinó con diclorometano (100 ml) y se agitó con agua. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró bajo vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna (5% metanol en diclorometano). Rendimiento: 50%
- 20 Etapa (iv): A una solución fría de (1-(6-metoxinaftaleno-2-ilsulfonil)piperidin-2-il)metanol (0,75 mmol) en tolueno (4,5 ml) se añadió cloruro de tetrabutilamonio (0,33 equivalentes) y una disolución de hidróxido de sodio al 35% (4,5 ml) a 0°C. A esta mezcla de reacción fría se añadió gota a gota bromoacetato de terc-butilo (1,5 equivalentes) a 0°C. Después, la mezcla se agitó durante 90 minutos a 25°C hasta que se completó la reacción (control por DC). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml) y la fase orgánica se lavó con agua hasta alcanzar pH neutro. A continuación se extrajo con una disolución saturada de cloruro de sodio y la fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró bajo vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (50% acetato de etilo en hexano). Rendimiento: 90%
- 30 Etapa (v): A una solución de 2-((1-(6-metoxinaftalen-2-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetato de terc-butilo (1 equivalente) en diclorometano (10 ml/mmol) se añadió a 0°C ácido trifluoroacético (13 equivalentes) y la mezcla se agitó durante 2 horas a 25°C. A continuación, la mezcla de reacción se concentró bajo vacío y el producto crudo y el producto crudo se utilizó en la siguiente etapa de síntesis sin ninguna purificación adicional.

- Etapa (vi): A una solución de ácido 2-((1-(6-metoxinaftalen-2-ilsulfonil)piperidin-2- il)metoxi)acético (1 equivalente) en diclorometano (5 ml/mmol) se añadió a 0°C diisopropiletilamina (2,5 equivalentes), seguida de N-hidroxibenzotriazol (HOBt) (1 equivalente) y clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI) (1,5 equivalentes). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 15 minutos a 25°C. A continuación se enfrió a 0°C y se añadió 1-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina (1,2 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 25°C hasta que se completó la reacción. Después se diluyó con diclorometano (100 ml) y se extrajo con una disolución saturada de cloruro de amonio, disolución saturada de cloruro de sodio, disolución saturada de bicarbonato de sodio y de nuevo con una disolución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró bajo vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (2% metanol en diclorometano). Rendimiento: 50%; MS, *m/z* 559,3 (MH⁺)

Ejemplos 121-126 y 148-150:

Esquema de reacción:



AAV 1: Sulfonilación

- 15 Cinco equivalentes del aminoalcohol correspondiente se disuelven en diclorometano (aproximadamente 1,5 ml/mmol) y se mezclan a temperatura ambiente con el cloruro de sulfonilo (1 equivalente) correspondiente disuelto en diclorometano (aproximadamente 1,5 ml/mmol). Una vez completa la reacción del cloruro de sulfonilo (control por DC), la carga se lava 3 veces con HCl al 5%. La fase orgánica se seca mediante sulfato de sodio y se concentra bajo vacío hasta sequedad.

AAV 2: Eterificación

- 20 El alcohol correspondiente (1 equivalente) se disuelve en THF (aproximadamente 5,5 ml/mmol), se enfría a 0°C y se mezcla por porciones con hidruro de sodio (1,2 equivalentes). La mezcla de reacción se agita durante 15 minutos a 0°C antes de añadir bromoacetato de terc-butilo (2,5 equivalentes). La mezcla de reacción se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. Para el procesamiento, la carga se extingue con una disolución saturada de cloruro de amonio, la fase acuosa se extrae 2 veces con acetato de etilo y las fases orgánicas reunidas se lavan con una disolución saturada de bicarbonato de sodio y una disolución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca mediante sulfato de sodio y se concentra hasta sequedad bajo vacío, y el residuo se purifica por cromatografía en columna.

AAV 3: Disociación del terc-butil éster

- 30 El terc-butil éster correspondiente se disuelve en diclorometano (aproximadamente 15 ml/mmol) y se mezcla a temperatura ambiente con ácido trifluoroacético (aproximadamente 3,25 ml/mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta que se completa la reacción del terc-butil éster (control por DC) y a continuación se concentra bajo vacío hasta sequedad. Por último, el residuo se mezcla 3 veces con tolueno y se concentra hasta sequedad.

AAV 4: Acoplamiento de amina

- 35 El ácido carboxílico correspondiente (1 equivalente) se disuelve en diclorometano (aproximadamente 8 ml/mmol), se mezcla con 1,1'-carbonyldiimidazol (aproximadamente 1,05 equivalentes) y se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación se añade la amina correspondiente (1 equivalente) disuelta en diclorometano (aproximadamente 8 ml/mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. Para el procesamiento, la carga se lava 3 veces con una disolución saturada de

cloruro de amonio y 3 veces con una disolución saturada de bicarbonato de sodio, y la fase orgánica se seca mediante sulfato de sodio y finalmente se concentra bajo vacío hasta sequedad.

Constituyentes ácidos (I) (AAV 1 - AAV 3):

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

5 Se sometió a reacción cloruro de 4-bromobenceno-1-sulfonilo (58,7 mmol) con 2-(hidroximetil)piperidina según AAV 1 para obtener (1-(4-bromofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metanol con un rendimiento de un 77%. Éste se sometió a reacción según AAV2, con lo que se obtuvo 2-((1-(4-bromofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetato de terc-butilo con un rendimiento de un 38% (17,3 mmol). La disociación del terc-butil éster final según AAV 3 produjo ácido 2-((1-(4-bromofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acético sin ninguna pérdida.

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

Se sometió a reacción cloruro de 3-bromobenceno-1-sulfonilo (58,7 mmol) con 2-(hidroximetil)piperidina según AAV 1 para obtener (1-(4-bromofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metanol con un rendimiento de un 80%. Éste se sometió a reacción según AAV2, con lo que se obtuvo 2-((1-(3-bromofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetato de terc-butilo con un rendimiento de un 31% (14,9 mmol). La disociación del terc-butil éster final según AAV 3 produjo ácido 2-((1-(3-bromofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acético sin ninguna pérdida.

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

Cloruro de 4-bromo-2,6-dimetilbenceno-1-sulfonilo: A una mezcla enfriada a 5°C de 200 ml de HBr al 48% y 50 g de 3,5-dimetilanilina se añadió una solución de 42 g de nitrito de sodio en 150 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a una temperatura entre -5°C y 0°C. Finalmente, esta mezcla de reacción se añadió 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 mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 80°C, controlándose por DC (sílice; hexano). Una vez finalizada la reacción, el producto se obtuvo por destilación con vapor de agua y se purificó por cromatografía en columna (sílice; hexano). De este modo se obtuvo 1-bromo-3,5-dimetilbenceno con un rendimiento del 60% (30 g).

25 El bromuro recién obtenido, disuelto en 150 ml de diclorometano, se añadió gota a gota a 0°C, a lo largo de 20 minutos, a 90 ml de ácido clorosulfónico. Una vez finalizada la adición, la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló por DC (hexano). Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se vertió sobre hielo y se extrajo 3 veces con diclorometano (200 ml en cada caso). Las fases orgánicas reunidas se secaron mediante Na₂SO₄, bajo vacío y se purificaron por cromatografía en columna (sílice; hexano). Se obtuvo el cloruro de 4-bromo-2,6-dimetilbenceno-1-sulfonilo deseado con un rendimiento del 65% (29,8 g).

(1-(4-bromo-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metanol: A una solución de (1-(4-bromo-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metanol (22,5 g) en diclorometano (290 ml) se añadió carbonato de potasio y la mezcla se enfrió a 0°C. Luego se añadió a la suspensión de cloruro de sulfonilo una suspensión del clorhidrato de piperidin-2-ilmetanol (39 g, comercial, CAS n°: 3433372) en diclorometano (300 ml) a lo largo de 45 minutos a 0°C. Una vez finalizada la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló por cromatografía de capa fina (sílice; 10% EtOAc/heptano). Una vez finalizada la reacción, se filtró, se lavó con agua y se secó mediante Na₂SO₄. El disolvente se retiró bajo vacío y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna. (sílice; 10% EtOAc/hexano). Se obtuvo (1-(4-bromo-2,6-dimetilfenil-sulfonil)piperidin-2-il)metanol con un rendimiento del 61,2% (30 g).

2-((1-(4-bromo-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetato de terc-butilo: A una solución de 18 g de (1-(4-bromo-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metanol en 180 ml de tolueno se añadieron 180 ml de una disolución de hidróxido de sodio al 50% y 180 ml de bromoacetato de terc-butilo y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A continuación se añadieron 1,815 g de bisulfato de tetra-n-butilamonio y la mezcla se agitó durante otros 45 minutos a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló por cromatografía de capa fina (20% EtOAc/hexano). Una vez finalizada la reacción, se añadieron 400 ml de acetato de etilo y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de sodio y se concentró bajo vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (sílice; 5% EtOAc/hexano). Se obtuvo 2-((1-(4-bromo-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetato de terc-butilo con un rendimiento del 78,2% (18 g).

La disociación del terc-butil éster de 40 g de 2-((1-(4-bromo-2,6-dimetilfenil-sulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetato según AAV 3 produjo ácido 2-((1-(4-bromo-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acético con un rendimiento del 76%.

Ejemplo nº 121: 2-((1-(3-bromofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona

5 El constituyente ácido (**Ib**) (6,4 mmol) se sometió a reacción según AAV4 con 1-(1-metil-4-piperidinil)piperazina. Se obtuvo el producto deseado con un rendimiento del 57%. HPLC-MS, m/z 557,2 (MH⁺).

Ejemplo nº 122: 2-((1-(3-bromofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(piridin-4-il)piperazin-1-il)etanona

El constituyente ácido (**Ib**) (4 mmol) se sometió a reacción según AAV4 con 1-(4-piridil)piperazina. Se obtuvo el producto deseado con un rendimiento del 97%. HPLC-MS, m/z 537,1 (MH⁺).

10 **Ejemplo nº 123: 2-((1-(4-bromofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona**

El constituyente ácido (**Ia**) (7,6 mmol) se sometió a reacción según AAV4 con 1-(1-metil-4-piperidinil)piperazina. Se obtuvo el producto deseado con un rendimiento del 73%. HPLC-MS, m/z 557,2 (MH⁺).

15 **Ejemplo nº 124: 2-((1-(3-bromofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)piperidin-1-il)etanona**

El constituyente ácido (**Ib**) (5 mmol) se sometió a reacción según AAV4 con 4-(2-pirrolidinoetil)piperidina. Se obtuvo el producto deseado con un rendimiento del 69%. HPLC-MS, m/z 556,2 (MH⁺).

Ejemplo nº 125: 2-((1-(4-bromofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)piperidin-1-il)etanona

20 El constituyente ácido (**Ia**) (7,6 mmol) se sometió a reacción según AAV4 con 4-(2-pirrolidinoetil)piperidina. Se obtuvo el producto deseado con un rendimiento del 71%. HPLC-MS, m/z 556,2 (MH⁺).

Ejemplo nº 126: 2-((1-(4-bromofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(piridin-4-il)piperazin-1-il)etanona

El constituyente ácido (**Ia**) (5 mmol) se sometió a reacción según AAV4 con 1-(4-piridil)piperazina. Se obtuvo el producto deseado con un rendimiento del 70%. HPLC-MS, m/z 537,1 (MH⁺).

25 **Ejemplo nº 148: 2-((1-(4-bromo-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona**

El constituyente ácido (**Ic**) (7,1 mmol) se sometió a reacción según AAV4 con 1-(1-metil-4-piperidinil)piperazina. Se obtuvo el producto deseado con un rendimiento del 70%. HPLC-MS, m/z 585,1 (MH⁺).

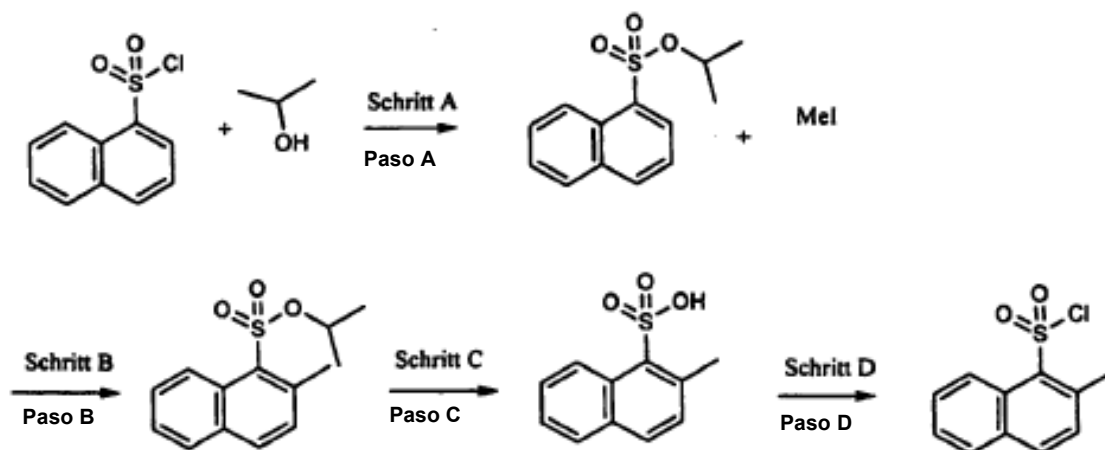
30 **Ejemplo nº 149: 2-((1-(4-bromo-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)piperidin-1-il)etanona**

El constituyente ácido (**Ic**) (7,1 mmol) se sometió a reacción según AAV4 con 4-(2-pirrolidinoetil)piperidina. Se obtuvo el producto deseado con un rendimiento del 70%. HPLC-MS, m/z 584,0 (MH⁺).

