

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI0706654-6 A2**

(22) Data de Depósito: 19/01/2007
(43) Data da Publicação: 05/04/2011
(RPI 2100)



(51) *Int.Cl.:*

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

(54) Título: **COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA TRATAR CONDIÇÕES OU DISTÚRBIOS EM UM MAMÍFERO, USO DE UM COMPOSTO, E, COMPOSTO**

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA TRATAR CONDIÇÕES OU DISTÚRBIOS EM UM MAMÍFERO, USO DE UM COMPOSTO, E, COMPOSTO. A presente invenção no geral diz respeito aos novos compostos terapêuticos e aos agonistas de AXOR 109, e aos processos para a fabricação e uso dos mesmos.

(30) Prioridade Unionista: 20/01/2006 US 60/760840

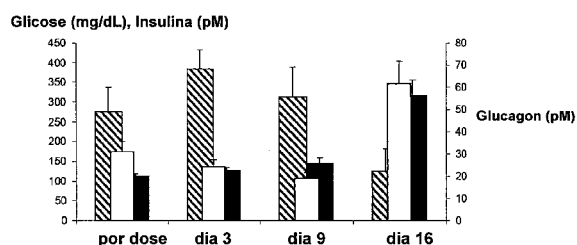
(73) Titular(es): Smithkline Beecham Corporation

(72) Inventor(es): Christopher P. Laudeman, Jerzy Ryszard Szewczyk, Karen Anderson Evans, Steven Thomas Dock, Yue H. Li, Zibin Chen

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT US2007060759 de 19/01/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/127505 de 08/11/2007



“COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA TRATAR CONDIÇÕES OU DISTÚRBIOS EM UM MAMÍFERO, USO DE UM COMPOSTO, E, COMPOSTO”

CAMPO DA INVENÇÃO

5 A presente invenção no geral diz respeito aos novos compostos terapêuticos e agonistas de AXOR 109, e aos processos para a fabricação e uso dos mesmos.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

10 O diabetes melito é uma ameaça sempre crescente à saúde humana. Por exemplo, nos Estados Unidos estimativas atuais mantêm que cerca de 16 milhões de pessoas sofrem de diabetes melito.

O diabetes tipo II responde por aproximadamente de 90 a 95% de casos de diabetes, matando cerca de 193.000 residentes dos Estados Unidos cada ano. A diabetes tipo II é a sétima causa que leva à todas as mortes. Nas sociedades ocidentais, a diabetes tipo II no presente afeta 6 % da população adulta com frequência mundial esperada crescer para 6 % por ano. embora existam certas peculiaridades hereditárias que podem pré-dispor indivíduos particulares a desenvolver a diabetes tipo II, a força de propulsora atrás do presente aumento na incidência da doença é o estilo de vida sedentário

15 aumentado, dieta, e obesidade agora predominantes em países desenvolvidos. Cerca de 80 % dos diabéticos com diabetes tipo II estão significativamente acima do peso. Também, um número crescente de pessoas jovens estão desenvolvendo a doença. A diabetes tipo II é agora internacionalmente reconhecida como uma das maiores ameaças à saúde humana no século 21.

25 A diabetes tipo II, também conhecida como diabetes melito não dependente de insulina, manifesta como uma incapacidade de regular adequadamente os níveis de glicose no sangue. A diabetes tipo II pode ser caracterizada por um defeito na secreção de insulina ou por resistência à insulina. Isto é, aqueles que sofrem da diabetes tipo II muito pouca insulina ou

não podem usar insulina de modo eficaz. A resistência à insulina se refere à incapacidade dos tecidos sangüíneos responder apropriadamente à insulina endógena. A resistência à insulina desenvolve-se devido à múltiplos fatores, incluindo genéticos, obesidade, idade elevada, e tendo altos teores de açúcar no sangue durante longos períodos de tempo. A diabetes tipo II, às vezes chamada de diabetes de início de maturidade, pode se desenvolver em qualquer idade, porém mas comumente torna-se evidente durante a fase adulta. Contudo, a incidência de diabetes tipo II em crianças está crescendo.

No desenvolvimento dos níveis de glicose no sangue e na urina causando micção excessiva, sede, fome, e problemas com gordura e metabolismo protéico. Se não tratada, a diabetes melito pode causar complicações que ameaçam a vida, incluindo cegueira, deficiência renal, e doença cardíaca.

A diabetes tipo II é atualmente tratada em vários níveis. Um primeiro nível de terapia é através de dieta e/ou exercício, sozinhos ou em combinação com agentes terapêuticos. Tais agentes podem incluir insulina ou agentes farmacêuticos que diminuem os níveis de glicose do sangue. Cerca de 49 % de indivíduos com Diabetes tipo II necessitam de medicações orais, cerca de 40 % necessitam de injeções de insulina ou uma combinação de injeções de insulina e medicações orais, e 10 % usam dieta e exercício sozinhos.

As terapias atuais incluem: secretagogos de insulina, tais como sulfoniluréias, que aumentam a produção de insulina das células β pancreáticas; efetores que reduzem a glicose, tais como metformina que reduz produção de glicose do fígado; ativadores receptor ativado do receptor de peroxisoma γ (PPAR- γ), tais como as tiazolidinedionas, que aumentam a ação da insulina; e inibidores de α -glucosidase que interferem com a produção de glicose nas vísceras. Estas são, contudo, deficiências associadas com tratamentos atualmente disponíveis. Por exemplo sulfoniluréias e injeções de insulina podem ser associadas com episódios hipoglicêmicos e ganho de peso. Além

disso, os pacientes freqüentemente perdem a sensibilidade às sulfoniluréias com o tempo. Metformina e inibidores de α -glucosidase freqüentemente levam à problemas gastrointestinais e os agonistas de PPAR- γ tendem a causar ganho de peso aumentado e edema.

5 O AXOR 109, também conhecido como TGR5, BG37, M-BAR, ou hGPCR19, é um receptor ligado à proteína G do ácido biliar primeiramente expressado em monócitos e macrófagos, pulmões, baço, e o trato intestinal. Em resposta aos ácido biliares, AXOR 109 foi apresentado causar uma elevação dependente de dose em concentrações intracelulares de
10 cAMP na célula que expressam o receptor. Maruyama, T et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. 298 (2002) 714-719. Os ácidos biliares e os compostos que afetam AXOR 109 também foram apresentados aumentar secreção de peptídeo-1 de equivalente a glucagon (GLP-1) de células intestinais primárias. Foi sugerido que os ácidos biliares induzem a secreção de GLP-1
15 aumentando-se os níveis de cAMP intracelulares através de AXOR 109. Katsuma, S. et al., Biochem Biophys Res Commun. 2005 Apr 1;329(1):386-90.

O GLP-1 é um peptídeo secretado das células L enteroendócrina, e tem uma ampla variedade de efeitos fisiológicos que foram
20 descritos em várias publicações nas duas décadas passadas. Mais recentemente, muitas pesquisas foram focadas no uso de GLP-1 no tratamento de condições e distúrbios tais como diabetes melito, estresse, obesidade, controle de apetite e saciedade, Alzheimer, inflamação, e doenças do sistema nervoso central. Ver, por exemplo, Bojanowska, E. et al., Med. Sci. Monit.,
25 2005, Agosto 11(8): RA271-8; Perry, T. et al., Curr. Alzheimer Res., 2005, Júlio 2(3): 377-85; e Meier, J.J. et al., Diabete Metab. Res. Rev., 2005, Março-Abril; 21(2); 91-117. Contudo, o uso de um peptídeo no tratamento clinico é severamente limitado devido à administração difícil, e estabilidade in vivo. Portanto, uma pequena molécula que imita os efeitos do GLP-1

diretamente, ou aumenta a secreção de GLP-1, pode ser útil no tratamento de várias condições ou distúrbios acima descritos, isto é o diabetes melito.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção identifica os agonistas de AXOR 109, que podem ser úteis em tratar uma variedade de condições e distúrbios apresentados ser afetados pela atividade de GLP-1.

Um aspecto da presente invenção é uma composição farmacêutica que compreende um composto selecionado de

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

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

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

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

1- {[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-4- [(2-cloro-6-metil-fenil)sulfonil] piperazina;

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

1- {[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-4- {[3-fluoro-4-(metilóxi)fenil]sulfonil} hexaidro-1H-1,4-diazepina;

1- {[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-4- (2,3-diidro-1,4-benzodioxin-6-il)sulfonil} hexaidro-1H-1,4-diazepina;

1,4-bis {[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil} hexaidro-1H-1,4-diazepina;

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

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

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

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

5 N,N'-1,2-etanodiilbis[N-metil-3,4-bis(metilóxi)benzeno-
sulfonamida];

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

10 N-(1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-8-
quinolinassulfonamida;

(2R,6R)-1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,6-di-
metilpiperazina;

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

15 (2S)-1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2-metil-
piperazina;

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

20 (2S,6S)-1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,6-di-
metilpiperazina;

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

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

25 1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2-cicloexil-
piperazina;

N-(1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}hexaidro-1H-azepin-3-
il)-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida;

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

- 1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,3-piperazino-diona;
 1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,3-piperazino-diona;
 1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2-metilpiperazina;
 1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-4-({4-(metilóxi)-3-
 5 [(trifluorometil)óxi]fenil}sulfonil)hexaidro-1H-1,4-diazepina;
 N-metil-N-{2-[metil({4-(metilóxi)-3[(trifluorometil)óxi]-
 fenil}sulfonil)amino]etil}-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida;
 1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-4-{[3-fluoro-4-
 (metilóxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-di metilpiperazina;
 10 1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetil-4-{[3-
 (metilóxi)fenil]sulfonil}piperazina;
 1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetil-4-{[4-(1,3-
 oxazol-5-il)fenil]sulfonil}piperazina;
 15 1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetil-4-{[4-
 (metilóxi)fenil]sulfonil}piperazina;
 4-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetil-1-({4-
 (metilóxi)-3-[(trifluorometil)óxi]fenil}sulfonil)piperazina;
 6-[(4-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetil-1-
 piperazinil)sulfonil]-2 H-cromen-2-ona;
 20 5-[(4-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetil-1-
 piperazinil)sulfonil]-2-(metilóxi)fenol;
 1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,3,5-trimetil-
 piperazina;
 1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,3-dimetil-
 25 piperazina;
 1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-4-{[3-etil-4-(metilóxi)-
 fenil]sulfonil}hexaidro-1H-1,4-diazepina;
 N-[2-({[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}amino)etil]-N-metil-
 3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida;

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

N,N'-1,2-propanodiilbis[N-metil-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida];

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

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

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

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

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

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

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

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

1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-6,6-difluoro-hexaidro-1H-1,4-diazepina;

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

25 N,N'-2,3-butanediilbis[N-metil-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida];

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

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

bis(metilóxi)-N-(2-metilpropil)benzenossulfonamida;

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

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

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

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

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

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

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

N-{2-[{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}(metilamino)etil]-N,1,3-trimetil-2-oxo-2,3-diidro-1H-benzimidazol-5-sulfonamida;

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

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

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

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

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

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

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

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

5 N,N'-(2S)-1,2-propanodiilbis[N-etil-3,4-bis(metilóxi)-benzenossulfonamida];

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

ou um sal ou solvato destes.

10 Um outro aspecto da presente invenção é a administração de uma composição farmacêutica da presente invenção em um método para o tratamento de condições ou distúrbios que são afetados por AXOR109.

Um outro aspecto da presente invenção é a administração de composições farmacêuticas da presente invenção em um método para o
15 tratamento de condições ou distúrbios que são afetados por GLP-1.

Um outro aspecto da presente invenção inclui o uso de um composto selecionado de:

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

20 1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-4-{[4-(1,3-oxazol-5-il)fenil]sulfonil}piperazina;

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

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

25 1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-4-[(2-cloro-6-metil-fenil)sulfonil]piperazina;

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

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

(metilóxi)fenil]sulfonil}hexaidro-1H-1,4-diazepina;

1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-4-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-6-ilsulfonil)hexaidro-1H-1,4-diazepina;

1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}hexaidro-1H-1,4-diazepina;

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

N-{2-[{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}(metilamino)etil]-3-fluoro-N-metil-4-(metilóxi)benzenossulfonamida;

N-{2-[{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}(metilamino)etil]-N,4-dimetil-3,4-diidro-2 H-1,4-benzoxazino-7-sulfonamida;

N-{2-[{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}(metilamino)etil]-N-metil-2,3-diidro-1,4-benzodioxin-6-sulfonamida;

N,N'-1,2-etanodiilbis[N-metil-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida];

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5 piperazina;

N-(1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}hexaidro-1H-azepin-3-il)-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida;

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

10 1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,3-piperazino-diona;

1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,3-piperazino-diona;

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

1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-4-({4-(metilóxi)-3-[(trifluorometil)óxi]fenil}sulfonil)hexaidro-1H-1,4-diazepina;

15 N-metil-N-{2-[metil({4-(metilóxi)-3-[(trifluorometil)óxi]fenil}sulfonil)amino]etil}-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida;

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

20 1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetil-4-{[3-(metilóxi)fenil]sulfonil}piperazina;

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

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

25 4-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetil-1-({4-(metilóxi)-3-[(trifluorometil)óxi]fenil}sulfonil)piperazina;

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

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

piperazinil)sulfonil]-2-(metilóxi)fenol;

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

piperazina;

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

5 piperazina;

1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-4-{[3-etil-4-(metilóxi)-

fenil]sulfonil}hexaidro-1H-1,4-diazepina;

N-[2-([3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil)amino]etil]-N-metil-

3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida;

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

N,N'-1,2-propanodiilbis[N-metil-3,4-bis(metilóxi)benzeno-sulfonamida];

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

15 dietilpiperazina;

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

piperazina;

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

dimetilpiperazina;

20 1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-5,5-dimetil-2-piperazinona;

1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2-metilexaidro-1H-

1,4-diazepina;

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

25 piperazina;

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

diazepin-6-ona;

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

1,4-diazepina;

1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-6,6-difluoro-
hexaidro-1H-1,4-diazepina;

(2R,6S)-1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,6-di-
metilpiperazina;

5 N,N'-2,3-butanediilbis[N-metil-3,4-bis(metilóxi)benzeno-
sulfonamida];

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

10 N-(1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-3,4-
bis(metilóxi)-N-(2-metilpropil)benzenossulfonamida;

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

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

15 N-((3R)-1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-N-
etil-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida;

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

20 N-((3S)-1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-N-
etil-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida;

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

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

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

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

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

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

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

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

8-(((2S,5S)-4-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetil-1-

5 piperazinil)sulfonil]quinolina;

(2S,5S)-1-(1,3-benzodioxol-5-ilsulfonil)-4-{[3,4-

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

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

benzodioxin-6-ilsulfonil)-2,5-dimetilpiperazina;

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

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

15 N,N'-(2S)-1,2-propanodiilbis[N-etil-3,4-bis(metilóxi)-benzenossulfonamida];

N-{2-[[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil]}(2-buten-1-il)-amino]etil}-N-metil-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida; ou um sal ou solvato destes, na fabricação de um medicamento para o uso no tratamento de condições ou distúrbios que são afetados por AXOR109.

20 Um outro aspecto da presente invenção inclui o uso de um composto selecionado de:

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

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

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

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

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

fenil)sulfonil]piperazina;

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

5 1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-4-{[3-fluoro-4-(metilóxi)fenil]sulfonil}hexaidro-1H-1,4-diazepina;

1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-4-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-6-ilsulfonil)hexaidro-1H-1,4-diazepina;

1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}hexaidro-1H-1,4-diazepina;

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

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

15 N-{2-[{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}(metil)amino]etil}-N,4-dimetil-3,4-diidro-2 H-1,4-benzoxazino-7-sulfonamida;

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

N,N'-1,2-etanodiilbis[N-metil-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida];

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10 N-(1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}hexaidro-1H-azepin-3-il)-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida;

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

1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,3-piperazino-diona;

15 1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,3-piperazino-diona;

1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2-metilpiperazina; 1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-4-({4-(metilóxi)-3-[(trifluorometil)-óxi]fenil}sulfonil)hexaidro-1H-1,4-diazepina;

20 N-metil-N-{2-[metil({4-(metilóxi)-3[(trifluorometil)óxi]fenil}sulfonil)amino]etil}-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida;

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

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

25 1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetil-4-{[4-(1,3-oxazol-5-il)fenil]sulfonil}piperazina;

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

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

(metilóxi)-3-[(trifluorometil)óxi]fenil}sulfonil)piperazina;

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

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

1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil}sulfonil}-2,3,5-trimetil-piperazina;

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

10 1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil}sulfonil}-4-{[3-etil-4-(metilóxi)-fenil}sulfonil}hexaidro-1H-1,4-diazepina;

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

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

N,N'-1,2-propanodiilbis[N-metil-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida];

(2R,5S)-1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil}sulfonil}-2,5-dietil-piperazina;

20 1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil}sulfonil}-2-etil-5-metil-piperazina;

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

25 1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil}sulfonil}-5,5-dimetil-2-piperazinona;

1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil}sulfonil}-2-metilexaidro-1H-1,4-diazepina;

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

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

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

5 ,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-6,6-difluoro-hexaidro-1 H-1,4-diazepina;

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

10 N,N'-2,3-butanediilbis[N-metil-3,4-bis(metilóxi)benzenosulfonamida];

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

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

15 N-(1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-N-(ciclobutilmetil)-3,4-bis(metilóxi)benzenosulfonamida;

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

20 N-((3R)-1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-N-etil-3,4-bis(metilóxi)benzenosulfonamida;

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

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

25 Metanossulfonato de 4-(((2S,5S)-4-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,5-di-metil-1-piperazinil)sulfonil]-2-(metilóxi)fenila;

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

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

N,1,3-trimetil-2-oxo-2,3-diidro-1H-benzimidazol-5-sulfonamida;

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

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

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

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

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

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

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

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

N,N'-(2S)-1,2-propanodiilbis[N-etil-3,4-bis(metilóxi)-benzenossulfonamida];

N-{2-{{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}(2-buten-1-il)-amino]etil}-N-metil-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida; ou um sal ou solvato destes, na fabricação de um medicamento para o uso no tratamento de condições ou distúrbios que são afetados por GLP-1.

Um outro aspecto da presente invenção inclui um composto para o uso na terapia selecionado de:

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

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

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

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

5 1- {[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-4- [(2-cloro-6-metil-fenil)sulfonil]piperazina;

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

1- {[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-4- {[3-fluoro-4-(metilóxi)fenil]sulfonil}hexaidro-1H-1,4-diazepina;

10 1- {[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-4- (2,3-diidro-1,4-benzodioxin-6-ilsulfonil)hexaidro-1H-1,4-diazepina;

1,4-bis {[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}hexaidro-1H-1,4-diazepina;

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

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

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

20 N- {2- [{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil} (metil) amino]etil} -N-metil-2,3-diidro-1,4-benzodioxin-6-sulfonamida;

N,N'-1,2-etanodiilbis[N-metil-3,4-bis(metilóxi)benzeno-sulfonamida];

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

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

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

- 1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetil-
 piperazina;
- (2S)-1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2-metil-
 piperazina;
- 5 1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetil-
 piperazina;
- (2S,6S)-1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,6-
 dimetilpiperazina;
- trans-1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetil-
 10 piperazina;
- 1,3-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2-imidazolidinona;
 1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2-cicloexil-
 piperazina;
- N-(1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}hexaidro-1H-azepin-3-
 15 il)-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida;
- N-[2-({[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil} amino)etil]-3-metil-4-
 (metilóxi)benzenossulfonamida;
- 1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,3-piperazino-diona;
 1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,3-piperazino-diona;
 20 1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2-metilpiperazina;
- 1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-4-({4-(metilóxi)-3-
 [(trifluorometil)óxi]fenil}sulfonil)hexaidro-1H-1,4-diazepina;
- N-metil-N-{2-[metil({4-(metilóxi)-3-[(trifluorometil)óxi]-
 fenil}sulfonil)amino]etil}-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida;
- 25 1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-4-{[3-fluoro-4-
 (metilóxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetilpiperazina;
- 1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetil-4-{[3-
 (metilóxi)fenil]sulfonil}piperazina;
- 1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetil-4-{[4-(1,3-

oxazol-5-il)fenil]sulfonil}piperazina;

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

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

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

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

1,4-bis {[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,3,5-trimetil-piperazina;

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

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

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

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

N,N'-1,2-propanodiilbis[N-metil-3,4-bis(metilóxi)-benzenossulfonamida];

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

1,4-bis {[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2-etil-5-metil-piperazina;

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

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

- 1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2-metilexaidro-1H-
1,4-diazepina;
- 1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,2-dimetil-
piperazina;
- 5 1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}hexaidro-6 H-1,4-
diazepina-6-ona;
- 1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-6-fluoroexaidro-1H-
1,4-diazepina;
- 1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-6,6-difluoro-
10 hexaidro-1H-1,4-diazepina;
- (2R,6S)-1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,6-
dimetilpiperazina;
- N,N'-2,3-butanodiilbis[N-metil-3,4-bis(metilóxi)benzeno-
sulfonamida];
- 15 N-(1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-3,4-
bis(metilóxi)-N-propilbenzenossulfonamida;
- N-(1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-3,4-
bis(metilóxi)-N-(2-metilpropil)benzenossulfonamida;
- N-(1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-N-
20 (ciclobutilmetil)-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida;
- N-((3R)-1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-
3,4-bis(metilóxi)-N-propilbenzenossulfonamida;
- N-((3R)-1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-N-
etil-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida;
- 25 N-((3S)-1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-3,4-
bis(metilóxi)-N-propilbenzenossulfonamida;
- N-((3S)-1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-N-
etil-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida;
- 4-(((2S,5S)-4-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,5-di-metil-1-

piperazinil)sulfonil]-2-(metilóxi)fenilmetanossulfonato;

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

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

5 N,1,3-trimetil-2-oxo-2,3-diidro-1H-benzimidazol-5-sulfonamida;

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

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

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

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

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

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

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

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

N,N'-(2S)-1,2-propanodiilbis[N-etil-3,4-bis(metilóxi)-benzenossulfonamida];

25 N-{2-[{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}(2-buten-1-il)-amino]etil}-N-metil-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida; ou um sal ou solvato destes.

Um outro aspecto da presente invenção inclui um composto selecionado de:

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

(metilóxi)fenil]sulfonil}piperazina;

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

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

5 (metilóxi)fenil]sulfonil}piperazina;

1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-4-[(2-cloro-6-metil-fenil)sulfonil]piperazina;

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

10 1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-4-{[3-fluoro-4-(metilóxi)fenil]sulfonil}hexaidro-1H-1,4-diazepina;

1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-4-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-6-ilsulfonil)hexaidro-1H-1,4-diazepina;

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

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

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

20 N-{2-[[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil](metil)amino]etil}-N-metil-2,3-diidro-1,4-benzodioxin-6-sulfonamida;

N,N'-1,2-etanodiilbis[N-metil-3,4-bis(metilóxi)benzeno-sulfonamida];

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

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

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

- 1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetil-
piperazina;
- (2S)-1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2-metil-
piperazina;
- 5 1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetil-
piperazina;
- (2S,6S)-1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,6-
dimetilpiperazina;
- trans-1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,5-
10 dimetilpiperazina;
- 1,3-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2-imidazolidinona;
1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2-cicloexil-
piperazina;
- N-(1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}hexaidro-1H-azepin-3-
15 il)-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida;
- N-[2-({[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil} amino)etil]-3-metil-4-
(metilóxi)benzenossulfonamida;
- 1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,3-piperazino-diona;
1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,3-piperazino-diona;
20 1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2-metilpiperazina;
- 1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-4-({4-(metilóxi)-3-
(trifluorometil)óxi]fenil}sulfonil)hexaidro-1H-1,4-diazepina;
- N-metil-N-{2-[metil({4-(metilóxi)-3[(trifluorometil)óxi]-
fenil}sulfonil)amino]etil}-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida;
- 25 1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-4-{[3-fluoro-4-
(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetilpiperazina;
- 1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetil-4-{[3-
(metilóxi)fenil]sulfonil}piperazina;
- 1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetil-4-{[4-(1,3-

oxazol-5-il)fenil]sulfonil}piperazina;

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

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

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

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

10 1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,3,5-trimetil-piperazina;

1,4-bis{3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,3-dimetil-piperazina;

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

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

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

20 N,N'-1,2-propanodiilbis[N-metil-3,4-bis(metilóxi)-benzenossulfonamida];

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

1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2-etil-5-metil-piperazina;

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

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

1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2-metilexaidro-1H-

1,4-diazepina;

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

piperazina;

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

5 diazepin-6-ona;

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

1,4-diazepina;

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

hexaidro-1H-1,4-diazepina;

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

N,N'-2,3-butanodiilbis[N-metil-3,4-bis(metilóxi)benzenosulfonamida];

15 N-(1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-3,4-bis(metilóxi)-N-propilbenzenosulfonamida;

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

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

20 N-((3R)-1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-3,4-bis(metilóxi)-N-propilbenzenosulfonamida;

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

25 N-((3S)-1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-3,4-bis(metilóxi)-N-propilbenzenosulfonamida;

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

Metanossulfonato de 4-(((2S,5S)-4-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetil-1-piperazinil)sulfonil]-2-(metilóxi)fenila;

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

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

5 N-[2-([[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil)}amino)-1-metiletil]-N-metil-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida;

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

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

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

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

15 (2S,5S)-1-{{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}}-4-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-6-ilsulfonil)-2,5-dimetilpiperazina;

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

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

N,N'-(2S)-1,2-propanodiilbis[N-etil-3,4-bis(metilóxi)-benzenossulfonamida];

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

25 N-metil-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida;
ou um sal ou solvato destes.

Um outro aspecto da presente invenção é a administração de um composto da presente invenção em um método para o tratamento de condições ou distúrbios que são afetados por AXOR109.

Um outro aspecto da presente invenção é a administração de um composto da presente invenção em um método para o tratamento de condições ou distúrbios que são afetados por GLP-1.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

5 As Figuras 1 a e 1 b demonstram o efeito de um composto representativo da presente invenção na secreção GLP-1 em ratos CD. As figuras 1 a e 1 b são as representações gráficas dos dados contidos nas Tabelas 2a e 2b, respectivamente.

10 As figuras 2a, 2b, e 2c demonstram o efeito de um composto representativo da presente invenção na glicose, insulina, e secreção de GLP-1 em ratos GK. As figuras 2a, 2b, e 2c são as representações gráficas dos dados contidos nas Tabelas 3a, 3b, e 3c, respectivamente.

15 As Figuras 3a e 3b demonstram o efeito de um composto representativo da presente invenção na prevenção da hiperglicemia, níveis de insulina aumentados, e níveis de glucagon aumentados após a dosagem crônica em ratos GK. As Figuras 3a e 3b são as representações gráficas dos dados contidos nas Tabelas 4a e 4b, respectivamente.

20 As Figuras 4a, 4b, 4c, e 4d demonstram o efeito de um composto representativo da presente invenção na tolerância à glicose em ratos GK. As Figuras 4a, 4b, 4c, e 4d são as representações gráficas dos dados contidos nas Tabelas 5a, 5b, 5c, e 5d, respectivamente.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA FORMA DE REALIZAÇÃO PREFERIDA

25 A presente invenção é descrita em termos conhecidos e apreciados por aqueles habilitados na técnica. Para uma fácil referência, certos termos são em seguida definidos. O fato de que certos termos são definidos, contudo, não deve ser considerado como indicativo de que os termos definidos são usados em uma maneira necessariamente inconsistente com o significado usual ou, alternativamente, que qualquer termo que não é

definido ou é indefinido ou não usado dentro do significado usual e aceitado. Preferivelmente, todos os termos aqui usados são acreditados descrever a invenção tal que aquele de habilidade comum pode apreciar o escopo da presente invenção.

5 Como aqui usado, “um composto da presente invenção” inclui todos os compostos descritos nos Exemplos aqui contidos.

Os compostos da presente invenção podem cristalizar em mais do que uma forma, uma característica conhecida como polimorfismo, e tais formas polimórficas (“polimorfos”) estão dentro do escopo da presente
10 invenção. O polimorfismo no geral pode ocorrer como uma resposta às mudanças na temperatura, pressão, ou ambos. O polimorfismo também pode resultar das variações no processo de cristalização. Os polimorfos também podem ser distinguidos por várias características físicas conhecidas na técnica tais como padrões de difração de raio X, solubilidade, e ponto de fusão.

15 Certos dos compostos aqui descritos contem um ou mais centros quirais, ou podem de outro modo ser capazes de existir como estereoisômeros múltiplos. O escopo da presente invenção inclui misturas de estereoisômeros bem como os enanciômeros purificados ou misturas enanciomericamente/diastereomericamente enriquecidas. Também estão
20 incluídos dentro do escopo da invenção os isômeros individuais dos compostos da presente invenção, bem como quaisquer misturas completa ou parcialmente equilibradas destes. A presente invenção também inclui os isômeros individuais dos compostos representados pelas fórmulas acima como misturas com isômeros destes em que um ou mais centros quirais são
25 invertidos.

Tipicamente, mas não absolutamente, os sais da presente invenção são sais farmaceuticamente aceitáveis. Os sais abrangidos dentro do termo “sais farmaceuticamente aceitáveis” se referem aos sais não tóxicos dos compostos desta invenção. Os sais dos compostos da presente invenção

podem incluir os sais de adição de ácido. Os sais representativos incluem sais de acetato, benzenossulfonato, benzoato, bicarbonato, bissulfato, bitartrato, borato, edetato de cálcio, camsilato, carbonato, clavulanato, citrato, dicloridreto, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromidreto, cloridreto, hidróxinaftoato, iodeto, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, sulfato de metila, maleato de monopotássio, mucato, napsilato, nitrato, N-metilglucamina, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, potássio, salicilato, sódio, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietiodeto, trimetilamônio, e valerato. Outros sais, que não são farmacologicamente aceitáveis, podem ser úteis na preparação de compostos desta invenção e estes devem ser considerados formar um outro aspecto da invenção.

Como aqui usado, o termo “solvato” se refere a um complexo de estequiometria variável formado por um soluto (nesta invenção, um composto da presente invenção ou um sal deste) e um solvente. tais solventes, para o propósito da invenção, não devem interferir com a atividade biológica do soluto. os exemplos não limitantes de solventes adequados incluem, mas não são limitados a água, metanol, etanol, e ácido acético. preferivelmente o solvente usado é um solvente farmacologicamente aceitável. os exemplos não limitantes de solventes farmacologicamente aceitáveis adequados incluem água, etanol, e ácido acético. mais preferivelmente o solvente usado é água.

Como aqui usado, o termo “quantidade eficaz” significa que a quantidade de uma droga ou agente farmacêutico que definirá a resposta biológica ou médica de um tecido, sistema, animal, ou ser humano é que sendo procurado, por exemplo, por um pesquisador ou médico.

O termo “quantidade terapeuticamente eficaz” significa qualquer quantidade que, se comparado a um paciente correspondente que

não recebeu tal quantidade, resulta no tratamento melhorado, cura, prevenção, ou melhoramento de uma doença, distúrbio, ou efeito colateral, ou uma diminuição na taxa do avanço de uma doença ou distúrbio. O termo também inclui dentro de seu escopo as quantidades eficazes para aumentar a função fisiológica normal.

Para o uso na terapia, as quantidades terapeuticamente eficazes de um composto da presente invenção, bem como os sais e solvatos deste, podem ser administrados como o produto químico bruto. Adicionalmente, o ingrediente ativo pode ser apresentado como uma composição farmacêutica.

Como aqui usado, o termo “tratamento” se refere a aliviar a condição especificada, eliminar ou reduzir os sintomas da condição, diminuir ou eliminar a progressão da condição e prevenir ou atrasar a ocorrência natural da condição em um paciente, ou a reocorrência da condição e, um paciente previamente aflito.

A presente invenção fornece as composições farmacêuticas que inclui as quantidades eficazes de um composto como aqui descrito, ou um sal ou solvato deste, e um ou mais carreadores, diluentes, ou excipientes farmaceuticamente aceitáveis. O(s) carreador(es), diluente(s) ou excipiente(s) devem ser aceitáveis, no sentido de ser compatíveis com os outros ingredientes da formulação e não deletério ao recipiente da composição farmacêutica.

