

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2007.09.27	(73) Titular(es): GRÜNENTHAL GMBH	
(30) Prioridade(s): 2006.09.29 DE 102006046743	ZIEGLERSTRASSE 6, D-52078 AACHEN	DE
(43) Data de publicação do pedido: 2009.06.10	(72) Inventor(es): THOMAS CHRISTOPH	DE
(45) Data e BPI da concessão: 2013.08.28 213/2013	MELANIE REICH	DE
	RUTH JOSTOCK	DE
	KLAUS SCHIENE	DE
	STEFAN OBERBÖRSCH	DE
	(74) Mandatário: ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA	
	RUA DAS FLORES, Nº 74, 4º AND 1249-235 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE SULFONAMIDA SUBSTITUÍDOS**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO REFERE-SE A DERIVADOS DE SULFONAMIDA SUBSTITUÍDOS, A PROCESSOS PARA A SUA PREPARAÇÃO, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO ESTES COMPOSTOS E À UTILIZAÇÃO DE DERIVADOS DE SULFONAMIDA SUBSTITUÍDOS PARA A PRODUÇÃO DE MEDICAMENTOS.

RESUMO

"Derivados de sulfonamida substituídos"

A presente invenção refere-se a derivados de sulfonamida substituídos, a processos para a sua preparação, composições farmacêuticas contendo estes compostos e à utilização de derivados de sulfonamida substituídos para a produção de medicamentos.

DESCRIÇÃO

"Derivados de sulfonamida substituídos"

A presente invenção refere-se a derivados de sulfonamida substituídos, a processos para a sua preparação, composições farmacêuticas contendo estes compostos e à utilização de derivados de sulfonamida substituídos para a produção de medicamentos.

Em contraste com as expressões constitutivas dos 2 receptores da bradiquinina (ou bradicinina) (B2R), o receptor único de bradiquinina (B1R) na maioria dos tecidos ou não é expressa ou se o é, é expressa de forma. No entanto, a expressão do B1R sobre as diferentes células pode ser induzida. Por exemplo, pode ocorrer no decurso das reacções inflamatórias, uma indução rápida e pronunciada da B1R em células neuronais, mas também várias células periféricas, tais como fibroblastos, células endoteliais, granulócitos, macrófagos e linfócitos. Assim, no decurso das reacções inflamatórias dá-se lugar a uma troca de uma B2R para B1R dominante nas células envolvidas. Significativamente, nesta regulação positiva da B1R, são envolvidas as citocinas interleucina-1 (IL-1) e o factor de necrose tumoral alfa (TNF α) (Passos et al. J. Immunol. 2004, 172, 1839-1847). Após a activação com ligantes específicos as células expressas por B1R podem então subsequentemente segregarem por si citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-6 e IL-8 secretor (Hayashi et al., Eur. Respir. J. 2000, 16, 452-458). Isto pode levar à imigração de outras células inflamatórias, tais como os granulócitos neutrófilos (Pesquero et al., PNAS 2000, 97, 8140-8145). Através destes mecanismos, o sistema R-B1 da bradiquinina pode contribuir para o desenvolvimento de cronicidade nas doenças. Esta mostra uma variedade de estudos experimentais em animais (revisto em Leeb-Lundberg et al., Pharmacol Rev. 2005, 57, 27-77 e Pesquero et al. Biol Chem 2006, 387, 119-126). Também em seres humanos, verifica-se um aumento da expressão de B1R, por exemplo em enterócitos e macrófagos nos tecidos afectados de pacientes com doenças inflamatórias do intestino (Stadnický et al., Am. J. Physiol. Physiol Gastrointest. Liver Physiol. 2005, 289, G361-366) bem como em linfócitos-T de pacientes com esclerose múltipla

(Pratet et al., Neurology. 1999; 53,2087-2092) ou a activação do sistema de bradiquinina-B2R-B1R no decurso de infecções por *Staphylococcus aureus* (Bengtson et al., Blood 2006, 108, 2055-2063). As infecções por *Staphylococcus aureus* são responsáveis por quadros clínicos como as das doenças por infecções superficiais da pele até a choques sépticos.

Devido às correlações fisiopatológicos descritos obtém-se para a aplicação de antagonistas de B1R, um grande potencial terapêutico em doenças inflamatórias agudas e especialmente crónicas. Estas incluem doenças do tracto respiratório (asma brônquica, alergias, doença pulmonar obstrutiva crónica/ DPOC, fibrose cística, etc.), doença inflamatória do intestino (colite ulcerativa, doença de Crohn/CD, etc.), perturbações neurológicas (esclerose múltipla, neurodegeneração, etc.), inflamação da pele (dermatite atópica, a psoríase, as infecções bacterianas, etc.) e das membranas mucosas (doença de M. Behçet, pelvite, prostatite, etc.), doenças reumáticas (artrite reumatóide, osteoartrite, etc.), choque séptico e dano por síndrome de reperfusão (depois de ataque cardíaco, acidente vascular cerebral).

Além disso, o sistema de bradiquinina (receptor) está envolvido também na regulação da angiogénese (potencial como inibidor da angiogénese no cancro bem como degeneração macular do olho) e ratos knockout-B1R são protegidos contra a indução da obesidade através de uma dieta especialmente rica em gorduras (Pesquero et al., Biol. Chem. 2006, 387, 119-126). Demonstra-se portanto que os antagonistas de B1R são também adequados para o tratamento da obesidade.

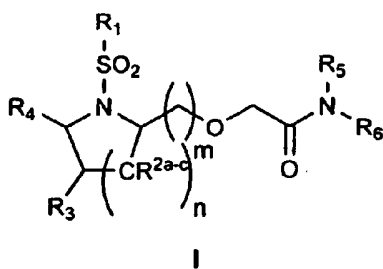
Os antagonistas B1R são particularmente adequados para o tratamento da dor, especialmente dor inflamatória e dor neuropática (Calixto et al., Br. J. Pharmacol 2004, 1-16), aqui em particular, da neuropatia diabética (Gabra et al. Biol. Chem. 2006, 387, 127-143). Eles são além disso apropriados para o tratamento de enxaquecas ou cefaleias em geral.

No desenvolvimento de moduladores B1R, no entanto, o problema é que o receptor B1R do ser humano e o do rato

variam e se diferenciam muito, de tal forma que muitos dos compostos que são bons moduladores B1R no ser humano, apresentam regra geral apenas uma fraca ou mesmo nenhuma afinidade para com o receptor do rato. Isto torna consideravelmente difícil os estudos farmacológicos com animais, uma vez que muitos estudos são normalmente realizados em ratos. No entanto se não existir nenhuma actividade sobre o receptor do rato não podemos investigar ou examinar a eficácia do sistema nem qualquer efeito colateral. Esta situação conduziu já a que fossem gerados animais transgénicos, com receptores B1 humanos para desenvolvimento de estudos farmacológicos com animais (Hess et al., Biol. Chem. 2006; 387(2):195-201). No entanto, o trabalho com os animais transgénicos é mais caro do que quando são utilizados animais não modificados. Tal como no desenvolvimento de medicamentos no entanto, são apenas realizados em ratos os estudos de toxicidade a longo prazo aos testes padrão, dado estes no entanto não terem muita utilidade nos casos da falta de eficácia no receptor, falta assim no desenvolvimento de tais compostos uma importante e bem estabelecida ferramenta ou instrumento, para a verificação e controlo de segurança. Existe portanto a necessidade de novos moduladores B1R, em que os moduladores B1R, que se liguem a ambos, seja do receptor do rato que o do ser humano e que possam oferecer vantagens especiais.

Um objecto da presente invenção, portanto, é o de fornecer novos compostos que sejam particularmente adequados como substâncias activas farmacológicas a utilizar em medicamentos, de preferência em medicamentos para o tratamento de perturbações ou doenças que sejam pelo menos parcialmente mediadas por receptores de B1R. Este objectivo é alcançado por meio do derivado de sulfonamida substituído, no âmbito da presente invenção.

A invenção refere-se a derivados de sulfonamidas substituídos da fórmula geral I



em que

n representa 0, 1, 2 ou 3;

m representa 1 ou 2;

R¹ representa um arilo ou heteroarilo, substituído ou não substituído de forma única ou múltipla;

R^{2a-c}, R³ e R⁴ representam H ou radical adjacente; R^{2a-c}, R³ ou R⁴ representam um anel de cinco ou seis membros que pode ser saturado ou insaturado, substituído de forma única ou múltipla e que pode conter heteroátomos do grupo N ou O;

R⁵ e R⁶ em conjunto formam um anel de 4 a 8 membros que pode ser saturado ou insaturado, mas sem ser aromático, que é substituído ou condensado com um radical básico e que pode ser substituído com um outro radical ou radicais básicos do grupo C₁₋₆-alquilo, C₁₋₃-alquiloxi, C₃₋₈-cicloalquilo, =O, arilo ou aralquilo;

ou R⁵ e R⁶ em conjunto formam um anel de 4-8 membros, que contém um outro heteroátomo do grupo N ou S e que pode ser substituído com um radical básico ou não básico;

em que

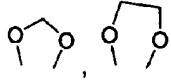
um arilo ou um radical heteroarilo substituído pode ser substituído com F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-C₁₋₆-alquilo, NH-C₁₋₆-alquilo-OH, N(C₁₋₆-alquilo)₂, N(C₁₋₆-alquilo-OH)₂, NO₂, SH, S-C₁₋₆-alquilo, OH, O-C₁₋₆-alquilo, O-C₁₋₆-alquilo-OH, C(=O)C₁₋₆-alquilo, CO₂H, CH₂SO₂-fenilo, CO₂-C₁₋₆-alquilo, OCF₃,

CF₃, , , C₁₋₆-alquilo, fenoxi, fenilo, piridilo, tienilo ou furilo

um radical cicloalquilo, ou um radical alquilo substituído pode ser substituído com F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-C₁₋₆-alquilo, NH-C₁₋₆-alquilo-OH, C₁₋₆-alquilo, N(C₁₋₆-alquilo)₂, N(C₁₋₆-alquilo-OH)₂, NO₂, SH, S-C₁₋₆-alquilo, S-benzilo, O-C₁₋₆-alquilo, OH, O-C₁₋₆-alquilo-OH, =O, O-benzilo, C(=O)C₁₋₆-alquilo, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-alquilo.

um radical básico representado por piperidina, pirrolidina, azepano, azetidina, azocano, piridina, imidazolidina, 1,2,4-triazol, diazepano, pirimidina, imidazolina, piperazina, N(C₁₋₆-alquilo)₂, NHC₁₋₆-alquilo, um arilo substituído com N(C₁₋₆-alquilo)₂; em que estes radicais podem ser todos ligados através de um grupo C₁₋₃-alquilo, com a estrutura de fórmula geral I, a cadeia C₁₋₃-alquilo pode ser opcionalmente substituída com =O, e os outros grupos radicais pelo seu lado podem ser substituídos com C₁₋₆-alquilo; C₁₋₆-alquilo-N(C₁₋₆-alquilo)₂ ou C₁₋₆-alquilo-NH(C₁₋₆-alquilo);

e um radical não-básico representado por arilo, heteroarilo, C₃₋₈-cicloalquilo, respectivamente substituído ou não substituído de forma única ou múltipla com F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, S-C₁₋₆-alquilo, OH, O-C₁₋₆-alquilo, O-C₁₋₆-alquilo-OH, C(=O)C₁₋₆-alquilo, CO₂H, CH₂SO₂-fenilo, CO₂-C₁₋₆-alquilo, OCF₃,

CF₃, , C₁₋₆-alquilo, o qual pode estar ligado através de uma cadeia C₁₋₃-alquilo com a estrutura da fórmula geral I em que a cadeia alquilo pode ser substituído com =O, C₁₋₆-alquilo, opcionalmente substituído com metoxi ou C₁₋₃-alquiloxi

na forma do racemato, dos enantiómeros, diastereómeros, misturas de enantiómeros ou diastereómeros ou de um enantiómero ou diastereómero individual, das bases e/ou sais de ácidos fisiologicamente aceitáveis e compatíveis.

Os termos "C₁₋₃-alquilo", "C₁₋₆-alquilo" e "C₁₋₁₀-alquilo", na acepção da presente invenção, incluem os radicais de hidrocarbonetos acíclicos saturados ou insaturados, que se apresentem de forma ramificada ou de cadeia linear e não substituído ou substituídos de forma única ou múltipla, com 1 a 3 átomos de carbono ou 1 a 6 átomos de carbono ou 1 a 10

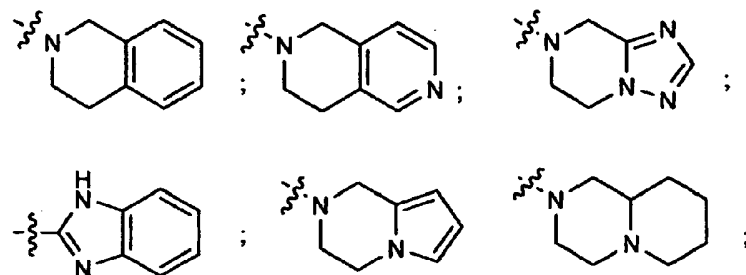
átomos de carbono, isto é, C₁₋₃-alcanilo, C₂₋₃-alcenilo e C₂₋₃-alcinilo, ou C₁₋₆-alcanilo, C₂₋₆-alcenilo e C₂₋₆-alcinilo ou C₁₋₁₀-alcanilo, C₂₋₁₀-alcenilo, C₂₋₁₀-alcinilo. Aqui os grupos alcenos possuem pelo menos uma ligação dupla C-C e os alquilos pelo menos uma ligação tripla C-C. O alquilo é seleccionado de forma vantajosa de entre o grupo consistindo de metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neo-pentilo, hexilo, heptanilo, octanilo, nonanilo, decilo, etilenilo (vinilo), etinilo, propenilo ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{=CH}_2)-\text{CH}_3$), propinilo ($-\text{CH}-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$), butenilo, butinilo, pentenilo, pentinilo, hexenilo e inclui hexinilo. Particularmente vantajoso são metilo, etilo, n-propilo e iso-propilo.

O termo "cicloalquilo" ou "C₃₋₈-cicloalquilo" é empregue para os objectivos da presente invenção, para representar hidrocarbonetos cíclicos com 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que os hidrocarbonetos podem ser saturados ou insaturados (mas não aromáticos), não substituídos ou substituídos de forma única em um ou mais membros do anel. De forma vantajosa o C₃₋₈-cicloalquilo é seleccionado a partir do grupo, do ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclo-heptilo, ciclooctilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclo-heptenilo e ciclooctenilo.

O termo "heterocíclico", para os fins da presente invenção, representa um radical orgânico mono- ou policíclico em que, pelo menos um anel contém 1 ou 2, 3, 4 ou 5 heteroátomo idênticos ou diferentes que é/são seleccionados de entre o grupo que compreende N, O e S. Cada radical heterocíclico pode ser não substituído ou substituído de forma única em um ou mais membros do anel. Entre heterocíclicos saturados e insaturados são especialmente usados compostos monocíclicos de 5 ou de 6 membros tendo pelo menos um heteroátomo de entre o grupo N, O e S, no qual a estes compostos, podem ser condensados um adicional composto cíclico, saturado, insaturado ou aromático com 5 ou 6 membros, que possa conter também pelo menos um heteroátomo de entre o grupo N, O e S. Exemplos são os compostos benzo- ou piridino-condensados análogos aos compostos monocíclicos acima enunciados de 5 ou 6 membros. De preferência, são

seleccionados radicais heterocíclicos saturado ou insaturados, a partir do grupo que consiste de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirazolinilo, morfolinilo, tetra-hidropirranilo, dioxanilo, dioxolanilo, indolinilo, isoindolinilo,

e



Salvo indicação em contrário, a substituição pode ser feito com um radical heterocíclico sobre qualquer posição do radical heterocíclico.

O termo "arilo" representa para os efeitos da presente invenção, os hidrocarbonetos aromáticos, incluindo entre outros fenilos e naftilos. Os radicais arilo podem também estar condensados com sistemas com sistemas anelares adicionais saturados, insaturados (de forma parcial) ou aromáticos. Cada grupo arilo pode ser não substituído ou substituído de forma única ou múltipla, onde os grupos arilo substituintes podem ser idênticos ou diferentes e se posicionem em qualquer posição desejada e possível do grupo arilo. De forma vantajosa, o arilo é seleccionado de entre o grupo consistindo de fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, cada um dos quais pode ser não substituído ou substituído de forma única ou múltipla.

O termo "heteroarilo" é sinónimo de "heterocíclico aromático" e representa um radical cíclico aromático com 5, 6 ou 7 membros, que contém pelo menos 1 ou opcionalmente 2, 3, 4, ou 5 heteroátomos em que os heteroátomos podem ser iguais ou diferentes e o heterociclo pode ser não substituído ou substituído de forma única ou múltipla, no caso de substituição no anel heterocíclico, podem os substituintes ser idênticos ou diferentes e ser posicionados em qualquer das posições possíveis e desejadas do heteroarilo. O heterociclo pode também fazer parte de um sistema bi- ou

policíclico, o qual pode então ser superior a 7 membros, de preferência até 14 membros. De preferência os heteroátomos são o azoto, oxigénio e o enxofre. Prefere-se que o radical heteroarilo seja seleccionado do grupo que compreende pirrolilo, indolilo, furilo (furanilo), benzofuranilo, tienilo (tiofenilo), benztienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzodioxolanilo, benzodioxanilo, Ftalazinilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, isoxazole, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, indazolilo, purinilo, indolizininilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, carbazolilo, fenazinilo, fenotiazinilo ou oxadiazolilo, em que a ligação dos compostos de fórmula geral I pode ser feita através de qualquer membro possível do anel do radical heteroarilo. O piridilo é especialmente preferido.

O termo "arilo ou heteroarilo ligados através de grupos C₁₋₃-alquilo" significa que para os fins da presente invenção que C₁₋₃-alquilo e arilo e heteroarilo têm os significados definidos acima e o radical arilo ou heteroarilo é ligado através de um grupo C₁₋₃-alquilo ao composto de estrutura geral I. Especialmente vantajoso no contexto da presente invenção é o uso de fenilo, benzilo e fenetilo.

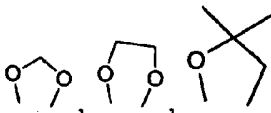
O termo "aralquilo" representa um grupo alquilo substituído com um grupo arilo. Preferencialmente, o grupo aralquilo é seleccionado de entre o grupo constituído por benzilo, feniletilo e fenilpropilo.

Em ligação com "alquilo" e "cicloalquilo", entende-se com o termo "substituído", no contexto da presente invenção, a substituição de um radical de hidrogénio por F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-C₁₋₆-alquilo, NH-C₁₋₆-alquilo-OH, C₁₋₆-alquilo, N(C₁₋₆-alquilo)₂, N(C₁₋₆-alquilo-OH)₂, NO₂, SH, S-C₁₋₆-alquilo, S-benzilo, O-C₁₋₆-alquilo, OH, O-C₁₋₆-alquilo -OH, =O, O-benzilo, C(=O)C₁₋₆-alquilo, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-alquilo ou benzilo, em que sob radicais substituição múltipla, tais radicais entendem-se como substituições ou em diferentes ou em iguais átomos processados de forma múltipla, por exemplo, substituições duplas ou triplas, por exemplo substituições três vezes no mesmo átomo de carbono, como no caso de CF₃ ou -CH₂CF₃ ou em posições diferentes como no caso de -CH(OH)-

$\text{CH}=\text{CH}-\text{CHCl}_2$. A substituição múltipla pode ser realizada com o mesmo ou com diferentes substituintes.

No contexto de "heterociclo saturado ou insaturado" entende-se pelo termo substituído, a substituição de um radical de hidrogénio em um ou mais membros do anel, por F, Cl, Br, I, -CN, NH_2 , $\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ -alquilo, $\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ -alquilo-OH, C_{1-6} -alquilo, $\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{-alquilo})_2$, $\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{-alquilo-OH})_2$, pirrolinilo, piperazinilo, morfolinilo, NO_2 , SH, $\text{S}-\text{C}_{1-6}$ -alquilo, S-benzilo, $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ -alquilo, OH, $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ -alquilo-OH, =O, O-benzilo, $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ -alquilo, CO_2H , $\text{CO}_2-\text{C}_{1-6}$ -alquilo ou benzilo. Em particular, pode um átomo de hidrogénio ligado a um heteroátomo de N ser substituído por um grupo C_{1-6} -alquilo.