35 **Ejemplo nº 150: 2-((1-(4-bromo-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(piridin-4-il)piperazin-1-il)etanona**

El constituyente ácido (**Ic**) (7,1 mmol) se sometió a reacción según AAV4 con 1-(4-piridil)piperazina. Se obtuvo el producto deseado con un rendimiento del 79%. HPLC-MS, m/z 565,0 (MH⁺).

Preparación de los cloruros de sulfonilo**Preparación de cloruro de 2-metilnaftalen-1-sulfonilo:**



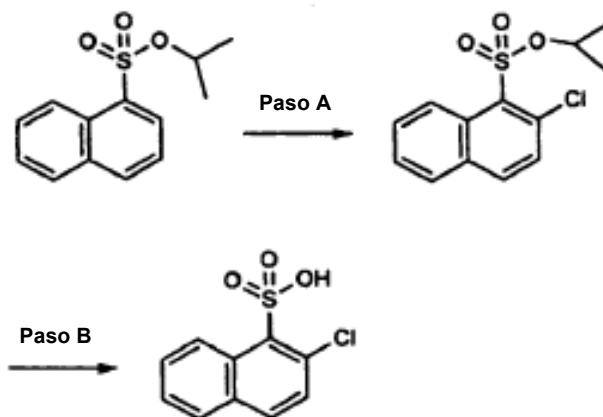
Paso A: A una mezcla de 2-propanol (7,3 ml) y piridina (25 ml) se añadió por porciones a -5°C un cloruro de 1-naftilsulfonilo (21,5 g) comercial. La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas a 0°C . Para el procesamiento, la mezcla se combinó a dicha temperatura con DCM (75 ml) y HCl 1M (75 ml) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 75 ml) y las fases orgánicas reunidas se lavaron con HCl 1M (2 x 50 ml) y con una disolución saturada de NaCl (50 ml). Después de secar con MgSO_4 , se concentraron por completo y se obtuvo el producto deseado con la pureza requerida. 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 bajo atmósfera de gas protector. Después se añadió n-BuLi 1,6M en n-hexano (51 ml) con la lentitud necesaria para que la temperatura no sobrepasara -70°C . La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a -70°C y a continuación se combinó con MeI (9,7 ml). Luego se dejó que la temperatura de la mezcla de reacción aumentara a 0°C y la mezcla se agitó durante 3 h a dicha temperatura. Para el procesamiento, la mezcla se combinó a dicha temperatura con NH_4Cl saturado (80 ml) y a continuación se diluyó con EtOAc (500 ml). La fase orgánica se separó, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 120 ml) y las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua (50 ml) y con una disolución saturada de NaCl (50 ml). Después de secar con MgSO_4 , se concentraron por completo y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/EtOAc). Se obtuvo el producto deseado. 12,4 g, 63%.

Paso C: El compuesto del título del paso B (0,8 g) se suspendió en HCl 4M (31 ml) y la mezcla se calentó durante 1-2 horas a 110°C . A continuación se enfrió a temperatura ambiente a lo largo de 15 h y se concentró por completo, y el residuo se secó en alto vacío después de dos coevaporaciones con DCM (2 x 30 ml). El producto así obtenido se utilizó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional. 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). A continuación se calentó durante 1 hora a 90°C hasta obtener una solución. La solución se concentró por completo y el residuo se secó en alto vacío. El producto así obtenido se utilizó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

Preparación de ácido 2-cloronaftalen-1-sulfónico:

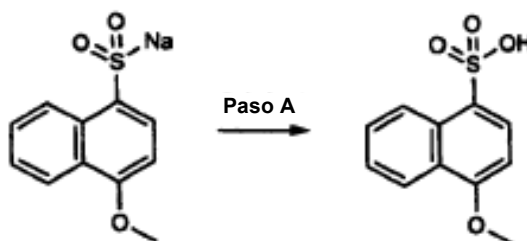


Paso A: El compuesto del título de la preparación de cloruro de 2-metilnaftalen-1-sulfonilo, paso A (20 g), se disolvió en THF (213 ml) y la mezcla se enfrió a -78°C bajo atmósfera de gas protector. Después se añadió n-

5 BuLi 1,6M en n-hexano (55 ml) con la lentitud necesaria para que la temperatura no sobrepasara -70°C . La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a -70°C y a continuación se combinó con hexacloroetano (21 ml). Luego se dejó que la temperatura de la mezcla de reacción aumentara a 0°C y la mezcla se agitó durante 15 h a dicha temperatura. Para el procesamiento, la mezcla se combinó a dicha temperatura con NH_4Cl saturado (100 ml) y a continuación se diluyó con EtOAc (350 ml). La fase orgánica se separó, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 120 ml) y las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua (50 ml) y con una disolución saturada de NaCl (50 ml). Después de secar con MgSO_4 , se concentraron por completo y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/EtOAc). Se obtuvo el producto deseado. 19,8 g, 87%.

10 **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 horas. Después de enfriarla, se concentró y el residuo se disolvió en DCM (20 ml) y se lavó con agua (10 ml). Después de secar con MgSO_4 , se concentró por completo. El producto obtenido se utilizó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional. 2,2 g, 87%.

15 **Preparación de ácido 4-metoxinaftalen-1-sulfónico:**

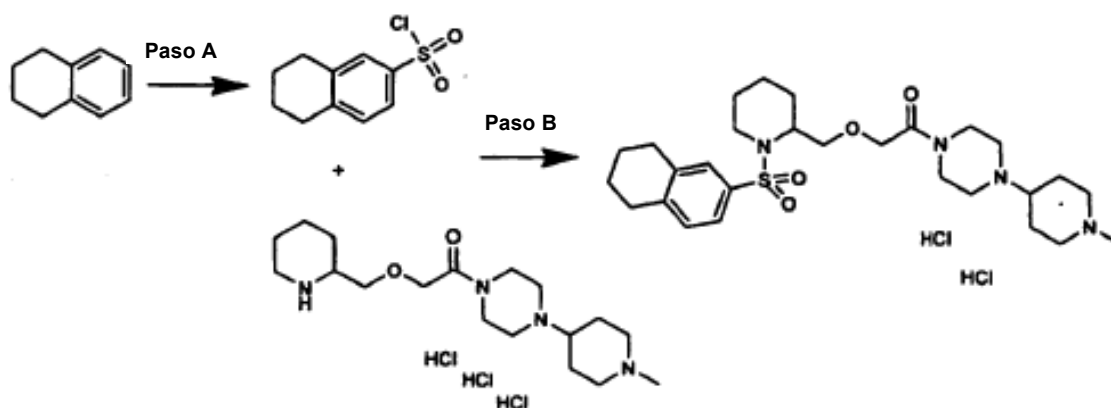


20 **Paso A:** A una mezcla de agua (5,2 ml) y HCl concentrado (22 ml) se añadió a TA un 4-metoxinaftil-1-sulfonato de sodio (2,5 g) comercial. La mezcla se extrajo varias veces con MeOH/EtOAc 1:15 (en total 400 ml) y las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución saturada de NaCl (50 ml). Después de secar con MgSO_4 , se concentraron por completo. El producto obtenido se utilizó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional. 1,2 g, 52%.

Los siguientes ejemplos se sintetizaron esencialmente en base al procedimiento descrito para el cloruro de 2-metilnftalen-1-sulfonilo, excepto que se utilizaron los ácidos sulfónicos indicados en la siguiente tabla.

Ácido sulfónico	Cloruro de sulfonilo

25 **Ejemplo 179:**

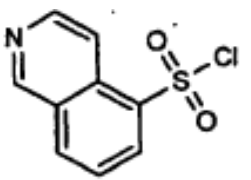
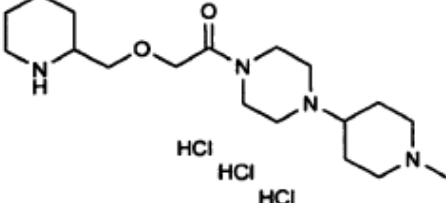
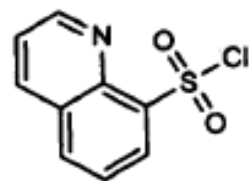
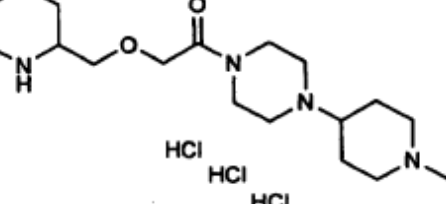
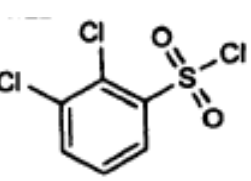
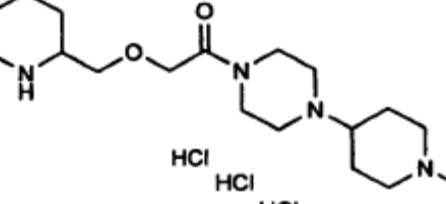
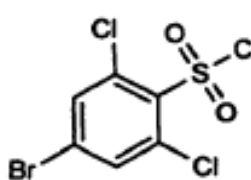
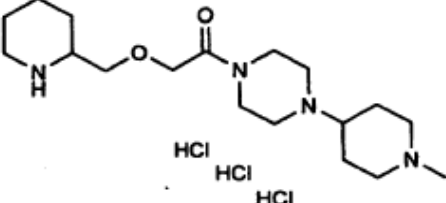


Paso A: Un 1,2,3,4-tetrahydronaftaleno (50 ml) comercial se cargó en cloroformo (110 ml). Después se añadió gota a gota ácido clorosulfónico (73 ml) a lo largo de 30 minutos bajo agitación a una temperatura de -5 a -10°C. Luego se eliminó la refrigeración y la solución se calentó a TA a lo largo de 1 hora. La solución de reacción se vertió sobre hielo, y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con DCM/MeOH 9:1 (3 x 150 ml) y las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua helada (2 x 50 ml). Después de secar con MgSO₄, se concentraron por completo y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/EtOAc). Se obtuvo el producto deseado. 8,4 g, 10%.

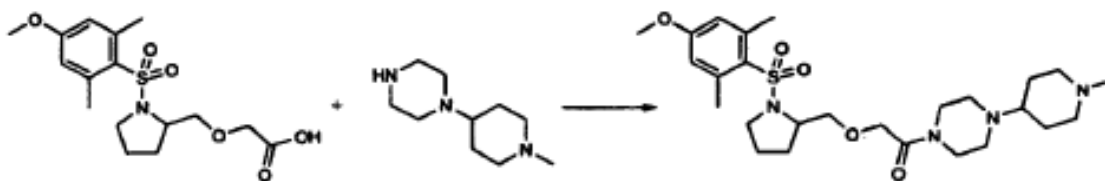
Paso B: El compuesto del título del ejemplo 107, paso 4 (1,0 g), se cargó en DCM (19 ml), se enfrió a 0°C y se le añadió Et₃N (1,8 ml). Después se añadió rápidamente a esta temperatura el compuesto del título del paso A (0,5 g). La mezcla se agitó a TA hasta que el control por DC indicó una reacción completa. Para el procesamiento, la mezcla se combinó con unadisolución de NH₄Cl (10 ml) y agua (10 ml), y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 15 ml) y las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua (10 ml) y con una disolución saturada de NaCl (10 ml). Después de secar con MgSO₄, se concentraron por completo y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (DCM/MeOH/NH₃). Se obtuvieron 638 mg de la base, que precipitó a partir de acetona (10 ml)/éter (10 ml) mediante adición de H₂O (21 µl) y TMSCl (302 µl). 598 mg, 46%, 533 (MH⁺).

Los ejemplos 157, 160, 173 - 176 y 191 se sintetizaron esencialmente en vjbase al procedimiento descrito para el ejemplo 179, excepto que se utilizaron los cloruros de sulfonilo y las aminas indicados en la siguiente tabla. La síntesis de los cloruros de sulfonilo no disponibles comercialmente se llevó a cabo tal como se describe más arriba.

Nº	Cloruro de sulfonilo	Amina	Rdto. (%)	MS (MH ⁺)
157			8	543
191			27	563
174			30	559

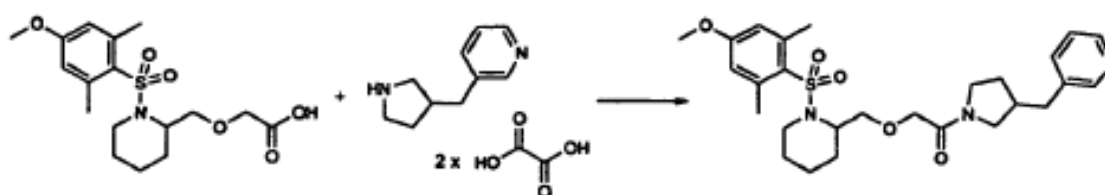
Nº	Cloruro de sulfonilo	Amina	Rdto. (%)	MS (MH ⁺)
176			57	530
175			3	530
173			61	547
160			69	627

Ejemplo Comparativo 192: Preparación de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona



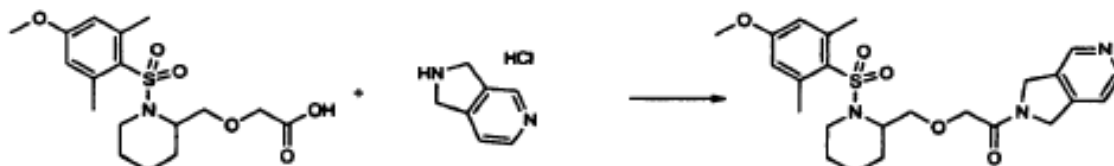
- 5 Una suspensión del ácido (500 mg, 1,4 mmol), amina (256 mg, 1,4 mmol) y HOAt (19 mg, 0,14 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se enfrió a 0°C. Después de añadir EDCI (296 mg, 1,54 mmol), la mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos a 0°C y a lo largo de la noche a TA. Después de añadir CH₂Cl₂ (20 ml) se extrajo la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (30 ml) y a continuación la fase acuosa se separó con CH₂Cl₂ (15 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron mediante Na₂SO₄. Después de filtrar y de retirar el disolvente bajo vacío, el producto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, CH₂Cl₂/(NH₃ 7M en metanol) 4/6 - 93/7). Rendimiento: 331 mg, 45%.