De acordo com um outro aspecto da invenção também é fornecido um processo para a preparação de uma formulação farmacêutica, incluindo misturar um composto da presente invenção ou sais ou solvatos deste, com um ou mais carreadores, diluentes ou excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

Uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção dependerá de vários fatores. Por exemplo, a espécie, idade, e peso do paciente, a condição precisa que necessita de tratamento sua

gravidade, a natureza da formulação, e a via de administração são todos fatores a ser considerados. A quantidade terapeuticamente eficaz basicamente deve estar na discrição do médico ou veterinário atendente. Não obstante, uma quantidade eficaz de um composto da presente invenção para o

5 tratamento de seres humanos que sofrem de diabetes e condições associadas, geralmente, devem estar na faixa de 0,01 a 100 mg/kg em peso corporal do recipiente (mamífero) por dia. Mais usualmente a quantidade eficaz deve estar na faixa de 0,1 a 10 mg/kg em peso corporal por dia. Deste modo, para um mamífero adulto de 70 kg a quantidade atual por dia será usualmente de 7 a

10 700 mg. Esta quantidade pode ser dada em uma dose única por dia ou em várias (tais como duas, três, quatro, cinco, ou mais) sub-doses por dia tal que a dose diária total é a mesma. Uma quantidade eficaz de um sal ou solvato deste, pode ser determinada como uma proporção da quantidade eficaz do composto da presente invenção por si. As dosagens similares devem ser

15 apropriadas para o tratamento de outras condições aqui referidas.

As formulações farmacêuticas podem ser apresentadas em formas únicas de dosagem as quais contêm uma quantidade pré-determinada de ingrediente ativo por dose única. Uma tal unidade pode conter, como um exemplo não limitante, de 0,5 mg a 1 g de um composto da presente invenção,

20 dependendo da condição sendo tratada, a via de administração, e a idade, peso, e condição do paciente. As formulações de dosagem única preferidas são aquelas que contêm uma dose diária ou sub-dose, como acima citado, ou uma fração apropriada desta, de um ingrediente ativo. Tais formulações farmacêuticas podem ser preparadas por quaisquer um dos métodos bem

25 conhecidos na técnica da farmácia.

As formulações farmacêuticas podem ser adaptadas para a administração através de qualquer via apropriada, por exemplo por uma via oral (incluindo bucal ou sublingual), retal, nasal, tópica (incluindo bucal, sublingual ou transdérmica), vaginal, ou parenteral (incluindo subcutânea,

intramuscular, intravenosa ou intradérmica). Tais formulações podem ser preparadas por qualquer método conhecido na técnica da farmácia, por exemplo trazendo-se em associação o ingrediente ativo com o(s) carreador(es) ou excipiente(s). Por via de exemplo, e não intencionado a limitar a invenção, com respeito a certas condições e distúrbios para quais os compostos da presente invenção são acreditados ser úteis, certas vias serão preferidas a outras. Por exemplo, a administração oral é preferida para muitos regimes de terapia diabética.

As formulações farmacêuticas adaptadas para a administração oral podem ser apresentadas como unidades discretas tais como cápsulas ou tabletes; pós ou grânulos; soluções ou suspensões, cada um com líquidos aquosos ou não aquosos; espumas e cremes comestíveis ou; ou emulsões líquidas de óleo em água ou emulsões líquidas de água em óleo. Por exemplo, para a administração oral na forma de um tablete ou cápsula, o componente de droga ativa pode ser combinado com um carreador inerte farmacêuticamente aceitável oral, não tóxico tal como etanol, glicerol, água, e outros. No geral, pós são preparados triturando-se o composto a um tamanho fino adequado e misturando-se com um carreador farmacêutico apropriado tal como um carboidrato comestível, como, por exemplo, amido ou manitol. Agentes de sabor, conservantes, agentes dispersantes, e agentes de coloração também podem estar presentes.

As cápsulas podem ser feitas preparando-se um pó, líquido, ou mistura de suspensão e depois encapsulando com gelatina ou algum outro material de cápsula apropriado. Os deslizantes e lubrificantes tais como sílica coloidal, talco, estearato de magnésio, estearato de cálcio, ou polietileno glicol sólido podem ser adicionados à mistura antes do encapsulamento. Um agente desintegrante ou solubilizante tal como ágar-ágar, carbonato de cálcio ou carbonato de sódio também podem ser adicionados para melhorar a disponibilidade do medicamento quando a cápsula é ingerida. Além disso,

quando desejado ou necessário, aglutinantes, lubrificantes, agentes desintegrantes e agentes de coloração adequados também podem ser incorporados na mistura. Os exemplos de aglutinantes adequados incluem amido, gelatina, açúcares naturais tais como glicose ou beta-lactose, 5 adoçantes de milho, gomas naturais ou sintéticas tais como acácia, tragacanto, ou alginato de sódio, carboximetilcelulose, polietileno glicol, ceras, e outros. Os lubrificantes úteis nas formas de dosagem incluem, por exemplo, oleato de sódio, estearato de sódio, estearato de magnésio, benzoato de sódio, acetato de sódio, cloreto de sódio, e outros. Os desintegradores incluem, sem 10 limitação, amido, metil celulose, ágar, bentonita, goma xantana, e outros.

Os tabletes podem ser formulados, por exemplo, preparando-se uma mistura de pós, granulando-se ou triturando-se, adicionando um lubrificante e um desintegrante, e comprimindo em tabletes. Uma mistura de pó pode ser preparada misturando-se o composto, adequadamente triturado, 15 com um diluente ou base como descrito acima. Os ingredientes opcionais incluem os aglutinantes tais como carboximetilcelulose, alginatos, gelatinas, ou polivinil pirrolidona, retardantes de solução tais como parafina, aceleradores de reabsorção tais como um sal quaternário, e/ou agentes de absorção tais como bentonita, caulim, ou fosfato de dicálcio. A mistura de pós 20 pode ser granulada úmida com um aglutinante tal como xarope, pasta de amido, mucilagem de acácia ou soluções de materiais de celulose ou poliméricos, e forçando-se através de uma peneira. Como uma alternativa à granulação, a mistura de pós pode ser desenvolvida através da máquina de tabletes e o resultado é lingotes imperfeitamente formados quebrados em 25 grânulos. Os grânulos podem ser lubrificados para prevenir pegajosidade aos moldes que formam tabletes por intermédio da adição de ácido esteárico, um sal de estearato, talco ou óleo mineral. A mistura lubrificada é depois comprimida em tabletes. Os compostos da presente invenção também podem ser combinados com um carreador inerte de fluxo livre e comprimidos em

tabletes diretamente sem passar pelas etapas de granulação ou trituração. Um revestimento de proteção transparente ou opaco que consiste de um revestimento de vedação de goma-laca, um revestimento de açúcar ou material polimérico, e um revestimento de polimento de cera pode ser
5 fornecido. Os corantes podem ser adicionados a estes revestimentos para distinguir as diferentes unidades de dosagens.

Os fluidos orais tais como soluções, xaropes, e elixires podem ser preparados na forma única de dosagem de modo que uma dada quantidade contém uma quantidade pré-determinada do composto. os xaropes podem ser
10 preparados, por exemplo, dissolvendo-se o composto em uma um solução aquosa adequadamente aromatizada, enquanto os elixires são preparados através do uso de um veículo alcoólico não-tóxico.

As suspensões podem ser formuladas no geral dispersando-se o composto em um veículo não-tóxico. Os solubilizantes e emulsificadores
15 tais como álcoois isoestearílicos etoxilados e éteres de polióxi etileno sorbitol, conservantes; aditivos de sabor tais como óleo de hortelã-pimenta, ou adoçantes naturais, sacarina, ou outros adoçantes artificiais; e outros também podem ser adicionados.

Onde apropriado, as formulações únicas de dosagem para a
20 administração oral podem ser microencapsuladas. A formulação também pode ser preparada para prolongar ou sustentar a liberação como por exemplo através do revestimento ou incrustação do material particulado em polímeros, ceras ou outros.

Os compostos da presente invenção ou um sal ou solvato
25 destes, também podem ser administrados na forma de sistemas de liberação lipossômica, tais como vesículas unilamelares pequenas, vesículas unilamelares grandes, e vesículas multilamelares. Os lipossomos podem ser formados a partir de uma variedade de fosfolipídeos, tais como colesterol, estearilamina, ou fosfatidilcolinas.

Os compostos da presente invenção ou um sal ou solvato destes também podem ser liberados pelo uso de anti-corpos monoclonais como carreadores individuais aos quais as moléculas do composto são ligadas.

5 Em uma forma de realização da presente invenção, os compostos da presente invenção, ou um sal ou solvato destes, são administrados por um sistema de dispensação de droga alvo. Preferivelmente, os sistemas de liberação podem ser utilizados para dispensar a droga alvo para o trato gastrointestinal inferior ou cólon. Tais sistemas de dispensação de
10 droga incluem as composições de ligação covalentes, composições poliméricas revestidas, composições incrustadas em matrizes, composições de liberação com o tempo, composições poliméricas sensíveis a redox, composições bioadesivas, composições de revestimento microparticais, e composições de liberação osmótica. Ver, por exemplo, Chourasia, M.K. et al.
15 J Pharm Pharmaceut. Sci., 6(1):33-66, 2003, e as referências nesta contida, aqui incorporados por referência até o ponto em que ensinam a utilização dos sistemas de liberação de drogas alvo. As composições adequadas incluem aquelas que contem os polissacarídeos tais como quitosano, pectina, sulfato de condroitina, ciclodextrina, dextranos, goma guar, inulina, amilose e goma
20 de feijão de alfarrobeira. Ver, por exemplo, Sinha, V.R. et al., International Journal of Pharmaceutics, 224, (2001) 19-38. Os compostos também podem ser ligados com polímeros solúveis. Tais polímeros podem incluir polivinilpirrolidona (PVP), copolímero de pirano, poliidroxi-propilmetacrilamida-fenol, poliidroxi-etilspartamidofenol, ou
25 polietilenoxidepolilisina substituídos com resíduos de palmitoíla. Além disso, os compostos podem ser ligados a uma classe de polímeros biodegradáveis; por exemplo, ácido polilático, poliépsilon caprolactona, ácido poliidroxi butírico, poliortoésteres, poliacetais, polidiidropiranos, policianoacrilatos, e copolímeros de bloco anfipáticos reticulados de hidrogéis. Aqueles

habilitados na técnica apreciarão o uso de tais composições para os propósitos de liberação alvejada dos compostos da presente invenção, ou um sal ou solvato destes, para o trato gastrointestinal inferior do paciente sendo tratado.

5 As formulações farmacêuticas adaptadas para a administração trasdérmica podem estar apresentadas como emplastos discretos intencioando a permanecer em contato íntimo com a epiderme do paciente por um período prolongado de tempo. Por exemplo, o ingrediente ativo pode ser liberado a partir de um emplastro através da iontoforese como geralmente descrito em *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986), aqui incorporado por
10 referência no que respeito aos tais sistemas de liberação.

As formulações farmacêuticas adaptadas para a administração tópica podem ser formuladas como ungüentos, cremes, suspensões, loções, pós, soluções, pastas, géis, pulverizadores, aerossóis, ou óleos.

15 Para tratamentos oculares ou em outros tecidos externos, por exemplo boca e pele, as formulações podem ser aplicadas como um ungüento ou creme tópicos. Quando formulado em um ungüento, o ingrediente ativo pode ser utilizado com uma base de ungüento parafínico ou miscível em água. Alternativamente, o ingrediente ativo pode ser formulado em um creme com uma base de creme de óleo em água ou uma base de água em óleo.

20 As formulações farmacêuticas adaptadas para as administrações tópicas oculares incluem gotas oculares em que o ingrediente ativo é dissolvido ou colocado em suspensão em um carreador adequado, especialmente um solvente aquoso.

25 As formulações farmacêuticas adaptadas para a administração tópica bucais incluem comprimidos, pastilhas, e líquidos para limpeza bucal.

As formulações farmacêuticas adaptadas para a administração nasal, onde o carreador é um sólido, incluem um pó grosso tendo um tamanho de partícula por exemplo na faixa de 20 a 500 microns. O pó é administrado em uma maneira em que a fungada é dada, isto é, pela rápida inalação através

da passagem nasal a partir de um recipiente do pó mantido próximo ao nariz. As formulações adequadas em que o carreador é um líquido, para a administração como um pulverizador spray ou como gotas nasais, incluem as soluções aquosas ou oleosas do ingrediente ativo.

5 As formulações farmacêuticas adaptadas para a administração através da inalação incluem os pós ou névoas de partículas finas, que podem ser gerados por intermédio de vários tipos de aerossóis nebulizadores ou insufladores pressurizados de dose medida.

10 As formulações farmacêuticas adaptadas para a administração retal podem ser apresentadas como supositórios ou como enemas.

 As formulações farmacêuticas adaptadas para a administração vaginal podem ser apresentadas como pessário, tamponas, cremes, géis, pastas, espumas, ou formulações pulverizadoras.

15 As formulações farmacêuticas adaptadas para administração parenteral incluem soluções de injeção estéreis aquosas e não aquosas que podem conter anti-oxidantes, tampões, bacterioestatos, e solutos que tornam a formulação isotônica com o sangue do paciente intencionado; e suspensões estéreis aquosas e não aquosas que podem incluir agentes de suspensão e agentes de engrossamento. As formulações podem ser apresentadas em
20 recipientes de dose única ou de múltiplas doses, por exemplo amplos e frascos lacrados, e podem ser estocadas em uma um condição secada por congelamento (liofilizada) que requer somente a adição de carreadores líquidos estéreis, por exemplo água para injeções, imediatamente antes do uso. As soluções de injeção e suspensões extratemporâneas podem ser
25 preparadas a partir de pós, grânulos, e tabletes estéreis.

 Além dos ingredientes particularmente mencionados acima, as formulações podem incluir outros agentes convencionais na técnica tendo consideração com o tipo de formulação em questão. Por exemplo, as formulações adequados para a administração oral podem incluir agentes de

sabor ou de coloração.

Os compostos da presente invenção ou um sal ou solvato destes, e as composições farmacêuticas da presente invenção, podem ser úteis para tratar as condições ou distúrbios afetados por AXOR 109 e/ou GLP-1, e incluem, mas não são limitados a, diabetes tipo I, diabetes tipo II, obesidade, controle de apetite, saciedade, intolerância a glicose, resistência à insulina, síndrome metabólica, hiperlipidemia, hiper-colesterolemia, aterosclerose, inflamação, doenças neurodegenerativas, Alzheimer, distúrbios de estresse, e condições cerebrovasculares. Preferivelmente, as condições ou distúrbios são tipo I diabetes, diabetes tipo II, intolerância a glicose, resistência à insulina, e síndrome metabólica.

Os compostos da presente invenção ou um sal ou solvato destes, podem ser utilizados sozinhos ou em combinação com outros agentes terapêuticos. O(s) composto(s) da presente invenção e os outros agente(s) farmacêuticamente ativos podem ser administrados juntos ou separadamente e, quando administrados separadamente, a administração pode ocorrer de modo simultâneo ou seqüencial, em qualquer ordem. As quantidades do(s) composto(s) da presente invenção e os outros agente(s) farmacêuticamente ativo(s) e os tempos relativos de administração serão selecionados de modo a obter o efeito terapêutico desejado. A administração na combinação de um composto da presente invenção ou um sal ou solvato deste com outros agentes de tratamento pode ser em combinação pela administração concomitante em: (1) uma composição farmacêutica unitária incluindo ambos os compostos; ou (2) as composições farmacêuticas separadas cada uma incluindo um dos compostos. Alternativamente, a combinação pode ser administrada separadamente em uma maneira seqüencial em que um agente de tratamento é administrado primeiro e o outro em segundo ou vice versa. Tal administração seqüencial pode ser próxima em tempo ou remotas em tempo.

Os compostos da presente invenção podem ser usados no

tratamento de uma variedade de distúrbios e condições. Como tais, os compostos da presente invenção podem ser usados em combinação com uma variedade de outros agentes terapêuticos úteis no tratamento de daqueles distúrbios ou condições. Como brevemente debatido acima, as terapias diabéticas atuais incluem dieta, exercício, insulina, secretagogos de insulina, 5 efetores que reduzem a glicose, agonistas de PPAR- γ , e inibidores de α -glucosidase. Os compostos da presente invenção podem ser combinados com estas ou outras terapias médicas para tratar e/ou prevenir a diabetes e distúrbios e condições associados, incluindo mas não limitando a diabetes tipos I e II, 10 obesidade, intolerância a glicose, resistência à insulina, síndrome metabólica, hiperlipidemia, hiper-colesterolemia, arteriosclerose, doenças neurodegenerativas, e outras indicações tais como inflamação e acidente vascular cerebral. Por exemplo, no tratamento da diabetes tipo II, um composto da presente invenção pode ser combinado com um ou mais agentes 15 farmacologicamente ativos, incluindo metformina, sulfonilurêias tais como gliburida e glipizida, repaglinida, nateglinida, tiazolidinodionas tais como rosiglitazona e pioglitazona, acarbose, miglitol, exenatida, pramlintida, e insulina.

Os compostos desta invenção podem ser feitos em uma 20 variedade de métodos. Os métodos sintéticos gerais ilustrativos são apresentados abaixo e depois os compostos específicos da invenção são preparados nos Exemplos de trabalho.

Em todos os exemplos descritos abaixo, os grupos de proteção para os grupos sensíveis ou reativos são utilizados onde necessário de acordo com os princípios gerais da química sintética. Os grupos de proteção são 25 manipulados de acordo com os métodos padrão da síntese orgânica (T. W. Green e P. G. M. Wuts (1991) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, aqui incorporada por referência com respeito aos grupos de proteção). Estes grupos são removidos em um estágio conveniente da síntese

usando os métodos que são prontamente aparentes àqueles habilitados na técnica. A seleção de processos bem como as condições de reação e ordem de sua execução devem ser consistentes com a preparação dos compostos da presente invenção.

5 Aqueles habilitados na técnica reconhecerão se um estereocentro existe nos compostos da presente invenção. Portanto, a presente invenção inclui todos os estereoisômeros possíveis e incluem não somente os compostos racêmicos mas os enantiômeros individuais também. Quando um composto é desejado como um enantiômero único, este pode ser obtido pela
10 síntese estereoespecífica, pela resolução do produto final ou qualquer intermediário conveniente, ou por métodos cromatográficos quirais como cada um é conhecido na técnica. A resolução do produto final, um intermediário, ou um material de partida pode ser efetuada por qualquer método adequado conhecido na técnica. Ver, por exemplo, Stereochemistry of
15 Organic Compounds por E. L. Eliel, S. H. Wilen, e L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994), aqui incorporada por referência no que diz respeito à estereoquímica.

ABREVIACÕES

20 Como aqui usado os símbolos e convenções usados nestes processos, esquemas e exemplos são consistentes com aqueles usados na literatura científica contemporânea, por exemplo, o Journal of the American Chemical Society ou the Journal of Biological Chemistry. Especificamente, as seguintes abreviações podem ser usadas nos exemplos e através de todo o relatório descritivo:

25 g (gramas);	mg (miligramas);
l (litros);	ml (mililitros);
μl (microlitros);	psi (libras por polegada quadrada);
M (molar);	mM (milimolar);
Hz (Hertz);	MHz (megahertz);

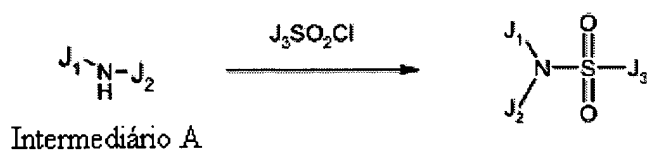
	mol (moles);	mmol (milimoles);
	min (min);	rt (temperatura ambiente);
	h (horas);	mp (ponto de fusão);
	RP (fase reversa);	TLC (cromatografia de camada fina);
5	t _R (tempo de retenção);	CH ₂ Cl ₂ (cloreto de metileno);
	TEA (triethylamina);	TFA (ácido trifluoroacético);
	THF (tetraidrofurano);	TFAA (anidrido trifluoroacético);
	SiO ₂ (sílica);	CDCl ₃ (clorofórmio deuterado);
	atm (atmosfera);	CD ₃ OD (metanol deuterado);
10	EtOAc (acetato de etila);	DMSO (sulfóxido de dimetila);
	HCl (ácido clorídrico);	9-BBN (9-borabicyclo[3,3,1]nonila);
	CHCl ₃ (clorofórmio);	DMF (N,N-dimetilformamida);
	Ac (acetila);	Cs ₂ CO ₃ (carbonato de célio);
	Me (metila);	NMO (N-óxido de 4-metilmorfolina);
15	Et (etila);	DBAD (azodicarboxilato de dibenzila);
	EtOH (etanol);	MeOH (metanol);
	t-Bu (butila terciário);	PPTS (p-toluenossulfonato de piridínio);
	DME (1,2-dimetoxietano);	N ₂ (nitrogênio).
20	CsF (fluoreto de célio);	MsCl (cloreto de metanosulfonila);
	sat'd (saturado);	KOAc (acetato de potássio);
	Ac (grupo acetila);	DCC (1,3-dicicloexilcarbodiimida);
	Ps (polímero sustentado);	BOC (grupo terc-butóxicarbonila);
	DCM (diclorometano);	DIEA (diisopropiletilamina);
25	conc. (concentrado);	CBz (benzilóxicarbonila);
	TPP (trifenilfosfina);	DIAD (diisopropilazodicarboxilato).
	ADDP (1,1'-(azodicarbonil)dipiperidino);	

A menos que de outro modo indicado, todas as temperaturas são expressadas em ° C (graus centígrados). Todas as reações são conduzidas

sob uma atmosfera inerte na temperatura ambiente a menos que de outro modo indicado.

Os espectros de ^1H RMN foram gravados em um instrumento Varian VXR-300, Varian Unity-300, Varian Unity-400, espectrômetro um Bruker 400 UltraShield, ou um General Electric QE-300. As mudanças químicas são expressadas em partes por milhão (ppm, 8 unidades). Os padrões de divisão descrevem as multiplicidades aparentes e são indicados como s (avulso), d (duplete), t (triplete), q (quarteto), m (multiplete), ou b (amplo).

Os compostos da presente invenção podem ser preparados através dos processos descritos abaixo. A ordem das seguintes etapas podem não ser cruciais para a prática da invenção, e os processos podem ser praticados realizando-se as etapas em qualquer ordem adequada com base no conhecimento daqueles habilitados na técnica. Os compostos da invenção podem ser preparados usando os Métodos de A a F descritos abaixo em que cada J_1 - J_6 independentemente representam vários grupos incluindo, mas não limitando a, alquila, alquila substituído, alquila ramificado, alquila cíclico, arila, heteroarila, ou arila substituído; cada Z independentemente representam vários grupos incluindo, mas não limitando a, metileno, carbonila, metileno alquilado, metileno halogenado, ou arila fundido; cada Y independentemente representa nada ($n = 0$) ou um átomo tal como carbono ou oxigênio; cada X independentemente representa um halogênio tal como iodo, bromo, ou cloro; e cada n independentemente é 0 ou um número inteiro tal como 1, 2, 3, ou 4. Método A (Síntese de Fase em Solução de compostos da presente Invenção a partir do Intermediário A.)



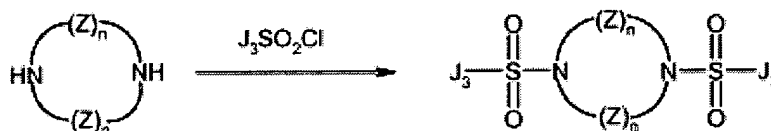
No Método A, o Intermediário A é misturado com um cloreto

de sulfonila, J_3SO_2Cl , em um solvente tal como cloreto de metileno com uma base tal como diisopropiletilamina, trietilamina, piridina, ou preferivelmente trietilamina em cloreto de metileno. As reações podem ser aquecidas, mas são preferivelmente misturadas na temperatura ambiente. O Intermediário A é

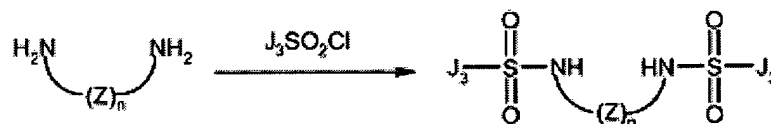
5 preparado por um procedimento análogo ou de acordo com Lima et al. in Bioorg. Med. Chem. 2002, 10, 3067-73.

Método B (Síntese de Fase em Solução de compostos da presente Invenção a partir das Diaminas.)

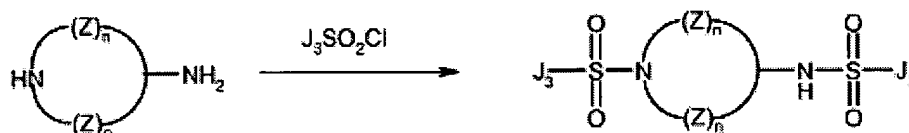
Esquemática 2



Esquemática 3



Esquemática 4

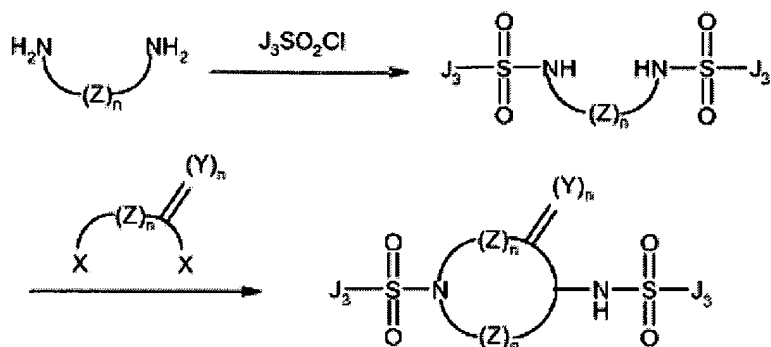


No Método B, uma diamina é misturada com pelo menos 2

10 equivalentes de um cloreto de sulfonila, J_3SO_2Cl , em um solvente tal como cloreto de metileno com uma base tal como diisopropiletilamina, trietilamina, hidreto de sódio, piridina, ou preferivelmente trietilamina em cloreto de metileno. As reações podem ser aquecidas, mas são preferivelmente misturadas na temperatura ambiente.

15 Método C (Síntese de Fase em Solução de compostos da presente Invenção a partir de Diaminas.)

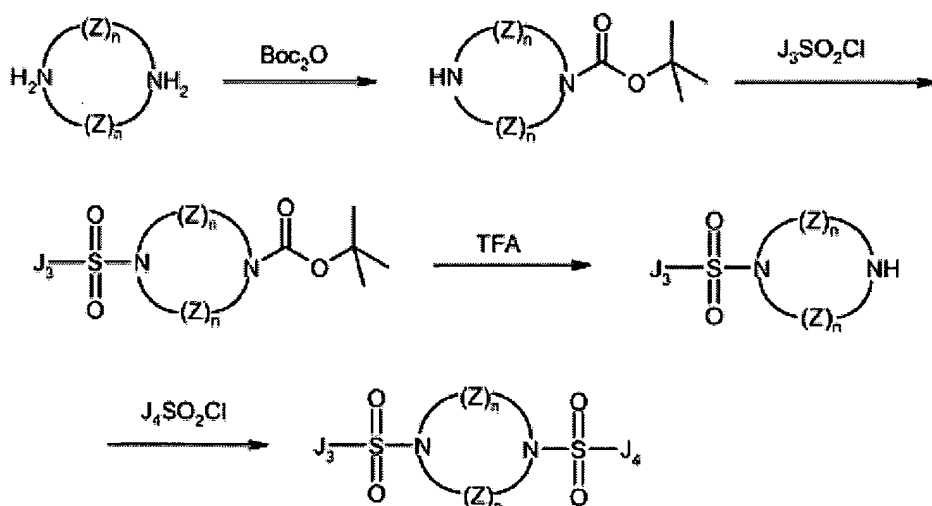
Esquemática 5



No Método C, a diamina acíclica é misturada com pelo menos 2 equivalentes de um cloreto de sulfonila, J_3SO_2Cl , em um solvente tal como cloreto de metileno com uma base tal como diisopropiletilamina, trietilamina, hidreto de sódio, piridina, ou preferivelmente trietilamina em cloreto de metileno para formar o produto de bis-sulfonamida. As reações podem ser aquecidas, mas são preferivelmente misturadas na temperatura ambiente. O produto é depois tratado com um haleto ácido apropriado ou haleto de alquila tal como dicloreto de etanodioila, cloreto de 3-cloropropanoila, ou 1,3-dibromobutano em um solvente tal como cloreto de metileno com uma base tal como diisopropiletilamina, trietilamina, piridina, ou preferivelmente trietilamina em cloreto de metileno. As reações podem ser aquecidas, mas são preferivelmente misturadas na temperatura ambiente.

Método D (Síntese de Fase em Solução de compostos da presente Invenção das Diaminas.)

Esquemática 6

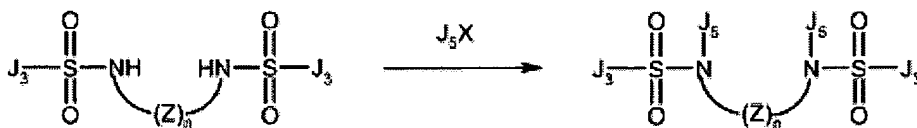


No Método D, a diamina cíclica é misturada com dicarbonato

de bis(1,1-dimetiletil) (Boc₂O) em um solvente tal como cloreto de metileno para formar o produto monoprotetido de Boc. As reações podem ser conduzidas na temperatura ambiente, mas são preferivelmente misturadas a 0 ° C. A amina Boc é depois misturada com pelo menos 1 equivalente de um cloreto de sulfonila, J₃SO₂Cl, em um solvente tal como cloreto de metileno com uma base tal como diisopropiletilamina, trietilamina, hidreto de sódio, piridina, ou preferivelmente piridina e cloreto de metileno para formar o produto de sulfonamida. As reações são preferivelmente misturadas a 80 ° C. O grupo Boc é depois removido através do tratamento com ácido trifluoroacético (TFA) em um solvente tal como cloreto de metileno (DCM), preferivelmente TFA a 50 % em DCM na temperatura ambiente. As reações podem ser aquecidas, mas são preferivelmente misturadas na temperatura ambiente. Por fim, a amina é depois misturada com pelo menos 1 equivalente de um cloreto de sulfonila, J₄SO₂Cl, em um solvente tal como cloreto de metileno com uma base tal como diisopropiletilamina, trietilamina, hidreto de sódio, piridina, ou preferivelmente piridina para formar o produto de bis-sulfonamida. As reações são preferivelmente misturadas a 80 ° C.

Método E (Síntese de Fase em Solução de compostos da presente Invenção a partir de N,N'-bissulfonildiaminas.)

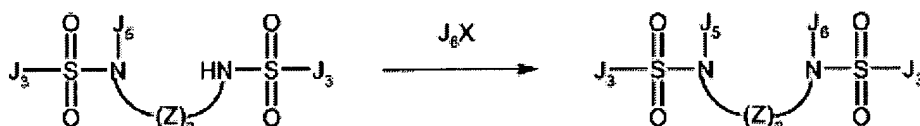
Esquemática 7



No Método E, um bis-sulfonamida acíclico é misturado com pelo menos 2 equivalentes de um agente de alquilação, J₅X, em um solvente tal como acetonitrila, acetona, ou DMSO com uma base tal como carbonato de potássio, carbonato de cério, hidreto de sódio ou preferivelmente carbonato de potássio em acetonitrila para formar o produto de bis-sulfonamida alquilado. As reações podem ser aquecidas, mas são preferivelmente misturadas na temperatura ambiente.

Método F (Síntese de Fase em Solução de compostos da presente Invenção a partir de N,N'-bissulfonildiaminas.)

Esquemática 8



No Método F, uma bis-sulfonamida acíclica é misturada com pelo menos 1 equivalente de um agente de alquilação, J_6X , em um solvente tal como acetonitrila, acetona, ou DMSO com uma base tal como carbonato de potássio, carbonato de cézio, hidreto de sódio ou preferivelmente carbonato de potássio em acetonitrila para formar o produto de bis-sulfonamida alquilado. As reações podem ser aquecidas, mas são preferivelmente misturadas na temperatura ambiente.