Em relação aos termos "arilo" e "heteroarilo" ou "heterocíclico aromático" entende-se no contexto da presente invenção sob o termo "substituído de forma única ou múltipla", a substituição em uma vez ou em mais vezes, por exemplo duas, três ou quatro vezes, de um ou mais átomos de hidrogénio do sistema anelar por F, Cl, Br, I, CN, NH_2 , $\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ -alquilo, $\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ -alquilo-OH, $\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{-alquilo})_2$, $\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{-alquilo-OH})_2$, NH-arilo; $\text{N}(\text{arilo})_2$, $\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{-alquilo})\text{arilo}$, pirrolinilo, piperazinilo, morfolinilo NO_2 , SH, $\text{S}-\text{C}_{1-6}$ -alquilo, OH, $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ -alquilo, $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ -alquilo -OH, $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ -alquilo, $\text{NHSO}_2\text{C}_{1-6}$ -alquilo, NHCOC_{1-6} -alquilo, CO_2H , CH_2SO_2 -fenilo, $\text{CO}_2-\text{C}_{16}$ -alquilo,

OCF_3 , CF_3 , , C_{1-6} -alquilo, pirrolidinilo, imidazolilo, piperidinilo, morfolinilo, benziloxi, fenoxi, fenilo, piridilo, alquilarilo, especialmente benzilo, tienilo ou furilo, ou, opcionalmente, a um átomo diferente, onde por seu lado pode também ele opcionalmente vir a ser sujeito a um substituinte e ser então substituído. Substituição múltipla é realizada com o mesmo ou com diferentes substituintes. Por "arilo" ou "heteroarilo" são preferidos os substituintes F, Cl, CF_3 , CH_3 ou OCH_3 .

No contexto da presente invenção o símbolo  usado nas fórmulas utilizadas designa uma combinação de um radical correspondente à respectiva estrutura geral global. Este símbolo é organizado em um estrutura cíclica ou policíclica,

tais como os grupos aromáticos ou grupos aromáticos anelares, de tal forma que uma ligação concreta em uma determinada posição específica não é clara, significando isto que, deve compreender então uma ligação a todas as posições do grupo cíclico ou policíclico.

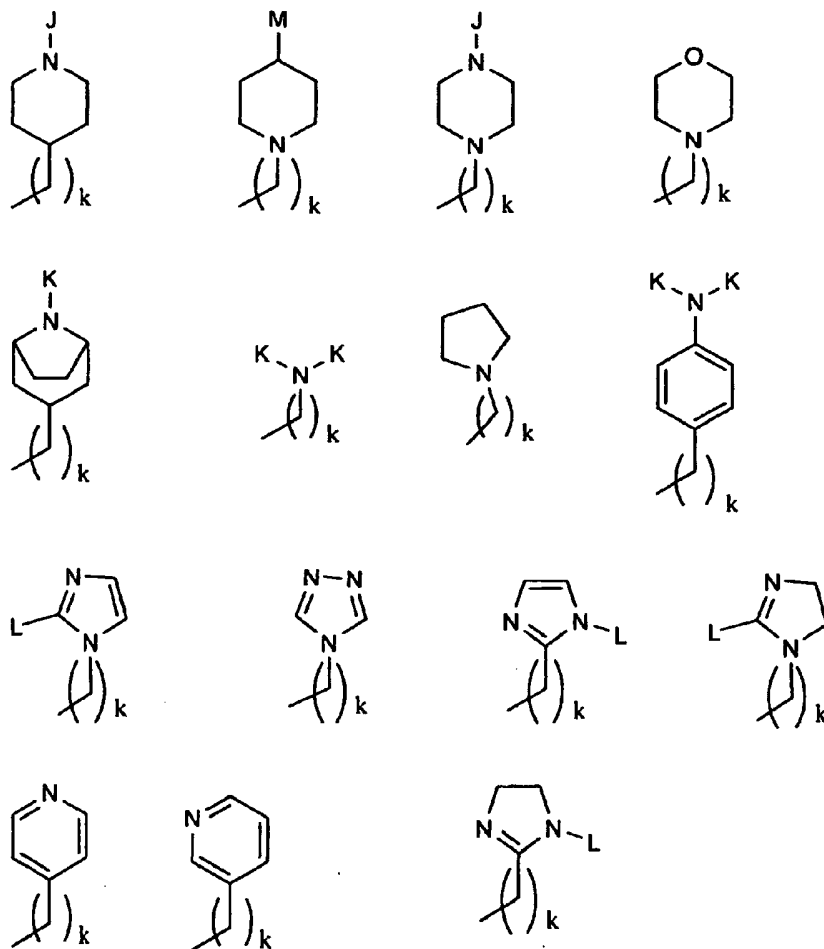
Com a expressão de sal de ácido fisiologicamente aceitável ou compatível, deve ser entendido no sentido da presente invenção, sais da substância activa com ácidos inorgânicos ou orgânicos, que são fisiologicamente tolerados -especialmente quando utilizados em seres humanos e/ou mamíferos. Particularmente preferidos são os cloridratos. Exemplos de ácidos fisiologicamente tolerados são: ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido metanossulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutâmico, 1,1-dioxo-1,2-di-hidro-1 λ ⁶-benzo[d]-isotiazol-3-ona(ácido sacaricínico), ácido monometilsebácico, 5-oxo-prolina, ácido hexano-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- ou 4- aminobenzóico, ácido 2,4,6-trimetilbenzóico, ácido α -lipóico, acetilglicina, ácido hipúrico, ácido fosfórico e/ou ácido aspártico. Particularmente preferidos são o ácido cítrico e o ácido clorídrico.

No contexto da presente invenção, sob o termo radical básico, entende-se um grupo que pode reagir sob acção da absorção de protões, no qual o radical básico é representado por piperidina, pirrolidina, azepano, azetidina, azocano, piridina, imidazolidina, 1,2,4-triazol, diazepano, pirimidina, imidazolina, piperazina, N(C₁₋₆-alquilo)₂, NHC₁₋₆-alquilo, um radical arilo substituído com N(C₁₋₆-alquilo)₂, C₁₋₆-alquilo-N(C₁₋₆-alquilo)₂ ou C₁₋₆-alquilo-NH(C₁₋₆-alquilo), em que todos estes radicais podem ser ligados através de um grupo C₁₋₃-alquilo à estrutura de fórmula geral I, a cadeia C₁₋₃-alquilo pode ser opcionalmente substituído com =O e os restantes radicais podem ser pelo seu lado substituídos com C₁₋₆-alquilo.

Mais especificamente entende-se também com a denominação radical básico, um radical piridilo, pirrolilo, imidazolilo, pirimidinilo, ou pirazinilo, que pode em cada caso ser

acoplado por meio de uma cadeia C_{1-3} -alquilo.

Outros posteriores exemplos de grupos básicos são o dos grupos que têm a estrutura que de seguida se apresenta:



em que

k representa 0, 1 ou 2;

L representa H ou C_{1-6} -alquilo,

K representa C_{1-6} -alquilo,

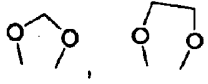
M representa C_{1-6} -alquilo ou $N(CH_3)_2$,

J representa 2-, 3- ou 4-piridilo, fenilo, piperidilo ou C_{1-6} -alquilo,

Exemplos adicionais e/ou concretizações preferidas de radicais básicos, resultam da seguinte descrição dos compostos preferidos no âmbito da presente invenção.

Como radical não básico vem entendido um grupo que não apresenta quaisquer propriedades básicas, sendo o radical não

básico representado por arilo, heteroarilo, C₃₋₈-cicloalquilo, em cada caso não substituído ou substituído de forma única ou múltipla com F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, S-C₁₋₆-alquilo, OH, O-C₁₋₆-alquilo, O-C₁₋₆-alquilo-OH, C(=O)C₁₋₆-alquilo, CO₂H, CH₂SO₂-

fenilo, CO₂-C₁₋₆-alquilo, OCF₃, CF₃, , C₁₋₆-alquilo; que podem ser acoplados através de cadeia C₁₋₃-alquilo à estrutura de fórmula geral I; onde a cadeia alquilo pode ser substituída com =O; C₁₋₆-alquilo, opcionalmente substituído com metoxi ou C₁₋₃-alquiloxilo.

São preferidos os radicais do grupo que consiste de arilo, heteroarilo, C₃₋₈-cicloalquilo, cada um não substituído ou substituído como descrito acima, o qual pode estar ligado através de uma cadeia C₁₋₃-alquilo com a estrutura de fórmula geral I em que a cadeia alquilo pode ser substituída por =O. Também preferidos são os C₁₋₆-alquilo opcionalmente substituídos com metoxi, C₁₋₃-alquiloxi.

Numa outra variante preferida no âmbito da presente invenção são ligados através de R⁵ e R⁶, estrutura anelar condensada de 4-8 membros, aromática, insaturada ou anel saturado de 4-10 membros a uma estrutura anelar que é seleccionada a partir do grupo que é constituído por: C₄₋₁₀-cicloalcano, C₄₋₁₀-cicloalcenos ou C₆₋₁₀-compostos aromáticos e hetero-aromáticos de 6 membros.

Preferencialmente, no contexto da presente invenção são apresentados os derivados de sulfonamidas substituídos da fórmula geral I, em que R¹ representa fenilo ou benzotiofenilo, em particular, fenilo, não substituído ou substituído de forma única ou múltipla por C₁₋₃-alquiloxi, C₁₋₆-alquilo, Cl, F, I, CF₃, OCF₃, OH, SH, arilo ou heteroarilo, respectivamente não substituído ou substituído de forma única ou múltipla.

Numa concretização preferida da invenção apresenta-se o derivado de sulfonamida substituída, no âmbito da presente invenção com R¹ representando fenilo, naftilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, pirolilo, furanilo, tiofenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, Imidazotiazolilo,

carbazolilo, dibenzofuranilo e dibenzotiofenilo, de preferência, fenilo, naftilo, benzotiofenilo, benzoxadiazolilo, tiofenilo, piridinilo, imidazotiazolilo e dibenzofuranilo, especialmente de preferência fenilo, naftilo, e benzotiofenilo, em que todos estes radicais podem ser substituídos uma ou mais vezes, de preferência com C₁₋₃-alquilo, C₁₋₆-alquilo, Br, Cl, F, I, CF₃, OCF₃, OH, SH, arilo ou heteroarilo, respectivamente não substituídos ou substituídos de forma única ou múltipla.

Numa outra concretização preferida, o derivado de sulfonamida substituída no âmbito da presente invenção R¹ representa fenilo ou naftilo, em particular fenilo, opcionalmente substituído de forma única ou múltipla com metilo, metoxi, CF₃, Cl, Br e/ou F.

Além disso, particularmente preferidos são os derivados de sulfonamida substituídos, em que R¹ represente fenilo substituído na posição 4 por um grupo arilo ou heteroarilo, e na 2, 3, 5 e/ou posição 6 com metilo, metoxi, Cl ou F, de preferência substituídos na posição 2 e 6 com metilo.

Muito especialmente preferidos são os derivados de sulfonamida substituídos em que R¹ representa 2,6-dimetil-4-metoxifenilo, 2,6-dicloro-4-trifluorometilofenilo, 2,6-dimetil-4-bromofenilo, 2,6-dicloro-4-bromo-fenil, 2,4,6-triclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2,3-diclorofenilo.

É também dada preferência aos derivados de sulfonamidas substituídos da fórmula geral I, em que n representa 2, R⁴ e R^{2b} representam H e R³ e R^{2a} representam em conjunto um anel aromático de seis membros

ou

n representa 1 e R^{2a} representa H e R⁴ e R³ em conjunto um anel aromático de seis membros.

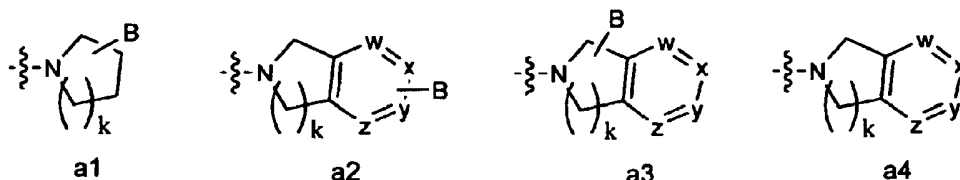
Particularmente preferidos são os derivados substituídos de sulfonamida em que R^{2a-c}, R³ e R⁴ representam H.

Numa outra concretização os derivados de sulfonamida substituídos no âmbito da presente invenção para o grupo $(CR^{2a-c})_n$, n representa 1 ou 2, de preferência 2.

Numa outra concretização preferida, dos derivados de sulfonamidas substituídos, na fórmula geral I, m representa 1.

Em outras concretizações preferidas da presente invenção temos as seguintes formas:

a) o grupo NR^5R^6 na fórmula geral I, compreende um grupo anelar de fórmulas a1, a2, a3 ou a4,



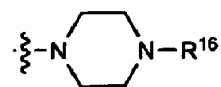
em que

k = 0, 1, 2 ou 3, de preferência 1 ou 2, e w, x, y e z representam, independentemente um do outro, CH ou N, com a condição de que no máximo dois dos grupos w, x, y e z representarem ao mesmo tempo N, e em que no grupo anelar que compreende a fórmula a4 pelo menos um grupo de w, x, y e z represente N. De preferência, nas fórmulas a1, a2 e a3 w, x, y, e z representem todos CH, ou um de w, x, y e z represente N e todos os outros CH.

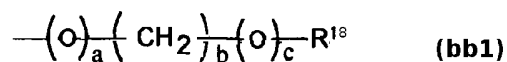
Nas fórmulas a1, a2, a3 e B representa um radical básico.

Alternativamente, R^{18} pode representar ciclopentilo, ciclo-hexilo, opcionalmente substituído de forma única em um ou mais membros do anel, ou C_{1-3} -alquilo opcionalmente substituído de forma única ou múltipla.

Em outras concretizações preferidas da presente invenção, o grupo cíclico formado através do grupo NR^5R^6



e R^{16} representa um grupo de fórmula geral bb1



onde $a=c=0$ e $b=0, 1$ ou 2 e R^{18} é seleccionado.

Em outras concretizações preferidas no âmbito da presente invenção, nos compostos de fórmula geral I temos o seguinte:

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

m representa 1 ou 2 ;

R^1 representa arilo ou heteroarilo, não substituído ou substituído de forma única ou múltipla;

R^{2a-c} , R^3 e R^4 representam H ou com um radical adjacente R^{2a-c} , R^3 ou R^4 formam um anel de cinco ou seis membros que pode ser saturado ou insaturado, de substituição única ou múltipla e que podem conter heteroátomos do grupo N ou O.

R^5 e R^6 em conjunto formam um anel de 4 a 8 membros que pode ser saturado ou insaturado, mas que não pode ser aromático, substituído ou condensado com um radical básico e que pode ser substituído com um radical ou mais radicais básicos do grupo C_{1-6} -alquilo, C_{1-3} -alquiloxi, C_{3-8} -cicloalquilo ou opcionalmente fenilo substituído;

ou R^5 e R^6 formam em conjunto um anel de 4-8 membros contendo um outro heteroátomo seleccionado a partir do grupo N ou S e que podem ser substituídos com um radical básico ou não-básico,

ou R^5 representa H ou C_{1-5} -alquilo, e R^6 representa arilo ou C_{3-8} -cicloalquilo; ou um radical arilo ligado através de uma cadeia C_{1-3} -alquilo, em que os anéis arilo ou C_{3-8} -cicloalquilo, são respectivamente substituídos um com uma

radical básico ou opcionalmente procede-se à sua substituição com radical básico nas pontes da cadeia C₁₋₃-alquilo,

ou R⁵ representa H ou C₁₋₅-alquilo e R⁶ representa C₄₋₈-heterociclilo; ou representa um radical C₄₋₈-heterociclilo ligado através de uma cadeia C₁₋₃-alquilo, em que o anel heterocíclico é substituído com um radical básico ou não básico,

ou

R⁵ e R⁶ representam cada um e independentemente H ou um radical C₁₋₁₀-alquilo ramificado ou não ramificado que contém de um a três átomos de azoto, em que R⁵ e R⁶ não representem ambos H,

na forma do racemato, dos enantiómeros, diastereómeros, misturas de enantiómeros ou diastereómeros ou de um enantiómero ou diastereómero individual, e as bases e/ou sais de ácidos fisiologicamente aceitáveis,

de preferência:

um radical arilo ou heteroarilo substituído com F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-C₁₋₆-alquilo, NH-C₁₋₆-alquilo-OH, N(C₁₋₆-alquilo)₂, N(C₁₋₆-alquilo-OH)₂, NO₂, SH, S-C₁₋₆-alquilo, OH, O-C₁₋₆-alquilo, O-C₁₋₆-alquilo-OH, C(=O)C₁₋₆-alquilo, CO₂H, CH₂SO₂-fenilo, CO₂-

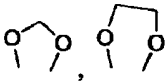
C₁₋₆-alquilo, OCF₃, CF₃, , C₁₋₆-alquilo, fenoxi, fenilo, piridilo, tienilo ou furilo substituído,

um radical cicloalquilo substituído, ou um radical alquilo substituído com F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-C₁₋₆-alquilo, NH-C₁₋₆-alquilo-OH, C₁₋₆-alquilo, N(C₁₋₆-alquilo)₂, N(C₁₋₆-alquilo-OH)₂, NO₂, SH, S-C₁₋₆-alquilo, S-benzilo, O-C₁₋₆-alquilo, OH, O-C₁₋₆-alquilo-OH, =O, O-benzilo, C(=O)C₁₋₆-alquilo, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-alquilo ou benzilo,

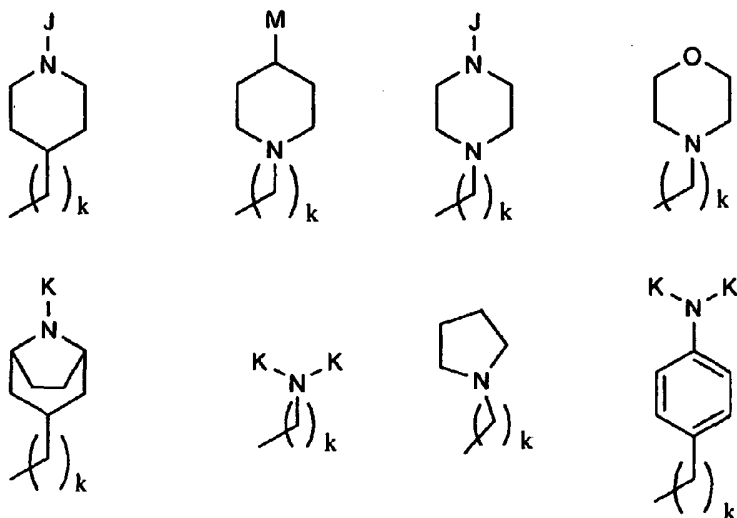
um radical básico, de preferência piperidina, pirrolidina, azepano, azetidina, azocano, piridina, imidazol, imidazolidina, 1,2,4-triazol, diazepano, pirimidina, imidazolina, piperazina, N(C₁₋₆-alquilo)₂, NHC₁₋₆-alquilo, um

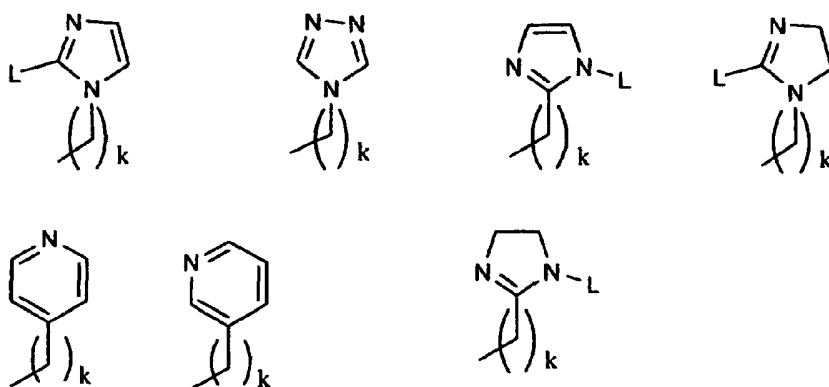
radical arilo substituído com $N(C_{1-6}\text{-alquilo})_2$ $C_{1-6}\text{-alquilo-}N(C_{1-6}\text{-alquilo})_2$ ou $C_{1-6}\text{-alquilo-NH}(C_{1-6}\text{-alquilo})$; sendo que estes radicais podem ser todos ligados através de um grupo $C_{1-3}\text{-alquilo}$, com a estrutura da cadeia de fórmula geral $C_{1-3}\text{-alquilo}$, a cadeia $C_{1-6}\text{-alquilo}$ é opcionalmente substituído com $=O$ e os restantes radicais pelo seu lado podem ser substituídos com $C_{1-6}\text{-alquilo}$

e um radical não-básico, representado de preferência por arilo, heteroarilo, respectivamente não substituído ou substituído de forma individual ou múltipla com F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , SH, $S-C_{1-6}\text{-alquilo}$, OH, $O-C_{1-6}\text{-alquilo}$, $O-C_{1-6}\text{-alquilo-OH}$, $C(=O)C_{1-6}\text{-alquilo}$, CO_2H , $CH_2SO_2\text{-fenilo}$, $CO_2-C_{1-6}\text{-alquilo}$,

OCF_3 , CF_3 , , $C_{1-6}\text{-alquilo}$, o qual pode ser ligado, através de uma cadeia $C_{1-3}\text{-alquilo}$, com a estrutura de fórmula geral I em que a cadeia alquilo pode ser substituída com $=O$, $C_{1-6}\text{-alquilo}$ opcionalmente substituído com metoxi ou $C_{1-3}\text{-alquiloxi}$, ou $C_{3-8}\text{-cicloalquilo}$.