Ejemplo 208: Preparación de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(3-(piridin-3-ilmetil)piperolidin-1-il)etanona



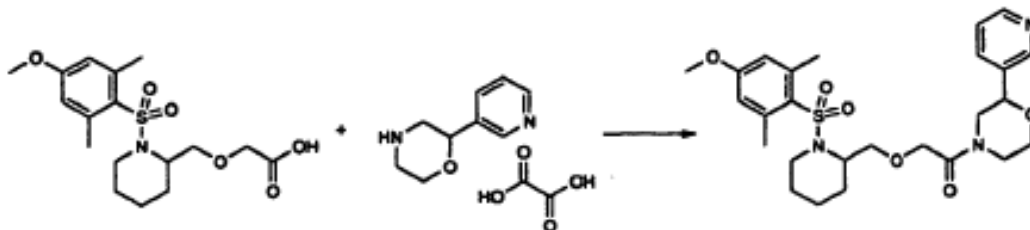
5 A una solución del ácido (520 mg, 1,4 mmol), dioxalato de 3-(pirrolidin-3-ilmetil)piridina (527 mg, 1,54 mmol), HOAt (28,6 mg, 0,21 mmol) y DIPEA (0,98 ml, 5,6 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió EDCI (402 mg, 2,1 mmol) y la mezcla se agitó a TA a lo largo de la noche. Después de retirar el disolvente bajo vacío, el producto se purificó por cromatografía en columna (sílice, CH₂Cl₂/(NH₃ 7M en metanol), 99/1 - 96/4). Rendimiento: 378 mg, 52%.

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



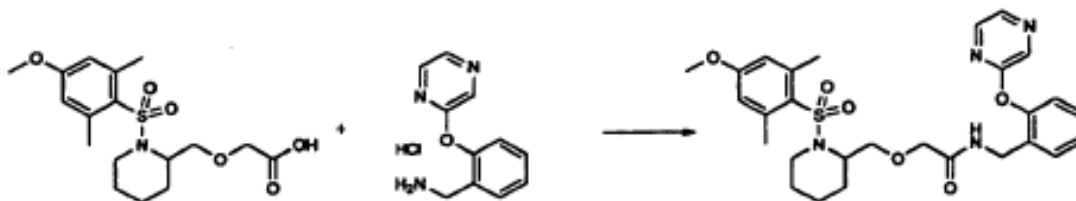
10 A una solución del ácido (627 mg, 1,69 mmol), clorhidrato de 2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridina (291 mg, 1,86 mmol), HOAt (34,5 mg, 0,25 mmol) y DIPEA (0,89 ml, 5,07 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió EDCI (486 mg, 2,53 mmol) y la mezcla se agitó a TA a lo largo de la noche. Después de retirar el disolvente bajo vacío, el producto se purificó por cromatografía en columna (sílice, CH₂Cl₂/(NH₃ 7M en metanol), 99/1 - 97/3). Rendimiento: 481 mg, 60%.

15 **Ejemplo 207: Preparación de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonyl)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(2-(piridin-3-il)morfolin)etanona**



20 A una solución del ácido (642 mg, 1,73 mmol), oxalato de 2-(piridin-3-il)morfolina (483 mg, 1,90 mmol), HOAt (35,3 mg, 0,26 mmol) y DIPEA (0,91 ml, 5,18 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió EDCI (497 mg, 2,59 mmol) y la mezcla se agitó a TA a lo largo de la noche. Después de retirar el disolvente bajo vacío, el producto se purificó por cromatografía en columna (sílice, CH₂Cl₂/(NH₃ 7M en metanol), 99/1 - 96/4). Rendimiento: 453 mg, 51%.

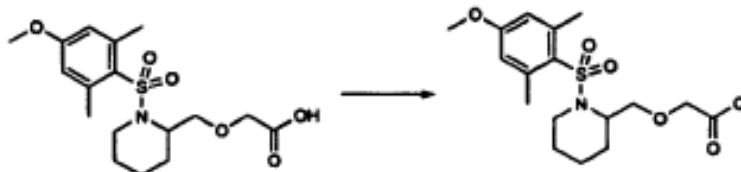
Ejemplo 205: Preparación de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonyl)-piperidin-2-il)metoxi)-N-(2-(pirazin-2-iloxi)encil)acetamida



25 A una solución del ácido (749 mg, 2,02 mmol), clorhidrato de (2-(pirazin-2-iloxi)encil)metanoamina (527 mg, 2,22 mmol), HOAt (41,2 mg, 0,30 mmol) y DIPEA (1,06 ml, 6,05 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió EDCI (580 mg, 3,02 mmol) y la mezcla se agitó a TA a lo largo de la noche. Después de retirar el disolvente bajo vacío, el producto se purificó por cromatografía en columna (sílice, CH₂Cl₂/(NH₃ 7M en metanol), 99/1 - 97/3). Rendimiento: 977 mg, 87%.

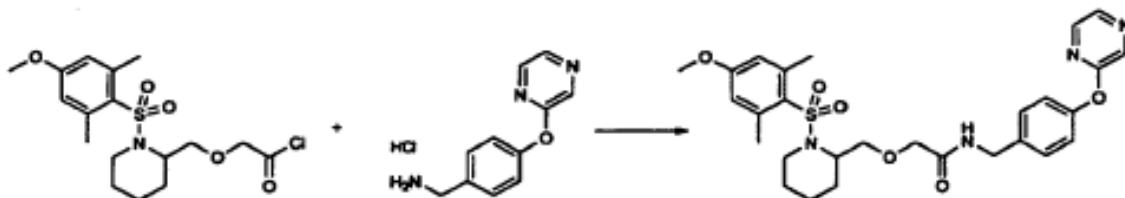
30 **Ejemplo comparativo 196: Preparación de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonyl)piperidin-2-il)metoxi)-N-(4-(pirazin-2-iloxi)encil)acetamida**

Preparación de cloruro de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonyl)piperidin-2-il)metoxi)acetilo



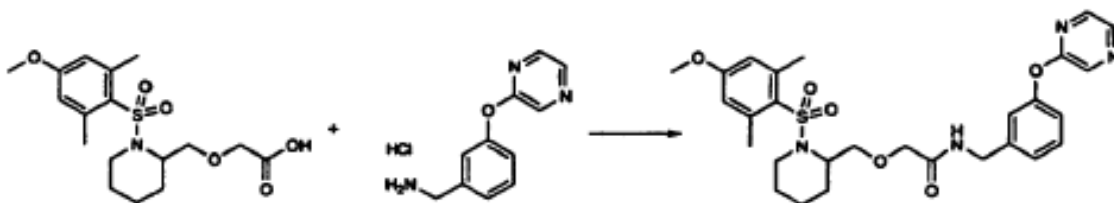
A una solución del ácido (5,3 g, 14,3 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml) se añadió cloruro de oxalilo (3,68 ml, 42,8 mmol) y una cantidad catalítica de DMF y se agitó a TA a lo largo de la noche. Después de retirar el disolvente bajo vacío, el residuo se coevaporó con CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). Rendimiento: 5,38 g, 96%.

5 Preparación de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-N-(4-(pirazin-2-iloxi)encil)acetamida



10 A una solución del cloruro de ácido (600 mg, 1,54 mmol) y Et_3N (535 μl , 3,85 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se añadió clorhidrato de 4-(pirazin-2-iloxi)encilamina (439 mg, 1,85 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 horas. A continuación se retiró el disolvente bajo vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{NH}_3$ 7M en metanol), 95/5). Rendimiento: 468 mg, 55%.

Ejemplo comparativo 195: Preparación de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-N-(3-(pirazin-2-iloxi)encil)acetamida

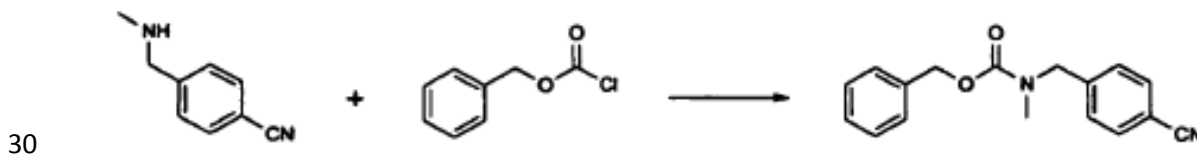


15 A una solución del ácido (500 mg, 1,35 mmol), clorhidrato de (3-(pirazin-2-iloxi)encil)metanoamino (320 mg, 1,35 mmol), HOAt (27,5 mg, 0,20 mmol) y DIPEA (705 μl , 4,1 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se añadió a 0°C EDCI (387 mg, 2,0 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y a TA a lo largo de la noche. Después de retirar el disolvente bajo vacío, el producto se purificó por cromatografía en columna (sílice, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{NH}_3$ 7M en metanol), 99/1 - 95/5). Rendimiento: 412 mg, 55%.

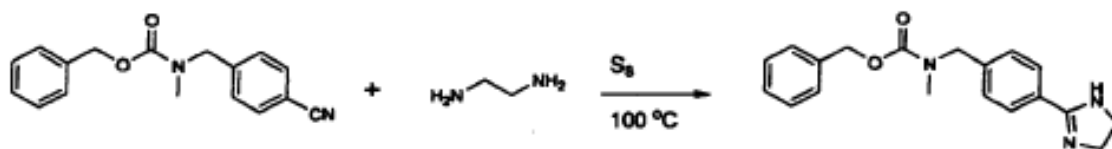
20 **Ejemplo comparativo 193: Preparación de clorhidrato de N-(4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)encil)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-N-metilacetamida**



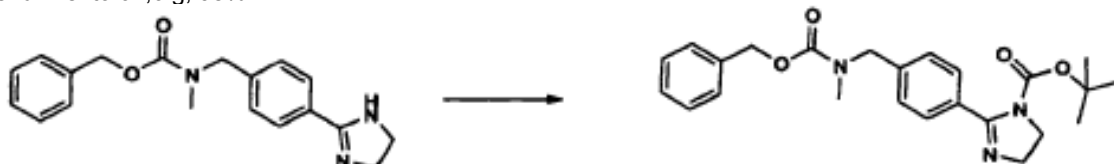
25 A una solución de 4-(bromometil)benzonitrilo (51,3 g, 262 mmol) en EtOH (500 ml) se añadió metilamina (350 ml en solución acuosa al 40%, 4,06 mol). Dos horas después, el disolvente se retiró bajo vacío y se añadió CH_2Cl_2 (500 ml) y una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (400 ml). La fase orgánica separada se extrajo con una disolución acuosa saturada de NaCl (250 ml), se secó mediante Na_2SO_4 y se filtró. Después se retiró el disolvente bajo vacío. El residuo se recogió en HCl 1M en Et₂O (300 ml) y se agitó durante 30 minutos, se filtró y se lavó con Et₂O. El residuo se recogió en H₂O (500 ml), se ajustó a un valor básico con NaOH acuoso 6M y se extrajo con CH_2Cl_2 (500 ml). La fase orgánica se secó mediante Na_2SO_4 y se filtró, y se retiró el disolvente. Rendimiento: 31,17 g, 81%.



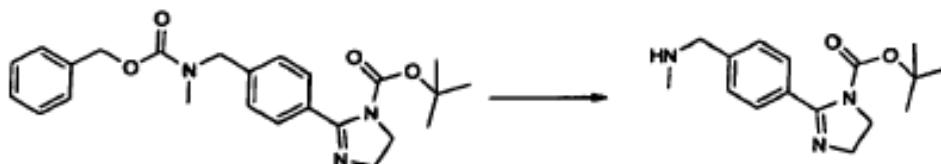
30 A una solución de la amina (31,17 g, 213 mmol) en CH_2Cl_2 (150 ml) se añadió Et_3N (35,96 ml, 256 mmol). A continuación se añadió gota a gota, a una temperatura de 0°C , clorofornato de bencilo (36,37 ml, 256 mmol) en CH_2Cl_2 (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a lo largo de la noche a TA y se lavó con HCl 0,1M (150 ml) y H₂O (150 ml), se secó mediante Na_2SO_4 y se filtró, y el disolvente se retiró bajo vacío.



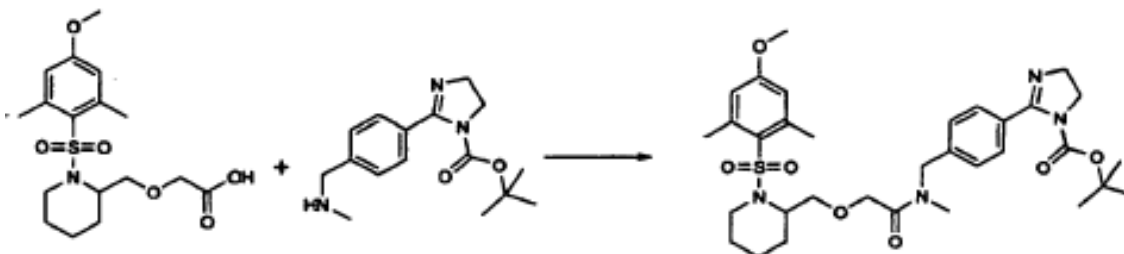
- 5 A una mezcla de reacción del carbamato (62,1 g, máx. 213 mmol) y etilendiamina (192 ml, 2,87 mol) se añadió azufre (3,41 g, 107 mmol) y se agitó durante 2 horas a 100°C. Después de enfriar la mezcla a TA se añadió H₂O (250 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 250 ml). Las fases orgánicas reunidas se extrajeron con H₂O (250 ml) y se secaron mediante Na₂SO₄ y, después de filtrarlas, el disolvente se retiró bajo vacío. Rendimiento 67,6 g, 98%.



