



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 300 798**

51 Int. Cl.:
C07D 311/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04750131 .7**

86 Fecha de presentación : **15.04.2004**

87 Número de publicación de la solicitud: **1615904**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **18.01.2006**

54 Título: **Benzosulfonamidas sustituidas como potenciadores de los receptores de glutamato.**

30 Prioridad: **15.04.2003 US 462697 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.06.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.06.2008

73 Titular/es: **AstraZeneca AB.**
151 85 Södertälje, SE

72 Inventor/es: **Egle, Ian;**
Frey, Jennifer;
Isaac, Methvin;
Slassi, Abdelmalik;
Sun, Gaung ri y
Field, Johnathan Wesley

74 Agente: **Arias Sanz, Juan**

ES 2 300 798 T3

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

DESCRIPCIÓN

Benzosulfonamidas sustituidas como potenciadores de los receptores de glutamato.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos nuevos que funcionan como potenciadores de los receptores de glutamato, métodos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia.

10 **Antecedentes**

Los receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR) constituyen una familia de receptores acoplados a proteínas que se unen a GTP (proteínas G) que se activan por glutamato, y tienen papeles importantes en la actividad sináptica en el sistema nervioso central, incluyendo plasticidad neural, desarrollo neural y neurodegeneración.

15 La activación de los mGluRs en neuronas intactas de mamíferos provoca una o más de las siguientes respuestas: activación de fosfolipasa C; aumento en la hidrólisis de fosfoinosítido (PI); liberación de calcio intracelular; activación de fosfolipasa D; activación o inhibición de la adenil ciclasa; aumentos o disminuciones en la formación de adenosín monofosfato cíclico (AMPC); activación de la guanil ciclasa; aumentos en la formación de guanosín monofosfato cíclico (GMPc); activación de fosfolipasa A₂; aumentos en la liberación de ácido araquidónico; y aumentos o descensos en la activación de canales de iones operados por voltaje y ligando (Schoepp *et al.*, 1993, Trends Pharmacol. Sci., 14: 13; Schoepp, 1994, Neurochem. Int., 24: 439; Pin *et al.*, 1995, Neuropharmacology 34: 1; Bordi & Ugolini, 1999, Prog. Neurobiol. 59: 55).

25 Se han identificado ocho subtipos de mGluRs, que se dividen en tres grupos basados en la similitud de la secuencia primaria, conexiones de transducción de señales, y perfiles farmacológicos. El grupo I incluye mGluR1 y mGluR5, que activan la fosfolipasa C y la generación de una señal intracelular de calcio. El grupo II (mGluR2 y mGluR3) y el grupo III (mGluR4, mGluR6, mGluR7 y mGluR8) de mGluRs median una inhibición de la actividad de la adenil ciclasa y los niveles de AMPC. Para una revisión, ver Pin *et al.*, 1999, Eur. J. Pharmacol., 375: 277-294.

30 Los miembros de la familia mGluR de receptores están implicados en ciertos procesos normales en el SNC de mamíferos, y son dianas importantes para compuestos para el tratamiento de varios trastornos neurológicos y psiquiátricos. Se requiere la activación de los mGluRs para la inducción de la potenciación a largo plazo del hipocampo y la depresión a largo plazo del cerebelo (Bashir *et al.*, 1993, Nature, 363: 347; Bortolotto *et al.*, 1994, Nature, 368: 740; Aiba *et al.*, 1994, Cell, 79: 365; Aiba *et al.*, 1994, Cell, 79: 377). También se ha demostrado un papel para la activación de mGluR en nocicepción y analgesia (Meller *et al.*, 1993, Neuroreport, 4: 879; Bordi & Ugolini, 1999, Brain Res., 871: 223). Además, se ha sugerido que la activación de mGluR juega un papel modulador en otros varios procesos normales incluyendo transmisión sináptica, desarrollo neuronal, muerte neuronal apoptótica, plasticidad sináptica, aprendizaje espacial, memoria olfativa, control central de la actividad cardíaca, despertar, control motor y control del reflejo vestibulo-ocular (Nakanishi, 1994, Neuron, 13: 1031; Pin *et al.*, 1995, Neuropharmacology, supra; Knopfel *et al.*, 1995, J. Med. Chem., 38: 1417).

45 Avances recientes en la elucidación de los papeles neurofisiológicos de los mGluRs han establecido estos receptores como dianas prometedoras de drogas en la terapia de trastornos neurológicos y psiquiátricos agudos y crónicos y trastornos de dolor agudo y crónico. Debido a la significancia fisiológica y patológica de los mGluRs, existe una necesidad para nuevas drogas y compuestos que puedan modular la función de los mGluRs.

Descripción detallada

50 La presente invención se basa en el descubrimiento de compuestos que actúan como moduladores alostéricos de mGluR2.

Definiciones

55 A menos que se especifique de otra manera en esta especificación, la nomenclatura usada en esta especificación generalmente sigue los ejemplos y reglas establecido en *Nomenclature of Organic Chemistry*, Secciones A, B, C, D, E, F, y H, Pergamon Press, Oxford, 1979, referido aquí por sus nombres de estructuras químicas ejemplares y reglas al nombrar estructuras químicas. Opcionalmente, se puede generar un nombre de un compuesto usando un programa de nombrar compuestos químicos: ACD/ChemSketch, Version 5.09/septiembre 2001, Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, Canadá.

60 El término “C_{m-n}” o “grupo C_{m-n}” usado solo o como sufijo, se refiere a cualquier grupo que tiene de m a n átomos de carbono, y que tiene de 0 a n heteroátomos multivalentes seleccionados de O, S y N, en donde m y n son 0 ó números enteros positivos, y n>m. Por ejemplo, “C₁₋₆” se referiría aun grupo químico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y que tiene de 0 a 6 heteroátomos multivalentes seleccionados de O, S y N.

El término “hidrocarburo” usado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a cualquier estructura que comprende solo átomos de carbono e hidrógeno de hasta 14 átomos de carbono.

ES 2 300 798 T3

El término “radical hidrocarburo” o “hidrocarbilo” usado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a cualquier estructura como resultado de eliminar uno o más hidrógenos de un hidrocarburo.

El término “alquilo” usado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a radicales de hidrocarburo monovalentes de cadena lineal o ramificada que comprenden de 1 hasta alrededor de 12 átomos de carbono. A menos que se especifique de otra manera, “alquilo” incluye en general tanto alquilo saturados como alquilo insaturados.

El término “alquilenilo” usado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a radicales de hidrocarburo divalentes de cadena lineal o ramificada que comprenden de 1 hasta alrededor de 12 átomos de carbono, que sirve para unir dos estructuras.

El término “alquenilo” usado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a radicales de hidrocarburo monovalentes de cadena lineal o ramificada que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono y que comprenden al menos 2 y hasta alrededor de 12 átomos de carbono.

El término “alquinilo” usado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a radicales de hidrocarburo monovalentes de cadena lineal o ramificada que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono y que comprenden al menos 2 y hasta alrededor de 12 átomos de carbono.

El término “cicloalquilo”, usado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un radical hidrocarburo monovalente que contiene un anillo que comprende al menos 3 y hasta alrededor de 12 átomos de carbono.

El término “cicloalquenilo”, usado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un radical hidrocarburo monovalente que contiene un anillo que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono y comprende al menos 3 y hasta alrededor de 12 átomos de carbono.

El término “cicloalquinilo”, usado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un radical hidrocarburo monovalente que contiene un anillo que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono y comprende al menos 7 y hasta alrededor de 12 átomos de carbono.

El término “arilo” usado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un radical hidrocarburo monovalente que tiene uno o más anillos poliinsaturados de carbono que tienen carácter aromático (por ejemplo, $4n + 2$ electrones deslocalizados) y comprende de 5 hasta alrededor de 14 átomos de carbono.

El término “arileno” usado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un radical hidrocarburo divalente que tiene uno o más anillos poliinsaturados de carbono que tienen carácter aromático (por ejemplo, $4n + 2$ electrones deslocalizados) y comprende de 5 hasta alrededor de 14 átomos de carbono, que sirve para unir dos estructuras.

El término “heterociclo” usado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a una estructura o molécula que contiene anillo(s) que tiene uno o más heteroátomos multivalentes, independientemente seleccionados de N, O y S, como parte de la estructura del anillo e incluye al menos 3 y hasta alrededor de 20 átomos en el(los) anillo(s). Los heterociclos pueden ser saturados o insaturados, contener uno o más dobles enlaces, y el heterociclo puede contener más de un anillo. Cuando un heterociclo contiene más de un anillo, los anillos pueden estar fusionados o no fusionados. Anillos fusionados se refiere en general al menos a dos anillos que comparten dos átomos entre ellos. El heterociclo puede tener carácter aromático o puede no tener carácter aromático.

El término “heteroalquilo” usado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un radical formado como resultado de remplazar uno o más átomos de carbono de un alquilo con uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S.

El término “heteroaromático” usado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a una estructura o molécula que contiene anillo(s) que tiene uno o más heteroátomos multivalentes, independientemente seleccionados de N, O y S, como parte de la estructura del anillo e incluye al menos 3 y hasta alrededor de 20 átomos en el(los) anillo(s), en donde la estructura o molécula que contiene anillo(s) tiene carácter aromático (por ejemplo, $4n + 2$ electrones deslocalizados).

El término “grupo heterocíclico”, “núcleo heterocíclico”, “heterocíclico” o “heterociclo” usado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un radical derivado de un heterociclo eliminando uno o más hidrógenos del mismo.

El término “heterociclilo” usado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un radical monovalente derivado de un heterociclo por eliminación de un hidrógeno del mismo.

El término “heterociclileno” usado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un radical divalente derivado de un heterociclo mediante eliminación de dos hidrógenos del mismo, que sirve para unir dos estructuras.

El término “heteroarilo” usado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un heterociclilo que tiene carácter aromático.

El término “heterocicloalquilo” usado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un heterociclilo que no tiene carácter aromático.

ES 2 300 798 T3

El término “heteroarileno” usado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un heterociclileno que tiene carácter aromático.

5 El término “heterocicloalquileno” usado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un heterociclileno que no tiene carácter aromático.

El término “de seis miembros” usado como sufijo se refiere a un grupo que tiene un anillo de seis átomos en el anillo.

10 El término “de cinco miembros” usado como sufijo se refiere a un grupo que tiene un anillo de cinco átomos en el anillo.

Un heteroarilo de anillo de cinco miembros es un heteroarilo con un anillo que tiene cinco átomos en el anillo en donde 1, 2 ó 3 átomos del anillo se seleccionan independientemente de N, O y S.

15 Heteroarilos de anillos de cinco miembros de ejemplo son tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, y 1,3,4-oxadiazolilo.

20 Un heteroarilo de anillo de seis miembros es un heteroarilo con un anillo que tiene seis átomos en el anillo en donde 1, 2 ó 3 átomos del anillo se seleccionan independientemente de N, O y S.

Heteroarilos con anillos de ejemplo son piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo y piridazinilo.

25 El término “sustituido” usado como prefijo se refiere a una estructura, molécula o grupo, en donde se remplazan uno o más hidrógenos con uno o más grupos hidrocarburos de C_{1-12} , o uno o más grupos químicos que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de N, O, S, F, Cl, Br, I y P. Los grupos químicos de ejemplo que contienen uno o más heteroátomos incluyen heterociclilo, $-NO_2$, $-OR$, $-R'OR$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-F$, $-CF_3$, $-C(=O)R$, $-C(=O)OH$, $-NH_2$, $-SH$, $-NHR$, $-NR_2$, $-SR$, $-SO_3H$, $-SO_2R$, $-S(=O)R$, $-CN$, $-OH$, $-C(=O)OR$, $-C(=O)NR_2$, $-NRC(=O)R$, $-NRC(=O)OR$, $-R'NR_2$, oxo ($=O$), imino ($=NR$), tio ($=S$), y oximino ($=N-OR$), en donde cada “R” es hidrógeno o un hidrocarbilo de C_{1-12} y “R'” es un hidrocarbilo de C_{1-12} . Por ejemplo, fenilo sustituido se puede referir a nitrofenilo, piridilfenilo, metoxifenilo, clorofenilo, aminofenilo, etc., en donde los grupos nitro, piridil, metoxi, cloro, y amino pueden remplazar cualquier hidrógeno adecuado en el anillo de fenilo.

35 El término “sustituido” usado como sufijo de un primera estructura, molécula o grupo, seguido por uno o más grupos químicos se refiere a una segunda estructura, molécula o grupo, que es el resultado de remplazar uno o más hidrógenos de la primera estructura, molécula o grupo con el uno o más grupos químicos nombrados. Por ejemplo, un “fenilo sustituido por nitro” se refiere a nitrofenilo.

40 El término “opcionalmente sustituido” se refiere a grupos, estructuras, o moléculas que están sustituidos y a aquellos que no están sustituidos.

45 Los heterociclos incluyen, por ejemplo, heterociclos monocíclicos tales como: aziridina, oxirano, tiirano, azetidina, oxetano, tietano, pirrolidina, pirrolina, imidazolidina, pirazolidina, pirazolina, dioxolano, sulfolano, 2,3-dihidrofurano, 2,5-dihidrofurano, tetrahidrofurano, tiofano, piperidina, 1,2,3,6-tetrahidro-piridina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, pirano, tiopirano, 2,3-dihidropirano, tetrahidropirano, 1,4-dihidropiridina, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, dioxano, homopiperidina, 2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepina homopiperazina, 1,3-dioxepano, 4,7-dihidro-1,3-dioxepina, y óxido de hexametileno.

50 Además, los heterociclos incluyen heterociclos aromáticos, por ejemplo, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, tiofeno, furano, furazano, pirrol, imidazol, tiazol, oxazol, pirazol, isotiazol, isoxazol, 1,2,3-triazol, tetrazol, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-triazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-triazol, 1,3,4-tiadiazol, y 1,3,4-oxadiazol.

55 Además, los heterociclos abarcan heterociclos policíclicos, por ejemplo, indol, indolina, isoindolina, quinolina, tetrahidroquinolina, isoquinolina, tetrahidroisoquinolina, 1,4-benzodioxano, cumarina, dihidrocumarina, benzofurano, 2,3-dihidrobenzofurano, isobenzofurano, cromeno, cromano, isocromano, xanteno, phenoxatina, tiantreno, indolizina, isoindol, indazol, purina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, fenantridina, perimidina, fenantrolina, fenazina, fenotiazina, fenoxazina, 1,2-benzisoxazol, benzotiofeno, benzoxazol, benzotiazol, benzimidazol, benzotriazol, tioxantina, carbazol, carbolina, acridina, pirolizidina, y quinolizidina.

60 Además de los heterociclos policíclicos descritos anteriormente, los heterociclos incluyen heterociclos policíclicos en donde la fusión de anillos entre dos o más anillos incluye más de un enlace común a ambos anillos y más de dos átomos en común a ambos anillos. Los ejemplos de tales heterociclos unidos incluyen quinuclidina, diazabicyclo [2.2.1]heptano y 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano.

65 Los heterociclos incluyen, por ejemplo, heterociclos, tales como aziridinilo, oxiranilo, tiiranilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, dioxolanilo, sulfolanilo, 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tiofanilo, piperidinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, piperazini-

ES 2 300 798 T3

lo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piranilo, tiopiranilo, 2,3-dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, 1,4-dihidropiridinilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxanilo, dioxanilo, homopiperidinilo, 2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepinilo, homopiperazinilo, 1,3-dioxepanilo, 4,7-dihidro-1,3-dioxepinilo y oxidilo de hexametileno.

Además, los heterociclos incluyen heterociclos aromáticos o heteroarilos, por ejemplo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo, furilo, furazanilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, y 1,3,4-oxadiazolilo.

Además, los heterociclos abarcan heterociclos policíclicos (incluyendo tanto los aromáticos como los no aromáticos), por ejemplo, indolilo, indolinilo, isoindolinilo, quinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, 1,4-benzodioxanilo, cumarinilo, dihidrocumarinilo, benzofuranilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, cromanilo, isocromanilo, xantenilo, phenoxatiinilo, tiantrenilo, indolizínilo, isoindolilo, indazolilo, purínilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, fenantridinilo, perimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, 1,2-benzisoxazolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, tioxantinilo, carbazolilo, carbolinilo, acridinilo, pirolizidinilo, y quinolizidinilo.

Además de los heterociclos policíclicos descritos anteriormente, los heterociclos incluyen heterociclos policíclicos en donde la fusión de anillos entre dos o más anillos incluye más de un enlace común a ambos anillos y más de dos átomos en común a ambos anillos. Los ejemplos de tales heterociclos unidos incluyen quinuclidinilo, diazabicyclo[2.2.1]heptilo y 7-oxabicyclo[2.2.1]heptilo.

El término “alcoxi” usado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a radicales de fórmula general -O-R, en donde R se selecciona de un radical hidrocarburo. Los alcoxi de ejemplo incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, t-butoxi, isobutoxi, ciclopropilmetoxi, aliloxi, y propargiloxi.

El término “amina” o “amino” usado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a radicales de fórmula general -NRR', en donde R y R' se seleccionan independientemente de hidrógeno o un radical hidrocarburo.

“Acilo” usado solo, como prefijo o sufijo, significa -C(=O)-R, en donde R es un hidrocarbilo opcionalmente sustituido, hidrógeno, amino o alcoxi. Los grupos acilo incluyen, por ejemplo, acetilo, propionilo, benzoilo, fenilacetilo, carboetoxi, y dimetilcarbamoilo.

“Halógeno” incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

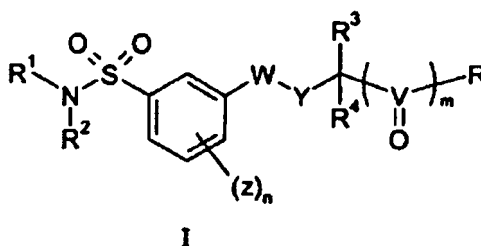
“Halogenado”, usado como sufijo de un grupo, significa que uno o más hidrógenos del grupo se rempazan con uno o más halógenos.

“RT” o “rt” significa “temperatura ambiente”.

Un primer grupo en anillo “fusionado” con un segundo grupo en anillo significa que el primer anillo y el segundo anillo comparten al menos dos átomos entre ellos.

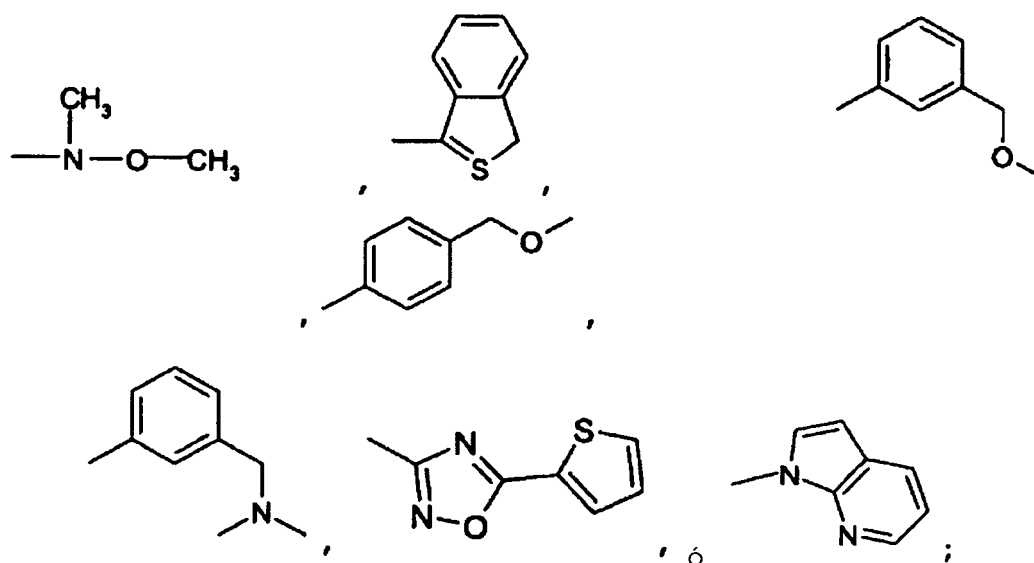
“Unir”, “unido” o “unión”, a menos que se especifique de otra manera, significa unidos o enlazados covalentemente.

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, diastereómeros, enantiómeros, o mezclas de los mismos:

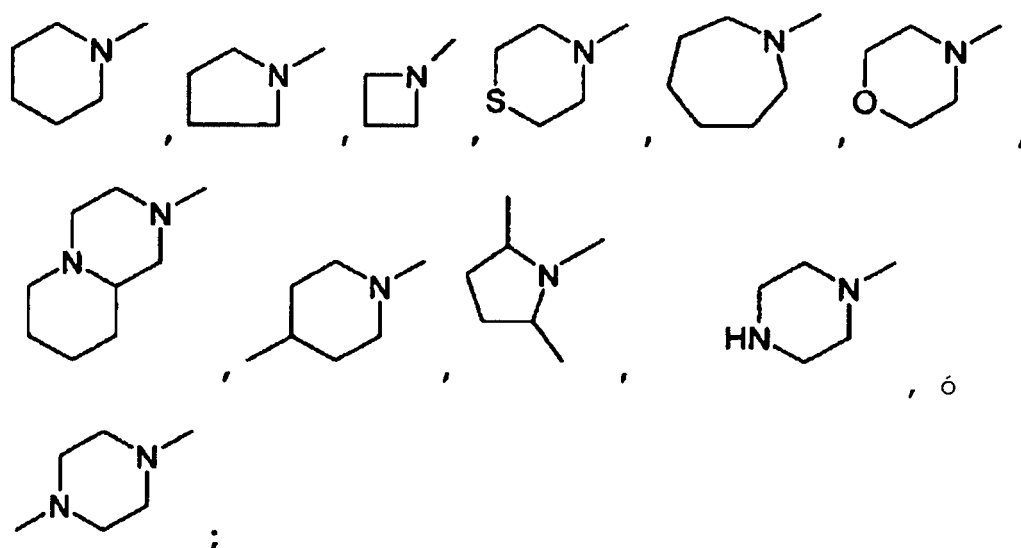


en donde,

R es fenilo, dimetoxifenilo, metoxifenilo, clorofenilo, piridilo, fluorofenilo, etilo, naftilo, t-butilo, pirrolidinilo opcionalmente sustituido, N-metilfenilamino, piperidinilo opcionalmente sustituido, ciclohexilo, quinolinilo,



25 R^1 y R^2 son cada uno independientemente alquilo de C_{1-6} , ó R^1 , R^2 , y el N al que están unidos, en combinación, son



50 W es CH_2 ó $C=O$;

Y es CH_2 , NH, NCH_3 u O;

V es C;

55 n es 0, 1, 2, 3, ó 4;

Z es, en cada posición, independientemente, Cl, F, metoxi, o metilo; y

60 R^3 y R^4 son cada uno, independientemente, H, metilo, o etilo;

con la condición de que el compuesto no sea

éster 2-oxo-2-feniletilico del ácido 2-metil-5-(4-morfolinilsulfonil)-benzoico;

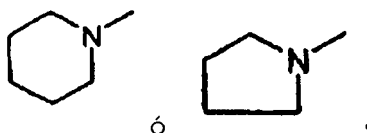
65 éster 2-oxo-2-feniletilico del ácido 4-fluoro-3-(4-morfolinilsulfonil)-benzoico;

éster 2-oxo-2-feniletilico del ácido 4-metoxi-3-(4-morfolinilsulfonil)-benzoico;

ES 2 300 798 T3

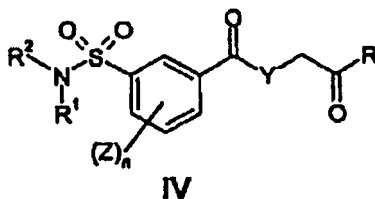
éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 4-metil-3-(4-morfolinilsulfonil)-benzoico;
 éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 2-cloro-5-(1-pirrolidinilsulfonil)-benzoico;
 5 éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 4-cloro-3-(1-piperidinilsulfonil)-benzoico;
 éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 4-cloro-3-[(hexahidro-1H-azepin-1-il)sulfonil]-benzoico;
 éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 2,4-dicloro-5-(1-piperidinilsulfonil)-benzoico;
 10 éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 4-metil-3-(1-piperidinilsulfonil)-benzoico;
 éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 2-cloro-5-(1-piperidinilsulfonil)-benzoico;
 15 éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 2,4-dicloro-5-(4-morfolinilsulfonil)-benzoico;
 éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 4-cloro-3-(4-morfolinilsulfonil)-benzoico;
 éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 2-cloro-5-(4-morfolinilsulfonil)-benzoico; y
 20 éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 3-(4-morfolinilsulfonil)-benzoico.

En algunas formas de realización, los compuestos de la presente invención son aquellos de fórmula I, en donde R¹,
 25 R², y el N al que están unidos, en combinación, son



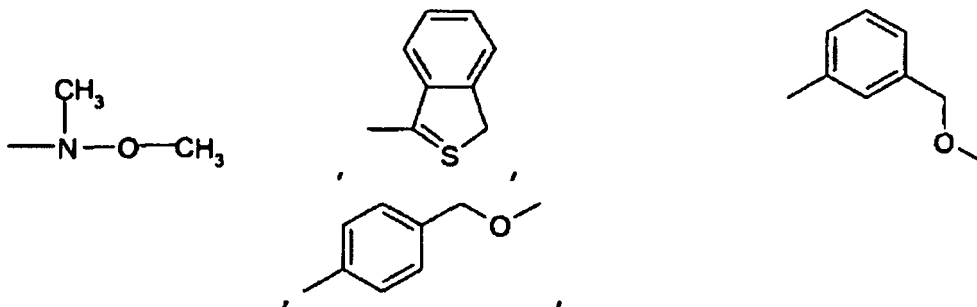
En algunas formas de realización, los compuestos de la presente invención son aquellos de fórmula I, en donde Z
 35 es 2-cloro.

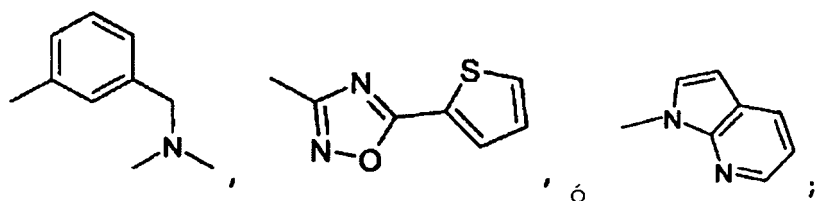
En una forma de realización de la invención se proporcionan compuestos de fórmula IV



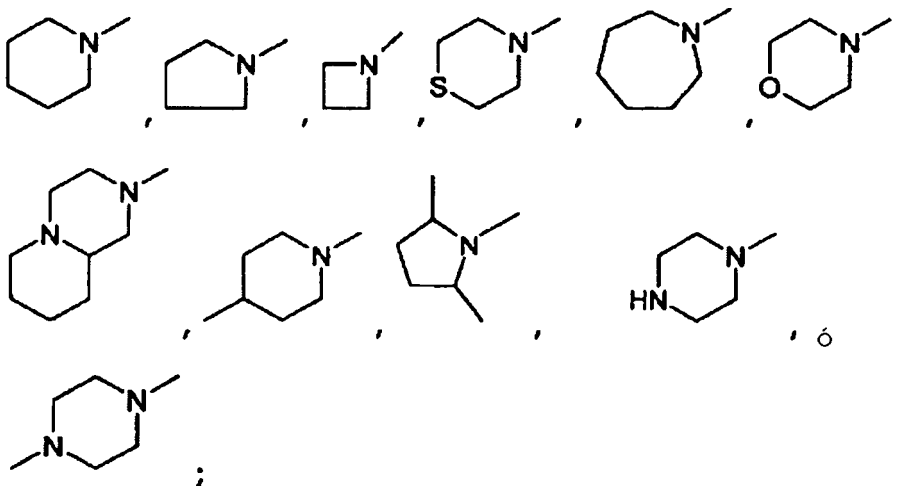
50 en donde

R es fenilo, dimetoxifenilo, metoxifenilo, clorofenilo, piridilo, fluorofenilo, etilo, naftilo, t-butilo, pirrolidinilo
 opcionalmente sustituido, N-metilfenilamino, piperidinilo opcionalmente sustituido, ciclohexilo, quinolinilo,





R¹ y R² son cada uno independientemente alquilo de C₁₋₆, ó R¹, R², y el N al que están unidos, en combinación, son

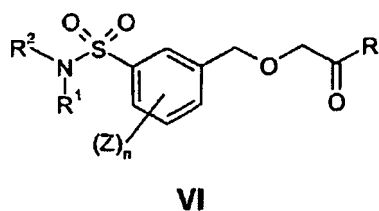


Y es CH₂, NH, NCH₃ u O;

Z es, en cada posición, independientemente, Cl, F, metoxi, o metilo; y

n es 0, 1, 2, 3, ó 4.

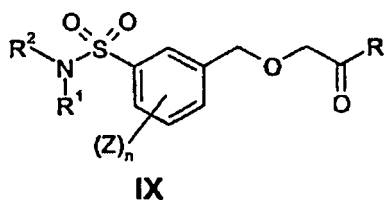
En otra forma de realización de la invención se proporcionan compuestos de fórmula VI



en donde

las variables R, Z, n, R⁵ y R⁶ son como se han descrito en relación a la fórmula IV.

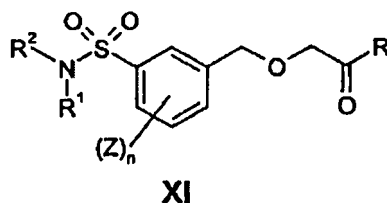
En aún otra forma de realización de la invención se proporcionan compuestos de fórmula IX



en donde

las variables R, Z, n, R⁵ y R⁶ son como se han descrito en relación a la fórmula IV.

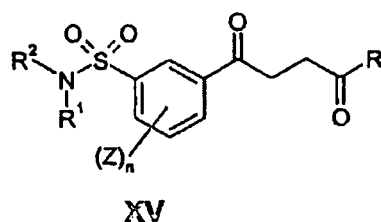
En todavía otra forma de realización de la invención se proporcionan compuestos de fórmula XI



15 en donde

las variables R, Z, n, R⁵ y R⁶ son como se han descrito en relación a la fórmula IV.

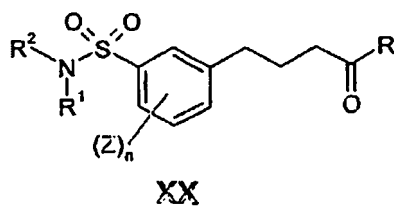
20 En aún otra forma de realización de la invención se proporcionan compuestos de fórmula XV



35 en donde

las variables R, Z, n, R⁵ y R⁶ son como se han descrito en relación a la fórmula IV.

40 En aún otra forma de realización de la invención se proporcionan compuestos de fórmula XX



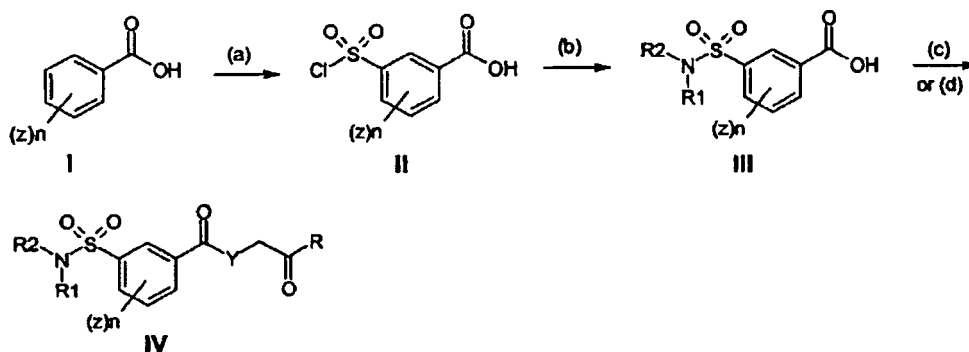
55 en donde

las variables R, Z, n, R⁵ y R⁶ son como se han descrito en relación a la fórmula IV.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula I.