Também preferidos para os fins da presente invenção são os derivados de sulfonamidas substituídos da fórmula geral I, em que R^5 e R^6 em conjunto formam um anel de 4 a 8 membros, saturado ou insaturado, mas que não pode ser aromático, e que possam ser substituídos com um radical básico seleccionado a partir do grupo





em que

k representa 0, 1 ou 2;

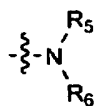
L representa H ou C_{1-6} -alquilo,

K representa C_{1-6} -alquilo,

M representa C_{1-6} -alquilo ou $\text{N}(\text{CH}_3)_2$

J representa 2-, 3- ou 4-piridilo, fenilo, piperidilo ou C_{1-6} -alquilo.

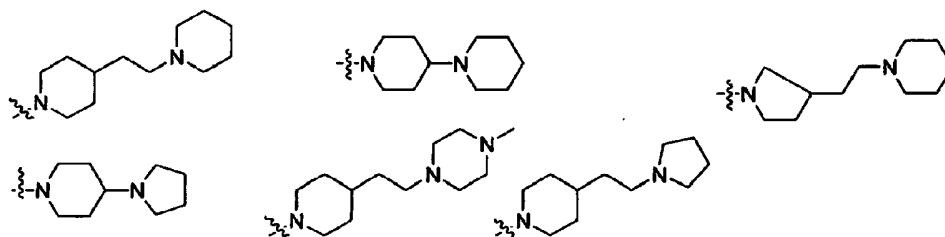
Particularmente preferidos são os derivados de sulfonamida substituídos em que o grupo

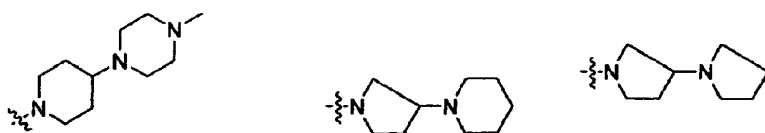


represente piperidina, pirrolidina ou azepano, substituído com piperidina, pirrolidina, azepano, piperazina ou diazepano opcionalmente acoplados através de grupo C_{1-3} -alquilo, não substituído ou substituído de forma única com metilo ou etilo, com a condição de que seja feita a ligação entre os dois átomos de carbono ou um de C e um átomo de N, mas não entre dois átomos de N;

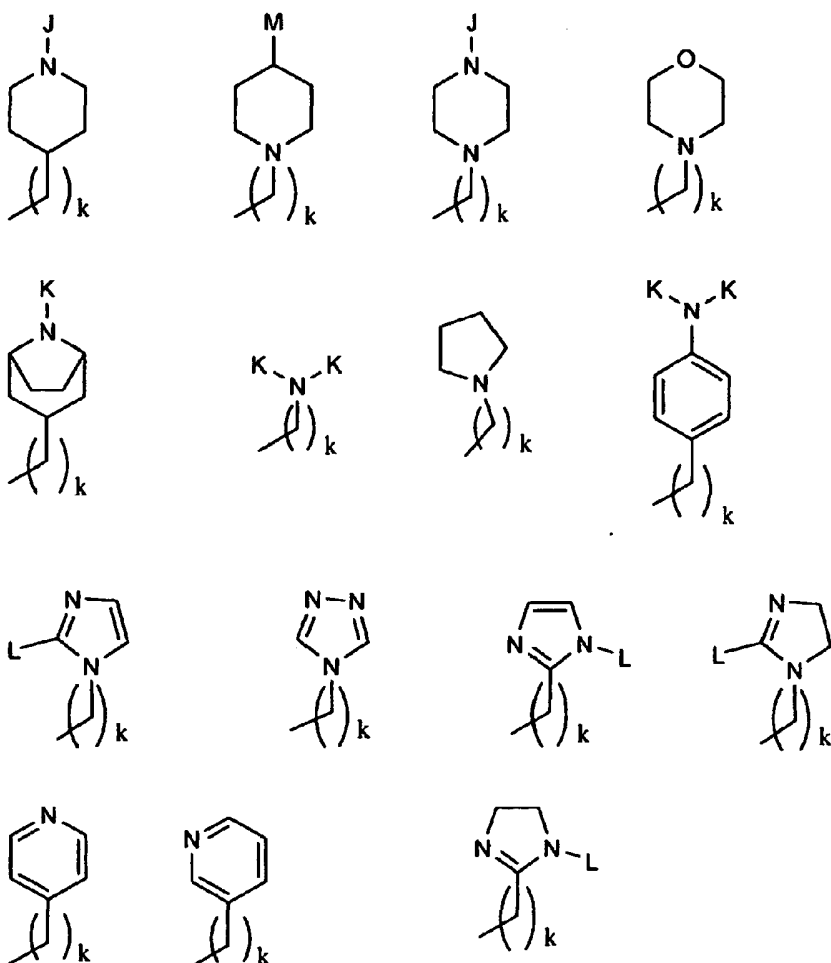
especialmente

um radical de entre o grupo





É também dada preferência aos derivados de sulfonamidas substituídos da fórmula geral I, em que R^5 e R^6 em conjunto formam um anel de 4-8 membros contendo um outro heteroátomo seleccionado a partir do grupo N ou O e que pode ser substituído com um radical básico seleccionado de entre o grupo



em que

k represente 0, 1 ou 2;

L represente H ou C_{1-6} -alquilo,

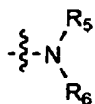
K represente C_{1-6} -alquilo,

M represente C_{1-6} -alquilo ou $N(CH_3)_2$

J represente 2-, 3- ou 4-piridilo, fenilo, piperidilo ou C_{1-6} -alquilo

ou um radical não básico seleccionado de entre o grupo arilo, heteroarilo, respectivamente não substituído ou substituído de forma única ou múltipla com F, Cl, Br, I, CF₃, OCH₃, C₁₋₆-alquilo, C₃₋₈-cicloalquilo, não substituído ou substituído de forma única por F, Cl, Br, I, CF₃, OCH₃, C₁₋₆-alquilo; que pode estar acoplado através de uma cadeia C₁₋₃-alquilo com a estrutura da fórmula geral I, em que a cadeia alquilo pode ser substituído com =O; C₁₋₆-alquilo ou C₁₋₃-alcoxi.

Particularmente preferidos são os derivados de sulfonamida substituída em que o grupo

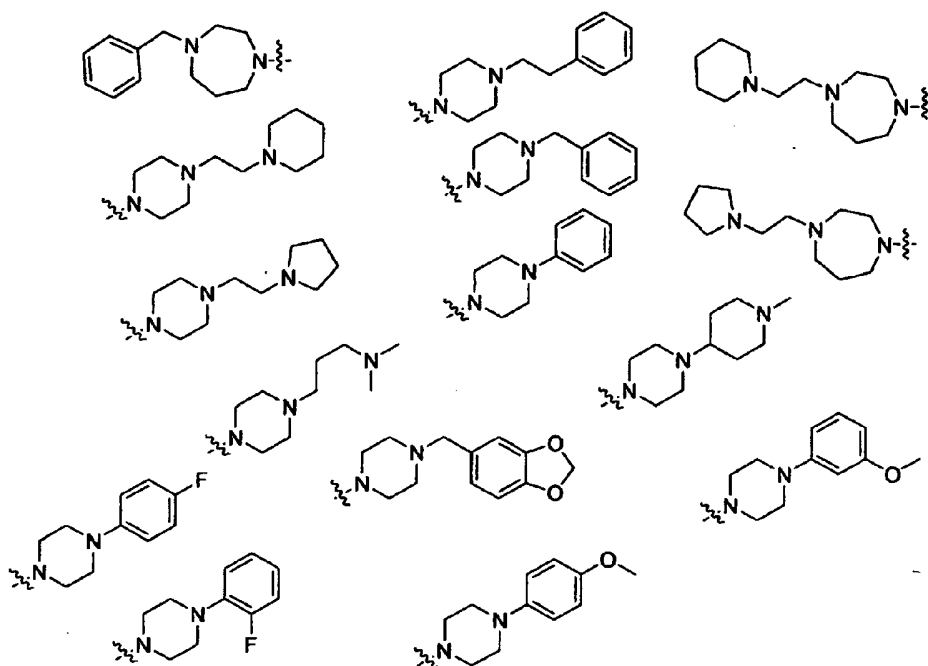


represente piperazina ou diazepano, substituído com fenilo, opcionalmente ligado através de grupo C₁₋₃-alquilo, não substituído ou substituído de forma única ou múltipla com

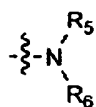


, metilo, metoxi, F, Cl, Br, CF₃ ou CN, (CH₂)₂OCH₃; substituído com ciclo-hexilo ou ciclopentilo opcionalmente ligados através de grupo C₁₋₃-alquilo; pirrolidina, piperazina, piperidina, não substituído ou substituído de forma única com metilo ou etilo, cada um ligado através de um grupo C₁₋₃-alquilo; ou pirrolidina, piperazina, piperidina, não substituído ou substituído de forma única com metilo ou etilo, com a condição de que seja feita a ligação entre os dois átomos de carbono ou um átomo de carbono e um átomo de azoto, mas não entre dois átomos de N, ou com (CH₂)_aN(CH₃)₂ em que a=2,3

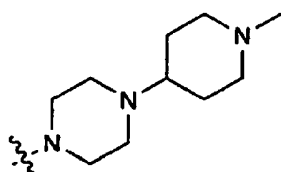
e em especial um radical de entre o grupo



Muito especialmente preferem-se derivados de sulfonamida substituídos em que o grupo



represente



Particularmente preferidos são os derivados de sulfonamida substituídos de entre o grupo

- 5 1-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-[2-(2,4,6-trimetil-fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-3-ilmetoxi]etanona
- 6 1-(4-benzil-[1,4]diazepan-1-il)-2-[1-(naftil-1-sulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]etanona

- 8 2-[1-(4-metoksi-2,6-dimetil-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoksi]-1-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]etanona
- 9 1-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-((2-(2,4-diclorofenil-sulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-3-il)-metoksi)etanona
- 17 2-((2-(2,4-diclorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-3-il)metoksi)-1-(4-(pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il)etanona
- 19 2-((1-(mesitilsulfonil)-piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il)etanona
- 20 2-((1-(3,4-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)-piperidin-1-il)etanona
- 22 1-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-[1-(3-trifluoro-metil-fenilsulfonil)-piperidin-2-il-metoksi]-etanona
- 23 2-((1-(naftaleno-1-ilsulfonil)piperidin-2-il)-metoksi)-1-(4-(pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il)-etanona
- 25 1-[4-(3-dimetilamino-propil)-piperazin-1-il]-2-[2-(2,4,6-trimetil-fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-3-ilmetoksi]etanona
- 26 2-[1-(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoksi]-1-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-etanona
- 27 1-(2-piperidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-2-[1-(2,4,6-trimetil-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoksi]-etanona
- 28 2-[1-(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoksi]-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]etanona
- 31 1-(4-benzil-[1,4]diazepan-1-il)-2-[-(2,4,6-trimetil-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoksi]etanona

- 32 2-[1-(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-1-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]etanona
- 36 2-((1-(3,4-dicloro-fenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)-piperidin-1-il)etanona
- 38 2-((2-(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-(pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il)etanona
- 39 1-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperazin-1-il)-2-[1-(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]etanona
- 42 2-((1-(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-piperidin-2-il)-metoxi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)-etil)-piperazin-1-il)etanona
- 44 1-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperazin-1-il)-2-[1-(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-etanona
- 46 2-[1-(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-1-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]etanona
- 51 2-[2-(2,4-dicloro-fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-3-ilmetoxi]-1-(2-piperidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)etanona
- 52 2-((1-(4-metoxifenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)-piperidin-1-il)etanona
- 53 2-[1-(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-1-[4-(3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]etanona
- 54 1-(4-ciclo-hexilmetil-piperazin-1-il)-2-[1-(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-pirrolidin-2-ilmetoxi]etanona
- 56 2-[1-(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-1-(4-fenil-piperazin-1-il)etanona

- 58 1-[4-(3-dimetilamino-propil)-piperazin-1-il]-2-[1-(3-trifluoro-metil-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-etanona
- 59 2-[1-(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]etanona
- 62 2-[1-(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-1-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]etanona
- 63 1-[2-(4-dimetilamino-fenil)-azepan-1-il]-2-[1-(naftil-1-sulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]etanona
- 64 2-[1-(naftil-1-sulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-1-(2-piperidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)etanona
- 65 2-((2-(2,4-dicloro-fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-morfolinopiperidin-1-il)etanona
- 66 1-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-2-[1-(naftil-1-sulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]etanona
- 67 1-(4-benzil-[1,4]diazepan-1-il)-2-[2-(2,4,6-trimetil-fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-3-ilmetoxi]etanona
- 68 1-(4-ciclo-hexilmetil-piperazin-1-il)-2-[1-(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]etanona
- 69 2-((2-(4-metoxifenilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)-piperidin-1-il)etanona
- 72 2-((1-(3,4-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)-etil)-piperazin-1-il)etanona
- 77 1-[4-(3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-[1-(2,4,6-trimetil-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]etanona

- 79 1-(4-benzil-[1,4]diazepan-1-il)-2-[2-(2,4-dicloro-fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-3-ilmetoxi]etanona
- 82 2-[2-(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-3-ilmetoxi]-1-(2-piperidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)etanona
- 84 2-[1-(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-1-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]etanona
- 85 2-[1-(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-1-[4-(3-dimetilamino-propil)-piperazin-1-il]etanona
- 86 2-[1-(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-1-[4-(2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]etanona
- 88 2-[1-(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-1-[4-(3-dimetilamino-propil)-piperazin-1-il]etanona
- 89 2-[1-(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-1-(4-fenil-piperazin-1-il)etanona
- 90 2-(2-(1-(4-metoxifenilsulfonil)-piperidin-2-il)etoxi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)-piperidin-1-il)etanona
- 91 2-(2-(1-(4-metoxifenilsulfonil)-piperidin-2-il)etoxi)-1-(4-fenetilpiperazin-1-il)etanona
- 92 cloridrato de 3-((4-(2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-acetil)-piperazin-1-il)-metil)benzonitrilo
- 93 cloridrato de 3-((4-(2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-acetil)-piperazin-1-il)metil)benzonitrilo
- 94 cloridrato de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-piperidin-1-il)etanona

- 95 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-piperidin-1-il)etanona
- 96 cloridrato de 1-(3,4-di-hidro-2,6-naftiridin-2(1H)-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 97 dicloridrato de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 98 1-(4-(di-hidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2(6H,7H,8H,9H,9aH)-il)piperidin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 99 dicloridrato de 1-(4-(di-hidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2(6H,7H,8H,9H,9aH)-il)piperidin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 100 1-(4-(3,4-di-hidro-2,6-naftiridin-2(1H)-il)-piperidin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 101 carboxilato de terc-butil-4-(2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-acetil)-piperazina
- 102 cloridrato de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(piperazin-1-il)-etanona
- 103 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(3-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il)etanona
- 104 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-piperazin-1-il)etanona

- 105 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metilciclo-hexil)-piperazin-1-il)-etanona
- 106 dicloridrato de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-((1-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)etanona
- 107 2-((1-(mesitilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 108 2-((1-(2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 109 2-((1-(2-cloro-6-metilfenilsulfonil)-piperidin-2-il)-metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)-etanona
- 110 1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)-2-((1-(naftalen-1-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-etanona
- 111 1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)-2-((1-(naftalen-2-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-etanona
- 112 Cloridrato de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)etanona
- 113 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 114 dicloridrato de 2-((1-(4-cloro-2,5-dimetilfenil-sulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 115 2-((1-(4-cloro-3-trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona

- 117 1-(4-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 118 1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)-2-((1-2,4,6-triclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-etanona
- 119 1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triisopropilfenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 120 2-((1-(2,4-Diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 121 2-((1-(3-bromofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 122 2-((1-(3-bromofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(piridin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 123 2-((1-(4-bromofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 124 2-((1-(3-bromofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-piperidin-1-il)etanona
- 125 2-((1-(4-bromofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-piperidin-1-il)etanona
- 126 2-((1-(4-bromofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(piridin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 127 (S)-2-((2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 128 2-((1-(5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona

- 129 2-((1-(6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-ilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 130 1-(4-fluoro-1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 131 1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)-2-((1-(3(o-toliloxi)fenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 133 (S)-2-((2-(2,4-Diclorofenilsulfonil)-1,2,3,4-hidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 134 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-(trifluorometil)ciclo-hexil)-piperazin-1-il)etanona
- 135 (S)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)azetidina-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 136 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-morfolin-2-(piridin-3-il)etilamina)-piperidin-1-il)etanona
- 137 2-((1-(benzo[b]tiofen-3-ilsulfonil)piperidin-2-il)-metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)-etanona
- 138 2-((1-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 139 dicloridrato de 2-((1-(2-clorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 140 dicloridrato de (R)-2-((1-(4-metoxi-2,3,6-trimetilfenilsulfonil)-pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona

- 141 dicloridrato de 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 142 (S)-2-((2-(4-metoxifenilsulfonil)-1,2,3,4-hidro-isoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 144 1-(4-(5,6-di-hidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)-piperidin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 145 1-(4-(5,6-di-hidro-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)piperidin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 146 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-piperidin-1-il)etanona
- 147 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(piridin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 148 2-((1-(4-bromo-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)-metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)-etanona
- 149 2-((1-(4-bromo-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)-metoxi)-1-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-piperidin-1-il)-etanona
- 150 2-((1-(4-bromo-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(piridin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 151 dicloridrato de 2-((1-(5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofen-2-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona

- 152 dicloridrato de (R)-2-((1-(2-cloro-6-metilfenil-sulfonil)-pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 153 2-((1-(2,5-bis(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 154 2-((1-(7-clorobenzo[c][1,2,5]oxadiazol-4-ilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 155 dicloridrato de 2-((1-(4-metilnaftaleno-1-ilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 156 dicloridrato de 1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)-2-((1-(2,4,5-triclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 157 dicloridrato de 2-((1-(2-metil-naftaleno-1-ilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 158 dicloridrato de 2-((1-(5-(dimetilamino)naftalen-1-il-sulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 159 dicloridrato de 1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)-2-((1-(o-tolilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-etanona
- 160 dicloridrato de 2-((1-(4-bromo-2,6-diclorofenil-sulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 161 cloridrato de (S)-2-((1-(2-cloro-6-metilfenilsulfonil)-pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-piperidin-1-il)etanona

- 162 dicloridrato de (S)-2-((1-(2-cloro-6-metilfenil-sulfonil)-pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 163 dicloridrato de (S)-2-((1-(2-cloro-6-metilfenil-sulfonil)-pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-((1-metil-piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)etanona
- 164 2-(2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)etoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)-etanona
- 165 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(piridin-3-iloxi)-piperidin-1-il)etanona
- 166 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(quinoxalin-6-ilmetil)-piperazin-1-il)-etanona
- 167 (S)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 168 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-(pirrolidin-1-il)-quinazolin-7-il)-piperazin-1-il)etanona
- 169 dicloridrato de 2-((1-(4-fluoro-2,6-dimetilfenil-sulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 170 dicloridrato de 2-((1-(2,5-diclorotiofen-3-ilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 171 2-((1-(benzo[b]tiofen-2-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)-etanona