EXEMPLOS

Os seguintes exemplos são intencionados quanto a ilustração apenas e não são intencionados a limitar o escopo da invenção de qualquer modo. A menos que de outro modo indicado, os reagentes são comercialmente disponíveis ou são preparados de acordo com os procedimentos descritos na literatura. Onde não incluídos com as preparações, os dados de caracterização são relatados na Tabela 1 no fim desta seção.

As purificações cromatográficas dos produtos finais foram realizadas usando cromatografia líquida de fase reversa de alta pressão, a menos que de outro modo especificado. A purificação cromatográfica dos intermediários, quando necessário, foi realizada usando gel de sílica sob pressão de ar. As Reações foram realizadas em recipientes adequados, que podem incluir polipropileno ou tubos de Teflon ou placas de reservatórios profundos, ou recipientes de vidro.

Exemplo Intermediário 1: Metanossulfonato de 5-(cloro-sulfonil)-2-metoxifenil

a). Preparação de 2-metoxifenilmetanossulfonato: A uma

solução resfriada (0° C) de guaincol (5,05 g, 124,1 mmol) e 25 ml de diclorometano (DCM) foi adicionado trietilamina (8,5 ml, 61,04 mmol) e metanocloreto de sulfonila (4,72 ml, 61,04 mmol). Após agitar por 2 horas a reação tornou-se completa através de TLC. A solução de reação foi diluída com cloreto de amônio saturado e água e a fase orgânica foi isolada e concentrada até um óleo no vácuo. O material bruto foi purificado através de cromatografia em gel de sílica eluindo com acetato de etila/hexano. O produto desejado foi produzido como um óleo claro (7,5 g, 91 % de rendimento). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ : 7,31 (1 H, dq), 7,28 (1 H, dd), 7,19 (1 H, dd), 6,97 (1 H, dq), 3,82 (s, 3 H), 3,32 (3 H, s).

b). Preparação de 5-(cloro-sulfonil)-2-metoxifenilmetano-sulfonato: A uma solução resfriada (-10° C) de ácido clorossulfônico (11,78 ml, 176,5 mmol) e 100 ml de DCM foi adicionada às gotas uma solução de 2-metoxifenilmetanossulfonato (7,13g, 35,3 mmol) dissolvida em 15 ml de DCM. Após 4,5 horas a reação foi adicionada ao gelo, a fase orgânica foi isolada, secada em Na₂SO₄, filtrada e concentrada no vácuo até um óleo amarelo claro que solidificou para produzir o produto como um sólido branco (10,04 g, 95 % de rendimento). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ : 7,52 (1 H, dd), 7,42 (1 H, d), 7,14 (1 H, d), 3,83 (3 H, s), 3,31 (3 H, s).

Exemplo 1: 1-{{3,4-bis(metilóxi)fenil}sulfonil}-4-{{3-fluoro-4-(metilóxi)fenil}sulfonil}piperazina (Método A, Esquemática 1).

a) Preparação de 1-{{3,4-bis(metilóxi)fenil}sulfonil}-piperazina: A uma solução de cloreto de 3,4-bis(metilóxi)benzeno de sulfonila (4 g, 16,9 mmol) em 282 ml de diclorometano (DCM), foi adicionado piperazina (2,91 g, 2 eq) toda de uma vez. A reação tornou-se completa através de LCMS dentro de minutos. Após agitar durante a noite, o progresso da reação manteve-se inalterado por LCMS. A mistura foi concentrada pela metade no vácuo. Água foi adicionada e a solução acidificada pela adição de 1N de ácido clorídrico (HCL). A camada orgânica foi descartada. A camada

aquosa foi lavada 1 x com DCM, e depois tornada básica pela adição de
 hidróxido de sódio 1 N (NaOH). A fase aquosa foi extraída com acetato de
 etila (6 x 40 ml cada). As fases orgânicas combinadas foram secadas em
 sulfato de magnésio (MgSO₄), filtradas, concentradas, e secadas no vácuo. O
 5 produto final foi produzido como um sólido branco e 100 % de pureza por
 LCMS (M + H = 287,2) e RMN (3,19 g, 65 % de rendimento). ¹H RMN
 (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 7,29 (1 H, dd), 7,19 (1 H, d), 7,13 (1 H, d), 3,86 (3
 H, s), 3,83 (3 H, s), 2,76 (4 H, br q), 2,70 (4 H, br q).

b) Preparação de 1-{{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-4-{{[3-
 10 fluoro-4-(metilóxi)fenil]sulfonil}piperazina: em um recipiente único de um
 Bloco de reação de 2,5 ml, 96 reservatórios de Robbins Flex-Chem System
 foi adicionado 1-{{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}piperazina (60 umol, 500 µl,
 solução 0,12 M em DCM). Trietilamina foi adicionada (1,5 eq, 12,5 µl),
 seguido por cloreto de 3-fluoro-4-(metilóxi)benzeno sulfonila (1,1 eq, 500 µl,
 15 solução 0,13 M em DCM). O bloco foi lacrado e rotacionado durante a noite
 na temperatura ambiente. Após 15 horas, a reação foi filtrada e coletada por
 filtração à vácuo. Os sólidos da reação foram lavados com DCM (1 x 200 µl).
 A mistura de reação bruta foi concentrada no vácuo, dissolvida em 700 µl de
 DMSO, e purificada usando HPLC de fase reversa para produzir o produto
 20 final.

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

Este composto foi preparado como descrito no Exemplo 1,
 exceto que cloreto de 4-(1,3-oxazol-5-il)benzeno sulfonila foi substituído por
 25 cloreto de 3-fluoro-4-(metilóxi)benzeno de sulfonila.

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

Este composto foi preparado como descrito no Exemplo 1
 exceto que cloreto de 4-metil-2-(metilóxi)benzenossulfonila foi substituído

por cloreto de 3-fluoro-4-(metilóxi)benzenossulfonila.

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

Este composto foi preparado como descrito no Exemplo 1 exceto que cloreto de 3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonila foi substituído por cloreto de 3-fluoro-4-(metilóxi)benzenossulfonila.

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

Este composto foi preparado como descrito no Exemplo 1 exceto que cloreto de 2-cloro-6-metilbenzenossulfonila foi substituído por cloreto de 3-fluoro-4-(metilóxi)benzenossulfonila.

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

Este composto foi preparado como descrito no Exemplo 1 exceto que cloreto de 4-(metilóxi)benzenossulfonila foi substituído por cloreto de 3-fluoro-4-(metilóxi)benzenossulfonila.

Exemplo 7: 1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-4-{[3-fluoro-4-(metilóxi)fenil]sulfonil}hexaidro-1H-1,4-diazepina

a) Preparação de 1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-hexaidro-1H-1,4-diazepina: Este composto foi preparado como descrito no Exemplo 1a exceto que homopiperazina foi substituído por piperazina. O produto final foi produzido como um óleo transparente, e 100 % de pureza por LCMS ($M + H = 301,4$) e RMN (3,67 g, 72 % de rendimento). 1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7,35 (1 H, dd), 7,20 (1 H, d), 7,13 (1 H, d), 3,84 (3 H, s), 3,83 (3 H, s), 3,25 (2 H, dd), 3,18 (2 H, dd), 2,73 (2 H, dd), 2,68 (2 H, dd), 1,63 (1 H, quinteto).

b) Preparação de 1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-4-{[3-fluoro-4-(metilóxi)fenil]sulfonil}hexaidro-1H-1,4-diazepina: Este composto foi preparado como descrito no Exemplo 1 exceto que 1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}hexaidro-1H-1,4-diazepina, preparado como no

Exemplo 7a, foi substituído por 1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-piperazina.

Exemplo 8: 1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-4-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-6-ilsulfonil)hexaidro-1H-1,4-diazepina

5 Este composto foi preparado como descrito no Exemplo 1 exceto que 1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}hexaidro-1H-1,4-diazepina, preparado como no Exemplo 7a, foi substituído por 1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}piperazina, e cloreto de 2,3-diidro-1,4-benzodioxin-6-sulfonila foi substituído por cloreto de 3-fluoro-4-
10 (metilóxi)benzenossulfonila.

Exemplo 9: 1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-hexaidro-1H-1,4-diazepina

Este composto foi preparado como descrito no Exemplo 1 exceto que 1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}hexaidro-1H-1,4-diazepina,
15 preparado como no Exemplo 7a, foi substituído por 1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}piperazina, e cloreto de 3,4-bis(metilóxi)-benzenossulfonila foi substituído por cloreto de 3-fluoro-4-(metilóxi)benzenossulfonila.

Exemplo 10: N-metil-N-[2-(metil{[3-(metilóxi)fenil]-sulfonil}amino)etil]-
20 3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida

a) Preparação de N-metil-N-[2-(metilamino)etil]-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida: Este composto foi preparado como descrito no Exemplo 1a exceto que N,N'-dimetil-1,2-etanodiamina foi substituído por piperazina. O produto final foi produzido como um óleo amarelo claro e 100
25 % de pureza através de LCMS (M + H = 298,2) e RMN (3,21 g, 66 % de rendimento). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 7,34 (1 H, dd), 7,19 (1 H, d), 7,16 (1 H, d), 3,85 (3 H, s), 3,83 (3 H, s), 2,97 (2 H, t), 2,66 (3 H, s), 2,58 (2 H, t), 2,26 (3 H, s).

b). Preparação de N-metil-N-[2-(metil{[3-(metilóxi)fenil]-

sulfonil}amino)etil]-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida:

Este composto foi preparado como descrito no Exemplo 1 exceto que N-metil-N-[2-(metilamino)etil]-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida, preparado como no Exemplo 10a, foi substituído por 1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}piperazina, e cloreto de 3-(metilóxi)-benzenossulfonila foi substituído por cloreto de 3-fluoro-4-(metilóxi)-benzenossulfonila.

Exemplo 11: N-{2-[[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil]-(metil)amino]etil}-3-fluoro-N-metil-4-(metilóxi)benzenossulfonamida

Este composto foi preparado como descrito no Exemplo 1 exceto que N-metil-N-[2-(metilamino)etil]-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida, preparado como no Exemplo 10a, foi substituído por 1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}piperazina.

Exemplo 12: N-metil-N-{2-[[3,4-bis(metilóxi)fenil]-sulfonil]-(metil)amino]etil}-4-metil-3,4-diidro-2 H-1,4-benzoxazino-7-sulfonamida

Este composto foi preparado como descrito no Exemplo 1 exceto que N-metil-N-[2-(metilamino)etil]-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida, preparado como no Exemplo 10a, foi substituído por 1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}piperazina, e cloreto de 4-metil-3,4-diidro-2 H-1,4-benzoxazina-7-sulfonila foi substituído por cloreto de 3-fluoro-4-(metilóxi)benzenossulfonila.

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

Este composto foi preparado como descrito no Exemplo 1 exceto que N-metil-N-[2-(metilamino)etil]-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida, preparado como no Exemplo 10a, foi substituído por 1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}piperazina, e cloreto de 2,3-diidro-1,4-benzodioxin-6-sulfonila foi substituído por cloreto de 3-fluoro-4-(metilóxi)benzenossulfonila.

Exemplo 14: N,N'-1,2-etanodilbis[N-metil-3,4-bis-(metilóxi)benzenossulfonamida]

Este composto foi preparado como descrito no Exemplo 1 exceto que N-metil-N-[2-(metilamino)etil]-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida, preparado como no Exemplo 10a, foi substituído por 1-{{3,4-bis(metilóxi)fenil}sulfonil}piperazina, e cloreto de 3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonila foi substituído por cloreto de 3-fluoro-4-(metilóxi)benzenossulfonila.

Exemplo 15: N-metil-N-[2-(metil{{4-(metilóxi)fenil}sulfonil}amino)etil]-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida

Este composto foi preparado como descrito no Exemplo 1 exceto que N-metil-N-[2-(metilamino)etil]-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida, preparado como no Exemplo 10a, foi substituído por 1-{{3,4-bis(metilóxi)fenil}sulfonil}piperazina, e cloreto de 4-(metilóxi)benzenossulfonila foi substituído por cloreto de 3-fluoro-4-(metilóxi)benzenossulfonila.

Exemplo 16: N-(1-{{3,4-bis(metilóxi)fenil}sulfonil}-3-pirrolidinil)-8-quinolinassulfonamida

a) Preparação de (1-{{3,4-bis(metilóxi)fenil}sulfonil}-3-pirrolidinil)carbamato de 1,1-dimetiletila: A uma solução de 1,1-3-pirrolidinilcarbamato de dimetiletila (5 g, 26,8 mmoles) em 250 ml de diclorometano (DCM), foi adicionado diisopropiletilamina (6,9 g, 53,6 mmol), seguido por cloreto de 3,4-dimetoxisulfonila (6,3 g, 26,8 mmol). A reação tornou-se completa através de LCMS após 3 horas na temperatura ambiente. Após agitar durante a noite, o progresso da reação permaneceu inalterado por LCMS. A mistura foi concentrada para a metade no vácuo. Água foi adicionada e a solução foi acidificada pela adição de HCl 1N. A camada orgânica foi lavada com 1N de HCl, solução de bicarbonato de sódio saturada, e salmoura. A camada orgânica foi secada em sulfato de magnésio

(MgSO₄), filtrada, concentrada, e secada no vácuo. O produto final foi produzido como um sólido castanho e 96 % de pureza por LCMS (M + H = 387,2) e RMN (7,99 g, 77 % de rendimento). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,45 (1 H, dd), 7,28 (1 H, d), 6,97 (1 H, d), 4,5 (1 H, m), 4,17 (1 H, m), 3,96 (3 H, s), 3,94 (3 H, s), 3,35 (2 H, m), 3,20 (2 H, m), 1,75 (1 H, m), 1,42 (9H, s).

b) Preparação de trifluoroacetato de 1-{{3,4-bis(metilóxi)fenil}sulfonyl}-3-pyrrolidinamine: Ao (1-{{3,4-bis(metilóxi)fenil}sulfonyl}-3-pyrrolidinyl)carbamate de 1,1-dimethylethyl (7,99 g, 20,7 mmol) foi lentamente adicionada uma solução de ácido trifluoroacético a 50 % em diclorometano (50 ml). A reação tornou-se completa através de LCMS após 20 minutos na temperatura ambiente. Após 30 minutos, a mistura de reação foi concentrada e secada no vácuo. O produto final foi produzido como um sólido rosa claro e 100 % de pureza através de LCMS (M + H = 287,2) e RMN (12,32 g, excesso de massa devido ao TFA residual). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 8,06 (br H), 7,39 (1 H, dd), 7,21 (1 H, br s), 7,19 (1 H, s), 3,86 (3 H, s), 3,85 (3 H, s), 3,70 (1 H, m), 3,34 (1 H, ddt), 3,28 (1 H, dd), 3,12 (2 H, m), 2,04 (1 H, m), 1,78 (1 H, m), 1,26 (2 H, dd).

c) Preparação de N-(1-{{3,4-bis(metilóxi)fenil}sulfonyl}-3-pyrrolidinyl)-8-quinolinesulfonamide: Este composto foi preparado como descrito no Exemplo 1 exceto que trifluoroacetato de 1-{{3,4-bis(metilóxi)fenil}sulfonyl}-3-pyrrolidinamine, preparado como no Exemplo 16b, foi substituído por 1-{{3,4-bis(metilóxi)fenil}sulfonyl}-piperazine, um equivalente adicional de trietilamina no Exemplo 1b foi usado para solubilizar o sal de trifluoroacetato, e cloreto de 8-quinolinesulfonate foi substituído por cloreto de 3-fluoro-4-(metilóxi)benzenesulfonate.

Exemplo 17: (2R,6R)-1,4-bis{{3,4-bis(metilóxi)fenil}sulfonyl}-2,6-dimethylpiperazine

Em um frasco de 4 ml, foi combinado cloridreto de (2R,6R)-

2,6-dimetilpiperazina (60 μmol) e 500 μl de piridina. Cloreto de 3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonila (2,5 eq) foi adicionado. O frasco foi lacrado e agitado a 80° C. Após 44 horas, a mistura de reação foi concentrada no vácuo, e depois submetida novamente às condições de reação com cloreto de 3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonila adicionado primeiro, seguido por 500 μl piridina. O frasco foi lacrado e agitado a 80° C por 6 horas. A mistura de reação foi concentrada no vácuo, dissolvida em 700 μl de DMSO, e purificada usando HPLC de fase reversa para produzir o produto final.

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

10 Este composto foi preparado como descrito no Exemplo 17 exceto que 2,5-dimetilpiperazina foi substituído por cloridreto de (2R,6R)-2,6-dimetilpiperazina.

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

15 Este composto foi preparado como descrito no Exemplo 17 exceto que (2S)-2-metilpiperazina foi substituído por cloridreto de (2R,6R)-2,6-dimetilpiperazina.

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

20 Este composto foi preparado como descrito no Exemplo 17 exceto que 2,6-cisdimetilpiperazina foi substituído por cloridreto de (2R,6R)-2,6-dimetilpiperazina.

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

25 Este composto foi preparado como descrito no Exemplo 17 exceto que (2S,6S)-2,6-dimetilpiperazina foi substituído por cloridreto de (2R,6R)-2,6-dimetilpiperazina.

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

Em um frasco de 4 ml, foi combinado trans-2,5-

dimetilpiperazina (200 μ mol) e 1000 μ l de piridina. Cloreto de 3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonila (3 eq) foi adicionado. O frasco foi lacrado e agitado a 80° C. Após 21 horas, a mistura de reação foi concentrada no vácuo, dissolvida em DMSO, e purificada usando HPLC de fase reversa para
5 produzir o produto final.

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

A uma solução de 2-imidazolidinona (0,1 g, 1,16 mmol) em DCM (10 ml) foi adicionado hidreto de sódio (0,058 g, 2,32 mmol). A mistura de reação foi deixada agitar na temperatura ambiente por 10 minutos
10 sob nitrogênio, seguido pela adição de cloreto de 3,4-dimetoxifenilsulfonila (0,7 g, 3,0 mmol). Após agitar na temperatura ambiente durante a noite, a mistura foi concentrada sob nitrogênio. O produto bruto foi dissolvido em DMSO (3ml), filtrado, e purificado usando HPLC fase reversa. O produto final foi produzido como um sólido marrom claro e 100 % puro por LCMS
15 (0,2 g, 35,4 % de rendimento).

Exemplo 24: 1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2-cicloexilpiperazina

Em um recipiente único de um bloco de reação de 2,5 ml com 96 reservatórios de um Sistema de Robbins Flex-Chem, foi adicionado 2-cicloexilpiperazina (60 μ mol, solução 0,117 M em DCM). cloreto de 3,4-
20 dimetoxifenilsulfonila (90 μ mol, solução 0,067 M em DCM com trietilamina a 10 %). O bloco foi lacrado e rotacionado durante a noite na temperatura ambiente. A reação foi filtrada, concentrada no vácuo, dissolvida em 700 μ l de DMSO, e purificada usando HPLC de fase reversa para produzir o produto final (5,5 mg, 9,5 μ mol, 15,8 % de rendimento).

25 Exemplo 25: N-(1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}hexa-hidro-1H-azepin-3-il)-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida

Este composto foi preparado como descrito no Exemplo 24 exceto que hexaidro-1H-azepin-3-amina foi substituído por 2-cicloexilpiperazina.

Exemplo 26: N,N'-1,2-etanodilbis[3,4-bis(metilóxi)-benzenossulfonamida]

A uma solução de 1,2-etanodiamina (1,0 g, 16,7 mmol) em DCM (50 ml) foi adicionada trietilamina (4,5 ml, 33,3 mmol) , seguido pela adição de cloreto de 3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonila (7,9 g, 33,3 mmol) em DCM (20 ml). A solução resultante foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. Água (50 ml) foi adicionada à solução. A camada orgânica foi secada em sulfato de magnésio (MgSO₄), filtrada, concentrada, e secada no vácuo. O produto bruto foi dissolvido em DMSO (10 ml), filtrado, e purificado usando HPLC de fase reversa. O produto final foi produzido como um sólido marrom claro e 100 % puro por LCMS (3,0 g, 39 % de rendimento).

Exemplo 27: 1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,3-piperazinadiona

A uma solução de N-[2-([3,4-bis(metilóxi)fenil]-sulfonil)-amino)etil]-3-metil-4-(metilóxi)benzenossulfonamida do Exemplo 32 (0,3 g, 0,65 mmol) em DCM com 10 % de trietilamina (10 ml) foi adicionado dicloreto de etanodioíla (0,114 ml, 1,3 mmol) às gotas. A solução resultante foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. Água (20 ml) foi adicionada à solução. A camada orgânica foi secada em sulfato de magnésio (MgSO₄), filtrada, concentrada, e secada no vácuo. O produto bruto foi dissolvido em DMSO (3 ml), filtrado, e purificada usando HPLC de fase reversa. O produto final foi produzido como um sólido marrom claro (0,020 g, 6 % de rendimento).

Exemplo 28: 1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}hexa-hidro-5 H-1,4-diazepin-5-ona

Este composto foi preparado como descrito no Exemplo 27 exceto que cloreto de 3-cloropropanoíla foi substituído por dicloreto de etanodioíla.

Exemplo 29: 1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2-metilpiperazina

Este composto foi preparado como descrito no Exemplo 24

exceto que 2-metilpiperazina foi substituído por 2-cicloexilpiperazina.

Exemplo 30: 1-{{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-4-({4-(metilóxi)-3-[(trifluorometil)óxi]fenil}sulfonil)hexaidro-1H-1,4-diazepina

Em um recipiente único de um bloco de reação de 2,5 ml com
 5 96 reservatórios de um sistema de Robbins Flex-Chem foi adicionado 1-
 {[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}hexaidro-1H-1,4-diazepina como preparado
 no Exemplo 7 (90 umol, 1000 µl, solução 0,09 M em DCM) com trietilamina
 a 10 %. Cloreto de 4-(metilóxi)-3-[(trifluorometil)óxi]benzenossulfonila (300
 µl, solução 0,3 M em DCM) foi adicionado. O bloco foi lacrado e rotacionado
 10 durante a noite na temperatura ambiente. Após 15 horas, a reação foi filtrada e
 coletada por filtração à vácuo. Os sólidos da reação foram lavados com DCM
 (1 x 200 µl). A mistura de reação bruta foi concentrada no vácuo, dissolvida
 em 700 µl de DMSO, e purificada usando HPLC de fase reversa para produzir
 o produto final.

15 Exemplo 31: N-metil-N-{2-[metil({4-(metilóxi)-3 [(tri-fluorometil)óxi]
 fenil}sulfonil)amino]etil}-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida

Este composto foi preparado como descrito no Exemplo 30
 exceto que N-metil-N-[2-(metilamino)etil]-3,4-bis(metilóxi)benzeno-
 sulfonamida foi substituído por 1-{{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-hexaidro-
 20 1H-1,4-diazepina.

Exemplo 32: 1-{{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-4-{{[3-fluoro-4-
 (metilóxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetilpiperazina

a) Preparação de 3,5-cis-dimetil-1-piperazinacarboxilato de
 1,1-dimetiletila: A uma solução de 2,6-cis-dimetilpiperazina (2,8 g, 24,56
 25 mmol) em DCM (45 ml) foi adicionado dicarbonato de bis(1,1-dimetiletila)
 (5,1 g, 25,37 mmol) a 0° C. A mistura de reação resultante foi deixada agitar
 de 0° C até a temperatura ambiente por um período de 2,5 horas. Uma solução
 de bicarbonato de sódio (solução aquosa a 5 %, 50 ml) foi adicionada à
 mistura de reação. Após agitar por outros 10 minutos, a camada orgânica foi

secada em sulfato de magnésio (MgSO_4), filtrada através de uma coluna de gel de sílica Bond Elute®, e concentrada no vácuo. O produto final foi produzido como um sólido branco (3,5 g, 66,6 % de rendimento) ($M+1 = 215,4$), ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3,95 (br 2 H), 2,80 (br, 2 H), 2,35 (br, 2 H), 7,19 (1 H, s), 1,46 (9H, s), 1,05 (dd, 6 H, $J = 6,3$ Hz).

b) Preparação de 4-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-3,5-cis-dimetil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletila:

A uma solução de carboxilato de 1,1-dimetiletil-3,5-cis-dimetil-1-piperazina (1,45 g, 6,78 mmol) em piridina (60 ml) foi adicionada a solução de cloreto de 3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonila (1,43g, 7,43 mmol) em DCM (20 ml) às gotas. Após agitar a 80°C durante a noite, a mistura de reação foi concentrada no vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em uma coluna de gel de sílica (gradiente de acetato de etila/hexano,) para produzir o produto desejado como um óleo incolor (3,8 g, 78,5 % de rendimento). ($M+1 = 415,4$), ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7,27 (dd 1 H), 7,26 (s, 1 H), 6,93 (dd, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 3,93 (s, 3 H) 1,44 (s, 9H), 1,32 (dd, 6 H, $J = 7,0$ Hz).

c) Preparação de trifluoroacetato de 1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,6-cisdimetilpiperazina: 4-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-3,5-cis-dimetil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletila foi agitado em 50 % de ácido trifluoroacético em DCM por 0,5 hora. A solução de reação foi depois concentrada no vácuo para fornecer o produto desejado como um sólido marrom claro. ($M+1 = 315,2$).

d) Preparação de 1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-4-{[3-fluoro-4-(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetilpiperazina: Em um recipiente único de um Bloco de reação de 2,5 ml com 96 reservatórios de um sistema de Robbins Flex-Chem foi adicionado trifluoroacetato de 1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetilpiperazina (60 μmol , solução 0,067 M em piridina), e cloreto de 3-fluoro-4-(metilóxi)benzenossulfonila (60 μmol ,

solução 0,2 M em piridina). O bloco foi lacrado e rotacionado a 80° C durante a noite. A reação foi filtrada, concentrada no vácuo, dissolvida em 700 µl de DMSO, e purificada usando HPLC de fase reversa para produzir o produto final.

- 5 Exemplo 33: 1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-di-metil-4-{[3-(metilóxi)fenil]sulfonil}piperazina

Este composto foi preparado como descrito no Exemplo 32 exceto que cloreto de 3-(metilóxi)benzenossulfonila foi substituído por cloreto de 3-fluoro-4-(metilóxi)benzenossulfonila.

- 10 Exemplo 34: 1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-di-metil-4-{[4-(1,3-oxazol-5-il)fenil]sulfonil}piperazina

Este composto foi preparado como descrito no Exemplo 32 exceto que cloreto de 4-(1,3-oxazol-5-il)benzenossulfonila foi substituído por cloreto de 3-fluoro-4-(metilóxi)benzenossulfonila.

- 15 Exemplo 35: 1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-di-metil-4-{[4-(metilóxi)fenil]sulfonil}piperazina

Este composto foi preparado como descrito no Exemplo 32 exceto que cloreto de 4-(metilóxi)benzenossulfonila foi substituído por cloreto de 3-fluoro-4-(metilóxi)benzenossulfonila.

- 20 Exemplo 36: 4-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetil-1-({4-(metilóxi)-3-[(trifluorometil)óxi]fenil}sulfonil)piperazina.

- a) Preparação de 1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-3,5-cis-dimetilpiperazina: A uma solução de 2,6-cis-dimetilpiperazina (0,91 g, 7,98 mmol) em DCM (10 ml) a 0° C foi adicionado trietilamina (1 ml), seguido
25 pela adição da solução de cloreto de 3,4-bis(metilóxi) benzenossulfonila (1,72 g, 7,25 mmol) em DCM (20 ml) às gotas por um período de 10 minutos. Após agitar de 0° C até a temperatura ambiente durante a noite, água (30 ml) foi adicionada. A camada orgânica foi secada em sulfato de magnésio (MgSO₄), filtrada, e concentrada no vácuo para produzir o produto como um óleo

incolor (2,25 g, 98 % de rendimento). ($M+1 = 315,2$), ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7,37 (dd 1 H, $J = 2,1$ Hz), 7,26 (s, 1 H), 6,95 (dd, 1 H, $J = 8,5$ Hz), 3,93 (s, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 3,62 (br, 2 H), 3,00 (br, 2 H), 1,85 (br, 2 H), 1,03 (dd, 6 H, $J = 6,2$ Hz).

5 b) Preparação de 4- $\{[3,4\text{-bis(metilóxi)fenil}]sulfonil\}$ -2,6-cis-dimetil-1- $\{4\text{-(metilóxi)-3-}[(\text{trifluorometil})\text{óxi}]fenil\}sulfonil\}$ -piperazina:

Em um 8 ml tubo de teste foi adicionado 1- $\{[3,4\text{-bis(metilóxi)fenil}]sulfonil\}$ -3,5-cisdimetilpiperazina (60 μmol , solução 0,067 M em piridina), e cloreto de 4-(metilóxi)-3- $\{[(\text{trifluorometil})\text{óxi}]\}$ benzenossulfonila (60 μmol , solução 0,2 M em piridina). O tubo de teste foi
10 lacrado e agitado a 80° C durante a noite. A reação foi filtrada, concentrada no vácuo, dissolvida em 700 μL de DMSO, e purificada usando HPLC de fase reversa para produzir o produto final.

Exemplo 37: 6- $\{4\text{-}\{[3,4\text{-bis(metilóxi)fenil}]sulfonil\}$ -2,6-cis-dimetil-1-piperazinil}sulfonil\}-2 H-cromen-2-ona
15

Este composto foi preparado como descrito no Exemplo 42 exceto que cloreto de 2-oxo-2 H-cromeno-6-sulfonila foi substituído por cloreto de 4-(metilóxi)-3- $\{[(\text{trifluorometil})\text{óxi}]\}$ benzenossulfonila

Exemplo 38: 5- $\{4\text{-}\{[3,4\text{-bis(metilóxi)fenil}]sulfonil\}$ -2,6-cis-dimetil-1-piperazinil}sulfonil\}-2-(metilóxi)fenol
20

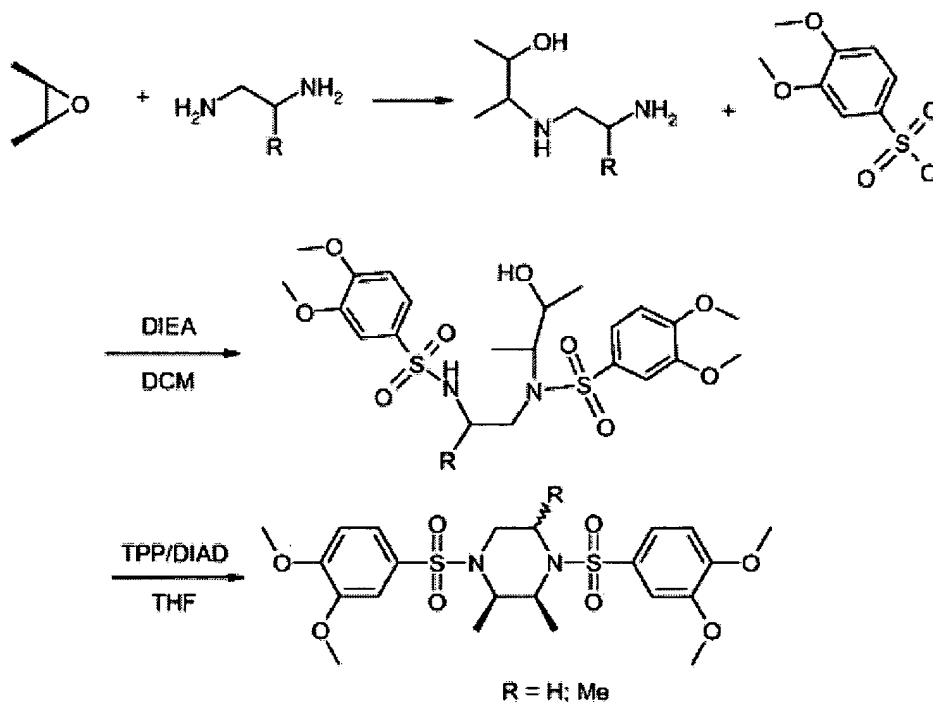
a) Preparação de Metanossulfonato de 5- $\{4\text{-}\{[3,4\text{-bis(metilóxi)fenil}]sulfonil\}$ -2,6-cis-dimetil-1-piperazinil}sulfonil\}-2-(metilóxi)fenila:

Este composto foi preparado como descrito no Exemplo 36
25 exceto que metanossulfonato de 5-(clorossulfonil)-2-(metilóxi)fenil (Exemplo Intermediário 1) foi substituído por cloreto de 4-(metilóxi)-3- $\{[(\text{trifluorometil})\text{óxi}]\}$ benzenossulfonila. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7,62 (dd 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,35 (dd, 1 H), 7,18 (s, 1 H), 7,08 (dd, 1 H), 6,88 (dd, 1 H), 4,20 (br, 2 H), 3,99 (s, 3 H) 3,91 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 3,46 (br, 2 H),

3,23 (s, 3 H), 2,29 (br, 2 H), 1,39 (dd, 6 H).

b) Preparação de 5-[-(4-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetil-1-piperazinil)sulfonil]-2-(metilóxi)fenol: Metano-sulfonato de 5-[-(4-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetil-1-piperazinil)sulfonil]-2-(metilóxi)fenila (0,02 g, 0,035 mmol) foi agitado em uma solução a 5 % de KOH (33 % de água em álcool isopropílico) (10 ml) em um tubo de 25 ml lacrado a 100° C durante a noite. A mistura de reação foi extraída com DCM (3 x 10 ml). A camada orgânica foi secada em sulfato de magnésio (MgSO₄), filtrada, concentrada, e secada no vácuo. O produto bruto foi dissolvido em DMSO (1,4 ml), filtrado, e purificado usando HPLC de fase reversa. O produto final foi produzido como um sólido branco.