60 En una forma de realización, la invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula IV, como se muestra en el esquema 1.

Esquema 1

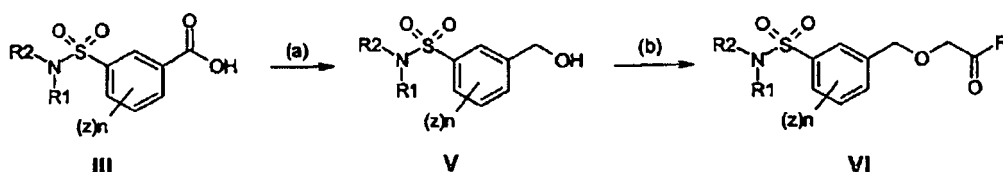


(a) ácido clorosulfónico; (b) R^1R^2NH ; (c) $BrCH_2COR$, K_2CO_3 , DMF; (d) cloruro de oxalilo, DMF, CH_2Cl_2 , después $HYCH_2COR$.

Se hicieron reaccionar ácidos benzoicos sustituidos apropiadamente I con ácido clorosulfónico a $140^\circ C$ para proporcionar los cloruros de sulfonilo II. Estos cloruros de sulfonilo se hicieron reaccionar con varias aminas (es decir, R^1R^2NH) en un solvente tal como THF o benceno para preparar sulfonamidas III. La función ácido en III se puede alquilar con una alfa-bromo cetona usando una base tal como carbonato de potasio. De forma alternativa, el ácido se puede convertir en su cloruro de ácido usando métodos típicos, y se deja reaccionar con nucleófilos $HYCH_2COR$, donde Y es O ó NH, por ejemplo.

En otra forma de realización, la invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula VI mediante la vía mostrada en el esquema 2

Esquema 2

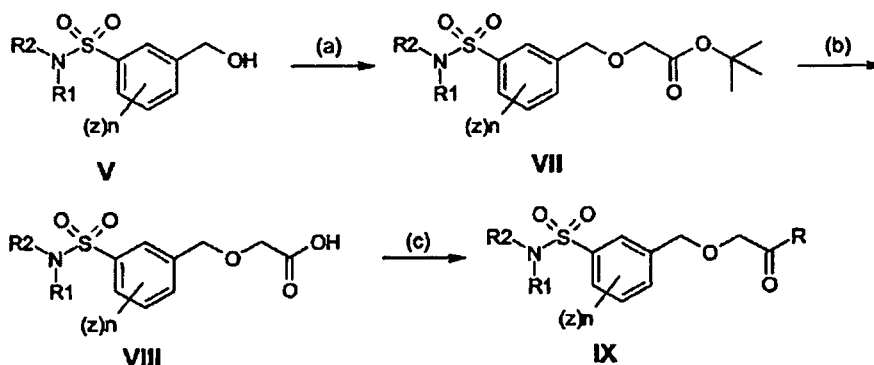


(a) cloroformato de isobutilo, Et_3N , THF, después $NaBH_4$; (b) $BrCH_2COR$, K_2CO_3 , DMF.

Los ácidos benzoicos III se redujeron a alcoholes bencílicos V convirtiéndolos primero a anhídridos mezclados usando cloroformato de isobutilo, después dejando que este intermediario reaccione con borohidruro de sodio. Los alcoholes obtenidos se alquilaron a éteres VI usando técnicas típicas.

En todavía otra forma de realización, la invención proporciona un proceso para preparar los compuestos de fórmula IX como se muestra en el esquema 3.

Esquema 3

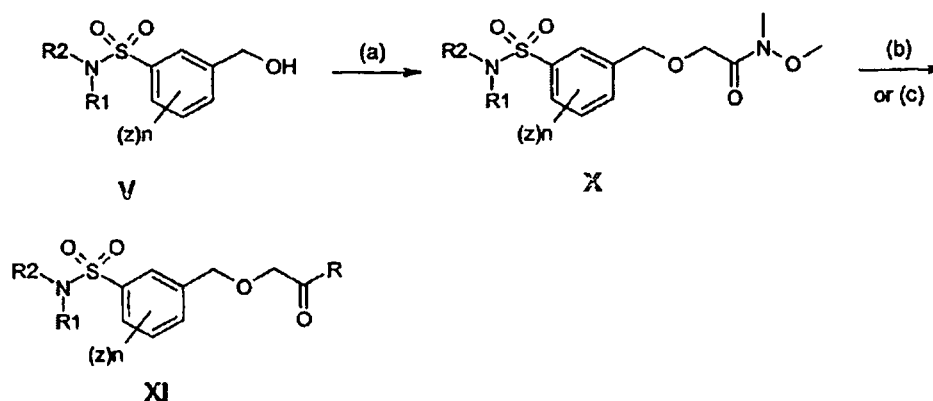


(a) bromoacetato de t-butilo, NaH, THF; (b) ácido fórmico; (c) RH (R = alquilamino, cicloalquilamino, o arilamino), EDCI, CH_2Cl_2 .

Se alquiló el alcohol bencílico V con bromoacetato de t-butilo usando condiciones estándar para proporcionar el éster t-butílico VII. El éster t-butílico VII se desprotegió con ácido fórmico para producir el ácido VIII. El ácido VIII se convirtió entonces a la amida IX usando condiciones de formación de enlace amida estándar.

En aún otra forma de realización, la invención proporciona un proceso para preparar los compuestos de fórmula XI mediante la vía mostrada en el esquema 4.

Esquema 4

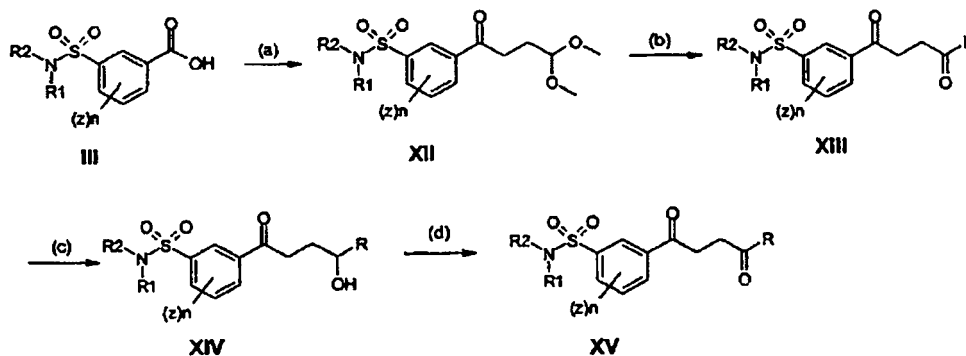


(a) 2-cloro-N-metoxi-N-metilacetamida, NaH, THF; (b) RMgX , THF; (c) RLi , THF.

Se alquiló el alcohol bencílico con 2-cloro-N-metoxi-N-metilacetamida usando condiciones estándar para proporcionar la amida X. El hacer reaccionar X con varios reactivos organometálicos (por ejemplo, reactivos de Grignard u organolitio) produjo las cetonas XI.

En todavía otra forma de realización, la invención proporciona un proceso para preparar los compuestos de fórmula XV como se muestra en el esquema 5.

Esquema 5

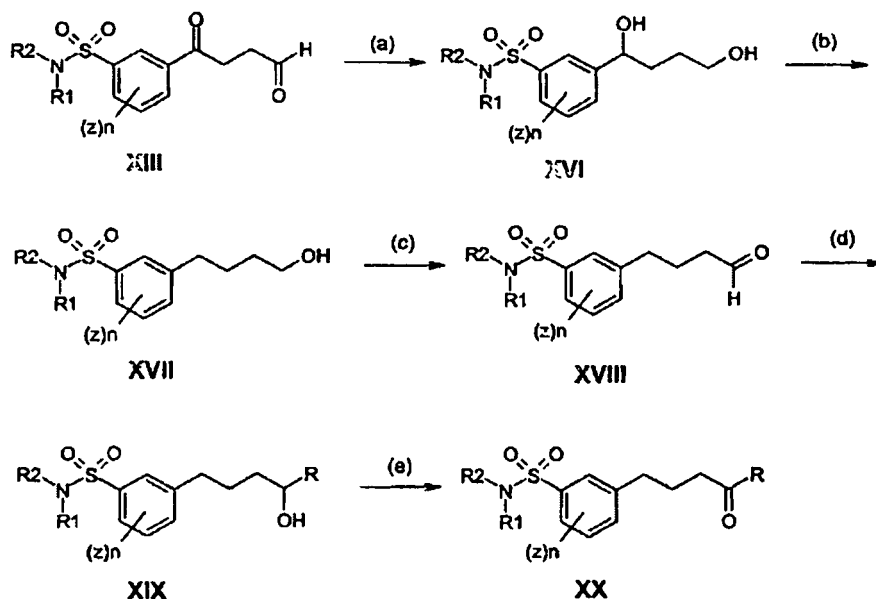


(a) cloruro de oxalilo, DMF, CH_2Cl_2 , después $\text{BrMgCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$, THF; (b) HCl al 10%; (c) PCC, CH_2Cl_2 .

El ácido benzoico III se convirtió en su cloruro de ácido, y después de dejó reaccionar con el reactivo de Grignard derivado de 1-bromo-3,3-dimetoxipropano para producir el acetal XII. Se eliminó el grupo protector en condiciones ácidas para proporcionar el aldehído XIII. El aldehído se hizo reaccionar con varios reactivos organometálicos (por ejemplo, Grignard, organolitio) para proporcionar el alcohol secundario XIV. Este alcohol se oxidó a la cetona XV usando reactivos de oxidación estándar (por ejemplo, PCC).

En aún otra forma de realización, la invención proporciona un proceso para preparar los compuestos de fórmula XV mediante la vía mostrada en el esquema 6.

Esquema 6



(a) NaBH_4 , THF; (b) InCl_3 , Ph_2SiHCl , $(\text{ClCH}_2)_2$, después H_2 , Pd/C; (c) PCC, CH_2Cl_2 ; (d) RLi, THF; (e) PCC, CH_2Cl_2 .

Se redujo el cetoaldehído XIII al diol XVI usando agentes reductores típicos (por ejemplo, borohidruro de sodio). El alcohol bencílico en XVI se redujo adicionalmente con InCl_3 y Ph_2SiHCl . Se forma algo de alqueno a través de eliminación en esta reacción; se hidrogenó para proporcionar el alcohol saturado puro XVII. Este alcohol se oxidó al aldehído XVIII usando reactivos de oxidación estándar (por ejemplo, PCC). Se dejó que el aldehído reaccionara con varios reactivos organometálicos (por ejemplo, Grignard u organolitio) para proporcionar el alcohol secundario XIX. La cetona final XX se obtuvo mediante oxidación estándar de XIX con PCC, por ejemplo.

Las formas de realización específicas de la presente invención incluyen:

- éster 2-oxo-2-fenil-etílico del ácido 2,4-dicloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benzoico;
- éster 2-oxo-2-fenil-etílico del ácido 2,4-dicloro-5-(pirrolidina-1-sulfonil)-benzoico;
- éster 2-oxo-2-fenil-etílico del ácido 5-(azetidina-1-sulfonil)-2,4-dicloro-benzoico;
- éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 2,4-dicloro-5-(tiomorfolina-4-sulfonil)-benzoico;
- éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 2,4-dicloro-5-dietilsulfamoilbenzoico;
- éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 5-(azepano-1-sulfonil)-2,4-dicloro-benzoico;
- éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 2-metoxi-5-(piperidina-1-sulfonil)-benzoico;
- éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benzoico;
- éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 2-cloro-4-fluoro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benzoico;
- éster 2-(2,5-dimetoxifenil)-2-oxoetilico del ácido 2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benzoico;
- éster 2-(3-metoxifenil)-2-oxoetilico del ácido 2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benzoico;
- éster 2-(3-clorofenil)-2-oxoetilico del ácido 2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benzoico;
- éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 2-metil-5-(piperidina-1-sulfonil)-benzoico;
- éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 2-fluoro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benzoico;
- éster 2-oxo-2-piridin-2-iletílico del ácido 2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benzoico;

ES 2 300 798 T3

- éster 1-metil-2-oxo-2-feniletílico del ácido 2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benzoico;
- éster 2-(4-fluorofenil)-2-oxoetilico del ácido 2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benzoico;
- 5 éster 2-oxo-2-p-toliletílico del ácido 2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benzoico;
- éster 2-oxobutílico del ácido 2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benzoico;
- 10 éster 2-naftalen-2-il-2-oxoetilico del ácido 2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benzoico;
- éster 2-benzo[b]tiofen-3-il-2-oxoetilico del ácido 2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benzoico;
- éster 3,3-dimetil-2-oxobutílico del ácido 2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benzoico;
- 15 éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 2-cloro-5-(morfolina-4-sulfonil)-benzoico;
- éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 5-(butiletilsulfamoil)-2-clorobenzoico;
- éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 2-cloro-5-dimetilsulfamoil-benzoico;
- 20 éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 2-cloro-5-(octahidropirido[1,2-a]pirazina-2-sulfonil)-benzoico;
- éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 2-cloro-5-(4-metilpiperidina-1-sulfonil)-benzoico;
- 25 éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 2-cloro-5-(2,5-dimetilpirolidina-1-sulfonil)-benzoico;
- éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 3-(piperidina-1-sulfonil)-benzoico;
- N-2-oxo-2-feniletil 2,4-dicloro-5-[piperidinosulfonil]benzamida;
- 30 2-cloro-4-fluoro-N-(2-oxo-2-feniletil)-5-(piperidina-1-sulfonil) benzamida;
- clorhidrato de 2-oxo-2-feniletil 2,4-dicloro-5-[piperazinosulfonil]-benzoato;
- 35 clorhidrato de 2-oxo-2-feniletil 2,4-dicloro-5-[4-metil-piperazinosulfonil]-benzoato;
- 2,4-dicloro-5-[piperdiinosulfonil]benziloxiacetofenona;
- éster 1,1-dimetil-2-oxo-2-feniletílico del ácido 2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benzoico;
- 40 éster terc-butílico del ácido [2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-bencilamino]acético;
- éster terc-butílico del ácido {[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-bencil]-metil-amino}-acético;
- 45 éster terc-butílico del ácido (2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil) benciloxi)acético;
- éster terc-butílico del ácido 2-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)benciloxi]propiónico;
- éster terc-butílico del ácido 2-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)benciloxi]butírico;
- 50 2-(2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)benciloxi)-1-pirrolidin-1-iletanona;
- 2-(2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)benciloxi)-N-metil-N-fenilacetamida;
- 55 N-terc-butil-2-(2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)benciloxi)-acetamida;
- éster terc-butílico del ácido (1-(2-(2-cloro-5-piperidina-1-sulfonil)benciloxi)acetil)pirrolidin-3-il)carbámico;
- éster terc-butílico del ácido (1-(2-(2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)benciloxi)acetil)piperidin-4-il)carbámico;
- 60 2-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)benciloxi]-N-piridin-2-il-acetamida;
- 2-[2-cloro-5-piperidina-1-sulfonil)benciloxi]-1-piperidin-1-iletanona;
- 65 2-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)benciloxi]-N-metil-N-piridin-2-il-acetamida;
- 2-(2,4-dicloro-5-(piperidina-1-sulfonil)benciloxi)-N-metoxi-N-metilacetamida;

ES 2 300 798 T3

2-(2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi)-N-metoxi-N-metilacetamida;
 N-metoxi-2-[2-metoxi-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi)-N-metil-acetamida;
 5 N-metoxi-2-[2-metoxi-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi)-N-metil-acetamida;
 2-[2-bromo-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi)-N-metoxi-N-metil-acetamida;
 N-metoxi-N-metil-2-[5-(piperidina-1-sulfonil)-2-trifluorometoxi-benciloxi]-acetamida;
 10 2-(1-(2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-fenil)-etoxi)-N-metoxi-N-metil-acetamida;
 2-[2-cloro-5-(tiomorfolina-4-sulfonil)-benciloxi]-N-metoxi-N-metil-acetamida;
 15 2-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi]-1-(3-metoxifenil)etanona;
 2-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi]-1-ciclohexil-etanona;
 2-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi]-1-(2,5-dimetoxifenil)etanona;
 20 2-[2,4-dicloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi]-1-(3-metoxifenil)etanona;
 1-(3-clorofenil)-2-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi]-etanona;
 25 1-(3-clorofenil)-2-[2,4-dicloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi]-etanona;
 2-[2,4-dicloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi]-1-naftalen-2-iletanona;
 2-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi]-1-naftalen-2-iletanona;
 30 4-cloro-N,N-dimetil-5-(2-oxo-2-feniletoximetil)-bencenosulfonamida;
 4-cloro-N,N-dietil-3-(2-oxo-2-feniletoximetil)-bencenosulfonamida;
 35 4-cloro-N-etil-N-metil-3-(2-oxo-2-feniletoximetil)-bencenosulfonamida;
 4-cloro-N-metil-3-(2-oxo-2-feniletoximetil)-N-propil-bencenosulfonamida;
 2-[2-bromo-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi]-1-fenil-etanona;
 40 2-[2-cloro-5-(tiomorfolina-4-sulfonil)-benciloxi]-1-fenil-etanona;
 2-(2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi)-1-(1H-pirrolo(2,3-b)-piridin-3-il)-etanona;
 45 2-[2-cloro-5-(4-metilpiperazina-1-sulfonil)-benciloxi]-1-piridin-2-il-etanona;
 2-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi]-1-piridin-3-il-etanona;
 2-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi]-1-piridin-4-il-etanona;
 50 2-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi]-1-piridin-2-il-etanona;
 4-cloro-N,N-dimetil-3-(2-oxo-2-piridin-3-ilettoximetil)-bencenosulfonamida;
 55 2-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi]-1-quinolin-8-il-etanona;
 4-cloro-N,N-dimetil-3-(2-oxo-2-piridin-2-ilettoximetil)-bencenosulfonamida;
 4-cloro-N-etil-N-metil-3-(2-oxo-2-piridin-2-ilettoximetil)-bencenosulfonamida;
 60 4-cloro-N,N-dietil-3-(2-oxo-2-piridin-2-ilettoximetil)-bencenosulfonamida;
 4-cloro-N-metil-3-(2-oxo-2-piridin-2-ilettoximetil)-N-propil-bencenosulfonamida;
 65 4-cloro-N-etil-N-metil-3-(2-oxo-2-piridin-3-ilettoximetil)-bencenosulfonamida;
 4-cloro-N,N-dietil-3-(2-oxo-2-piridin-3-ilettoximetil)-bencenosulfonamida;

ES 2 300 798 T3

- 2-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi]-1-(4-metil-piridin-2-il)-etanona;
 2-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi]-1-(6-metil-piridin-2-il)-etanona;
 5 2-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi]-1-(5-metil-piridin-2-il)-etanona;
 4-cloro-N-etil-N-metil-3-[2-(4-metil-piridin-2-il)-2-oxo-etoximetil]-bencenosulfonamida;
 4-cloro-N-etil-N-metil-3-[2-(6-metil-piridin-2-il)-2-oxo-etoximetil]-bencenosulfonamida;
 10 4-cloro-N-etil-N-metil-3-[2-(5-metil-piridin-2-il)-2-oxo-etoximetil]-bencenosulfonamida;
 2-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi]-1-(3-metil-piridin-2-il)-etanona;
 15 4-cloro-N-etil-N-metil-3-[2-(3-metil-piridin-2-il)-2-oxo-etoximetil]-bencenosulfonamida;
 1-(2-bromo-5-dimetilamino-piridin-4-il)-2-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi]-etanona;
 2-[2-metoxi-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi]-1-piridin-2-il-etanona;
 20 2-[2-metil-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi]-1-piridin-2-il-etanona;
 2-5-(piperidina-1-sulfonil)-2-trifluorometoxi-benciloxi]-1-piridin-2-il-etanona;
 25 2-(1-(2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-fenil)-etoxi)-1-piridina-2-il)-etanona;
 2-(1-(2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-fenil)-etoxi)-1-piridina-3-il)-etanona;
 2-(2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi)-1-pirazina-2-il-etanona;
 30 2-(2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi)-1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-etanona;
 2-(2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi)-1-(1-piridin-2-il-1H-imidazol-2-il)-etanona;
 35 2-(2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi)-1-(1-metil-1H-indol-5-il)-etanona;
 2-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi]-1-piridin-2-il-propan-1-ona;
 2-[2,4-dicloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi]-1-(3-metoximetilfenil)-etanona;
 40 2-[2,4-dicloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi]-1-(4-metoximetilfenil)-etanona;
 2-[2,4-dicloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi]-1-(3-dimetilaminometilfenil)-etanona;
 45 2-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi]-1-(3-dimetilaminometilfenil)-etanona;
 2-(2-oxo-2-fenil-etoximetil)-4-(piperidina-1-sulfonil)-benzonitrilo;
 4-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)fenil]-4-oxobutiraldehído;
 50 4-[2-metil-5-(piperidina-1-sulfonil)fenil]-4-oxobutiraldehído;
 4-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)fenil]-butiraldehído;
 55 1-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)fenil]-4-naftalen-2-ilbutano-1,4-diona;
 1-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)fenil]-4-naftalen-1-ilbutano-1,4-diona;
 1-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)fenil]-4-fenilbutano-1,4-diona;
 60 1-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)fenil]-4-piridin-3-ilbutano-1,4-diona;
 1-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)fenil]-4-(3-dimetilaminometilfenil)butano-1,4-diona;
 65 4-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)fenil]-1-fenil-butan-1-ona;
 4-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)fenil]-1-piridina-3-il-butan-1-ona;

1-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)fenil]-4-piridin-2-ilbutano-1,4-diona;

1-[2-metil-5-(piperidina-1-sulfonil)fenil]-4-piridin-2-ilbutano-1,4-diona;

4-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)fenil]-1-piridina-2-il-butan-1-ona;

1-(4-cloro-3-(5-tiofeno-2-il-(1,2,4)oxadiazol-3-il-metoxi-metil)-benceno sulfonil)-piperidina;

(3-(3-bencenosulfonil-propenil)-4-cloro-bencenosulfonil)-piperidina;

2-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi]-1-pirrol[2,3-b]piridin-1-iletanona; y

2-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-bencilamino]-1-piperidin-1-iletanona.

Se entenderá por los expertos en la materia que cuando los compuestos de la presente invención contienen uno o más centros quirales, los compuestos de la invención pueden existir en, y ser aislados como, formas enantioméricas o diastoméricas, o como una mezcla racémica. La presente invención incluye cualquier posible enantiómero, diastéromero, mezcla racémica o mezclas de los mismos, de un compuesto de fórmula I, IV, IX, XI, XV, ó XX. Las formas ópticamente activas de los compuestos de la invención se pueden preparar, por ejemplo, mediante separación cromatográfica quiral de una mezcla racémica, mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos o mediante síntesis asimétrica basada en los procedimientos descritos posteriormente.

También se apreciará por los expertos en la materia que ciertos compuestos de la presente invención pueden existir como isómeros geométricos, por ejemplo los isómeros E y Z de los alquenos. La presente invención incluye cualquier isómero geométrico de un compuesto de fórmula I, IV, IX, XI, XV, ó XX. Se entenderá además que la presente invención abarca tautómeros de los compuestos de fórmula I, IV, IX, XI, XV, ó XX.

También se entenderá por los expertos en la materia que ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas solvatadas, por ejemplo hidratadas, así como en formas no solvatadas. Se entenderá además que la presente invención abraza todas esas formas solvatadas de los compuestos de fórmula I, IV, IX, XI, XV, ó XX.

También están dentro del ámbito de la invención las sales de los compuestos de fórmula I, IV, IX, XI, XV, ó XX. En general, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención se obtienen usando procedimientos estándar bien conocidos en la técnica, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto suficientemente básico, por ejemplo una amina de alquilo con un ácido adecuado, por ejemplo HCl o ácido acético, para producir un anión fisiológicamente aceptable. También es posible hacer la sal correspondiente de un metal alcalino (tal como sodio, potasio, o litio) o de un metal alcalinotérreo (tal como calcio) tratando un compuesto de la presente invención que tiene un protón ácido adecuado, tal como un ácido carboxílico o un fenol con un equivalente de un hidróxido o alcóxido (tal como etóxido o metóxido) de un metal alcalino o metal alcalinotérreo, o una amina orgánica básica adecuada (tal como colina o meglumina) en un medio acuoso, seguido por técnicas de purificación convencional.

En una forma de realización de la siguiente invención, el compuesto de fórmula I, IV, IX, XI, XV, ó XX se puede convertir en una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, particularmente, una sal de adición ácida tal como un clorhidrato, bromhidrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, metanosulfonato, o p-toluenosulfonato.

Se ha descubierto que los compuestos de la presente invención tienen actividad como fármacos, en particular como moduladores de los receptores metabotrópicos del glutamato. Más particularmente, los compuestos de la presente invención muestran actividad como potenciadores del receptor mGluR2, y son útiles en terapia, en particular para el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción del glutamato.

Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos incluyendo, pero no están limitados a, trastornos neurológicos y psiquiátricos tales como deficiencia cerebral tras cirugía de revascularización cardíaca, ictus, isquemia cerebral, traumatismo de la médula espinal, traumatismo craneal, hipoxia perinatal, paro cardíaco, daño neuronal hipoglucémico, demencia (incluyendo demencia inducida por SIDA), enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, esclerosis amiotrófica lateral, daño ocular, retinopatía, trastornos de aprendizaje, enfermedad de Parkinson idiopática e inducida por drogas, espasmos y trastornos musculares asociados con espasticidad incluyendo temblores, epilepsia, convulsiones, migraña (incluyendo dolor de cabeza por migraña), incontinencia urinaria, tolerancia a fármacos, síndrome de abstinencia (que incluye, a sustancias como opiáceos, nicotina, productos de tabaco, alcohol, benzodiazepinas, cocaína, sedantes, hipnóticos, etc.), psicosis, esquizofrenia, ansiedad (incluyendo trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, y trastorno compulsivo obsesivo, trastorno por estrés postraumático (PTSD)), trastornos del ánimo (incluyendo depresión, manía, trastornos bipolares), trastorno de los ritmos circadianos (incluyendo desfase horario y cambio de turno de trabajo), neuralgia trigémina, pérdida de audición, acúfenos, degeneración macular del ojo, vómitos, edema cerebral, dolor (incluyendo estados de dolor agudo y crónico, dolor grave, dolor intratable, dolor neuropático, dolor inflamatorio, y dolor postraumático), discinesia tardía, trastornos del sueño (incluyendo narcolepsia) ausencia de atención/trastorno de hiperactividad, y trastornos de la conducta.

También está en el ámbito de la invención el uso de cualquiera de los compuestos según la fórmula I, IV, VI, IX, XI, XV, ó XX, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, para la producción de un medicamento para el tratamiento de cualquiera de los trastornos discutidos anteriormente.

5 También se describe un método para el tratamiento de un sujeto que padece cualquiera de los trastornos discutidos anteriormente, en donde se administra una cantidad eficaz de un compuesto según la fórmula I, IV, VI, IX, XI, XV, ó XX, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente en necesidad de tal tratamiento.

10 De esta manera, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, IV, VI, IX, XI, XV, ó XX, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente para su uso en terapia.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, IV, VI, IX, XI, XV, ó XX, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, como se ha definido anteriormente en la producción de un medicamento para su uso en terapia.

15 En el contexto de la presente especificación, el término “terapia” también incluye “profilaxis” a menos que haya indicaciones específicas de lo contrario. El término “terapéutico” y “terapéuticamente” se deben considerar de acuerdo con esto. El término “terapia” en el contexto de la presente invención abarca además administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, para mitigar un estado de enfermedad preexistente, agudo o crónico, o un proceso de recaída. Esta definición también abarca terapias profilácticas para la prevención de los procesos de recaída y terapia continuada para trastornos crónicos.

20 Los compuestos de la presente invención son útiles en terapia, especialmente para terapia de trastornos neurológicos y psiquiátricos y procesos asociados con la disfunción del glutamato.

25 En el uso para terapia en un animal de sangre caliente tal como un ser humano, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en la forma de una composición farmacéutica convencional por cualquier vía incluyendo de forma oral, intramuscular, subcutánea, tópica, intranasal, intraperitoneal, intratorácica, intravenosa, epidural, intratecal, intracerebroventricular y mediante inyección en las articulaciones.

30 En algunas formas de realización de la invención, la vía de administración es oral, intravenosa o intramuscular.

35 La dosis dependerá de la vía de administración, de la gravedad de la enfermedad, edad y peso del paciente y otros factores normalmente considerados por el médico, cuando determina la pauta individual y nivel de dosis de la forma más apropiada para un paciente particular.

40 Para preparar las composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de la presente invención los soportes inertes, farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones de forma sólida incluyen, pero no están limitadas a, polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, sellos, y supositorios.

Un soporte sólido puede ser una o más sustancias, que también pueden actuar como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes suspensores, aglutinantes, o agentes desintegradores de comprimidos. Un soporte sólido también puede ser un material encapsulante.

45 En polvos, el soporte es un sólido finamente dividido, que está en una mezcla con el compuesto de la invención, o principio activo, finamente dividido. En comprimidos, el principio activo se mezcla con el soporte que tiene las propiedades de unión necesarias en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaño deseados.

50 Para preparar composiciones de supositorios, primero se funde una cera de bajo punto de fusión tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos y manteca de cacao y se dispersa el principio activo en la misma mediante, por ejemplo, agitación. La mezcla homogénea fundida se echa entonces en los moldes de tamaño conveniente y se deja enfriar y solidificar.

55 Los soportes adecuados incluyen, pero no están limitados a, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, lactosa, azúcar, pectina, dextrina, almidón, goma tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao, y similares.

60 El término composición también se pretende que incluya la formulación del principio activo con el material encapsulante como soporte proporcionando una cápsula en la que el principio activo (con o sin otros soportes) está rodeado por un soporte que está de esta manera en asociación con él. De forma similar, se incluyen los sellos.

Los comprimidos, polvos, sellos, y cápsulas se pueden usar como formas de dosis sólidas adecuadas para la administración oral.

65 Las composiciones de forma líquida incluyen soluciones, suspensiones, y emulsiones. Por ejemplo, las soluciones en agua estéril o agua y propilenglicol de los principios activos pueden ser preparaciones líquidas adecuadas para la administración parenteral. Las composiciones líquidas también se pueden formular en solución en una solución acuosa de polietilenglicol.

Las soluciones acuosas para la administración oral se pueden preparar disolviendo el principio activo en agua y añadiendo colorantes, agentes saborizantes, estabilizantes, y agentes espesantes adecuados según se desee. Las suspensiones acuosas para uso oral se pueden hacer dispersando el principio activo finamente dividido en agua junto con un material viscoso tal como gomas sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, y otros agentes suspensores conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica incluirá desde alrededor del 0,05% en peso (porcentaje en peso) hasta alrededor del 90% en peso, más particularmente, desde alrededor del 0,10% en peso hasta el 50% en peso, del compuesto de la invención, estando basados todos los porcentajes en peso en la composición total.

Se puede determinar una cantidad terapéuticamente eficaz para la práctica de la presente invención, mediante el uso de criterios conocidos incluyendo la edad, peso y respuesta del paciente individual, e interpretar en el contexto de la enfermedad que se va a tratar o que se va a prevenir, por el experto en la materia.

Dentro del ámbito de la invención está el uso de cualquier compuesto de fórmula I, IV, VI, IX, XI, XV, ó XX según se ha definido anteriormente para la producción de un medicamento.