- 172 2-((1-(2,5-dimetiltiofeno-3-ilsulfonil)piperidin-2-il)-metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)-etanona
- 173 dicloridrato de 2-((1-(2,3-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 174 dicloridrato de 2-((1-(4-metoxinaftalen-1-il-sulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 175 dicloridrato de 1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)-2-((1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperidin-2-il)-metoxi)etanona
- 176 dicloridrato de 2-((1-(isoquinolin-5-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 177 dicloridrato de (R)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 178 dicloridrato de 1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)-2-((2-(naftalen-2ilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-3-il)metoxi)etanona
- 179 dicloridrato de 1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)-2-((1-(5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 181 (S)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-((1-metilpiperidin-4-il)metil)-piperazin-1-il)etanona
- 182 (S)-2-((2-(4-metoxifenilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-piperidin-1-il)etanona

- 183 (S)-2-((2-(2,4-diclorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-piperidin-1-il)etanona
- 184 (S)-2-((2-(2,4-diclorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-((1-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)etanona
- 185 (S)-2-((2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-((1-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)etanona
- 186 cloridrato de (S)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(piridin-4-iloxi)-piperidin-1-il)etanona
- 187 (S)-2-((2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-piperidin-1-il)etanona
- 188 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-((piridin-4-iloxi)metil)piperidin-1-il)etanona
- 189 dicloridrato de (S)-2-((2-(4-metoxifenilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-((1-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)etanona
- 190 cloridrato de (S)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-piperidin-1-il)etanona
- 191 dicloridrato de 2-((1-(2-clornaftalen-1-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 197 1-(4-((5-cloro-2-fenil-1H-imidazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-piperidin-2-il)etoxi)etanona

- 198 1-(4-((1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 199 1-(4-((2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)metil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 200 1-(4-(6-fluoro-3,4-di-hidroisoquinolin-2(1H)-il)-piperidin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 201 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(piridin-4-il)-piperidin-1-il)etanona
- 202 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidro-quinolin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 203 1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)-2-((1-(naftalen-2-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-2-il)metoxi)etanona
- 204 2-((1-(4-metoxifenilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidro-quinolin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 206 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H)-il)etanona
- 207 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(2-(piridin-3-il)-morfolina)etanona
- 208 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(3-(piridin-3-ilmetil)pirrolidin-1-il)etanona
- 210 2-((1-(6-metoxinaftalen-2-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona

- 211 1-(4-(3,4-di-hidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-piperidin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 212 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(1-metilpiperidin-4-il)-etil)-piperazin-1-il)etanona
- 214 1-(4-((2-((4-fluorofenil)(metil)amino)pirimidin-5-il)-metil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 215 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-3,4-di-hidroisoquinolin-2(1H)-il)etanona
- 217 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(piridin-3-il)-piperidin-1-il)etanona
- 219 2-((1-(4-metoxifenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(3-metilbenzil)-piperazin-1-il)etanona
- 220 2-((1-(4-metoxifenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-fenetiltiazol-2-il)-piperazin-1-il)etanona
- 221 2-(2-(1-(4-metoxifenilsulfonil)-piperidin-2-il)etoxi)-1-(4-(2-(etanonapiperidin-1-il)-etil)-piperazin-1-il)etanona
- 222 2-((1-(mesitilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(5-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-piperidin-1-il)etanona
- 223 1-(2-((4,6-dimetilpiridin-2-il)metil)piperidin-1-il)-2-((2-(mesitilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-3-il)metoxi)etanona
- 224 1-(2-(5-bromopiridin-3-il)-piperidin-1-il)-2-((1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-2-il)-metoxi)etanona

- 225 1-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-((1-(mesitilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 226 2-((1-(mesitilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(2-(piridin-2-ilmetil)-pirrolidin-1-il)etanona
- 227 2-((1-(mesitilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(2-(6-metoxipiridin-3-il)-piperidin-1-il)etanona
- 228 1-(2-((5-etilpiridin-2-il)metil)piperidin-1-il)-2-((1-(mesitilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 229 2-((1-(mesitilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(2-((3-metilpiridin-2-il)metil)piperidin-1-il)etanona
- 230 1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)-piperidin-1-il)-2-((1-(naften-1-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 231 2-((1-(mesitilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)-piperidin-1-il)etanona
- 232 2-((1-(mesitilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-((1-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)etanona
- 233 2-((2-(2,4-Diclorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-3-il)-metoxi)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)-piperidin-1-il)-etanona
- 234 1-(4-(4-benziltiazol-2-il)-piperazin-1-il)-2-((1-(mesitilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 235 1-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-((1-(naften-1-ilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 236 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(3-(piridin-2-il)pirrolidin-1-il)etanona
- 237 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(3-(piridin-3-il)pirrolidin-1-il)etanona

- 238 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(3-(piridin-4-il)-pirrolidin-1-il)etanona
- 240 1-(2-((4,6-dimetilpiridin-2-il)metil)pirrolidin-1-il)-2-((1-(naften-1-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-etanona
- 242 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-metilpiperazin-1-il)etanona
- 245 1-(4-(2-etoxietil)-piperazin-1-il)-2-((2-(mesitil-sulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-3-il)metoksi)-etanona
- 246 2-((2-(mesitilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-3-il)metoksi)-1-(4-(2-metoxietil)-piperazin-1-il)etanona
- 247 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(2-(piridin-2-il)pirrolidin-1-il)etanona
- 253 1-(4-(3,5-dimetoxifenil)-piperazin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoksi)-etanona
- 254 1-(4-(2-(diisopropilamino)etil)piperazin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoksi)-etanona
- 266 2-((1-(3,4-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoksi)-1-(2-(piperidin-1-ilmetil)-morfolina)etanona
- 267 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoksi)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)-piperidin-1-il)etanona
- 268 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoksi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)-piperidin-1-il)etanona
- 269 1-(4-(2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-etil)-piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-pirrolidin-2-il)metoksi)etanona

- 271 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(2-(piridin-2-il)pirrolidin-1-il)etanona
- 272 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(3-(piridin-3-il)pirrolidin-1-il)etanona
- 273 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(3-(piridin-4-il)-pirrolidin-1-il)etanona
- 274 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(piridin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 275 2-((2-(4-metoxi-2,3,6-trimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-hidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)-piperidin-1-il)etanona
- 276 2-((2-(4-metoxi-2,3,6-trimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-hidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)-piperidin-1-il)etanona
- 277 2-((2-(4-metoxi-2,3,6-trimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-hidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(2-((6-metilpiridin-2-il)metil)piperidin-1-il)etanona
- 278 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)-piperidin-1-il)etanona
- 279 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)-piperidin-1-il)etanona
- 280 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-etil)-piperazin-1-il)etanona
- 281 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(diisopropilamino)etil)piperazin-1-il)etanona
- 282 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(3-(piridin-4-il)-pirrolidin-1-il)etanona

- 283 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(piridin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 284 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(2-((6-metilpiridin-2-il)metil)piperidin-1-il)etanona
- 285 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)-piperidin-1-il)etanona
- 286 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)-piperidin-1-il)etanona
- 287 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-etil)-piperazin-1-il)etanona
- 288 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(3-metoxifenil)-piperazin-1-il)etanona
- 289 1-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 290 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metoxifenil)-piperazin-1-il)etanona
- 291 1-(4-isopropilpiperazine-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 292 2-((2-(mesitilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)-piperidin-1-il)etanona
- 295 1-(4-etilpiperazin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 296 1-(4-(pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 297 1-(4-morfolinopiperidin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona

- 298 1-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenil-sulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 305 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(piridin-2-il)-piperazin-1-il)etanona
- 306 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(3-metoxifenil)-piperazin-1-il)etanona
- 307 1-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 308 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metoxifenil)-piperazin-1-il)etanona
- 309 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(pirimidin-2-il)-piperazin-1-il)etanona
- 310 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-fenetilpiperazin-1-il)etanona
- 311 1-(4-(5-cloro-2-metilfenil)-piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)-metoxi)etanona
- 312 2-(4-(2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-pirrolidin-2-il)metoxi)-acetil)-piperazin-1-il)-nicotinonitrilo
- 316 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(piridin-2-il)-piperazin-1-il)etanona
- 317 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(3-metoxifenil)-piperazin-1-il)etanona
- 318 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)etanona
- 319 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metoxifenil)-piperazin-1-il)etanona

- 320 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-fenetilpiperazin-1-il)etanona
- 321 1-(4-(5-cloro-2-metilfenil)-piperazin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 324 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(3-metoxifenil)-piperazin-1-il)etanona
- 325 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metoxifenil)-piperazin-1-il)etanona
- 326 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-fenetilpiperazin-1-il)etanona
- 328 1-(4-(4-metoxifenil)-piperazin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 329 1-(4-fenetilpiperazin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 330 1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)-piperidin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)-metoxi)etanona
- 331 1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)-piperidin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)-metoxi)etanona
- 332 1-(4-(2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-etil)-piperazin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 333 1-(4-(2-(diisopropilamino)etil)piperazin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)-metoxi)etanona
- 335 1-(4-(piridin-4-il)-piperazin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona

- 336 1-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-((1-(2,6-diclorofenil-sulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 337 1-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-((1-(2,6-diclorofenil-sulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 340 1-(4-(3,5-dimetoxifenil)-piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)-metoxi)etanona
- 341 1-(4-(2-(diisopropilamino)etil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)-metoxi)etanona
- 346 1-(4-(3-clorofenil)-piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 347 1-(4-(3,4-dimetilfenil)-piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)-metoxi)etanona
- 348 1-(4-(3,4-diclorofenil)-piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)-metoxi)etanona
- 349 1-(4-(3,4-diclorobenzil)-piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)-metoxi)etanona
- 350 1-(4-(4-bromobenzil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 351 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2,4,6-trimetilbenzil)-piperazin-1-il)etanona
- 352 1-(4-(4-clorobenzil)-piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-etanona

- 353 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metilbenzil)-piperazin-1-il)etanona
- 354 1-(4-(3-clorofenil)-piperazin-1-il)-2-((1-(2,6-dicloro-fenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 355 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(3,4-dimetilfenil)-piperazin-1-il)etanona
- 356 1-(4-(3,4-diclorofenil)-piperazin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 357 1-(4-(3,4-diclorobenzil)-piperazin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 358 1-(4-(4-bromobenzil)piperazin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 359 1-(4-(4-clorobenzil)-piperazin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 360 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metilbenzil)-piperazin-1-il)etanona
- 362 1-(4-benzil-1,4-diazepan-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 363 1-((R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 369 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(piridin-2-il)-piperazin-1-il)etanona
- 373 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-fenetilpiperazin-1-il)etanona
- 374 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-((S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il)etanona

- 375 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)etanona
- 376 1-(4-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-piperazina-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 378 1-(4-(3,4-diclorofenil)-piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 381 1-(4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 382 1-(4-(4-bromobenzil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 383 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2,4,6-trimetilbenzil)-piperazin-1-il)etanona
- 384 1-(4-(4-clorobenzil)-piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 385 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metilbenzil)-piperazin-1-il)etanona
- 386 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metoxibenzil)-piperazin-1-il)etanona
- 387 1-(4-(2-fluorobenzil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 388 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-metil-2-fenilpiperazin-1-il)etanona
- 389 1-(3-(piridin-3-il)pirrolidin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 390 1-(3-(piridin-4-il)-pirrolidin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona

- 393 1-(4-metilpiperazin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenil-sulfonil)piperidin-2-il)metoksi)etanona
- 397 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(5-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-piperidin-1-il)etanona
- 398 1-(2-(4-(dimetilamino)fenil)pirrolidin-1-il)-2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-etanona
- 399 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(2-(piperidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il)etanona
- 400 1-(2-(4-(dimetilamino)fenil)azepan-1-il)-2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)-metoksi)etanona
- 402 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(4-feniltiazol-2-il)-piperazin-1-il)etanona
- 403 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(3,4-dimetilfenil)-piperazin-1-il)etanona
- 404 1-(4-(3,4-diclorofenil)-piperazin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoksi)etanona
- 405 1-(4-(3,4-diclorobenzil)-piperazin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoksi)etanona
- 406 1-(4-(4-bromobenzil)piperazin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoksi)etanona
- 407 1-(4-(4-clorobenzil)-piperazin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)etanona
- 408 2-((1-(2,6-Diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(4-metilbenzil)piperazin-1-il)etanona

- 410 3-(4-(2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-acetil)-piperazin-1-il)-propanonitrilo
- 442 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-fluorofenil)-piperazin-1-il)etanona
- 443 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il)etanona
- 444 1-(4-(2-fluorobenzil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 445 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-metil-2-fenilpiperazin-1-il)etanona
- 447 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(2-(piridin-2-ilmetil)-pirrolidin-1-il)etanona
- 448 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(2-((6-metilpiridin-2-il)metil)-pirrolidin-1-il)etanona
- 449 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(2-(piridin-2-ilmetil)-piperidin-1-il)etanona
- 451 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metoxibenzil)-piperazin-1-il)etanona
- 452 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)etanona
- 453 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(2-(piridin-4-ilmetil)piperidin-1-il)etanona
- 454 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-fluorobenzil)piperazin-1-il)etanona

- 455 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-metil-2-fenilpiperazin-1-il)etanona
- 456 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(2-(piridin-2-ilmetil)-pirrolidin-1-il)etanona
- 457 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(2-((4,6-dimetilpiridin-2-il)metil)pirrolidin-1-il)etanona
- 458 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(2-((6-metilpiridin-2-il)metil)pirrolidin-1-il)etanona
- 460 1-(4-benzilpiperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 461 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-fenilpiperazin-1-il)etanona
- 462 1-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 465 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(3-(trifluorometil)fenil)-piperazin-1-il)etanona
- 467 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)etanona
- 468 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-piperazin-1-il)etanona
- 469 1-(4-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 474 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(5-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-piperidin-1-il)etanona

- 475 1-(2-(4-(dimetilamino)fenil)azepan-1-il)-2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoksi)-etanona
- 476 1-((R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoksi)-etanona
- 478 1-(4-benzilpiperazin-1-il)-2-((1-(2,5-diclorotiofen-3-ilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoksi)etanona
- 479 2-((2-(4-metoksi-2,3,6-trimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-hidroisoquinolin-3-il)metoksi)-1-(4-fenilpiperazin-1-il)etanona
- 480 1-(4-benzilpiperazin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoksi)etanona
- 481 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)etanona
- 483 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)etanona
- 484 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-piperazin-1-il)etanona
- 485 1-(4-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-piperazin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoksi)etanona
- 487 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoksi)-1-(4-(5-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-piperidin-1-il)etanona
- 490 1-(2-((5-etilpiridin-2-il)metil)pirrolidin-1-il)-2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoksi)etanona

- 491 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-metoxifenil)-piperazin-1-il)etanona
- 492 1-(4-(ciclo-hexilmetil)-piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 497 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(2-(piridin-3-il)pirrolidin-1-il)etanona
- 498 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-metoxifenil)-piperazin-1-il)etanona
- 499 1-(4-(ciclo-hexilmetil)-piperazin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 503 1-(4-(3,5-dimetoxifenil)-piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)-metoxi)etanona
- 506 3-(4-(2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-acetil)-piperazin-1-il)propanonitrilo
- 509 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)etanona
- 511 1-(4-(3-clorofenil)-piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 512 1-(4-(3,4-dimetilfenil)-piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-etanona
- 513 2-(4-(2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-acetil)-piperazin-1-il)-nicotinonitrilo
- 514 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-piperazin-1-il)etanona

- 516 1-(4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 524 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)-piperidin-1-il)etanona
- 526 1-(4-(benzo[d]tiazol-2-il)-piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-etanona
- 528 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(2-(4-(dimetilamino)fenil)pirrolidin-1-il)-etanona
- 529 1-(4-benzil-1,4-diazepan-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 531 2-(4-(2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-pirrolidin-2-il)metoxi)acetil)-1,4-diazepan-1-il)-nicotinonitrilo
- 533 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)-piperidin-1-il)etanona
- 534 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(2-(2-morfolinoetil)piperidin-1-il)etanona
- 547 2-((1-(4-metoxifenilsulfonil)indolin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)-piperidin-1-il)etanona
- 548 1-(4-(2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-etil)-piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxifenilsulfonil)indolino-2-il)metoxi)etanona
- 550 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)etanona
- 551 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(3,5-dicloropiridin-2-il)-piperazin-1-il)etanona

- 552 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-hidroxietil)-piperazin-1-il)etanona
- 553 1-(4-(benzo[d]tiazol-2-il)-piperazin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 554 1-(4-(6-clorobenzo[d]tiazol-2-il)-piperazin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 558 2-((1-(4-metoxifenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-fenoxietil)piperazin-1-il)etanona
- 559 1-(4-(2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-etil)-piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 560 1-(4-(3-(dimetilamino)propil)-piperazin-1-il)-2-((2-(4-metoxi-2,3,6-trimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-3-il)metoxi)etanona
- 562 2-((2-(4-metoxi-2,3,6-trimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 563 2-((2-(4-metoxi-2,3,6-trimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-((1-metil-piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)etanona
- 564 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(3-(dimetilamino)propil)-piperazin-1-il)etanona
- 565 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 566 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(3-(dimetilamino)propil)-piperazin-1-il)etanona
- 567 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona

- 568 1-(4-benzilpiperazin-1-il)-2-((1-(4-cloro-2,5-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 569 2-((1-(2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(3-(dimetilamino)propil)-piperazin-1-il)etanona
- 570 2-((1-(2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 571 1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)-2-((1-(2-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-etanona
- 572 2-((1-(benzo[b]tiofen-3-ilsulfonil)piperidin-2-il)-metoxi)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)-piperidin-1-il)-etanona
- 573 2-((1-(benzo[b]tiofen-3-ilsulfonil)piperidin-2-il)-metoxi)-1-(4-((1-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)etanona

na forma do racemato, dos enantiómeros, diastereómeros, misturas de enantiómeros ou diastereómeros ou de um enantiómero ou diastereómero individual; as suas bases e/ou sais de ácidos fisiologicamente aceitáveis.

A numeração utilizada acima das concretizações individuais das substâncias no âmbito da presente invenção é mantida nas explicações que se seguem do presente invenção, em particular, na descrição dos exemplos.

Os compostos no âmbito da invenção exibem um efeito antagonista sobre o receptor humano de B1R ou do B1R ou do receptor do rato. Numa concretização preferida da invenção, as substâncias no âmbito da presente invenção têm um efeito antagonista seja sobre o receptor humano B1R, bem como no receptor B1R do rato. Particularmente preferidos são os compostos, que no ensaio FLIPR a uma concentração de 10 µM para o receptor humano B1R do e/ou o receptor B1R do rato, apresentem uma inibição de pelo menos 15%, 25%, 50%, 70%, 80%

ou de 90%. Mais particularmente preferidos são compostos que apresentem uma inibição do receptor B1R humano e do receptor B1R do rato, de pelo menos 70%, mais preferivelmente 80% e ainda mais preferencialmente de 90%.

A acção agonista ou antagonista de substâncias sobre o receptor 1 de bradiquinina (B1R) da espécie humana e do rato com linhas de células ectopicamente expressas (células CHO K1) e utilizando um corante sensível ao Ca^{2+} (Fluo-4) em leitores de imagiologia de placas fluorescentes (FLIPR: Fluorescent Imaging Plate Reader) pode ser quantificado. A activação é indicada em % em relação aos sinais Ca^{2+} após a adição de Lys-des-Arg9-bradiquinina (0,5 nM), ou des-Arg9-bradiquinina (100 nM). Os antagonistas conduzem a uma supressão do influxo de Ca^{2+} , após a adição do agonista. São especificadas as % de inibição em comparação com a inibição máxima alcançável.

Os compostos no âmbito da invenção actuam, por exemplo no contexto de uma variedade de doenças relevantes de B1R, de modo a serem adequados como ingrediente activos em compostos farmacêuticos. Outro objecto da presente invenção proporciona medicamentos que contenham pelo menos um derivado de sulfonamida substituído de acordo com a presente invenção, bem como com opcionalmente adições de forma adequada de auxiliares e/ou opcionalmente ainda outros princípios activos.