Esquemática Sintética



Exemplo 39: 1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,3,5-trimetilpiperazina

a) Preparação de N-[2-([3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil)-amino]propil]-N-(2-hidróxi-1-metilpropil)-3,4-bis(metilóxi)benzeno-sulfonamida: Cis-2,3-dimetiloxirano 0,5 g (6,9 mmol) foi dissolvido em 2,06 g (27,2 mmol) de 1,2-propanodiamina e agitado durante a noite a 100° C em um tubo lacrado. O excesso de 1,2-propanodiamina foi removido sob pressão

reduzida, e o produto (3-[(2-aminopropil)amino]-2-butanol) bruto foi obtido: 1,01 g (87 % de rendimento). Em seguida, 0,2 g (1,37 mmol) de 3-[(2-aminopropil)amino]-2-butanol foi dissolvido em cloreto de metileno. 0,53 g de diisopropiletil amina foi adicionado seguido por 0,712 g (3,01 mmol) de cloreto de 3,4-bis(metilóxi) benzenossulfonila, e a mistura foi agitada durante a noite. O solvente foi evaporado e produto foi purificado através de cromatografia em SiO₂ com cloreto de metileno:acetato etila (gradiente de 100 %:0 % a 50 %:50 %) produzindo 0,6 g (80 % de rendimento) de N-[2-({[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}amino)propil]-N-(2-hidróxi-1-metilpropil)-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida. O produto continha uma pequena quantidade de acetato etila como determinado por RMN. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃ + TFA): δ 7,55 - 7,45 (m, 2 H); 7,40 - 7,30 (m, 2 H), 6,98 - 6,90 (m, 2 H); 3,96 - 3,92 (m, 12H); 3,86 - 2,72 (m, 5 H); 1,16 (m, 3 H); 0,98 (m, 3 H); 0,77 (m, 3 H). LCMS (M + H = 547).

b) Preparação de 1,4-bis({[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,3,5-trimetilpiperazina: 0,144 g (0,55 mmol) de trifenilfosfino e 0,111 g (0,55 mmol) de azodicarboxilato de diisopropila foram dissolvidos em 3 ml de THF seco a 0° C e agitados por 30 minutos. 0,20 g (0,37 mmol) de N-[2-({[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}amino)propil]-N-(2-hidróxi-1-metilpropil)-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida em 2 ml de THF seco foi adicionado às gotas, e a mistura foi agitada durante a noite. O produto foi purificado através de cromatografia em SiO₂ com cloreto de metileno:acetato etila (gradiente de 100 %:0 % a 50 %:50 %). A cristalização subsequente a partir de metanol forneceu 0,160g (83 % de rendimento) de (2R,3S)-1,4-bis({[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,3,5-trimetilpiperazina. O produto foi uma mistura de dois diaestereoisômeros (razão de 4:6) ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,41 - 7,30 (m, 2 H); 7,26 - 7,18 (m, 2 H); 6,94 - 6,86 (m, 2 H); 5,00 - 4,93 (m, 0,4 H); 4,52 - 4,44 (m, 0,4 H); 4,14 - 4,06 (m, 1 H); 3,96 - 3,88 (m, 12H); 3,84 - 3,77 (m, 1 H); 3,63 - 3,57 (m, 0,6 H); 3,48 - 3,42 (m, 0,4 H);

3,34 - 3,28 (m, 0,4 H); 3,26 - 3,18 (m, 0,6 H); 3,10 - 3,04 (m, 0,6 H); 1,34 - 1,20 (m, 9H). LCMS (M + H = 529).

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

a) Preparação de N-[2-({[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-amino)etil]-N-(2-hidróxi-1-metilpropil)-3,4-bis(metilóxi)benzeno-sulfonamida: Este composto foi obtido de acordo com os procedimentos por exemplo 39a exceto que 1,2-etanodiamina foi substituído por 1,2-propanodiamina. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,47 (d,d, 1 H); 7,40 (d,d, 1 H); 7,34 (d, 1 H); 7,26 (d, 1 H); 6,92 (d,d, 2 H); 5,97 - 5,92 (m, 1 H); 3,95 - 3,91 (m, 12H); 3,68 - 3,55 (m, 2 H); 3,41 - 3,10 (m, 4 H); 1,20 (d, J = 6 Hz, 3 H); 0,81 (d, 3 H). LCMS (M + H = 533).

b) Preparação de 1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,3-dimetilpiperazina: N-[2-({[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}amino)-etil]-N-(2-hidróxi-1-metilpropil)-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida foi tratado de acordo com o procedimento por exemplo 39b para fornecer o composto do título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,34 (d,d, 2 H); 7,18 (d, 2 H); 6,92 (d, J = 8Hz, 2 H); 3,95 (s, 6 H); 3,91 (s, 6 H); 3,66 - 3,58 (m, 2 H); 3,42 - 3,36 (m, 2 H); 3,24 - 3,17 (m, 2 H); 1,17 (d, 6 H). LCMS (M + H = 515).

Exemplo 41: 1-{{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-4-{{[3-etil-4-(metilóxi)fenil]sulfonil}}hexaidro-1H-1,4-diazepina; (Método A, Esquemática 1).

a) Preparação de cloreto de 3-etil-4-(metilóxi) benzeno-sulfonila: Sob uma atmosfera de nitrogênio e condições anidras. O complexo DMF-SO₃ (4,51 g; 29 mmol) foi colocado em suspensão em dicloroetano (20 ml). 2-metiloxietilbenzeno (3,45 g; 25 mmol) foi adicionado em uma porção e a mistura foi aquecida a 75° C por 2 horas depois deixado resfriar até a temperatura ambiente durante a noite. A solução foi tratada com cloreto de oxalila (15,0 ml a 2,0 M em DCM; 30 mmol) adicionada às gotas depois aquecida a 65° C por 4 horas. A reação foi extinta pela adição lenta de 50 ml de água. A mistura foi dividida, e a fase orgânica foi lavada com água (2 x 50

ml), secada em Na₂SO₄, e concentrada no vácuo para fornecer 6,03 g de 3-
 etil-4- cloreto de metiloxibenzenossulfonila como um óleo amarelo
 transparente. > 99 % de pureza por HPLC. LCMS ([$(M-Cl)+OH$]- = 215). ¹H
 RMN (DMSO-d₆) δ 7,39 (dd, 1 H), 7,35 (d, 1 H), 6,84 (d, 1 H), 3,76 (s, 3 H),
 5 2,53 (q, 2 H), 1,09 (t, 3 H).

b) Preparação de 1- $\{[3,4\text{-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}\}$ -4- $\{[3\text{-etil-4-metiloxifenil]sulfonil}\}$ hexaidro-1H-1,4-diazepina: Uma solução de 1-
 $\{[3,4\text{-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}\}$ hexaidro-1H-1,4-diazepina (51 mg; 0,17
 mmol) em 2 ml de DCM foi tratada com DIEA (36 mg; 0,28 mmol) seguido
 10 por cloreto de 3-etil-4-(metilóxi)benzenossulfonila (43 mg; 0,18 mmol). A
 solução foi coberta sob nitrogênio e deixada agitar durante a noite na
 temperatura ambiente. Após 15 horas, a reação foi diluída até 10 ml com
 DCM e lavada uma vez cada com 5 ml de 1M de NaHSO₄, água, e NaHCO₃
 saturado aquoso. A fase orgânica foi secada em Na₂SO₄ e concentrada no
 15 vácuo para fornecer 74 mg do composto do título como um sólido amorfo. 95
 % de pureza por HPLC. LCMS (M + H = 499). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7,57
 (dd, 1 H), 7,48 (d, 1 H), 7,31 (dd, 1 H), 7,15 (d, 1 H), 7,10 (d, 1 H), 7,09 (d, 1
 H), 3,82 (m, 13H), 3,17 (dd, 4 H), 2,58 (q, 2 H), 1,74 (m, 2 H), 1,09 (t, 3 H).

Exemplo 42: N-[2-($\{[3,4\text{-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}\}$ -amino)etil]-N-metil-3,4-
 20 bis(metilóxi)benzenossulfonamida

Uma solução de N-metiletilenodiamina (40 mg; 0,54 mmol) e
 DIEA (235 μl; 1,35 mmol) em 2 ml de DCM foi tratada com 3,4-de cloreto de
 dimetoxibenzenossulfonila (262 mg; 1,11 mmol). A reação foi coberta sob
 nitrogênio e agitada na temperatura ambiente durante a noite. A solução
 25 resultante foi diluída até 10 ml com DCM e lavada uma vez cada com 5 ml de
 NaHSO₄ 1M, água, e NaHCO₃ saturado aquoso. A fase orgânica foi secada
 em Na₂SO₄ e concentrada no vácuo para fornecer 232 mg do composto do
 título como um sólido amorfo branco. 98 % de pureza por HPLC. LCMS (M
 + H = 475). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7,56 (t, 1 H), 7,33 (dd, 1 H), 7,25 (m, 2

H), 7,10 (m, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 2,91 (m, 2 H), 2,83 (m, 2 H), 2,60 (s, 3 H).

Exemplo 43: N-{2-[[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-(metil)amino]etil}-N-metil-3-etil-4-(metilóxi)benzenossulfonamida.

5 Uma solução de N-metil-N-[2-(metilamino)etil]-3,4-bis-(metilóxi)benzenossulfonamida (50 mg; 0,17 mmol), preparada como o Exemplo 10a, e DIEA (46 µl; 0,26 mmol) em 2 ml de DCM foi tratada com cloreto de 3-etil-4-(metilóxi)benzenossulfonila (43 mg; 0,18 mmol) (preparado como Exemplo 41a). A solução foi coberta sob nitrogênio e
10 deixada agitar na temperatura ambiente durante a noite. A reação foi diluída até 10 ml com DCM e lavada uma vez cada com 5 ml de NaHSO₄ 1 M, água, e NaHCO₃ saturado aquoso. A fase orgânica foi secada em Na₂SO₄ e concentrada no vácuo para fornecer 78 mg do composto do título como um sólido amorfo branco. 90 % de pureza através de HPLC. LCMS (M + H =
15 487). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7,58 (dd, 1 H), 7,48 (d, 1 H), 7,33 (dd, 1 H), 7,17 (d, 1 H), 7,14 (d, 1 H), 7,13 (d, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,61 (s, 3 H), 3,05 (m, 4 H), 2,66 (s, 3 H), 2,63 (s, 3 H), 2,60 (q, 2 H), 1,11 (t, 3 H).

Exemplo 44: N,N'-1,2-propanodilbis[N-metil-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida]

20 a) Preparação de N,N'-1,2-propanodilbis[3,4-bis(metilóxi)-benzenossulfonamida]: A uma solução de 1,2-diaminopropano (80 mg; 1,08 mmol) em 4 ml de DCM foi adicionado DIEA (0,47 ml; 2,7 mmol) seguido por cloreto de 3,4-dimetiloxibenzenossulfonila (524 mg; 2,21 mmol). A solução foi coberta sob nitrogênio e deixada agitar na temperatura ambiente
25 durante a noite. A reação foi diluída a 10 ml com DCM e lavada uma vez cada com 5 ml de NaHSO₄ 1 M, água, e NaHCO₃ saturado aquoso. A fase orgânica foi secada em Na₂SO₄ e concentrada no vácuo para fornecer 533 mg de N,N'-1,2-propanodilbis-[3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida] como um sólido amorfo branco. 97 % de pureza por HPLC. LCMS (M + H = 475). 473

[M-H]⁻. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7,46 (t, 1 H), 7,40 (d, 1 H), 7,28 (dd, 1 H), 7,23 (d, 1 H), 7,21 (m, 2 H), 7,04 (m, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 3,76 (s, 3 H), 3,08 (m, 1 H), 2,62 (m, 1 H), 2,43 (m, 1 H), 0,84 (d, 3 H).

5 b) Preparação de N,N'-1,2-propanodilbis[N-metil-3,4-bis-(metilóxi)benzenossulfonamida]: Uma solução de N,N'-1,2-propanodilbis[3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida] (50 mg; 0,11 mmol) em 1,5 ml de CH₃CN foi tratada com K₂CO₃ (86 mg; 0,63 mmol) seguido por iodometano (61 mg; 0,43 mmol). A mistura foi agitada na temperatura
10 ambiente durante a noite depois brevemente aquecida. A reação foi diluído até 10 ml com DCM e lavada uma vez cada com 5 ml de NaHSO₄ 1 M, água, e NaHCO₃ saturado aquoso. A fase orgânica foi secada em Na₂SO₄ e concentrada no vácuo para fornecer 47 mg do composto do título como um sólido cristalino branco. 94 % de pureza através de HPLC. LCMS (M + H =
15 503). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7,36 (dd, 1 H), 7,32 (dd, 1 H), 7,19 (d, 1 H), 7,16 (d, 1 H), 7,12 (d, 1 H), 7,10 (d, 1 H), 4,12 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 3,09 (m, 1 H), 2,64 (s, 3 H), 2,59 (s, 3 H), 2,55 (m, 1 H), 0,75 (d, 3 H).

Exemplo 45: (2R,5S)-1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]-sulfonil}-2,5-dietilpiperazina
20

Uma mistura de cloridreto de (2R,5S)-2,5-dietilpiperazina (19 mg; 0,09 mmol) colocado em suspensão em DCM (2 ml) foi tratada com DIEA (77 µl; 0,44 mmol) seguido por cloreto de 3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonila (44 mg; 0,19 mmol). A solução resultante foi coberta sob
25 nitrogênio e agitada na temperatura ambiente durante a noite. A reação foi diluída até 10 ml com DCM e lavada uma vez com 5 ml de NaHSO₄ 1 M, água, e NaHCO₃ saturado aquoso. A fase orgânica foi secada em Na₂SO₄ e concentrada no vácuo para fornecer 46 mg de produto bruto. A amostra foi triturada com CH₃CN, e o sobrenadante foi concentrado no vácuo para

fornecer 24 mg do composto do título. 99 % de pureza por HPLC. LCMS (M + H = 543). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7,34 (dd, 2 H), 7,17 (d, 2 H), 7,08 (d, 2 H), 3,80 (s, 6 H), 3,78 (s, 6 H), 3,71 (m, 2 H), 3,48 (d, 2 H), 3,01 (dd, 2 H), 1,30 (m, 2 H), 1,00 (m, 2 H), 0,58 (t, 6 H).

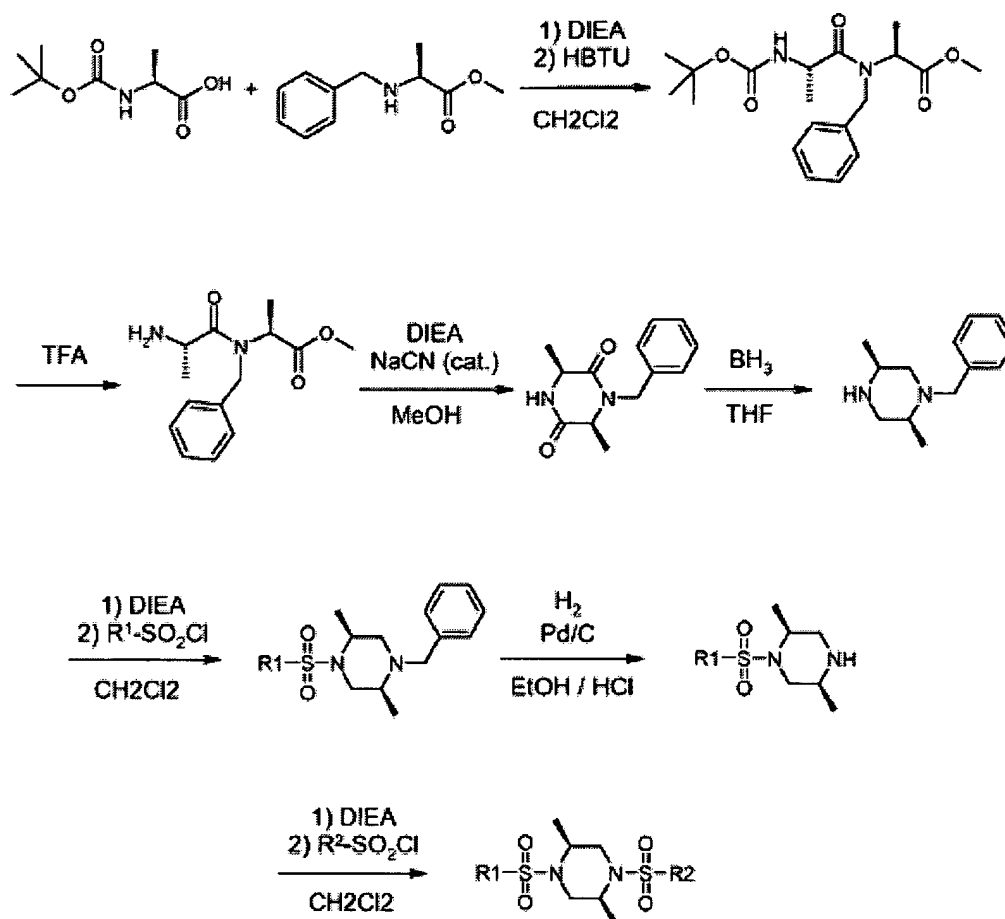
5 Exemplo 46: 1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2-etil-5-metilpiperazina

Este composto foi preparado como descrito no Exemplo 45 exceto que cloridreto de 2-etil-5-metilpiperazina foi substituído por cloridreto de (2R,5S)-2,5-dietilpiperazina, e o trabalho de extração forneceu 68 mg de produto suficientemente puro. 91 % de pureza por HPLC. LCMS (M + H =
10 529). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7,33 (m, 2 H), 7,16 (m, 2 H), 7,09 (m, 2 H), 4,01 (bs, 1 H), 3,79 (m, 12H), 3,12 (m, 1 H), 2,99 (m, 1 H), 1,43 (m, 1 H), 1,11 (m, 1 H), 0,67 (d, 3 H), 0,62 (t, 3 H).

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

15 Este composto foi preparado como descrito no Exemplo 45 exceto que bromidreto de (2S,5S)-2,5-dimetilpiperazina foi substituído por cloridreto de (2R,5S)-2,5-dietilpiperazina. Por este método, o trabalho de extração forneceu 41 mg de produto suficientemente puro. 93 % de pureza por HPLC. LCMS (M + H = 515). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7,24 (dd, 2 H),
20 7,07 (d, 2 H), 7,03 (d, 2 H), 3,82 (s, 6 H), 3,75 (s, 6 H), 3,37 (q, 2 H), 3,12 (d, 4 H), 1,12 (d, 6 H).

Este composto pode ser preparado a partir de aminoácidos oticamente puros do seguinte modo:



Preparação de N-([(1,1-dimetiletil)óxi]carbonil)-1-alanil-N-(fenilmetil)-1-alaninato de metila: Uma mistura de N-Boc-1-alanina (0,73 g; 3,86 mmol) e cloridreto do éster metilílico de N-benzil-1-alanina (0,83 g; 3,61 mmol) em 50 ml de DCM foi tratada com DIEA (1,04 g; 8,04 mmol) seguido por hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N,N'-tetrametilurônio (1,51 g; 3,98 mmol). A solução resultante foi coberta sob nitrogênio e agitada na temperatura ambiente durante a noite. A reação foi diluída com ~200 ml de CH_2Cl_2 e lavada com 100 ml cada um de NaHSO_4 1M, água, e NaHCO_3 saturado. A fase orgânica foi secada em Na_2SO_4 e concentrada no vácuo. A amostra bruta foi retirada em 100 ml de EtOAc e lavada com 3 X 25 ml de NaHSO_4 1 M. A fase orgânica foi secada e concentrada no vácuo, e a amostra foi aplicada a gel de sílica e purificada através de cromatografia em 40 g de gel de sílica eluindo com 2 a 30 % de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ para fornecer 0,691 g de N-([(1,1-dimetiletil)óxi]carbonil)-1-alanil-N-(fenilmetil)-1-alaninato como uma resina incolor transparente contaminada com benzotriazol. 87 % de

pureza através de HPLC.

LCMS ($M + H = 365$). ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 7,35 (m, 4 H), 7,25 (m, 1 H), 4,65 (d, 2 H), 4,34 (m, 1 H), 4,25 (q, 1 H), 3,51 (s, 3 H), 1,32 (s, 9H), 1,17 (d, 3 H), 1,10 (d, 3 H).

5 b) Preparação de (3S,6S)-3,6-dimetil-1-(fenilmetil)-2,5-piperazinodiona: Uma solução de N- $\{[(1,1\text{-dimetiletil})\text{óxi}] \text{carbonil}\}$ -1-alanil-N-(fenilmetil)-1-alaninato (0,69 g; $\leq 1,89$ mmol) em 15 ml de DCM foi tratada com 5 ml de TFA. A solução foi agitada na temperatura ambiente por 30 minutos e depois concentrada no vácuo. O resíduo foi retirado duas vezes
10 em 20 ml de metanol e concentrado no vácuo para fornecer a resina transparente que retirada em 500 ml de metanol. A solução foi tratada com DIEA até a aplicação ao papel de pH fornecer um pH de 10, e poucos cristais de NaCN foram adicionados. A reação foi deixada agitar durante a noite na temperatura ambiente, depois esta foi concentrada no vácuo. O resíduo foi
15 retirado em 75 ml de EtOAc e a solução foi lavada 3 x 25 ml com NaHSO_4 1 M, 2 x 25 ml com NaHCO_3 1 M, e 1 x 25 ml com salmoura. O EtOAc foi secado com Na_2SO_4 e concentrado no vácuo para fornecer 0,303 g de (3S,6S)-3,6-dimetil-1-(fenilmetil)-2,5-piperazinodiona como uma resina incolor transparente. 98 % de pureza por HPLC. LCMS ($M + H = 233$). ^1H RMN
20 (DMSO-d_6) δ 8,30 (bs, 1 H), 7,33 (m, 2 H), 7,25 (m, 3 H), 4,92 (d, 1), 4,17 (d, 1 H), 3,95 (m, 1 H), 3,68 (q, 1 H), 1,36 (d, 3 H), 1,34 (d, 3 H).

 c) Preparação de (2S,5S)-2,5-dimetil-1-(fenilmetil)-piperazina: Sob uma atmosfera de nitrogênio e condições anidras, (3S,6S)-3,6-dimetil-1-(fenilmetil)-2,5-piperazinodiona (0,276 g; 1,19 mmol) em 10 ml de THF foi
25 tratado com borano-THF (8,5 ml a 1,0 M; 8,5 mmol). A solução foi aquecida até o refluxo por 4 horas depois tratada com borano-THF adicional (8,5 ml a 1,0 M) e aquecida por 3 horas. A reação foi cuidadosamente extinta com ~10 ml de metanol seguido por ~0,5 ml de HCl concentrado. A reação extinta foi brevemente aquecida até 70° C depois resfriada e concentrada no vácuo. A

amostra concentrada foi retirada em CH₃CN e concentrada para fornecer o sólido branco que foi triturado com éter dietílico. O sobrenadante foi descartado e o sólido restante foi secado no vácuo para fornecer cloridreto de (2S,5S)-2,5-dimetil-1-(fenilmetil)piperazina como um sólido branco. 92 % de pureza por HPLC. LCMS (M + H = 205).

d) Preparação de (2S,5S)-1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]-sulfonil}-2,5-dimetil-4-(fenilmetil)piperazina: uma suspensão de cloridreto de (2S,5S)-2,5-dimetil-1-(fenilmetil)piperazina (< ou = 1,19 mmol) em 20 ml de DCM foi tratada com DIEA (0,62 g; 4,8 mmol) seguido por cloreto de 3,4-dimetiloxibenzenossulfonila (0,31 g; 1,3 mmol). A solução resultante foi coberta sob nitrogênio e agitada na temperatura ambiente durante a noite. A reação foi diluída com 100 ml de CH₂Cl₂ e lavada 3 x 50 ml com NaHCO₃ aquoso. A fase orgânica foi secada com Na₂SO₄ e concentrada no vácuo. O produto bruto foi aplicado ao gel de sílica e purificado por cromatografia de coluna em 40 g de gel de sílica eluindo com de 0 a 30 % de DCM/EtOAc para fornecer 384 mg de (2S,5S)-1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetil-4-(fenilmetil)piperazina como uma resina incolor transparente. 99 % de pureza por HPLC. LCMS (M + H = 405). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7,34 (dd, 1 H), 7,21 (m, 5 H), 7,18 (d, 1 H), 7,09 (d, 1 H), 3,95 (d, 1 H), 3,90 (bs, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,78 (s, 3 H), 3,52 (dd, 1), 2,92 (d, 1 H), 2,77 (dd, 1 H), 2,35 (dd, 1 H), 2,09 (s, 1 H), 1,90 (dd, 1 H), 1,05 (d, 3 H), 0,97 (d, 3 H).

e) Preparação de cloridreto de (2S,5S)-1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetilpiperazina: Sob uma atmosfera de nitrogênio, uma solução de (2S,5S)-1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetil-4-(fenilmetil)piperazina (0,357 g; 0,88 mmol) em 20 ml de etanol absoluto foi tratada com HCl 1,00 M (0,93 ml) seguido por 10 % de Pd/C (~20 mg). Gás de hidrogênio foi introduzido na pressão atmosférica, e a mistura foi vigorosamente agitada na temperatura ambiente durante a noite. A reação foi filtrada através de Celite, e o filtrado foi concentrado no vácuo. A

amostra resultante foi retirada em etanol absoluto e concentrada para remover a água arrastada como consequência do produto cristalizado para fornecer 302 mg de cloridreto de (2S,5S)-1-{{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}}-2,5-dimetilpiperazina como um sólido cristalino branco. 100 % de pureza por HPLC. LCMS (M + H = 315). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9,29 (bs, 0,5 H), 8,59 (bs, 0,5 H), 7,43 (dd, 1 H), 7,26 (d, 1 H), 7,14 (d, 1 H), 4,24 (m, 1 H), 3,85 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 3,12 (d, 1 H), 2,95 (bs, 1 H), 2,87 (m, 2 H), 1,20 (d, 3 H), 1,09 (d, 3 H).

e) Preparação de (2S,5S)-1,4-bis{{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}}-2,5-dimetilpiperazina: Uma solução de cloridreto de (2S,5S)-1-{{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}}-2,5-dimetilpiperazina (20 mg; 0,057 mmol) em 4 ml de DCM foi tratada com DIEA (25 µl; 0,14 mmol) seguido por cloreto de 3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonila (15 mg; 0,063 mmol). A solução foi coberta sob nitrogênio e agitada na temperatura ambiente por 3 dias. A reação foi diluída até 10 ml com DCM e lavada 2 x 5 ml com NaHSO₄ 1 M, 1 x 5 ml com água, e 2 x 5 ml com NaHCO₃ saturado aquoso. A fase orgânica foi secada e concentrada no vácuo para fornecer 31 mg de produto bruto. A amostra foi aplicada ao gel de sílica e purificada através de cromatografia em 4 g de gel de sílica eluindo com de 0 a 20 % de EtOAc/DCM para fornecer 18 mg do composto do título como um sólido cristalino branco. 100 % de pureza através de HPLC, 98 % de pureza enanciomérica através de SFC quiral. LCMS (M + H = 515). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7,24 (dd, 2 H), 7,08 (d, 2 H), 7,03 (d, 2 H), 3,82 (s, 6 H), 3,75 (s, 6 H), 3,36 (m, 2 H), 3,12 (d, 4 H), 1,12 (d, 6 H).

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

a) Preparação de N-[2-({[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}}-amino)-1,1-dimetiletil]-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida: Uma solução de 2-metil-1,2-propanodiamina (0,080 g; 0,91 mmol) em 4 ml de DCM foi

tratada com DIEA (0,40 ml; 2,27 mmol) seguido por 3,4- cloreto de bis(metilóxi)benzenossulfonila (0,44 g; 1,86 mmol). A solução resultante foi coberta sob nitrogênio e agitada na temperatura ambiente durante a noite. A reação foi diluída até 10 ml com DCM e lavada uma vez cada com 5 ml de NaHSO₄ 1 M, água, e NaHCO₃ saturado aquoso. A fase orgânica foi secada em Na₂SO₄ e concentrada no vácuo para fornecer 454 mg de N-[2-([3,4-bis(metilóxi)fenil]-sulfonil)amino)-1,1-dimetiletil]-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida como um sólido amorfo branco. 95 % de pureza através de HPLC. LCMS (M + H = 489). ¹H RMN DMSO-d₆) δ 7,41 (t, 1 H), 7,31 (dd, 1 H), 7,27 (d, 1 H), 7,24 (m, 3 H), 7,06 (d, 1 H), 7,03 (d, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 3,78 (s, 3 H), 3,75 (s, 3 H), 2,57 (d, 2 H), 0,98 (s, 6 H).

b) Preparação de 1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-5,5-dimetil-2-piperazinona: Uma solução de N-[2-([3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil)amino)-1,1-dimetiletil]-3,4-bis(metilóxi)benzeno-sulfonamida (50 mg; 0,10 mmol) em 4 ml de DCM sob nitrogênio foi tratada com DIEA (54 µl; 0,31 mmol) seguido por cloreto de cloroacetila (9,2 µl; 0,11 mmol). Após 15 horas na temperatura ambiente, a reação foi tratada com DIEA adicional (40 µl) e cloreto de cloroacetila (10 µl). Após 72 horas na temperatura ambiente, a reação diluída até 10 ml com DCM e lavada uma vez cada com 5 ml de NaHSO₄ 1 M, água, e NaHCO₃ saturado aquoso. A fase orgânica foi secada em Na₂SO₄ e concentrada no vácuo. O produto bruto resultante foi aplicado ao gel de sílica e purificado através de cromatografia de coluna usando 4 g de gel de sílica e eluindo com de 20 a 80 % EtOAc/hexano para fornecer 41 mg do composto do título como um sólido cristalino castanho claro. 100 % de pureza através de HPLC. LCMS (M + H = 529). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7,51 (m, 1 H), 7,31 (m, 2 H), 7,13 (m, 1 H), 7,03 (m, 2 H), 4,07 (s, 2 H), 3,87 (s, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,76 (s, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 1,36 (s, 6 H).