También está en el ámbito de la invención el uso de cualquier compuesto de fórmula I, IV, VI, IX, XI, XV, ó XX para la producción de un medicamento para la terapia de trastornos neurológicos y psiquiátricos incluyendo, pero no están limitados a, trastornos neurológicos y psiquiátricos agudos tales como deficiencia cerebral tras cirugía de revascularización cardíaca, ictus, isquemia cerebral, traumatismo de la médula espinal, traumatismo craneal, hipoxia perinatal, paro cardíaco, daño neuronal hipoglucémico, demencia (incluyendo demencia inducida por SIDA), enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, esclerosis amiotrófica lateral, daño ocular, retinopatía, trastornos de aprendizaje, enfermedad de Parkinson idiopática e inducida por drogas, espasmos y trastornos musculares asociados con espasticidad incluyendo temblores, epilepsia, convulsiones, migraña (incluyendo dolor de cabeza de migraña), incontinencia urinaria, tolerancia a fármacos, síndrome de abstinencia (que incluye, a sustancias como opiáceos, nicotina, productos de tabaco, alcohol, benzodiazepinas, cocaína, sedantes, hipnóticos, etc.), psicosis, esquizofrenia, ansiedad (incluyendo trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, y trastorno compulsivo obsesivo, trastorno por estrés postraumático (PTSD)), trastornos de ánimo (incluyendo depresión, manía, trastornos bipolares), neuralgia trigémina, pérdida de audición, acúfenos, degeneración macular del ojo, vómitos, edema cerebral, dolor (incluyendo estados de dolor agudo y crónico, dolor grave, dolor intratable, dolor neuropático, y dolor postraumático), discinesia tardía, trastornos del sueño (incluyendo narcolepsia) ausencia de atención/trastorno de hiperactividad, y trastornos de la conducta.

Además se proporciona el uso de cualquier compuesto de fórmula I, IV, VI, IX, XI, XV, ó XX para la producción de un medicamento para la terapia de trastornos neurológicos y psiquiátricos.

También se describe un método para la terapia de un sujeto que padece cualquiera de los procesos discutidos anteriormente, por el que se administra una cantidad eficaz de una compuesto según la fórmula I, IV, VI, IX, XI, XV, ó XX a un paciente en necesidad de tal terapia.

Además, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, IV, VI, IX, XI, XV, ó XX, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en asociación con una soporte o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Particularmente, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, IV, VI, IX, XI, XV, ó XX, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en asociación con un soporte o excipiente farmacéuticamente aceptable para terapia, más particularmente para terapia de trastornos neurológicos y psiquiátricos.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, IV, VI, IX, XI, XV, ó XX, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en asociación con un soporte o excipiente farmacéuticamente aceptable para uso en cualquiera de los procesos discutidos anteriormente.

Los compuestos descritos aquí se pueden proporcionar o distribuir en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, en un comprimido, pastilla, cápsula dura y blanda, solución acuosa, solución oleaginoso, emulsión y suspensión. Los compuestos de la presente invención se pueden proporcionar para administración tópica, por ejemplo, como una crema, pomada, gel, aerosol, o solución acuosa, solución oleaginoso, emulsión o suspensión. Los compuestos descritos aquí se pueden proporcionar en una forma adecuada para la administración nasal, por ejemplo, como un aerosol nasal, gotas nasales, o polvo seco. Los compuestos se pueden administrar en la vagina o recto en la forma de supositorio. Los compuestos descritos aquí se pueden administrar de forma parenteral, por ejemplo, mediante inyección o infusión intravenosa, intravesicular, subcutánea, o intramuscular. Los compuestos se pueden administrar mediante insuflación (por ejemplo como un polvo finamente dividido). Los compuestos también se pueden administrar de forma transdérmica o sublingual.

Las composiciones de la presente invención se pueden obtener de acuerdo con esto mediante procedimientos convencionales usando excipientes farmacéuticos convencionales, bien conocidos en la técnica. De esta manera, las com-

posiciones que se pretenden para uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, saborizantes y/o conservantes.

La cantidad de principio activo que se combina con uno o más excipientes para producir una dosis individual variará necesariamente dependiendo del huésped tratado y de la vía particular de administración. El tamaño de la dosis con fines terapéuticos o profilácticos de un compuesto de fórmula I, IV, VI, IX, XI, XV, ó XX variará naturalmente según la naturaleza y gravedad de los trastornos, la edad y sexo del animal o paciente y la vía de administración, según principios de medicina bien conocidos.

Además de uso en medicina terapéutica, los compuestos de fórmula I, IV, VI, IX, XI, XV, ó XX, o sales de los mismos, también son útiles como herramientas farmacológicas en el desarrollo y normalización de sistemas de ensayo *in vitro* e *in vivo* para la evaluación de los efectos de inhibidores de actividad relacionada con mGluR en animales de laboratorio tales como, por ejemplo, gatos, perros, conejos, monos, ratas y ratones, como parte de la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos.

Se ha descubierto que los compuestos de la presente invención son activos como moduladores de la función de mGluR2.

En general los compuestos eran activos en los ensayos siguientes a concentraciones (o con valores de EC_{50}) menores de $10 \mu M$.

Las propiedades farmacológicas de los compuestos de la invención se pueden analizar usando ensayos estándar para la actividad funcional. Ejemplos de ensayos de receptores de glutamato son bien conocidos en la técnica como se han descrito en, por ejemplo, Aramori *et al.*, 1992, *Neuron*, 8: 757; Tanabe *et al.*, 1992, *Neuron*, 8: 169; Miller *et al.*, 1995, *J. Neuroscience*, 15: 6103; Balazs *et al.*, 1997, *J. Neurochemistry*, 1997, 69: 151. De forma conveniente, los compuestos de la invención se pueden estudiar por medio de un ensayo que mide la movilización del calcio intracelular, $[Ca^{2+}]_i$ en células que expresan mGluR2.

Se usó el análisis de lector de placas de imágenes fluorimétricas (FLIPR) para detectar activadores alostéricos de mGluR2 a través de la movilización de calcio. Se usó una línea celular clónica de HEK 293 que expresa una construcción quimérica mGluR2/CaR que comprende los dominios extracelular y transmembrana del receptor humano mGluR2 y el dominio intracelular del receptor humano de calcio, fusionado a la proteína quimérica promiscua G_{aqi5} . La activación de esta construcción mediante agonistas o activadores alostéricos produjo la estimulación de la vía de la PLC y la posterior movilización del Ca^{2+} intracelular que se midió a través del análisis FLIPR. 24 horas antes del análisis, las células se tripsinizaron y se sembraron en DMEM a 100.000 células/placa en placas de 96 pocillos de lado negro, fondo claro, recubiertas con colágeno I. Las placas se incubaron durante la noche en CO_2 al 5% a $37^\circ C$. Las células se cargaron con $6 \mu M$ de acetoximetiléster fluo-3 (Molecular Probes, Eugene Oregon) durante 60 minutos a temperatura ambiente. Todos los ensayos se realizaron en un tampón que contenía NaCl 126 mM, KCl 5 mM, $MgCl_2$ 1 mM, $CaCl_2$ 1 mM, Hepes 20 mM, DCG-IV $0,06 \mu M$ (un agonista selectivo del grupo II de mGluR), suplementado con D-glucosa 1,0 mg/ml y BSA fracción IV 1,0 mg/ml (pH 7,4).

Los experimentos de FLIPR se hicieron usando un ajuste de láser de 0,8 W y una velocidad de obturador de cámara CCD a 0,4 segundos. El fluo-3 extracelular se lavó y las células se mantuvieron en $160 \mu L$ de tampón y se colocaron en el FLIPR. Se realizó la adición de un compuesto a ensayar (de $0,01 \mu M$ a $30 \mu M$ en duplicado) después de 10 segundos de que se registraran las lecturas de la línea de base de fluorescencia en el FLIPR. Las señales de fluorescencia se registraron entonces durante 75 segundos adicionales punto en el se hizo una segunda adición de DCG-IV ($0,2 \mu M$) y las señales fluorescentes se registraron durante 65 segundos adicionales. Las señales fluorescentes se midieron como la altura del pico de la respuesta en el período de la muestra. Los datos se analizaron usando Assay Explorer y se calcularon los valores de EC_{50} y E_{max} (relativo al efecto máximo de DCG-IV) usando una ecuación logística de cuatro parámetros.

Se usó un ensayo de unión de $[^{35}S]$ -GTP γ S para ensayar funcionalmente la activación del receptor mGluR2. Se midió la actividad de activadores alostéricos de compuestos sobre el receptor mGluR2 humano usando un ensayo de unión de $[^{35}S]$ -GTP γ S con membranas preparadas de células CHO que expresan mGluR2 humano de forma estable. El ensayo se basa en el principio de que los agonistas se unen a los receptores acoplados a proteínas G para estimular el intercambio GDP-GTP en la proteína G. Puesto que $[^{35}S]$ -GTP γ S es un análogo no hidrolizable de GTP, se puede usar para proporcionar un índice del intercambio GDP-GTP y, de esta manera, la activación del receptor. El ensayo de unión de GTP γ S proporciona por lo tanto una medida cuantitativa de la activación del receptor.

Las membranas se prepararon de células CHO transfectadas de forma estable con el mGluR2 humano. Las membranas ($30 \mu g$ de proteína) se incubaron con el compuesto a ensayar (de 3 nM a $300 \mu M$) durante 15 minutos a temperatura ambiente antes de la adición de glutamato $1 \mu M$, e incubación durante 30 minutos a $30^\circ C$ en $500 \mu l$ de tampón de ensayo (HEPES 20 mM, NaCl 100 mM, $MgCl_2$ 10 mM), que contenía GDP $30 \mu M$ y $[^{35}S]$ -GTP γ S 0,1 nM ($1250 Ci/mmol$). Las reacciones se llevaron a cabo en triplicado en 2 ml en placas de 96 pocillos de polipropileno. Las reacciones se terminaron mediante filtración a vacío usando un recogedor de 96 pocillos Packard y Unifilter-96, microplacas con filtros GF/B. Las placas con filtro se lavaron $4 \times 1,5$ ml con tampón de lavado frío (tampón fosfato de sodio 10 mM, pH 7,4). Las placas con filtro se secaron se añadió a cada pocillo $35 \mu l$ de líquido de centelleo (Microscint 20). Se determinó la cantidad de radiactividad unida contando las placas en el contador Packard TopCount. Los

datos se analizaron usando GraphPad Prism, y se calcularon los valores de EC_{50} y E_{max} (relativo al efecto máximo del glutamato) usando una regresión no lineal.

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, que se pretende que elaboren varias formas de realización de la invención. Estos ejemplos no se pretende que, ni se deben considerar que, limiten el ámbito de la invención. Estará claro que la invención se puede practicar de otra manera que como describe aquí particularmente.

Ejemplos

Síntesis general de ácidos clorosulfonilbenzoicos

Al ácido clorosulfónico (como solvente) enfriado en un baño de hielo se le añadió lentamente un ácido benzoico apropiado. Después de la adición del ácido, la mezcla resultante se calentó a 140°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió después a temperatura ambiente y se añadió gota a gota a agua helada con agitación (150 mL). El precipitado resultante se filtró y el residuo sólido obtenido se usó directamente en el paso siguiente.

Los siguiente ácidos clorosulfonilbenzoicos se sintetizaron usando el procedimiento anterior.

Ácido 2,4-dicloro-5-clorosulfonil-benzoico (4,3 g, sólido beige, rendimiento del 57%) a partir del ácido 2,4-diclorobenzoico (5,0 g, 26,2 mmol).

Ácido 2-cloro-5-clorosulfonil-benzoico (4,3 g, sólido beige, rendimiento cuantitativo) a partir del ácido 2-clorobenzoico (5,0 g, 31,9 mmol).

Ácido 2-metil-5-clorosulfonil-benzoico (3,2 g, sólido blanco, rendimiento del 73%) a partir del ácido 2-metilbenzoico (2,5 g, 17,8 mmol).

Ácido 2-fluoro-5-clorosulfonil-benzoico (3,1 g, sólido blanco, rendimiento del 74%) a partir del ácido 2-metilbenzoico (2,5 g, 18,4 mmol).

Síntesis general de ácidos alquilaminosulfonilbenzoicos

A una mezcla de un ácido clorosulfonilbenzoico apropiado en benceno o THF se le añadió la alquilamina. La mezcla se agitó entonces a temperatura ambiente durante 2 horas después de lo cual se eliminó el solvente a vacío y el residuo se diluyó con HCl 1 N. La mezcla de reacción se extrajo después con acetato de etilo o diclorometano, y el extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ (anhidro). El solvente orgánico se eliminó a vacío y el producto se trituró con acetato de etilo al 10%/hexano.

Los siguiente ácidos alquilaminosulfonilbenzoicos se sintetizaron usando el procedimiento anterior.

Ácido 2,4-dicloro-5-[piperidinosulfonil]benzoico (850 mg, sólido blanco, rendimiento del 73%) a partir de piperidina (1,16 g, 0,6 mmol) y ácido 2,4-dicloro-5-clorosulfonil-benzoico (1,0 g, 3,45 mmol) en benceno (10 mL).

Ácido 2,4-dicloro-5-[pirrolindinosulfonil]benzoico (41 mg, sólido blanco, rendimiento del 41%) a partir de pirrolidina (168 mg, 2,36 mmol) y ácido 2,4-dicloro-5-clorosulfonil-benzoico (200 mg, 0,6 mmol) en benceno (5 mL).

Ácido 2,4-dicloro-5-[azetidinosulfonil]benzoico (92 mg, sólido blanco, rendimiento del 49%) a partir de azetidina (135 mg, 2,36 mmol) y ácido 2,4-dicloro-5-clorosulfonil-benzoico (200 mg, 0,6 mmol) en benceno (5 mL).

Ácido 2,4-dicloro-5-[N,N-dietilaminosulfonil]benzoico (blancuzco, rendimiento cuantitativo) a partir de N,N-dietilamina (125 mg, 1,71 mmol) y ácido 2,4-dicloro-5-clorosulfonil-benzoico (100 mg, 0,35 mmol) en benceno (5 mL).

Ácido 2,4-dicloro-5-[tiomorfolinosulfonil]benzoico (sólido blancuzco, rendimiento cuantitativo) a partir de tiomorfolina (176 mg, 1,71 mmol) y ácido 2,4-dicloro-5-clorosulfonil-benzoico (100 mg, 0,35 mmol) en benceno (5 mL).

Ácido 2,4-dicloro-5-[hexametilenoiminosulfonil]benzoico (sólido blanco, rendimiento cuantitativo) a partir de hexametenimina (170 mg, 1,71 mmol) y ácido 2,4-dicloro-5-clorosulfonil-benzoico (100 mg, 0,35 mmol) en benceno (5 mL).

Ácido 2-cloro-5-[piperidinosulfonil]benzoico (1,8 g, sólido beige, rendimiento del 51%) a partir de piperidina (3,0 g, 35,3 mmol) y ácido 2,4-dicloro-5-clorosulfonil-benzoico (3,0 g, 11,76 mmol) en THF (15 mL).

ES 2 300 798 T3

Ácido 2-hidroxi-5-[piperidinosulfonil]benzoico (1,02 g, sólido blancuzco, rendimiento del 84%) a partir de piperidina (1,44 g, 16,9 mmol) y ácido 2-hidroxi-5-clorosulfonil-benzoico (1,0 g, 4,23 mmol) en THF (15 mL).

5 Ácido 2,4-dicloro-5-[4-tertbutoxicarbonilpiperazino sulfonil]benzoico (1,93 g, sólido blanco, rendimiento del 64%) a partir de 4-tertbutoxicarbonilpiperazina (1,93 g, 0,6 mmol) y ácido 2,4-dicloro-5-clorosulfonil-benzoico (2,0 g, 3,45 mmol) en benceno (10 mL).

10 Ácido 2-cloro-5-(morfolino-4-sulfonil)benzoico (42 mg, aceite incoloro, rendimiento del 70%) a partir de morfolina (68 mg, 0,784 mmol) y ácido 2-cloro-5-clorosulfonilbenzoico (50 mg, 0,196 mmol) en THF (2 mL). ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8.34 (s, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 3.76 (t, 4H), 3.05 (t, 4H).

15 Ácido 5-(butiletilsulfamoil)-2-clorobenzoico (21 mg, rendimiento del 34%) a partir de butiletilamina (79 mg, 0,784 mmol) y ácido 2-cloro-5-clorosulfonilbenzoico (50 mg, 0,196 mmol) en THF (2 mL). ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8.42 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 3.26 (q, 2H), 3.16 (t, 2H), 1.49-1.59 (m, 2H), 1.25-1.38 (m, 2H), 1.14 (t, 3H), 0.89 (t, 3H).

20 Ácido 2-cloro-5-dimetilsulfamoilbenzoico (27,5 mg, rendimiento del 53%) a partir de dimetilamina (0,4 mL de una solución 2,0 M en THF, 0,784 mmol) y ácido 2-cloro-5-clorosulfonilbenzoico (50 mg, 0,196 mmol) en THF (1 mL). ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8.39 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 2.76 (s, 6H).

25 Ácido 2-cloro-5-(octahidropirido[1,2-a]pirazina-2-sulfonil)benzoico (71,9 mg, aceite amarillo, rendimiento del 102%) a partir de octahidropirido[1,2-a]pirazina (110 mg, 0,784 mmol) y ácido 2-cloro-5-clorosulfonilbenzoico (50 mg, 0,196 mmol) en THF (1,5 mL).

30 Ácido 2-cloro-5-(4-metilpiperidina-1-sulfonil)benzoico (28,4 mg, sólido blanco, rendimiento del 46%) a partir de 4-metilpiperidina (78 mg, 0,784 mmol) y ácido 2-cloro-5-clorosulfonilbenzoico (50 mg, 0,196 mmol) en THF (1,5 mL). ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8.35 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 3.77 (d, 2H), 2.30 (t, 2H), 1.69 (d, 2H), 1.25-1.30 (m, 3H), 0.91-0.96 (m, 3H).

35 Ácido 2-cloro-5-(2,5-dimetilpirolidina-1-sulfonil)benzoico (37 mg, goma amarilla, rendimiento del 60%) a partir de 2,5-dimetilpirolidina (78 mg, 0,784 mmol) y ácido 2-cloro-5-clorosulfonilbenzoico (50 mg, 0,196 mmol) en THF (1,5 mL). ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8.27 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 3.62 (s, 3H), 1.52-1.57 (m, 3H), 1.29 (d, 6H).

40 Ácido 3-(piperidina-1-sulfonil)benzoico (562 mg, sólido beige, 46%) a partir de ácido 2-clorosulfonilbenzoico (1,0 g, 4,53 mmol) y piperidina (1,54 g, 18,13 mmol) en benceno (20 mL).

45 Ácido 2-cloro-4-fluoro-5-(piperidina-1-sulfonil)benzoico (3,2 g, sólido amarillo claro, 90%) a partir de ácido 2-cloro-5-sulfonil-4-fluorobenzoico (3,0 g, 11,0 mmol) y piperidina (3,75 g, 44,0 mmol) en THF (40 mL).

Ácido 2-metil-5-(piperidina-1-sulfonil)benzoico (400 mg, sólido blanco, 67%) a partir de ácido 2-metil-5-cloro-sulfonil-benzoico (500 mg, 2,1 mmol) y piperidina (360 mg, 4,22 mmol).

50 Ácido 2-fluoro-5-(piperidina-1-sulfonil)benzoico (495 mg, sólido blanco, 82%) a partir de ácido 2-fluoro-5-cloro-sulfonil-benzoico (500 mg, 2,1 mmol) y piperidina (358 mg, 4,2 mmol).

Ácido 2-cloro-5-(tiomorfolina-4-sulfonil)benzoico (3,1 g, 50%) a partir de ácido 2-clorosulfonilbenzoico (5,0 g, 19,6 mmol) y tiomorfolina (2,23 g, 21,6 mmol).

Síntesis del ácido 2-metoxi-5-[piperidinosulfonil]-benzoico

55 A una solución agitada de ácido 2-hidroxi-5-[piperidinosulfonil]-benzoico (1,0 g, 3,5 mmol) en DMF (10 mL) se añadió NaOH (500 mg, 12,5 mmol) y la mezcla se calentó a 60°C durante 0,5 horas. A la suspensión de sólido blanco resultante se le añadió MeI (1,5 g, 10,5 mmol) y se continuó agitando durante la noche. La mezcla se diluyó después con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄ (anhidro). El solvente orgánico se eliminó a vacío para producir el producto como un aceite amarillo (1,0 g, rendimiento del 91%).
60 El éster se disolvió después en un mezcla de THF/MeOH/H₂O (10 mL / 5 mL / 2 mL), se añadió LiOH (270 mg, 6,4 mmol) y la mezcla se calentó a 90°C durante 0,5 horas. Tras enfriar, la mezcla se concentró a vacío y el pH de la solución resultante se ajustó a pH 3. El precipitado blancuzco obtenido se filtró, se recogió y secó dando 842 mg o un rendimiento del 88%.

Síntesis general de (alquilaminosulfonil)fenilmetanoles

A una solución de un ácido benzoico en CH₂Cl₂ anhidro se añadió trietilamina (1,5 eq.) y cloroformato de isobutilo (1,5 eq.) a 0°C. Después de 2 horas la mezcla de reacción se concentró. El residuo se trituró con THF anhidro y se filtró.

El filtrado se enfrió en un baño de hielo y se añadió una solución de NaBH₄ (5 eq.) en agua gota a gota. La reacción de dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. Después de 16 horas la reacción se extinguió con HCl 6 M y se basificó con NaCO₃ saturado. Esta se repartió entre éter y NaCO₃ saturado. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y concentró. Los (alquilaminosulfonil)fenilmetanoles se aislaron mediante cromatografía en columna.

Los siguientes (alquilaminosulfonil)fenilmetanoles se sintetizaron usando el procedimiento anterior.

(2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)fenil)metanol (0,66 g, rendimiento del 69%) a partir de ácido 2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)benzoico (1,00 g, 3,29 mmol).

[2-cloro-5-(tiomorfolina-4-sulfonil)-fenil]-metanol (900 mg, rendimiento del 29%) a partir de ácido 2-cloro-5-(morfolina-4-sulfonil)-benzoico (3,14 g, 9,77 mmol).

15 Síntesis de 1-(3-bromometil-4-cloro-bencenosulfonil)-piperidina

A una solución de (2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-fenil)-metanol (103 mg, 0,355 mmol) disuelta en diclorometano anhidro (3 mL) se le añadió tetrabromuro de carbono (130 mg, 0,391 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió trifenilfosfina (103 mg, 0,391 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente durante dos horas. Se echó sobre salmuera y se diluyó con diclorometano. El orgánico se secó sobre sulfato de sodio y el solvente se eliminó a vacío. La elución a través de un tubo de extracción de fase sólida (5 g) con acetato de etilo al 20%/hexanos produjo 1-(3-bromometil-4-cloro-bencenosulfonil)-piperidina (135 mg, 108%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7.84 (dd, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.53-7.57 (m, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.00 (s, 4H), 1.2-1.69 (m, 4H), 1.44-1.48 (m, 2H).

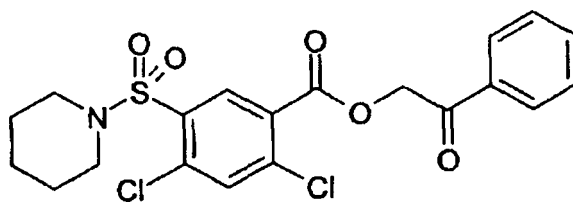
25 Síntesis general de 2-oxo-2-feniletíl alquilaminobenzoatos

Método A

A una solución de un ácido alquilaminosulfonilbenzoico apropiado (1 eq.) en DMF se añadió K₂CO₃ (2 eq.) y la mezcla se calentó con una pistola de calor durante 1 minuto. Después se añadió bromoacetofenona (1 eq.) y la mezcla se calentó durante un minuto más. Se dejó que la reacción se enfriara a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ (anhidro). El solvente orgánico se eliminó a vacío y el producto se trituró con hexano para producir el producto después de filtrar.

35 Ejemplo 1

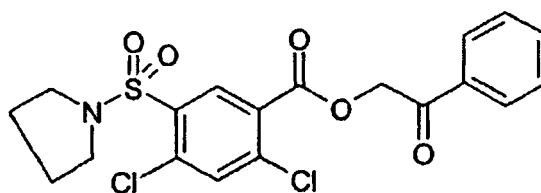
Éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 2,4-dicloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benzoico (170 mg, sólido blanco, rendimiento del 85%)



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8.70 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.52 (t, 2H), 5.60 (s, 2H), 3.30 (t, 4H), 1.60 (m, 6H).

Ejemplo 2

Éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 2,4-dicloro-5-(pirrolidina-1-sulfonil)-benzoico (12 mg, sólido blanco, rendimiento del 11%)

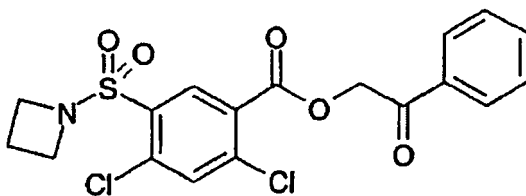


¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8.73 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.52 (t, 2H), 5.61 (s, 2H), 3.45 (t, 4H), 1.94 (t, 4H).

ES 2 300 798 T3

Ejemplo 3

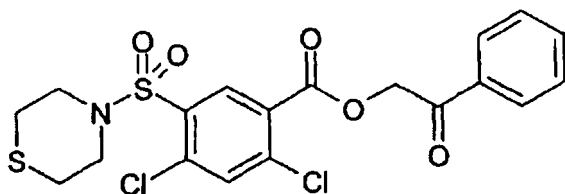
Éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 5-(azetidina-1-sulfonyl)-2,4-dicloro-benzoico (34 mg, sólido blanco, rendimiento del 32%)



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8.69 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.64 (t, 1H), 7.52 (t, 2H), 5.61 (s, 2H), 4.10 (t, 4H), 2.26 (m, 2H).

Ejemplo 4

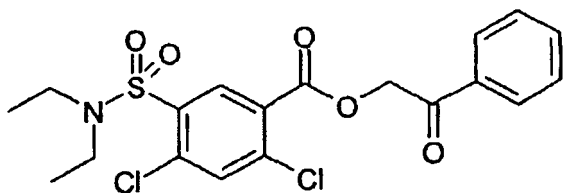
Éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 2,4-dicloro-5-(tiomorfolina-4-sulfonyl)-benzoico (82 mg, sólido blanco, rendimiento del 49%)



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8.71 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.52 (t, 2H), 5.60 (s, 2H), 3.60 (t, 4H), 2.70 (t, 4H).

Ejemplo 5

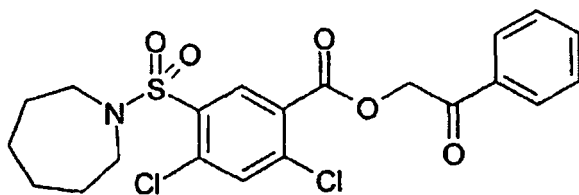
Éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 2,4-dicloro-5-diethylsulfamoyl-benzoico (19,5 mg, sólido blanco, rendimiento del 13%)



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8.72 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.52 (t, 2H), 5.61 (s, 2H), 3.40 (q, 4H), 1.10 (t, 6H).

Ejemplo 6

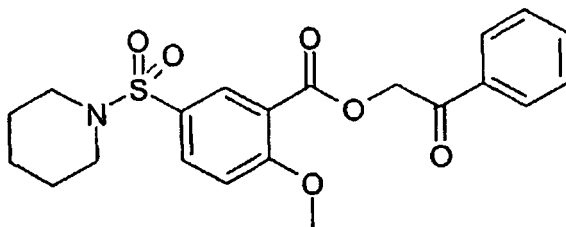
Éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 5-(azepano-1-sulfonyl)-2,4-dicloro-benzoico (44 mg, sólido blanco, rendimiento del 27%)



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8.70 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.64 (t, 1H), 7.52 (t, 2H), 5.62 (s, 2H), 3.42 (t, 4H), 1.80 (m, 4H), 1.68 (m, 4H).

Ejemplo 7

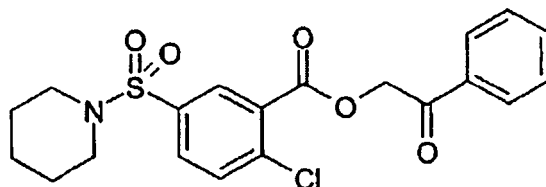
Éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 2-metoxi-5-(piperidina-1-sulfonyl)-benzoico (41 mg, sólido blancuzco, rendimiento del 59%)



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8.36 (s, 1H), 7.96 (d, 2H), 7.89 (dd, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.52 (t, 2H), 7.10 (d, 1H), 5.60 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.10 (t, 4H), 1.65 (m, 4H), 1.43 (m, 2H).

Ejemplo 8

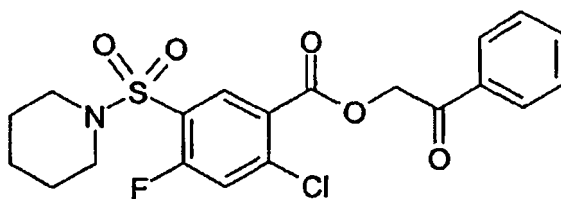
Éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-benzoico (60 mg, sólido blanco, rendimiento del 59%)



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8.40 (s, 1H), 7.96 (d, 2H), 7.82 (dd, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.53 (t, 2H), 7.10 (d, 1H), 5.62 (s, 2H), 3.04 (t, 4H), 1.65 (m, 4H), 1.46 (m, 2H).

Ejemplo 9

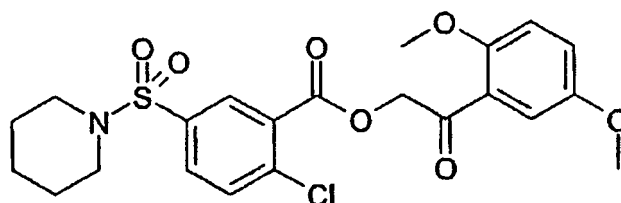
Éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 2-cloro-4-fluoro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-benzoico (19 mg, aceite amarillo, rendimiento del 56%)



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8.56 (d, 1H), 8.45 (d, 2H), 7.64 (t, 1H), 7.52 (t, 2H), 7.38 (d, 1H), 5.60 (s, 2H), 3.21 (t, 4H), 1.54-1.66 (m, 4H), 1.51-1.53 (m, 2H).

Ejemplo 10

Éster 2-(2,5-dimetoxifenil)-2-oxoetilico del ácido 2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-benzoico (49 mg, sólido blanco, rendimiento del 100%)

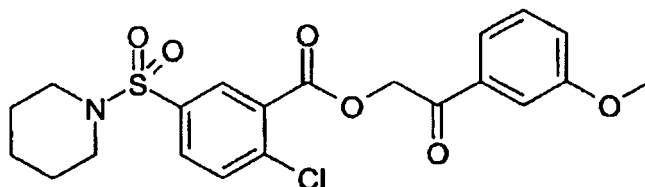


ES 2 300 798 T3

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8.38 (s, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 6.97 (d, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.03 (t, 4H), 1.64 (m, 4H), 1.45 (m, 2H).

Ejemplo 11

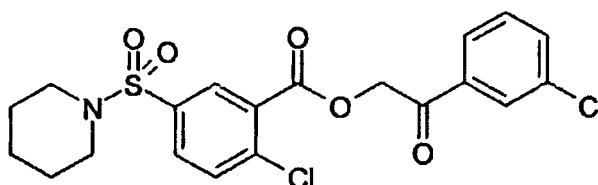
Éster 2-(3-metoxifenil)-2-oxoetilico del ácido 2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-benzoico (28 mg, aceite incoloro, rendimiento del 62%)



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8.38 (s, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.42 (t, 1H), 7.17 (dd, 1H), 5.60 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.03 (t, 4H), 1.64 (m, 4H), 1.45 (m, 2H).

Ejemplo 12

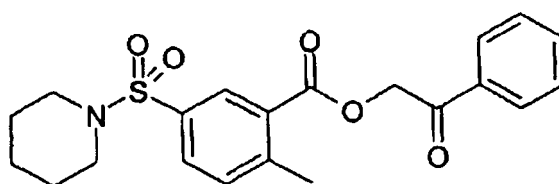
Éster 2-(3-clorofenil)-2-oxoetilico del ácido 2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-benzoico (28 mg, aceite incoloro, rendimiento del 62%)



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8.38 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.03 (t, 4H), 1.64 (m, 4H), 1.45 (m, 2H).