As composições farmacêuticas no âmbito da invenção compreendem, além de pelo menos um derivado de sulfonamida substituído de acordo com a invenção, opcionalmente os aditivos e/ou adjuvantes adequados, bem como veículos, cargas, solventes, diluentes, corantes e/ou aglutinantes, e podem ser utilizados como medicamentos na forma líquida de dosagem na forma de soluções injectáveis, gotas, sumos ou xaropes, ou podem ser administrados como medicamentos semi-sólido em formas de dosagem sob a forma de granulados, comprimidos, peletes, pensos, cápsulas, emplastros/pulverização ou aerossóis. A escolha de excipientes, etc., assim como das suas quantidades a serem usadas, irá depender de se o fármaco é administrado por via oral, parentérica, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular,

intranasal, bucal, rectal ou por via tópica, por exemplo na pele, membranas mucosas ou nos olhos. Para administração oral, são adequadas as preparações sob a forma de comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas, granulados, gotas, sumos e xaropes, para as soluções parentéricas, tópica e soluções de aplicação por inalação, suspensões, preparações secas facilmente reconstituíveis e *sprays*. São também adequados na administração percutânea os derivados de azaindole espirocíclicos, de acordo com a invenção, em depósito sob a forma dissolvida ou na forma de emplastro, opcionalmente com a adição de agentes de reforço da penetração na pele. As formulações administráveis por via oral ou percutânea podem também conter derivados de sulfonamidas substituídos no âmbito da presente invenção com libertação retardada. Os derivados de sulfonamidas substituídos no âmbito da presente invenção pode também ser usados em formulações de depósito de longa duração para aplicação parentérica, tais como no caso de implantes ou bombas implantadas. Em princípio, outros ingredientes adicionais conhecidos dos especialistas e ao estado da técnica podem ser adicionados aos medicamentos de acordo com a presente invenção.

A quantidade do ingrediente activo a ser administrado ao paciente varia dependendo do peso do paciente, do modo de administração, da indicação e da gravidade da doença. Habitualmente são aplicados 0,00005 até 50 mg/kg, de preferência 0,01 a 5 mg/kg de pelo menos um derivado de sulfonamida substituído do invento no âmbito da presente invenção.

Numa forma preferida do medicamento está presente um derivado de sulfonamida substituído contido no âmbito da presente invenção como diastereómero e/ou enantiómero puro, na forma de um racemato ou como mistura não-equimolar ou equimolar dos diastereoisómeros e/ou enantiómeros.

O B1R foi identificado, particularmente na ocorrência de dor. Conformemente os derivados de sulfonamida substituídos, de acordo com a presente invenção podem ser utilizados para a produção de medicamentos para o tratamento da dor, em particular de dor aguda, dor visceral, dor neuropática ou dor

crónica.

Um outro objecto da presente invenção é, por conseguinte, a utilização de um derivado de sulfonamida substituída no âmbito da presente invenção, para a preparação de um medicamento para o tratamento da dor, em particular dor aguda, visceral, neuropática ou crónica.

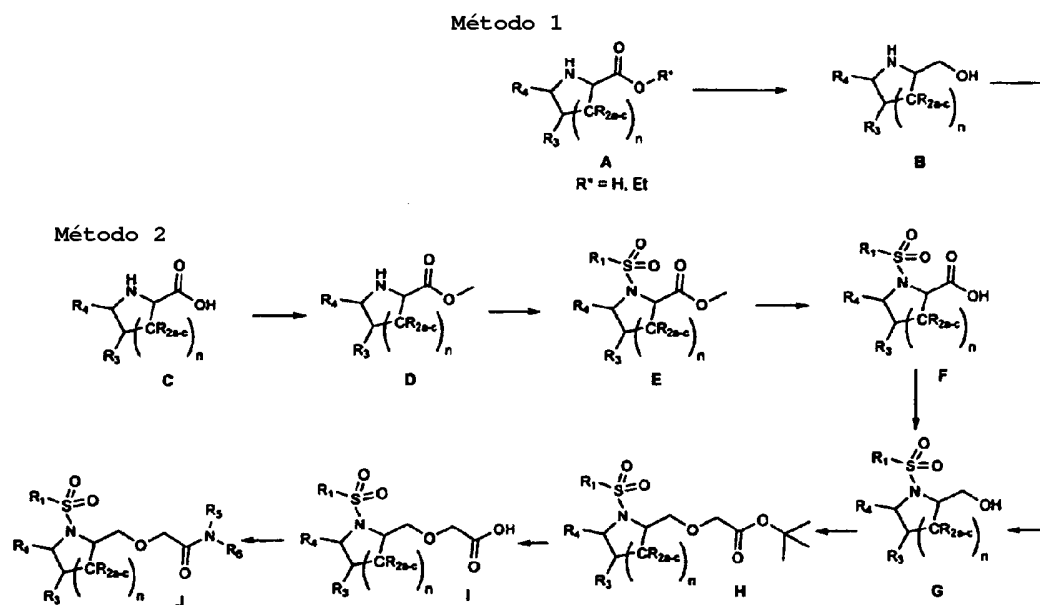
Um outro objecto da invenção é a utilização de um derivado de sulfonamida substituída no âmbito da presente invenção para a preparação de um medicamento para o tratamento da diabetes, doenças do foro respiratório, doenças inflamatórias do intestino, doenças neurológicas, inflamação da pele, doenças reumatóides, choque séptico, lesões provocadas por síndrome de reperfusão, a obesidade, e como um inibidor da angiogénese.

Pode ser preferido numa das utilizações anteriores, se um derivado de sulfonamida substituída está presente como um diastereómero e/ou enantiómero puro, como um racemato ou como mistura não-equimolar ou equimolar dos diastereoisómeros e/ou enantiómeros.

Um outro objecto da invenção é o do estabelecimento de um método para o tratamento, em particular em uma das indicações acima referidas, em mamíferos humanos ou não-humanos, que ou necessitem de um tratamento da dor, especialmente da dor crónica, através da administração de uma dose terapêuticamente eficaz de derivado de sulfonamida substituído no âmbito da presente invenção, ou de uma composição farmacêutica de acordo com a presente invenção.

Outro objectivo da invenção é o de um processo para a produção do derivado de sulfonamida substituída no âmbito da presente invenção como o apresentado nas seguintes descrições, exemplos e reivindicações.

Os compostos no âmbito da presente invenção podem ser obtidos de acordo com o seguinte esquema de síntese.



Neste caso, de acordo com o **Método 1**, a mistura racémica (configuração -R e -S) ou de enantiómeros puros (configuração -R ou -S) de aminoácidos/ésteres de aminoácidos **A** é convertida por redução em um amino álcool **B** usando hidretos de metais como agentes redutores, tais como $LiAlH_4$, $BH_3 \times DMS$, $BH_3 \times THF$ ou $NaBH_4$ num solvente orgânico tal como THF ou éter dietílico, a uma gama de temperaturas de $-20^\circ C$ – $100^\circ C$, de preferência a $0^\circ C$ – $70^\circ C$. Os aminoálcoois **B** são feitos reagir em uma sulfonylação com cloretos de sulfonylo, brometos de sulfonylo ou pentafluorofenolatos de sulfonylo R_1SO_2X ($X=Br, Cl$ ou $OPFP$) na presença de uma base orgânica ou inorgânica, por exemplo carbonato de potássio, bicarbonato de sódio, diisopropiletilamina, trietilamina, piridina, dietilamina e/ou dimetilaminopiridina, ou na presença de cloreto de tetra-n -butilamônio e de um solvente orgânico tal como o acetonitrilo, diclorometano, ou N,N-dimetilformamida numa faixa de temperatura de $0^\circ C$ – $120^\circ C$ para converter nos aminoálcoois sulfonylados **G**.

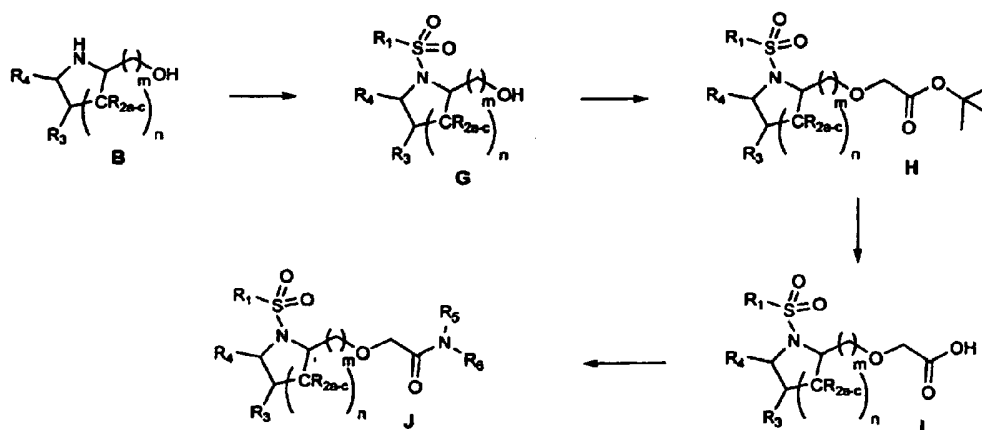
No **Método 2**, a mistura racémica (configuração -R e -S) ou de enantiómeros puros (configuração -R ou -S) aminoácidos **C**, utilizando reagentes de desidratação, por exemplo ácidos inorgânicos, tais como H_2SO_4 ou óxidos de fósforo ou reagentes orgânicos, tais como cloreto de tionilo em solventes orgânicos como THF, éter dietílico, metanol, etanol ou diclorometano, num intervalo de temperatura de $0^\circ C$ até ao

ponto de ebulição do respectivo solvente, de preferência a 40°C é esterificada para o éster amínico D que e em seguida, por uma sulfonilação com cloretos de sulfonilo ou brometos de sulfonilo RSO_2X ($\text{X}=\text{Br}$ ou Cl) na presença de uma base orgânica ou inorgânica, por exemplo carbonato de potássio, bicarbonato de sódio, diisopropiletilamina, piridina, dietilamina ou trietilamina e num solvente orgânico tal como acetonitrilo ou diclorometano, numa gama de temperaturas de 0°C - 25°C, é convertido no éster amínico sulfonilado **E**, o qual por hidrólise do éster utilizando ácidos orgânicos tais como ácido trifluoroacético, ou ácidos inorgânicos aquosos, tais como ácido clorídrico, ou bases inorgânicas aquosas tais como hidróxido de lítio, hidróxido de potássio, hidróxido de sódio, carbonato de sódio, bicarbonato de sódio, carbonato de potássio, em solventes orgânicos tais como metanol, dioxano, diclorometano, THF, éter dietílico ou misturas destes solventes, numa gama de temperaturas de -20°C - 25°C, de preferência à temperatura ambiente, resulta nos aminoácidos sulfonilados F.

Em seguida, os aminoálcoois sulfonilados L são usados em uma reacção de alquilação com derivados halogenados de ésteres utilizando-se cloreto de tetrabutylamónio ou brometo, de tetrabutylamónio numa reacção de transferência de fase utilizando um solvente orgânico tal como tolueno, benzeno ou xileno, e uma base inorgânica tal como hidróxido de potássio, hidróxido de sódio, carbonato de sódio, bicarbonato de sódio, carbonato de potássio ou na presença de uma base orgânica ou inorgânica, bases inorgânicas habituais são alcóxidos de metais, tais como metóxido de sódio, etóxido de sódio, terc-butóxido de potássio, bases de lítio ou de sódio, tais como diisopropilamida de lítio, butil-lítio, terc-butyl-lítio, metóxido de sódio, ou hidretos de metais, tais como hidreto de potássio, hidreto de lítio, hidreto de sódio; bases orgânicas convencionais incluem diisopropiletilamina, trietilamina, num solvente orgânico tal como diclorometano, THF ou éter dietílico, a uma gama de temperaturas de -20°C-25°C, preferencialmente de 0°C-25°C, para obter os produtos que apresentam a estrutura geral H, os quais por hidrólise do éster utilizando ácidos orgânicos tais como ácido trifluoroacético, ou ácidos inorgânicos aquosos, tais como ácido clorídrico, ou com uso de bases inorgânicas aquosas

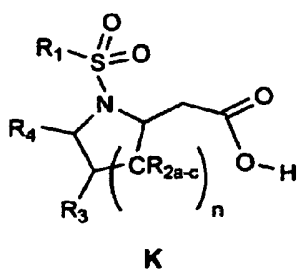
tais como hidróxido de lítio, hidróxido de potássio, hidróxido de sódio, carbonato de sódio, bicarbonato de sódio, carbonato de potássio, em solventes orgânicos tais como metanol, dioxano, diclorometano, THF, éter dietílico ou como misturas destes solventes, numa gama de temperaturas de 0°C-25°C originam os tipos de ácido de fórmula geral I.

Os ácidos carboxílicos que entram na formação de amidas, utilizando aminas primárias ou secundárias na presença de agentes de desidratação, tais como sulfato de sódio ou magnésio, óxido de fósforo ou reagentes tais como CDI, DCC, TBTU, EDCI ou benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfónio (BOP) também na presença de HOAt ou HOBt e de uma base orgânica, tal como DIPEA, piridina ou 4-metilmorfolina num solvente orgânico tal como THF, diclorometano, éter dietílico, dioxano, DMF ou acetonitrilo, a temperaturas de 0°C a +40°C, de preferência à temperatura ambiente, são convertidos nos produtos finais de fórmula geral J.

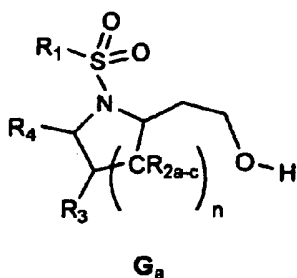


Os aminoálcoois comercialmente disponíveis são utilizados como elementos ou blocos constitutivos B no processo de síntese e tal como descrito no Método 1 e 2, convertidos para dar os produtos finais com a fórmula geral J.

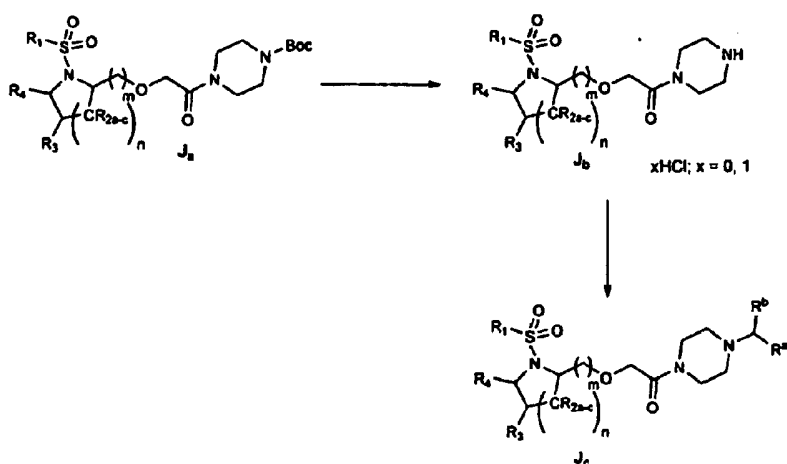
Os compostos de fórmula geral I nos quais m representa 2 podem ser produzidos com os mesmos métodos a partir de materiais de partida da fórmula K.



De preferência, a síntese começa na fase dos materiais de partida G_a .



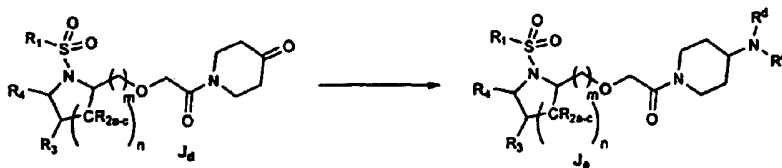
Processo para a preparação de compostos de fórmula geral J_c .



Os compostos de fórmula geral J_a podem ser produzidos, tal como descrito nos Métodos 1 e 2, a partir dos aminoálcoois disponíveis comercialmente que são utilizados como elementos constitutivos B e finalmente feitos reagir na fase final de formação de amida com terc-butil-piperazin-1-carboxilato e sob condições ácidas, na presença de, por exemplo, ácido trifluoroacético, ácido clorídrico ou clorotrimetilsilano/água num solvente orgânico, tal como acetato de etilo, metanol, éter dietílico, metiletilcetona, 1,4-dioxano, ou estes solventes como uma mistura, num

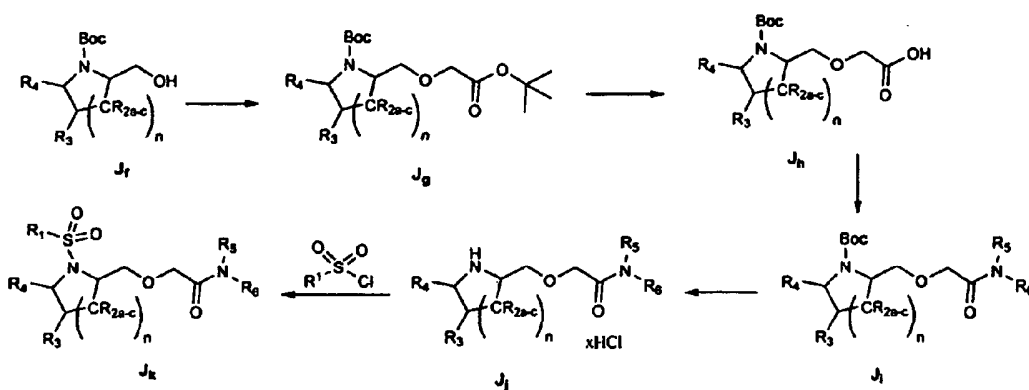
intervalo de temperaturas de 0°C a +100°C, preferencialmente de 25°C-80°C, para formar os produtos de estrutura geral J_b. As aminas ou cloridratos correspondentes da fórmula geral J_b podem ser convertidos, com aldeídos ou cetonas numa redução com aminas, opcionalmente na presença de uma base orgânica tal como trietilamina ou di-isopropiletilamina e na presença de um agente redutor adequado tal como triacetoxiboro-hidreto de sódio, cianoboro-hidreto de sódio ou diacetoxiboro-hidreto de sódio, ou outros agentes redutores destes ou semelhantes como variantes de ligação polimérica, opcionalmente na presença de ácido acético, num solvente orgânico tal como tetra-hidrofurano, diclorometano, 1,2-dicloroetano ou numa mistura destes solventes, numa gama de temperaturas de 0°C-25°C nos compostos de fórmula geral J_c.

Processo para a preparação de compostos de fórmula geral J_e



Os compostos de fórmula geral J_d, podem ser produzidos, conforme descrito nos Métodos 1 e 2, a partir dos aminoálcoois disponíveis comercialmente que são utilizados como elementos constitutivos B e finalmente feitos reagir na fase final de formação de amida com piperidin-4-ona. As cetonas da fórmula geral J_d podem ser feitas reagir com aminas na presença de uma amina redutora, opcionalmente na presença de uma base orgânica tal como trietilamina ou diisopropiletilamina e na presença de um agente redutor adequado tal como por exemplo triacetoxiboro-hidreto de sódio, cianoboro-hidreto de sódio ou diacetoxiboro-hidreto de sódio ou outros agentes redutores destes ou semelhantes como variantes de ligação polimérica, opcionalmente na presença de ácido acético, num solvente orgânico tal como tetra-hidrofurano, diclorometano, 1,2-dicloroetano ou numa mistura destes solventes, numa gama de temperaturas de 0°C-25°C nos compostos de fórmula geral J_e.