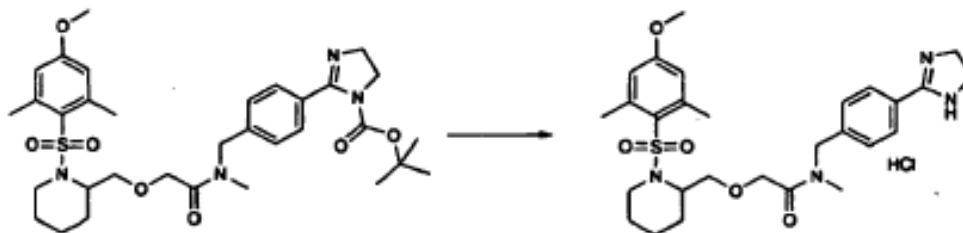
- 10 A una solución de la imidazolina (67,6 g, 209 mmol) y DMAP (28,1 g, 230 mmol) en CH₂Cl₂ (500 ml) se añadió gota a gota una solución de (Boc)₂O (50,2 g, 230 mmol) en CH₂Cl₂ (500 ml) y la mezcla se agitó a TA a lo largo de la noche. A continuación se añadió HCl 0,5M (300 ml) y H₂O (300 ml). La fase orgánica separada se secó mediante Na₂SO₄. Después de filtrarla, el disolvente se retiró bajo vacío y el producto se purificó por cromatografía en columna (sílice, CH₂Cl₂/MeOH, 98:2). Rendimiento: 50,7 g, 57%.



- 15 La imidazolina protegida con Boc (3,03 g, 7,15 mmol) se disolvió en EtOH absoluto (60 ml) y se hidrogenó bajo nitrógeno durante 10 minutos con Pd/C (10%, 381 mg, 0,36 mmol) e hidrógeno. Después de 2 horas de agitación a TA, se filtró a través de tierra de diatomeas y se lavó con EtOH. Después de retirar el disolvente bajo vacío, el producto se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.



- 20 Una mezcla de reacción del ácido carboxílico (683 mg, 1,84 mmol), amina (2,10 g, 1,93 mmol), DIPEA (608 µl, 3,68 mmol) y HOAt (38 mg, 0,28 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) se enfrió a 0°C. A continuación se añadió EDCI (388 mg, 2,02 mmol) y la mezcla se agitó a TA a lo largo de la noche. Después de añadir una disolución acuosa saturada de NaCl (25 ml), la fase acuosa separada se extrajo con CH₂Cl₂ (25 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron mediante Na₂SO₄ y, después de filtrarlas, se retiró el disolvente bajo vacío. La purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna (sílice, CH₂Cl₂/MeOH, 95:5). Rendimiento: 750 mg, 63%.



A una solución del derivado protegido con Boc (750 mg, 1,16 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió TFA (4,3 ml, 58 mmol) y la mezcla se agitó durante 4 horas a TA. El disolvente se retiró bajo vacío, el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (20 ml) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (25 ml). La fase orgánica

separada se secó mediante Na_2SO_4 y se filtró, y el disolvente se retiró bajo vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna (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 HCl 1M en Et_2O (10 ml) y el disolvente se retiró en vacío. Se obtuvo el producto en forma de clorhidrato con un rendimiento de 641 mg, 95%.

5 Análisis farmacológicos

Análisis funcional sobre el receptor de la bradiquinina 1 (B1R)

El efecto agonista o antagonista de las sustancias se puede determinar sobre el receptor de la bradiquinina 1 (B1R) de la especie humana y de la rata con el ensayo descrito más abajo. De acuerdo con dicho ensayo se cuantifica la afluencia de Ca^{2+} a través del canal con ayuda de un colorante sensible al Ca^{2+} (tipo Fluo-4, Molecular Probes Europe BV, Leiden, Holanda) en un Fluorescent Imaging Plate Reader (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, EE.UU.).

Método:

Se utilizan células de ovario de hámster chino (células CHO K1) transfectadas de forma estable con el gen B1R humano (células B1Rh, Euroscreen s.a., Gosselies, Bélgica) o el gen B1R de rata (células B1Rr, Axxam, Mailand, Italia). Para los análisis funcionales, estas células se disponen sobre placas negras de 96 pocillos con fondo claro (BD Biosciences, Heidelberg, Alemania) a una densidad de 20.000 - 25.000 células/pocillo. Las células se incuban a lo largo de la noche a 37°C y un 5% de CO_2 en medio de cultivo (células B1Rh: Nutrient Mixture Ham's F12, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania; células B1Rr: D-MEM/F12, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania) con un 10% en volumen de FBS (suero bovino fetal, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania). El día siguiente, las células se cargan con Fluo-4 2,13 μM (Molecular Probes Europe BV, Leiden, Holanda) en tampón HBSS (solución salina tamponada de Hank, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania) con probenecida 2,5 mM (Sigma-Aldrich, Taufkirchen, Alemania) y HEPES 10 mM (Sigma-Aldrich, Taufkirchen, Alemania) durante 60 minutos a 37°C . A continuación, las placas se lavan 2 veces con tampón HBSS y se mezclan con tampón HBSS que contiene adicionalmente un 0,1% de BSA (seroalbúmina bovina; Sigma-Aldrich, Taufkirchen, Alemania), glucosa 5,6 mM y un 0,05% de gelatina (Merck KGaA, Darmstadt, Alemania). Después de otros 20 minutos de incubación a temperatura ambiente, las placas se disponen en el FLIPR para la medición de Ca^{2+} . La fluorescencia dependiente del Ca^{2+} se mide antes y después de la adición de sustancias ($\lambda_{\text{ex}} = 488 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{em}} = 540 \text{ nm}$). La cuantificación tiene lugar por medición de la intensidad de fluorescencia máxima (FC, Fluorescence Counts) con el tiempo.

30 Ensayo FLIPR:

El protocolo FLIPR consiste en 2 adiciones de sustancias. En primer lugar, los compuestos a ensayar (10 μM) se depositan con pipeta sobre las células y la afluencia de Ca^{2+} se compara con el control (B1Rh: Lys-Des-Arg⁹-bradiquinina 0,5 nM; B1Rr: Des-Arg⁹-bradiquinina 100 μM). De ello resulta la indicación en % de activación con respecto a la señal de Ca^{2+} después de la adición de Lys-Des-Arg⁹-bradiquinina (0,5 nM) o de Des-Arg⁹-bradiquinina (100 μM).

Después de 10 minutos de incubación se aplican Lys-Des-Arg⁹-bradiquinina (B1Rh) 0,5 nM o de Des-Arg⁹-bradiquinina (B1Rr) 100 nM y también se calcula la afluencia de Ca^{2+} .

Los antagonistas conducen a una inhibición de la afluencia de Ca^{2+} . Se calcula el % de inhibición en comparación con la inhibición máxima alcanzable. Los compuestos presentan buena eficacia en el receptor humano y en el receptor de rata.

Ejemplo	Antagonismo B1R, humano [10 µM] % inhibición	Antagonismo B1R, rata [10 µM] % inhibición	Ejemplo #	Antagonismo B1R, humano [10 µM] % inhibición	Antagonismo B1R, rata [10 µM] % inhibición
1*	104,68	108,8	17	95,53	98,94
2*	104,12	87,41	18*	95,33	109,83
3*	103,84	108,97	19*	95,03	98,89
4*	103,63	108,31	20	94,88	88,42
5	102,98	102,68	21*	93,47	107,92
6	102,21	84,88	22	92,64	21,4
7*	101,85	99,28	23	92,35	85,35
8	101,68	108,8	24*	92,25	108,89
9	101,53	85,33	25	91,03	80,59
10*	100	81,84	26	88,78	4,58
11*	99,62	105,97	27	85,41	97,59
12*	98,1	74,91	28	84,73	0
13*	97,87	112,52	29*	84,37	109,8
14*	98,97	104,22	30*	83,97	108,48
15*	98	92,47	31	83,75	94,68
16*	95,89	25,53	32	83,28	63,28

Ejemplo	Antagonismo B1R, humano [10 µM] % inhibición	Antagonismo B1R, rata [10 µM] % inhibición	Ejemplo	Antagonismo B1R, humano [10 µM] % inhibición	Antagonismo B1R, rata [10 µM] % inhibición
33*	82,71	47,89	83*	43,94	30,77
34*	79,9	39,48	84	43,73	0
35*	79,7	99	85	43,69	40,84
38	79,43	45,71	86	43,22	0
37*	78,23	102,68	87*	42,69	44,38
38	74,95	65,36	88*	42,06	7,33
39	73,21	0	89	41,34	0
40*	72,7	88,65	90	49,96	99,56
41*	72,61	16,38	91	48,78	
42	70,57	57,85	92	103,49	101,34
43*	69,88	24,16	93*	105,57	99,12
44	69,62	0	94	105,3	103,1
45*	69,07	92,41	95	108,86	100,63
46	68,25	0	96	104,91	91,35
47*	68,07	48,84	97	98,05	98,2
48*	66,59	30,49	98	104,09	101,37
49*	65,89	92,34	99	103,76	100,08
50*	65,71	50,31	100	103,71	101,89
51	65,08	87,91	101	100,27	100,47
52	65,01	92,83	102	103,94	99,95
53	64,83	0	103	105,15	100,39
54	63,8	0	104	105,3	100,57
55*	63,23	88,78	105	105,68	100,37
56	62,66	0	106	102,6	102,64
57*	62,39	0	107	102,05	102,39
58	62,23	10,18	108	102,41	102,31
59	61,48	0	109	102,62	101,69
60*	59,89	108,64	110	102,5	101,77
61*	59,7	30,54	111	91,88	101,4
62	59,58	33,97	112	102,43	101,88
63	58,57	26,41	113	98,23	97,07
64	57,92	25,48	114	102,24	102,56
65	55,41	93,17	115	102,47	58,09
66	55,38	38,64	116	74,25	100,94
67	55,03	80,49	117	100,65	100,53
68	54,11	0	118	103,54	102,07
69	53,64	82,89	119	95,94	61,85
70*	53,27	42,16	120	103,28	102,56
71*	53,19	95,22	121	70,47	52,72
72	52,58	13,25	122	12,11	13,04
73*	51,02	105,54	123	43,88	79,94
74*	50,42	102,6	124	76,28	63,16
75*	50,14	9,11	125	50,56	95,36
76*	48,94	40,3	126	46,36	81,06
77	47,95	104,71	127	102,31	93,89
78*	45,73	35,22	128	90,8	94,47
79	45,47	54,49	129	0,03	31,23
80*	45,26	22,47	130	103,2	96,3
81*	44,9	34,14	131	82,09	95,37
82	44,86	4,42	133	103,01	98,08

Antagonismo B1R, humano [10 µM] % inhibición		Antagonismo B1R, rata [10 µM] % inhibición		Antagonismo B1R, humano [10 µM] % inhibición		Antagonismo B1R, rata [10 µM] % inhibición	
Ejemplo				Ejemplo			
134	102,44	98,25		184	104,83	99	
135	102,68	98,31		185	105,43	97,93	
136	103,97	98,94		186	105,87	97,13	
137	102,25	98,75		187	100,41	101,8	
138	103,55	98,45		188	101,92	102,25	
139	99,91	98,83		189	70,72	85,37	
140	100,08	80,7		190	101,56	101,94	
141	100,51	100,7		191	-	-	
142	89,91	62,99		192*	105,69	100,29	
143*	99,91	99,3		193*	103,95	98,26	
144	100,57	98,16		194*	103,08	100,27	
145	99,4	98,84		195*	85,11	98,81	
146	97,28	99,64		196*	100,47	98,8	
147	99,95	99,96		197	103,6	100	
148	100,09	99,97		198	105,4	99,75	
149	99,41	100,05		199	104,01	100,83	
150	98,31	96,08		200	102,44	98,73	
151*	106,94	103,01		201	103,19	98,19	
152*	100,08	90,83		202	103,84	99,79	
153	81,64	40,58		203	103,19	98,78	
154	83,21	84,36		204	104,58	98,98	
155	107,43	89,64		205	49,98	99,71	
156	108,3	102,71		206	53,94	99,49	
157	98,2	99,97		207	101,93	100,16	
158	98,49	99,3		208	104,84	100,76	
159	99,17	100,6		209*	103,97	99,93	
160	98,97	99,04		210	106,17	98,03	
161	98,53	98,25		211	106,08	100,09	
162	99,53	98,51		212	106,74	100,18	
163	95,05	100,6		213*	59,72	94,53	
164	99,63	100,63		214	101,16	101,81	
165	97,13	96,78		215	99,94	100,98	
166	99,44	99,28		216*	-10,12	4,48	
167	101,53	100,88		217	-	-	
168	93,83	98,38		218*	100,43	-	
169	100,44	101,1		219	5,04	98,23	
170*	101,02	97,85		220	15,27	88,34	
171	101,89	82,78		221	38,04	89,58	
172	101,45	85,19		222	7,55	113,93	
173	100,61	100,68		223	28,23	86,37	
174	101,35	97,95		224	72,09	52,77	
175	103,24	88,31		225	104,47	84,08	
176	-24,81	36,52		226	76,38	98,87	
177	103,86	100,43		227	26,87	94,52	
178	101,6	99,82		228	88,56	99,82	
179	104,26	100,13		229	101,09	100,53	
180*	104	98,6		230	95,42	62,33	
181	105,03	98,54		231	102,03	83,34	
182	91,1	99,72		232	102,37	90,03	
183	100,16	96,92		233	101,98	86,74	