Exemplo 49: 1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2-metilexaidro-1H-1,4-

diazepina

Uma solução de N,N'-1,2-propanodilbis[3,4-bis(metilóxi)-benzenossulfonamida] (25 mg; 0,05 mmol), preparado como descrito no Exemplo 44a, em 2 ml de CH₃CN foi tratada com K₂CO₃ (16 mg; 0,12 mmol) seguido por 1,3-dibromopropano (11 mg; 0,05 mmol). A mistura foi lacrada e aquecida a 80° C. Após o material de partida ser consumido, a mistura foi filtrada, concentrada no vácuo, e purificada através de HPLC preparativo para fornecer 21 mg do composto do título como um sólido amorfo branco. 98 % através de HPLC. LCMS (M + H = 515). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7,37 (dd, 1 H), 7,32 (dd, 1 H), 7,18 (m, 2 H), 7,09 (m, 2 H), 3,81 (m, 13H), 3,63 (m, 1 H), 3,44 (m, 1 H), 3,13 (m, 1 H), 2,86 (m, 1 H), 2,78 (m, 1 H), 1,54 (m, 2 H), 0,97 (d, 3 H).

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

a) Preparação de 1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetraidropirazina: Sob uma atmosfera de nitrogênio e condições anidras, uma suspensão de 1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-5,5-dimetil-2-piperazinona (50 mg; 0,10 mmol) em THF foi tratada com 1 M de borano-THF (0,29 ml; 0,29 mmol). A mistura foi aquecida até 65° C por 3 dias depois extinta através de uma adição de metanol. A mistura foi concentrada no vácuo e depois purificada através de uma coluna de cromatografia em 4 g de gel de sílica eluindo com de 0 a 20 % de EtOAc/DCM para fornecer 26 mg de 1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetraidropirazina. 85 % de pureza através de HPLC. LCMS (M + H = 513).

b) Preparação de 1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,2-dimetilpiperazina: Uma solução de 1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetraidropirazina (26 mg; 0,05 mmol) em 10 ml de etanol e 2 ml de EtOAc foi tratada com 10 % de Pd/C (10 mg) seguido pela introdução de hidrogênio na pressão atmosférica. A mistura foi vigorosamente agitada

por 7 horas. A mistura foi filtrada através de Celite e um filtro de 0,2 μm . O filtrado foi concentrado no vácuo, e o produto foi cristalizado a partir de etanol para fornecer 14 mg do composto do título como um pó branco. 95 % de pureza através de HPLC. LCMS ($M + H = 515$). ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 7,32 (dd, 1 H), 7,27 (dd, 1 H), 7,16 (d, 1 H), 7,10 (d, 1 H), 7,07 (m, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 3,55 (m, 2 H), 2,97 (m, 2 H), 2,60 (bs, 2 H), 1,16 (s, 6 H).

Exemplo 51: 1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}hexa-hidro-6 H-1,4-diazepin-6-ona

10 a) Preparação de N,N' -etano-1,2-dilbis(3,4-dimetoxibenzenossulfonamida): A uma solução resfriada (0°C) de 3,4- cloreto de dimetoxibenzenossulfonila (3,37 g, 14,25 mmol), 30 ml de DCM e diisopropiletileno diamina (5,2 ml, 29,9 mmol) foi adicionado às gotas 1,2-diaminoetano (2,0 ml, 29,9 mmol). A reação foi completada após aquecer até
15 a temperatura ambiente e agitar por 15 horas. Os sólidos foram retirados por filtração e descartados. O filtrado foi coletado e o produto precipitado lavando-se com 1N de HCl. Os sólidos foram coletados e secados no vácuo a 35°C . O produto desejado foi produzido como sólido branco (1,96 g, 30 % de rendimento). ^1H RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ : 7,25 (2 H, dd), 7,21 (2 H, d),
20 7,05 (2 H, d), 3,81 (6 H, s), 3,76 (6 H, s), 2,67 (4 H, s).

b) Preparação de 1,4-bis[(3,4-dimetoxifenil)sulfonil]-1,4-diazepan-6-ol: A uma solução resfriada (0°C) de N,N' -etano-1,2-diil-bis(3,4-dimetoxibenzenossulfonamida) (1,96 g, 4,26 mmol) e carbonato de potássio sólido (5,87 g, 42,6 mmol) em 100 ml de acetonitrila foi adicionada às gotas
25 1,3-dibromo-2-propanol (217 μl , 2,13 mmol). A reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e depois aquecida até 82°C por 15 horas. 1,3-dibromo-2-propanol adicional (109 μl , 1,07 mmol) foi adicionado e a reação foi aquecida por 48 horas adicionais. O carbonato de potássio foi retirado por filtração e o filtrado foi concentrado no vácuo até um óleo claro, que

transformou-se em um sólido no repouso. O produto desejado foi utilizado nesta forma bruta (998 mg, 45 % de rendimento). LCMS (M + H = 517,1) ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7,32(2 H, dd), 7,17 (2 H, d), 7,11 (2 H, d), 5,23 (1 H, d), 3,82(6 H, s), 3,80 (6 H, s), 3,71 (1 H, m), 3,46 (2 H, d), 3,43 (2 H, d), 3,08 (2 H, m), 2,85 (2 H, m).

c) Preparação de 1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-hexaidro-6 H-1,4-diazepin-6-ona.

A uma solução of 1,4-bis[(3,4-dimetoxifenil)sulfonil]-1,4-diazepan-6-ol (125 mg, 0,24 mmol) em 15 ml de DCM, foi adicionado clorocromato de piridínio ligado a sílica (1,25 g de 20 % p/p). A suspensão foi brevemente sonicada e depois agitada na temperatura ambiente por 3 dias. A resina foi retirada por filtração e o filtrado foi concentrado no vácuo até um óleo. A mistura bruta foi purificada usando HPLC de fase reversa para produzir o produto desejado como uma espuma (12,8 mg, 10 % de rendimento). LCMS (M + H = 515,0) ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7,36 (2 H, dd), 7,17 (2 H, d), 7,11 (2 H, d), 3,90 (4 H, s), 3,82 (6 H, s), 3,80 (6 H, s), 3,53 (4 H, s).

Exemplo 52: 1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-6-fluoroexaidro-1H-1,4-diazepina

A uma solução de 1,4-bis[(3,4-dimetoxifenil)sulfonil]-1,4-diazepan-6-ol (300 mg, 0,579 mmol) em 20 ml de DCM foi adicionado dietilaminossulfurtrifluoreto (153 μl , 1,16 mmol). Após agitar por 2 horas, 10 ml de bicarbonato de sódio saturado e 10 ml de água foram adicionados. A fase orgânica foi separada, secada em Na_2SO_4 , filtrada e concentrada no vácuo. O material bruto foi triturado com metanol e secado no vácuo. O produto desejado foi produzido como um sólido branco (45,6 mg, 15 % de rendimento). LCMS (M + H = 519,0) ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 7,35 (2 H, dd), 7,20 (2 H, d), 7,11 (2 H, d), 4,84 (1 H, m), 3,82 (6 H, s), 3,81 (6 H, s), 3,57 (2 H, m), 3,39 (4 H, m), 3,15 (2 H, m). ^1H RMN (DMSO- d_6 ,

400MHz) δ : - 48,38 (s).

Exemplo 53: 1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-6,6-difluoroexaidro-1H-1,4-diazepina

a) Preparação de 1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-hexaidro-6 H-1,4-diazepin-6-ona: A uma solução de 1,4-bis[(3,4-dimetoxifenil)sulfonil]-1,4-diazepan-6-ol (323 mg, 0,625 mmol) em 45 ml de DCM foi adicionado um periodinana de Des-Martin (402 mg, 0,95 mmol). Após agitar por 1,5 hora, a reação foi lavada com tiosulfato de sódio aquoso. As camadas orgânicas foram secadas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas no vácuo. O produto desejado foi utilizado nesta forma bruta (254 mg, 79 % de rendimento bruto). LCMS (M + H = 515,0, M-H = 513,1).

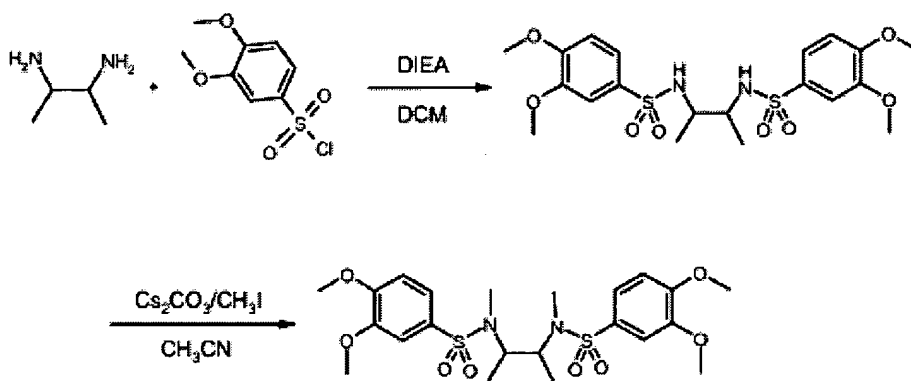
b) Preparação de 1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-6,6-difluoroexaidro-1H-1,4-diazepina: A uma solução de 1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}hexaidro-6 H-1,4-diazepin-6-ona (254 mg, 0,49 mmol) em 10 ml DCM foi adicionado trifluoreto de (dietilamino)enxofre (196 μ l, 1,48 mmol). Após agitar na temperatura ambiente por 5 horas a reação foi diluída com DCM e bicarbonato de sódio saturado. As camadas orgânicas foram separadas, secadas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas no vácuo. O material isolado foi triturado com metanol. O produto desejado foi isolado como um sólido branco (157 mg, 60 % de rendimento). LCMS (M + H = 537,0) ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ : 7,38 (2 H, dd), 7,21 (2 H, d), 7,11 (2 H, d), 3,82 (6 H, s), 3,81 (6 H, s), 3,71 (4 H, dd), 3,31 (4 H, s). ¹⁹F RMN ((DMSO-d₆, 400 MHz) δ : -100,57 (s).

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

Uma solução de cis-2,6-dimetilpiperazina (50 mg, 1,1 mmol), cloreto de 3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonila (184 mg, 0,78 mmol) e diisopropiletil amina (135 μ l, 0,78 mmol) em 1,5 ml de DCM foi aquecida em um recipiente lacrado no refluxo por 3 dias. A suspensão resultante foi

filtrada e os sólidos recuperados, lavando com metanol. O produto desejado foi produzido como um sólido branco (37 mg, 16 % de rendimento). LCMS (M + H = 515,0). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7,28 (1 H, dd), 7,13 (1 H, dd), 7,07 (1 H, d), 7,06 (1 H, d), 6,97 (1 H, d), 6,95 (1 H, d), 4,11 (2 H, m), 3,84 (3 H, s), 3,76 (6 H, s), 3,65 (3 H, s), 3,28 (2 H, d), 1,77 (2 H, m), 1,31 (3 H, s), 1,29 (3 H, s).

Esquemática Sintética



Exemplo 55: N,N'-2,3-butanodilbis[N-metil-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida]

a) Preparação de N,N'-2,3-butanodilbis[3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida]: 0,6 g de (6,8 mM) de 2,3-butanodiamina (obtido de acordo com Robert M. Snapka, Sung Ho Woo, Andrei V. Blokhin e Donald T. Witiak Biochem Pharm, 52, 543 (1996)) foi dissolvido em cloreto de metileno, e 2,7 g (20,4 mM) de di-isopropiletilamina foram adicionados. A mistura foi resfriada até 0° C e 1,93 g (8,17 mM) de 3,4- cloreto de bis(metilóxi)benzenossulfonila foi adicionado. A mistura foi agitada durante a noite. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o produto foi purificado por cromatografia (SiO₂; Cloreto de metileno : Acetato etila 100 %:0 % a 50 %:50 %) para fornecer 1 g (30 % de rendimento) do composto do título.

^1H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7,48 (d-d, 2 H); 7,35(d, 2 H); 6,92 (d, 2 H); 4,80 (m, 2 H); 3,92 (d, 12H); 3,22 (m, 2 H); 0,94 (d, 6 H). LCMS (M + H = 489).

b) Preparação de N,N'-2,3-butanodilbis[N-metil-3,4-bis-(metilóxi)benzenossulfonamida]: 30 mg (0,06 mM) de N,N'-2,3-butanodilbis[3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida foram dissolvidos em acetonitrila e 60 mg (0,18 mM) de carbonato de cézio foram adicionados. A
 5 mistura foi resfriada em um banho de gelo e 19 mg (0,14 mM) de iodeto de metila foi adicionado. A mistura foi agitada durante a noite e o sólido inorgânico foi removido através de filtração. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto foi purificado através de cromatografia (SiO₂ Cloreto de metileno : Acetato etila 100 %:0 % a 50 %:50 %) para fornecer 14
 10 mg (44 % de rendimento) do composto do título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7,47 (d, 2 H); 7,25 (d, 2 H); 6,03 (d, 2 H); 4,03 (m, 2 H); 3,94 (s, 12H)); 2,72 (s, 6 H); 0,91 (d, 6 H), LCMS (M + H = 517).

Exemplo 56: N-(1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-3,4-bis(metilóxi)-N-propilbenzenossulfonamida

15 a) Preparação de N-(1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida: A uma solução de 3-aminopirrolidina (694 mg, 8,05 mmol) e diisopropiletilamina (3,07 ml, 17,71 mmol) em 30 ml de DCM foi adicionado cloreto de 3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonila (3,9 g, 16,52 mmol) em uma maneira às
 20 porções. Após 2 horas a solução de reação foi lavada com 1 N de HCl e uma solução de bicarbonato de sódio saturado. As camadas orgânicas foram secadas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas no vácuo. O produto desejado foi produzido como uma espuma (3,92 g, 99 % de rendimento). LCMS (M + H = 487,0). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 7,74 (1 H, d), 7,30 (1 H, dd), 7,28 (1 H, dd), 7,23 (1 H, d), 7,11 - 7,14 (2 H, m), 7,08 (1 H, d), 3,83 (3 H, s), 3,81 (3 H, s), 3,80 (3 H, s), 3,77 (3 H, s), 3,35 (1 H, m), 3,16 (2 H, m), 3,05 (1 H, m), 2,88 (1 H, m), 1,70 (1 H, m), 1,48 (1 H, m).

b) Preparação de N-(1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-3,4-bis(metilóxi)-N-propilbenzenossulfonamida: Uma suspensão

de N-(1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida (75 mg, 0,15 mmol), 1-iodopropano (30,14 µl, 0,30 mmol) e carbonato de potássio (212 mg, 1,54 mmol) em 2 ml de acetonitrila foi aquecida até o refluxo em um frasco lacrado por 36 horas. A suspensão foi resfriada até a temperatura ambiente e quaisquer sólidos foram retirados por filtração. O filtrado foi purificado por HPLC de fase reversa. O produto desejado foi produzido como um óleo (35,1 mg, 44 % de rendimento). LCMS (M + H = 529,1). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ : 7,31 (1 H, dd), 7,28 (1 H, dd), 7,13 - 7,17 (3 H, m), 7,08 (1 H, d), 4,22 (1 H, p), 3,84 (3 H, s), 3,83 (3 H, s), 3,80 (3 H, s), 3,77 (3 H, s), 3,28 (1 H, m), 3,07 (1 H, dd), 2,72 - 2,95 (4 H, m), 1,78 (1 H, m), 1,40 - 1,59 (3 H, m), 0,74 (3 H, t).

Exemplo 57: N-(1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-3,4-bis(metilóxi)-N-(2-metilpropil)benzenossulfonamida

Uma suspensão de N-(1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida (75 mg, 0,15 mmol), iodeto de isobutila (36 µl, 0,30 mmol) e carbonato de potássio (212 mg, 1,54 mmol) em 2 ml de acetonitrila foi aquecida até 82° C em um frasco lacrado por 36 horas. A suspensão foi resfriada até a temperatura ambiente e quaisquer sólido foram retirados por filtração. O filtrado foi purificado através de HPLC de fase reversa. O produto desejado foi produzido como um óleo (34 mg, 42 % de rendimento). LCMS (M + H = 543,2). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ : 7,30 (1 H, dd), 7,27 (1 H, dd), 7,12 - 7,17 (3 H, m), 7,08 (1 H, d), 4,18 (1 H, p), 3,84 (3 H, s), 3,82 (3 H, s), 3,81 (3 H, s), 3,77 (3 H, s), 3,29 (1 H, m), 3,07 (1 H, m), 2,91 (1 H, m), 2,75 (1 H, m), 2,67 (2 H, m), 1,70 (1 H, m), 1,51 (1 H, m), 0,77 (3 H, d), 0,75 (3 H, d).

Exemplo 58: N-(1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-N-(ciclobutilmetil)-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida

Uma suspensão de N-(1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-3-

pirrolidinil)-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida (75 mg, 0,15 mmol), ciclobutano de bromometila (35 μ l, 0,30 mmol) e carbonato de potássio (212 mg, 1,54 mmol) em 2 ml de acetonitrila foi aquecida até 82° C em um frasco lacrado por 36 horas. A suspensão foi resfriada até a temperatura ambiente e quaisquer sólidos foram retirados por filtração. O filtrado foi purificado através de HPLC de fase reversa. O produto desejado foi produzido como um óleo (30 mg, 36 % de rendimento). LCMS (M + H = 555,1). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ : 7,29 (2 H, m), 7,14 - 7,18 (2 H, m), 7,12 (1 H, d), 7,08 (1 H, d), 4,18 (1 H, p), 3,84 (3 H, s), 3,82 (3 H, s), 3,81 (3 H, s), 3,77 (3 H, s), 3,30 (1 H, m), 3,08 (1 H, dd), 2,87 - 2,97 (2 H, m), 2,71 (1 H, dd), 2,33 (1 H, m), 1,83 (2 H, m), 1,62 - 1,77 (3 H, m), 1,44-1,62 (3 H, m).

Exemplo 59: N-((3R)-1-{{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-3,4-bis(metilóxi)-N-propilbenzenossulfonamida

a) Preparação de N-((3R)-1-{{[3,4-bis(metilóxi)fenil]-sulfonil}-3-pirrolidinil)-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida: A uma solução de dicloridreto de (3R)-3-pirrolidinamina (280 mg, 1,76 mmol) e trietilamina (1,10 ml, 7,92 mmol) em 15 ml de DCM foi adicionado cloreto de 3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonila (811 mg, 3,43 mmol). Após agitar por 1,5 hora, a solução de reação foi diluída com 1 N de HCl. A fase orgânica foi separada, secada em Na₂SO₄, filtrada e concentrada no vácuo. O produto desejado foi produzido como uma espuma (560 mg, 65 % de rendimento). LCMS (M + H = 487,2). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ : 7,73 (1 H, d), 7,30 (1 H, dd), 7,28 (1 H, dd), 7,23 (1 H, d), 7,10 - 7,14 (2 H, m), 7,08 (1 H, d), 3,83 (3 H, s), 3,81 (3 H, s), 3,80 (3 H, s), 3,77 (3 H, s), 3,36 (1 H, p), 3,12 - 3,20 (2 H, m), 3,01 - 3,10 (1 H, m), 1,70 (1 H, m), 1,49 (1 H, m).

b) Preparação de N-((3R)-1-{{[3,4-bis(metilóxi)fenil]-sulfonil}-3-pirrolidinil)-3,4-bis(metilóxi)-N-propilbenzenossulfonamida:

Uma suspensão de N-((3R)-1-{{[3,4-bis(metilóxi)fenil]-sulfonil}-3-pirrolidinil)-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida (50 mg, 0,10

mmol), 1-iodopropano (30 μ l, 0,30 mmol) e carbonato de potássio (70 mg, 0,5 mmol) em 2 ml de acetonitrila foi aquecida até o refluxo em um frasco lacrado por 15 horas. A suspensão foi resfriada até a temperatura ambiente e quaisquer sólidos foram retirados por filtração. O filtrado foi purificado através de HPLC de fase reversa. O produto desejado foi produzido como um óleo (27 mg, 52 % de rendimento). LCMS ($M + H = 529,2$). 1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7,31 (1 H, dd), 7,28 (1 H, dd), 7,13 - 7,17 (3 H, m), 7,08 (1 H, d), 4,22 (1 H, m), 3,84 (3 H, s), 3,82 (3 H, s), 3,80 (3 H, s), 3,77 (3 H, s), 3,28 (1 H, m), 3,07 (1 H, dd), 2,71 - 2,95 (4 H, m), 1,78 (1 H, m), 1,39 - 1,62 (3 H, m), 0,73 (3 H, t).

Exemplo 60: N-((3R)-1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-N-etil-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida

Este composto foi preparado como descrito no exemplo 59 exceto que iodoetano foi substituído por 1-iodopropano. LCMS ($M + H = 515,2$). 1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7,31 (1 H, dd), 7,29 (1 H, dd), 7,12 - 7,17 (3 H, m), 7,08 (1 H, d), 4,22 (1 H, p), 3,84 (3 H, s), 3,82 (3 H, s), 3,81 (3 H, s), 3,77 (3 H, s), 3,29 (1 H, m), 3,06 (1 H, m), 2,98 (2 H, m), 2,87 (1 H, m), 2,77 (1 H, m), 1,80 (1 H, m), 1,58 (1 H, m), 1,08 (3 H, t).

Exemplo 61: N-((3S)-1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-3,4-bis(metilóxi)-N-propilbenzenossulfonamida

a) Preparação de N-((3S)-1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]-sulfonil}-3-pirrolidinil)-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida: A uma solução de (3S)-3-aminopirrolidina (237 mg, 2,75 mmol) e trietilamina (843 μ l, 6,05 mmol) em 9 de ml DCM foi adicionado cloreto de 3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonila (1,27 g, 5,36 mmol). Após agitar por 2 horas, a solução de reação foi diluída com 1 N de HCl. A fase orgânica foi separada, secada em Na_2SO_4 , filtrada e concentrada no vácuo. O produto desejado foi produzido como uma espuma (560 mg, 65 % de rendimento). LCMS ($M + H = 487,2$). 1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7,73 (1 H, d), 7,30 (1 H, dd),

7,28 (1 H, dd), 7,23 (1 H, d), 7,10 - 7,14 (2 H, m), 7,08 (1 H, d), 3,83 (3 H, s), 3,81 (3 H, s), 3,80 (3 H, s), 3,77 (3 H, s), 3,36 (1 H, sep), 3,12 - 3,20 (2 H, m), 3,06 (1 H, m), 2,88 (1 H, m), 1,70 (1 H, m), 1,48 (1 H, m).

b) Preparação de N-((3S)-1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]-sulfonil}-

5 3-pirrolidinil)-3,4-bis(metilóxi)-N-propilbenzenossulfonamida: Uma suspensão de N-((3S)-1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]-sulfonil}-3-pirrolidinil)-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida (50 mg, 0,10 mmol), 1-iodopropano (30 µl, 0,30 mmol) e carbonato de potássio (70 mg, 0,5 mmol) em 2 ml de acetonitrila foi aquecida até o refluxo em um recipiente lacrado por 15 horas.

10 A suspensão foi resfriada até a temperatura ambiente e quaisquer sólidos foram retirados por filtração. O filtrado foi purificado por HPLC de fase reversa. O produto desejado foi produzido como um óleo (27 mg, 52 % de rendimento). LCMS (M + H = 529,3). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ : 7,31 (1 H, dd), 7,28 (1 H, dd), 7,13 - 7,17 (3 H, m), 7,08 (1 H, d), 4,22 (1 H, m), 3,84 (3 H, s), 3,82 (3 H, s), 3,80 (3 H, s), 3,77 (3 H, s), 3,28 (1 H, m), 3,07 (1 H, dd), 2,71 - 2,95 (4 H, m), 1,78 (1 H, m), 1,39-1,62 (3 H, m), 0,73 (3 H, t).

Exemplo 62: N-((3S)-1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-N-etil-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida

20 Este composto foi preparado como descrito no Exemplo 61 exceto que iodoetano foi substituído por 1-iodopropano. LCMS (M + H = 515,2). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ : 7,31 (1 H, dd), 7,29 (1 H, dd), 7,12 - 7,17 (3 H, m), 7,08 (1 H, d), 4,22 (1 H, p), 3,84 (3 H, s), 3,82 (3 H, s), 3,81 (3 H, s), 3,77 (3 H, s), 3,29 (1 H, m), 3,06 (1 H, m), 2,98 (2 H, m), 2,87 (1 H, m), 2,77 (1 H, m), 1,80 (1 H, m), 1,58 (1 H, m), 1,08 (3 H, t).

Exemplo 63: 4-(((2S,5S)-4-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]-sulfonil}-2,5-dimetil-1-piperazinil)sulfonil]-2-(metilóxi)fenilmetano-sulfonato

Uma mistura de cloridreto de (2S,5S)-1-{[3,4-bis(metilóxi)fenilsulfonil]-2,5-dimetilpiperazina (20 mg; 0,06 mmol), preparado como no

Exemplo 47e, em 2 ml de DCM foi tratada com DIEA (30 μ l; 0,17 mmol) seguido por 4-(clorossulfonil)-2-(metilóxi)fenilmetano-sulfonato (21 mg; 0,07 mmol) (Exemplo Intermediário 1) A solução resultante foi coberta e agitada na temperatura ambiente por 3 dias. A reação foi diluída até 10 ml com DCM e lavada com 1M de NaHSO₄, água, NaHCO₃ saturado aquoso. A fase orgânica foi secada com Na₂SO₄ e concentrada no vácuo para fornecer 35 mg do composto do título. 96 % de pureza por HPLC. LCMS (M + H = 579). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7,66 (dd, 1 H), 7,57 (d, 1 H), 7,31 (d, 1 H), 7,27 (dd, 1 H), 7,09 (d, 1 H), 7,05 (d, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 3,43 (m, 2 H), 3,37 (s, 3 H), 3,22 (m, 2 H), 3,10 (m, 2 H), 1,09 (d, 3 H), 1,07 (d, 3 H).

Exemplo 64: 1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-4-{[3-etil-4-(metilóxi)fenil]sulfonil}piperazina

Uma solução de 1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-piperazina (50 mg; 0,18 mmol), preparada como no Exemplo 1a, em 2 ml de DCM foi tratada com DIEA (46 μ l; 0,26 mmol) seguido por cloreto de 3-etil-4-(metilóxi)benzenossulfonila (43 mg; 0,18 mmol), preparado como no Exemplo 41a. A solução foi coberta sob nitrogênio e agitada na temperatura ambiente durante a noite. A reação foi diluída até 10 ml com DCM e lavada uma vez cada com 1M de NaHSO₄, água, e NaHCO₃ saturado aquoso. A fase orgânica foi secada em Na₂SO₄ e concentrada no vácuo para fornecer 79 mg do composto do título como um sólido cristalino branco. 97 % de pureza por HPLC. LCMS (M + H = 485). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7,50 (dd, 1 H), 7,38 (bs, 1 H), 7,23 (dd, 1 H), 7,10 (m, 2 H), 7,03 (d, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,78 (s, 3 H), 2,93 (bs, 8H), 2,57 (q, 2 H), 1,09 (t, 3 H).

Exemplo 65: N-metil-N-{2-[[3,4-bis(metilóxi)fenil]-sulfonil](metil)amino]etil}-1,3-dimetil-2-oxo-2,3-diidro-1H-benzimidazol-5-sulfonamida

a) Preparação de cloreto de 1,3-dimetil-2-oxo-2,3-diidro-1H-benzimidazol-5-sulfonila: Sob uma atmosfera de nitrogênio e condições

anidras, ácido clorossulfônico (11,3 g; 97 mmol) foi resfriado até 0° C e 1,3-dimetil-1,3-diidro-2 H-benzimidazol-2-ona (3,14 g; 19,4 mmol) em 5 ml de DCM foi adicionado lentamente às gotas. A solução resultante foi deixada chegar até a temperatura ambiente e agitada sob nitrogênio por 2 dias. A
 5 mistura foi concentrada no vácuo e depois lentamente adicionada a gelo moído. A suspensão aquosa resultante foi filtrada, e o resíduo foi lavado bem com água e secado no vácuo para fornecer 4,35 g de pó branco escuro. 98 % de pureza por HPLC. LCMS (M + H = 261). ¹H RMN: δ 7,34 (dd, 1 H), 7,31 (d, 1 H), 7,04 (d, 1 H), 3,31 (s, 3 H), 3,30 (s, 3 H).

10 b) Preparação de N-metil-N-{2-[[3,4-bis(metilóxi)fenil]-sulfonil}(metil)amino]etil}-1,3-dimetil-2-oxo-2,3-diidro-1H-benzimidazol-5-sulfonamida: Uma solução de N-metil-N-[2-(metil-amino)etil]-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida (50 mg; 0,17 mmol), preparado como no
 15 Exemplo 10a, e DIEA (43 µl; 0,25 mmol) em 2 ml de DCM foi tratada com cloreto de 1,3-dimetil-2-oxo-2,3-diidro-1H-benzimidazol-5-sulfonila (47 mg; 0,18 mmol). A solução foi coberta sob nitrogênio e agitada na temperatura ambiente durante a noite. A reação foi diluída até 10 ml com DCM e lavada uma vez cada com 1M de NaHSO₄, água, e NaHCO₃ saturado aquoso. A fase orgânica foi secada em Na₂SO₄ e concentrada no vácuo para fornecer 87 mg
 20 do composto do título como sólido amorfo branco. 92 % de pureza através de HPLC. LCMS (M + H = 513). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7,49 (m, 2 H), 7,32 (m, 2 H), 7,14 (m, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 3,38 (s, 3 H), 3,36 (s, 3 H), 3,07 (bs, 4 H), 2,67 (s, 3 H), 2,66 (s, 3 H).

Exemplo 66: N-[2-([3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil)-amino]-1-metiletil]-N-
 25 metil-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida

a) Preparação de N²-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-alaninamida: cloridreto de DL-alaninamida: (0,500 g; 4,01 mmol) colocado em suspensão em 20 ml de DCM foi tratado com DIEA (1,80 ml; 10,0 mmol) seguido por cloreto de 3,4-bis(metilóxi)benzeno-sulfonila (0,997 g; 4,21

mmol). A mistura foi coberta sob nitrogênio e agitada na temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi diluída com DCM e depois lavada uma vez cada com 1M de NaHSO₄, água, e NaHCO₃ saturado aquoso. Os extratos orgânicos combinados foram filtrados, e o resíduo foi lavado bem com água e secada no vácuo para fornecer 0,756 g de N²-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}alaninamida como um pó branco brilhante. 92 % de pureza por HPLC. LCMS (M + H = 289).

b) Preparação de N²-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-N²-metilalaninamida: Uma solução de N²-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-alaninamida (0,250 g; 0,87 mmol) em 20 ml de CH₃CN foi tratada com K₂CO₃ (0,60 g; 4,3 mmol) seguido por iodometano (0,165 ml; 2,60 mmol). A mistura foi lacrada sob nitrogênio e aquecida até 40° C durante a noite depois diluída com CH₃CN e DCM e filtrada. O filtrado foi concentrado no vácuo para fornecer o sólido que foi triturado com água. A mistura foi filtrada e o resíduo foi lavado bem com água e secado no vácuo para fornecer 218 mg de N²-{[3,4-bis(metilóxi)-fenil]sulfonil}-N²-metilalaninamida como um pó branco brilhante. 100 % de pureza por HPLC. LCMS (M + H = 303).

c) Preparação de cloridreto de N-(2-amino-1-metiletil)-N-metil-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida: Sob uma atmosfera de nitrogênio e condições anidras, uma solução de N²-{[3,4-bis(metilóxi)-fenil]sulfonil}-N²-metilalaninamida (0,215 g; 0,71 mmol) em 10 ml de THF foi tratada com complexo 1,0M de borano-THF (4,3 ml). A solução resultante foi aquecida até 65° C por 4 horas e depois tratada com borano-THF adicional (4,0 ml) e aquecida até 65° C durante a noite. A reação resfriada foi extinta através da adição lenta de metanol depois concentrada no vácuo. O sólido resultante foi retirado em metanol, tratado com 4 ml de HCl 1M e aquecido até 65° C por 30 minutos. A mistura resfriada foi concentrada até uma solução aquosa que foi secada por congelamento para fornecer 301 mg de cloridreto de N-(2-amino-1-metiletil)-N-metil-3,4-bis(metilóxi)

benzenossulfonamida como um sólido amorfo amarelo. 88 % de pureza por HPLC. LCMS (M + H = 289). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7,84 (bs, 2-3 H), 7,36 (dd, 1 H), 7,19 (d, 1 H), 7,16 (d, 1 H), 4,06 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 2,79 (m, 2 H), 2,63 (s, 3 H), 0,68 (d, 3 H).