Processo para a preparação de compostos de fórmula J_k



Os aminoálcoois protegidos, comercialmente disponíveis de fórmula geral J_F podem ser convertidos, em uma reacção de alquilação com derivados de ésteres halogenados, utilizando-se cloreto ou brometo de tetrabutilamónio, ou de bissulfito de tetrabutilamónio numa reacção de transferência de fase

utilizando um solvente orgânico tal como tolueno, benzeno ou xileno, e bases inorgânicas tal como hidróxido de potássio, hidróxido de sódio, carbonato de sódio, bicarbonato de sódio, carbonato de potássio, ou na presença de uma base orgânica ou inorgânica, bases inorgânicas habituais são alcóxidos de metais, tais como metóxido de sódio, etóxido de sódio, terc-butóxido de potássio, de bases de sódio e de lítio, tal como diisopropilamida de lítio, butil-lítio, terc-butil-lítio, metóxido de sódio, ou hidretos metálicos, tais como hidreto de potássio, hidreto de lítio, hidreto de sódio; bases orgânicas habituais são diisopropiletilamina, trietilamina, num solvente orgânico tal como diclorometano, THF ou éter dietílico, a uma faixa de temperatura de -20°C a 25°C , preferencialmente de 0°C - 25°C , em produtos de estrutura geral J_g , que por meio de uma hidrólise do éster utilizando ácidos orgânicos tais como ácido trifluoroacético, ou ácidos inorgânicos aquosos, tais como ácido clorídrico, ou com bases inorgânicas aquosas tais como hidróxido de lítio, hidróxido de potássio, hidróxido de sódio, carbonato de sódio, bicarbonato de sódio, carbonato de potássio, em solventes orgânicos tais como metanol, dioxano, diclorometano, THF, éter dietílico, ou como misturas destes solventes, numa gama de temperaturas de 0°C a 110°C , preferencialmente a 25°C - 90°C , origina o tipo de ácido da fórmula geral J_h . Os ácidos carboxílico J_h , numa formação de amida utilizando aminas primárias ou secundárias na presença de agentes de desidratação, tais como sulfatos de sódio ou de magnésio, óxidos de fósforo ou reagentes tais como CDI, DCC, TBTU, EDCI ou benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfónio (BOP) na presença de HOAt ou HOBt e de uma base orgânica, tal como DIPEA, piridina ou 4-metilmorfolina num solvente orgânico tal como THF, diclorometano, éter dietílico, dioxano, DMF ou acetonitrilo, em uma gama de temperaturas de 0°C a $+40^{\circ}\text{C}$, de preferência à temperatura ambiente, convertidos nos produtos de fórmula geral J_i . Os compostos J_i podem ser desprotegidos na presença de um ácido inorgânico ou orgânico, tal como HCl, ácido trifluoroacético ou ácido fórmico num solvente orgânico tal como THF, diclorometano, éter dietílico, dioxano, MeOH ou clorofórmio, em uma gama de temperaturas de 0°C a $+40^{\circ}\text{C}$, de preferência a 25°C - 40°C , para dar origem aos produtos de fórmula geral J_j . As aminas J_j por seu lado, em uma sulfonilação com cloretos, brometos ou pentafluorofenolatos

de sulfonilo, R_1SO_2X ($X = Br, Cl$ ou $OPFP$) na presença de uma base orgânica ou inorgânica, por exemplo carbonato de potássio, bicarbonato de sódio, diisopropiletilamina, trietilamina, piridina, dietilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-eno (DBU) e/ou dimetilaminopiridina, ou na presença de cloreto de tetra-*n*-butilamónio, e um solvente orgânico tal como acetonitrilo, diclorometano, THF ou *N,N*-dimetilformamida numa gama de temperaturas de 0°C-120°C, preferencialmente a 25°C-70°C são então convertidos nas sulfonamidas J_k .

A separação dos diastereómeros e/ou enantiómeros procede-se segundo os métodos conhecidos dos especialistas ao estado actual da técnica, por exemplo, por recristalização, cromatografia, ou em particular cromatografia de HPLC ou por cristalização opcionalmente com um ácido ou base quiral, e separação ou decantação dos sais ou cromatografia de HPLC quiral (Fogassy et al., Optical resolution methods, Org. Biomol. Chem 2006, 4, 3011-3030).

Exemplos

Os rendimentos dos compostos preparados não são otimizados.

Todas as temperaturas em causa não foram corrigidas.

O termo "éter" significa éter dietílico, "EE" acetato de etilo, "DCM" diclorometano, "DMF" dimetilformamida, "DME" dimetoxietano, "DMSO" dimetilsulfóxido e "THF" tetra-hidrofurano. O termo "equivalente" significa equivalentes molares, "mp" ponto de fusão ou intervalo de fusão "decomp." Decomposição "RT" significa temperatura ambiente "abs." absoluto (anidro), "rac." Racémica, "conc." Concentrado, "min." minutos, "h" hora, "d" dias, "% vol" percentagem em volume, "% m" percentagem em massa e "M" é a concentração em mol/l.

Os produtos químicos e solventes utilizados são obtidos comercialmente a partir de fornecedores convencionais (ABCR, Acros, Acocado, Aldrich, ApolloScientific, Bachem, Bionet, Chempur, Fluka, Lancaster, Maybridge, Merck, Sigma, TCi TygerScientific etc).

Como fase estacionária para a cromatografia em coluna, é utilizada gel de sílica 60 (0,040-0,063 mm) da firma E. Merck, Darmstadt.

A cromatografia em camada fina é realizada com placas de HPTLC, gel de sílica 60 F 254, E. Merck, Darmstadt.

As proporções de mistura de fases móveis para os testes cromatográficos são sempre indicadas em volume/volume.

A análise é realizada por HPLC-MS, os precursores são confirmados por RMN.

Abreviaturas

TBTU = O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'- tetrametilurónio

CDI = 1,1'-carbonildiimidazole

DCC = diciclo-hexilcarbodiimida

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

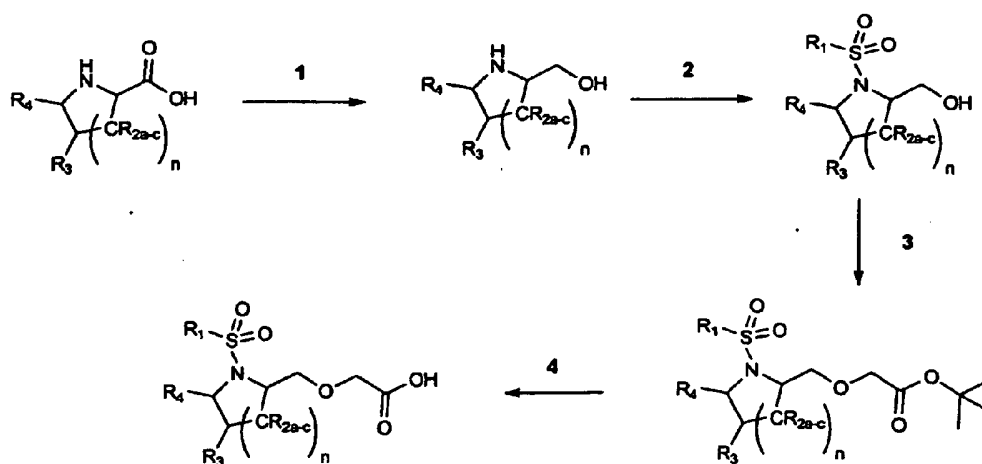
HOAt = 1-hidroxí-7-azabenzotriazole

DIPEA = N,N-diisopropilamina

HOBT = 1-hidroxibenzotriazole

PFP = pentafluorofenilo

Produção dos elementos constitutivos de formação do ácido:



Método 1

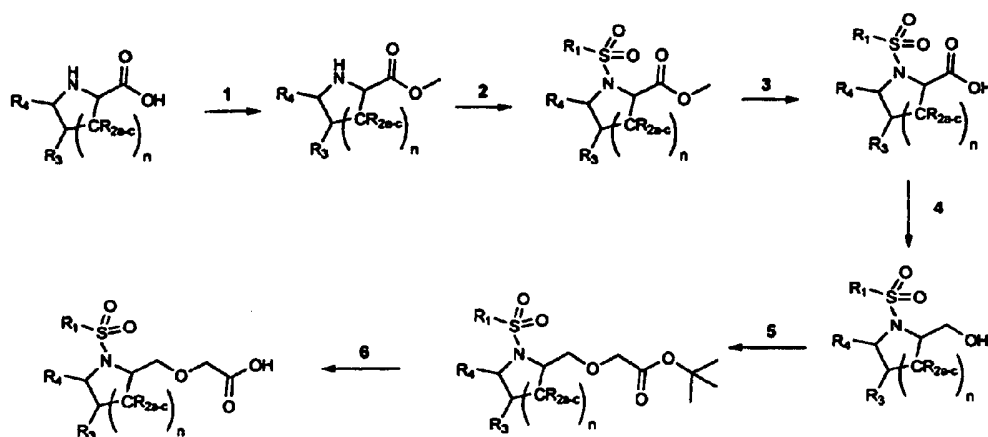
1. À suspensão do aminoácido cíclico (100 mmol) em THF (150

ml) adiciona-se gradualmente com agitação e a uma temperatura entre -10°C e RT e sob uma atmosfera inerte, LiAlH_4 (100 ml, 1,0 M em éter dietílico). A mistura reaccional é agitada durante 16 h enquanto aquece até à temperatura ambiente. Em seguida, arrefece-se novamente para 0°C e adiciona-se com agitação acetato de etilo (20 ml), água (8 ml), sol. Aquosa a 15% de NaOH (8 ml) e de novo água (20 ml). Após filtração, o resíduo remanescente é lavado com éter dietílico. O solvente das fases orgânicas reunidas é removido sob vácuo e o produto sem outra purificação adicional é utilizado no passo sucessivo.

2. A uma solução de aminoálcool (100 mmol) em CH_2Cl_2 (200 ml) é adicionado Et_3N (125 mmol) e procede-se ao arrefecimento utilizando um banho de gelo a 0°C . De seguida, é adicionado o cloreto de sulfonilo correspondente (50 mmol) puro, não diluído ou como uma solução em CH_2Cl_2 (100 ml) e agitado durante 3 h à RT. Após adição de ácido clorídrico 0,5M (100 ml), a fase orgânica é separada, lavada com água, seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e o solvente removido sob vácuo. O produto em bruto é então utilizado sem purificação adicional no passo seguinte ou purificado por cromatografia em coluna.

3. A uma solução do produto da fase 2 (31 mmol) em tolueno (200 ml) é adicionado $n\text{-Bu}_4\text{NCl}$ (10 mmol), a mistura é arrefecida até 0°C , introduz-se de seguida em primeiro lugar NaOH em solução aquosa a 35% (200 ml) e depois gota a gota éster terc-butílico de ácido bromoacético (46 mmol). A mistura reaccional é então agitada durante 3h, depois lavada com água neutra, seca com Na_2SO_4 e os solventes orgânicos removidos sob vácuo. O produto em bruto é então utilizado sem purificação adicional no passo seguinte ou purificado por cromatografia em coluna.

4. O produto da fase 3 (30 mmol) é agora dissolvido em CH_2Cl_2 (200 ml), tratada com TFA (30 ml) e agitado durante 2h à RT. O solvente é em grande parte removido sob vácuo e o produto em bruto é purificado por recristalização ou cromatografia.



Método 2

1. Uma solução do aminoácido (153 mmol) em metanol (500 ml) é arrefecida a 0°C e tratada gota a gota com cloreto de tionilo (168 mmol, 12 ml). Após aquecimento até à temperatura ambiente, a solução reaccional é aquecida a 40°C durante a noite. Após destilação do solvente obtém-se o produto em bruto que é utilizado sem purificação adicional no passo seguinte.

2. A uma solução do éster metílico da fase 1 (152 mmol) em CH_2Cl_2 (400 ml) é adicionada piridina (459 mmol) e uma solução de cloreto de sulfonilo (153 mmol) em CH_2Cl_2 (100 ml). A solução de reacção é agitada durante a noite à RT. A solução vem então diluída com uma pequena quantidade de CH_2Cl_2 e lavada sucessivamente com $KHSO_4$ 0,5 M, solução aquosa saturada de $NaHCO_3$ e uma solução saturada de $NaCl$ aquoso. A fase orgânica separada é seca sobre Na_2SO_4 , o solvente é removido in vácuo e o produto em bruto é purificado por cromatografia em coluna.

3. A uma solução do produto da fase 2 (136 mmol) numa mistura de metanol/ dioxano/ NaOH a 4 M na proporção 15/4/1 (1020 ml, 203 mmol de NaOH, 1,5 equivalentes) é adicionado com agitação durante a noite à RT NaOH a 4 M (153 ml, 610 mmol, 4,5 equivalentes). O solvente é então removido em vácuo. O resíduo é depois dissolvido com acetato de etilo e lavado com $KHSO_4$ a 0,5 M. A fase orgânica é de seguida lavada com solução aquosa saturada de $NaCl$ e a fase orgânica separada é seca com Na_2SO_4 depois de filtração. Após a remoção do solvente sob vácuo e lavagem com éter dietílico

obtém-se o produto purificado da fase 3.

4. A uma solução do produto da fase 3 (31 mmol) em THF (250 ml), a 0°C e com agitação é adicionado lentamente gota a gota $\text{BH}_3 \cdot \text{x DMS}$ (2,0 M em THF, 31,2 ml, 63 mmol). Após agitação durante 30 min à temperatura ambiente, a solução é deixada a aquecer lentamente durante a noite à temperatura ambiente. Posteriormente é adicionado lentamente metanol até não haver mais libertação de gás e o solvente vem reduzido sob vácuo. O produto em bruto é então filtrado através de sílica e lavado com uma mistura CH_2Cl_2 /metanol na proporção relativa de 9/1.

5. A uma solução do produto da fase 4 (31 mmol) em tolueno (175 ml) é adicionado $\text{n-Bu}_4\text{NCl}$ (10 mmol, 2,9g), a mistura é arrefecida a 0°C, e adicionada em primeiro lugar com solução aquosa NaOH a 35% (200 ml) e depois gota a gota com éster terc-butílico de ácido bromoacético (48 mmol, 7 ml). A mistura reaccional é agitada durante 3h, depois é lavada com água neutra, secada com Na_2SO_4 e os solventes orgânicos removidos sob vácuo. O produto em bruto é então utilizado sem purificação adicional na fase seguinte.

6. O produto da fase 5 (30 mmol) é dissolvido numa mistura de MeOH/dioxano/ NaOH a 4 M numa proporção de 15/4/1 (236 ml, 47 mmol de NaOH), tendo nova adição de NaOH (4 M, 35 ml, 141 mmol) e é agitada durante a noite à RT. O solvente é reduzido sob vácuo, o resíduo diluído com acetato de etilo e lavado com KHSO_4 a 0,5 M. A fase orgânica é separada, lavada com solução aquosa saturada de NaCl e seca com Na_2SO_4 . Após filtração, o solvente é removido in vácuo. O produto em bruto é purificado por meio de co-evaporação com éter dietílico e CH_2Cl_2 .

Método 3

1. A uma solução ou suspensão do aminoálcool (74 mmol) em acetona (350 ml) é adicionado à temperatura ambiente K_2CO_3 (148 mmol) e cloreto de sulfonilo (82 mmol), agitada a 40°C–50°C durante a noite. A mistura reaccional é então arrefecida até à RT e filtrada. O solvente do filtrado é então removido sob vácuo. O produto em bruto é depois utilizado sem outro tratamento adicional para o passo seguinte.

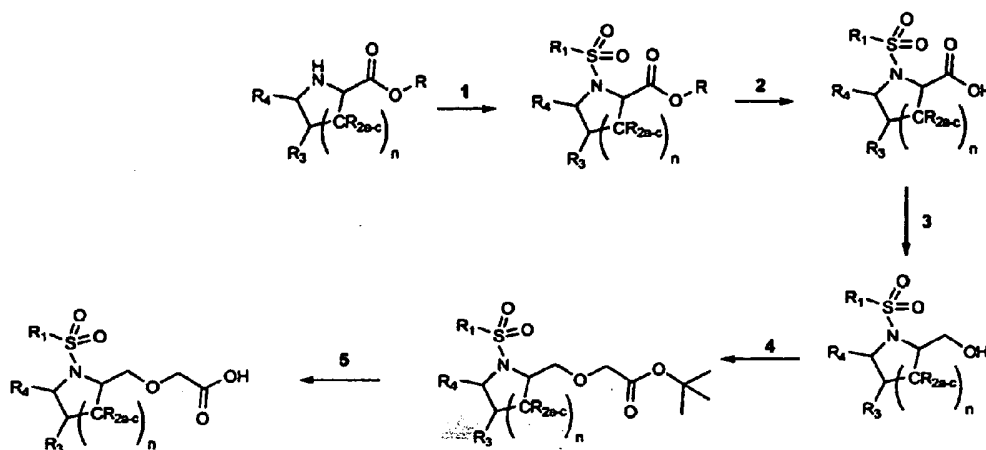
2. A uma solução do produto da fase 1 (31 mmol) em tolueno (200 ml) é adicionado $n\text{-Bu}_4\text{NCl}$ (10 mmol), a mistura é então arrefecida até 0°C , é-lhe introduzida em primeiro lugar uma solução aquosa de NaOH a 35% (200 ml) e, em seguida é adicionado gota a gota éster terc-butílico de ácido bromoacético (46 mmol). A mistura reaccional é então agitada durante 3 h, em seguida lavada com água neutra, secada com Na_2SO_4 e os solventes orgânicos removidos sob vácuo. O produto em bruto é depois utilizado sem purificação adicional no passo seguinte ou purificado por cromatografia em coluna.

Método para a separação dos ésteres

a. A uma solução de éster terc-butílico (63 mmol) em THF (200ml) e metanol (200 ml) é adicionado NaOH 6M (200 ml, 1200 mmol). A mistura reaccional é agitada à temperatura ambiente. Após agitação durante 15 mn - 1h, o solvente orgânico é removido, o resíduo é arrefecido a 0°C e tratado com HCl 6M (210 ml). A fase aquosa é extraída com CH_2Cl_2 (200 ml) e acetato de etilo (200 ml). As fases orgânicas combinadas são secas sobre Na_2SO_4 . Após filtração, o solvente é removido sob vácuo e o resíduo co-evaporado duas vezes com éter isopropílico.

b. A uma suspensão de éster terc-butílico (38 mmol) em solução NaOH a 6M (64 ml, 384 mmol) e metanol (64 ml), é adicionado dioxano (30 ml) até se obter uma solução. A solução reaccional é agitada à temperatura ambiente. Após agitação de 15mn a 3h, o solvente orgânico é removido, o resíduo é arrefecido a 0°C e tratado com HCl 6 M (200 ml). A fase aquosa é extraída com CH_2Cl_2 (200 ml). As fases orgânicas combinadas são então secas sobre Na_2SO_4 . Após filtração, o solvente é removido sob vácuo e o resíduo co-evaporado por duas vezes com éter isopropílico.

c. O éster de terc-butílico (7 mmol) é agitado durante a noite à temperatura ambiente em HCl 4 M em dioxano (7 ml, 27 mmol). Após a remoção do solvente, o resíduo é co-evaporado duas vezes com éter isopropílico



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

1. A uma suspensão de DL-piperidin-2-carboxílico (38 mmol) em CH₂Cl₂ (150 ml) é adicionado Et₃N (95 mmol). A solução é arrefecida a 0°C e o cloreto de sulfonyl (42 mmol) numa solução de CH₂Cl₂ (30 ml) é adicionada lentamente, gota a gota e agitada durante 2h à RT. A fase orgânica é extraída com HCl 1M (250 ml) e H₂O (250 ml). A fase orgânica separada é seca sobre Na₂SO₄. O solvente é removido sob vácuo. O resíduo é co-evaporado com éter isopropílico e o produto sem adicionais tratamentos é utilizado no passo sucessivo.

2. A uma solução do éster (38 mmol) num solvente misto de metanol/dioxano/NaOH 4M (na proporção 15/4/1) (57 mmol de NaOH), é adicionado com agitação à temperatura ambiente NaOH 4M (113 mmol) e agitada durante 2 h. O solvente orgânico é removido sob vácuo, o resíduo diluído com acetato de etilo (300 ml) e extraído com KHSO₄ 1 M (300 ml). A fase orgânica é lavada com solução saturada de NaCl (200 ml). A fase orgânica separada é então seca sobre Na₂SO₄, filtrada e o solvente é removido sob vácuo. O produto é então utilizado sem purificação adicional no passo seguinte.

3. Para a solução do ácido carboxílico (27 mmol) em THF (135 ml) é adicionada lentamente com agitação a 0°C BH₃ x DMS 2 M em THF (82 mmol). Depois de arrefecimento adicional durante 30 min, a mistura é agitada à temperatura ambiente durante a noite. Após a remoção do solvente obtém-se o produto em bruto, o qual é utilizado sem purificação

adicional no passo seguinte.

4. A uma solução de *terc*-butiléster de ácido bromoacético (40 mmol) em tolueno (100 ml) é adicionado *n*-Bu₄NCl (8,8 mmol). A mistura reaccional é arrefecida até 0°C e uma solução NaOH a 35 % (150 ml) é adicionada e em seguida, gota a gota, é adicionado álcool (27 mmol) dissolvido em tolueno (50 ml). Após agitação durante 1,5 h à temperatura ambiente, a fase orgânica é separada com água (4 x 150 ml) e extraída com solução saturada de NaCl (150 ml). A fase orgânica separada é então seca sobre Na₂SO₄, filtrada e em seguida o solvente é removido sob vácuo. O produto em bruto é então purificado por cromatografia em coluna.

5. O éster *terc*-butílico (16 mmol) é agitado durante a noite à temperatura ambiente em HCl 4 M em dioxano (70 ml, 27 mmol) à RT. Após a remoção do solvente, o produto em bruto é purificado por cromatografia em coluna.

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

1. A uma suspensão de cloridrato de éster metílico do ácido DL-pirrolidin-2-carboxílico (36 mmol) em CH₂Cl₂ (180 ml) é adicionado Et₃N (181 mmol). A solução é arrefecida a 0°C e o cloreto de sulfonilo (40 mmol) numa solução em CH₂Cl₂ (30 ml) é adicionada lentamente, gota a gota e agitada durante 2h à RT. A fase orgânica é então extraída com HCl 1 M (250 ml), H₂O (250 ml). A fase orgânica separada é seca sobre Na₂SO₄. O solvente é então removido sob vácuo. O resíduo é depois co-evaporado com éter isopropílico e o produto sem outra preparação adicional é utilizado no passo seguinte.