Ejemplo 13

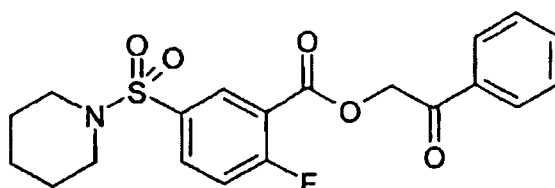
Éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 2-metil-5-(piperidina-1-sulfonyl)-benzoico (48 mg, sólido blanco, rendimiento del 68%)



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8.41 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.44 (d, 1H), 5.60 (s, 2H), 3.01 (t, 4H), 2.72 (s, 3H), 1.64 (m, 4H), 1.45 (m, 2H).

Ejemplo 14

Éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 2-fluoro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-benzoico (45 mg, sólido blanco, rendimiento del 62%)

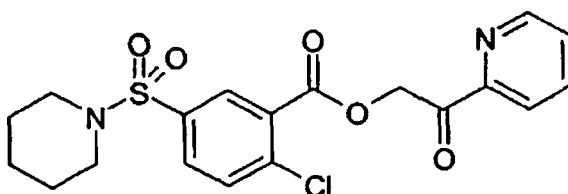


ES 2 300 798 T3

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8.45 (dd, 1H), 7.96 (m, 3H), 7.62 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.34 (t, 1H), 5.63 (s, 2H), 3.02 (t, 4H), 1.66 (m, 4H), 1.45 (m, 2H).

5 Ejemplo 15

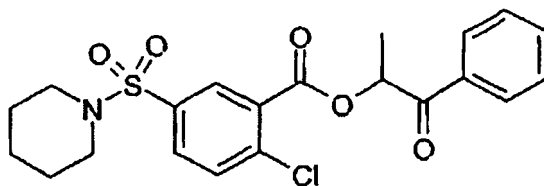
Éster 2-oxo-2-piridin-2-iletílico del ácido 2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benzoico (28 mg, aceite incoloro, rendimiento del 62%)



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8.70 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.55 (m, 1H), 5.90 (s, 2H), 3.03 (t, 4H), 1.64 (m, 4H), 1.45 (m, 2H).

25 Ejemplo 16

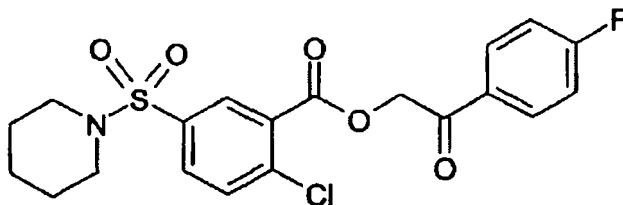
Éster 1-metil-2-oxo-2-feniletílico del ácido 2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benzoico (58 mg, aceite incoloro, rendimiento del 83%)



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8.28 (d, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.79 (dd, 1H), 7.60 (dd, 2H), 7.50 (dd colapsado, 2H), 6.22 (q, 1H), 3.00 (t, 4H), 1.61-1.69 (m, 7H), 1.40-1.47 (m, 2H).

45 Ejemplo 17

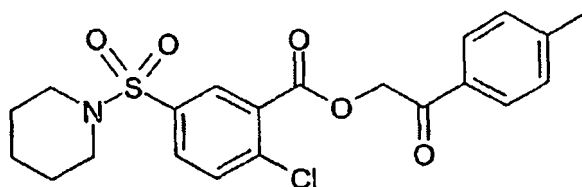
Éster 2-(4-fluorofenil)-2-oxoetilico del ácido 2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benzoico (23 mg, aceite amarillo, rendimiento del 64%)



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8.39 (d, 1H), 7.93-8.03 (m, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.31 (d, 2H), 5.59 (s, 2H), 3.03 (t, 4H), 2.43 (s, 1H), 1.62-1.69 (m, 4H), 1.38-1.48 (m, 2H).

Ejemplo 18

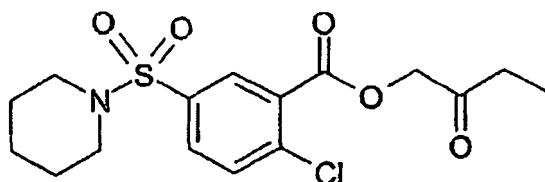
Éster 2-oxo-2-*p*-toliletílico del ácido 2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-benzoico (25,4 mg, sólido amarillo pálido, rendimiento del 71%)



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8.39 (s, 1H), 7.80-7.86 (m, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.15-7.23 (m, 2H), 5.58 (s, 2H), 3.03 (t, 4H), 1.61-1.70 (m, 4H), 1.45-1.49 (m, 2H).

Ejemplo 19

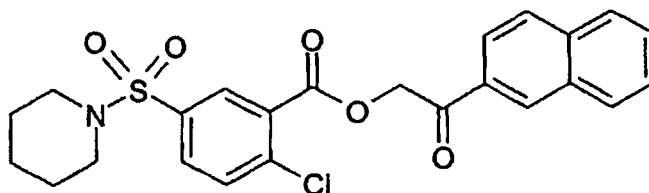
Éster 2-oxobutílico del ácido 2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-benzoico (18 mg, aceite incoloro, rendimiento del 58%)



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8.31 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.63 (d, 2H), 4.94 (s, 2H), 3.01 (t, 4H), 2.53 (q, 2H), 1.61-1.69 (m, 4H), 1.44-1.48 (m, 2H), 1.14 (t, 3H).

Ejemplo 20

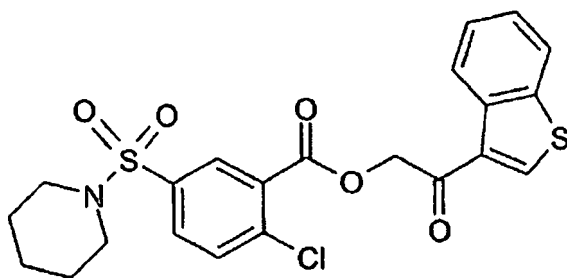
Éster 2-naftalen-2-il-2-oxoetilico del ácido 2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-benzoico (26 mg, aceite amarillo, rendimiento del 67%)



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8.48 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.89-8.02 (m, 4H), 7.82 (dd, 1H), 7.57-7.66 (m, 3H), 5.75 (s, 2H), 3.04 (t, 4H), 1.62-1.70 (m, 4H), 1.39-1.49 (m, 2H).

Ejemplo 21

Éster 2-benzo[b]tiofen-3-il-2-oxoetilico del ácido 2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-benzoico (23 mg, aceite amarillo, rendimiento del 59%)

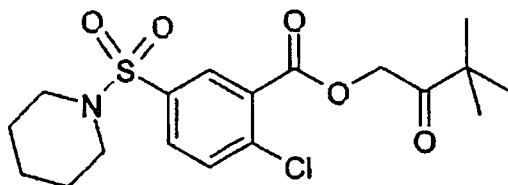


ES 2 300 798 T3

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8.70 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.43-7.54 (m, 2H), 5.59 (s, 2H), 3.05 (t, 4H), 1.61-1.71 (m, 4H), 1.39-1.50 (m, 2H).

Ejemplo 22

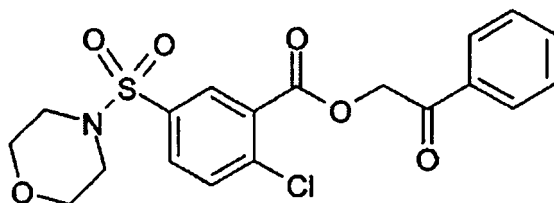
Éster 3,3-dimetil-2-oxobutílico del ácido 2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benzoico (25 mg, aceite incoloro, rendimiento del 83%)



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8.33 (s, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.02 (t, 4H), 1.61-1.69 (m, 4H), 1.44-1.48 (m, 2H), 1.26 (s, 9H).

Ejemplo 23

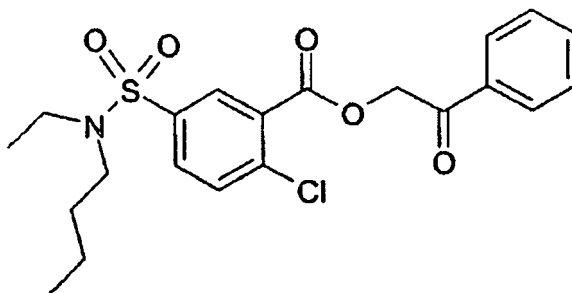
Éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 2-cloro-5-(morfolina-4-sulfonil)-benzoico (44 mg, sólido blanco, rendimiento del 76%)



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8.41 (d, 1H), 7.96 (d, 2H), 7.83 (dd, 1H), 7.62-7.70 (m, 2H), 7.52 (t, 2H), 5.63 (s, 2H), 3.76 (t, 4H), 3.06 (t, 4H).

Ejemplo 24

Éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 5-(butiletilsulfamoil)-2-clorobenzoico (26 mg, aceite amarillo, rendimiento del 90%)

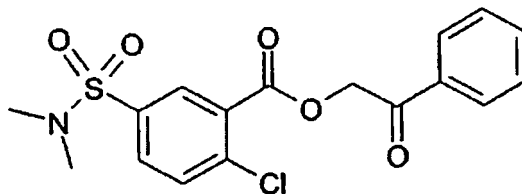


¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8.46 (d, 1H), 7.94 (dd, 2H), 7.88 (dd, 1H), 7.60-7.67 (m, 2H), 7.52 (t, 2H), 5.61 (s, 2H), 3.26 (q, 2H), 3.18 (t, 2H), 1.50-1.60 (m, 2H), 1.25-1.39 (m, 2H), 1.15 (t, 3H), 0.92 (t, 3H).

ES 2 300 798 T3

Ejemplo 25

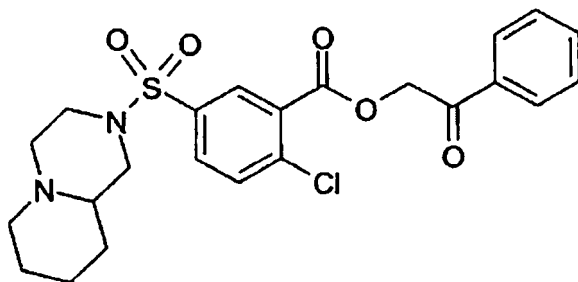
Éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 2-cloro-5-dimetilsulfamoil-benzoico (27 mg, sólido amarillo claro, rendimiento del 70%)



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8.43 (d, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.85 (dd, 1H), 7.62-7.65(m, 2H), 7.52 (t, 2H), 5.63 (s, 2H), 2.77 (s, 6H).

Ejemplo 26

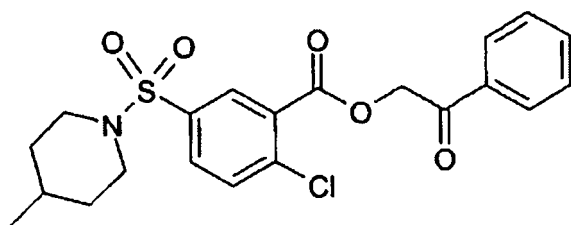
Éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 2-cloro-5-(octahidropirido[1,2-a]pirazina-2-sulfonyl)-benzoico (45 mg, aceite amarillo, rendimiento del 48%)



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8.39 (d, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.81 (dd, 1H), 7.61 (t, 2H), 7.52 (t, 3H), 5.61 (s, 2H), 3.69 (d, 1H), 3.55 (d, 1H), 2.74-2.80 (m, 2H), 2.56 (dt, 1H), 2.34 (dt, 1H), 2.00-2.15 (m, 3H), 1.52-1.76 (m, 4H), 1.10-1.43 (m, 3H).

Ejemplo 27

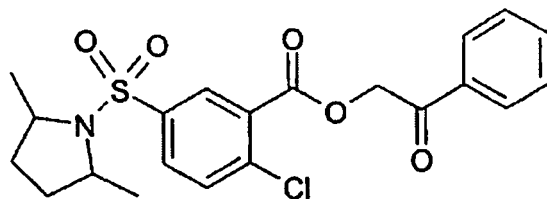
Éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 2-cloro-5-(4-metilpiperidina-1-sulfonyl)-benzoico (38 mg, sólido amarillo pálido, rendimiento del 100%)



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8.39 (d, 1H), 7.95 (dd, 2H), 7.82 (dd, 1H), 7.61-7.67 (m, 2H), 7.50 (t, 2H), 5.62 (s, 2H), 3.77 (d, 2H), 2.31 (t, 2H), 1.69 (d, 2H), 1.22-1.32 (m, 3H), 0.88-0.93 (m, 3H).

Ejemplo 28

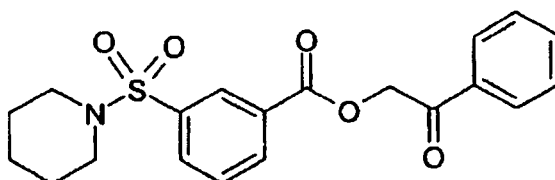
Éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 2-cloro-5-(2,5-dimetilpirolidina-1-sulfonyl)-benzoico (37 mg, sólido amarillo pálido, rendimiento del 99%)



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8.48 (s, 1H), 7.89-7.97 (m, 3H), 7.57-7.67 (m, 2H), 7.52 (t, 2H), 5.62 (s, 2H), 3.69-3.74 (m, 2H), 1.54-1.72 (m, 5H), 1.36 (d, 7H).

Ejemplo 29

Éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 3-(piperidina-1-sulfonyl)-benzoico (82 mg, aceite amarillo, rendimiento del 86%)



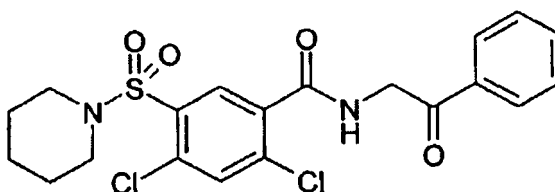
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8.48 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.94-7.99 (m, 3H), 7.61-7.68 (m, 2H), 7.51 (t, 2H), 5.62 (s, 2H), 3.01 (t, 4H), 1.61-1.68 (m, 4H), 1.38-1.46 (m, 2H).

Método B

A una mezcla de ácidos alquilaminosulfonylbenzoicos en CH_2Cl_2 se le añadió cloruro de oxalilo seguido por DMF (una gota). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. El solvente se eliminó después a vacío y el residuo se recogió en CH_2Cl_2 seguido por la adición de aminas o alcohol. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró en sílice y se purificó mediante cromatografía en columna rápida para producir las amidas y ésteres.

Ejemplo 30

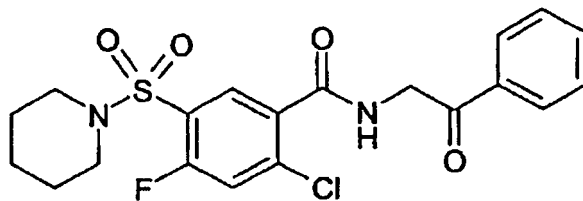
N-2-oxo-2-feniletíl 2,4-dicloro-5-[piperidinossulfonyl]benzamida (40 mg, sólido blanco, rendimiento del 49%)



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8.36 (s, 1H), 7.99 (d, 2H), 7.66 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.53 (t, 2H), 7.45 (br, t, 1H, -NH), 4.97 (d, 2H), 3.27 (t, 4H), 1.58 (m, 6H).

Ejemplo 31

2-cloro-4-fluoro-N-(2-oxo-2-feniletil)-5-(piperidina-1-sulfonyl) benzamida (30,4 mg, sólido blanco, rendimiento del 41%)



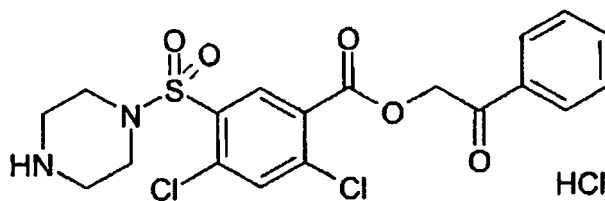
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8.19 (d, 1H), 8.01 (d, 2H), 7.66 (t, 1H), 7.53 (t, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 4.97 (d, 2H), 3.18 (t, 4H), 1.61-1.68 (m, 4H), 1.27-1.42 (m, 2H).

Preparación de sales HCl de piperazina

Ejemplo 32

Clorhidrato de 2-oxo-2-feniletil 2,4-dicloro-5-[piperazinosulfonyl]-benzoato

Se agitó una mezcla de 2-oxo-2-feniletil 2,4-dicloro-5-[4-tercbutiloxycarbonil-piperazinosulfonyl]-benzoato en TFA/ CH_2Cl_2 (1:1) a temperatura ambiente durante 1 hora después de la cual se añadió NaHCO_3 . La mezcla neutralizada se extrajo con CH_2Cl_2 y se concentró a vacío. El resultado se disolvió después en CH_2Cl_2 (2 mL) seguido por HCl/éter (solución 1 M en éter) dando 51 mg de la sal HCl (rendimiento del 74%).

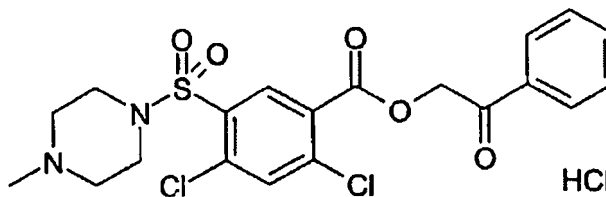


^1H -RMN ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ : 8.70 (s, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.64 (t, 1H), 7.52 (t, 2H), 5.62 (s, 2H), 3.75 (br, m, 4H), 3.32 (br, m, 4H).

Ejemplo 33

Clorhidrato de 2-oxo-2-feniletil 2,4-dicloro-5-[4-metil-piperazinosulfonyl]-benzoato

A una mezcla de clorhidrato de 2,4-dicloro-5-[piperazinosulfonyl]-benzoato en ácido fórmico se le añadió formaldehído. La mezcla se agitó entonces a temperatura ambiente durante 1 hora seguido por calentamiento a 120°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió después y se neutralizó con NaHCO_3 saturado. La mezcla neutralizada se extrajo con CH_2Cl_2 , se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 (anhidro). La fase orgánica se trató con HCl/éter (solución 1 M en éter) y se concentró a vacío para producir el producto como un sólido blanco (25 mg, rendimiento total del 11% a partir de derivado de ácido benzoico).



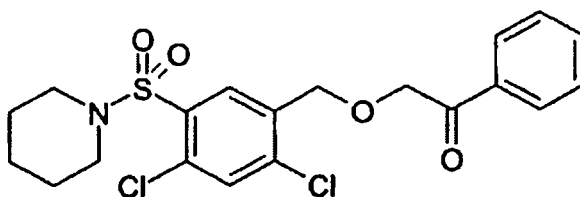
^1H -RMN ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ : 8.70 (s, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.64 (t, 1H), 7.52 (t, 2H), 5.61 (s, 2H), 3.95 (br, m, 4H), 2.93 (s, 3H), 1.70 (br, m, 4H).

Ejemplo 34

Síntesis de 2,4-dicloro-5-[piperidinosulfonil]-benciloxiacetofenona

A una mezcla de ácido 2,4-dicloro-5-[piperidinosulfonil]-benzoico agitada vigorosamente (200 mg, 0,6 mmol) en THF (10 mL) se añadió cloroformato de isobutilo (121 mg, 0,89 mmol) seguido por Et₃N (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora después de la cual el solvente se eliminó a vacío. Se añadió entonces THF (5 mL) seguido por la adición de NaBH₄ (114 mg, 3,0 mmol, disuelto en 2 mL de H₂O). La reacción se agitó durante 1 hora más y después se extinguió mediante la adición de metanol. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre MgSO₄. El solvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida dando 83 mg de un aceite incoloro (rendimiento del 43%). El alcohol obtenido se alquiló según el método A posterior para producir el éter correspondiente (ver más adelante).

2,4-dicloro-5-[piperidinosulfonil]-benciloxiacetofenona (6 mg, sólido blancuzco, rendimiento del 5%)

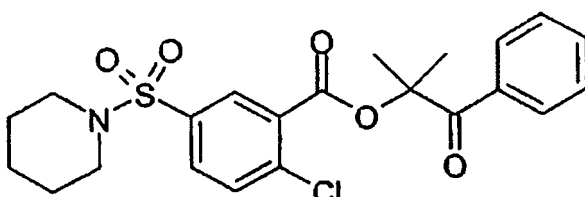


¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8.25 (s, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.64 (t, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.52 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.25 (t, 4H), 1.60 (m, 6H).

Ejemplo 35

Síntesis del éster 1,1-dimetil-2-oxo-2-feniletílico del ácido 2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benzoico

A una solución de cloruro de 2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benzoilo (80 mg, 0,248 mmol) en tolueno anhidro (2 mL) se añadió trietilamina (38 μL, 28 mg, 0,273 mmol), DMAP soportado en poliestireno (17 mg de 1,46 mmol/g, 0,0248 mmol), y 2-hidroxi-2-metil-1-fenilpropan-1-ona (38 μL, 41 mg, 0,248 mmol). La mezcla se calentó a reflujo. Después de 16 horas la mezcla de reacción enfriada se filtró. La resina se lavó con CH₂Cl₂. El filtrado se repartió entre NaHCO₃ saturado y CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, y concentró. La cromatografía en columna (EtOAc al 20%/hexanos) proporcionó el éster 1,1-dimetil-2-oxo-2-feniletílico del ácido 2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benzoico (20 mg, 18%) como un aceite incoloro.



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8.02 (d, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.50 (dd colapsado, 1H), 7.39 (dd colapsado, 2H), 2.92-2.96 (t, 4H), 1.89 (s, 6H), 1.58-1.64 (m, 4H), 1.43-1.45 (m, 2H).

Ejemplo 36

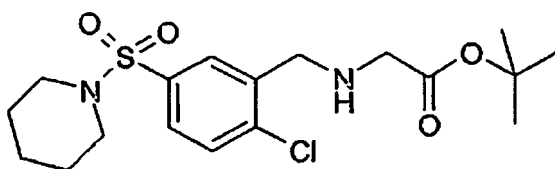
Síntesis del éster terc-butílico del ácido [2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-bencilamino]-acético

Método A

A una solución de bromuro de alquilaminosulfonilfenilmetilo (50 mg, 0,142 mmol) en acetonitrilo (3 mL) se añadió éster terc-butílico del ácido aminoacético (36 mg, 0,213 mmol) y carbonato de cesio (231 mg, 0,710 mmol). La reacción se dejó agitando durante 1 hora antes de echarla en agua y extraerla con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y el solvente se eliminó a vacío. La elución a través de un tubo de extracción de fase sólida (5 g) con acetato de etilo/hexanos al 5% produjo el éster terc-butílico del ácido [2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-bencilamino]-acético (17,5 mg, 31%).

Método B

A una solución de 2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-benzaldehído (80 mg, 0,28 mmol) y NaOAc (23 mg, 0,28 mmol) en MeOH (5 mL) se añadió clorhidrato del éster terc-butílico de glicina (113 mg, 0,67 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos después de los cuales se añadió NaBH₃CN (11 mg, 0,17 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y después se lavó con NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y el solvente se eliminó a vacío. La elución a través de un tubo de extracción de fase sólida (5 g) con acetato de etilo al 5%/hexanos produjo el éster terc-butílico del ácido [2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-bencilamino]-acético (63 mg, 56%)

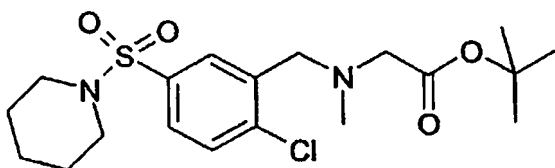


¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7.95 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.99 (t, 4H), 1.53-1.61 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.39-1.42 (m, 2H).

Ejemplo 37

Síntesis del éster terc-butílico del ácido {[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-bencil]-metil-amino}-acético

A una solución de bromuro de alquilaminosulfonylfenilmetilo (50 mg, 0,142 mmol) en DMF (5 mL) se añadió sarcosina de terc-butilo (75 mg, 0,4 mmol) y carbonato de cesio (100 mg, 0,28 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche antes de echarla en agua y extraerla con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y el solvente se eliminó a vacío. La elución a través de un tubo de extracción de fase sólida (5 g) con acetato de etilo al 5%/hexanos dio el producto (21 mg, 36%).



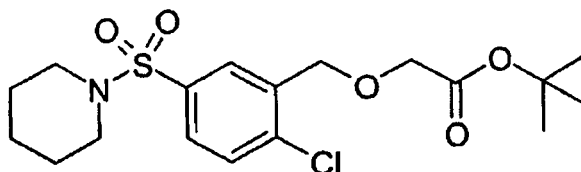
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7.93 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.24 (s, 2H), 2.99 (t, 4H), 2.42 (s, 3H), 1.53-1.61 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.39-1.42 (m, 2H).

Síntesis de análogos del éster terc-butílico del ácido [2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-benciloxi]-acético

Método A

Ejemplo 38

A una suspensión fría de NaH (137 mg de una dispersión al 60% en aceite mineral, 3,42 mmol) en THF anhidro (7 mL) se añadió una solución de (2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-fenil)-metanol (600 mg, 2,28 mmol) en THF anhidro (7 mL). Después de 1 hora se añadió bromoacetato de terc-butilo (505 μL, 667 mg, 3,42 mmol). La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. Después de 4 horas la reacción se extinguió con NH₄Cl saturado y se echó sobre agua. Esta se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y concentró. La cromatografía en columna (EtOAc al 20%/hexanos) proporcionó el éster terc-butílico del ácido (2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-benciloxi)-acético (0,81 g, 88%) como un aceite incoloro.



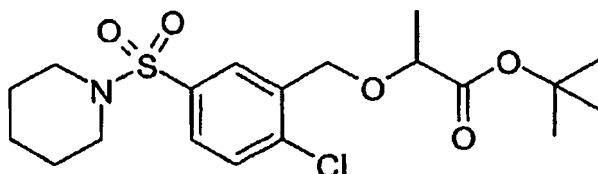
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7.94 (s, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 2.99 (t, 4H), 1.61-1.68 (m, 4H), 1.50 (s, 9H), 1.42-1.50 (m, 2H).

Método B

Ejemplo 39

5 Éster *terc*-butílico del ácido [2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-benciloxi]-propiónico

A una solución agitada de (2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-fenil)-metanol (100 mg, 0,345 mmol), carbonato de cesio (224,8 mg, 0,690 mmol) en acetonitrilo anhidro (6 mL) se añadió a 0°C una solución de éster *terc*-butílico del ácido 2-bromopropiónico (144 mg, 0,690 mmol) en acetonitrilo anhidro (1 mL). La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se sometió a reflujo a 100°C durante 3 horas. La reacción dejó agitar durante 30 minutos antes de echarla en agua y extraerla con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y el solvente se eliminó a vacío. Después de la purificación en gel de sílice con acetato de etilo al 30%/hexanos se produjo el compuesto del título como un aceite viscoso (85,5 mg, 59,9%).

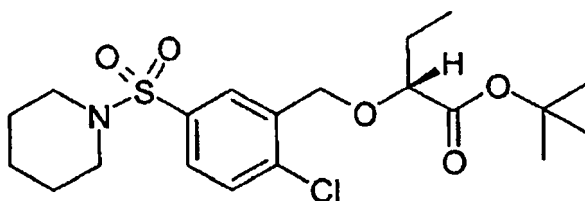


¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7.98 (s, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 4.67 (dd, 2H), 4.05 (q, 1H), 3.00 (t, 4H), 1.78-1.60 (m, 4H), 1.48 (s, 9H), 1.47 (d, 3H), 1.49-1.40 (m, 2H).

De una manera similar se preparó el siguiente compuesto.

30 Ejemplo 40

Se preparó el éster *terc*-butílico del ácido [2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-benciloxi]-butírico (10,7 mg, 17,2%) a partir de (R)-2-hidroxibutirato de *terc*-butilo (50 mg, 0,141 mmol) y bromuro de piperidinosulfonylphenilmetilo (45,5 mg, 0,238 mmol).



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7.95 (s, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 4.65 (dd, 2H), 3.83 (t, 1H), 3.02 (t, 4H), 2.01-1.81 (m, 2H), 1.78-1.61 (m, 4H), 1.52 (s, 9H), 1.50-1.40 (m, 2H), 1.05 (t, 3H).

Síntesis del ácido (2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-benciloxi)-acético

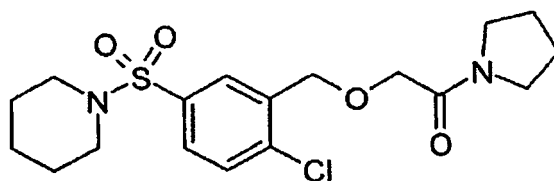
Se disolvió el éster *terc*-butílico del ácido (2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-benciloxi)-acético (100 mg) en ácido fórmico al 96% (1 mL). Después de 3 horas la mezcla de reacción se concentró para proporcionar ácido (2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-benciloxi)-acético (86 mg, 100%) como un sólido incoloro. ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7.91 (s, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.00 (t, 4H), 1.63-1.65 (m, 4H), 1.42-1.44 (m, 2H).

55 Síntesis general de 2-(2-cloro-5-piperidina-1-sulfonyl)-benciloxiacetamidas

Método A

Ejemplo 41

A una solución de ácido (2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-benciloxi)-acético (50 mg, 0,144 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro se le añadió EDCI (30 mg, 0,158 mmol) y pirrolidina (13 μL, 11 mg, 0,158 mmol). Después de 16 horas la mezcla de reacción se cargó directamente en un tubo SPE de sílice de 5 g y se eluyó con CH₂Cl₂ y después con EtOAc. La fracción de EtOAc se concentró para proporcionar 2-(2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-benciloxi)-1-pirrolidin-1-iletanona (36 mg, aceite incoloro).

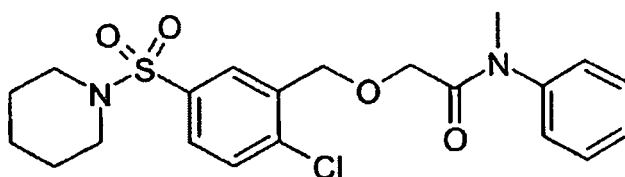


¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7.91 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.50 (t, 2H), 3.40 (t, 2H), 2.97 (t, 4H), 1.80-2.03 (m, 4H), 1.59-1.66 (m, 4H), 1.37-1.48 (m, 2H).

Los siguientes compuestos (Ejemplos 42-46) se prepararon de una manera similar.

Ejemplo 42

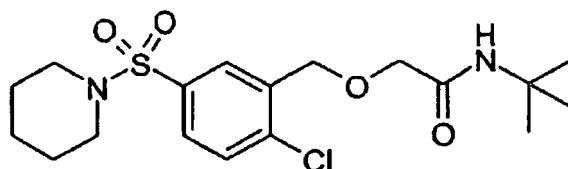
2-(2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-benciloxi)-N-metil-N-fenilacetamida (51 mg, aceite incoloro)



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7.84 (s, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.33-7.46 (m, 4H), 7.21 (d, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.95 (t, 4H), 1.59-1.68 (m, 4H), 1.40-1.49 (m, 2H).

Ejemplo 43

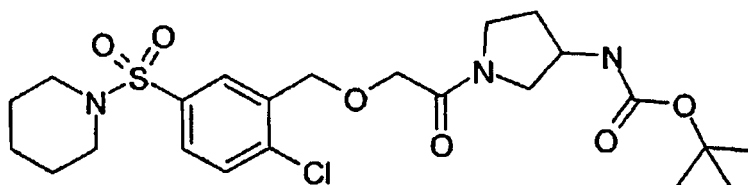
N-terc-butil-2-(2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-benciloxi)-acetamida (38 mg, aceite incoloro)



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7.82 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 6.37 (br s, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 2.99 (t, 4H), 1.58-1.68 (m, 4H), 1.37-1.49 (m, 2H), 1.37 (s, 9H).