5 d) Preparação de N-[2-({[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-amino)-1-metiletil]-N-metil-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida: Uma solução de cloridreto de N-(2-amino-1-metiletil)-N-metil-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida (0,290 mg; 0,89 mmol) em 25 ml de DCM foi tratada com DIEA (0,60 ml; 3,4 mmol) seguido por cloreto de 3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonila (236 mg; 0,98 mmol). A solução foi coberta sob nitrogênio e agitada na temperatura ambiente durante a noite. A reação foi diluída até 50 ml com DCM e lavada uma vez cada com 1M de NaHSO₄, água, e NaHCO₃ saturado aquoso. A fase orgânica foi secada em Na₂SO₄ e concentrada no vácuo para fornecer o produto bruto que foi purificado através de cromatografia de coluna em 12 g de gel de sílica eluindo com de 0 a 30 % EtOAc/DCM para fornecer 274 mg do composto do título. 98 % de pureza através de HPLC. LCMS (M + H = 489). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7,52 (bt, 1 H), 7,29 (m, 2 H), 7,26 (d, 1 H), 7,15 (d, 1 H), 7,07 (d, 1 H), 3,93 (m, 1 H), 3,81 (s, 6 H), 3,79 (s, 3 H), 3,78 (s, 3 H), 2,59 (m, 2 H), 2,54 (s, 3 H), 0,75 (d, 3 H).

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

Uma mistura de cloridreto de (2S,5S)-1-{{[3,4-bis(metilóxi)fenil]-sulfonil}-2,5-dimetilpiperazina (20 mg; 0,06 mmol), preparado como no Exemplo 47e, em 2 ml de DCM foi tratada com DIEA (30 µl; 0,17 mmol) seguido por cloreto de 3-fluoro-4-(metilóxi) benzenossulfonila (15 mg; 0,07 mmol). A solução resultante foi coberta e agitada na temperatura ambiente por 3 dias. A reação foi diluída até 10 ml com DCM e lavada com 1M de NaHSO₄, água, NaHCO₃ saturado aquoso. A fase orgânica foi secada

com Na₂SO₄ e concentrada no vácuo para fornecer 32 mg do composto do título. 98 % de pureza por HPLC. LCMS (M + H = 503). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7,51 (m, 2 H), 7,26 (m, 2 H), 7,05 (m, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,76 (s, 3 H), 3,40 (m, 2 H), 3,15 (m, 3 H), 1,10 (m, 6 H).

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

Uma mistura de cloridreto de (2S,5S)-1-{[3,4-bis(metilóxi)-fenil]sulfonil}-2,5-dimetilpiperazina (20 mg; 0,06 mmol), preparado como no Exemplo 47e, em 2 ml de DCM foi tratada com DIEA (30 µl; 0,17 mmol) seguido por cloreto de 3-etil-4-(metilóxi)benzenossulfonila (16 mg; 0,07 mmol) preparado como no Exemplo 41a. A solução resultante foi coberta e agitada na temperatura ambiente por 3 dias . A reação foi diluída até 10 ml com DCM e lavada com 1M de NaHSO₄, água, e NaHCO₃ saturado aquoso. A fase orgânica foi secada com Na₂SO₄ e concentrada no vácuo para fornecer 15 29 mg do composto do título. 95 % de pureza por HPLC. LCMS (M + H = 513). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7,49 (dd, 1 H), 7,40 (d, 1 H), 7,25 (dd, 1 H), 7,07 (d, 1 H), 7,04 (d, 1 H), 7,02 (d, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,75 (s, 3 H), 3,34 (m, 2 H), 3,09 (m, 3 H), 2,54 (q, 2 H), 1,12 (m, 6 H), 1,05 (t, 3 H).

20 Exemplo 69: 8-(((2S,5S)-4-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]-sulfonil}-2,5-dimetil-1-piperazinil)sulfonil]quinolina

Uma mistura de cloridreto de (2S,5S)-1-{[3,4-bis(metilóxi)-fenil]sulfonil}-2,5-dimetilpiperazina (20 mg; 0,06 mmol), preparado como no Exemplo 47e, em 2 ml de DCM foi tratada com DIEA (30 µl; 0,17 mmol) seguido por cloreto de 8-quinolinassulfonila (16 mg; 0,07 mmol). A solução resultante foi coberta e agitada na temperatura ambiente por 3 dias. A reação foi diluída até 10 ml com DCM e lavada com 1M de NaHSO₄, água, e NaHCO₃ saturado aquoso. A fase orgânica foi secada com Na₂SO₄ e concentrada no vácuo para fornecer 12 mg do composto do título. 92 % de pureza por HPLC. LCMS (M + H = 506). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,91 (dd, 1

H), 8,46 (dd, 1 H), 8,29 (dd, 1 H), 8,23 (dd, 1 H), 7,68 (dd, 1 H), 7,61 (dd, 1 H), 7,17 (dd, 1 H), 7,00 (d, 1 H), 6,97 (d, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 3,71 (s, 3 H), 3,29-3,15 (m, 5 H), 2,99 (dd, 1 H), 1,16 (d, 3 H), 0,99 (d, 3 H).

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

a) Preparação de cloreto de 1,3-benzodioxol-5-sulfonila:

Sob uma atmosfera de nitrogênio e condições anidras, um complexo de DMF-SO₃ (5,23 g; 34 mmol) foi colocado em suspensão em dicloroetano (20 ml). 1,3-benzodioxol (3,62 g; 30 mmol) em DCE (5 ml) foi adicionado às gotas e a mistura foi aquecida até 75° C durante a noite. A solução foi deixada resfriar até a temperatura ambiente e tratada com cloreto de oxalila (17,0 ml a 2,0 M em DCM; 34 mmol) adicionada às gotas e depois aquecida até 65° C por 5 horas. A reação foi extinta pela adição lenta de 50 ml de água. A mistura foi dividida, e a fase orgânica foi lavada com água, secada em Na₂SO₄, e concentrada no vácuo para fornecer 6,90 g de um óleo amarelo transparente que cristalizou. A amostra bruta foi triturada com hexano, e os sólidos foram secados no vácuo para fornecer 6,33g de cloreto de 1,3-benzodioxol-5-sulfonila como um sólido cristalino branco escuro. 98 % de pureza por HPLC. LCMS [(M-Cl)+OH = 201]. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7,10 (dd, 1 H), 7,01 (d, 1 H), 6,80 (d, 1 H), 5,99 (s, 2 H).

b) Preparação de (2S,5S)-1-(1,3-benzodioxol-5-ilsulfonil)-4-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetilpiperazina: Uma mistura de cloridreto de (2S,5S)-1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetilpiperazina (20 mg; 0,06 mmol), preparado como no Exemplo 47e, em 2 ml de DCM foi tratada com DIEA (30 µl; 0,17 mmol) seguido por cloreto de 1,3-benzodioxol-5-sulfonila (15 mg; 0,07 mmol). A solução foi resultante foi coberta e agitada na temperatura ambiente por 3 dias. A reação foi diluída até 10 ml com DCM e lavada com 1M de NaHSO₄, água, e NaHCO₃ saturado aquoso. A fase orgânica foi secada com Na₂SO₄ e concentrada no vácuo para

fornecer 31 mg do composto do título. 97 % de pureza por HPLC. LCMS (M + H = 499). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7,49 (dd, 1 H), 7,40 (d, 1 H), 7,25 (dd, 1 H), 7,07 (d, 1 H), 7,04 (d, 1 H), 7,02 (d, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,75 (s, 3 H), 3,34 (m, 2 H), 3,09 (m, 3 H), 2,54 (q, 2 H), 1,12 (m, 6 H), 1,05 (t, 3 H).

Exemplo 71: (2S,5S)-1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-4-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-6-ilsulfonil)-2,5-dimetilpiperazina

Uma mistura de cloridreto de (2S,5S)-1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetilpiperazina (20 mg; 0,06 mmol), preparado como no Exemplo 47e, em 2 ml de DCM foi tratada com DIEA (30 µl; 0,17 mmol) seguido por cloreto de 2,3-diidro-1,4-benzodioxin-6-sulfonila (15 mg; 0,06 mmol). A solução resultante foi coberta e agitada na temperatura ambiente por 3 dias. A reação foi diluída até 10 ml com DCM e lavada com 1M de NaHSO₄, água, e NaHCO₃ saturado aquoso. A fase orgânica foi secada com Na₂SO₄ e concentrada no vácuo para fornecer o produto bruto que foi purificado através de cromatografia de coluna em 4 g de gel de sílica eluindo com de 0 a 20 % de EtOAc/DCM para fornecer 12 mg do composto do título. 100 % de pureza por HPLC. LCMS (M + H = 513). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7,27 (dd, 1 H), 7,10 (m, 3 H), 7,06 (d, 1 H), 6,96 (d, 1 H), 4,30 (m, 4 H), 3,81 (s, 3 H), 3,76 (s, 3 H), 3,43 (m, 1 H), 3,24 (m, 2 H), 3,10 (m, 2 H), 3,00 (dd, 1 H), 1,11 (m, 6 H).

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

Uma mistura de cloridreto de (2S,5S)-1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetilpiperazina (20 mg; 0,06 mmol), preparada como no Exemplo 47e, em 2 ml de DCM foi tratada com DIEA (30 µl; 0,17 mmol) seguido por cloreto de 4-(metilóxi)benzenossulfonila (14 mg; 0,07 mmol). A solução resultante foi coberta e agitada na temperatura ambiente por 3 dias. A reação foi diluída até 10 ml com DCM e lavada com 1M de NaHSO₄, água, e

NaHCO₃ saturado aquoso. A fase orgânica foi secada com Na₂SO₄ e concentrada no vácuo para fornecer 34 mg do composto do título. 99 % de pureza por HPLC. LCMS (M + H = 485). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7,58 (d, 2 H), 7,27 (dd, 1 H), 7,08 (d, 1 H), 7,04 (d, 1 H), 7,02 (d, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,76 (s, 3 H), 3,44 (m, 1 H), 3,27-3,09 (m, 4 H), 3,00 (dd, 1 H), 1,11 (m, 6 H).

Exemplo 73: N-{2-[[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil]-(metil)amino]etil}-N-metil-3,4-diidro-2 H-1,5-benzodioxepin-7-sulfonamida

Uma solução de N-metil-N-[2-(metilamino)etil]-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida (20 mg; 0,07 mmol), preparado como no Exemplo 10a, em 4 ml de DCM foi tratada com DIEA (25 µl; 0,15 mmol) seguido por cloreto de 3,4-diidro-2 H-1,5-benzodioxepin-7-sulfonila (19 mg; 0,08 mmol). A solução foi coberta sob N₂ e agitada na temperatura ambiente por 3 dias. A reação foi diluída até 10 ml com DCM e lavada com 1M de NaHSO₄, água, e NaHCO₃ saturado aquoso. A fase orgânica foi secada com Na₂SO₄ e concentrada no vácuo para fornecer 37 mg do composto do título. 97 % de pureza por HPLC. LCMS (M + H = 501). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7,32 (m, 2 H), 7,25 (d, 1 H), 7,14 (m, 3 H), 4,22 (m, 4 H), 3,83 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,06 (bs, 4 H), 2,67 (s, 3 H), 2,65 (s, 3 H), 2,14 (m, 2 H).

Exemplo 74: N,N'-(2S)-1,2-propanodilbis[N-etil-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida]

a) Preparação de N,N'-(2S)-1,2-propanodilbis[3,4-bis(metilóxi)-benzenossulfonamida]: Os enantiômeros de N,N'-1,2-propanodilbis[3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida], preparado como no Exemplo 44a, foram resolvidos através de cromatografia fluida quiral super crítica para fornecer N,N'-(2S)-1,2-propanodilbis[3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida]. > 98 % de pureza e um enantiômero único através de cromatografia fluida quiral super crítica. A configuração absoluta foi determinada pela análise espectral de dicroísmo infra-vermelho

vibracional.

b) N,N'-(2S)-1,2-propanodilbis[N-etil-3,4-bis(metilóxi)-benzenossulfonamida]: Uma solução de N,N'-(2S)-1,2-propano-dilbis[3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida] (15 mg; 0,03 mmol) em 2 ml de CH₃CN foi tratada com K₂CO₃ (0,05 g; 0,4 mmol) seguido por iodeto de etila (16 µl; 0,20 mmol). A mistura foi aquecida até 70° C e monitorada por HPLC. Após a rxn estar completa, a mistura foi diluída com CH₂Cl₂, filtrada através de Celite, e concentrada no vácuo. A amostra foi triturada com CH₂Cl₂, filtrada através de um filtro de 0,2 µm, e concentrada no vácuo para fornecer 17 mg do composto do título. 100 % de pureza por HPLC. LCMS (M + H = 531). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7,38 (dd, 1 H), 7,31 (dd, 1 H), 7,21 (m, 2 H), 7,11 (d, 1 H), 7,09 (d, 1 H), 4,00 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 3,78 (s, 3 H), 3,23-2,95 (m, 6 H), 1,13 (t, 3 H), 0,95 (d, 3 H), 0,90 (t, 3 H).

Exemplo 75: N-{2-([3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil)}(2-buten-1-il)amino]etil}-N-metil-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida

a) Preparação de N-[2-([3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil)-amino]etil]-N-2-buten-1-il-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida: Uma solução de N,N'-1,2-etanodilbis[3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida] (50 mg; 0,11 mmol), preparado como no Exemplo 26, em 2 ml de CH₃CN foi tratada com K₂CO₃ (~80 mg; ~0,58 mmol) seguido por 1,3-dibromobutano (26 mg; 0,12 mmol). A mistura foi coberta sob N₂ e aquecida até 80° C durante a noite. A mistura foi diluída com CH₂Cl₂, filtrada, e concentrada no vácuo. A amostra foi purificada através de cromatografia em sílica eluindo com de 0 a 30 % de EtOAc/CH₂Cl₂ para fornecer 36 mg de N-[2-([3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil)}amino]etil]-N-2-buten-1-il-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida. 97 % de pureza por HPLC. LCMS (M + H = 515). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7,53 (t, 1 H); 7,28 (m, 3 H); 7,10 (m, 3 H); 5,53 (m, 1 H); 5,16 (m, 1 H); 3,82 (s, 6 H); 3,79 (s, 6 H); 3,62 (d, 2 H); 2,89 (m, 2 H); 2,78 (m, 2 H); 1,54 (d, 3 H).

b) Preparação de N-{2-[[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil]}(2-buten-1-il)amino]etil}-N-metil-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida:

Uma solução de N-[2-([3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil)-amino]-etil]-N-2-buten-1-il-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida (33 mg; 0,06 mmol) em 2 ml de CH₃CN foi tratada com K₂CO₃ (40 mg; 0,13 mmol) seguido por iodometano (10 mg; 0,07 mmol). A mistura foi coberta sob N₂ e agitada na temperatura ambiente durante a noite. A reação foi depois tratada com iodometano adicional (10 mg; 0,07 mmol) e deixada agitar na temperatura ambiente por 2 dias. A reação foi diluída com DCM, filtrada, e concentrada no vácuo. O sólido restante foi triturado com DCM e o sobrenadante foi concentrado no vácuo para fornecer 34 mg do composto do título como sólido cristalino amarelo claro. 95 % de pureza por HPLC. LCMS (M + H = 529). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7,35 (dd, 1 H); 7,29 (dd, 1 H); 7,19 (d, 1 H); 7,13 (m, 3 H); 5,62 (m, 1 H); 5,22 (m, 1 H); 3,83 (s, 3 H); 3,82 (s, 3 H); 3,81 (s, 3 H); 3,80 (s, 3 H); 3,69 (bd, 2 H); 3,14 (m, 2 H); 3,00 (m, 2 H); 2,63 (d, 3 H); 1,58 (m, 3 H).

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

A uma suspensão de N,N'-etano-1,2-dilbis(3,4-dimetóxi-benzenossulfonamida) (4,93 g, 10,72 mmol) em 150 ml de acetonitrila, carbonato de potássio (4,4 g, 32,16 mmol) e cloreto de cloroacetila (0,896 ml, 11,25 mmol) foram adicionados. Após agitar por 30 minutos carbonato de potássio adicional (15 g, 108,5 mmol) e cloreto de cloroacetila (1,71 ml, 21,44 mmol) foram adicionados. A suspensão foi agitada durante a noite na temperatura ambiente. Os sólidos foram retirados por filtração e o filtrado foi concentrado sob vácuo até um óleo. O óleo foi redissolvido em DCM e lavado com 1 N de NaOH (2 x 100 ml) e 1 N de HCl (2 x 100 ml), secado em Na₂SO₄, filtrado e concentrado aos sólidos. Os sólidos foram triturados com metanol, coletados e secados sob vácuo. LCMS (M + H = 501,2). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 7,46 (1 H, dd), 7,34 (1 H, dd), 7,30 (1 H, d), 7,12 (1

H, d), 7,11 (1 H, d), 7,09 (1 H, d), 3,84 (9 H, m), 3,77 (7 H, m), 3,41 (2 H, t).

Exemplo 77: N-((3R)-1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida

A uma solução de dicloridreto de (3R)-3-pirrolidinamina (280 mg, 1,76 mmol) e trietilamina (1,10 ml, 7,92 mmol) em 15 ml de DCM foi adicionado cloreto de 3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonila (811 mg, 3,43 mmol). Após agitar por 1,5 hora a solução de reação foi diluída com 1 N de HCl. A fase orgânica foi separada, secada em Na₂SO₄, filtrada e concentrada no vácuo. O produto desejado foi produzido como uma espuma (560 mg, 65 % de rendimento). LCMS (M + H = 487,2). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 7,73 (1 H, d), 7,30 (1 H, dd), 7,28 (1 H, dd), 7,23 (1 H, d), 7,10-7,14 (2 H, m), 7,08 (1 H, d), 3,83 (3 H, s), 3,81 (3 H, s), 3,80 (3 H, s), 3,77 (3 H, s), 3,36 (1 H, p), 3,12-3,20 (2 H, m), 3,01-3,10 (1 H, m), 1,70 (1 H, m), 1,49 (1 H, m).

Exemplo 78: 1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-4-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-6-ilsulfonil)piperazina

Este composto foi preparado como descrito no Exemplo 1 exceto que cloreto de 2,3-diidro-1,4-benzodioxin-6-sulfonila foi substituído por cloreto de 3-fluoro-4-(metilóxi)benzenossulfonila.

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

Este composto foi preparado como descrito no Exemplo 32 exceto que cloreto de 3,4-dimetiloxibenzenossulfonila foi substituído por cloreto de 3-fluoro-4-(metilóxi)benzenossulfonila, e que a etapa final foi feita em um recipiente de vidro individual ao invés do Sistema Flex-Chem de Robbins.

Exemplo 80: 1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-4-({4-(metilóxi)-3-[(trifluorometil)óxi]fenil}sulfonil)piperazina

Este composto foi preparado como descrito no Exemplo 30 exceto que 1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}piperazina foi substituído por

1-{{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}hexaidro-1H-1,4-diazepina.

Exemplo 81: N-{2-[[[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}(ciclopropil)amino]etil}-N-metil-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida

Uma suspensão de N-[2-([3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil)-amino]etil]-N-ciclopropil-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida: (40 mg, 0,08 mmol), iodometano (10 µl, 0,16 mmol) e carbonato de potássio (110 mg, 0,8 mmol) em 2 ml de acetonitrila foi aquecida até 150° C por 10 minutos em um recipiente lacrado usando um Emrys Optimizer microwave da Personal Chemistry. A suspensão foi resfriada até a temperatura ambiente e quaisquer sólidos foram retirados por filtração. O filtrado foi purificado por cromatografia cintilante em gel de sílica usando 30 % de EtOAc/DCM. O produto desejado foi produzido como um óleo (38 mg, 93 % de rendimento). LCMS (M + H = 515,0). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 7,38 (1 H, dd), 7,30 (1 H, dd), 7,21 (1 H, d), 7,15 (1 H, d), 7,13 (2 H, m), 3,83 (3 H, s), 3,81 (3 H, s), 3,23 (2 H, t), 3,06 (2 H, t), 2,66 (3 H, s), 2,06 (1 H, m), 0,75 (2 H, m), 0,66 (2 H, m).

Exemplo 82: N-{2-[[[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}(ciclopropil)amino]etil}-N-(1-metiletil)-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida

Uma suspensão de N-[2-([3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil)-amino]etil]-N-ciclopropil-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida (26 mg, 0,052 mmol), 2-iodopropano (6,2 µl, 0,10 mmol) e carbonato de potássio (72 mg, 0,52 mmol) em 2 ml de acetonitrila foi aquecida até o refluxo em um recipiente lacrado por 18 horas. A suspensão foi resfriada até a temperatura ambiente e quaisquer sólidos retirados por filtração. O filtrado foi purificado através de cromatografia cintilante em gel de sílica usando 30 % de EtOAc/DCM. O produto desejado foi produzido como um óleo (19,7 mg, 72 % de rendimento). LCMS (M + H = 543,2). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 7,39 (1 H, dd), 7,35 (1 H, dd), 7,24 (1 H, d), 7,21 (1 H, d), 7,19 (1 H, d), 7,11 (1 H, d), 3,99 (1 H, m), 3,85 (3 H, s), 3,82 (3 H, s), 3,81 (3 H, s), 3,79 (3

H, s), 3,23 (2 H, m), 3,13 (2 H, m), 2,16 (1 H, m), 0,91 (6 H, d), 0,78 (2 H, m), 0,71 (2 H, m).

Exemplo 83: N-{2-[[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil]}(ciclo-propil)amino]etil}-N-etil-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida

5 Uma suspensão de N-[2-([3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil)-amino]etil]-N-ciclopropil-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida (26 mg, 0,052 mmol), iodoetano (5,0 µl, 0,10 mmol) e carbonato de potássio (72 mg, 0,52 mmol) em 2 ml de acetonitrila foi aquecida até o refluxo em um
10 recipiente lacrado por 18 horas. A suspensão foi resfriada até a temperatura ambiente e quaisquer sólidos retirados por filtração. O filtrado foi purificado através de cromatografia cintilante em gel de sílica usando 30 % de EtOAc/DCM. O produto desejado foi produzido como um óleo (20,0 mg, 74 % de rendimento). LCMS (M + H = 529,2). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 7,37 (1 H, dd), 7,33 (1 H, dd), 7,21 (1 H, d), 7,18 (1 H, d), 7,16 (1 H, d),
15 7,12 (1 H, d), 3,84(3 H, s), 3,83(3 H, s), 3,81 (3 H, s), 3,80(3 H, s), 3,17(4 H, m), 3,13(2 H, q), 2,08(1 H, m), 1,02(3 H, t), 0,75(2 H, m), 0,68(2 H, m).

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

Este composto foi preparado como descrito no Exemplo 36
20 exceto que cloreto de 3-(metilóxi)benzenossulfonila foi substituído por cloreto de 4-(metilóxi)-3-[(trifluorometil)óxi]benzenossulfonila.

Exemplo 85: N-(1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}hexa-hidro-1H-azepin-3-il)-N-metil-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida

Em um frasco de 8 ml, foram combinados N-metilexaidro-1H-
25 azepin-3-amina (80 µmol) e cloreto de 3,4-bis(metilóxi)benzeno-sulfonila (57 mg) em 1000 µl de piridina. O frasco foi lacrado e agitado a 80° C durante o fim de semana. A mistura de reação foi depois concentrada no vácuo, dissolvida em DMSO, e purificada usando HPLC de fase reversa para produzir o produto final.

Exemplo 86: N-(1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-N-metil-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida

Este composto foi preparado como descrito no Exemplo 85 exceto que N-metil-3-pirrolidinamina foi substituído por N-metilexaidro-1H-azepin-3-amina.

Exemplo 87: N-(1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-N-etil-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida

Este composto foi preparado como descrito no Exemplo 85 exceto que N-etil-3-pirrolidinamina foi substituído por N-metilexaidro-1H-azepin-3-amina.

Exemplo 88: N,N'-1,2-etanodilbis[N-etil-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida]

Este composto foi preparado como descrito no Exemplo 85 exceto que N,N'-dietil-1,2-etanodiamina foi substituído por N-metilexaidro-1H-azepin-3-amina.

Exemplo 89: 1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-1,2,3,4-tetraidroquinoxalina

Este composto foi preparado como descrito no Exemplo 85 exceto que 1,2,3,4-tetraidroquinoxalina foi substituído por N-metil-hexaidro-1H-azepin-3-amina.

Exemplo 90: N-((3S)-1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-N-metil-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida

Este composto foi preparado como descrito no Exemplo 61 exceto que iodometano foi substituído por 1-iodopropano. LCMS (M + H = 501,2). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 7,29 (1 H, dd), 7,27 (1 H, dd), 7,13 (4 H, m), 4,29 (1 H, m), 3,84 (3 H, s), 3,83 (3 H, s), 3,80 (3 H, s), 3,78 (3 H, s), 3,23 (1 H, m), 3,05 (1 H, m), 2,89 (1 H, m), 2,81 (1 H, m), 2,52 (3 H, s), 1,71 (1 H, m), 1,56 (1 H, m).

Exemplo 91: N-((3R)-1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-N-

metil-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida

Este composto foi preparado como descrito no Exemplo 85 exceto que (3R)-N-metil-3-pirrolidinamina foi substituído por N-metil-hexaidro-1H-azepin-3-amina.

5 Exemplo 92: (1S,4S)-2,5-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]-sulfonil}-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano

Este composto foi preparado como descrito no Exemplo 85 exceto que (1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano foi substituído por N-metilexaidro-1H-azepin-3-amina.

10 Exemplo 93: N-(1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-3-piperidinil)-N-etil-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida

a) Preparação de N-(1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-3-piperidinil)-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida: Uma solução de dicloridreto de 3-aminopiperidina (268 mg, 1,55 mmol), cloreto de 3,4-bis(metil)oxibenzenossulfonila (752 mg, 3,17 mmol) e DIEA (1,13 ml, 6,51 mmol) em 25 ml de DCM foi agitada na temperatura ambiente por 2 horas. A reação foi lavada com 1 N de HCl seguido por uma solução de bicarbonato aquosa. Os orgânicos foram separados, secados em Na₂SO₄, filtrados e concentrados no vácuo. O produto desejado foi produzido como sólidos brancos (470 mg, 61 % de rendimento). LCMS (M + H = 486,9, M-H = 485,2). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 7,66 (1 H, d), 7,36(1 H, dd), 7,31 (1 H, d), 7,17(1 H, dd), 7,11 (2 H, m), 7,02(1 H, d), 3,83 (6 H, s), 3,79 (3 H, s), 3,30 (2 H, m), 3,00 (1 H, m), 2,24 (1 H, m), 2,03 (1 H, m), 1,62 (1 H, m), 1,46 (1 H, m), 1,31 (1 H, m), 1,01 (1 h, M).

25 b) Preparação de N-(1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-3-piperidinil)-N-etil-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida: A uma solução de N-(1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-3-piperidinil)-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida (50 mg, 0,1 mmol) e 1-iodoetano (120 µl, 1,5 mmol) em 1 ml de acetonitrila foi adicionado carbonato de potássio sólido

(69 mg, 0,5 mmol). A suspensão foi aquecida até 70° C por 15 horas, resfriada até a temperatura ambiente e os sólidos foram retirado por filtração. O filtrado foi submetido à purificação por HPLC de fase reversa. O produto desejado foi produzido como um óleo (15 mg, 28 % de rendimento). LCMS (M + H = 529,2). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 7,37 (1 H, dd), 7,24 (1 H, dd), 7,20 (1 H, d), 7,14 (1 H, d), 7,09 (1 H, d), 7,07 (1 H, d), 3,82 (6 H, s), 3,80 (3 H, s), 3,78 (3 H, s), 3,70 (1 H, m), 3,52 (1 H, m), 3,44 (1 H, m), 3,11 (2 H, m), 2,24 (1 H, m), 2,12 (1 H, m), 1,64 (1 H, m), 1,28 - 1,47 (3 H, m), 1,04 (3 H, t).

10 Exemplo 94 N-[[[(2S)-1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2-pirrolidinil)metil]-N-metil-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida

a) Preparação de N-[[[(2S)-1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2-pirrolidinil)metil]-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida: Uma solução de [(2S)-2-pirrolidinilmetil]amina (50 mg; 0,50 mmol) em 2 ml de DCM foi tratada com DIEA (194 mg; 1,50 mmol) seguido por cloreto de 3,4-bis(metil)oxibenzenossulfonila (236 mg, 1,00 mmol). A solução foi lacrada sob N₂ e deixada agitar na temperatura ambiente durante a noite. A solução foi diluída até 10 ml com DCM e lavada com 1M de NaHSO₄, água, e NaHCO₃ saturado aquoso. A fase orgânica foi secada e concentrada no vácuo para fornecer 199 mg de N-[[[(2S)-1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2-pirrolidinil)metil]-3,4-bis(metilóxi)-benzenossulfonamida como um sólido amorfo branco. 99 % de pureza por HPLC. LCMS (M + H = 501). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 7,65 (t, 1 H), 7,37 (dd, 1 H), 7,31 (d, 1 H), 7,28 (dd, 1 H), 7,18 (d, 1 H), 7,14 (d, 1 H), 7,12 (d, 1 H), 3,83 (bs, 6 H), 3,80 (bs, 6 H), 3,47 (m, 1 H), 3,25 (m, 1 H), 3,01 (m, 2 H), 2,68 (m, 1 H), 1,68 (m, 2 H), 1,39 (m, 2 H).

b) Preparação de N-[[[(2S)-1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2-pirrolidinil)metil]-N-metil-3,4-bis(metilóxi)benzeno-sulfonamida: Uma solução de N-[[[(2S)-1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2-

pirrolidinil)metil]-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida (42 mg; 0,08 mmol) em 2 ml de CH₃CN foi tratada com K₂CO₃ (0,1 g; 0,7 mmol) seguido por iodometano (36 mg; 0,25 mmol). A mistura foi lacrada sob N₂ e aquecida até 40° C durante a noite. A reação foi diluída com DCM e filtrada através de Celite. O filtrado foi concentrado no vácuo, e a amostra foi triturada com DCM. O sobrenadante foi removido, filtrado, e concentrado no vácuo para fornecer 44 mg do composto do título como sólido amorfo branco. 100 % de pureza por HPLC. LC / MS (M + H = 515). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 7,41 (dd, 1 H), 7,37 (dd, 1 H), 7,24 (d, 1 H), 7,23 (d, 1 H), 7,17 (d, 1 H), 7,15 (d, 1 H), 3,83 (m, 12H), 3,74 (m, 1 H), 3,30 (não resolvido a partir de água), 3,02 (m, 4 H), 2,72 (s, 3 H), 1,78 (m, 2 H), 1,48 (m, 2 H).

Exemplo 95: N-(((2S)-1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2-pirrolidinil)metil)-N-etil-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida

Esta amostra foi preparada como descrito no Exemplo 94b exceto que iodoetano foi substituído por iodometano para fornecer 43 mg do composto do título como sólido amarelo amorfo. 99 % de pureza por HPLC. LC / MS (M + H = 529). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 7,42 (dd, 1 H), 7,39 (dd, 1 H), 7,28 (d, 1 H), 7,26 (d, 1 H), 7,18 (d, 1 H), 7,15 (d, 1 H), 3,84 (s, 6 H), 3,83 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,77 (m, 1 H), 3,20 (m, 2 H), 3,06 (m, 3 H), 1,78 (m, 2 H), 1,46 (m, 2 H), 1,01 (t, 3 H).