2. A uma solução do éster (36 mmol) numa mistura de solventes feita de metanol/dioxano/ NaOH 4 M (15/4/1) (54 mmol de NaOH) é adicionado NaOH 4 M (108 mmol) com agitação à temperatura ambiente durante 2h. O solvente orgânico é então removido sob vácuo, o resíduo diluído com acetato de etilo (300 ml) e extraído com KHSO₄ 1 M (300 ml). A fase orgânica é depois lavada com solução saturada de NaCl (200 ml). A fase orgânica separada é depois seca sobre Na₂SO₄, filtrada e o solvente é removido sob vácuo. O produto é depois utilizado

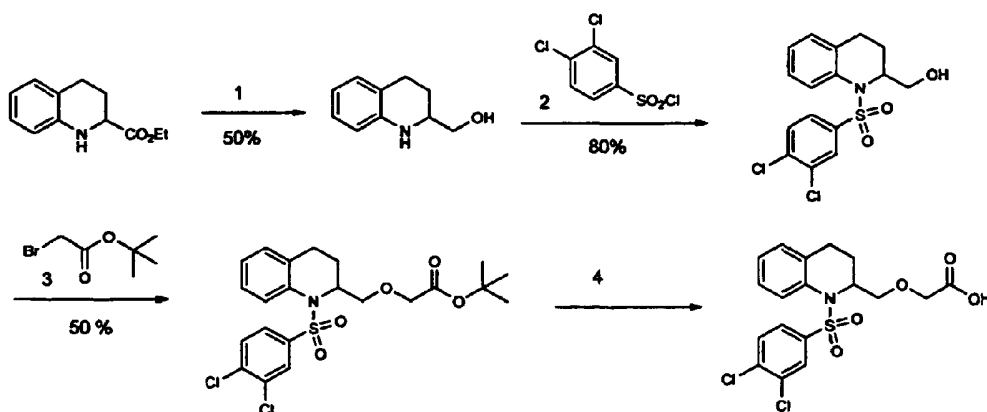
sem purificação adicional no passo seguinte.

3. A uma solução dos ácidos carboxílicos (28 mmol) em THF (140 ml) é adicionada lentamente com agitação a 0°C, 2 M BH₃ x DMS em THF (86 mmol). Depois de posterior arrefecimento durante 30 min, a mistura é agitada à temperatura ambiente durante a noite. Após a remoção do solvente obtém-se o produto em bruto que é utilizado sem purificação adicional no passo seguinte.

4. A uma solução de éster terc-butílico de ácido bromoacético do ácido (42 mmol) em tolueno (100 ml) é adicionado $n\text{-Bu}_4\text{NCl}$ (9 mmol). A mistura reaccional é arrefecida até 0°C e é em seguida adicionada solução de NaOH a 35 % (150 ml) e depois adicionado gota a gota o álcool (28 mmol) dissolvido em tolueno (50 ml). Após agitação durante 1,5 h à temperatura ambiente, a fase orgânica é separada, lavada com água (4x150 ml) procede-se à extracção com solução saturada de NaCl (150 ml). A fase orgânica separada é seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e em seguida o solvente é removido sob vácuo. O produto em bruto é depois purificado por cromatografia em coluna.

5. O éster *terc*-butílico (16 mmol) é agitado durante a noite à temperatura ambiente em HCl 4 M em dioxano (70 ml, 27 mmol) à RT. Após a remoção do solvente, o produto em bruto é então purificado por cromatografia em coluna.

Preparação de ácido 2-((1-(3,4-diclorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-2-il)metoxi)acético S35



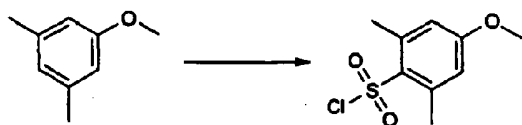
1. O 1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-2-carboxilato de etilo (25 mmol) em THF (5 ml/mole) é adicionado a 0°C gota a gota a uma suspensão de LAH (2 eq.) em THF (50 ml). A mistura reaccional é agitada à temperatura ambiente durante 1 h e depois aquecida sob refluxo durante 4h. Após adição de uma solução aquosa saturada de Na₂SO₄, é filtrado e o solvente orgânico é removido sob vácuo. O produto é então purificado por cromatografia em coluna (3:7 de acetato de etilo/hexano). Rendimento: 50%

2. A uma suspensão arrefecida a 0°C dos álcoois (16 mmol) em CH₂Cl₂ (5 ml/mmol) é adicionada piridina (5 eq.), DMAP (0,5 eq.) e cloreto de 3,4-diclorobenzenossulfonilo (1,2 eq.) dissolvido em CH₂Cl₂ (50 ml). Após agitação a 0°C durante 5h, adiciona-se CH₂Cl₂ e lava-se com solução aquosa de sulfato de cobre, água e solução saturada de NaCl. Depois de secagem sobre sulfato de sódio e após filtração, o solvente é removido sob vácuo. O produto é então purificado por cromatografia em coluna (5:95 acetato de etilo/CH₂Cl₂). Rendimento: 80%

3. A uma suspensão arrefecida a 0°C de NaH (2 eq.) em THF (300 ml) é adicionado gota a gota com agitação uma solução de sulfonamida (16 mmol) dissolvida em THF (100 ml). Após agitação durante 45 min a esta temperatura, é adicionado uma solução de éster terc-butílico de ácido bromoacético (1,5 eq.) em THF (50 ml). A mistura reaccional é aquecida durante 20h a 50°C. É então arrefecida até 0°C, é adicionada a gelo e extrai-se com acetato de etilo. A fase orgânica é lavada com solução aquosa saturada de NaCl e secos sobre Na₂SO₄. Após filtração, o solvente é removido sob vácuo. O produto é purificado por cromatografia em coluna (1:9 de acetato de etilo/hexano). Rendimento: 50%.

4. A uma solução de éster terc-butílico (1 eq.) em CH₂Cl₂ (10 ml/mmol) é adicionado com agitação TFA (13 eq.) a uma temperatura de 0°C. Após agitação durante 3h a 0°C, o solvente é removido sob vácuo. O produto em bruto é utilizado sem tratamento adicional.

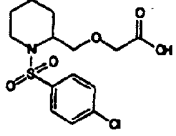
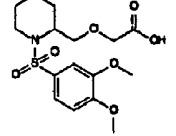
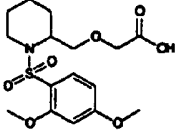
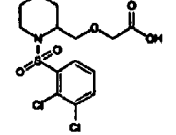
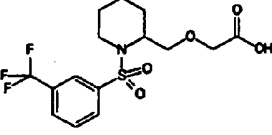
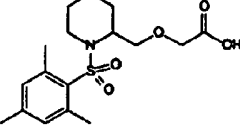
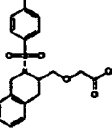
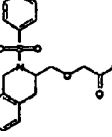
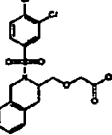
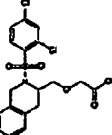
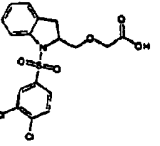
Preparação de cloreto de 4-metoxi-2,6-dimetilbenzol-1-sulfonilo

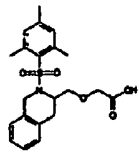
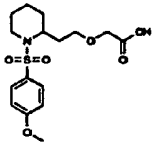
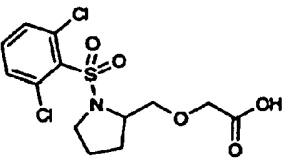
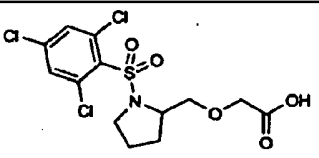
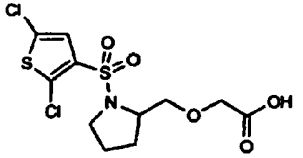
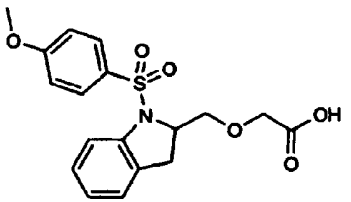
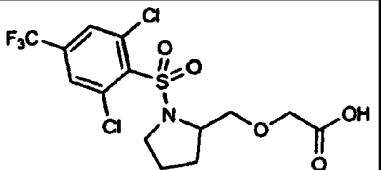
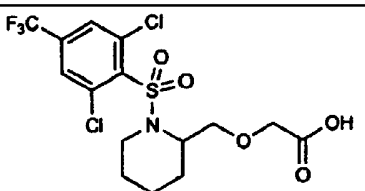
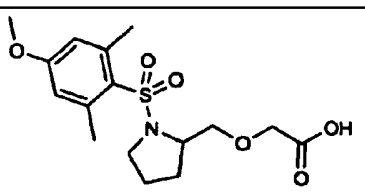


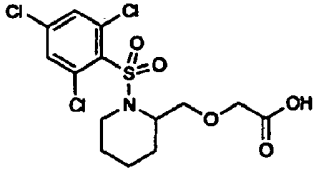
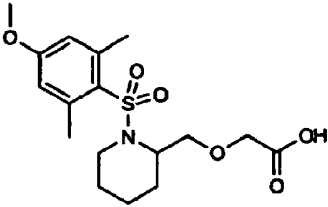
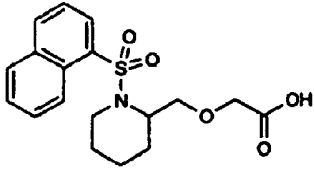
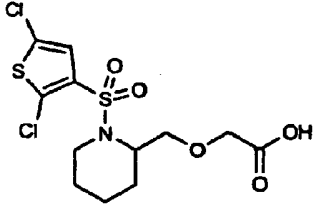
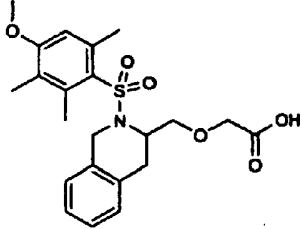
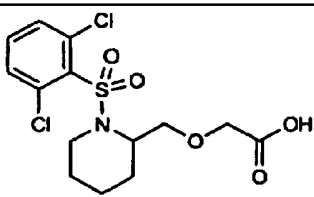
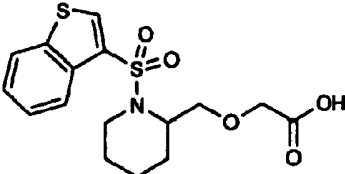
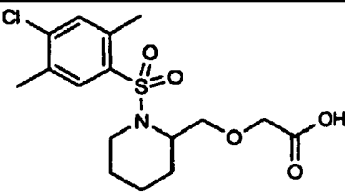
A uma solução de 3,5-dimetilanisole (102,5g, 753 mmol) em CH_2Cl_2 (1L) arrefecida a 0°C é adicionado gota a gota ácido clorossulfúrico (251 ml, 3,763 mmol) em CH_2Cl_2 (250ml). Após 10 min a mistura reaccional é deitada sobre gelo (1L) e sujeita a extracção com CH_2Cl_2 (1 x 250 ml). A fase orgânica é lavada com água (1L) e depois com uma solução aquosa saturada de NaCl (1L). Após secagem sobre Na_2SO_4 e filtrada, o solvente é removido sob vácuo. O produto é então purificado por cromatografia em coluna (sílica, heptano/ CH_2Cl_2 , 5:1). Rendimento: 63,5 g, 36%

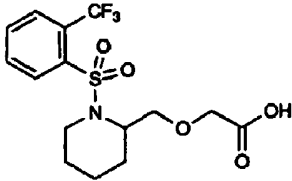
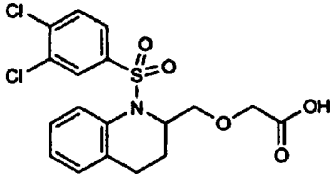
De acordo com estes métodos anteriormente descritos são preparados os seguintes componentes:

Elemento constitutivo	Estrutura	Método de síntese
S1		1
S2		1
S3		1
S4		1
S5		1

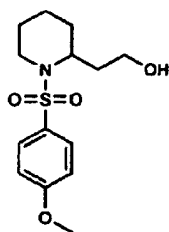
Elemento constitutivo	Estrutura	Método de síntese
S6		1
S7		1
S8		1
S9		1
S10		1
S11		1
S12		1
S13		1
S14		1
S15		1
S16		2

Elemento constitutivo	Estrutura	Método de síntese
S17		1
S18		1
S19		1b
S20		1c
S21		1c
S22		2
S23		—
S24		—
S25		1b

Elemento constitutivo	Estrutura	Método de síntese
S26		1c
S27		3 ^a
S28		1
S29		3 ^a
S30		1
S31		3b
S32		3 ^a
S33		3 ^a

Elemento constitutivo	Estrutura	Método de síntese
S34		3 ^a
S35		—

S18 é produzido como elemento constitutivo

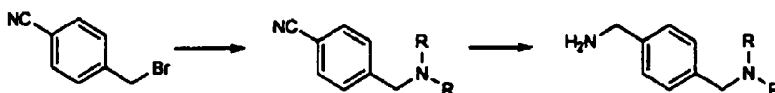


de acordo com o Método 1.

As aminas utilizadas são disponíveis comercialmente ou são preparados respectivamente como descrito nos procedimentos abaixo apresentados, de acordo com métodos conhecidos dos especialistas e estado actual da técnica. Os seguintes elementos constitutivos de amina são usadas para as sínteses:

Preparação dos elementos constitutivos de aminas A1 - A4

Método 1



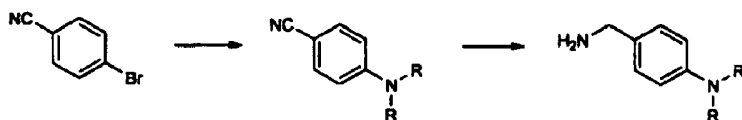
1. Uma mistura de 4-bromometilbenzonitrilo (500 mg, 2,55 mmol), K_2CO_3 (388 mg, 2,8 mmol), amina (2,8 mmol) e DMF (6 ml) é agitada à temperatura ambiente durante 0,5-3 h, e depois aquecida durante 2-6 h a 80°C-90°C. A mistura reaccional é então arrefecida até à RT, é-lhe adicionada água (18 ml) e agitada durante 0,5h a 0°C-5°C. Os precipitados são

filtrados e lavados com água fria (2x10 ml) e secos sob vácuo. O resultado da filtração é então sujeito a extracção com acetato de etilo (3x15 ml) e seco sobre Na_2SO_4 . O solvente orgânico é então removido.

2. A uma suspensão agitada de LAH (4 mmol) em THF (5 ml) é adicionada gota a gota uma solução da fase 1 (1 mmol) dissolvida em THF (5 ml) sob atmosfera de azoto. A mistura reaccional é então agitada a 25°C, em seguida após 16-20 h de arrefecimento com gelo, é adicionado gota a gota com uma solução aquosa saturada de Na_2SO_4 . Após filtração e lavagem do resíduo com acetato de etilo (3x10 ml), o solvente é substancialmente removido e a 0°C-5°C é sujeita à introdução de gás HCl. O precipitado é então filtrado e lavado com éter. Obtém-se como produto o cloridrato de amina, sem posterior tratamento adicional.

Preparação dos elementos constitutivos amina A6, A8

Método 2

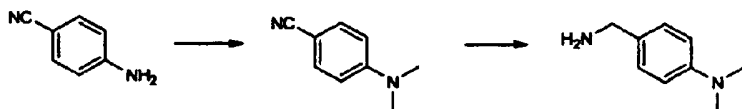


1. Uma mistura reaccional de 4-benzonitrilo (2 mmol), amina (3 mmol), K_2CO_3 (4 mmol), CuI (0,2 mmol) e L-prolina (0,4 mmol) em DMSO (4 ml) é aquecida a 80°C-90°C com agitação durante 40 h. Depois da adição de água é extraída com acetato de etilo. A fase orgânica é lavada com solução aquosa saturada de NaCl e secada sobre Na_2SO_4 . Após filtração e remoção do solvente, o resíduo é purificado por cromatografia em coluna (30% acetato de etilo/ CH_2Cl_2).

2. A uma suspensão de LAH (4 mmol) em THF (5 ml) com agitação é adicionada gota a gota uma solução da fase 1 (1 mmol) dissolvida em THF (5 ml) sob atmosfera de azoto. A mistura reaccional é aquecida sob refluxo durante 6 h, arrefecida com uso de gelo e é-lhe adicionado gota a gota uma solução aquosa saturada de Na_2SO_4 . Após a filtração, o resíduo é lavado com uma mistura de solventes (acetato de etilo e 10% metanol, 3x10 ml). Após a remoção do solvente

obtêm-se as aminas, as quais são depois utilizadas sem ulterior tratamento.

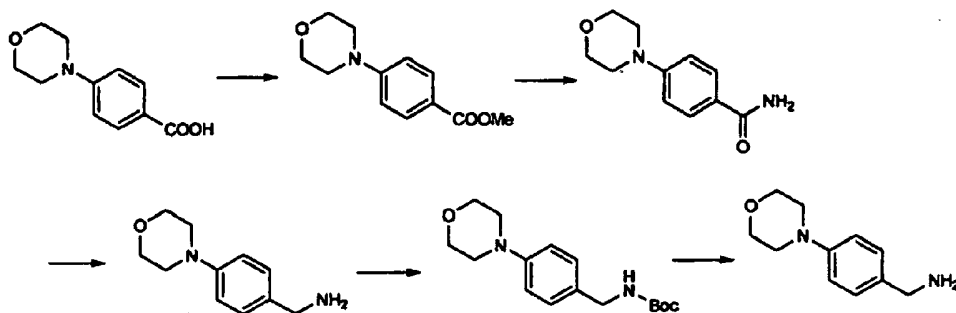
Preparação de 4-(aminometil)-N,N-dimetilanilina A5



1. A uma suspensão de 4-aminobenzonitrilo (0,5 g, 4,23mmol) em solução aquosa a 10% de Na_2CO_3 (18 ml) é adicionado com agitação e gota a gota Me_2SO_4 (1,01 ml, 10,57 mmol) a 0°C. A mistura reaccional é agitada durante 1 h a 25°C. Em seguida é novamente adicionado Me_2SO_4 (1,01 ml, 10,57 mmol) e uma solução aquosa de Na_2CO_3 a 10% (18 ml). Depois da adição de água é extraída com acetato de etilo. A fase orgânica separada é então lavada com solução aquosa saturada de NaCl e secada Na_2SO_4 . Após filtração e remoção do solvente, o resíduo é purificado por cromatografia em coluna (5% de acetato de etilo/hexano).

2. A uma suspensão de LAH (4 mmol) em THF (5 ml) é adicionada gota a gota com agitação uma solução da fase 1 (1 mmol) dissolvida em THF (5 ml) sob atmosfera de azoto. A mistura reaccional é aquecida sob refluxo durante 6 h, arrefecida com recurso a gelo e adicionada gota a gota com uma solução aquosa saturada de Na_2SO_4 . Após a filtração, o resíduo é lavado com uma mistura de solventes (acetato de etilo e 10% de metanol, 3x10 ml). O solvente é em grande parte removido sob vácuo, e a amina é obtida na forma de cloridrato pela passagem de gás de HCl.

Preparação de (4-morfolinofenil)metilamina A7



1. Uma mistura reaccional de ácido 4-morfolinobenzóico (0,5 g) e uma solução de HCl em metanol (6 ml, 4%) é aquecida com agitação, durante 6 h sob refluxo. Após a remoção do solvente sob vácuo, o resíduo é tratado com água (10 ml) e neutralizado com uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 . A solução é extraída com acetato de etilo (3x20 ml). A fase orgânica separada é seca sobre Na_2SO_4 . Após filtração e remoção do solvente, obtém-se o produto que é utilizado sem tratamentos adicionais nos passos seguintes.

2. Uma mistura reaccional do produto da fase 1 (4 g), NH_3 (25 ml) e metanol (20 ml) é aquecida numa autoclave (pressão de 50 kg/cm^2) durante 4 dias a 120°C . Após a remoção do solvente sob vácuo o produto é purificado por cromatografia em coluna (50% acetato de etilo/hexano).