Ejemplo 44

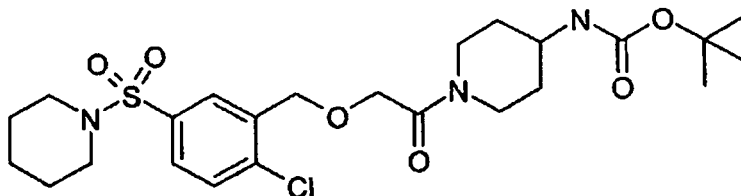
Éster terc-butílico del ácido 1-(2-(2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-benciloxi)-acetil)-pirrolidin-3-il-carbámico (55 mg, aceite incoloro)



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7.90 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 4.77 (d, 2H), 4.69 (br s, 1H), 4.22 (d, 2H), 4.03-4.15 (m, 1H), 3.68-3.76 (m, 1H), 3.49-3.64 (m, 2H), 3.35 (ddd, 1H), 2.98 (t, 4H), 2.11-2.23 (m, 1H), 1.76-2.04 (m, 1H), 1.60-1.67 (m, 5H), 1.47-1.51 (m, 10H).

Ejemplo 45

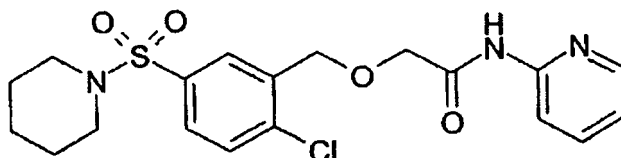
Éster *terc-butílico* del ácido (1-(2-(2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-benciloxi)-acetil)-piperidin-4-il)-carbámico (43 mg, aceite incoloro)



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7.88 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.46-4.52 (m, 2H), 4.30 (dd, 2H), 4.03-4.15 (m, 1H), 3.84 (d, 1H), 3.66 (br s, 1H), 3.10 (t, 1H), 2.98 (t, 4H), 2.77 (t, 1H), 1.98 (d, 2H), 1.60-1.66 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.25-1.43 (m, 2H).

Ejemplo 46

2-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-benciloxi]-N-piridin-2-il-acetamida (28 mg, polvo blanco, rendimiento del 46%)

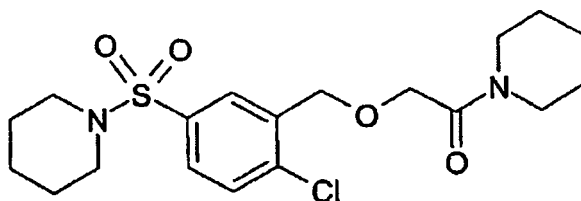


¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8.88 (br s, 1H), 8.29 (dd, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.69-7.72 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.10 (dd, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.03-3.07 (m, 4H), 1.64-1.72 (m, 4H), 1.25-1.30 (m, 2H).

Método B

Ejemplo 47

A una suspensión de PS-carbodiimida (578 mg, 0,728 mmol) en diclorometano anhidro (8 mL) se añadió piperidina (24 mg, 0,287 mmol) y ácido (2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-benciloxi)-acético (25 mg, 0,0718 mmol) y se agitó durante 12 horas. El solvente se eliminó a vacío y el compuesto se purificó eluyendo a través de un tubo de extracción de fase sólida (5 g) con metanol al 5%/diclorometano para producir 2-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-benciloxi]-1-piperidin-1-iletanona (17 mg, 57%).

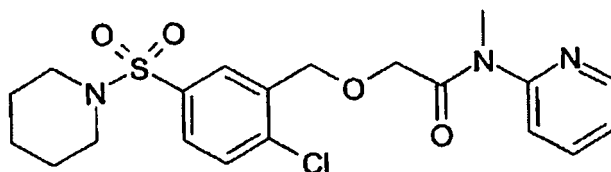


¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7.90 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.56 (t, 2H), 3.41 (t, 2H), 2.98 (t, 4H), 1.56-1.67 (m, 8H), 1.42-1.49 (m, 2H).

Ejemplo 48

Síntesis de 2-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-benciloxi]-N-metil-N-piridin-2-il-acetamida

A una suspensión de NaH (11,43 mg del 60% en aceite mineral, 0,286 mmol) en THF anhidro (2 mL) a 0°C se añadió 2-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-benciloxi]-N-piridin-2-il-acetamida (110 mg, 0,26 mmol) en THF (4 mL). Después de 30 minutos se añadió yodometano (41 mg, 0,286 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y después se echó sobre agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y concentró. La cromatografía en columna (EtOAc al 50%/hexanos) proporcionó el producto como un aceite amarillo (44 mg, rendimiento del 39%).



5

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8.42 (dd, 1H), 7.75-7.78 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.20 (dd, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.93-2.99 (m, 4H), 1.61-1.68 (m, 4H), 1.39-1.46 (m, 2H).

10

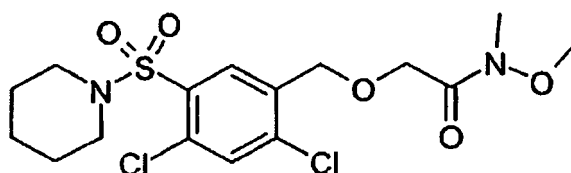
Síntesis general de (alquilaminosulfonyl)-benciloxi-N-metoxi-N-metilacetamidas

Ejemplo 49

15

A una suspensión fría de NaH (185 mg de una dispersión al 60% en aceite mineral, 4,62 mmol) en THF anhidro (10 mL) se añadió una solución de de (2,4-dicloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-fenil)-metanol (1,0 g, 3,08 mmol) en THF anhidro (10 mL). Después de 1 hora se añadió una solución de 2-cloro-N-metoxi-N-metilacetamida (635 mg, 4,62 mmol) en THF anhidro (10 mL). La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. Después de 2 horas la reacción se extinguió con NH_4Cl saturado y se echó en agua. Esto se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y concentró. La cromatografía en columna (EtOAc al 45%/hexanos) proporcionó 2-(2,4-dicloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-benciloxi)-N-metoxi-N-metilacetamida (1,31 g, 72%) como un sólido incoloro.

25



30

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8.15 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.14-3.20 (m, 4H), 3.14 (s, 3H), 1.46-1.55 (m, 6H).

35

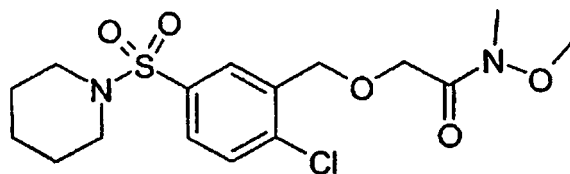
Se prepararon los siguientes compuestos (Ejemplos 50-56) de una manera similar.

Ejemplo 50

40

2-(2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-benciloxi)-N-metoxi-N-metilacetamida (88 mg, aceite incoloro, rendimiento del 65%)

45



50

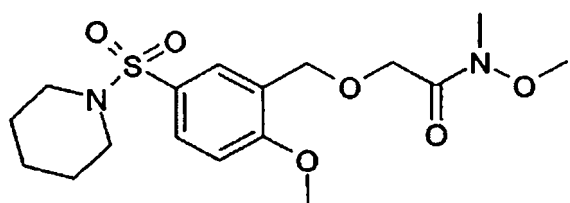
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7.94 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.47 (d, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.86 (t, 4H), 1.58-1.65 (m, 4H), 1.36-1.43 (m, 2H).

Ejemplo 51

55

N-metoxi-2-[2-metoxi-5-(piperidina-1-sulfonyl)-benciloxi)-N-metil-acetamida (279 mg, sólido blanco, rendimiento del 52%)

60



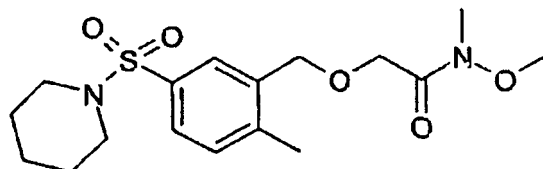
65

ES 2 300 798 T3

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7.72 (s, 1H), 7.58 (dd, 1H), 6.89 (d, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.86 (t, 4H), 1.50-1.58 (m, 4H), 1.27-1.35 (m, 2H).

Ejemplo 52

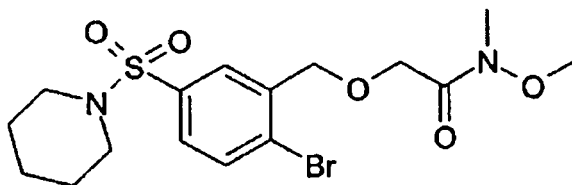
N-metoxi-2-[2-metoxi-5-(piperidina-1-sulfonyl)-benciloxi]-*N*-metil-acetamida (166 mg, aceite incoloro, rendimiento del 49%)



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7.73 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.93 (t, 4H), 2.41 (s, 3H), 1.57-1.64 (m, 4H), 1.33-1.41 (m, 2H).

Ejemplo 53

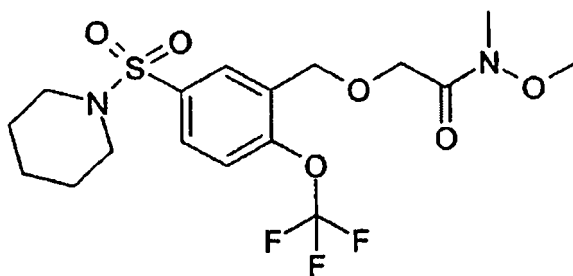
2-[2-bromo-5-(piperidina-1-sulfonyl)-benciloxi]-*N*-metoxi-*N*-metil-acetamida (200 mg, sólido blanco)



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7.96 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.54 (dd, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.01 (t, 4H), 2.41 (s, 3H), 1.63-1.70 (m, 4H), 1.41-1.48 (m, 2H).

Ejemplo 54

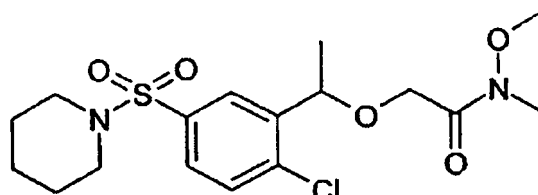
N-metoxi-*N*-metil-2-[5-(piperidina-1-sulfonyl)-2-trifluorometoxi-benciloxi]-acetamida (aceite incoloro)



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8.05 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.01 (t, 4H), 1.63-1.70 (m, 4H), 1.41-1.49 (m, 2H).

Ejemplo 55

2-(1-(2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-fenil)-etoxi)-*N*-metoxi-*N*-metil-acetamida

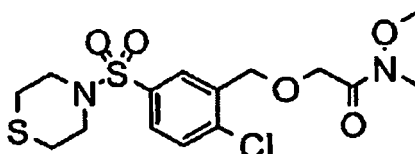


ES 2 300 798 T3

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.47 (m, 2H), 1.56 (d, 3H), 1.66 (m, 4H), 3.01 (t, 4H), 3.20 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 4.06 (d, 1H), 4.29 (d, 1H), 5.08 (q, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.97 (s, 1H).

Ejemplo 56

2-[2-cloro-5-(tiomorfolina-4-sulfonyl)-benciloxi]-N-metoxi-N-metilacetamida (370 mg, sólido blanco, rendimiento de 31%)



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7.98 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.35-3.38 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 2.71-2.74 (m, 4H).

Síntesis general de 2-(alquilaminosulfonyl)benciloxietanonas

Método A

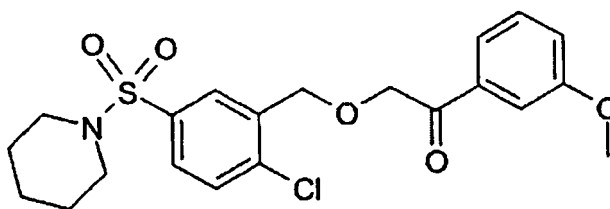
Usando soluciones de reactivo de Grignard disponibles comercialmente

A una solución fría de 2-(2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-benciloxi)-N-metoxi-N-metilacetamida (80 mg, 0,205 mmol) en THF anhidro (3 mL) se añadió bromuro de fenilmagnesio (205 μL de una solución 1,0 M en THF, 0,205 mmol). Después de 1 hora se añadió más bromuro de fenilmagnesio (50 μL de una solución 1,0 M en THF, 0,050 mmol). Después de una hora adicional la reacción se extinguió con NH₄Cl saturado y se echó en agua. Esto se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y concentró. La cromatografía en columna (EtOAc al 20%/hexanos) proporcionó 2-(2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-benciloxi)-1-feniletanona (28 mg, 34%) como un aceite incoloro. ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7.93-7.96 (m, 3H), 7.58-7.64 (m, 2H), 7.46-7.51 (m, 3H), 4.92 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 2.98 (t, 4H), 1.59-1.67 (m, 4H), 1.41-1.43 (m, 2H).

De una forma similar, se hicieron los compuestos siguientes (Ejemplos 57-70).

Ejemplo 57

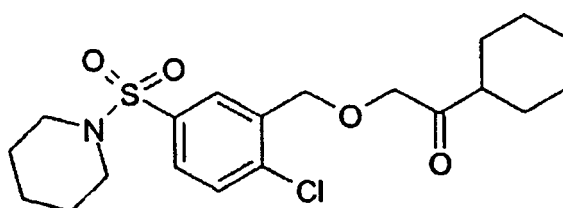
2-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)benciloxi]-1-(3-metoxifenil)-etanona (48 mg, aceite incoloro, rendimiento del 86%)



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7.96 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.47 (dd, 3H), 7.37 (t, 1H), 7.13 (dd, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.81 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.97 (t, 4H), 1.59-1.66 (m, 4H), 1.40-1.44 (m, 2H).

Ejemplo 58

2-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)benciloxi]-1-ciclohexil-etanona (29 mg, aceite incoloro, rendimiento del 55%)

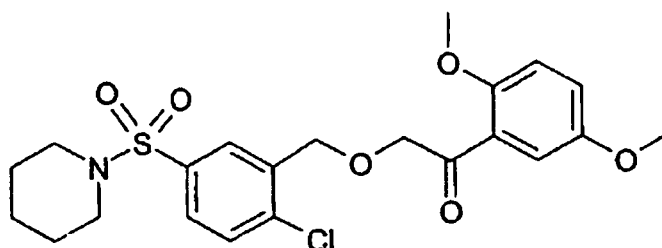


ES 2 300 798 T3

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7.91 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 2.99 (t, 4H), 2.47-2.56 (m, 1H), 1.80 (t, 4H), 1.60-1.68 (m, 4H), 1.18-1.44 (m, 7H).

5 Ejemplo 59

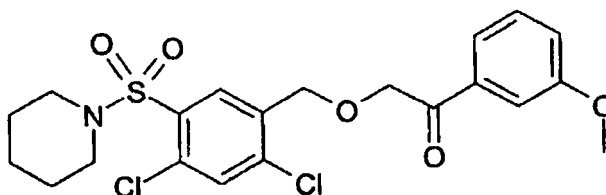
2-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)benciloxi]-1-(2,5-dimetoxifenil)-etanona (30 mg, aceite incoloro, rendimiento del 49%)



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7.99 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.08 (dd, 1H), 6.92 (d, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.99 (t, 4H), 1.63 (m, 4H), 1.42 (m, 2H).

Ejemplo 60

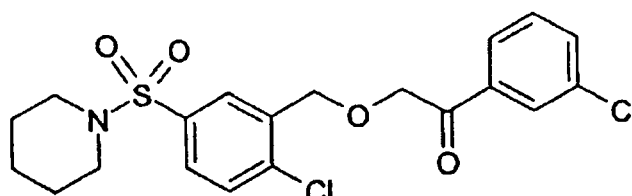
2-[2,4-dicloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)benciloxi]-1-(3-metoxifenil)-etanona (41,5 mg, sólido blanco, rendimiento del 57%)



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8.22 (s, 1H), 7.46-7.52 (m, 3H), 7.38 (t, 1H), 7.13 (dd, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.75 (d, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.25 (t, 4H), 1.53-1.61 (m, 6H).

Ejemplo 61

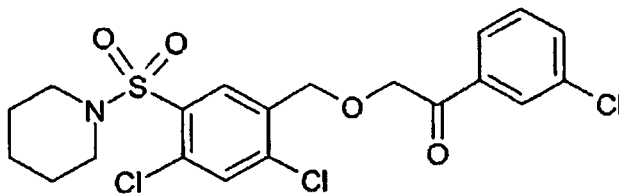
1-(3-clorofenil)-2-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)benciloxi]-etanona (20 mg, sólido blanco, rendimiento del 35%)



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7.93 (m, 2H), 7.83 (dd, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.55-7.40 (m, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.80 (s, 1H), 2.98 (t, 4H), 1.63 (m, 4H), 1.42 (m, 2H).

Ejemplo 62

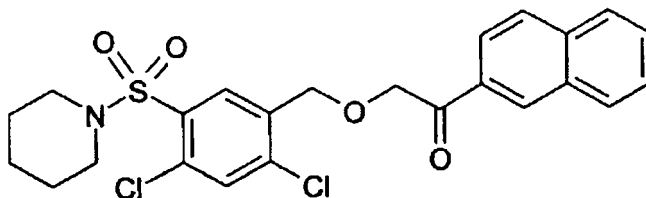
1-(3-clorofenil)-2-[2,4-dicloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-benciloxi]-etanona (53,2 mg, sólido blanco, rendimiento del 73%)



^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8.20 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.54 (dd, 2H), 7.43 (t, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.74 (s, 1H), 3.25 (t, 4H), 1.53-1.63 (m, 6H).

Ejemplo 63

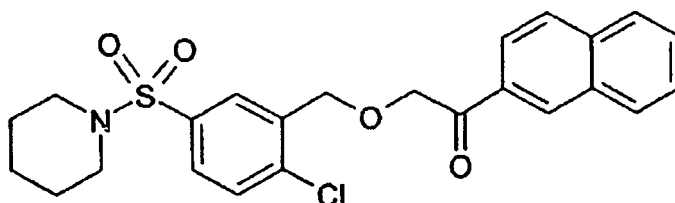
2-[2,4-dicloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-benciloxi]-1-naftalen-2-iletanona (47,6 mg, sólido blanco, rendimiento del 63%)



^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8.47 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.86-2.01 (m, 4H), 7.51-7.64 (m, 2H), 7.43 (t, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.80 (s, 1H), 3.24 (t, 4H), 1.51-1.59 (m, 6H).

Ejemplo 64

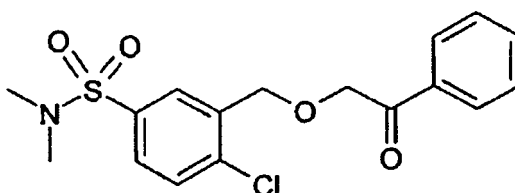
2-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-benciloxi]-1-naftalen-2-iletanona (29 mg, aceite incoloro, rendimiento del 49%)



^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8.48 (s, 1H), 8.02-7.87 (m, 5H), 7.64-7.48 (m, 4H), 5.05 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 2.96 (t, 4H), 1.60 (m, 4H), 1.40 (m, 2H).

Ejemplo 65

4-cloro-N,N-dimetil-5-(2-oxo-2-feniletoximetil)-bencenosulfonamida (43 mg, sólido blanco, rendimiento del 68%)

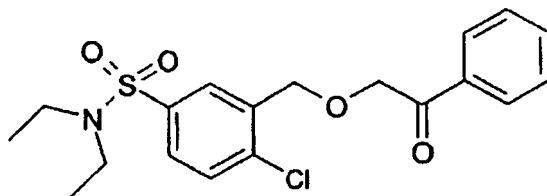


^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8.00 (s, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.57-7.66 (m, 2H), 7.45-7.52 (m, 3H), 4.92 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 2.71 (s, 6H).

ES 2 300 798 T3

Ejemplo 66

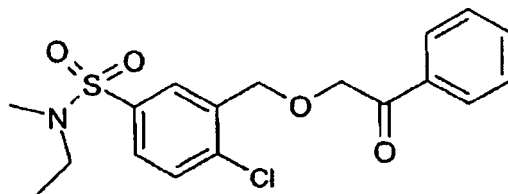
4-cloro-N,N-dietil-3-(2-oxo-2-feniletoximetil)-bencenosulfonamida (50 mg, aceite amarillo pálido, rendimiento del 80%)



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8.04 (s, 1H), 7.96 (dd, 2H), 7.70 (dd, 1H), 7.59-7.62 (m, 1H), 7.48 (t, 3H), 4.92 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.25 (q, 4H), 1.15 (t, 6H).

Ejemplo 67

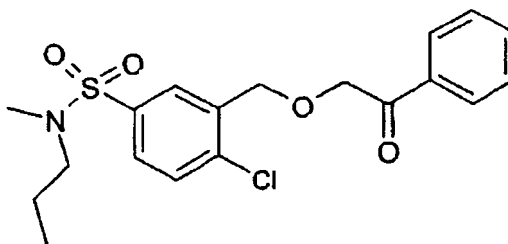
4-cloro-N-etil-N-metil-3-(2-oxo-2-feniletoximetil)-bencenosulfonamida (45 mg, aceite amarillo pálido, rendimiento del 71%)



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8.02 (s, 1H), 7.96 (dd, 2H), 7.59-7.66 (m, 2H), 7.47-7.52 (m, 3H), 4.94 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 3.12 (q, 2H), 2.76 (s, 3H), 1.15 (t, 6H).

Ejemplo 68

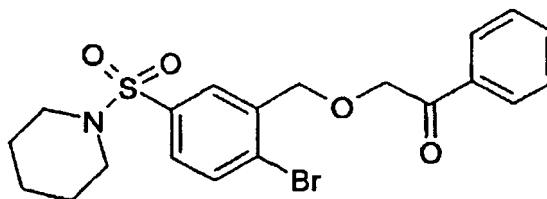
4-cloro-N-metil-3-(2-oxo-2-feniletoximetil)-N-propil-bencenosulfonamida (47 mg, aceite amarillo pálido, rendimiento del 75%)



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8.02 (s, 1H), 7.95 (dd, 2H), 7.59-7.66 (m, 2H), 7.47-7.52 (m, 3H), 4.94 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 2.99 (t, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.57 (q, 2H), 0.95 (t, 3H).

Ejemplo 69

2-[2-bromo-5-(piperidina-1-sulfonyl)-benciloxi]-1-fenil-etanona (206 mg, aceite, rendimiento del 99%)

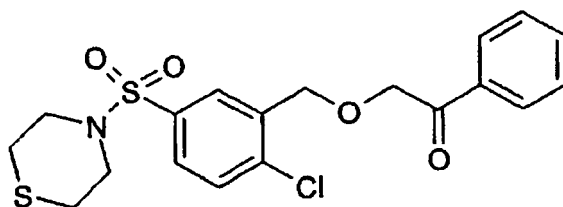


ES 2 300 798 T3

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7.94 (t, 3H), 7.69 (d, 1H), 7.45-7.60 (m, 4H), 4.94 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 2.97 (t, 4H), 1.55-1.66 (m, 4H), 1.36-1.44 (m, 2H).

Ejemplo 70

2-[2-cloro-5-(tiomorfolina-4-sulfonil)-benciloxi]-1-fenil-etanona (150 mg, aceite incoloro, rendimiento del 80%)

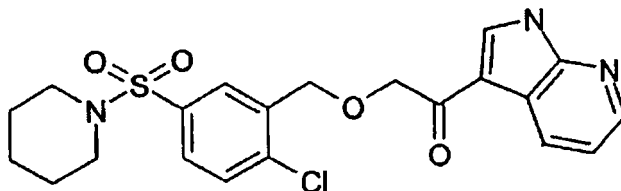


¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7.95-8.01 (m, 3H), 7.62-7.66 (m, 2H), 7.49-7.61 (m, 3H), 4.95 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.35-3.38 (m, 4H), 2.71-2.74 (m, 4H).

Ejemplo 71

Síntesis de 2-(2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi)-1-(1H-pirrolo(2,3-b)-piridin-3-il)-etanona

A una solución de 1H-pirrolo(2,3-b)-piridina (71 mg, 0,6 mmol) en THF (2 ml) se añadió una solución de t-BuMgBr en Et₂O (2 M, 0,33 ml, 0,66 mmol) a -50°C y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se enfrió a -50°C y se añadió una solución de cloruro de 2-(2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi)-acetilo (200 mg, 0,6 mmol), preparada a partir del correspondiente ácido acético, cloruro de oxilo, cantidad catalítica de DMF y CH₂Cl₂ en THF (2 ml) a esta temperatura y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A esta mezcla resultante se añadió H₂O (2 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (5 ml x 3). El extracto combinado se secó y el solvente se eliminó a presión reducida para dejar residuo que se purificó en columna de gel de sílice para proporcionar el producto (12 mg, 10%).



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.46 (m, 2H), 1.61 (m, 4H), 3.00 (t, 4H), 4.73 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 7.32-7.67 (m, 3H), 8.02 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.73 (d, 1H).

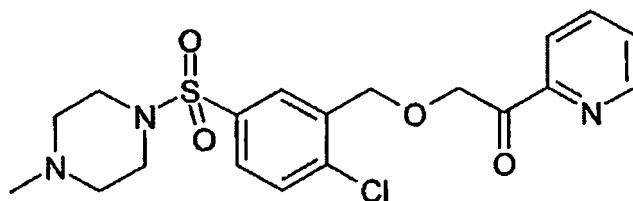
Método B

Usando intercambio litio/halógeno

Ejemplo 72

Síntesis de 2-[2-cloro-5-(4-metilpiperazina-1-sulfonil)-benciloxi]-1-piridin-2-il-etanona

A una solución de 2-bromopiridina (80 mg, 0,5 mmol) en Et₂O (2 ml) se añadió n-BuLi (1,6 M, 0,35 ml, 0,55 mmol) en hexano a -78°C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 hora. A esto se añadió una solución del éster terc-butílico del ácido 4-{4-cloro-3-[(metoximetilcarbamoil)metoximetil]-bencenosulfonil}-piperazina-1-carboxílico (200 mg, 0,4 mmol) en THF (1 ml) a -78°C y se mantuvo agitando a esta temperatura durante 2 horas. A esta mezcla resultante se añadió H₂O (1 ml) a temperatura ambiente y se extrajo con AcOEt (3 x 3 ml). El extracto combinado se secó y concentró a presión reducida para producir residuo. Este residuo se trató con CH₂Cl₂:TFA (1:1, 2 ml) a 0°C durante 30 minutos. La mezcla resultante se neutralizó con Na₂CO₃ acuosa saturada y se extrajo con AcOEt (5 x 5 ml). El estrato combinado se secó y el solvente se eliminó a presión reducida para producir residuo, que se purificó en columna de gel de sílice para dar el intermediario desprotegido 2-[2-cloro-5-(piperazina-1-sulfonil)-benciloxi]-N-metoxi-N-metilacetamida (92 mg). El intermediario se diluyó con ácido fórmico (0,6 ml) y se añadió H₂CO (acuoso 37%, 1,2 ml) y una solución de NaCNBH₃ en THF (1 M, 0,16 ml, 0,16 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 20 minutos. La mezcla resultante se neutralizó con Na₂CO₃ acuoso saturado y se extrajo con AcOEt (5 x 5 ml). El estrato combinado se secó y se concentró a presión reducida para dar residuo, que se purificó en columna de gel de sílice para dar el producto (11 mg, rendimiento total del 6,5%).

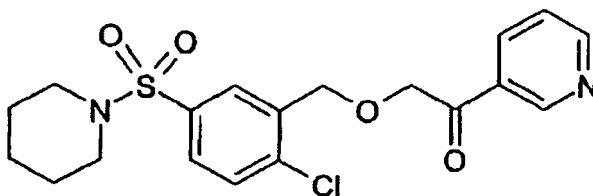


¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2.275 (s, 3H), 2.464 (t, J=5.0 Hz, 4H), 3.062 (t, J=5.0 Hz, 4H), 4.875 (s, 2H), 5.250 (s, 2H), 7.535 (m, 2H), 7.640 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.888 (m, 1H), 8.074 (m, 2H), 8.644 (s, 1H).

De una manera similar, se sintetizaron los siguientes compuestos (Ejemplos 73-101).

Ejemplo 73

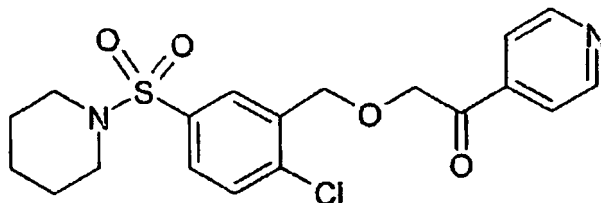
2-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-benciloxi]-1-piridin-3-il-etanona (42 mg, rendimiento del 42%)



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9.14 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.23 (dd, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.42-7.50 (m, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.80 (s, 1H), 2.97 (t, 4H), 1.59-1.66 (m, 6H), 1.41-1.45 (m, 4H).

Ejemplo 74

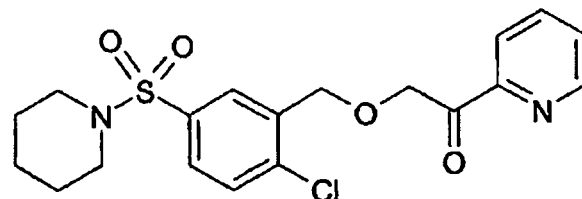
2-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-benciloxi]-1-piridin-4-il-etanona (33 mg, aceite incoloro, rendimiento del 33%)



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8.85 (d, 2H), 7.96 (d, 1H), 7.74 (dd, 2H), 7.66 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.87 (s, 2H), 3.03 (t, 4H), 1.63-1.70 (m, 6H), 1.41-1.49 (m, 4H).

Ejemplo 75

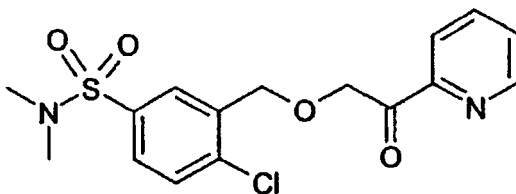
2-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-benciloxi]-1-piridin-2-il-etanona (16,8 mg, sólido amarillo pálido, rendimiento del 19%)



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8.32 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.03 (t, 1H), 7.89 (t, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.51-7.54 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.87 (s, 2H), 3.02 (t, 4H), 1.62-1.69 (m, 6H), 1.40-1.47 (m, 4H).

Ejemplo 76

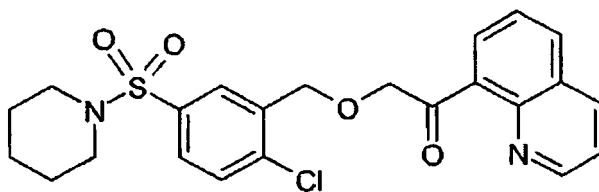
4-cloro-N,N-dimetil-3-(2-oxo-2-piridin-3-iletoximetil)-bencenosulfonamida (10 mg, aceite amarillo, rendimiento del 11%)



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9.19 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.30 (dd, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.48-7.56 (m, 2H), 4.92 (s, 2H), 4.87 (s, 2H), 2.74 (s, 6H).

Ejemplo 77

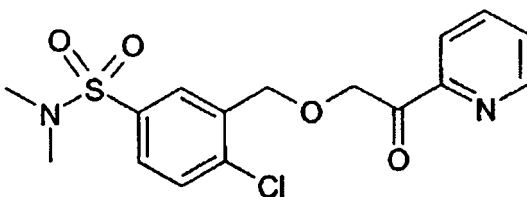
2-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi]-1-quinolin-8-il-etanona (51 mg, sólido amarillo pálido, rendimiento del 43%)



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8.96 (t, 1H), 8.20 (t, 2H), 7.97 (t, 2H), 7.60-7.67 (m, 2H), 7.48-7.51 (m, 2H), 5.37 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 2.98 (t, 4H), 1.58-1.66 (m, 4H), 1.36-1.44 (m, 6H).