Exemplo 96: N-(((2S)-1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2-pirrolidinil)metil)-3,4-bis(metilóxi)-N-propilbenzenossulfonamida

Esta amostra foi preparada como descrito no Exemplo 94b exceto que iodopropano foi substituído por iodometano para fornecer 44 mg do composto do título como um sólido amorfo. 99 % de pureza por HPLC. LC / MS (M + H = 543). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 7,40 (m, 2 H), 7,29 (d, 1 H), 7,26 (d, 1 H), 7,17 (m, 2 H), 3,83 (m, 12H), 3,77 (m, 1 H), 3,16 (dd, 1 H), 3,05 (m, 3 H), 2,92 (m, 1 H), 1,78 (m, 2 H), 1,45 (m, 2 H), 0,79 (t, 3 H).

Exemplo 97: N-(((2R)-1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2-pirrolidinil)metil]-N-metil-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida

a) Preparação de N-(((2R)-1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2-pirrolidinil)metil]-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida: Sob condições anidras e atmosfera de nitrogênio, uma solução de D-prolinamida (515 mg; 4,51 mmol) em 10 ml de THF foi resfriada até 0° C e tratada com 13,5 ml de 1,0 M de hidreto de lítio alumínio em THF adicionado às gotas. A mistura foi agitada a 0° C por 30 minutos e depois aquecida até 75° C durante a noite. A suspensão resultante foi resfriada em um banho de gelo e extinta pela adição às gotas de Na₂SO saturado aquoso. A mistura extinta foi filtrada e o filtrado foi concentrado no vácuo. A amostra foi retirada em EtOAc e secada com Na₂SO₄ e depois concentrada no vácuo para fornecer um óleo levemente amarelo que foi retirado em 10 ml de DCM e tratado com DIEA (2,36 ml; 13,5 mmol) seguido por cloreto de 3,4-bis(metilóxi) benzenossulfonila (2,14 g; 9,03 mmol). A mistura foi coberta sob nitrogênio e agitada na temperatura ambiente durante a noite. A solução foi diluída com DCM e lavada com 1M de NaHSO₄, água, e NaHCO₃ saturado aquoso. A fase orgânica foi secada com Na₂SO₄ e concentrada no vácuo para fornecer o produto bruto que foi purificado através de cromatografia de coluna em gel de sílica eluindo com DCM e EtOAc para fornecer 1,085 g de N-(((2R)-1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2-pirrolidinil)-metil]-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida como um sólido amorfo branco. > 99 % de pureza por HPLC. 98,6 % de pureza enantiomérica por SFC quiral. LC / MS (M + H = 501). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 7,65 (t, 1 H), 7,37 (dd, 1 H), 7,31 (d, 1 H), 7,28 (dd, 1 H), 7,18 (d, 1 H), 7,14 (d, 1 H), 7,12 (d, 1 H), 3,82 (m, 12H), 3,47 (m, 1 H), 3,25 (m, 1 H), 3,01 (m, 2 H), 2,67 (m, 1 H), 1,68 (m, 2 H), 1,39 (m, 2 H).

b) Preparação de N-(((2R)-1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2-pirrolidinil)metil]-N-metil-3,4-bis(metilóxi)benzeno-sulfonamida:

Uma solução de N-(((2R)-1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2-pirrolidinil)metil]-3,4-bis(metilóxi)-benzenossulfonamida (40 mg; 0,08 mmol) em 2 ml de CH₃CN foi tratada com carbonato de potássio (> 50 mg; > 0,36 mmol) seguido por iodometano (15 µl; 0,24 mmol). A mistura foi lacrada sob N₂ e aquecida até 40° C durante a noite. A reação foi diluída com DCM e filtrada através de Celite. O filtrado foi concentrado no vácuo, e a amostra foi triturada com DCM. O sobrenadante foi removido, filtrado, e concentrado no vácuo para fornecer 43 mg do composto do título como um sólido amorfo branco. > 99 % de pureza por HPLC. LC / MS (M + H = 515). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 7,39 (m, 2 H), 7,23 (d, 2 H), 7,16 (m, 2 H), 3,83 (m, 12H), 3,74 (m, 1 H), 3,02 (m, 3 H), 2,72 (s, 3 H), 1,78 (m, 2 H), 1,48 (m, 2 H).

Exemplo 98: N-(((2R)-1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2-pirrolidinil)metil]-N-etil-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida

Esta amostra foi preparada como descrito no Exemplo 97b exceto que iodoetano foi substituído por iodometano para fornecer 48 mg do composto do título como um sólido amorfo. > 99 % de pureza por HPLC. LC / MS (M + H = 529). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 7,42 (dd, 1 H), 7,39 (dd, 1 H), 7,28 (d, 1 H), 7,26 (d, 1 H), 7,18 (d, 1 H), 7,15 (d, 1 H), 3,84 (s, 6 H), 3,83 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,77 (m, 1 H), 3,20 (m, 2 H), 3,06 (m, 3 H), 1,78 (m, 2 H), 1,46 (m, 2 H), 1,01 (t, 3 H).

Exemplo 99: N-(((2R)-1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2-pirrolidinil)metil]-3,4-bis(metilóxi)-N-propilbenzenossulfonamida

Esta amostra foi preparada como descrito no Exemplo 97b exceto que 1-iodopropano foi substituído por iodometano para fornecer 41 mg do composto do título como um sólido amorfo. > 99 % de pureza por HPLC. LC / MS (M + H = 543). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 7,40 (m, 2 H), 7,27 (m, 1 H), 7,17 (m, 2 H), 3,83 (m, 12H), 3,78 (m, 1 H), 3,30 (sinal não resolvido a partir de água), 3,16 (m, 1 H), 3,05 (m, 3 H), 2,92 (m, 1 H), 1,77

(m, 2 H), 1,45 (m, 4 H), 0,79 (t, 3 H).

Exemplo 100: N-(((2R)-1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2-pirrolidinil)metil)-N-(1-metiletil)-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida

Esta amostra foi preparada como descrito no Exemplo 97b exceto que 2-iodopropano foi substituído por iodometano e o produto foi purificado através de cromatografia de coluna em gel de sílica eluindo com DCM e EtOAc para fornecer 32 mg do composto do título como um sólido amarelo cristalino. > 99 % de pureza por HPLC. LC / MS (M + H = 543). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 7,42 (m, 2 H), 7,30 (m, 1 H), 7,17 (m, 2 H), 3,98 (m, 2 H), 3,82 (m, 12H), 3,31 (sinal não resolvido a partir de água), 3,18 (m, 1 H), 3,05 (m, 3 H), 1,82 (m, 2 H), 1,41 (m, 2 H), 0,96 (d, 3 H), 0,81 (d, 3 H).

SEÇÃO BIOLÓGICA

AXOR109 Humano/U2OS/Ensaio

A linha celular de osteosarcoma U2OS foi mostrada expressar e ligar os receptores 7TM eficazmente e, portanto, foi selecionada como a linha hospedeira. Um ensaio de gene repórter direcionado ao MRECRE (elemento de resposta múltipla / elemento de resposta de cAMP) foi usado para a formação de perfil do composto contra AXOR109. Os compostos da presente invenção foram testados em células recombinantes U2OS em um ensaio similar ao descrito abaixo.

As células U2OS foram desenvolvidas em DMEM/F12 sem vermelho fenol mais FBS a 10 % e 2 mM de L-Glutamina (meio de Desenvolvimento Celular). AXOR109 e as construções repórteres de vírus MRECRE-Luciferase BacMam foram transduzidas em células U2OS. Nestas células recombinantes, a elevação mediada por AXOR109 induzidas por ácidos biliares mediou a elevação de cAMP. Deste modo, o ácido litocólico foi usado como um controle positivo.

Os compostos testados foram serialmente diluídos (usualmente

3 vezes) para a produção de curvas de resposta de concentração de 11 pontos. De 18 a 24 horas de pós-transdução de vírus, as células foram incubadas com os compostos testados a 37° C por aproximadamente 5 horas. Seguindo a incubação, a luminescência foi medida usando-se um conjunto, tal como o Sistema de Ensaio de Luciferase Steady-Glo® (Promega). No geral, os compostos que apresentam um pEC50 de > 5,0 são preferidos.

INIBIÇÃO DE TNF-ALFA INDUZIDO POR LPS NO ENSAIO DE MONÓCITOS HUMANOS

Os sangue total foi coletado a partir de doadores em seringas heparinizadas. PBMC's (células mononutransparentes de sangue periférico) foram isoladas a partir do sangue por centrifugação em tubos Accuspin System-Histopaque (Sigma). Os monócitos foram isolados a partir dos PBMC's usando-se microgotas Miltenyi MACS CD14. Os monócitos foram contados e colocados em placas de 96 reservatórios em uma densidade de 40.000 células/reservatório.

Os compostos testados foram diluídos em PBS a uma concentração de 10X e depois adicionados às células de modo que a concentração final seja de 1X. As concentrações de medicamento mais altas usadas foram 30 a 50 uM. Para as curvas de resposta de dose, diluições 1:2 de 8 a 10 pontos começando na concentração mais alta foram realizadas. A concentração de DMSO final não foi maior do que 0,5 %.

Os compostos foram incubados nos monócitos por 1 hora. LPS (Lipopolissacarídeo) foram adicionados em uma concentração final de 1 ng/ml a todos os reservatórios exceto nos controles de tratamento. As células foram incubados durante a noite a 37° C, 5 % de CO₂. No dia seguinte, a placa foi rotacionada para granular as células e o sobrenadante removido e congelado a -70° C. Um conjunto de ELISA de TNFalfa humano (R&D Systems) foi usado para medir a quantidade de TNFalfa no sobrenadante. O sobrenadante foi diluído 1:8 no tampão de diluição de ensaio. O ELISA foi

realizado de acordo com as instruções do kit. A absorbância da placa de ELISA foi lida em 450 nm em um espectrômetro SpectraMax (Molecular Devices).

Uma curva padrão de TNF-alfa padrão foi realizada em cada placa. Os valores de densidade ótica para cada reservatório foram usados para calcular novamente um valor para TNF-alfa a partir da curva padrão. A porcentagem de inibição de TNF-alfa foi calculada pela comparação do composto de teste também aos reservatórios que não receberam composto mas foram estimulados por LPS (100 % de estimulação de TNF-alfa). No geral, os compostos que apresentam um $pEC_{50} > 5,0$ são preferidos.

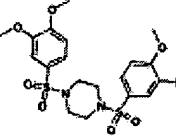
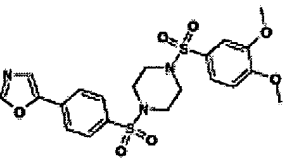
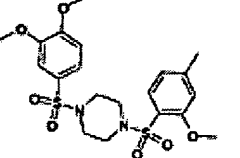
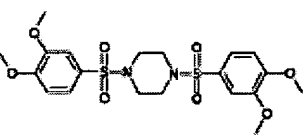
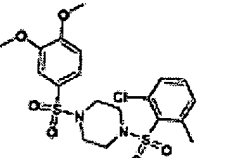
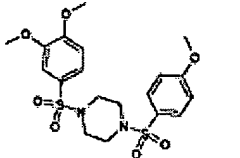
ENSAIO DE AXOR109 HUMANO / MELANOFORO

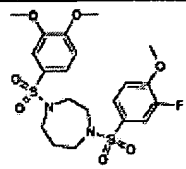
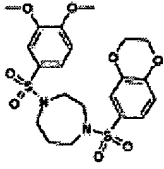
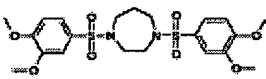
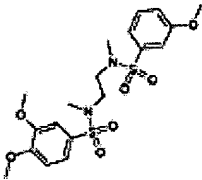
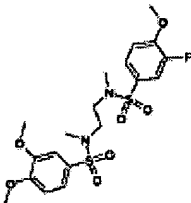
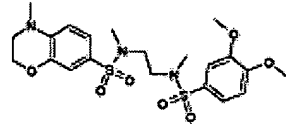
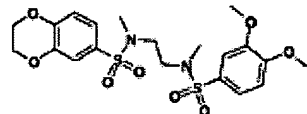
O AXOR109 é um receptor ligado por Gs e, portanto, aumenta o cAMP intracelular que leva à dispersão de melanosoma. Os compostos da presente invenção foram caracterizados em um ensaio de melanoforo como descrito em Jayawickreme CK, et al., Current Protocols in Pharmacology (2005) 12,9,1-12,9,16. Resumidamente, as células de melanoforo são transfectadas pela eletroporação com cDNA que expressa AXOR109. As células são depois colocadas em placas de fundo transparente de 384 reservatórios em células 8E3 por reservatório em 50 μ l de meio de fibroblasto condicionado (CFM). Os compostos a serem testados são serialmente diluídos 3 vezes em DMSO e ainda diluídos 1:100 com tampão de ensaio de melanoforo (MAB) + 10 nM de Melatonina para produzir curvas de resposta de concentração de 11 pontos. Seguindo a incubação de 2 horas com MAB + 1 % DMSO + 10 nM de Melatonina, a transmitância inicial é lida em um leitor de placa um TwisterII/Spectramax. Os compostos são depois adicionados às células e incubados por 1 hora e a transmitância final é lida como antes. Os resultados são comparados com o veículo (MAB + 1 % DMSO + 10 nM de Melatonina) e a um controle positivo (MAB + 1 % DMSO + 10 nM de Melatonina + 200 nM alfa-MSH). Os dados são

calculados para cada reservatório como segue: $1 - (\text{Transmitância-final} / \text{Transmitância-inicial})$. Cada resultado de reservatório é depois normalizados ao alfa-MSH, o controle máximo para o sistema para receptores ligados por Gs/Gq usando-se a seguinte equação: $(\text{ObjX-Controle1}) / (\text{Controle2-Controle1}) * 100$. O sistema de percentual máximo é usado para gerar o pEC50 usando-se a equação: $y = ((V_{\text{max}} * x^n) / (K^n + x^n)) + Y_2$. Os valores iniciais de Z aceitáveis devem ser $> 0,4$. Os compostos da presente invenção têm um pEC50 $> 5,0$ no ensaio descrito acima. O pEC50 e a % max para os compostos da presente invenção são resumidos nas colunas 4 e 5 da Tabela 1 abaixo.

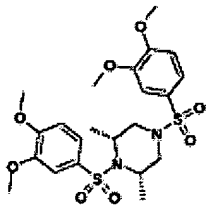
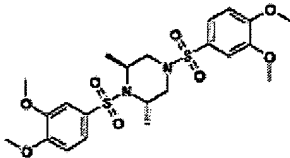
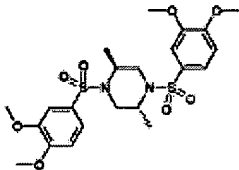
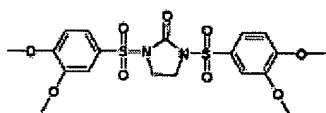
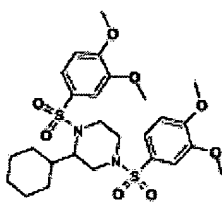
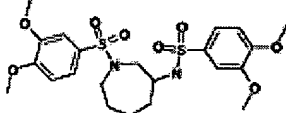
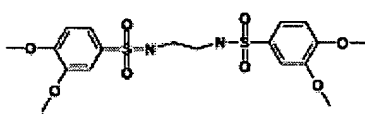
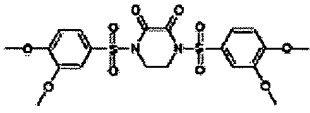
10

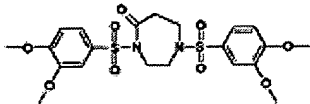
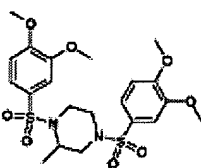
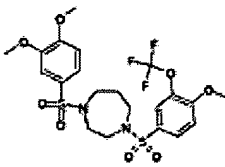
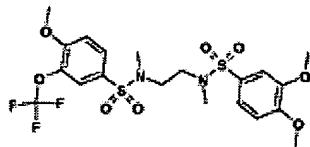
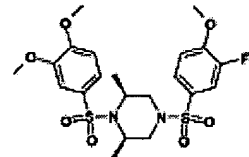
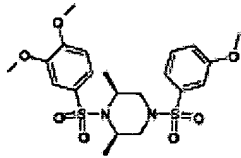
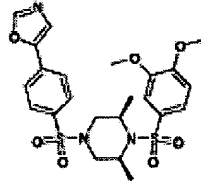
Tabela I

Exemplo Número	Estrutura	(M+H)	pEC ₅₀ ⁺	% Max [†]
1		475.2	++	**
2		494.0	++	**
3		471.2	+	**
4		487.2	+	**
5		475.2	+	***
6		457.2	++	*

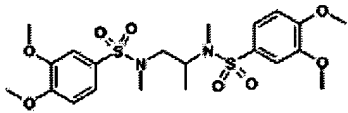
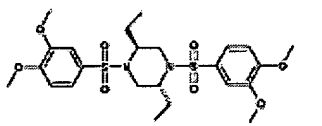
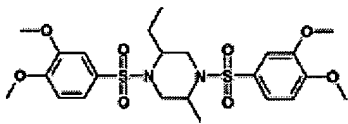
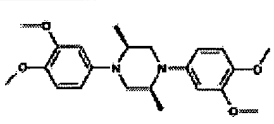
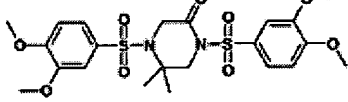
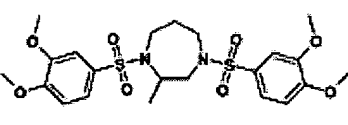
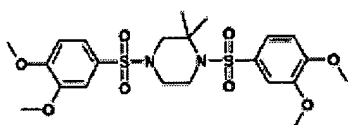
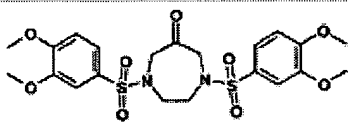
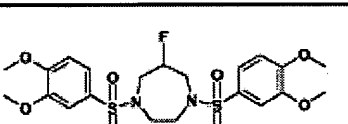
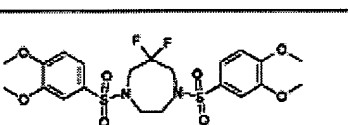
7		489.2	+	*
8		499.2	+	**
9		501.2	++	**
10		459.2	++	***
11		477.0	++	*
12		500.0	+	***
13		487.2	+	**

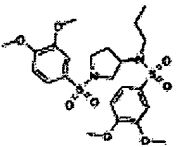
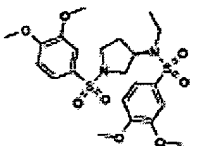
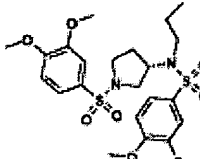
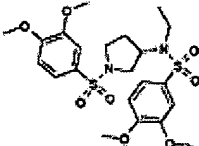
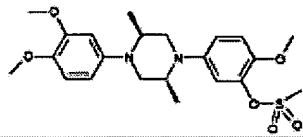
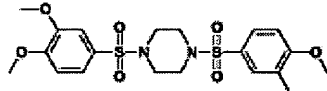
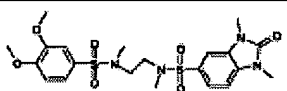
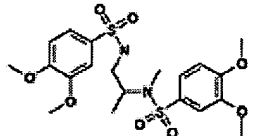
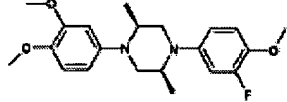
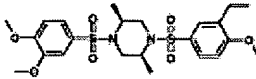
14		489.2	+++	**
15		459.2	++	+++
16		478.2	+	**
17		515.4	++	*
18		515.4	+++	**
19		501.2	+	+++

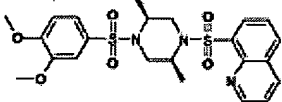
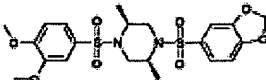
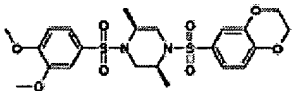
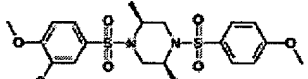
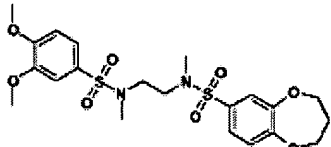
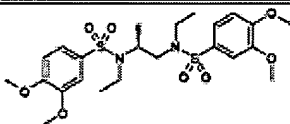
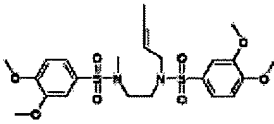
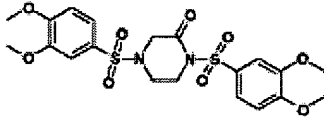
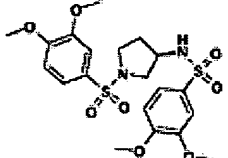
20		515.4	+	**
21		515.4	++	**
22		515.1	+	**
23		487.2	+	*
24		569.4	+	**
25		515.2	+	*
26		461.2	+	***
27		515.2	+	**

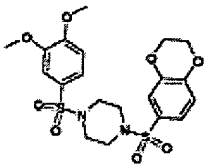
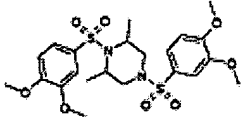
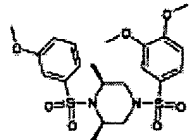
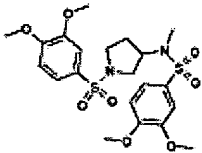
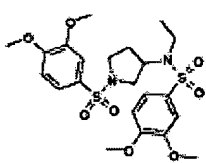
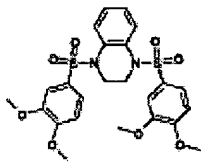
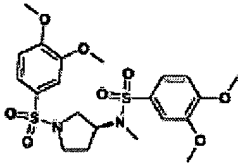
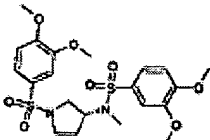
28		515.2	++	**
29		501.4	++	**
30		555.4	+	***
31		543.4	++	*
32		503.2	++	**
33		485.4	+	**
34		522.4	+	**

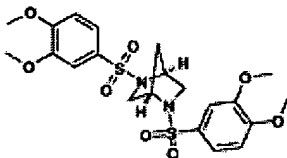
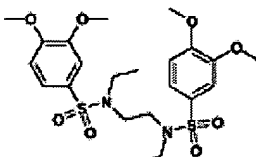
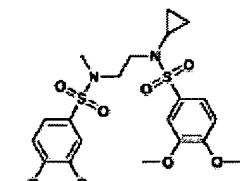
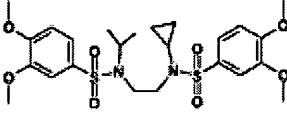
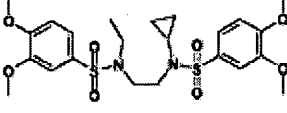
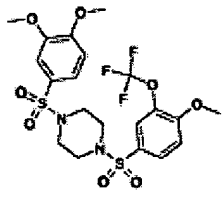
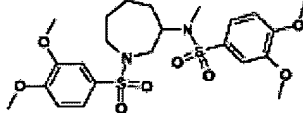
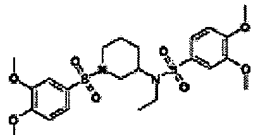
35		485.6	++	**
36		569.4	++	**
37		523.4	+	*
38		501.4	+	**
39		547	+	*
40		515	++	**
41		499	++	**
42		475	+	**
43		487	++	*

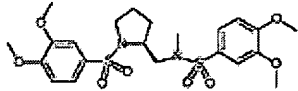
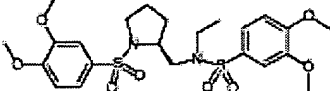
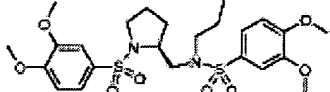
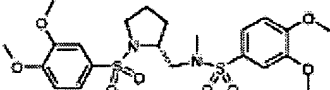
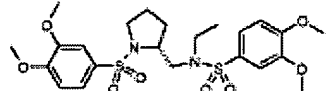
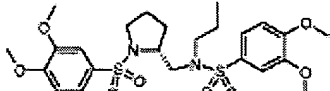
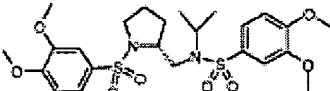
44		503	++	++
45		543	+	+++
46		529	+	++
47		515	+++	++
48		529	+	+++
49		515	+	++
50		515	++	+++
51		515	+	+++
52		519	++	+++
53		537	++	++

59		529	++	***
60		515.2	+++	***
61		529	+	***
62		515.2	+	***
63		579	+	***
64		485	++	***
65		513	+	**
66		489	+	**
67		503	++	***
68		513	++	***

69		506	+	+++
70		499	++	****
71		513	++	***
72		485	++	****
73		501	+	***
74		531	++	***
75		529	++	***
76		501	+	**
77		487	+	***

78		485	+	**
79		515	+++	****
80		485	+	**
81		501	++	*
82		515	++	**
83		535	++	**
84		501	+	**
85		501	++	**

86		499	+	***
87		517	++	**
88		515	++	***
89		543	++	***
90		529	++	**
91		541	++	***
92		529	+	**
93		529	+	**

94		515	+	***
95		529	++	***
96		543	++	***
97		515	+++	***
98		529	+++	***
99		543	+++	***
100		543	++	****

* pEC₅₀ a partir do ensaio de melanoforo como descrito acima. “+” = 5,0 a 5,9, “++” = 6,0 a 6,9, “+++” = > 6,9.

[†]% Max a partir do ensaio de melanoforo como descrito acima. “*” = 0 % a 50 %, “**” = 51 % a 75 %, “***” = 76 % a 100 %, “****” = > 100 %.

5 Estudos In Vivo

Efeito de um composto representativo na secreção de GLP-1 em ratos CD.

Doze ratos CD normais anestesiados de 10 semanas de idade

(seis por grupo) foram dosados com veículo (0,5 % de HPMC / 0,1 % de Tween80) ou 2,5 mg do Exemplo 9 através da injeção intracolônica no ponto de tempo 0 após uma amostra de sangue de controle ser coletada. As amostras de sangue foram coletadas em 5, 15, 30 e 60 minutos após a dosagem. Plasma ativo e GPP-1 total plsdms foram medidos (ELISA kits, LINCO) e os valores foram convertidos a % de controles. Os animais que receberam o Exemplo 9 demonstraram um nível mais alto de GLP-1 ativo e total quando comparados com os controles. Os resultados são listados nas Tabelas 2a e 2b e graficamente representados nas Figuras 1a e 1b, respectivamente.

Tabela 2a

Níveis de GLP-1 ativos na veia porta (% de controles)		
Tempo (minuto)	Veículo	Exemplo 9
0	100,00	100,00
5	117,82	175,27
15	130,17	352,50
30	110,57	298,49
60	114,83	286,95

Tabela 2b

Níveis de GLP-1 Totais na veia porta (% de controles)		
Tempo (minuto)	Veículo	Exemplo 9
0	100,00	100,00
5	114,44	182,84
15	120,09	308,38
30	114,21	263,34
60	107,73	246,00

Efeito de um composto representativo em secreção de glicose, insulina e GLP-1 em ratos GK.

Ratos GK conscientes de oito semanas de idade (quatro por grupo) foram pré-tratados com um inibidor de DPPIV imediatamente após a

amostragem de sangue de controle a -40 minutos (seta negra) e dosados com o veículo (0,5 % de HPMC / 0,1 % de Tween80) ou 5 mg/kg do Exemplo 14 através da injeção intracolônica em pontos de tempo -30 (seta azul). A glicose (1 g/kg) foi dada oralmente em 0 minuto. As amostras de sangue foram coletadas em -40, 0, 5, 15, 30, 60, 90 e 120 minutos após a dosagem. A glicose sangüínea total, plasma insulina e o GLP-1 ativo foram medidos (ELISA kits, LINCO). Os animais que receberam o Exemplo 14 demonstraram um nível mais alto de GLP-1 ativo e insulina, com a distribuição de glicose melhorada, em comparação com os controles. Os resultados são listados nas Tabelas 3a, 3b e 3c e graficamente representados nas Figuras 2a, 2b, e 2c, respectivamente.

Tabela 3a

Mudanças de Glicose		
Tempo (min)	Veículo	Exemplo 14
-40	127,75	106,75
0	83,75	74,25
15	212,67	173,75
30	185,75	174,75
60	178,00	122,50
90	176,00	110,00
120	163,50	114,50

Tabela 3b

Mudanças na Insulina		
Tempo (min)	Veículo	Exemplo 14
-40	100,58	85,82
0	94,43	68,06
15	367,41	366,79
30	180,24	289,23
60	164,06	152,33
90	140,28	146,47

Tabela 3c		
Mudanças de GLP-1		
Tempo (min)	Veículo	Exemplo 14
-40	10,64	12,65
0	13,97	15,08
15	11,92	23,63
30	12,22	19,58
60	11,88	23,63
90	11,13	23,63
120	12,71	21,15

Efeito de um representativo composto na prevenção de hiperglicemia, níveis de insulina aumentados e níveis de glucagon aumentados, após a dosagem crônica em ratos GK.

Um estudo crônico de dezesseis dias em ratos GK conscientes (5 animais por grupo) com a dosagem intracolônica de Exemplo 9 (0,3 mg/kg, QD) mostrou que nenhuma hiperglicemia se desenvolveu em comparação com os ratos que recebem veículo (0,5 % HPMC / 0,1 % de Tween80). Os aumentos em insulina no dia 3 e no dia 9 foram observados no grupo de veículo antes da observação de hiperglicemia e estes ratos também mostraram níveis de glucagon altos no dia 16. Entretanto, os ratos tratados com o Exemplo 9 mostraram níveis de insulina normais e nenhum aumento em glucagons nos pontos de tempo equivalentes. Os resultados são listados nas Tabelas 4a e 4b e graficamente representados nas Figuras 3a e 3b, respectivamente.

Tabela 4a

Veículo	Pré-dose	SE	dia3	SE	dia9	SE	dia16	SE
insulina(pM)	275,52	62,65	383,84	49,88	313,78	73,54	126,56	56,06
glicose(mg/dL)	112,20	5,36	126,60	7,61	145,00	14,86	316,50	39,08
Glucagon (pM)	30,84	4,97	24,23	3,18	18,86	2,73	61,83	9,91

TABELA 4B

Exemplo 9	Pré-dose	SE	dia3	SE	dia9	SE	dia16	SE
Insulina (pM)	269,67	35,50	223,24	28,15	240,29	19,00	108,09	27,38
Glicose (mg/dL)	107,17	5,06	144,20	6,96	131,00	7,70	169,00	37,45
Glucagon (pM)	31,28	10,96	21,31	3,72	21,67	5,57	24,67	4,13

EFEITO DE UM COMPOSTO REPRESENTATIVO NA TOLERÂNCIA À GLICOSE EM RATOS GK

No mesmo estudo crônico em ratos GK como nas Tabelas 4a e 4b, um teste intravenoso de tolerância à glicose foi realizado nos dias 1, 3, 9, e 16. No dia 16, a hiperglicemia se desenvolveu nos ratos que receberam o veículo, mas não em ratos tratados com o Exemplo 9. A excreção de glicose durante o teste oral de tolerância à glicose foi menor no grupo tratado em comparação com o grupo. Estes resultados são listados nas Tabelas 5a, 5b, 5c e 5d e graficamente representados nas Figuras 4a, 4b, 4c e 4d, respectivamente.