Ejemplo #	Antagonismo B1R, humano [10 µM] % inhibición	Antagonismo B1R, rata [10 µM] % inhibición	Ejemplo #	Antagonismo B1R, humano [10 µM] % inhibición	Antagonismo B1R, rata [10 µM] % inhibición
234	51,98	103,02	284	102,93	93,55
235	102,3	83,46	285	103,77	90,97
236	95,66	99,58	286	103,72	97,93
237	99,72	99,45	287	101,02	89,25
238	99,93	99,35	288	101,63	93,34
239*	94,7	99,7	289	102,62	95,5
240	78,48	97,3	290	104,09	92,91
241*	103,76	99,28	291	104,28	92,99
242	102,04	87,99	292	105,63	99,22
243*	24,76	80,63	293*	90,51	-6,98
244*	70,16	97,28	294*	105,91	100
245	69,88	80,6	295	98,67	103,18
246	56,38	72,1	296	105,65	99,28
247	70,78	96,75	297	105,76	102,53
248*	95,6	89,88	298	105,09	103,68
249*	59,22	92,36	299*	108,32	102,79
250*	98,85	90,65	300*	105,73	103,1
251*	45,81	98,51	301*	108,36	100,99
252*	101,72	97,94	302*	100,69	102,41
253	59,31	101,11	303*	108,27	100,4
254	105,09	97,8	304*	71,12	101,62
255*	104,91	100,81	305	76,41	95,47
256*	50,23	91,02	306	103,75	99,18
257*	34,31	98,94	307	105,47	98,38
258*	75,25	99,75	308	104,65	100,95
259*	66,06	99,3	309	52,02	101,11
260*	101,6	60,62	310	106,11	102,07
261*	78,92	98,67	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
264*	103,07	31,71	314*	105,16	103,91
265*	99,95	51,3	315*	105,13	100,59
266	102,48	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
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	98,06
274	103,75	98,06	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	103,66	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	100,62
282	102,79	85,95	332	105,29	100,79
283	103,46	92,9	333	107,07	100,76

Ejemplo I	Antagonismo B1R, humano [10 µM] % inhibición	Antagonismo B1R, rata [10 µM] % inhibición	Ejemplo II	Antagonismo B1R, humano [10 µM] % inhibición	Antagonismo B1R, rata [10 µM] % inhibición
334*	108,58	100,58	384	104,56	98,56
335	108,11	99,82	385	101,05	99,45
336	103,22	104,8	386	100,74	97,89
337*	103,85	104,4	387	90,98	100,58
338	92,57	92,22	388	22,88	100,68
339	77,54	41,63	389	100,51	100,48
340	104,92	100,73	390	102,87	99,78
341	104,72	102,33	391*	97,78	101,54
342*	104,5	100,29	392*	100,93	99,09
343*	79,97	100,23	393	103,77	101,49
344*	48,77	88,4	394*	31,48	99,08
345*	22,26	95,94	395*	12,63	100,41
346	95,54	100,91	396*	24,69	80,61
347	58,56	102,91	397	97,25	101,46
348	87,09	102,84	398	58,84	98
349	100,78	102,8	399	93,05	102,16
350	103,91	103,72	400	82,01	102,17
351	44,01	103,99	401*	90,84	95,62
352	103,57	103,63	402	47,09	101,25
353	102,72	102,17	403	100,88	100,41
354	62,46	102,22	404	55,06	98,55
355	83,39	101,52	405	98,59	100,41
356	43,04	103,33	406	102,98	100,21
357	79,38	104,35	407	102,44	99,02
358	101,48	102,53	408	102,22	99,79
359	98,66	102,84	409*	28,09	81,39
360	98,66	103,03	410	102,43	102,85
361*	83,42	100,74	411*	101,07	100,19
362	103,34	101,91	412*	101,44	102,89
363	80,7	101,09	413*	99,93	102,79
364*	104,89	101,44	414*	100,97	100,12
365*	55,61	99,85	415*	98,23	97,52
366*	14,76	99,03	416*	50,22	100,98
367*	20,1	102,67	417*	86,18	103,38
368*	62,08	100,94	418*	101,28	103,53
369	82,34	100,93	419*	98,98	101,17
370*	18,72	98,83	420*	100,33	92,05
371*	0,38	100,72	421*	97,3	93,38
372*	-2,76	83,81	422*	48,04	98,61
373	104,41	98,85	423*	58,71	80,13
374	80,78	101,68	424*	35,11	97,61
375	98,74	99,85	425*	-0,97	98,84
376	67,07	99,02	426*	-4,95	94,38
377*	87,21	99,58	427*	101,54	98,83
378	63,42	98,75	428*	23,84	101,75
379*	67,92	101,75	429*	14,33	99,48
380*	91,51	100,9	430*	38,56	100,57
381	77,88	100,15	431*	28,42	96,18
382	103,44	101,03	432*	94,03	100,3
383	40,17	101,54	433*	103,47	99,97

Ejemplo #	Antagonismo B1R, humano [10 µM] % inhibición	Antagonismo B1R, rata [10 µM] % inhibición	Ejemplo #	Antagonismo B1R, humano [10 µM] % inhibición	Antagonismo B1R, rata [10 µM] % inhibición
434*	103,69	101,47	484	75,57	100,57
435*	6,23	99,56	485	85,25	103,41
436*	39,2	101,6	486*	70,44	101,22
437*	38,08	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	99,98
440*	98,07	95,62	490	93,52	103,22
441*	103,98	98,38	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*	88,19	103,02
447	68,5	94,21	497	88,04	101,25
448	85,75	99,78	498	94,25	98,7
448*	90,75	99,72	499	103,35	100,58
450*	87,38	99,88	500*	41,81	93,22
451	80,68	98,23	501*	65,06	89,7
452	104,82	95,19	502*	86,74	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	100,78	506	98,27	98,91
457	102	99,65	507*	-10,08	102,4
458	102,85	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	100,84	99,1	511	86,88	102,91
462	101,3	98,25	512	93,03	102,28
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*	102,59	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*	92,08	101,17	522*	54,17	98,7
473*	94,59	99,49	523*	66,38	101,41
474	98,7	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	38,16	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	102,48	532*	98,4	107,74
483	102,72	104,43	533	105,76	107,71

Ejemplo	Antagonismo B1R, humano [10 µM] % inhibición	Antagonismo B1R, rata [10 µM] % inhibición	Ejemplo	Antagonismo B1R, humano [10 µM] % inhibición	Antagonismo B1R, rata [10 µM] % inhibición
534	104,14	107,17	559	98,91	100,17
535*	48,38	107,33	560	101,72	99,35
536*	63,12	107,33	561*	102,13	101,17
537*	12,53	98,72	562	102,48	100,03
538*	-11,78	105,77	563	101,88	100,42
539*	38,81	107,39	564	104,58	102,33
540*	7,17	100,18	565	104,82	102,52
541*	103,13	107,61	566	103,44	102,51
542*	49,24	107,2	567	104,25	102,19
543*	21,14	104,54	568	38,49	81,34
544*	11,72	106,99	569	90,04	92,89
545*	39,81	108,41	570	97,65	98,08
546*	7,44	104,05	571	103,97	100,34
547*	77,44	99,97	572	-	98,98
548	24,88	95,44	573	-	101,21
549*	75,84	99,05	574*	89,99	-
550	57,78	101,12	575*	23,44	98,83
551	52,7	101,87	576*	1,85	107,17
552	48,78	101,41	577*	17,34	107,05
553	54,09	100,52	578*	8,98	87,13
554	25,2	101,97	579*	39,4	107,07
555*	62,48	102,09	580*	39,09	88,6
556*	12,13	85,58	581*	27,54	78,31
557*	29,73	87,56			
558	-3,53	102,69			

(* = Ejemplo comparativo)

Inhibición de la formación de IL-6 mediada por el receptor de bradiquinina (B1R) en fibroblastos mediante sustancias según la invención como antagonistas de B1R

- 5 Las citoquinas proinflamatorias $TNF\alpha$ (o IL-1) conducen a una activación en diferentes tipos de células, por ejemplo fibroblastos, que provoca una intensificación de la expresión de B1R, entre otras cosas. Una estimulación subsiguiente de estas células con un agonista de B1R conduce a la formación de otras citoquinas proinflamatorias, por ejemplo IL-6. De este modo se favorece la cronificación de inflamaciones. Un tratamiento con un antagonista de B1R debería conducir a una inhibición de la formación de IL-6 inducida por agonistas de B1R. A modo de ejemplo, un antagonista de B1R identificado en el ensayo FLIPR se analizó a este respecto.

Métodos:

- 15 Se dispuso una línea celular de fibroblastos humanos IMR-90 (ATCC, CCL-186) en un medio de cultivo (mezcla de nutrientes Ham's F12, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania, con 10% FBS, suero bovino fetal, Gibco, Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania; aminoácidos no esenciales 0,1 mM, Gibco, 11140-035, piruvato de sodio 1 mM, Euro Clone, ECM0542D; 1,5 g/l de bicarbonato de sodio, Euro Clone, ECM0980D) en botellas de 80 cm² (Nunc; 178905) (relación: 1:2 a 1:6; renovación del medio cada 3-4 días) y para los experimentos se dispuso en placas de 96 pocillos (Greiner bio-one; N° 655180) a razón de 1x10⁵ células por pocillo. Las células se incubaron a lo largo de la noche a 37°C y con un 5% de CO₂.

- 20 Para la activación con $TNF\alpha$ (humano, recombinante, expresado en *E. coli*, SIGMA-ALDRICH T6674, 10 ng/ml) solo o $TNF\alpha$ combinado con los agonistas de B1R humanos Lys-Des-Arg⁹-bradiquinina (Lys-Des-Arg⁹-BK), los fibroblastos IMR-90 se incubaron a lo largo de la noche a 37°C y con un 5% de CO₂ en medio de cultivo. Las concentraciones finales de Lys-Des-Arg⁹-BK fueron 1000 nM y 10 nM, respectivamente. Algunas cargas de estimulación de IMR-90 contenían adicionalmente el antagonista de B1R del ejemplo 8 en una concentración final 10 µM. Veinticuatro horas después de la activación se tomaron 150 µl de medio de cultivo de cada una de las diferentes cargas de estimulación, que se trasladaron a una nueva placa y se congelaron.
- 25 Después de descongelar los sobrenadantes se llevó a cabo la determinación del contenido de IL-6 mediante un ELISA de IL-6 comercial.

Ensayo ELISA (realización, modificado de acuerdo con las instrucciones del fabricante):

- 30 Kit-ELISA: firma: BIOSOURCE; CytoSets (TM), art. n°: CHC 1264.

Material: microplacas de 96 pocillos: NUNC Brand Systems, art. n°: 442404A.

Realización:

Revestimiento: Aplicación de solución primaria de anticuerpos: 50 µl/pocillo.

Incubación: placa cubierta a lo largo de la noche a TA, a continuación se sacude la placa.

5 Bloqueo: aplicación de tampón de bloqueo: 300 µl/pocillo; incubación de la placa durante 2 horas a TA

Lavado: 3 veces con 300 µl de solución de lavado/pocillo.

Patrón; muestras; anticuerpos secundarios: aplicación de patrón, muestras de 50 µl/pocillo en cada caso, adición inmediata de la solución de anticuerpos secundarios: aplicación 25 µl/pocillo.

Incubación: placa cubierta durante 2 horas a TA bajo agitación.

10 Lavado: 3 veces con 300 µl de solución de lavado/pocillo.

Estreptavidina: aplicación de solución de estreptavidina: 100 µl/pocillo.

Incubación: placa cubierta durante 30 minutos a TA.

Lavado: 3 veces con 300 µl de solución de lavado/pocillo.

Sustrato: aplicación de solución de sustrato: 100 µl/pocillo.

15 Incubación: placa durante aproximadamente 20 minutos a TA en la oscuridad bajo agitación (dependiendo de la reacción cromática).

Interrupción: adición de H₂SO₄ 1,8N: 50 µl/pocillo.

Medición (en un plazo de 30 minutos):

20 ELISA-Reader: firma Mikrotek; MPP 4008

Software de evaluación: firma Mikrotek; MikroWin 3.0

Filtro de medición: 450 nm

Filtro de referencia: 620 nm

25 Los procedimientos arriba descritos se llevaron a cabo con el ejemplo de compuesto 8. La siguiente tabla muestra los resultados:

	Producción de IL-6 (pg/ml) por fibroblastos IMR-90		
	TNF α solo	TNF α + Lys-Des-Arg ⁹ -BK (1000 nM)	TNF α + Lys-Des-Arg ⁹ -BK (10 nM)
Sin antagonista	149 pg/ml	2155 pg/ml	2462 pg/ml
Ejemplo 8	136 pg/ml	483 pg/ml	119 pg/ml

Los fibroblastos IMR-90 estimulados solo con TNF α o Lys-Des-Arg⁹-BK únicamente producen pequeñas cantidades de IL-6 (149 pg/ml o 34 pg/ml). La estimulación con TNF α en combinación con Lys-Des-Arg⁹-BK conduce a un aumento de la síntesis de IL-6 en un factor de aproximadamente 10 a 20. Los antagonistas de B1R del ejemplo 8 inhiben esta activación de la formación de IL-6 en función de la dosis. El efecto de las dosis relativamente bajas del agonista Lys-Des-Arg⁹-BK (10 nM) se elimina prácticamente por completo, mientras que una dosis relativamente alta de Lys-Des-Arg⁹-BK (1000 nM) todavía se inhibe parcialmente. El efecto inhibitor del ejemplo 8 es específico para el B1R, ya que no perjudica al efecto activador del TNF α solo.