Ejemplo 78

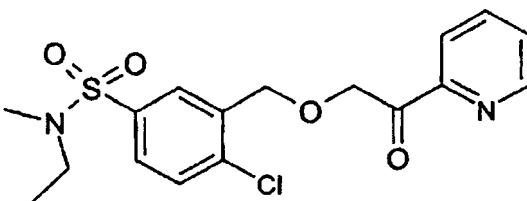
4-cloro-N,N-dimetil-3-(2-oxo-2-piridin-2-iletoximetil)-bencenosulfonamida (28 mg, sólido amarillo, rendimiento del 27%)



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8.65 (d, 1H), 8.09 (d, 2H), 7.89 (t, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.51-7.55 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.88 (s, 2H), 2.75 (s, 6H).

Ejemplo 79

4-cloro-N-etil-N-metil-3-(2-oxo-2-piridin-2-iletoximetil)-bencenosulfonamida (38 mg, sólido amarillo, rendimiento del 30%)

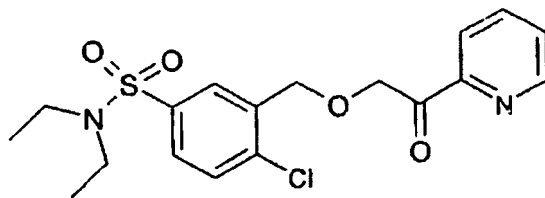


¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8.64 (d, 1H), 8.07 (d, 2H), 7.89 (t, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.49-7.55 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 3.13 (q, 2H), 2.77 (s, 6H), 1.18 (t, 3H).

ES 2 300 798 T3

Ejemplo 80

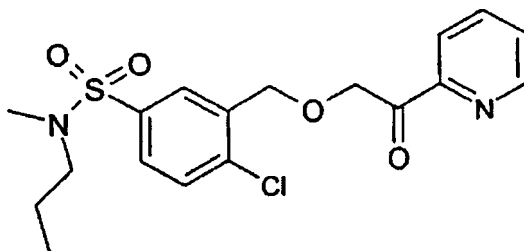
4-cloro-N,N-dietil-3-(2-oxo-2-piridin-2-iletoximetil)-bencenosulfonamida (46 mg, sólido blanco, rendimiento del 36%)



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8.64 (d, 1H), 8.08 (d, 2H), 7.89 (t, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.47-7.55 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 3.27 (q, 4H), 1.16 (t, 6H).

Ejemplo 81

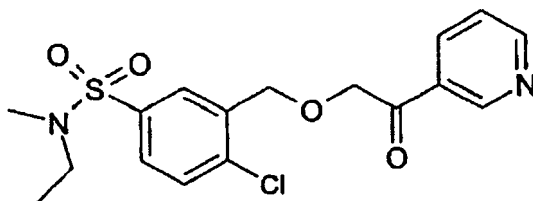
4-cloro-N-metil-3-(2-oxo-2-piridin-2-iletoximetil)-N-propil-bencenosulfonamida (57 mg, sólido blanco, rendimiento del 45%)



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8.64 (d, 1H), 8.07 (d, 2H), 7.85 (t, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.50-7.55 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 2.99 (t, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.63-1.51 (m, 2H), 0.93 (t, 3H).

Ejemplo 82

4-cloro-N-etil-N-metil-3-(2-oxo-2-piridin-3-iletoximetil)-bencenosulfonamida (44 mg, sólido amarillo, rendimiento del 35%)

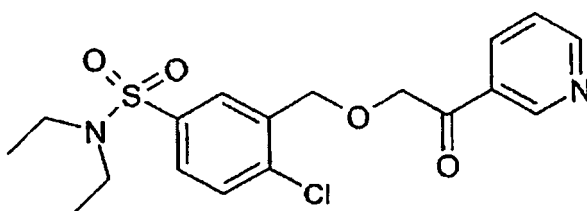


¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9.16 (d, 1H), 8.82 (dd, 1H), 8.26 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.46-7.50 (m, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.12 (q, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.15 (t, 3H).

Ejemplo 83

4-cloro-N,N-dietil-3-(2-oxo-2-piridin-3-iletoximetil)-bencenosulfonamida (38 mg, sólido amarillo, rendimiento del 30%)

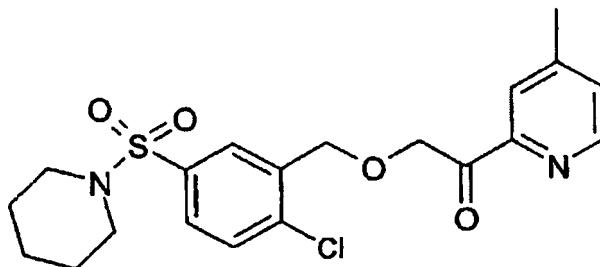
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9.17 (d, 1H), 8.83 (dd, 1H), 8.27 (dd, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.45-7.47 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.24 (q, 4H), 1.15 (t, 6H).



ES 2 300 798 T3

Ejemplo 84

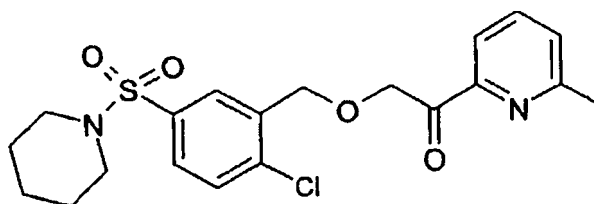
2-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi]-1-(4-metil-piridin-2-il)-etanona (41 mg, aceite amarillo, rendimiento del 32%)



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8.49 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 3.01 (t, 4H), 2.45 (s, 3H), 1.60-1.68 (m, 4H), 1.39-1.46 (m, 2H).

Ejemplo 85

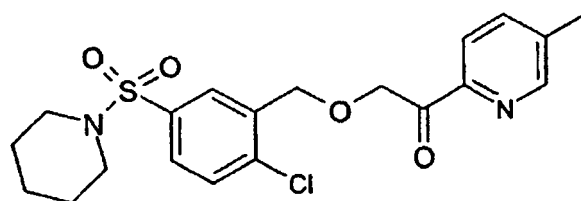
2-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi]-1-(6-metil-piridin-2-il)-etanona (41 mg, aceite amarillo, rendimiento del 32%)



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8.03 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.87 (s, 2H), 3.01 (t, 4H), 2.59 (s, 3H), 1.61-1.68 (m, 4H), 1.39-1.46 (m, 2H).

Ejemplo 86

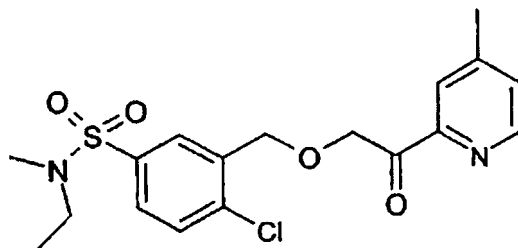
2-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi]-1-(5-metil-piridin-2-il)-etanona (43 mg, aceite incoloro, rendimiento del 33%)



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8.45 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.65 (t, 2H), 7.52 (d, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.87 (s, 2H), 3.01 (t, 4H), 2.43 (s, 3H), 1.61-1.68 (m, 4H), 1.39-1.46 (m, 2H).

Ejemplo 87

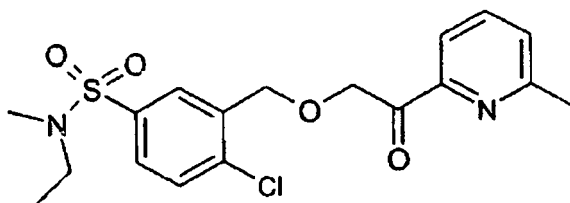
4-cloro-N-etil-N-metil-3-[2-(4-metil-piridin-2-il)-2-oxo-etoximetil]-bencenosulfonamida (49 mg, aceite, rendimiento del 37%)



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8.48 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.13 (q, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.46 (s, 2H), 1.15 (t, 3H).

Ejemplo 88

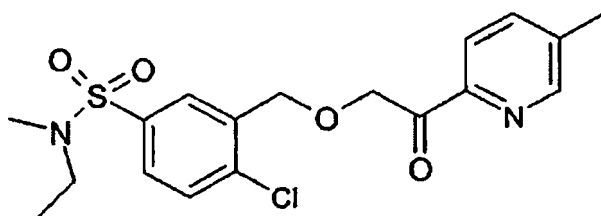
4-cloro-N-etil-N-metil-3-[2-(6-metil-piridin-2-il)-2-oxo-etoximetil]-bencenosulfonamida (42,5 mg, aceite amarillo pálido, rendimiento del 32%)



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8.07 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.66-7.86 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 3.14 (q, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.15 (t, 3H).

Ejemplo 89

4-cloro-N-etil-N-metil-3-[2-(5-metil-piridin-2-il)-2-oxo-etoximetil]-bencenosulfonamida (58 mg, sólido amarillo, rendimiento del 44%)

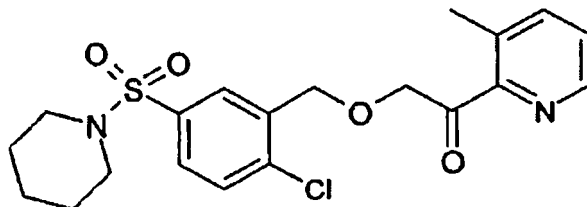


$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8.44 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.66 (dd, 2H), 7.49 (d, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.12 (q, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.15 (t, 3H).

ES 2 300 798 T3

Ejemplo 90

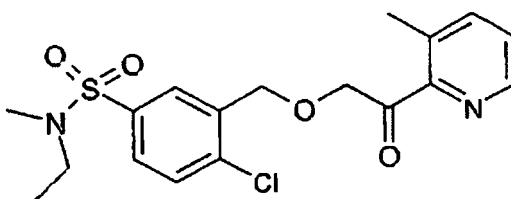
2-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi]-1-(3-metil-piridin-2-il)-etanona (34 mg, sólido blanco, rendimiento del 26%)



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8.47 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.87 (s, 2H), 3.02 (t, 4H), 2.66 (s, 3H), 1.59-1.69 (m, 4H), 1.39-1.47 (m, 2H).

Ejemplo 91

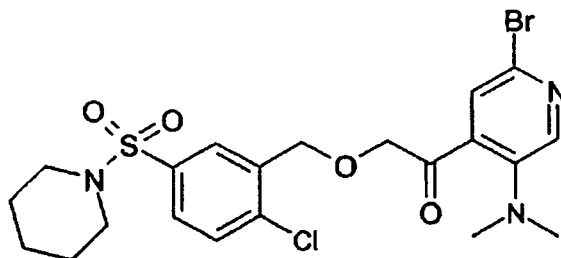
4-cloro-N-etil-N-metil-3-[2-(3-metil-piridin-2-il)-2-oxo-etoximetil]-bencenosulfonamida (41 mg, aceite incoloro, rendimiento del 31%)



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8.47 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.65-7.69 (m, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.39 (dd, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 3.14 (q, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.16 (t, 3H).

Ejemplo 92

1-(2-bromo-5-dimetilamino-piridin-4-il)-2-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi]-etanona (aceite amarillo)

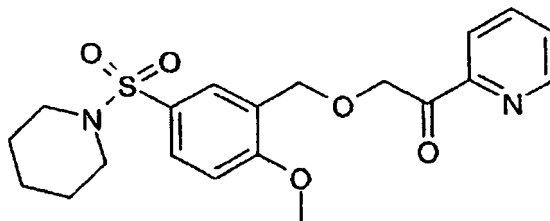


¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8.16 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 2.98 (t, 4H), 2.86 (s, 3H), 1.63-1.70 (m, 4H), 1.41-1.48 (m, 2H).

ES 2 300 798 T3

Ejemplo 93

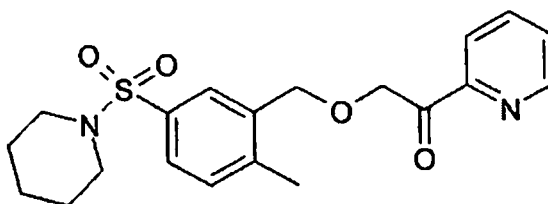
2-[2-metoxi-5-(piperidina-1-sulfonyl)-benciloxi]-1-piridin-2-il-etanona (39 mg, sólido amarillo pálido, rendimiento del 50%)



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8.62 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.87 (t, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 6.96 (d, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 1.59-1.73 (m, 4H), 1.27-1.43 (m, 2H).

Ejemplo 94

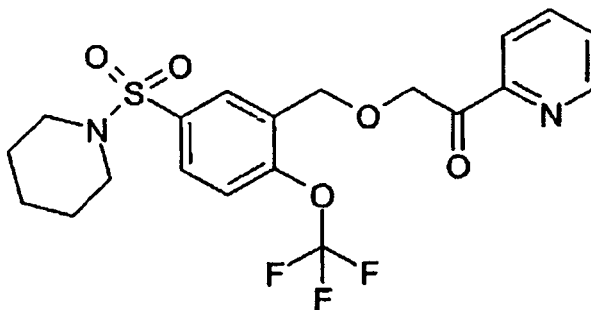
2-[2-metil-5-(piperidina-1-sulfonyl)-benciloxi]-1-piridin-2-il-etanona (5,0 mg, sólido amarillo pálido, rendimiento del 5%)



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8.64 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.89 (t, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.57-1.68 (m, 4H), 1.25-1.30 (m, 2H).

Ejemplo 95

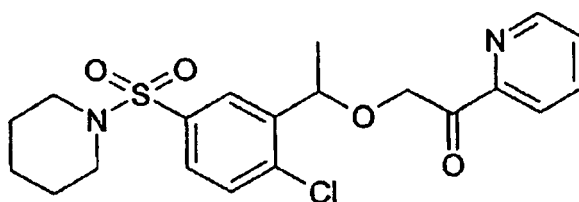
2,5-(piperidina-1-sulfonyl)-2-trifluorometoxi-benciloxi]-1-piridin-2-il-etanona (17,5 mg, sólido amarillo pálido, rendimiento del 17%)



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8.65 (d, 1H), 8.09 (d, 2H), 7.89 (t, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 3.05 (t, 3H), 1.63-1.71 (m, 4H), 1.41-1.49 (m, 2H).

Ejemplo 96

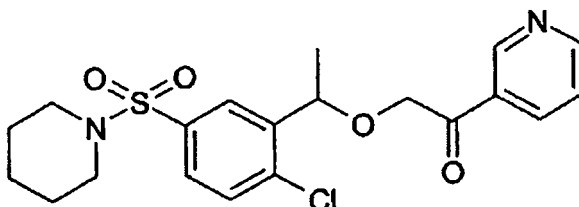
2-(1-(2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-fenil)-etoxi)-1-piridin-2-il-etanona (70 mg, rendimiento del 69%)



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.40 (m, 2H), 1.52-1.64 (m, 7H), 2.98 (t, 4H), 4.93-5.15 (m, 3H), 7.49-7.64 (m, 3H), 7.87 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.56 (m, 1H).

Ejemplo 97

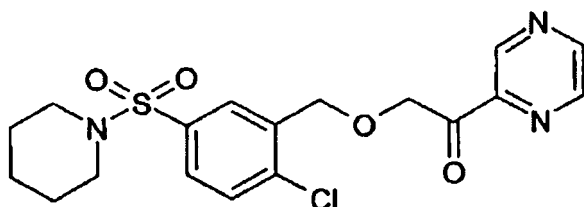
2-(1-(2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-fenil)-etoxi)-1-piridina-3-il-etanona (52 mg, rendimiento del 51%)



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.44 (m, 2H), 1.51-1.63 (m, 7H), 3.00 (t, 4H), 4.60 (d, 1H), 4.71 (d, 1H), 5.09 (q, 1H), 7.46-7.66 (m, 3H), 7.96 (s, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.82 (d, 1H), 9.12 (s, 1H).

Ejemplo 98

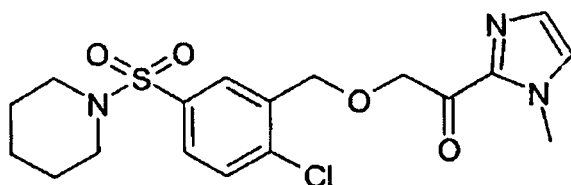
2-(2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-benciloxi)-1-pirazina-2-il-etanona (22 mg, rendimiento del 19%)



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.46 (m, 2H), 1.66 (m, 4H), 3.03 (t, 4H), 4.88 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 7.52-7.67 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.83 (d, 1H), 9.27 (s, 1H).

Ejemplo 99

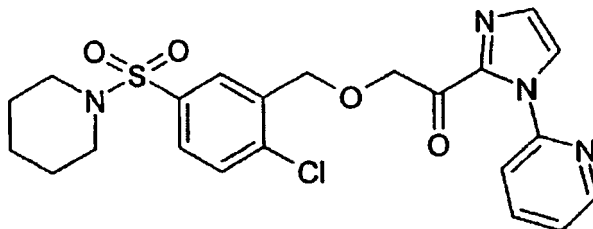
2-(2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-benciloxi)-1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-etanona (95 mg, 77%)



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.44 (m, 2H), 1.66 (m, 4H), 3.02 (t, 4H), 4.06 (s, 3H), 4.85 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.50-7.66 (m, 2H), 8.02 (s, 1H).

Ejemplo 100

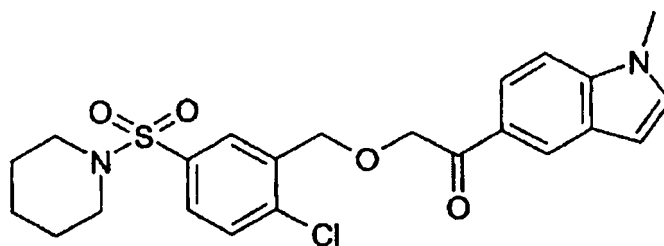
Se preparó 2-(2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-benciloxi)-1-(1-piridin-2-il-1H-imidazol-2-il)-etanona (75 mg, rendimiento del 59%) a partir de 2-imidazol-1-il-piridina en lugar de su bromuro en un procedimiento similar



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.43 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 2.98 (t, 4H), 4.80 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.44-7.61 (m, 5H), 7.90 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.58 (d, 1H).

Ejemplo 101

2-(2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-benciloxi)-1-(1-metil-1H-indol-5-il)-etanona (35 mg, rendimiento del 33%)

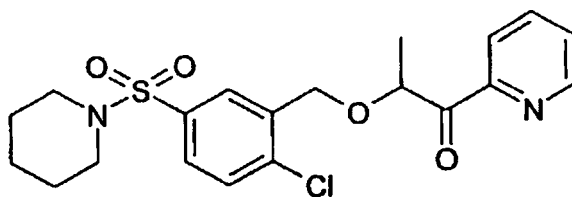


¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.44 (m, 2H), 1.66 (m, 4H), 3.00 (t, 4H), 3.86 (s, 3H), 4.87 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 6.63 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.31 (s, 1H).

Ejemplo 102

Síntesis de 2-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-benciloxi]-1-piridin-2-il-propan-1-ona

Una mezcla del éster terc-butilico del ácido 2-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-benciloxi]-propiónico (171 mg, 0,4 mmol) y HCO₂H (1.5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El HCO₂H se eliminó a presión reducida para dar el ácido, que se trató con cloruro de oxalilo (2 M, 0,4 ml, 0,8 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) en presencia de cantidades catalíticas de DMF a temperatura ambiente durante 2 horas para producir el correspondiente cloruro de acetilo. El cloruro de acetilo se diluyó con CH₂Cl₂ (5 ml) y se enfrió a 0°C. A esto se añadieron ClH₂N(OMe) Me (48 mg, 0,5 mmol) y Et₃N (155 μl, 1,3 mmol) a esta temperatura y se mantuvo agitando durante 1 hora. A esta mezcla resultante se añadió H₂O (1 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (5 ml x 3). El extracto combinado se secó y el solvente se eliminó a presión reducida para dar la amida que se trató con 2-litio-piridina en un procedimiento similar al mencionado anteriormente para producir el producto final (106 mg, 61%).



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.46 (m, 2H), 1.53-1.64 (m, 7H), 3.01 (t, 4H), 4.51 (d, 1H), 4.85 (d, 1H), 5.59 (q, 1H), 7.47-7.64 (m, 3H), 7.89 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.69 (m, 1H).

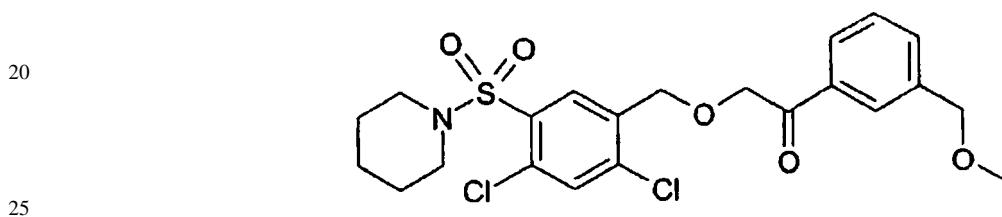
Método C

Formación de un reactivo de Grignard usando metal magnesio

- 5 A una solución de virutas de magnesio (8,0 eq.) en THF se añadió 1,2-dibromometano (2 gotas). Se añadió gota a gota 1-bromo-3-metoximetilbenceno (1,0 eq.) disuelto en THF y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió gota a gota la solución de Grignard a la alquilaminosulfonilbenciloxi-N-metoxi-N-metilacetamida disuelta en THF a 0°C. Después de agitar durante 30 minutos adicionales la reacción se extinguió con agua y se diluyó con acetato de etilo y se separó. El solvente orgánico se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente orgánico se eliminó a vacío y el producto final se purificó mediante elución a través de un tubo de extracción de fase sólida (10 g) con acetato de etilo al 30%/hexanos.

Ejemplo 103

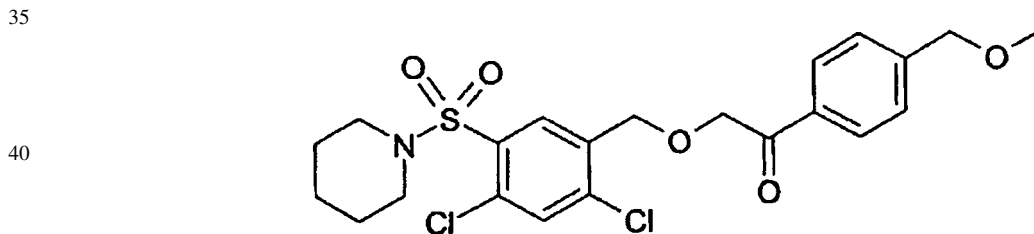
- 15 2-[2,4-dicloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-benciloxi]-1-(3-metoximetilfenil)-etanona (59 mg, sólido naranja pálido, rendimiento del 87%)



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8.22 (s, 1H), 7.87 (t, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.44-7.52 (m, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.25 (t, 4H), 1.52-1.61 (m, 6H).

Ejemplo 104

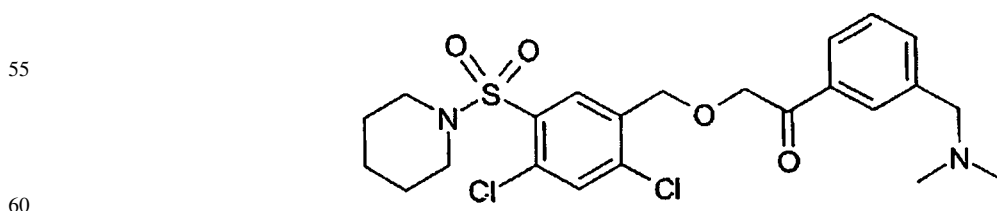
- 30 2-[2,4-dicloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-benciloxi]-1-(4-metoximetilfenil)-etanona (50 mg, aceite incoloro, rendimiento del 72%)



- 45 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8.24 (s, 1H), 7.94 (dd, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.46 (d, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.27 (t, 4H), 1.52-1.63 (m, 6H).

Ejemplo 105

- 50 2-[2,4-dicloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-benciloxi]-1-(3-dimetilaminometilfenil)-etanona (65 mg, aceite amarillo, rendimiento del 93%)

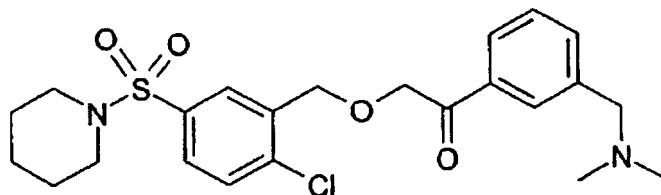


¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8.25 (s, 1H), 7.83-7.88 (m, 2H), 7.57 (t, 2H), 7.45 (t, 1H), 7.43 (t, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.27 (t, 4H), 2.26 (6H), 1.55-1.63 (m, 6H).

65

Ejemplo 106

2-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-benciloxi]-1-(3-dimetilaminometilfenil)-etanona (80 mg, aceite amarillo, rendimiento del 84%)

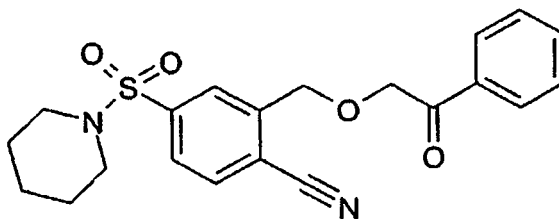


¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7.96 (s, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.63-7.40 (m, 4H), 4.93 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.98 (t, 4H), 2.23 (6H), 1.63 (m, 4H), 1.42 (m, 2H).

Ejemplo 107

Síntesis de 2-(2-oxo-2-fenil-etoximetil)-4-(piperidina-1-sulfonyl)-benzonitrilo

A una mezcla de 2-[2-bromo-5-(piperidina-1-sulfonyl)-benciloxi]-1-fenil-etanona (0,215 g, 0,475 mmol) en N-metilpirrolidona (3,0 mL), se añadió cianuro de zinc (0,039 g, 0,333 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,055 g, 0,0475 mmol). La botella de reacción se selló y se agitó durante la noche a 80°C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con AcOEt (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el solvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó en gel de sílice para dar 2-(2-oxo-2-fenil-etoximetil)-4-(piperidina-1-sulfonyl)-benzonitrilo como un sólido amarillo pálido (59 mg, 31%).

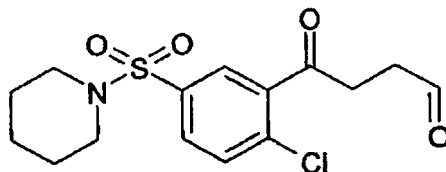


¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8.10 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.81 (t, 2H), 7.63 (t, 1H), 7.51 (t, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 3.04 (t, 4H), 1.62-1.70 (m, 4H), 1.42-1.47 (m, 2H).

Ejemplo 108

Síntesis de 4-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-fenil]-4-oxobutiraldehído

A una mezcla de ácido 2-cloro-5-clorosulfonyl-benzoico (6,66 g, 21,9 mmol) y CH₂Cl₂ (18 ml) se añadieron unas pocas gotas de DMF y una solución de Cl₂C₂O₂ en CH₂Cl₂ (2 M, 40 ml, 80 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente y el exceso de Cl₂C₂O₂ se eliminaron a vacío. A este cloruro de carbonilo se añadió THF seco (30 ml) y se enfrió a -78°C seguido mediante adición de una solución de Grignard, generada a partir de BrCH₂CH₂CH(OMe)₂ (3,4 ml, 25 mmol), Mg (1,5 g, 60 mmol) y THF (40 ml), temperatura ambiente, 2 horas, durante 30 minutos. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente con agitación durante la noche. A esta mezcla resultante se le añadió HCl acuoso (10%, 13 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 80 ml) y el extracto combinado se secó sobre Na₂SO₄, se filtró. La solución se concentró a presión reducida para producir un residuo que se purificó en columna de gel de sílice para dar el producto puro 4-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-fenil]-4-oxobutiraldehído (6,2 g, 91%).



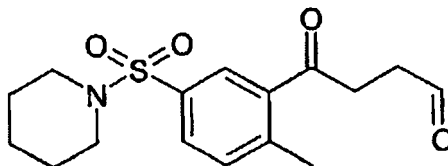
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.46 (m, 2H), 1.64 (m, 4H), 2.95-3.03 (m, 6H), 3.26 (t, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.928 (s, 1H), 9.87 (s, 1H).

ES 2 300 798 T3

El siguiente compuesto se preparó de una manera similar.

Ejemplo 109

5 4-[2-metil-5-(piperidina-1-sulfonyl)-fenil]-4-oxobutiraldehído (330 mg, 50%)

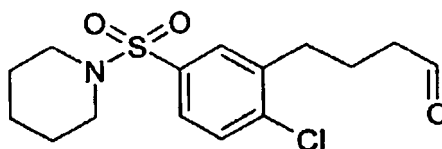


15 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.46 (m, 2H), 1.66 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.97-3.03 (m, 6H), 3.25 (t, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 9.91 (s, 1H).

Ejemplo 110

20 Síntesis de 4-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-fenil]-4-butiraldehído

A una solución de NaBH₄ (114 mg, 3 mmol) en H₂O (2 ml) se añadió lentamente una solución de 4-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-fenil]-4-oxobutiraldehído (171 mg, 0,5 mmol) en THF (3 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 minutos y se neutralizó con HCl acuoso diluido (1 N) seguido por extracción con CH₂Cl₂ (5 ml x 3). El extracto combinado se secó y el solvente se eliminó a presión reducida para dejar el correspondiente diol como un sólido blanco. Al diol se añadió CH₂ClCH₂Cl (1,5 ml), Ph₂SiHCl (360 μl, 1,68 mmol) y InCl₃ (18 mg, 0,08 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C durante 3 horas. La mezcla resultante se trató con HF acuoso diluido (1 N, 1 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos y se extrajo con CH₂Cl₂ (5 ml x 3). Después de manipulaciones normales, la purificación en columna de gel de sílice produjo una mezcla que contenía el monoalcohol primario insaturado que se hidrogenó con H₂ (1 atm) en presencia de Pd/C (10%, 15 mg) en EtOH (2 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas para proporcionar el monoalcohol primario saturado puro. El alcohol se oxidó con PCC (250 mg, 1 mmol) y CH₂Cl₂ (5 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. La purificación en gel de sílice dio el producto final (54 mg, 33%) tras manipulaciones normales.



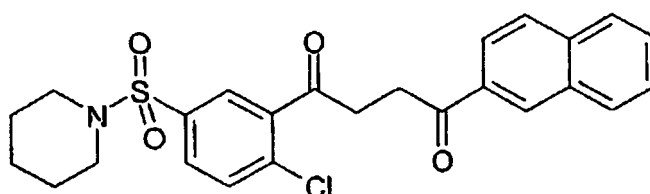
45 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.45 (m, 2H), 1.67 (m, 4H), 2.00 (m, 2H), 2.55 (t, 2H), 2.85 (t, 2H), 3.00 (t, 4H), 7.50-7.66 (m, 3H), 9.83 (s, 1H).

Síntesis general de 1-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-fenil]-arilbutano-1,4-dionas

A una solución de bromuro (o yoduro) de arilo en THF (1,15 eq.) se añadió n-BuLi (1,6 M, 1,15 eq.) en hexano a -78°C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 hora. A esto se añadió una solución de 4-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-fenil]-4-oxo-butiraldehído (1 eq.) en THF a -78°C y se mantuvo agitando a esta temperatura durante 2 horas. A esta mezcla resultante se añadió H₂O (1 ml) a temperatura ambiente y se extrajo con AcOEt (3 x 3 ml). El extracto combinado se secó y concentró para dar un residuo. El residuo se trató con PCC (3 eq.) y CH₂Cl₂ a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución resultante se tomó y concentró para dar un residuo, que se purificó en columna de gel de sílice para dar los productos.