Tabela 5

Tempo (m)	Veículo Dia 1 n = 5	SE	Exemplo 9, 0,3 mg/kg dia 1 n = 6	SE
-20,00	112,20	5,36	107,17	5,06
0,00	110,80	8,66	103,67	5,55
5,00	257,00	11,32	257,17	13,10
15,00	215,00	15,97	195,67	7,89
30,00	172,40	14,79	149,50	12,01
60,00	148,80	30,93	126,83	15,66
90,00	174,20	50,88	158,00	42,05
120,00	190,20	70,75	173,50	61,84

Tabela 5b

Tempo (m)	Veículo dia3 n = 5	SE	Exemplo 9, 0,3mg/kg dia3 n = 5	SE
-20,00	126,60	7,61	144,20	6,96
0,00	110,00	6,03	123,00	9,64
5,00	289,00	12,32	307,40	11,58
15,00	220,80	11,32	254,80	6,95
30,00	147,40	18,34	182,20	16,40
60,00	111,20	4,61	143,60	8,68
90,00	122,20	5,15	140,60	11,69
120,00	133,60	11,47	137,60	9,18

Tabela 5c

Tempo (m)	Veículo dia9 n = 5	SE	Exemplo 9, 0,3mg/kg dia9 n = 5	SE
-20,00	145,00	14,86	131,00	7,70
0,00	127,20	9,89	129,00	9,65
5,00	273,60	26,64	278,80	12,98
15,00	221,20	20,92	252,40	13,83
30,00	158,80	24,59	154,80	10,56
60,00	119,75	17,09	116,20	8,78
90,00	109,50	8,90	115,00	9,15
120,00	84,67	8,74	88,60	7,62

Tabela 5d

Tempo (minuto)	Veículo dia16 n = 4	SE	Exemplo 9, 0,3 mg/kg dia16 n = 5	SE
-20,00	316,50	39,08	169,00	37,45
0,00	356,75	70,58	174,20	39,43
5,00	535,50	32,53	275,20	47,67
15,00	493,25	53,76	245,80	53,64
30,00	469,75	58,29	238,80	42,78
60,00	402,25	81,28	215,40	55,06
90,00	356,00	102,43	217,60	68,39
120,00	340,50	112,36	212,60	63,88

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto selecionado de

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

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

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

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

1- {[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-4- [(2-cloro-6-metil-fenil)sulfonil] piperazina;

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

1- {[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-4- {[3-fluoro-4-(metilóxi)fenil]sulfonil} hexaidro-1H-1,4-diazepina;

1- {[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-4- (2,3-diidro-1,4-benzodioxin-6-ilsulfonil) hexaidro-1H-1,4-diazepina;

1,4-bis {[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil} hexaidro-1H-1,4-diazepina;

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

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

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

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

N,N'-1,2-etanodiilbis[N-metil-3,4-bis(metilóxi)benzeno-

sulfonamida];

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

5 N-(1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-8-
quinolinassulfonamida;

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

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

10 (2S)-1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2-metil-
piperazina;

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

15 (2S,6S)-1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,6-di-
metilpiperazina;

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

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

20 1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2-cicloexil-
piperazina;

N-(1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}hexaidro-1H-azepin-3-
il)-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida;

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

25 1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,3-piperazinodiona;

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

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

1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-4-({4-(metilóxi)-3-
[(trifluorometil)óxi]fenil}sulfonil)hexaidro-1H-1,4-diazepina;

N-metil-N-{2-[metil({4-(metilóxi)-3-[(trifluorometil)óxi]-fenil}sulfonil)amino]etil}-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

N,N'-1,2-propanodiilbis[N-metil-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida];

(2R,5S)-1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil}sulfonil}-2,5-dietil-

piperazina;

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

piperazina;

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

5 metilpiperazina;

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

piperazinona;

1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2-metilexaidro-1H-

1,4-diazepina;

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

piperazina;

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

diazepin-6-ona;

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

15 1,4-diazepina;

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

hexaidro- 1H-1,4-diazepina;

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

metilpiperazina;

20 N,N'-2,3-butanodiilbis[N-metil-3,4-bis(metilóxi)benzeno-
sulfonamida];

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

25 N-(1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-3,4-
bis(metilóxi)-N-(2-metilpropil)benzenossulfonamida;

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

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

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

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

5 N-((3S)-1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-N-etil-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida;

Metanossulfonato de 4-(((2S,5S)-4-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,5-di-metil-1-piperazinil)sulfonil)-2-(metilóxi)fenil;

10 1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-4-{[3-etil-4-(metilóxi)fenil]sulfonil}piperazina;

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

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

15 (2S,5S)-1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-4-{[3-fluoro-4-(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetilpiperazina;

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

20 8-(((2S,5S)-4-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,5-di-metil-1-piperazinil)sulfonil]quinolina;

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

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

25 (2S,5S)-1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetil-4-{[4-(metilóxi)fenil]sulfonil}piperazina;

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

N,N'-(2S)-1,2-propanodiilbis[N-etil-3,4-bis(metilóxi)-

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

ou um sal ou solvato destes.

5 2. Método para tratar condições ou distúrbios em um mamífero, caracterizado pelo fato de que a dita condição ou distúrbio são afetados por AXOR 109, que compreende administrar uma composição farmacêutica como definida na reivindicação 1.

10 3. Método para tratar condições ou distúrbios em um mamífero, caracterizado pelo fato de que a dita condição ou distúrbio são afetados por GLP-1, que compreende administrar a composição farmacêutica como definida na reivindicação 1.

15 4. Método de acordo com as reivindicações 2 ou 3, caracterizado pelo fato de que a dita condição ou distúrbio é um ou mais de diabetes tipo I, diabetes tipo II, obesidade, controle do apetite, saciedade, intolerância à glicose, resistência à insulina, síndrome metabólica, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, aterosclerose, inflamação, doenças neurodegenerativas, Alzheimer, distúrbios de estresse, e condições cerebrovasculares.

20 5. Método de acordo com as reivindicações 2 ou 3, caracterizado pelo fato de que a dita condição ou distúrbio é um ou mais de diabetes tipo I, diabetes tipo II, intolerância à glicose, resistência à insulina, e síndrome metabólica.

25 6. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 2 a 5, caracterizado pelo fato de que a dita administração é através de um sistema de dispensação de droga alvo.

7. Método de acordo com a reivindicação 6 caracterizado pelo fato de que o dito sistema de dispensação de droga alvo é um sistema de dispensação de droga alvo no cólon.

8. Uso de um composto, caracterizado pelo fato de ser na

fabricação de um medicamento para o uso no tratamento de condições ou distúrbios afetados por AXOR 109, em que o dito composto é selecionado de:

- 1- {[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-4- {[3-fluoro-4-(metilóxi)fenil]sulfonil} piperazina;
- 5 1- {[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-4- {[4-(1,3-oxazol-5-il)fenil]sulfonil} piperazina;
- 1- {[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-4- {[4-metil-2-(metilóxi)fenil]sulfonil} piperazina;
- 1,4-bis {[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil} piperazina;
- 10 1- {[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-4- [(2-cloro-6-metil-fenil)sulfonil] piperazina;
- 1- {[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-4- {[4-(metilóxi)fenil]-sulfonil} piperazina;
- 1- {[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-4- {[3-fluoro-4-(metilóxi)fenil]sulfonil} hexaidro-1H-1,4-diazepina;
- 15 1- {[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-4- (2,3-diidro-1,4-benzodioxin-6-il)sulfonil) hexaidro-1H-1,4-diazepina;
- 1,4-bis {[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil} hexaidro-1H-1,4-diazepina;
- 20 N-metil-N-[2-(metil {[3-(metilóxi)fenil]sulfonil} amino)-etil]-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida;
- N-{2-[{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil} (metil)amino]etil}-3-fluoro-N-metil-4-(metilóxi)benzenossulfonamida;
- N-{2-[{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil} (metil)amino]etil}-
- 25 N,4-dimetil-3,4-diidro-2H-1,4-benzoxazina-7-sulfonamida;
- N-{2-[{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil} (metil)amino]etil}-N-metil-2,3-diidro-1,4-benzodioxin-6-sulfonamida;
- N,N'-1,2-etanodiilbis[N-metil-3,4-bis(metilóxi)benzeno-sulfonamida];

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

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

5 (2R,6R)-1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,6-di-
metilpiperazina;

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

10 (2S)-1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2-metil-
piperazina;

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

(2S,6S)-1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,6-di-
metilpiperazina;

15 trans-1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetil-
piperazina;

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

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

20 N-(1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}hexaidro-1H-azepin-3-
il)-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida;

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

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

25 1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,3-piperazinodiona;

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

1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-4-({4-(metilóxi)-3-
[(trifluorometil)óxi]fenil}sulfonil)hexaidro-1H-1,4-diazepina;

N-metil-N-{2-[metil({4-(metilóxi)-3-[(trifluorometil)óxi]-

fenil}sulfonil)amino]etil}-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

N,N'-1,2-propanodiilbis[N-metil-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida];

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

1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2-etil-5-metil-
piperazina;

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

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

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

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

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

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

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

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

20 N,N'-2,3-butanodiilbis[N-metil-3,4-bis(metilóxi)benzeno-
sulfonamida];

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

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

25 N-(1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-N-
(ciclobutilmetil)-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida;

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

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

etil-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida;

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

N-((3S)-1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-N-
5 etil-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

N,N'-(2S)-1,2-propanodiilbis[N-etil-3,4-bis(metilóxi)-
benzenossulfonamida];

N-{2-[[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil](2-buten-1-il)-amino]etil}-N-metil-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida;
ou um sal ou solvato destes.

9. Uso de um composto, caracterizado pelo fato de ser na
5 fabricação de um medicamento para o uso no tratamento de condições ou
distúrbios afetados por GLP-1, em que o dito composto é selecionado de:

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

10 1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-4-{[4-(1,3-oxazol-5-il)fenil]sulfonil}piperazina;

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

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

15 1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-4-[(2-cloro-6-metil-fenil)sulfonil]piperazina;

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

1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-4-{[3-fluoro-4-(metilóxi)fenil]sulfonil}hexaidro-1H-1,4-diazepina;

20 1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-4-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-6-ilsulfonil)hexaidro-1H-1,4-diazepina;

1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}hexaidro-1H-1,4-diazepina;

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

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

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

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

N,N'-1,2-etanodiilbis[N-metil-3,4-bis(metilóxi)benzenosulfonamida];

5 N-metil-N-[2-(metil{[4-(metilóxi)fenil}sulfonil}amino)etil]-3,4-bis(metilóxi)benzenosulfonamida;

N-(1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil}sulfonil}-3-pirrolidinil)-8-quinolinassulfonamida;

10 (2R,6R)-1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil}sulfonil}-2,6-dimetilpiperazina;

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

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

15 1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil}sulfonil}-2,6-cis-dimetilpiperazina;

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

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

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

1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil}sulfonil}-2-cicloexilpiperazina;

N-(1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil}sulfonil}hexaidro-1H-azepin-3-il)-3,4-bis(metilóxi)benzenosulfonamida;

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

1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil}sulfonil}-2,3-piperazinodiona;

1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil}sulfonil}-2,3-piperazinodiona;

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

1- {[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-4-({4-(metilóxi)-3-
[(trifluorometil)óxi]fenil}sulfonil)hexaidro-1H-1,4-diazepina;

N-metil-N-{2-[metil({4-(metilóxi)-3-[(trifluorometil)óxi]-
fenil}sulfonil)amino]etil}-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida;

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

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

10 1- {[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetil-4- {4-(1,3-
oxazol-5-il)fenil}sulfonil}piperazina;

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

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

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

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

20 1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,3,5-trimetil-
piperazina;

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

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

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

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

N,N'-1,2-propanodiilbis[N-metil-3,4-bis(metilóxi)-

benzenossulfonamida];

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

N,N'-2,3-butanodiilbis[N-metil-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida];

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

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

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

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

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

5 N-((3S)-1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-3,4-
bis(metilóxi)-N-propilbenzenossulfonamida;

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

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

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

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

15 N-[2-((3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil)amino)-1-metiletil]-N-
metil-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida;

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

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

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

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

25 (2S,5S)-1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-4-(2,3-diidro-1,4-
benzodioxin-6-ilsulfonil)-2,5-dimetilpiperazina;

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

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

metil-3,4-diidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-sulfonamida;

N,N'-(2S)-1,2-propanodiilbis[N-etil-3,4-bis(metilóxi)-benzenossulfonamida];

5 N-{2-[[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}(2-buten-1-il)amino]etil}-N-metil-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida;
ou um sal ou solvato destes.

10 10. Uso de acordo com as reivindicações 8 ou 9, caracterizado pelo fato de que a dita condição ou distúrbio é um ou mais de diabetes tipo I, diabetes tipo II, obesidade, controle do apetite, saciedade, intolerância à glicose, resistência à insulina, síndrome metabólica, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, aterosclerose, inflamação, doenças neurodegenerativas, Alzheimer, distúrbios de estresse, e condições cerebrovasculares.

15 11. Uso de acordo com as reivindicações 8 ou 9, caracterizado pelo fato de que a dita condição ou distúrbio é um ou mais de diabetes tipo I, diabetes tipo II, intolerância à glicose, resistência à insulina, e síndrome metabólica.

12. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações de 8 a 11, caracterizado pelo fato de que a dita administração é através de um sistema de dispensação de droga alvo.

20 13. Uso de acordo com a reivindicação 12 caracterizado pelo fato de que o dito sistema de dispensação de droga alvo é a sistema de dispensação de droga alvo no cólon.

14. Composto para a terapia de uso, caracterizado pelo fato de que o dito composto é selecionado de:

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

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

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

(metilóxi)fenil]sulfonil}piperazina;

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

1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-4-[(2-cloro-6-metil-fenil)sulfonil]piperazina;

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

1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-4-{[3-fluoro-4-(metilóxi)fenil]sulfonil}hexaidro-1H-1,4-diazepina;

10 1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-4-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-6-ilsulfonil)hexaidro-1H-1,4-diazepina;

1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}hexaidro-1H-1,4-diazepina;

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

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

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

20 N-{2-[{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}(metil)amino]etil}-N-metil-2,3-diidro-1,4-benzodioxin-6-sulfonamida;

N,N'-1,2-etanodiilbis[N-metil-3,4-bis(metilóxi)benzeno-sulfonamida];

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

25 N-(1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-8-quinolinassulfonamida;

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

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

piperazina;

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

piperazina;

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

5 piperazina;

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

metilpiperazina;

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

piperazina;

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

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

piperazina;

N-(1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}hexaidro-1H-azepin-3-il)-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida;

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

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

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

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

20 1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-4-({4-(metilóxi)-3-[(trifluorometil)óxi]fenil}sulfonil)hexaidro-1H-1,4-diazepina;

N-metil-N-{2-[metil({4-(metilóxi)-3-[(trifluorometil)óxi]fenil}sulfonil)amino]etil}-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida;

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

25 (metilóxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetilpiperazina;

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

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

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

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

5 6-[(4- {[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetil-1-piperazinil)sulfonil]-2H-cromen-2-ona;

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

10 1,4-bis {[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,3,5-trimetil-piperazina;

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

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

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

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

20 N,N'-1,2-propanodiilbis[N-metil-3,4-bis(metilóxi)benzeno-sulfonamida];

(2R,5S)-1,4-bis {[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,5-di-etilpiperazina;

1,4-bis {[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2-etil-5-metil-piperazina;

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

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

1,4-bis {[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2-metilexaidro-1H-

1,4-diazepina;

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

piperazina;

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

5 diazepin-6-ona;

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

1,4-diazepina;

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

1H-1,4-diazepina;

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

N,N'-2,3-butanodiilbis[N-metil-3,4-bis(metilóxi)benzenosulfonamida];

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

15 bis(metilóxi)-N-propilbenzenosulfonamida;

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

bis(metilóxi)-N-(2-metilpropil)benzenosulfonamida;

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

(ciclobutilmetil)-3,4-bis(metilóxi)benzenosulfonamida;

20 N-((3R)-1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-3,4-bis(metilóxi)-N-propilbenzenosulfonamida;

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

25 N-((3S)-1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-3,4-bis(metilóxi)-N-propilbenzenosulfonamida;

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

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

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

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

5 N-[2-([[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil) amino)-1-metiletil]-N-metil-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida;

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

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

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

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

15 (2S,5S)-1- {[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-4-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-6-ilsulfonil)-2,5-dimetilpiperazina;

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

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

N,N'-(2S)-1,2-propanodiilbis[N-etil-3,4-bis(metilóxi)-benzenossulfonamida];

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

25 ou um sal ou solvato destes.

15. Composto, caracterizado pelo fato de que é selecionado de:

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

1- {[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-4- {[4-(1,3-oxazol-5-

il)fenil]sulfonil}piperazina;

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

1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-4-[(2-cloro-6-metil-
5 fenil)sulfonil]piperazina;

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

1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-4-{[3-fluoro-4-(metilóxi)fenil]sulfonil}hexaidro-1H-1,4-diazepina;

10 1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-4-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-6-ilsulfonil)hexaidro-1H-1,4-diazepina;

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

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

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

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

20 N,N'-1,2-etanodiilbis[N-metil-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida];

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

25 N-(1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-8-quinolinassulfonamida;

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

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

- (2S)-1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2-metil-piperazina;
- 1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetil-piperazina;
- 5 (2S,6S)-1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,6-dimetilpiperazina;
- trans-1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetil-piperazina;
- 1,3-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2-imidazolidinona;
- 10 1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2-cicloexil-piperazina;
- N-(1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}hexaidro-1H-azepin-3-il)-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida;
- N-[2-({[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}amino)etil]-3-metil-4-
- 15 (metilóxi)benzenossulfonamida;
- 1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,3-piperazinodiona;
- 1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,3-piperazinodiona;
- 1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2-metilpiperazina;
- 1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-4-({4-(metilóxi)-3-
- 20 [(trifluorometil)óxi]fenil}sulfonil)hexaidro-1H-1,4-diazepina;
- N-metil-N-{2-[metil({4-(metilóxi)-3-[(trifluorometil)óxi]-fenil}sulfonil)amino]etil}-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida;
- 1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-4-{[3-fluoro-4-(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetilpiperazina;
- 25 1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetil-4-{[3-(metilóxi)fenil]sulfonil}piperazina;
- 1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetil-4-{[4-(1,3-oxazol-5-il)fenil]sulfonil}piperazina;
- 1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,6-cis-dimetil-4-{[4-

(metilóxi)fenil]sulfonil}piperazina;

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

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

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

1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,3,5-trimetil-piperazina;

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

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

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

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

N,N'-1,2-propanodiilbis[N-metil-3,4-bis(metilóxi)-benzenossulfonamida];

(2R,5S)-1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,5-dietil-piperazina;

1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2-etil-5-metil-piperazina;

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

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

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

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

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

5 1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-6-fluoroexaidro- 1H-
1,4-diazepina;

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

10 (2R,6S)-1,4-bis{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,6-di-
metilpiperazina;

N,N'-2,3-butanodiilbis[N-metil-3,4-bis(metilóxi) benzeno-
sulfonamida];

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

15 N-(1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-3,4-
bis(metilóxi)-N-(2-metilpropil)benzenossulfonamida;

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

20 N-((3R)-1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-
3,4-bis(metilóxi)-N-propilbenzenossulfonamida;

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

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

25 N-((3S)-1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-3-pirrolidinil)-N-
etil-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida;

Metanossulfonato 4-(((2S,5S)-4-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]-
sulfonil}-2,5-dimetil-1-piperazinil)sulfonil)-2-(metilóxi)de fenila;

1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-4-{[3-etil-4-

(metilóxi)fenil]sulfonil}piperazina;

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

N-[2-([3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil)amino]-1-metiletil]-N-
5 metil-3,4-bis(metilóxi)benzenossulfonamida;

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

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

10 8-(((2S,5S)-4-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-2,5-dimetil-1-
piperazinil)sulfonil]quinolina;

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

15 (2S,5S)-1-{[3,4-bis(metilóxi)fenil]sulfonil}-4-(2,3-diidro-1,4-
benzodioxin-6-ilsulfonil)-2,5-dimetilpiperazina;

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

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

20 N,N'-(2S)-1,2-propanodiilbis[N-etil-3,4-bis(metilóxi)-
benzenossulfonamida];

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

ou um sal ou solvato destes.

25 16. Método para tratar condições ou distúrbios em um
mamífero, caracterizado pelo fato de que a dita condição ou distúrbio são
afetados por AXOR 109, que compreende administrar um composto como
definido na reivindicação 15.

17. Método para tratar condições ou distúrbios em um

mamífero, caracterizado pelo fato de que a dita condição ou distúrbio são afetados por GLP-1, que compreende administrar um composto como definido na reivindicação 15.

5 18. Método de acordo com as reivindicações 16 ou 17, caracterizado pelo fato de que a dita condição ou distúrbio é um ou mais de diabetes tipo I, diabetes tipo II, obesidade, controle do apetite, saciedade, intolerância à glicose, resistência à insulina, síndrome metabólica, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, aterosclerose, inflamação, doenças neurodegenerativas, Alzheimer, distúrbios de estresse, e condições
10 cerebrovasculares.

19. Método de acordo com as reivindicações 16 ou 17, caracterizado pelo fato de que a dita condição ou distúrbio é um ou mais de diabetes tipo I, diabetes tipo II, intolerância à glicose, resistência à insulina, e síndrome metabólica.

15 20. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 16 a 19, caracterizado pelo fato de que a dita administração é através de um sistema de dispensação de droga alvo.

20 21. Método de acordo com a reivindicação 20 caracterizado pelo fato de que o dito sistema de dispensação de droga alvo é um sistema de dispensação de droga alvo no cólon.

Figura 1a

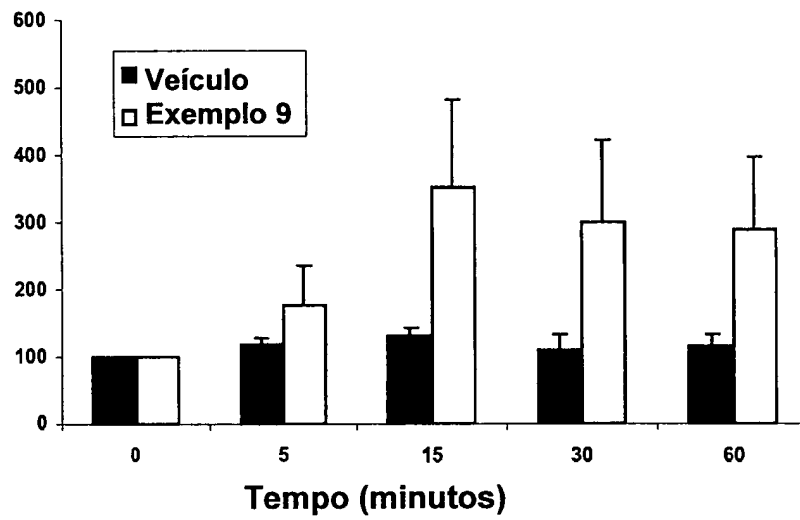


Figura 1b

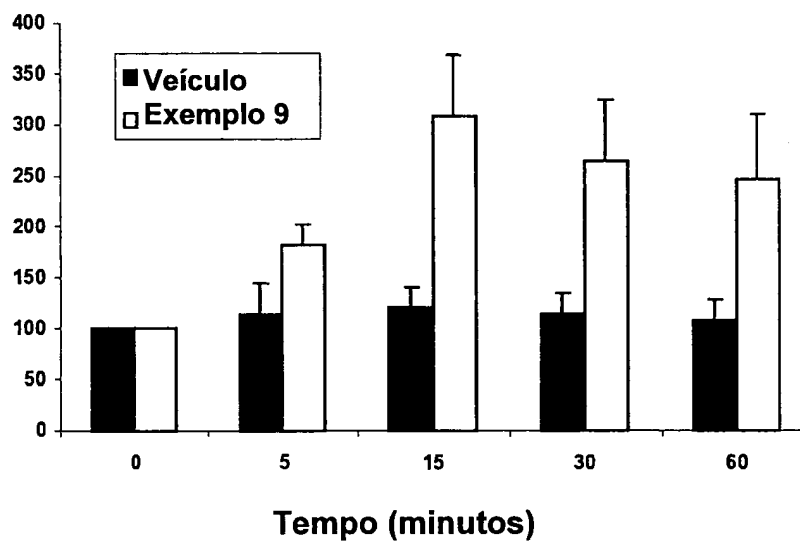


Figura 2a

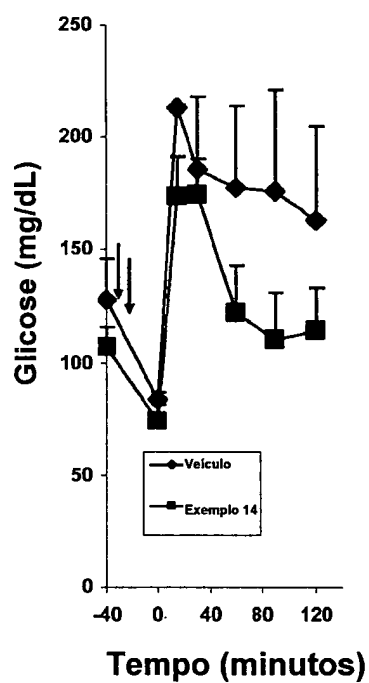


Figura 2b

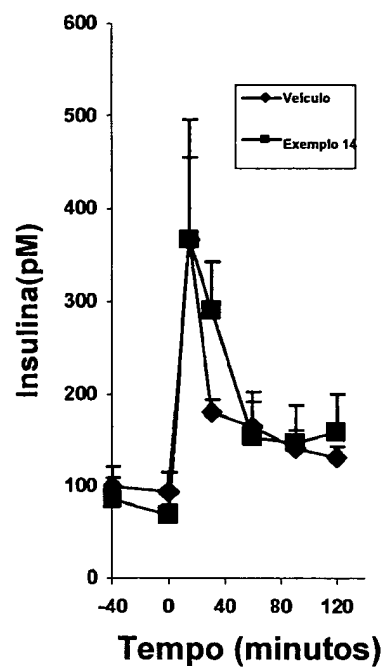


Figura 2c

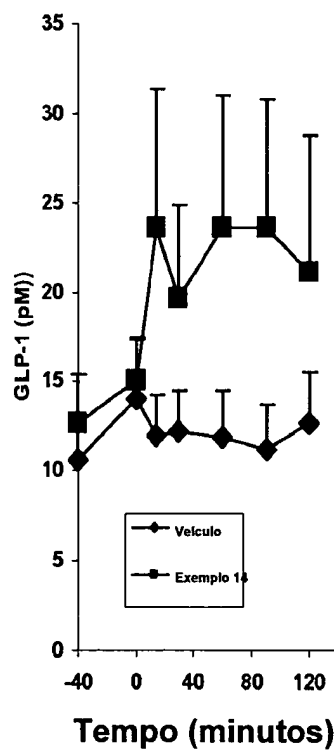


Figura 3a

Glicose (mg/dL), Insulina (pM)

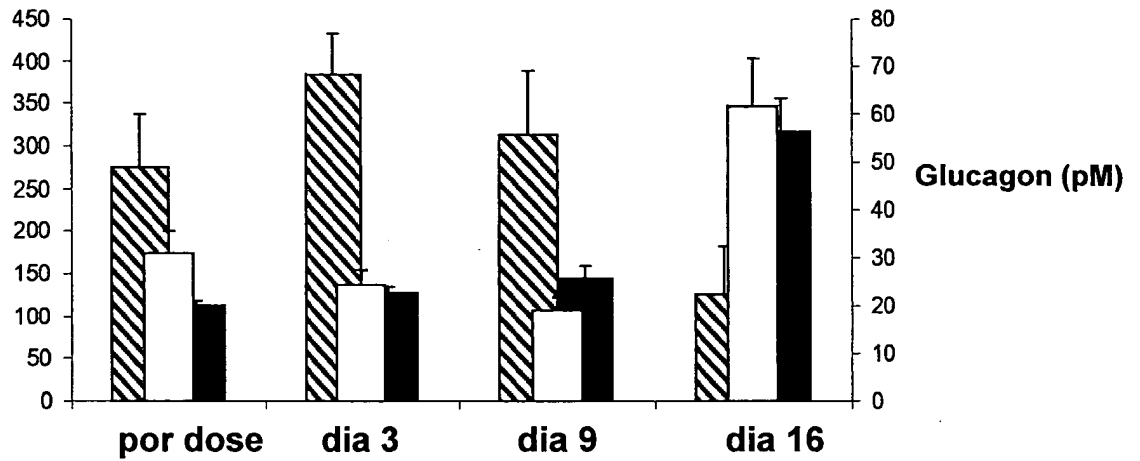
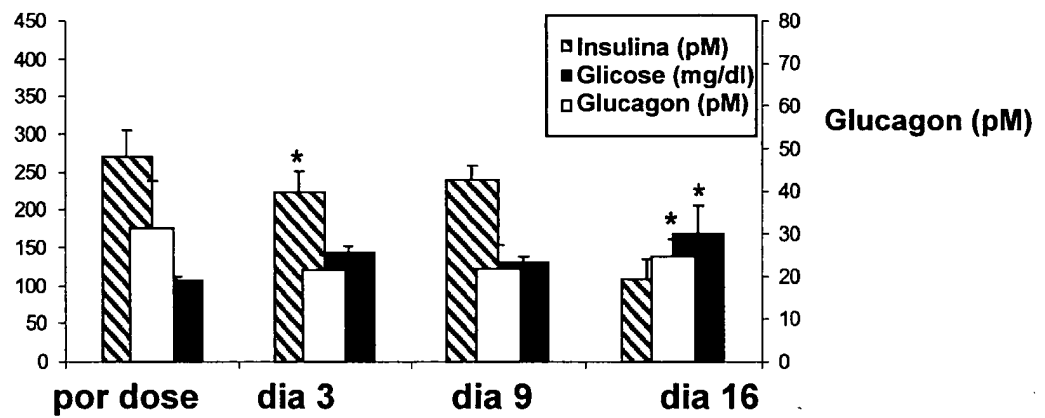


Figura 3b

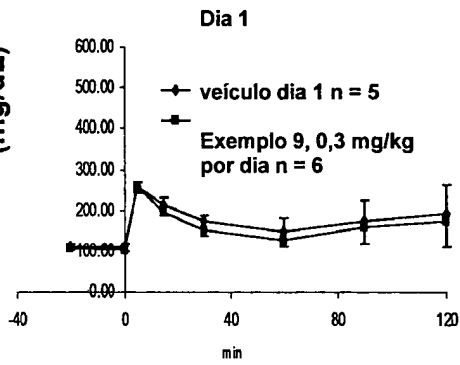
Glicose (mg/dL), Insulina (pM)



Nível de glicose no sangue

(mg/dL)

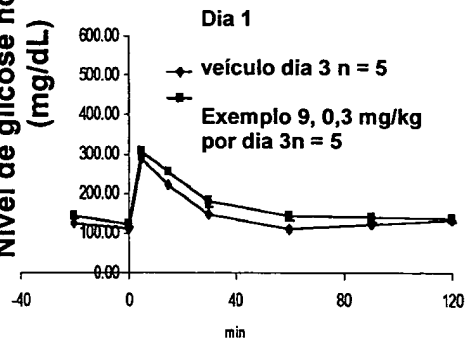
Figura 4a



Nível de glicose no sangue

(mg/dL)

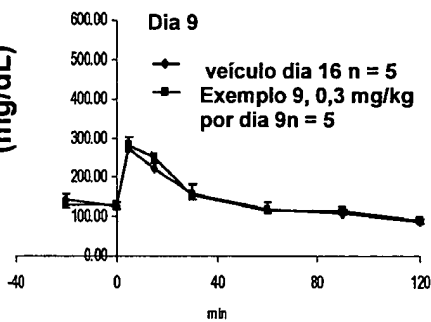
Figura 4b



Nível de glicose no sangue

(mg/dL)

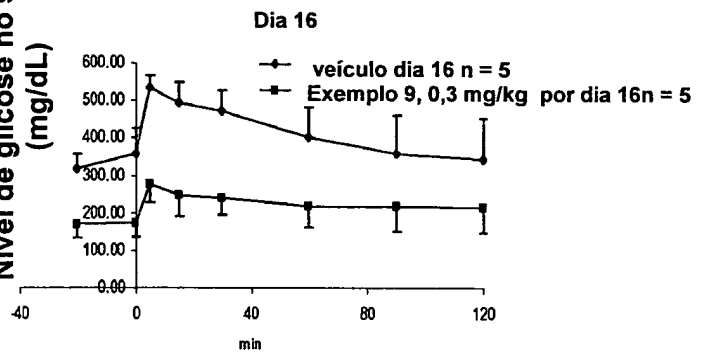
Figura 4c



Nível de glicose no sangue

(mg/dL)

Figura 4d



RESUMO

“COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA TRATAR CONDIÇÕES OU DISTÚRBIOS EM UM MAMÍFERO, USO DE UM COMPOSTO, E, COMPOSTO”

- 5 A presente invenção no geral diz respeito aos novos compostos terapêuticos e aos agonistas de AXOR 109, e aos processos para a fabricação e uso dos mesmos.