30

35 Test de formalina en ratones:

El test de formalina (Dubuisson, D. y Dennis, S. G., 1977, Pain, 4, 161 - 174) constituye un modelo del dolor agudo y el dolor crónico. Mediante una única inyección de formalina en la parte dorsal de una pata trasera de animales de ensayo con libertad de movimiento se induce en éstos una reacción nociceptiva bifásica que se registra mediante la observación de tres patrones de comportamiento distinguibles claramente entre sí. La reacción tiene dos fases: fase 1 = reacción inmediata (duración hasta 10 minutos; agitación de la pata, lametones), fase 2 = reacción tardía (después de una fase de tranquilidad; igualmente agitación de la pata, lametones; duración hasta 60 minutos). La 1ª fase refleja una estimulación directa de los nociceptores periféricos con una alta entrada nociceptiva espinal (fase de dolor agudo); la 2ª fase refleja una hipersensibilización espinal y periférica (fase de dolor crónico). En los análisis aquí presentados se ha evaluado el componente de dolor crónico (fase 2).

40

45

Test de formalina en ratones:

La formalina se administra en un volumen de 20 µl y una concentración de un 1% vía subcutánea en la parte dorsal de la pata trasera derecha de cada animal. Los cambios de comportamiento específicos, como el levantamiento y la sacudida de la pata o los lametones en la misma (puntuación 3, Dubuisson y Dennis, 1977), se observan y registran durante un intervalo de tiempo de 21 a 24 minutos después de la inyección de formalina. El comportamiento de los animales después de la administración de la sustancia (n = 10 por dosificación de sustancia) se comparó con el comportamiento de un grupo de control al que se le administró vehículo (n = 10).

50

- 5 Sobre la base de la cuantificación del comportamiento de dolor se determinó el efecto de la sustancia en el ensayo de formalina como la variación porcentual con respecto al control. Los cálculos de la ED₅₀ (ED₅₀ = dosis efectiva media) se llevaron a cabo mediante análisis de regresión de acuerdo con el método de Litchfield y Wilcoxon (Litchfield, J. T., Wilcoxon, J. J., 1949, J. Pharmacol. Exp. Ther. 96, 99 - 113). El momento de la administración de los compuestos según la invención antes de la inyección de formalina se eligió en función del tipo de administración de los mismos (administración intravenosa: 5 minutos).

La siguiente tabla muestra los valores ED₅₀ de algunos ejemplos:

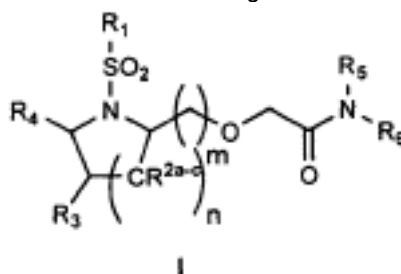
Ejemplo	Tipo de administración	Valor ED ₅₀ [mg/kg]
8	intravenosa	12,8
97	intravenosa	13,3
98	intravenosa	13,6
193 ejemplo comparativo	intravenosa	2,59

Solución parenteral de un derivado de sulfonamida sustituido según la invención

- 10 38 g de uno de los derivados de sulfonamida sustituidos según la invención, en este caso ejemplo 1, se disuelven en 1 l de agua para inyección a temperatura ambiente y a continuación la solución se ajusta a condiciones isotónicas mediante adición de glucosa anhidra para inyección.

REIVINDICACIONES

1. Derivados de sulfonamida sustituidos de fórmula general I



donde

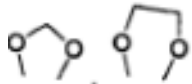
- 5 n representa 0, 1, 2 o 3;
 m representa 1 o 2;
 R¹ representa arilo o heteroarilo, sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido;

10 R^{2a-c}, R³ y R⁴ representan H o, junto con un grupo R^{2a-c}, R³ o R⁴ adyacente, forman un anillo de cinco o seis miembros, que puede ser saturado o insaturado y puede estar sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido y que puede incluir heteroátomos del grupo N u O;

15 R⁵ y R⁶ forman juntos un anillo de 4-8 miembros, que puede ser saturado o insaturado pero no aromático, sustituido o condensado con un grupo básico, y que puede estar sustituido con otro grupo básico o con grupos seleccionados de entre alquilo(C₁₋₆), alquilo(C₁₋₃), cicloalquilo(C₃₋₈), =O, aralquilo o arilo; o R⁵ y R⁶ forman juntos un anillo de 4-8 miembros que contiene otro heteroátomo del grupo N u O y que puede estar sustituido con un grupo básico o no básico;

donde

los grupos arilo o heteroarilo sustituidos están sustituidos con F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₆), NH-alquilo(C₁₋₆)-OH, N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(alquilo(C₁₋₆))₂, NO₂, SH, S-alquilo(C₁₋₆), OH, O-alquilo(C₁₋₆), O-alquilo(C₁₋₆)-OH, C(=O)alquilo(C₁₋₆), CO₂H, CH₂SO₂-fenilo, CO₂-alquilo(C₁₋₆), OCF₃, CF₃,

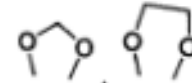


20 alquilo(C₁₋₆), fenoxi, fenilo, piridilo, tienilo o furilo;

los grupos cicloalquilo o alquilo sustituidos están sustituidos con F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-alquilo(C₁₋₆), NH-alquilo(C₁₋₆)-OH, alquilo(C₁₋₆), N(alquilo(C₁₋₆))₂, N(alquilo(C₁₋₆))₂, NO₂, SH, S-alquilo(C₁₋₆), S-bencilo, O-alquilo(C₁₋₆), OH, O-alquilo(C₁₋₆)-OH, =O, O-bencilo, C(=O)alquilo(C₁₋₆), CO₂H, CO₂-alquilo(C₁₋₆) o bencilo;

25 los grupos básicos son piperidina, pirrolidina, azepan, azetidina, azocan, piridina, imidazolidina, 1,2,4-triazol, diazepan, pirimidina, imidazolina, piperazina, N(alquilo(C₁₋₆))₂, NH-alquilo(C₁₋₆), un grupo arilo sustituido con N(alquilo(C₁₋₆))₂; pudiendo todos estos grupos estar unidos a la estructura de fórmula general I a través de un grupo alquilo(C₁₋₃), pudiendo estar la cadena alquilo(C₁₋₃) sustituida en caso dado con =O y pudiendo estar sustituidos a su vez los demás grupos con alquilo(C₁₋₆); alquilo(C₁₋₆)N(alquilo(C₁₋₆))₂ o alquilo(C₁₋₆)NH(alquilo(C₁₋₆)),

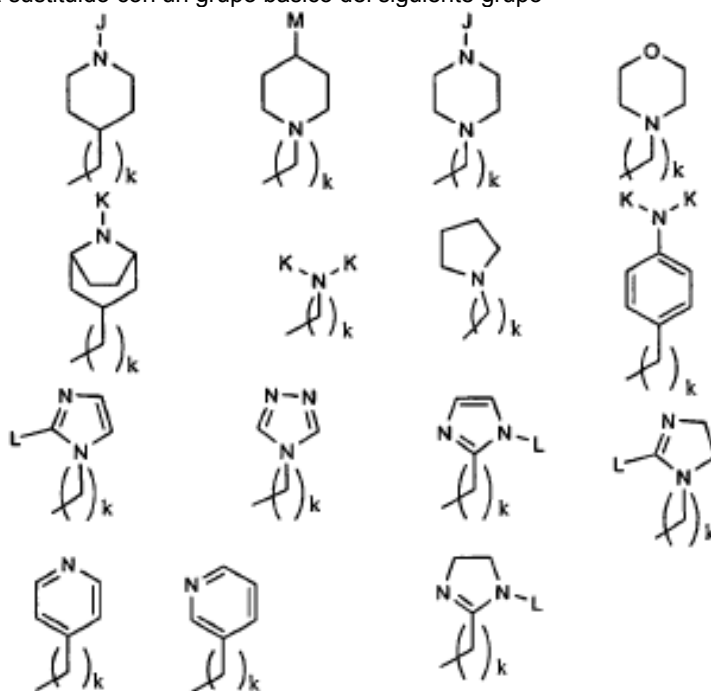
30 y los grupos no básicos son arilo, heteroarilo, cicloalquilo(C₃₋₈), en cada caso no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, S-alquilo(C₁₋₆), OH, O-alquilo(C₁₋₆), O-alquilo(C₁₋₆)-OH, C(=O)alquilo(C₁₋₆), CO₂H, CH₂SO₂-fenilo, CO₂-alquilo(C₁₋₆), OCF₃, CF₃,



35 alquilo(C₁₋₆); los cuales pueden estar unidos a la estructura de fórmula general I a través de una cadena alquilo(C₁₋₃), pudiendo estar sustituida la cadena alquilo con =O; alquilo(C₁₋₆), en caso dado sustituido con metoxi o alquilo(C₁₋₃);

en forma de racematos; en forma de enantiómeros, diastereoisómeros, de mezcla de enantiómeros o diastereoisómeros o de un enantiómero o diastereoisómero individual; en forma de bases y/o sales de ácidos fisiológicamente compatibles.

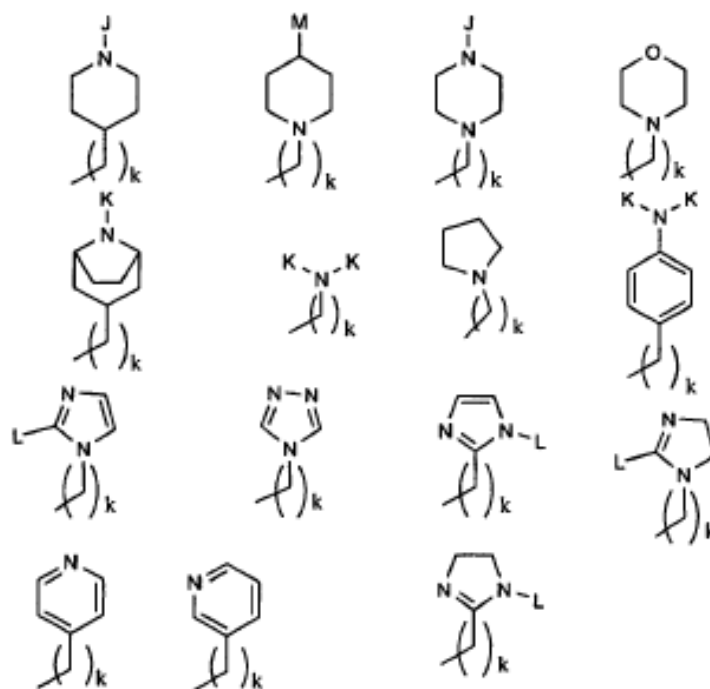
2. Derivados de sulfonamida sustituidos según la reivindicación 1, caracterizados porque R¹ representa fenilo no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con alquilo(C₁₋₃), alquilo(C₁₋₆), Cl, F, I, CF₃, OCF₃, OH, SH, arilo o heteroarilo, en cada caso sustituido de forma simple o múltiple o no sustituido.
- 5 3. Derivados de sulfonamida sustituidos según la reivindicación 2, caracterizados porque R¹ representa fenilo sustituido con metilo, metoxi, Cl y/o F.
4. Derivados de sulfonamida sustituidos según la reivindicación 1, caracterizados porque R^{2a-c}, R³ y R⁴ representan H.
- 10 5. Derivados de sulfonamida sustituidos según la reivindicación 1, caracterizados porque R⁵ y R⁶ forman juntos un anillo de 4-8 miembros que puede ser saturado o insaturado pero no ser aromático, y que está sustituido con un grupo básico del siguiente grupo



donde

- 15 k representa 0, 1 o 2;
 L representa H o alquilo(C₁₋₆);
 K representa alquilo(C₁₋₆);
 M representa alquilo(C₁₋₆) o N(CH₃)₂;
 J representa 2-, 3- o 4-piridilo, fenilo, piperidilo o alquilo(C₁₋₆).

6. Derivados de sulfonamida sustituidos según la reivindicación 5, caracterizados porque el grupo
- 20 R⁵ representa piperidina, pirrolidina o azepan, sustituidos con piperidina, pirrolidina, azepan, piperazina o diazepan en caso dado unidos a través de un alquilo(C₁₋₃), no sustituidos o sustituidos de forma simple con metilo o etilo, con la condición de que el enlace tenga lugar entre dos átomos de C o un átomo de C y un átomo de N, pero no entre dos átomos de N.
- 25 7. Derivados de sulfonamida sustituidos según la reivindicación 1, caracterizados porque R⁵ y R⁶ forman juntos un anillo de 4-8 miembros que contiene al menos otro heteroátomo del grupo N u O que puede estar sustituido con un grupo básico del siguiente grupo



donde

k representa 0, 1 o 2;

L representa H o alquilo(C₁₋₆);

5

K representa alquilo(C₁₋₆);

M representa alquilo(C₁₋₆) o N(CH₃)₂;

J representa 2-, 3- o 4-piridilo, fenilo, piperidilo o alquilo(C₁₋₆)

10

o un grupo no básico del grupo formado por arilo, heteroarilo, cicloalquilo(C₃₋₈), en cada caso no sustituido o sustituido de forma simple o múltiple con F, Cl, Br, I, CF₃, OCH₃, alquilo(C₁₋₆); que pueden estar unidos a la estructura de la fórmula general I a través de una cadena alquilo(C₁₋₃), pudiendo estar sustituida la cadena alquilo con =O; alquilo(C₁₋₆) o alquilo(C₁₋₃).