Ejemplo 111

1-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-fenil]-4-naftalen-2-ilbutano-1,4-diona (50 mg, rendimiento del 36%)

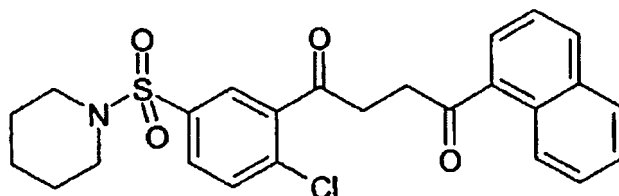


ES 2 300 798 T3

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.455 (m, 2H), 1.672 (m, 4H), 3.044 (t, J=5.3 Hz, 4H), 3.430 (t, J=6.2 Hz, 2H), 3.655 (t, J=6.2 Hz, 2H), 7.596-8.045 (m, 9H), 8.559 (s, 1H).

Ejemplo 112

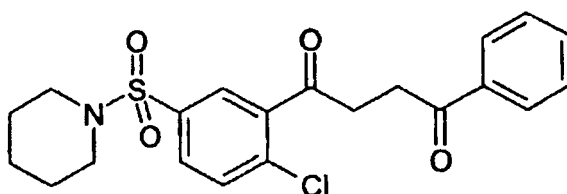
1-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-fenil]-4-naftalen-1-ilbutano-1,4-diona (59 mg, rendimiento del 36%)



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.437 (m, 2H), 1.639 (m, 4H), 3.045 (t, J=5.4 Hz, 4H), 3.440 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.586 (t, J=5.7 Hz, 2H), 7.515-7.627 (m, 4H), 7.788 (dd, J=2.1 Hz, J=8.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.010-8.073 (m, 3H), 8.603 (d, J=9.0 Hz, 1H).

Ejemplo 113

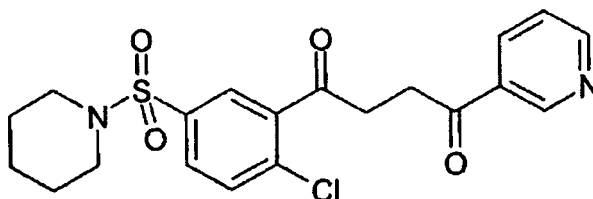
1-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-fenil]-4-fenilbutano-1,4-diona (78 mg, rendimiento del 30%)



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.467 (m, 2H), 1.664 (m, 4H), 3.033 (t, J=5.4 Hz, 4H), 3.369 (t, J=5.8 Hz, 2H), 3.511 (t, J=5.8 Hz, 2H), 7.464-7.610 (m, 4H), 7.772 (dd, J=2.1 Hz, J=8.4 Hz, 1H), 8.015 (m, 3H).

Ejemplo 114

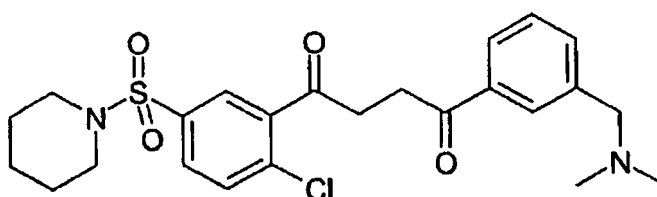
1-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-fenil]-4-piridin-3-ilbutano-1,4-diona (100 mg, rendimiento del 28%)



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.465 (m, 2H), 1.658 (m, 4H), 3.027 (t, J=5.4 Hz, 4H), 3.368-3.522 (m, 4H), 7.455 (m, 1H), 7.602 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.775 (dd, J=2.1 Hz, J=8.4 Hz, 1H), 8.015 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.276 (m, 1H), 8.813 (t, J=2.4 Hz, 1H), 9.238 (d, J=1.8 Hz, 1H).

Ejemplo 115

1-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-fenil]-4-(3-dimetilaminometilfenil)-butano-1,4-diona (38 mg, rendimiento del 18%)

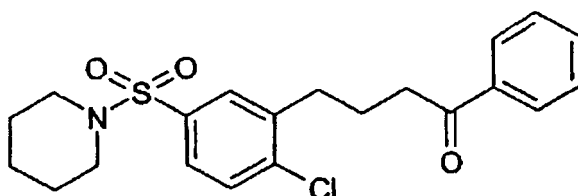


ES 2 300 798 T3

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.462 (m, 2H), 1.643 (m, 4H), 2.251 (s, 6H), 3.028 (t, J=5.3 Hz, 4H), 3.335-3.535 (m, 6H), 7.436 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.539-7.605 (m, 2H), 7.765 (dd, J=2.4 Hz, J=8.6 Hz, 1H), 7.897 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.934 (s, 1H), 8.009 (d, J=2.4 Hz, 1H).

Ejemplo 116

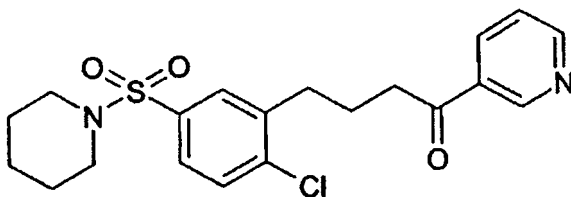
4-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-fenil]-1-fenil-butan-1-ona (26 mg, rendimiento del 70%)



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.45 (m, 2H), 1.67 (m, 4H), 2.13 (m, 2H), 2.90-3.28 (m, 8H), 7.28-7.66 (m, 6H), 7.96 (d, 2H).

Ejemplo 117

4-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-fenil]-1-piridina-3-il-butan-1-ona (7,4 mg, rendimiento del 11%)

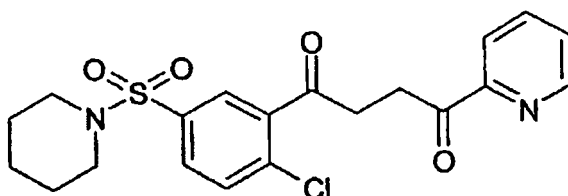


¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.46 (m, 2H), 1.68 (m, 4H), 2.153 (m, 2H), 2.91-3.13 (m, 8H), 7.47-7.71 (m, 4H), 8.24 (d, 1H), 8.83 (ancho, 1H), 9.09 (ancho, 1H).

Los siguientes compuestos (Ejemplos 118-120) se prepararon de una manera similar a la establecida anteriormente con la excepción de que el paso final de oxidación se usaron KMnO₄ (1 eq.), acetona (3 ml) y H₂O (1 ml) a 0°C para la oxidación.

Ejemplo 118

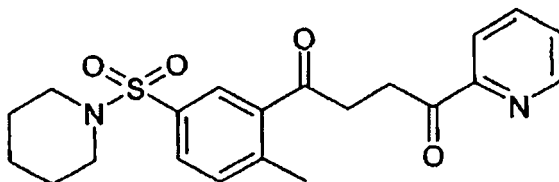
1-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-fenil]-4-piridin-2-ilbutano-1,4-diona (50 mg, rendimiento del 12%)



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.48 (m, 2H), 1.66 (m, 4H), 3.04 (t, 4H), 3.39 (t, 2H), 3.74 (t, 2H), 7.56-8.65 (m, 6H), 8.74 (d, 1H).

Ejemplo 119

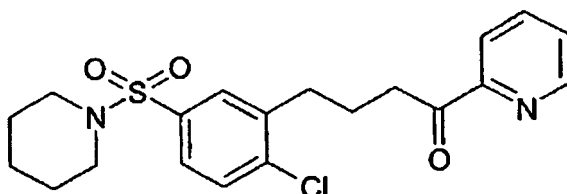
1-[2-metil-5-(piperidina-1-sulfonyl)-fenil]-4-piridin-2-ilbutano-1,4-diona (25 mg, rendimiento del 18%)



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (m, 2H), 1.67 (m, 4H), 2.56 (s, 3H), 3.02 (t, 4H), 3.37 (t, 2H), 3.72 (t, 2H), 7.42-7.53 (m, 2H), 7.73-7.89 (m, 2H), 8.04 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.74 (d, 1H).

Ejemplo 120

4-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-fenil]-1-piridina-2-il-butan-1-ona (19 mg, rendimiento del 28%)

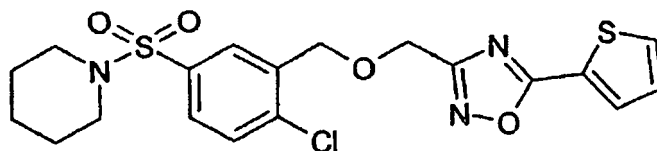


$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 2.91-3.00 (m, 6H), 3.35 (t, 2H), 7.49-7.53 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.71 (d, 1H).

Ejemplo 121

Síntesis de 1-(4-cloro-3-(5-tiofeno-2-il-(1,2,4)oxadiazol-3-il-metoximetil)-bencenosulfonyl)-piperidina

A una solución de (2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-fenil)-metanol (54 mg, 0,18 mmol) en THF (1,5 ml) se añadió NaH (al 60% en aceite, 20 mg, 0,5 mmol) a 0°C y se mantuvo agitando a esta temperatura durante 40 minutos. A esta mezcla de reacción se añadió una solución de 3-clorometil-5-tiofeno-2-il-(1,2,4)oxadiazol (30 mg, 0,15 mmol) en THF (1 ml) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 150 minutos. A esta mezcla resultante se añadió H_2O (1 ml) a 0°C y se extrajo con CH_2Cl_2 (5 ml x 3). El extracto combinado se secó y el solvente se eliminó con evaporador rotatorio para dar un residuo, que se purificó en columna de gel de sílice para producir el producto puro (65 mg, 96%).

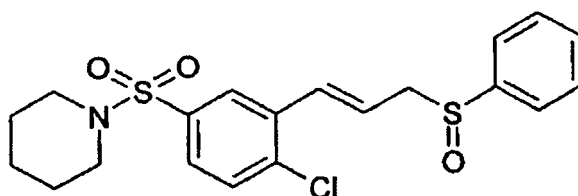


$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 3.01 (t, 4H), 4.85 (s, 4H), 7.50 (m, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.30 (d, 1H).

Ejemplo 122

Síntesis de (3-(3-bencenosulfinil-propenil)-4-cloro-bencenosulfonyl)-piperidina

A una solución de 2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-benzaldehído (86 mg, 0,3 mmol) en THF (2 ml) se añadió bromuro de vinilmagnesio (1 M, 0,4 ml, 0,4 mmol) en THF a -60°C y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 hora. A esta mezcla resultante se añadió NH₄Cl acuoso saturado (1 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (5 ml x 3). El extracto combinado se secó y el solvente se eliminó con el evaporador rotatorio para dejar residuo. A este se añadió Cl₂SO (118 mg, 1 mmol) y Et₂O (3 ml) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de manipulaciones estándar, la purificación en columna de gel de sílice produjo una mezcla que contenía regioisómeros. Los isómeros se calentaron a 110°C durante la noche en DMF (1,5 ml) y se enfriaron a temperatura ambiente. A esto se añadió KI (50 mg, 0,3 mmol), HSPH (40 mg, 0,36 mmol) y K₂CO₃ (50 mg, 0,36 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Las manipulaciones estándar y purificación en columna de gel de sílice dieron el sulfuro intermediario, que se oxidó con ácido 3-cloroperoxibenzoico (52 mg, 0,3 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) a temperatura ambiente durante la noche. El CH₂Cl₂ se eliminó y el residuo se purificó en columna de gel de sílice para proporcionar el producto final (79 mg, 47%).

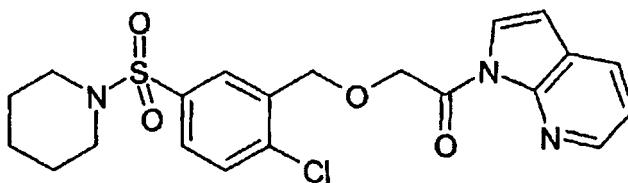


¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.46 (m, 2H), 1.68 (m, 4H), 3.01 (t, 4H), 3.70-3.84 (m, 2H), 6.10 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.28-7.72 (m, 7H), 8.09 (s, 1H).

Ejemplo 123

Síntesis de 2-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)benciloxi]-1-pirrol[2,3-b]piridin-1-iletanona

Se calentó una mezcla de (125 mg, 0,36 mmol), solución de cloruro de oxalilo en CH₂Cl₂ (2 M, 0,8 ml, 1,6 mmol) y CH₂Cl₂ (2,5 ml) a 50°C durante 2 horas. El exceso de cloruro de oxalilo y solvente se eliminaron a vacío para producir un cloruro de ácido sólido, que se diluyó con THF seco (2,5 ml) y se enfrió a -50°C. A esta solución se le añadió una mezcla, generada a partir de 1H-pirrol[2,3-b]piridina (85 mg, 0,72 mmol), (hexametildisilil) amida de sodio (1 M, 0,6 ml, 0,6 mmol), THF (2 ml) a 0°C durante 30 minutos, a -50°C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. A esta mezcla resultante se añadió H₂O (1 ml) y se extrajo con AcOEt (3 x 5 ml). El extracto combinado se secó y el solvente se eliminó a vacío para dar un residuo, que se purificó en columna de gel de sílice para producir el producto puro (50,7 mg, 31%).



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.431 (m, 2H), 1.656 (m, 4H), 3.027 (t, J=5.6 Hz, 4H), 4.971 (s, 2H), 5.447 (s, 2H), 6.688 (d, J=4.2 Hz, 1H), 7.258 (m, 1H), 7.535 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.663 (dd, J=2.1 Hz, J=8.1 Hz, 1H), 7.920 (dd, J=2.1 Hz, J=8.1 Hz, 1H), 8.030 (d, J=3.9 Hz, 1H), 8.082 (s, 1H), 8.365 (d, J=5.1 Hz, 1H).

Ejemplo 124

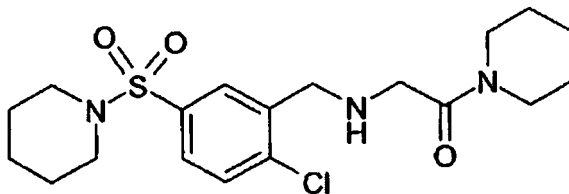
Síntesis de 2-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)bencilamino]-1-piperidin-iletanona

A una mezcla de N-Boc-glicina (350 mg, 2 mmol), y HOBT (297 mg, 2,2 mmol) en DMF (10 mL) se añadió piperidina (187 mg, 2,2 mmol) y EDCI (422 mg, 2,2 mmol) a 0°C. La mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante la noche (18 horas). La mezcla se diluyó con acetato de etilo (300 mL) y se lavó con H₂O (3 x 250 mL) seguido por salmuera. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄ (anhidro) y se concentró a vacío dando un producto lo suficientemente puro para usarlo en el paso siguiente.

ES 2 300 798 T3

Al producto anterior, disuelto en CH_2Cl_2 (5 mL) a 0°C , se añadió lentamente ácido trifluoroacético (5 mL). La mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 hora y después se echó sobre NaHCO_3 frío (saturado) y la mezcla neutralizada se extrajo después con CH_2Cl_2 . El extracto orgánico se lavó con H_2O (3 x 250 mL) seguido por salmuera. El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4 (anhidro) y se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice dando la 2-amino-1-piperidin-1-iletanona como un aceite incoloro (82 mg, rendimiento total del 29%).

A una solución de 2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonyl)-benzaldehído y 2-amino-1-piperidin-1-iletanona en dicloroetano a temperatura ambiente se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ y la mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaHCO_3 (saturado). La fase orgánica se lavó después con salmuera y después se secó sobre Na_2SO_4 (anhidro) y el solvente orgánico se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice usando hexano/acetato de etilo (0-100%) como eluyente dando 62 mg (rendimiento del 62%) del producto como un aceite incoloro.

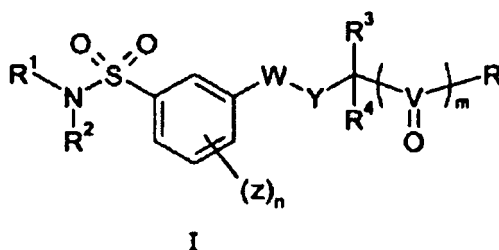


^1H -RMN (CDCl_3) δ : 7.90 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.58 (t, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.30 (t, 2H), 3.00 (t, 4H), 2.06 (br, 1H), 1.69-1.50 (m, 10H), 1.42 (m, 2H).

Los ejemplos anteriores están propuestos para ilustrar la invención y no se deben interpretar que limitan la invención de ninguna manera.

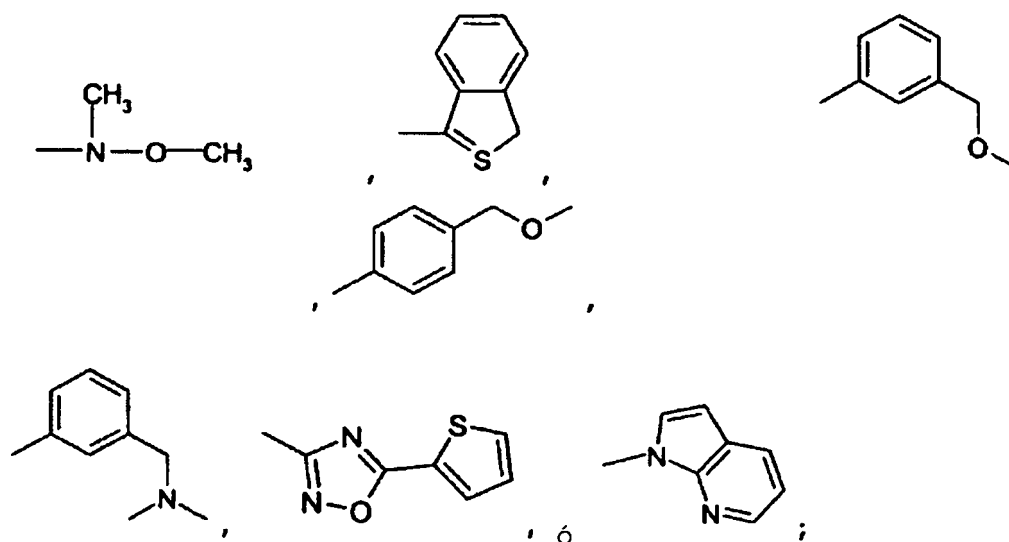
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, diastereoisómeros, enantiómeros, o mezclas de los mismos:

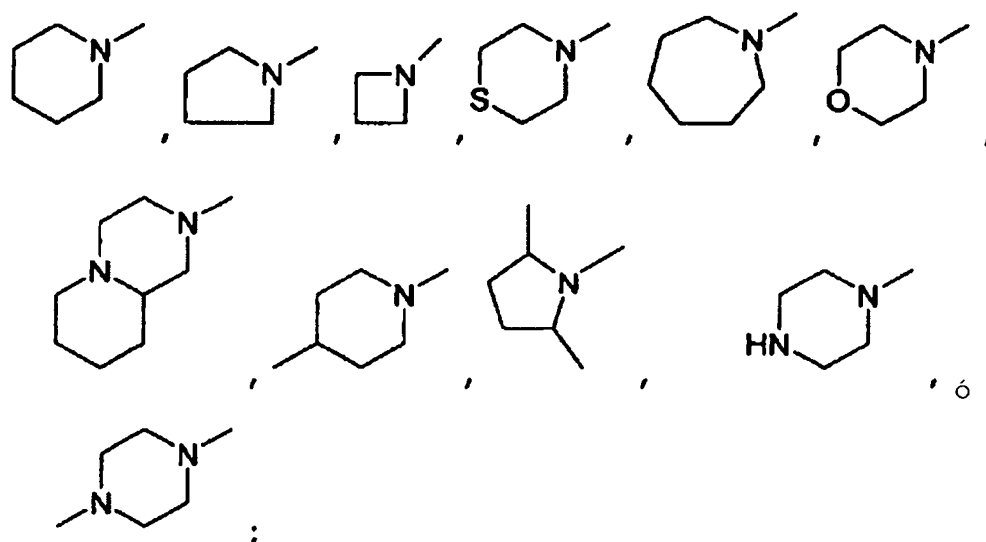


en donde

R es fenilo, dimetoxifenilo, metoxifenilo, clorofenilo, piridilo, fluorofenilo, etilo, naftilo, t-butilo, pirrolidinilo opcionalmente sustituido, N-metilfenilamino, piperidinilo opcionalmente sustituido, ciclohexilo, quinolinilo,



R¹ y R² son independientemente alquilo de C₁₋₆, o R¹, R², y el N al que está unidos, en combinación, son



ES 2 300 798 T3

W es CH₂ ó C=O;

Y es CH₂, NH, NCH₃, u O;

V es C;

m es 1;

n es 0, 1, 2, 3, ó 4;

Z es, en cada posición, independientemente, Cl, F, metoxi, o metilo; y

R³ y R⁴ son cada uno, independientemente, H, metilo o etilo;

con la condición de que el compuesto no sea

éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 2-metil-5-(4-morfolinilsulfonil)-benzoico;

éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 4-fluoro-3-(4-morfolinilsulfonil)-benzoico;

éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 4-metoxi-3-(4-morfolinilsulfonil)-benzoico;

éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 4-metil-3-(4-morfolinilsulfonil)-benzoico;

éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 2-cloro-5-(1-pirrodilinsulfonil)-benzoico;

éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 4-cloro-3-(1-piperidinilsulfonil)-benzoico;

éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 4-cloro-3-[(hexahidro-1H-azepin-1-il)sulfonil]-benzoico;

éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 2,4-dicloro-5-(1-piperidinilsulfonil)-benzoico;

éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 4-metil-3-(1-piperidinilsulfonil)-benzoico;

éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 2-cloro-5-(1-piperidinilsulfonil)-benzoico;

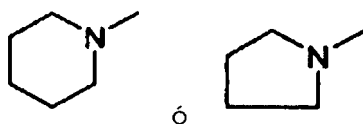
éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 2,4-dicloro-5-(4-morfolinilsulfonil)-benzoico;

éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 4-cloro-3-(4-morfolinilsulfonil)-benzoico;

éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 2-cloro-5-(4-morfolinilsulfonil)-benzoico; y

éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 3-(4-morfolinilsulfonil)-benzoico.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R¹, R², y el N al que están unidos, en combinación, son



3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde Z es 2-cloro.

4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, estando seleccionado dicho compuesto de:

éster 2-oxo-2-fenil-etílico del ácido 2,4-dicloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benzoico;

éster 2-oxo-2-fenil-etílico del ácido 2,4-dicloro-5-(pirrolidina-1-sulfonil)-benzoico;

éster 2-oxo-2-fenil-etílico del ácido 5-(azetidina-1-sulfonil)-2,4-dicloro-benzoico;

éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 2,4-dicloro-5-(tiomorfolina-4-sulfonil)-benzoico;

ES 2 300 798 T3

- éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 2,4-dicloro-5-dietilsulfamoilbenzoico;
- éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 5-(azepano-1-sulfonil)-2,4-dicloro-benzoico;
- 5 éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 2-metoxi-5-(piperidina-1-sulfonil)-benzoico;
- éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benzoico;
- 10 éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 2-cloro-4-fluoro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benzoico;
- éster 2-(2,5-dimetoxifenil)-2-oxoetílico del ácido 2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benzoico;
- éster 2-(3-metoxifenil)-2-oxoetílico del ácido 2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benzoico;
- 15 éster 2-(3-clorofenil)-2-oxoetílico del ácido 2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benzoico;
- éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 2-metil-5-(piperidina-1-sulfonil)-benzoico;
- éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 2-fluoro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benzoico;
- 20 éster 2-oxo-2-piridin-2-iletílico del ácido 2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benzoico;
- éster 1-metil-2-oxo-2-feniletílico del ácido 2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benzoico;
- 25 éster 2-(4-fluorofenil)-2-oxoetílico del ácido 2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benzoico;
- éster 2-oxo-2-p-toliletílico del ácido 2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benzoico;
- éster 2-oxobutílico del ácido 2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benzoico;
- 30 éster 2-naftalen-2-il-2-oxoetílico del ácido 2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benzoico;
- éster 2-benzo[b]tiofen-3-il-2-oxoetílico del ácido 2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benzoico;
- 35 éster 3,3-dimetil-2-oxoetílico del ácido 2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benzoico;
- éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 2-cloro-5-(morfolino-4-sulfonil)-benzoico;
- éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 5-(butiletilsulfamoil)-2-clorobenzoico;
- 40 éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 2-cloro-5-dimetilsulfamoil-benzoico;
- éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 2-cloro-5-(octahidropirido[1,2-a]pirazina-2-sulfonil)-benzoico;
- 45 éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 2-cloro-5-(4-metilpiperidina-1-sulfonil)-benzoico;
- éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 2-cloro-5-(2,5-dimetilpirolidina-1-sulfonil)-benzoico;
- éster 2-oxo-2-feniletílico del ácido 3-(piperidina-1-sulfonil)-benzoico;
- 50 N-2-oxo-2-fenetil-2,4-dicloro-5-[piperidinosulfonil]-benzamida;
- 2-cloro-4-fluoro-N-(2-oxo-2-feniletil)-5-(piperidina-1-sulfonil] benzamida;
- 55 clorhidrato de 2-oxo-2-feniletil 2,4-dicloro-5-[piperazinosulfonil] benzoato;
- clorhidrato de 2-oxo-2-feniletil 2,4-dicloro-5-[4-metil-piperazinosulfonil] benzoato;
- 2,4-dicloro-5-[piperdiinosulfonil]-benziloxiacetofenona;
- 60 éster 1,1-dimetil-2-oxo-2-feniletílico del ácido 2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benzoico;
- éster terc-butílico del ácido [2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-bencilamino]acético;
- 65 éster terc-butílico del ácido {[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-bencil]-metil-amino}-acético;
- éster terc-butílico del ácido (2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil) benciloxi)acético;

ES 2 300 798 T3

éster terc-butílico del ácido 2-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)benciloxi]propiónico;

éster terc-butílico del ácido 2-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)benciloxi]butírico;

2-(2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)benciloxi)-1-pirrolidin-1-iletanona;

2-(2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)benciloxi)-N-metil-N-fenilacetamida;

N-terc-butil-2-(2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)benciloxi)-acetamida;

éster terc-butílico del ácido (1-(2-(2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)benciloxi)acetil)pirrolidin-3-il)carbámico;

éster terc-butílico del ácido (1-(2-(2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)benciloxi)acetil)pirrolidin-4-il)carbámico;

2-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)benciloxi]-N-piridin-2-il-acetamida;

2-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)benciloxi]-1-piperidin-1-iletanona;

2-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)benciloxi]-N-metil-N-piridin-2-il-acetamida;

2-(2,4-dicloro-5-(piperidina-1-sulfonil)benciloxi)-N-metoxi-N-metilacetamida;

2-(2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)benciloxi)-N-metoxi-N-metilacetamida;

N-metoxi-2-[2-metoxi-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi]-N-metil-acetamida;

N-metoxi-2-[2-metoxi-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi]-N-metil-acetamida;

2-[2-bromo-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi]-N-metoxi-N-metil-acetamida;

N-metoxi-N-metil-2-[5-(piperidina-1-sulfonil)-2-trifluorometoxi-benciloxi]-acetamida;

2-(1-(2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-fenil)-etoxi)-N-metoxi-N-metil-acetamida;

2-[2-cloro-5-(tiomorfolina-4-sulfonil)-benciloxi]-N-metoxi-N-metil-acetamida;

2-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi]-1-(3-metoxifenil)etanona;

2-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi]-1-ciclohexil-etanona;

2-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi]-1-(2,5-dimetoxifenil)etanona;

2-[2,4-dicloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi]-1-(3-metoxifenil)etanona;

1-(3-clorofenil)-2-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi]-etanona;

1-(3-clorofenil)-2-[2,4-dicloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi]-etanona;

2-[2,4-dicloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi]-1-naftalen-2-iletanona;

2-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi]-1-naftalen-2-iletanona;

4-cloro-N,N-dimetil-5-(2-oxo-2-feniletoximetil)-bencenosulfonamida;

4-cloro-N,N-dietil-3-(2-oxo-2-feniletoximetil)-bencenosulfonamida;

4-cloro-N-etil-N-metil-3-(2-oxo-2-feniletoximetil)-bencenosulfonamida;

4-cloro-N-metil-3-(2-oxo-2-feniletoximetil)-N-propil-bencenosulfonamida;

2-[2-bromo-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi]-1-fenil-etanona;

2-[2-cloro-5-(tiomorfolina-4-sulfonil)-benciloxi]-1-fenil-etanona;

2-(2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi)-1-(1H-pirrol(2,3-b)-piridin-3-il)-etanona;

2-[2-cloro-5-(4-metilpiperazina-1-sulfonil)-benciloxi]-1-piridin-2-il-etanona;

ES 2 300 798 T3

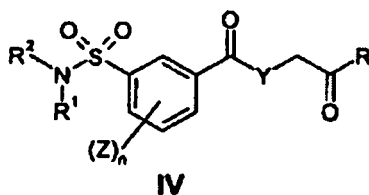
- 2-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi]-1-piridin-3-il-etanona;
- 2-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi]-1-piridin-4-il-etanona;
- 5 2-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi]-1-piridin-2-il-etanona;
- 4-cloro-N,N-dimetil-3-(2-oxo-2-piridin-3-iletoximetil)-bencenosulfonamida;
- 10 2-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi]-1-quinolin-8-il-etanona;
- 4-cloro-N,N-dimetil-3-(2-oxo-2-piridin-2-iletoximetil)-bencenosulfonamida;
- 4-cloro-N-etil-N-metil-3-(2-oxo-2-piridin-2-iletoximetil)-bencenosulfonamida;
- 15 4-cloro-N,N-dietil-3-(2-oxo-2-piridin-2-iletoximetil)-bencenosulfonamida;
- 4-cloro-N-metil-3-(2-oxo-2-piridin-2-iletoximetil)-N-propil-bencenosulfonamida;
- 4-cloro-N-etil-N-metil-3-(2-oxo-2-piridin-3-iletoximetil)-bencenosulfonamida;
- 20 4-cloro-N,N-dietil-3-(2-oxo-2-piridin-3-iletoximetil)-bencenosulfonamida;
- 2-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi]-1-(4-metil-piridin-2-il)-etanona;
- 25 2-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi]-1-(6-metil-piridin-2-il)-etanona;
- 2-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi]-1-(5-metil-piridin-2-il)-etanona;
- 4-cloro-N-etil-N-metil-3-[2-(4-metil-piridin-2-il)-2-oxo-etoximetil]-bencenosulfonamida;
- 30 4-cloro-N-etil-N-metil-3-[2-(6-metil-piridin-2-il)-2-oxo-etoximetil]-bencenosulfonamida;
- 4-cloro-N-etil-N-metil-3-[2-(5-metil-piridin-2-il)-2-oxo-etoximetil]-bencenosulfonamida;
- 35 2-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi]-1-(3-metil-piridin-2-il)-etanona;
- 4-cloro-N-etil-N-metil-3-[2-(3-metil-piridin-2-il)-2-oxo-etoximetil]-bencenosulfonamida;
- 40 1-(2-bromo-5-dimetilamino-piridin-4-il)-2-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi]-etanona;
- 2-[2-metoxi-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi]-1-piridin-2-il)-etanona;
- 2-[2-metil-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi]-1-piridin-2-il)-etanona;
- 45 2-5-(piperidina-1-sulfonil)-2-trifluorometoxi-benciloxi]-1-piridin-2-il-etanona;
- 2-(1-(2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-fenil)-etoxi)-1-piridina-2-il)-etanona;
- 2-(1-(2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-fenil)-etoxi)-1-piridina-3-il)-etanona;
- 50 2-(2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi)-1-pirazina-2-il-etanona;
- 2-(2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi)-1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-etanona;
- 55 2-(2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi)-1-(1-piridin-2-il-1H-imidazol-2-il)-etanona;
- 2-(2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi)-1-(1-metil-1H-indol-5-il)-etanona;
- 2-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi]-1-piridin-2-il-propan-1-ona;
- 60 2-[2,4-dicloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi]-1-(3-metoximetilfenil)-etanona;
- 2-[2,4-dicloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi]-1-(4-metoximetilfenil)-etanona;
- 65 2-[2,4-dicloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi]-1-(3-dimetilaminometilfenil)-etanona;
- 2-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi]-1-(3-dimetilaminometilfenil)-etanona;

2-(2-oxo-2-fenil-etoximetil)-4-(piperidina-1-sulfonil)-benzonitrilo;
 4-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)fenil]-4-oxobutiraldehído;
 5 4-[2-metil-5-(piperidina-1-sulfonil)fenil]-4-oxobutiraldehído;
 4-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)fenil]-butiraldehído;
 1-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)fenil]-4-naftalen-2-ilbutano-1,4-diona;
 10 1-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)fenil]-4-naftalen-1-ilbutano-1,4-diona;
 1-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)fenil]-4-fenilbutano-1,4-diona;
 15 1-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)fenil]-4-piridin-3-ilbutano-1,4-diona;
 1-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)fenil]-4-(3-dimetilaminometilfenil)butano-1,4-diona;
 4-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)fenil]-1-fenil-butan-1-ona;
 20 4-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)fenil]-1-piridina-3-il-butan-1-ona;
 1-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)fenil]-4-piridin-2-ilbutano-1,4-diona;
 1-[2-metil-5-(piperidina-1-sulfonil)fenil]-4-piridin-2-ilbutano-1,4-diona;
 25 4-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)fenil]-1-piridina-2-il-butan-1-ona;
 1-(4-cloro-3-(5-tiofeno-2-il-(1,2,4)oxadiazol-3-il metoxi metil)-benceno sulfonil)-piperidina;
 30 (3-(3-bencenosulfonil-propenil)-4-cloro-bencenosulfonil)-piperidina;
 2-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-benciloxi]-1-pirrol[2,3-b]piridin-1-iletanona; y
 35 2-[2-cloro-5-(piperidina-1-sulfonil)-bencilamino]-1-piperidin-1-iletanona.