8. Derivados de sulfonamida sustituidos según la reivindicación 7, caracterizados porque el grupo



representa piperazina o diazepam, sustituidos con

15

- fenilo en caso dado unido a través de un alquilo(C₁₋₃), no sustituido o sustituido de forma simple o

múltiple con , metilo, metoxi, F, Cl, Br, CF₃ o CN; (CH₂)₂OCH₃;

- ciclohexilo o ciclopentilo en caso dado unido a través de un alquilo(C₁₋₃);

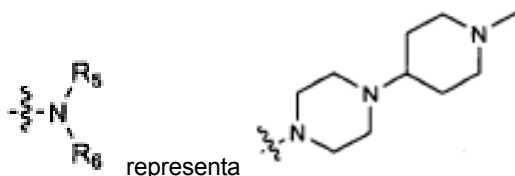
- pirrolidina, piperazina, piperidina, no sustituidas o sustituidas de forma simple con metilo o etilo, en cada caso unido a través de un grupo alquilo(C₁₋₃); o

20

- pirrolidina, piperazina, piperidina, no sustituidas o sustituidas de forma simple con metilo o etilo, con la condición de que el enlace tenga lugar entre dos átomos de C o un átomo de C y un átomo de N, pero no entre dos átomos de N; o

- (CH₂)_aN(CH₃)₂ con a = 2, 3.

9. Derivados de sulfonamida sustituidos según la reivindicación 6, caracterizados porque el grupo



10. Derivados de sulfonamida sustituidos según la reivindicación 1, seleccionados de entre el siguiente grupo
- 5 **5** 1-[4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il]-2-[2-(2,4,6-trimetil-fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-ilmetoxi]etanona
- 6** 1-(4-bencil-[1,4]diazepan-1-il)-2-[1-(naftil-1-sulfonil)piperidin-2-ilmetoxi]-etanona
- 8** 2-[1-(4-metoxi-2,6-dimetil-fenilsulfonil)piperidin-2-ilmetoxi]-1-[4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il]etanona
- 10 **9** 1-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-((2-(2,4-diclorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoxi)etanona
- 17** 2-((2-(2,4-diclorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)etanona
- 19** 2-((1-(mesitilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)etanona
- 20** 2-((1-(3,4-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)piperidin-1-il)etanona
- 15 **22** 1-[4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il]-2-[1-(3-trifluorometil-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]etanona
- 23** 2-((1-(naftalen-1-il)sulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)etanona
- 25** 1-[4-(3-dimetilamino-propil)piperazin-1-il]-2-[2-(2,4,6-trimetil-fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-ilmetoxi]etanona
- 26** 2-[1-(3,4-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-ilmetoxi]-1-(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)etanona
- 20 **27** 1-(2-piperidin-1-ilmetilpirrolidin-1-il)-2-[1-(2,4,6-trimetil-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]etanona
- 28** 2-[1-(3,4-dicloro-fenilsulfonil)piperidin-2-ilmetoxi]-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-piperidin-1-il]etanona
- 31** 1-(4-bencil-[1,4]diazepan-1-il)-2-[1-(2,4,6-trimetil-fenilsulfonil)piperidin-2-ilmetoxi]etanona
- 32** 2-[1-(3,4-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-ilmetoxi]-1-[4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il]etanona
- 36** 2-((1-(3,4-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)piperidin-1-il)etanona
- 25 **38** 2-((2-(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)etanona
- 39** 1-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-il)-2-[1-(3,4-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]etanona
- 42** 2-((1-(3,4-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)piperazin-1-il)etanona
- 44** 1-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilpiperazin-1-il)-2-[1-(3,4-diclorofenilsulfonil)-pirrolidin-2-ilmetoxi]etanona
- 30 **46** 2-[1-(3,4-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-ilmetoxi]-1-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]etanona
- 51** 2-[2-(2,4-diclorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-ilmetoxi]-1-(2-piperidin-1-ilmetilpirrolidin-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-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-ilmetoxi]-1-[4-(3-metoxifenil)-piperazin-1-il]etanona
- 35 **54** 1-(4-ciclohexilmetil-piperazin-1-il)-2-[1-(3,4-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-ilmetoxi]etanona
- 56** 2-[1-(3,4-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-ilmetoxi]-1-(4-fenilpiperazin-1-il)etanona
- 58** 1-[4-(3-dimetilaminopropil)piperazin-1-il]-2-[1-(3-trifluorometil-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]etanona
- 59** 2-[1-(3,4-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-ilmetoxi]-1-[4-(4-fluorofenil)-piperazin-1-il]etanona
- 40 **62** 2-[1-(3,4-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-ilmetoxi]-1-[4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il]etanona
- 63** 1-[2-(4-dimetilaminofenil)azepan-1-il]-2-[1-(naftil-1-sulfonil)piperidin-2-ilmetoxi]etanona
- 64** 2-[1-(naftil-1-sulfonil)piperidin-2-ilmetoxi]-1-(2-piperidin-1-ilmetilpirrolidin-1-il)etanona
- 65** 2-((2-(2,4-diclorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-morfolinipiperidin-1-il)etanona
- 45 **66** 1-(3-dimetilaminopirrolidin-1-il)-2-[1-(naftil-1-sulfonil)piperidin-2-ilmetoxi]-etanona
- 67** 1-(4-bencil-[1,4]diazepan-1-il)-2-[2-(2,4,6-trimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-ilmetoxi]etanona
- 68** 1-(4-ciclohexilmetil-piperazin-1-il)-2-[1-(3,4-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-ilmetoxi]etanona
- 69** 2-((2-(4-metoxifenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)piperidin-1-il)etanona
- 50 **72** 2-((1-(3,4-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)-piperazin-1-il)etanona
- 77** 1-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-2-[1-(2,4,6-trimetilfenilsulfonil)piperidin-2-ilmetoxi]etanona
- 79** 1-(4-bencil-[1,4]diazepan-1-il)-2-[2-(2,4-diclorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-ilmetoxi]etanona
- 55 **82** 2-[2-(3,4-diclorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-ilmetoxi]-1-(2-piperidin-1-ilmetilpirrolidin-1-il)etanona
- 84** 2-[1-(3,4-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-ilmetoxi]-1-[4-(4-metoxifenil)-piperazin-1-il]etanona
- 85** 2-[1-(3,4-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-ilmetoxi]-1-[4-(3-dimetilaminopropil)-piperazin-1-il]etanona

	86	2-[1-(3,4-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-ilmetoxi]-1-[4-(2-fluorofenil)-piperazin-1-il]etanona
	88	2-[1-(3,4-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-ilmetoxi]-1-[4-(3-dimetilaminopropil)-piperazin-1-il]etanona
	89	2-[1-(3,4-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-ilmetoxi]-1-(4-fenilpiperazin-1-il)- etanona
	90	2-(2-(1-(4-metoxifenilsulfonil)piperidin-2-il)etoxi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)piperidin-1-il)etanona
5	91	2-(2-(1-(4-metoxifenilsulfonil)piperidin-2-il)etoxi)-1-(4-fenetilpiperazin-1-il)etanona
	92	clorhidrato de 3-((4-(2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetil)piperazin-1-il)metil)benzonitrilo
	93	clorhidrato de 3-((4-(2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)acetil)piperazin-1-il)metil)benzonitrilo
10	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
	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
15	97	diclorhidrato de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
	98	1-(4-(dihidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2(6H,7H,8H,9H,9aH)-il)piperidin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
20	99	diclorhidrato de 1-(4-(dihidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-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
	101	4-(2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetil)-piperazin-1-carboxilato de terc-butilo
25	102	clorhidrato de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(piperazin-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
	104	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)etanona
30	105	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metilciclohexil)piperazin-1-il)etanona
	106	diclorhidrato de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-((1-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)etanona
35	107	2-((1-(mesitilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
	108	2-((1-(2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
	109	2-((1-(2-cloro-6-metilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
	110	1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((1-(naftalen-1-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
40	111	1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((1-(naftalen-2-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
	112	clorhidrato de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metilpiperazin-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)piperazin-1-il)etanona
45	114	diclorhidrato de 2-((1-(4-cloro-2,5-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
	115	2-((1-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
	117	1-(4-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
50	118	1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
	119	1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-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)piperazin-1-il)etanona
55	121	2-((1-(3-bromofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
	122	2-((1-(3-bromofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(piridin-4-il)piperazin-1-il)etanona
	123	2-((1-(4-bromofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
	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
60	126	2-((1-(4-bromofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(piridin-4-il)piperazin-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)piperazin-1-il)etanona
	128	2-((1-(5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
65	129	2-((1-(6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona

	130	1-(4-fluor-1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
	131	1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((1-(3-(o-toliloxi)fenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
	133	(S)-2-((2-(2,4-diclorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
5	134	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-(trifluorometil)ciclohexil)piperazin-1-il)etanona
	135	(S)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)azetidín-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
10	136	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-morfolin-2-(piridin-3-il)etilamino)piperidin-1-il)etanona
	137	2-((1-(benzo[b]tiofen-3-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
	138	2-((1-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
15	139	diclorhidrato de 2-((1-(2-clorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
	140	diclorhidrato de (R)-2-((1-(4-metoxi-2,3,6-trimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
	141	diclorhidrato de 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
20	142	(S)-2-((2-(4-metoxifenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
	144	1-(4-(5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)piperidin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
25	145	1-(4-(5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)piperidin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
	146	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona
	147	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(piridin-4-il)piperazin-1-il)etanona
30	148	2-((1-(4-bromo-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
	149	2-((1-(4-bromo-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)piperidin-1-il)etanona
	150	2-((1-(4-bromo-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(piridin-4-il)piperazin-1-il)etanona
35	151	diclorhidrato de 2-((1-(5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofen-2-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
	152	diclorhidrato de (R)-2-((1-(2-cloro-6-metilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
	153	2-((1-(2,5-bis(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
40	154	2-((1-(7-clorobenzo[c][1,2,5]oxadiazol-4-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
	155	diclorhidrato de 2-((1-(4-metilnaftalen-1-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
45	156	diclorhidrato de 1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((1-(2,4,5-triclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
	157	diclorhidrato de 2-((1-(2-metilnaftalen-1-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
	158	diclorhidrato de 2-((1-(5-(dimetilamino)naftalen-1-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
50	159	diclorhidrato de 1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((1-(o-tolilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
	160	diclorhidrato de 2-((1-(4-bromo-2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
55	161	clorhidrato de (S)-2-((1-(2-cloro-6-metilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)piperidin-1-il)etanona
	162	diclorhidrato de (S)-2-((1-(2-cloro-6-metilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
	163	diclorhidrato de (S)-2-((1-(2-cloro-6-metilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-((1-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)etanona
60	164	2-(2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)etoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
	165	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(piridin-3-iloxi)piperidin-1-il)etanona
	166	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(quinoxalin-6-ilmetil)piperazin-1-il)etanona
65	167	(S)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona

- 168 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-(pirrolidin-1-il)quinazolin-7-il)piperazin-1-il)etanona
- 169 diclorhidrato de 2-((1-(4-fluor-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 5 170 diclorhidrato de 2-((1-(2,5-diclorotiofen-3-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 171 2-((1-(benzo[b]tiofen-2-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 172 2-((1-(2,5-dimetiltiofen-3-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 10 173 diclorhidrato de 2-((1-(2,3-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 174 diclorhidrato de 2-((1-(4-metoxinaftalen-1-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 175 diclorhidrato de 1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 15 176 diclorhidrato de 2-((1-(isoquinolin-5-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 177 diclorhidrato de (R)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 20 178 diclorhidrato de 1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((2-(naftalen-2-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoxi)etanona
- 179 diclorhidrato de 1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((1-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 25 181 (S)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-((1-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)etanona
- 182 (S)-2-((2-(4-metoxifenilsulfonil)-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-(2-(pirrolidin-1-il)etil)piperidin-1-il)etanona
- 30 184 (S)-2-((2-(2,4-diclorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-((1-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)etanona
- 185 (S)-2-((2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-((1-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)etanona
- 35 186 clorhidrato de (S)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(piridin-4-il)metil)piperidin-1-il)etanona
- 187 (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
- 188 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-((piridin-4-il)metil)piperidin-1-il)etanona
- 40 189 diclorhidrato de (S)-2-((2-(4-metoxifenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-((1-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)etanona
- 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)etanona
- 45 191 diclorhidrato de 2-((1-(2-cloronaftalen-1-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 197 1-(4-((5-cloro-2-fenil-1H-imidazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 198 1-(4-((1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 50 199 1-(4-((2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)metil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 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)etanona
- 201 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(piridin-4-il)piperidin-1-il)etanona
- 55 202 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 203 1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((1-(naftalen-2-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il)metoxi)etanona
- 60 204 2-((1-(4-metoxifenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 206 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H)-il)etanona
- 207 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(2-(piridin-3-il)morfolin)etanona
- 208 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(3-(piridin-3-il)metil)pirrolidin-1-il)etanona
- 65 210 2-((1-(6-metoxinaftalen-2-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona

211	1-(4-(3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)piperidin-1-il)-2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)etanona
212	2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(2-(1-metilpiperidin-4-il)etil)piperazin-1-il)etanona
5	214 1-(4-((2-((4-fluorofenil)(metil)amino)pirimidin-5-il)metil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)etanona
215	2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etanona
217	2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(piridin-3-il)piperidin-1-il)etanona
10	219 2-((1-(4-metoxifenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(3-metilbencil)-piperazin-1-il)etanona
220	2-((1-(4-metoxifenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(4-feniltiazol-2-il)piperazin-1-il)etanona
221	2-(2-(1-(4-metoxifenilsulfonil)piperidin-2-il)etoksi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)-piperazin-1-il)etanona
222	2-((1-(mesitilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(5-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-1-il)etanona
223	1-(2-((4,6-dimetilpiridin-2-il)metil)piperidin-1-il)-2-((2-(mesitilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoksi)etanona
15	224 1-(2-(5-bromopiridin-3-il)piperidin-1-il)-2-((1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoksi)etanona
225	1-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-((1-(mesitilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)etanona
226	2-((1-(mesitilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(2-(piridin-2-il)metil)pirrolidin-1-il)etanona
20	227 2-((1-(mesitilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(2-(6-metoxipiridin-3-il)piperidin-1-il)etanona
228	1-(2-((5-etilpiridin-2-il)metil)piperidin-1-il)-2-((1-(mesitilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)etanona
229	2-((1-(mesitilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(2-(3-metilpiridin-2-il)metil)-piperidin-1-il)etanona
230	1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)-2-((1-(naften-1-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)etanona
231	2-((1-(mesitilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)etanona
25	232 2-((1-(mesitilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-((1-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)etanona
233	2-((2-(2,4-diclorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoksi)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)etanona
234	1-(4-(4-benciltiazol-2-il)piperazin-1-il)-2-((1-(mesitilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)etanona
235	1-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-((1-(naften-1-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)etanona
30	236 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(3-(piridin-2-il)pirrolidin-1-il)etanona
237	2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(3-(piridin-3-il)pirrolidin-1-il)etanona
238	2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(3-(piridin-4-il)pirrolidin-1-il)etanona
240	1-(2-((4,6-dimetilpiridin-2-il)metil)pirrolidin-1-il)-2-((1-(naften-1-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)etanona
242	2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-metilpiperazin-1-il)etanona
35	245 1-(4-(2-etoxietil)piperazin-1-il)-2-((2-(mesitilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-il)metoksi)etanona
246	2-((2-(mesitilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoksi)-1-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)etanona
247	2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(2-(piridin-2-il)pirrolidin-1-il)etanona
253	1-(4-(3,5-dimetoxifenil)piperazin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoksi)etanona
40	254 1-(4-(2-(diisopropilamino)etil)piperazin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoksi)etanona
266	2-((1-(3,4-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(2-(piperidin-1-il)metil)morfolin)etanona
267	2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoksi)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)etanona
45	268 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoksi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)piperidin-1-il)etanona
269	1-(4-(2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)etil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoksi)etanona
271	2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoksi)-1-(2-(piridin-2-il)pirrolidin-1-il)etanona
50	272 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoksi)-1-(3-(piridin-3-il)pirrolidin-1-il)etanona
273	2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoksi)-1-(3-(piridin-4-il)pirrolidin-1-il)etanona
274	2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoksi)-1-(4-(piridin-4-il)piperazin-1-il)etanona
275	2-((2-(4-metoksi-2,3,6-trimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoksi)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)etanona
55	276 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
277	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
278	2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)etanona
60	279 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)piperidin-1-il)etanona
280	2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)etil)piperazin-1-il)etanona
281	2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(2-(diisopropilamino)etil)piperazin-1-il)etanona
282	2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(3-(piridin-4-il)pirrolidin-1-il)etanona
65	283 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(piridin-4-il)piperazin-1-il)etanona
284	2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(2-((6-metilpiridin-2-il)metil)piperidin-1-il)etanona

	285	2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)etanona
	286	2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)piperidin-1-il)etanona
	287	2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)etil)piperazin-1-il)etanona
5	288	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il)etanona
	289	1-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
	290	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il)etanona
	291	1-(4-isopropilpiperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
	292	2-((2-(mesitilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)etanona
10	295	1-(4-etilpiperazin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
	296	1-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
	297	1-(4-morfolinipiperidin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
	298	1-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
15	305	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)etanona
	306	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il)etanona
	307	1-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
	308	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il)etanona
	309	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)etanona
20	310	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-fenetilpiperazin-1-il)etanona
	311	1-(4-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
	312	2-(4-(2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)acetil)-piperazin-1-il)nicotinonitrilo
	316	2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)etanona
25	317	2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(3-metoxifenil)-piperazin-1-il)etanona
	318	2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-fluorofenil)-piperazin-1-il)etanona
	319	2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metoxifenil)-piperazin-1-il)etanona
	320	2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-fenetilpiperazin-1-il)etanona
	321	1-(4-(5-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
30	324	2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(3-metoxifenil)-piperazin-1-il)etanona
	325	2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metoxifenil)-piperazin-1-il)etanona
	326	2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-fenetilpiperazin-1-il)etanona
	328	1-(4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
	329	1-(4-fenetilpiperazin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
35	330	1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)-pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
	331	1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)piperidin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)-pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
	332	1-(4-(2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)etil)piperazin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
	333	1-(4-(2-(diisopropilamino)etil)piperazin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)-pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
40	335	1-(4-(piridin-4-il)piperazin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
	336	1-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
	337	1-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
	340	1-(4-(3,5-dimetoxifenil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
45	341	1-(4-(2-(diisopropilamino)etil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
	346	1-(4-(3-clorofenil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
	347	1-(4-(3,4-dimetilfenil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
50	348	1-(4-(3,4-diclorofenil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
	349	1-(4-(3,4-diclorobencil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
55	350	1-(4-(4-bromobencil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
	351	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2,4,6-trimetilbencil)piperazin-1-il)etanona
	352	1-(4-(4-clorobencil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
60	353	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metilbencil)piperazin-1-il)etanona
	354	1-(4-(3-clorofenil)piperazin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
	355	2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(3,4-dimetilfenil)-piperazin-1-il)etanona
	356	1-(4-(3,4-diclorofenil)piperazin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
	357	1-(4-(3,4-diclorobencil)piperazin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
65	358	1-(4-(4-bromobencil)piperazin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
	359	1-(4-(4-clorobencil)piperazin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona

	360	2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metilbencil)-piperazin-1-il)etanona
	362	1-(4-bencil-1,4-diazepan-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
	363	1-((R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
5	369	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)etanona
	373	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-fenetilpiperazin-1-il)etanona
	374	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-((S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il)etanona
	375	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)etanona
10	376	1-(4-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
	378	1-(4-(3,4-diclorofenil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
	381	1-(4-(3,4-diclorobencil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
15	382	1-(4-(4-bromobencil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
	383	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2,4,6-trimetilbencil)piperazin-1-il)etanona
20	384	1-(4-(4-clorobencil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
	385	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metilbencil)piperazin-1-il)etanona
	386	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metoxibencil)piperazin-1-il)etanona
	387	1-(4-(2-fluorobencil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
25	388	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-metil-2-fenilpiperazin-1-il)etanona
	389	1-(3-(piridin-3-il)pirrolidin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
	390	1-(3-(piridin-4-il)pirrolidin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
	393	1-(4-metilpiperazin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
30	397	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
	398	1-(2-(4-(dimetilamino)fenil)pirrolidin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
	399	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(2-(piperidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il)etanona
35	400	1-(2-(4-(dimetilamino)fenil)azepan-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
	402	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-feniltiazol-2-il)piperazin-1-il)etanona
40	403	2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(3,4-dimetilfenil)-piperazin-1-il)etanona
	404	1-(4-(3,4-diclorofenil)piperazin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
	405	1-(4-(3,4-diclorobencil)piperazin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
	406	1-(4-(4-bromobencil)piperazin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
	407	1-(4-(4-clorobencil)piperazin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
45	408	2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metilbencil)-piperazin-1-il)etanona
	410	3-(4-(2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetil)-piperazin-1-il)propanonitrilo
	442	2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il)etanona
	443	2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)etanona
	444	1-(4-(2-fluorobencil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
50	445	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-metil-2-fenilpiperazin-1-il)etanona
	447	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(2-(piridin-2-ilmetil)pirrolidin-1-il)etanona
	448	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(2-((6-metilpiridin-2-il)metil)pirrolidin-1-il)etanona
55	449	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(2-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)etanona
	451	2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metoxibencil)-piperazin-1-il)etanona
	452	2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)etanona
	453	2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(2-(piridin-4-ilmetil)piperidin-1-il)etanona
	454	2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-fluorobencil)-piperazin-1-il)etanona
60	455	2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-metil-2-fenilpiperazin-1-il)etanona
	456	2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(2-(piridin-2-ilmetil)pirrolidin-1-il)etanona
	457	2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(2-((4,6-dimetilpiridin-2-il)metil)pirrolidin-1-il)etanona
	458	2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(2-((6-metilpiridin-2-il)metil)pirrolidin-1-il)etanona
65	460	1-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
	461	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-fenilpiperazin-1-il)etanona

	462	1-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
	465	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)etanona
5	467	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)etanona
	468	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperazin-1-il)etanona
	469	1-(4-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
10	474	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(5-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-1-il)etanona
	475	1-(2-(4-(dimetilamino)fenil)azepan-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
15	476	1-((R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
	478	1-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-((1-(2,5-diclorotiofen-3-ilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
	479	2-((1-(4-metoxi-2,3,6-trimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisochinolin-3-il)metoxi)-1-(4-fenilpiperazin-1-il)etanona
20	480	1-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
	481	2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)etanona
	483	2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)etanona
	484	2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperazin-1-il)etanona
25	485	1-(4-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperazin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
	487	2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(5-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-1-il)etanona
	490	1-(2-((5-etilpiridin-2-il)metil)pirrolidin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
30	491	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)etanona
	492	1-(4-(ciclohexilmetil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
	497	2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(2-(piridin-3-il)pirrolidin-1-il)etanona
	498	2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-metoxifenil)-piperazin-1-il)etanona
35	499	1-(4-(ciclohexilmetil)piperazin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
	503	1-(4-(3,5-dimetoxifenil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
	506	3-(4-(2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetil)piperazin-1-il)propanonitrilo
40	509	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)etanona
	511	1-(4-(3-clorofenil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
	512	1-(4-(3,4-dimetilfenil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
45	513	2-(4-(2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetil)piperazin-1-il)nicotinonitrilo
	514	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperazin-1-il)etanona
	516	1-(4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
	524	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)etanona
50	526	1-(4-(benzo[d]tiazol-2-il)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
	528	2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(2-(4-(dimetilamino)fenil)pirrolidin-1-il)etanona
	529	1-(4-bencil-1,4-diazepan-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
55	531	2-(4-(2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)acetil)-1,4-diazepan-1-il)nicotinonitrilo
	533	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)piperidin-1-il)etanona
	534	2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(2-(2-morfolinetil)piperidin-1-il)etanona
	547	2-((1-(4-metoxifenilsulfonil)indolin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)piperidin-1-il)etanona
60	548	1-(4-(2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)etil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxifenilsulfonil)indolin-2-il)metoxi)etanona
	550	2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-(trifluorometil)-fenil)piperazin-1-il)etanona
	551	2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(3,5-dicloropiridin-2-il)piperazin-1-il)etanona
	552	2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-idroxietil)-piperazin-1-il)etanona
65	553	1-(4-(benzo[d]tiazol-2-il)piperazin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona

- 554 1-(4-(6-clorobenzo[d]tiazol-2-il)piperazin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 558 2-((1-(4-metoxifenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-fenoxietil)piperazin-1-il)etanona
- 559 1-(4-(2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)etil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 560 1-(4-(3-(dimetilamino)propil)piperazin-1-il)-2-((2-(4-metoxi-2,3,6-trimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoxi)etanona
- 562 2-((2-(4-metoxi-2,3,6-trimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 563 2-((2-(4-metoxi-2,3,6-trimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)etanona
- 564 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(3-(dimetilamino)-propil)piperazin-1-il)etanona
- 565 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 566 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(3-(dimetilamino)-propil)piperazin-1-il)etanona
- 567 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 568 1-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-((1-(4-cloro-2,5-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 569 2-((1-(2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(3-(dimetilamino)propil)piperazin-1-il)etanona
- 570 2-((1-(2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 571 1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((1-(2-(trifluorometil)fenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 572 2-((1-(benzo[b]tiofen-3-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)etanona
- 573 2-((1-(benzo[b]tiofen-3-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)etanona

en forma de racematos; en forma de enantiómeros, diastereoisómeros, mezclas de enantiómeros o diastereoisómeros o de un enantiómero o diastereoisómero individual; en forma de bases y/o sales de ácidos fisiológicamente compatibles.

11. Medicamento que contiene al menos un derivado de sulfonamida sustituido según una de las reivindicaciones 1 a 10, que en caso dado contiene aditivos y/o adyuvantes adecuados y/o en caso dado otros principios activos.
12. Utilización de un derivado de sulfonamida sustituido según una de las reivindicaciones 1 a 10 para producir un medicamento para el tratamiento del dolor, en particular del dolor agudo, visceral, neuropático o crónico.
13. Utilización de un derivado de sulfonamida sustituido según una de las reivindicaciones 1 a 10 para producir un medicamento para el tratamiento de la migraña, diabetes, enfermedades de las vías respiratorias, enfermedades intestinales inflamatorias, enfermedades neurológicas, inflamaciones de la piel, enfermedades reumáticas, shock séptico, síndrome de reperfusión, obesidad, y como inhibidor de la angiogénesis.