5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para su uso como un medicamento.

6. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en la producción de un medicamento para la terapia de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la disfunción del glutamato.

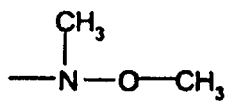
7. Un método para preparar un compuesto de fórmula IV



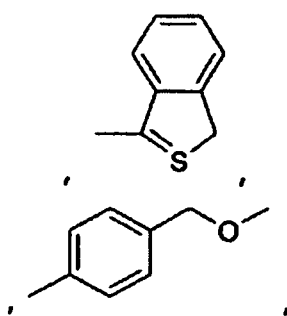
en donde

R es fenilo, dimetoxifenilo, metoxifenilo, clorofenilo, piridilo, fluorofenilo, etilo, naftilo, t-butilo, pirrolidinilo opcionalmente sustituido, N-metilfenilamino, piperidinilo opcionalmente sustituido, ciclohexilo, quinolinilo,

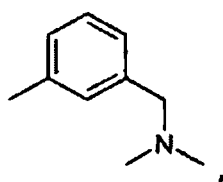
5



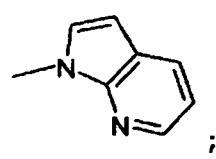
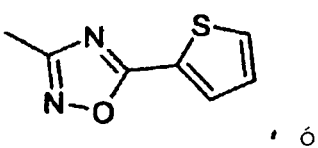
10



15



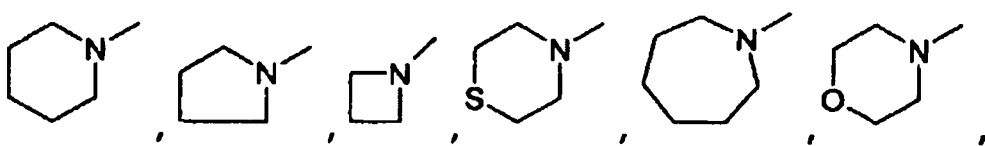
20



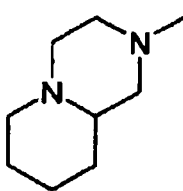
25

R¹ y R² son independientemente alquilo de C₁₋₆, o R¹, R², y el N al que está unidos, en combinación, son

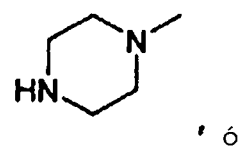
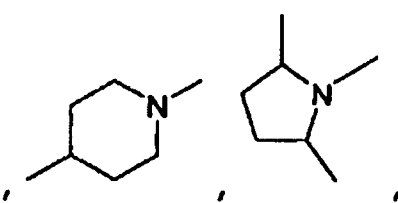
30



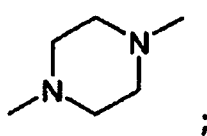
35



40



45



50

Y es CH₂, NH, NCH₃, u O;

Z es, en cada posición, independientemente, Cl, F, metoxi, o metilo; y

55

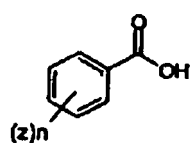
n es 0, 1, 2, 3, ó 4;

comprendiendo dicho método:

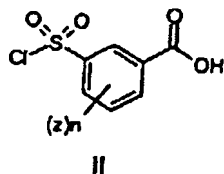
60

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula

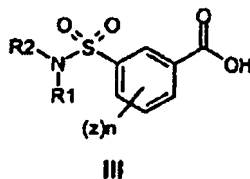
65



con ácido clorosulfónico para proporcionar un compuesto de fórmula II



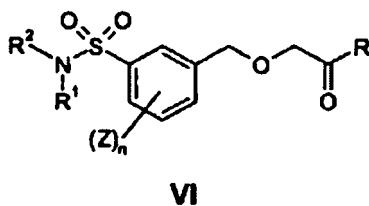
b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula II con una amina para proporcionar un compuesto de fórmula III



y

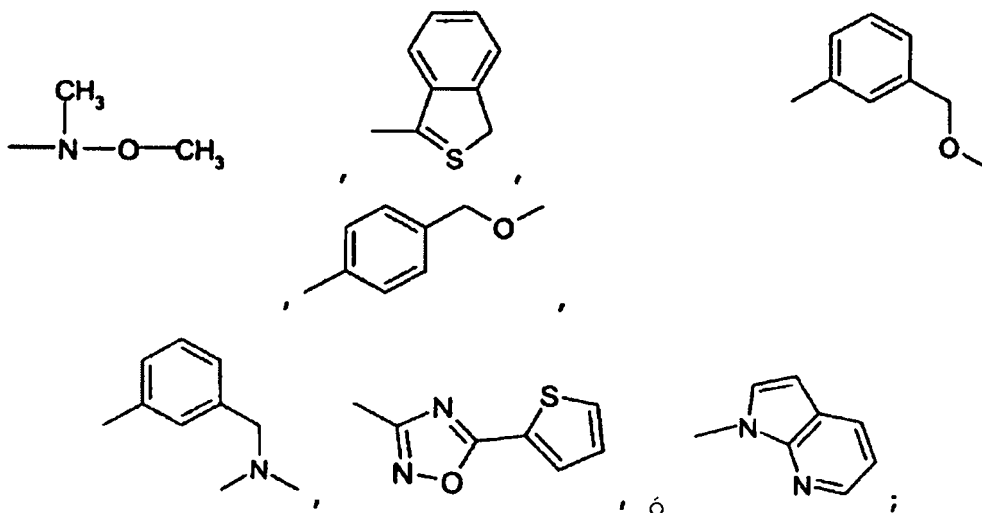
c) alquilar el compuesto de fórmula III para dar un compuesto de fórmula IV.

8. Un método para preparar un compuesto de fórmula VI



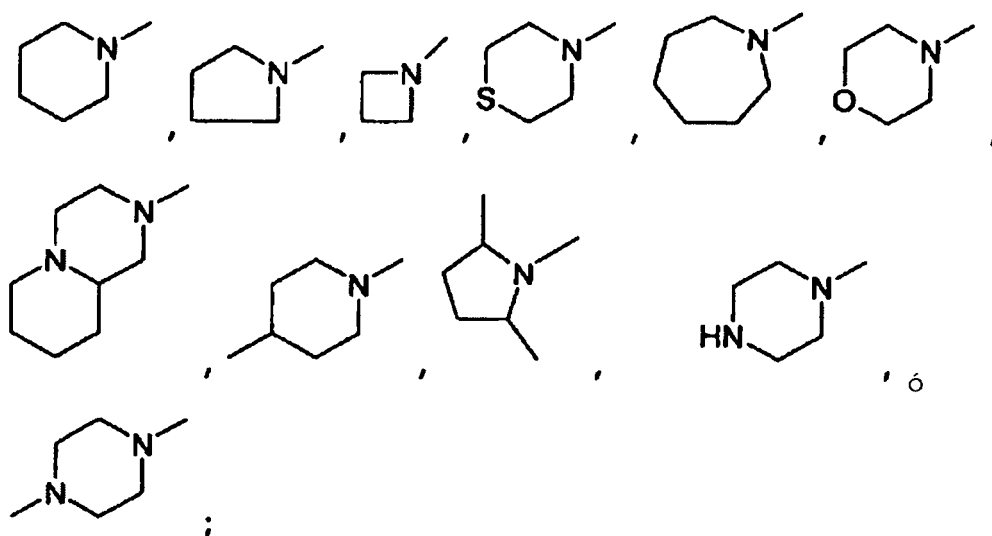
en donde

R es fenilo, dimetoxifenilo, metoxifenilo, clorofenilo, piridilo, fluorofenilo, etilo, naftilo, t-butilo, pirrolidinilo opcionalmente sustituido, N-metilfenilamino, piperidinilo opcionalmente sustituido, ciclohexilo, quinolinilo,



ES 2 300 798 T3

R¹ y R² son independientemente alquilo de C₁₋₆, o R¹, R², y el N al que está unidos, en combinación, son

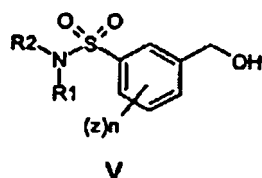


Z es, en cada posición, independientemente, Cl, F, metoxi, o metilo; y

n es 0, 1, 2, 3, ó 4;

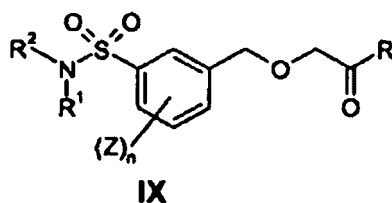
comprendiendo dicho método:

a) reducir un compuesto de fórmula III como se ha definido anteriormente a un compuesto de fórmula V

 y

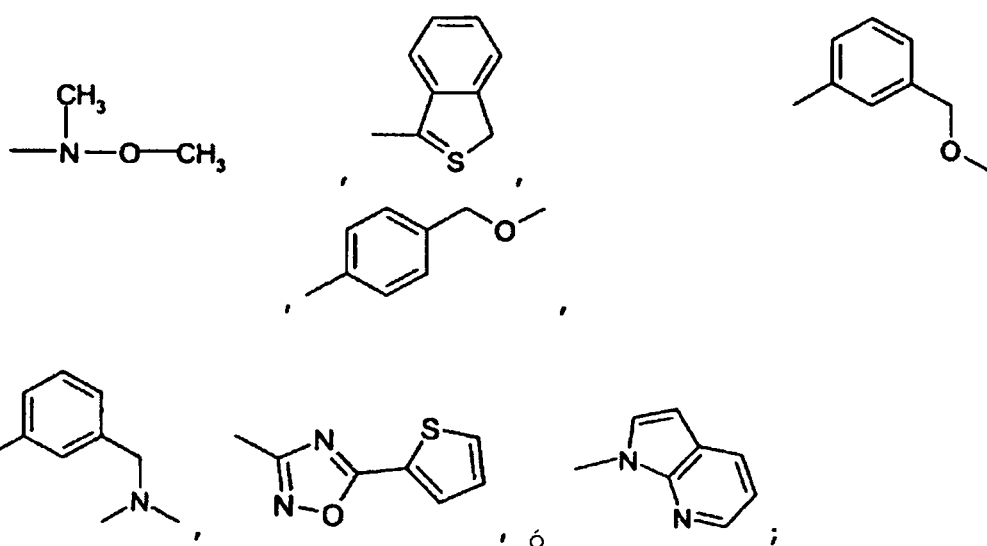
b) alquilar el compuesto de fórmula V para obtener un compuesto de fórmula VI.

9. Un método para preparar un compuesto de fórmula IX

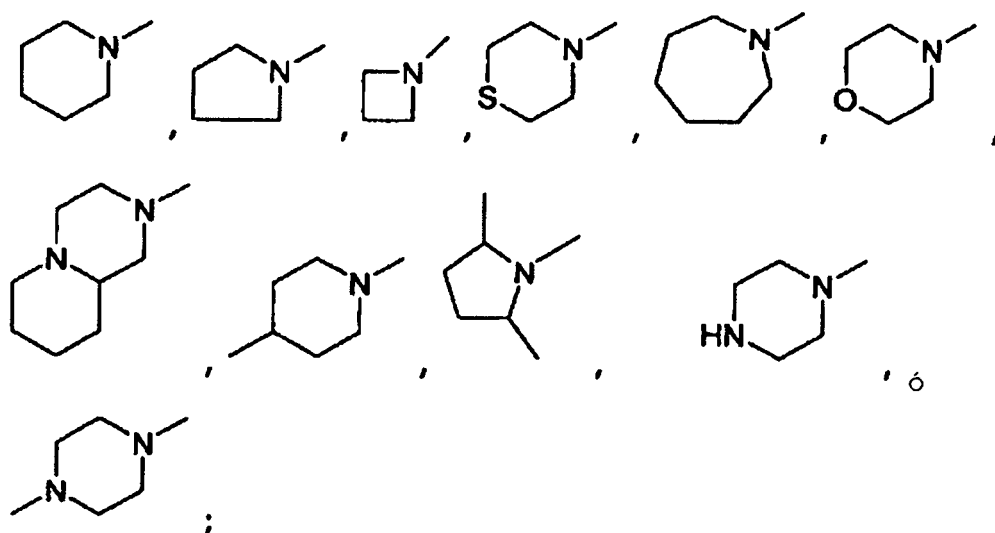


en donde

R es fenilo, dimetoxifenilo, metoxifenilo, clorofenilo, piridilo, fluorofenilo, etilo, naftilo, t-butilo, pirrolidinilo opcionalmente substituído, N-metilfenilamino, piperidinilo opcionalmente substituído, ciclohexilo, quinolinilo,



R¹ y R² son independientemente alquilo de C₁₋₆, o R¹, R², y el N al que están unidos, en combinación, son

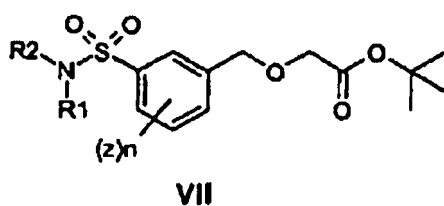


Z es, en cada posición, independientemente, Cl, F, metoxi, o metilo; y

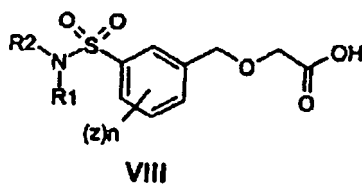
n es 0, 1, 2, 3, ó 4;

comprendiendo dicho método:

- alquilar un compuesto de fórmula V según se ha definido anteriormente para proporcionar un compuesto de fórmula VII



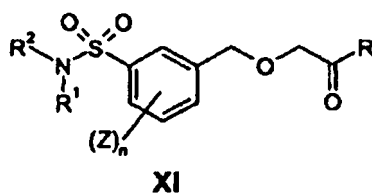
b) desproteger el compuesto de fórmula VII con ácido fórmico para producir un compuesto de fórmula VIII



y

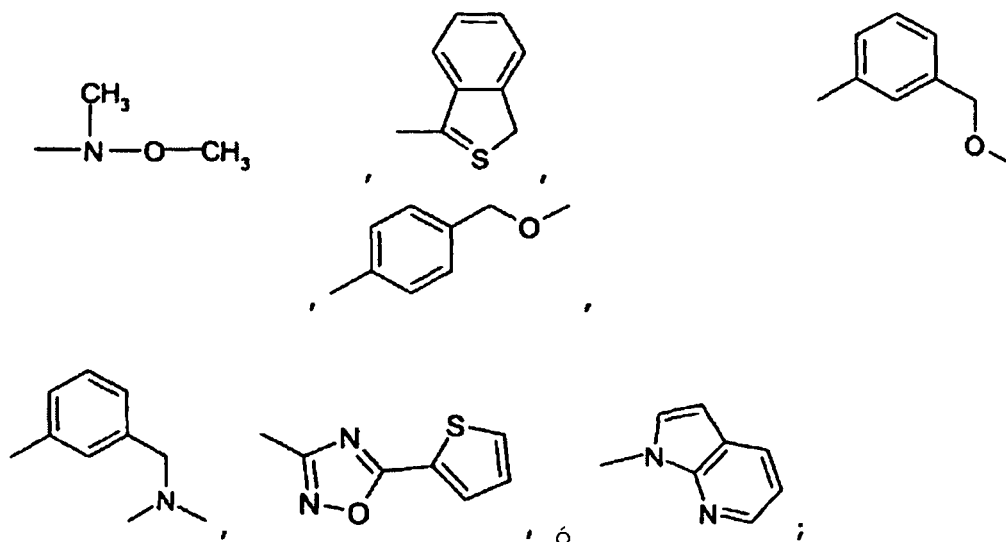
c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula VIII para producir un compuesto de fórmula IX.

10. Un método para preparar un compuesto de fórmula XI

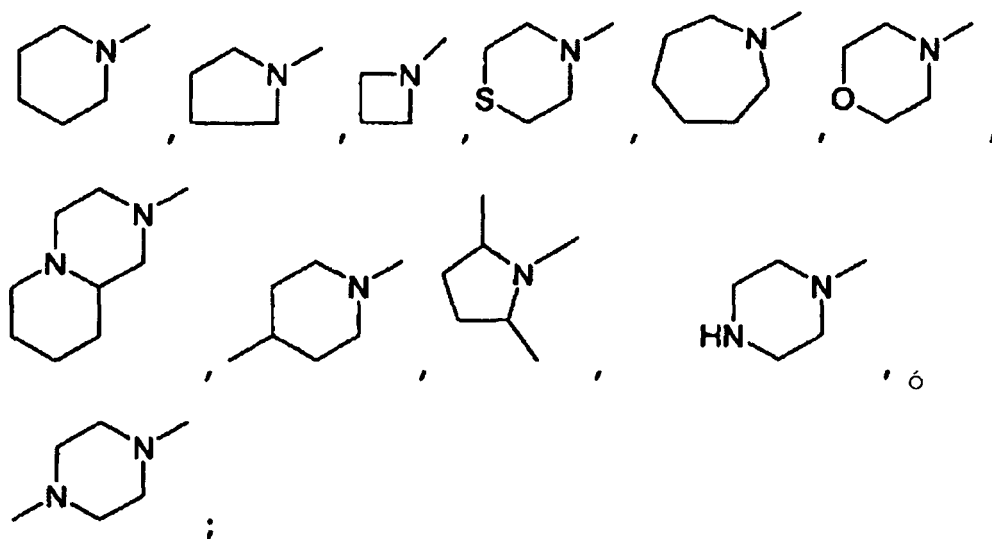


en donde

R es fenilo, dimetoxifenilo, metoxifenilo, clorofenilo, piridilo, fluorofenilo, etilo, naftilo, t-butilo, pirrolidinilo opcionalmente sustituido, N-metilfenilamino, piperidinilo opcionalmente sustituido, ciclohexilo, quinolinilo,



R^1 y R^2 son independientemente alquilo de C_{1-6} , o R^1 , R^2 , y el N al que está unidos, en combinación, son

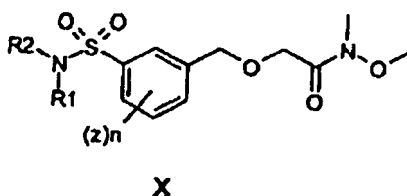


Z es, en cada posición, independientemente, Cl, F, metoxi, o metilo; y

n es 0, 1, 2, 3, ó 4;

comprendiendo dicho método:

- a) alquilar un compuesto de fórmula V según se ha definido anteriormente con 2-cloro-N-metoxi-N-metilacetamida para proporcionar un compuesto de fórmula X

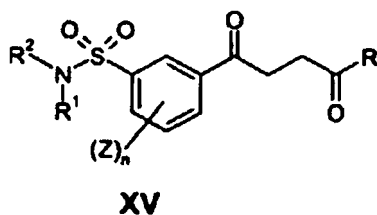


y

- b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula X con un reactivo organometálico para producir un compuesto de fórmula XI.

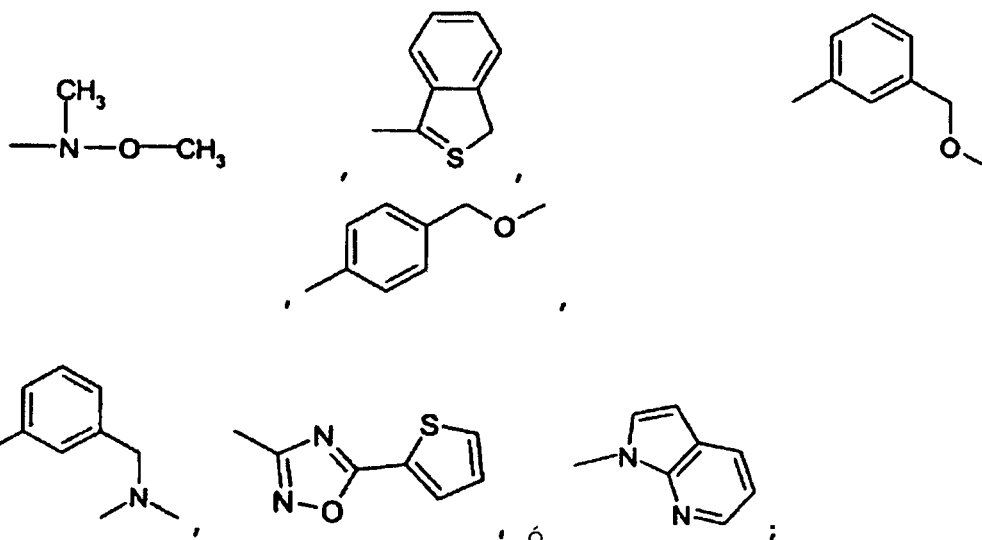
11. El método de la reivindicación 10, en donde el agente organometálico se selecciona de un reactivo de Grignard o un reactivo de organolitio.

12. Un método para preparar un compuesto de fórmula XV

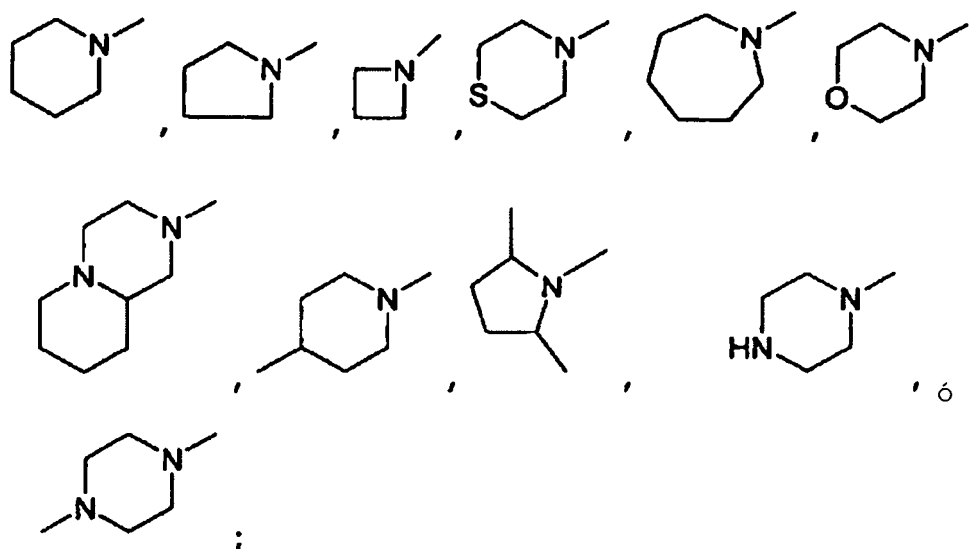


en donde

R es fenilo, dimetoxifenilo, metoxifenilo, clorofenilo, piridilo, fluorofenilo, etilo, naftilo, t-butilo, pirrolidinilo opcionalmente substituído, N-metilfenilamino, piperidinilo opcionalmente substituído, ciclohexilo, quinolinilo,



R¹ y R² son independientemente alquilo de C₁₋₆, o R¹, R², y el N al que está unidos, en combinación, son

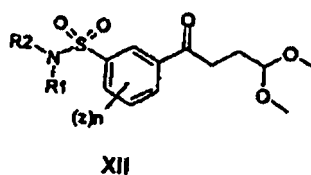


Z es, en cada posición, independientemente, Cl, F, metoxi, o metilo; y

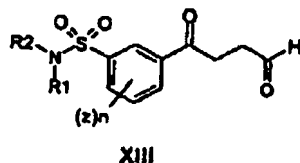
n es 0, 1, 2, 3, ó 4;

comprendiendo dicho método:

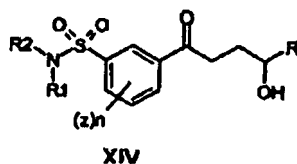
- a) convertir un compuesto de fórmula III según se ha definido anteriormente a correspondiente cloruro de ácido seguido mediante reacción con un reactivo de Grignard derivado de 1-bromo-3,3-dimetoxipropano para producir un compuesto de fórmula XII



b) convertir el compuesto de fórmula XII a un compuesto de fórmula XIII



c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula XIII con un reactivo organometálico para proporcionar un compuesto de fórmula XIV



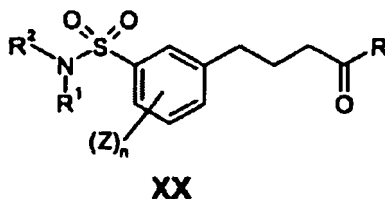
y

d) oxidar el compuesto de fórmula XIV para producir un compuesto de fórmula XV.

13. El método de la reivindicación 12, en donde el paso de conversión b) se produce en condiciones ácidas.

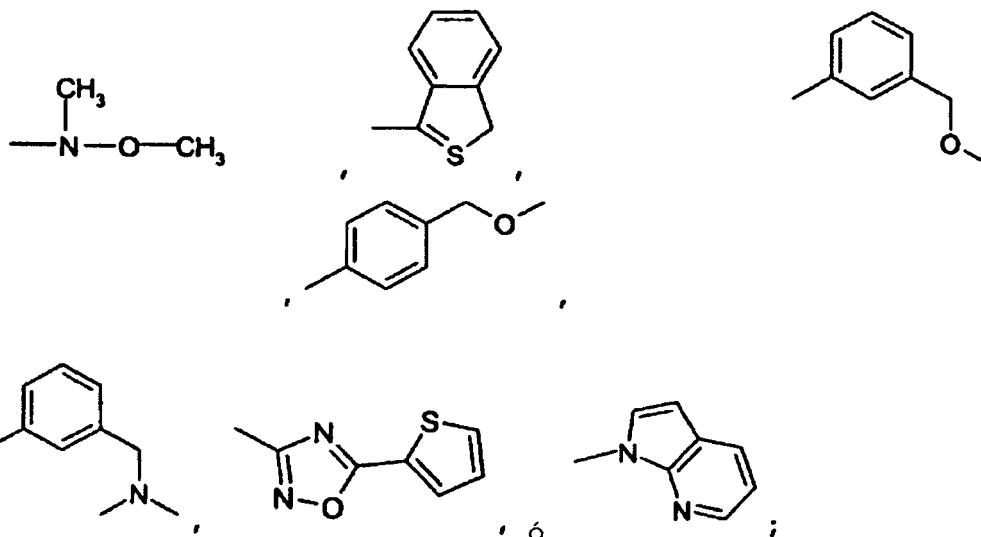
14. El método de la reivindicación 12, en donde el reactivo organometálico del paso c) se selecciona de un reactivo de Grignard y un reactivo de organolitio.

15. Un método para preparar un compuesto de fórmula XX

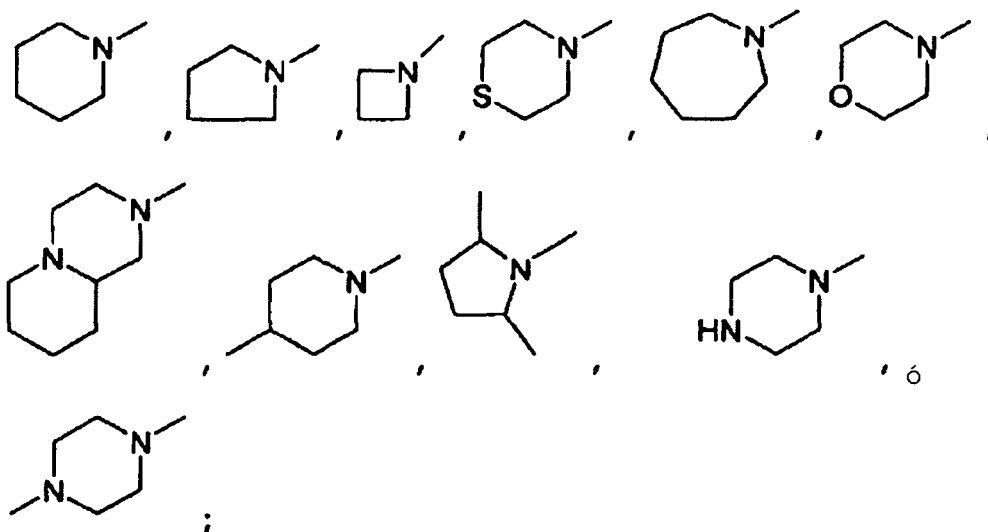


en donde

R es fenilo, dimetoxifenilo, metoxifenilo, clorofenilo, piridilo, fluorofenilo, etilo, naftilo, t-butilo, pirrolidinilo opcionalmente sustituido, N-metilfenilamino, piperidinilo opcionalmente sustituido, ciclohexilo, quinolinilo,



R¹ y R² son independientemente alquilo de C₁₋₆, o R¹, R², y el N al que está unidos, en combinación, son

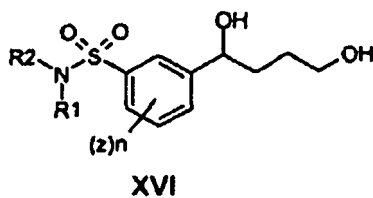


Z es, en cada posición, independientemente, Cl, F, metoxi, o metilo; y

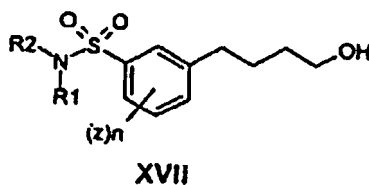
n es 0, 1, 2, 3, ó 4;

comprendiendo dicho método:

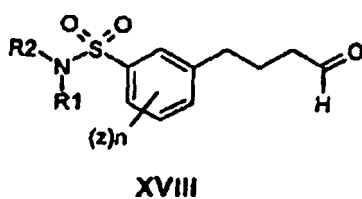
- a) reducir un compuesto de fórmula XII según se ha definido anteriormente a un compuesto de fórmula XVI



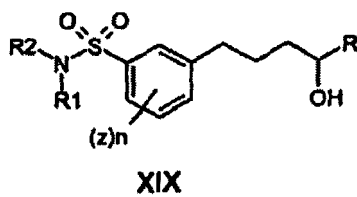
- b) reducir el compuesto de fórmula XVI para proporcionar un compuesto de fórmula XVII



- c) oxidar el compuesto de fórmula XVII a un compuesto de fórmula XVIII



d) alquilar el compuesto de fórmula XVIII para proporcionar un compuesto de fórmula XIX



y

e) oxidar el compuesto de fórmula XIX para proporcionar un compuesto de fórmula XX.