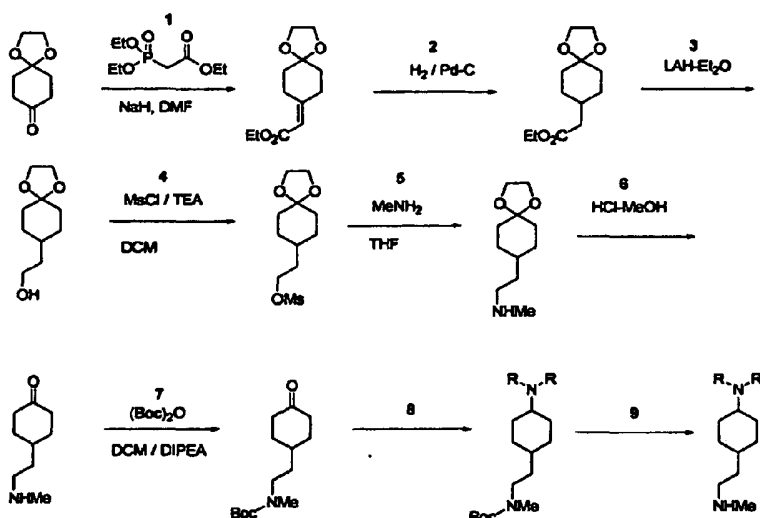
3. A uma solução de amida da fase 2 (1 g, 4,84 mmol) em THF (15 ml) são adicionados com agitação $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ (1,86 ml, 19,4 mmol) a 0°C sob atmosfera de azoto. A mistura reaccional é então aquecida sob refluxo durante 18h, arrefecida e tratada com metanol. O solvente é removido sob vácuo, o resíduo dissolvido em acetato de etilo e lavado com uma solução aquosa saturada de NaCl . Após filtração e secagem sobre Na_2SO_4 , o solvente é removido sob vácuo e o produto é utilizado sem adicionais tratamentos nos passos seguintes.

4. A uma solução da amina da fase 3 (0,67 g) dissolvida em THF (12 ml) é adicionado $(\text{Boc})_2\text{O}$ (0,82 ml, 3,83 mmol) e agitada durante 18h. Em seguida, o solvente é removido sob vácuo e o produto purificado por cromatografia em coluna (10% de acetato de etilo/hexano).

5. Ao produto protegido por Boc a partir da fase 4 (280 mg) é adicionada uma solução de HCl gasoso em acetato de etilo (4%) e é tudo agitado à RT durante 2h. O solvente é então removido sob vácuo e o resíduo recolhido em pequena quantidade de acetato de etilo. Após filtração e secagem sob vácuo, obtém-se o produto como o cloridrato de amina.

Preparação de N,N-dimetil-4-(2-(metilamina)etil)ciclo-hexanamina A9 e

N-metil-2-(4-(pirrolidin-1-il)ciclo-hexilo)etilamina A10



1. A uma suspensão arrefecida a 0°C de NaH (10 mmol) em THF (50 ml) adiciona-se lentamente uma solução de fosfonoacetato de trietilo (11 mmol) em THF (50 ml) e deixa-se a mistura reaccional durante 30 min com agitação. De seguida adiciona-se gota a gota a 0°C o 1,4-dioxa-espiro[4,5]decan-8-ona (10 mmol) em THF (50 ml) e agita-se durante 16h. Depois da adição de gelo e uma solução aquosa saturada de NaCl, a fase aquosa é lavada com acetato de etilo e a fase orgânica com água e solução aquosa saturada de NaCl. As fases orgânicas combinadas são então secas sobre Na₂SO₄ e o solvente é removido sob vácuo após filtração. O produto é depois purificado por cromatografia em coluna (20% de acetato de etilo/hexano). Rendimento: 90%

2. Uma solução do éster (10 mmol) em MeOH (30 ml) sob árgon é tratada com 10% Pd/C (50%) e é hidrogenada com hidrogénio durante 16h. Após filtração através de Celite o resíduo é lavado com MeOH e o solvente das fases orgânicas combinadas é reduzida sob pressão. O produto é utilizado sem adicionais tratamentos nos passos seguintes.

3. A uma suspensão de LAH (10 mmol) em THF (30 ml), arrefecida a 0°C, é adicionada lentamente uma solução de acetato de (1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)etilo (10 mmol) em THF (50 ml) ao longo de um período de 30 min. Depois de se completar a reacção do éster, a solução é arrefecida até 0°C, tratada com uma solução aquosa saturada de Na₂SO₄ e filtrada através de Celite. O solvente é removido sob vácuo e o

produto é utilizado sem tratamento adicional no passo seguinte.

4. A uma solução do álcool (10 mmol) em CH_2Cl_2 (50 ml) é adicionado gota a gota a 0°C sob atmosfera de azoto cloreto de metanossulfonilo (11 mmol). A mistura reaccional é ainda agitada durante 2h e em seguida diluída com CH_2Cl_2 . Após extracção com uma solução aquosa saturada de NaCl é secada sobre Na_2SO_4 . Após filtração e remoção do solvente obtém-se o produto em bruto com um rendimento de 80%.

5. A uma solução do Ms protegido em álcool (5 mmol) em THF (5 ml) é adicionada uma solução 2 M de metilamina em CH_2Cl_2 (10 ml) e a solução de reacção é aquecida durante 16h a 100°C . Após a remoção do solvente sob vácuo o produto em bruto é utilizado sem outros tratamentos adicionais no passo seguinte. Rendimento de produto em bruto: 90%.

6. Ao [2-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-etilo]-metilamina (10 mmol) é adicionado a 0°C o HCl 6N (20 ml) e agitada durante 16h a 25°C . A solução aquosa é extraída com acetato de etilo e em seguida ajustado com NaOH 6N até pH 14. A fase aquosa é extraída com CH_2Cl_2 e a fase orgânica é lavada com água e solução aquosa saturada de NaCl. A fase orgânica é seca sobre Na_2SO_4 e o solvente é removido após filtração. O produto em bruto é utilizado sem tratamento adicional no passo seguinte. Rendimento do produto em bruto: 80%.

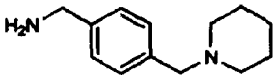
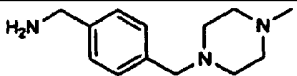
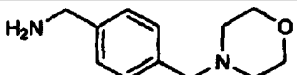
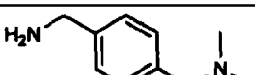
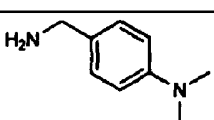
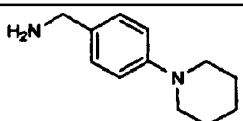
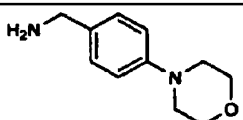
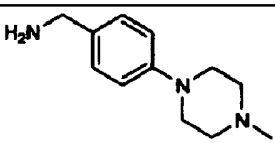
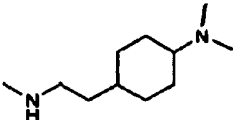
7. A uma solução de 4-(2-metilamino-etil)-ciclo-hexanona (15 mmol) em CH_2Cl_2 (45 ml) é adicionada diisopropilamina (37,5 mmol) e dicarbonato de di-terc-arilbutilo (22,5 mmol) a 0°C . A mistura reaccional é agitada a 25°C durante 16h. Após a adição de CH_2Cl_2 é extraída com água e solução aquosa saturada de NaCl. A fase orgânica separada é seca sobre Na_2SO_4 . Após filtração, o solvente é removido sob vácuo e o produto é purificado por cromatografia em coluna (5% de metanol/ CH_2Cl_2). Rendimento: 70%.

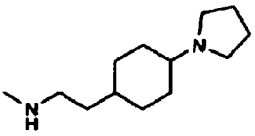
8. A uma solução da cetona (1 eq.) em metanol (10 ml/mmol) é adicionada a amina correspondente (1,5 eq.), cianoboro-hidreto de sódio (2 eq.) e ácido acético (2 eq.). A mistura reaccional é agitada durante 16h a 25°C . Em seguida, são

adicionados gelo e o solvente é removido sob vácuo. Após adição de acetato de etilo, promove-se a extracção, primeiro com uma solução de aquosa saturada de Na_2CO_3 e depois com uma solução aquosa saturada de NaCl . A fase orgânica separada é seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e o solvente removido sob vácuo. O produto é depois purificado por cromatografia em coluna (3% metanol/ CH_2Cl_2).

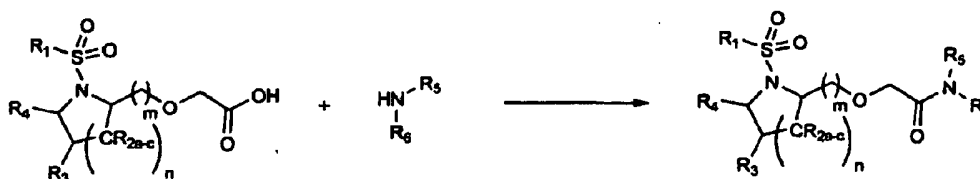
9. O produto precursor com base protegido por Boc, é tratado então a 0°C com uma solução de TFA a 20% em CH_2Cl_2 (5 ml/mmol) e a mistura reaccional é agitada durante 3h. O solvente é removido sob vácuo e a amina obtida como sal de TFA é utilizado nas sínteses subsequentes.

Elementos constitutivos de amina:

Elemento constitutivo	Estrutura	Método de síntese
A1		1
A2		1
A3		1
A4		1
A5		-
A6		2
A7		
A8		2
A9		-

Elemento constitutivo	Estrutura	Método de síntese
A10		—

Preparação dos compostos exemplificativos através formação de amida na síntese paralela:



Método de síntese paralela Nr. 1

A cerca de 105 μmol de solução de CDI (0,105 M em CH_2Cl_2), é adicionada 1 ml de solução de ácido (0,05 M em CH_2Cl_2 , 2 ml) e agita-se durante 1 h à RT. Em seguida à RT, 100 μmol da solução de amina (0,1 M em CH_2Cl_2) é adicionada e agitada à temperatura ambiente durante mais 12 h. Então é adicionada à mistura reaccional 3 ml de água, é agitada durante 15 min e separada a fase orgânica. Depois de destilar o solvente, os produtos em bruto são analisados através de LC-MS e purificados por meio de HPLC.

Método de síntese paralela Nr. 2

À temperatura ambiente são adicionados a uma solução de ácido 100 μmol (0,05 M em CH_2Cl_2 , 2 ml) uma solução de 105 μmol de CDI (0,105 M em CH_2Cl_2 , 1 ml). Após 1 h de agitação à RT, são adicionadas à solução reaccional, com uma pipeta 100 μmol da amina correspondente (0,1 M em CH_2Cl_2). A solução de reacção é agitada à RT durante 16 h. Em seguida, 3 ml de água são adicionados e misturado por 30 min. com recurso a formação de vórtice. Tudo é filtrado e o agitador bem como o vaso, enxaguado com 1,5 ml de CH_2Cl_2 .

A fase aquosa é removida e descartada. A fase orgânica é misturada com 3 ml de H_2O e 0,5 ml de CH_2Cl_2 , agitada e completamente misturada durante 15 min. com formação de vórtice. Após centrifugação, a fase aquosa é separada e

descartada. A fase orgânica é de forma análoga extraída uma segunda vez com 3 ml de solução saturada de NaCl. Em seguida a fase orgânica é então removida, colocada num tubo de ensaio e secada sobre um cartuxo de MgSO_4 . Depois de destilar o solvente, os produtos em bruto são analisados por LC-MS e purificados por HPLC.

Método de síntese paralela Nr. 3

O ácido (50 mg, 1 eq.) é misturado e feito reagir com a amina (50-70mg, 1,2 eq.) em CH_2Cl_2 (3 ml/mmol), utilizando os reagentes de acoplamento EDCI (1,5 eq.), HOBt (1 eq.) e DIPEA (2 eq.). Após a remoção do solvente, os produtos são purificados por cromatografia em coluna.

Método de síntese paralela Nr. 4

O ácido (50 mg, 1 eq.) em CH_2Cl_2 (3 ml/mmol) é sujeito a agitação com EDCI (1,5 eq.), HOBt (1 eq.) e DIPEA (1,5 eq.) durante 15 min a 25°C. A uma solução do sal de amina-TFA (1,2 eq.) em CH_2Cl_2 (1 ml/mmol) é adicionada DIPEA (4 eq.) a 0°C e esta mistura é adicionada à solução do ácido. A mistura reaccional é agitada durante 16h a 25°C e, em seguida, diluída com CH_2Cl_2 . A fase orgânica separada é então extraída com uma solução aquosa de NH_4Cl , de Na_2CO_3 e de NaCl e depois secada sobre Na_2SO_4 . Após filtração e remoção do solvente, os produtos são purificados por cromatografia em coluna.

Os seguintes compostos são preparados por um destes métodos para a síntese em paralelo.

(* = Exemplo de comparação)

Exemplo	Método	Massa	Exemplo	Método	Massa
1*	1	543,28	353	2	529,3
2*	1	557,29	354	2	545,1
3*	1	558,29	355	2	539,1
4*	1	601,13	356	2	579
5	2	568,31	357	2	593,1
6	1	535,25	358	2	603
7*	1	572,30	359	2	559,1
9	2	579,17	360	2	539,1

Exemplo		Método	Massa	Exemplo		Método	Massa
10*		1	587,12	361*		2	531,3
11*		1	517,28	362		2	543,3
12*		1	541,30	363		2	467,3
13*		1	602,13	364*		2	543,3
14*		1	543,28	365*		2	529,3
15*		1	616,14	366*		2	478,2
16*		2	601,16	367*		2	545,3
17		1	565,16	368*		2	573,3
18*		1	544,27	369		2	516,2
19*		1	491,28	370*		2	497,2
20		1	559,20	371*		2	500,2
21*		1	545,26	372*		2	448,2
22		2	546,25	373		2	543,3
23		2	499,25	374		2	507,3
24*		1	559,27	375		2	467,3
25		2	556,31	376		2	618,2
26		1	517,16	377*		2	531,3
27		2	505,30	378		2	583,2
28		1	546,18	379*		2	455,3
29*		1	588,11	380*		2	497,3
30*		1	603,11	381		2	597,2
31		2	527,28	382		2	607,2
32*		1	546,18	383		2	571,3
33*		2	590,29	384		2	583,2
34*		1	549,27	385		2	543,3
35*		1	503,25	386		2	559,3
36		1	545,19	387		2	547,3
7*		1	561,10	388		2	529,3
38		1	565,16	389		2	545,1
39		1	583,13	390		2	545,1
40*		1	558,29	391*		2	533,1
41*		2	589,30	392*		2	601,1
42		1	580,20	393		2	497,1
43*		1	626,25	394*		2	505
44*		1	559,12	395*		2	532,2

Exemplo		Método	Massa	Exemplo		Método	Massa
45*		1	602,13	396*		2	532,2
46		1	507,14	397		2	568,3
47*		1	565,26	398		2	543,3
48*		2	600,37	399		2	521,3
49*		1	589,10	400		2	571,3
50*		2	577,26	401*		2	572,3
51		1	579,17	402		2	598,2
52		1	521,29	403		2	553,2
53		1	555,14	404		2	593,1
54		1	531,17	405		2	607,1
55*		1	545,28	406		2	617,1
56		1	525,13	407		2	573,1
57*		1	538,15	408		2	553,2
58		2	534,25	409		2	515,3
59		1	543,12	410*		2	492,2
60*		1	529,26	411*		2	586,3
61*		1	551,25	412*		2	524,3
62		1	532,17	413*		2	495,3
63		1	563,28	414*		2	543,3
64		1	513,27	415*		2	557,3
65		2	581,15	416*		2	478,2
66		1	459,22	417*		2	604,3
67		2	575,28	418*		2	543,3
68		1	545,19	419*		2	543,3
69		1	569,29	420*		2	526,2
70*		1	567,17	421*		2	557,3
71*		1	573,10	422*		2	563,3
72		1	548,18	423*		2	549,2
73*		1	647,09	424*		2	531,3
74*		1	587,12	425*		2	476,2
75*		2	590,29	426*		2	478,2
76*		1	527,28	427*		2	526,2
77		2	529,26	428*		2.	543,3
78*		1	601,18	429*		2	529,3
79		1	601,16	430*		2	543,3

Exemplo		Método	Massa	Exemplo		Método	Massa
80*		1	542,29	431*		2	544,3
81*		2	587,14	432*		2	658,3
82		1	579,17	433*		2	558,3
83*		2	575,28	434*		2	558,3
84		1	555,14	435*		2	545,3
85		1	534,18	436*		2	531,2
86		1	543,12	497*		2	545,3
87*		1	510,23	438*		2	531,2
88*		1	520,17	439*		2	545,3
89		1	511,11	440*		2	591,1
90		2	535,30	441*		2	593,3
91		2	529,26	442		2	543,1
194*		4	563,3	443		2	517,2
209*		4	537,3	444		2	533,2
213*		4	595,2	445		2	515,3
216*		4	621,2	446*		2	572,3
218*		2	553,2	447		2	501,2
219		1	515,3	448		2	515,3
220		1	598,2	449		2	515,3
221		1	538,3	450*		2	543,3
222		2	552,3	451		2	555,1
223		2	589,3	452		2	506,2
224		2	603,1	453		2	525,1
225		2	505,3	454		2	557,1
226		2	499,3	455		2	539,1
227		2	529,3	456		2	525,1
228		2	541,3	457		2	553,2
229		2	527,3	458		2	539,1
230		2	528,3	459*		2	511,1
231		2	520,3	460		2	515,3
232		2	534,3	461		2	501,2
233		2	594,2	462		2	559,2
234		2	596,3	463*		2	537,2
235		2	513,3	464*		2	537,2
236		2	501,2	465		2	569,2

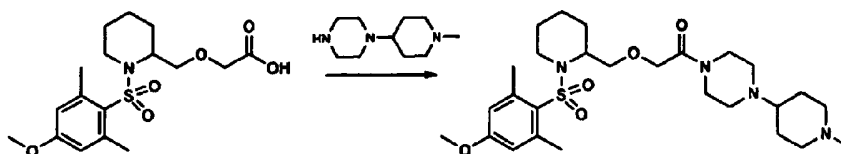
Exemplo		Método	Massa	Exemplo		Método	Massa
237		2	501,2	466*		2	475,2
238		2	501,2	467		2	453,2
239*		2	489,2	468		2	570,2
240		2	535,3	469		2	604,2
241*		2	557,3	470*		2	589,3
242		2	453,2	471*		2	528,3
243*		2	513,2	472*		2	574,2
244*		2	511,2	473*		2	543,3
245		2	543,3	474		2	553,3
246		2	529,3	475		2	557,3
247		2	501,2	476		2	453,2
248*		2	496,3	477*		2	528,3
249*		2	627,3	478		2	531,1
250*		2	483,3	479		2	577,3
251*		2	593,2	480		2	639,1
252*		2	573,3	481		2	593,1
253		2	619,1	482		2	499,1
254		2	610,2	483		2	477,1
255*		2	627,2	484		2	594,1
256*		2	604,1	485		2	528,1
257*		2	463,2	486*		2	547,1
258*		2	498,2	487		2	577,1
259*		2	440,2	488*		2	552,2
260*		2	522,3	489*		2	541,2
261*		2	516,3	490		2	529,3
262*		2	542,3	491		2	531,2
263*		2	571,3	492		2	521,3
264*		2	521,2	493*		2	550,2
265*		2	589,1	494*		2	485,2
266		1	547,2	495*		2	570,2
267*		2	522,3	486*		2	596,2
268		2	535,3	497		2.	511,1
269		2	546,3	498		2	555,1
270*		2	552,3	499		2	545,2
271		2	487,2	500*		2	544,3

Exemplo		Método	Massa	Exemplo		Método	Massa
272		2	487,2	501*		2	485,2
273		2	487,2	502*		2	562,2
274		2	502,2	503		2	561,3
275		2	598,3	504*		2	486,2
276		2	611,3	505*		2	529,3
277		2	605,3	506		2	502,1
278		2	546,2	507*		2	551,3
279		2	559,2	508*		2	551,3
280		2	570,2	509		2	583,2
281		2	576,2	510*		2	489,2
282		2	511,1	511		2	549,2
283		2	526,1	512		2	543,3
284		2	553,2	513		2	541,2
285		2	532,2	514		2	584,2
286		2	545,2	515*		2	587,1
287		2	556,2	516*		2	519,2
288*		2	545,3	517*		2	453,2
289		2	533,2	518*		2	493,3
290		2	545,3	519*		2	509,3
291		2	481,3	520*		2	507,3
292		2	568,3	521*		2	572,3
293*		1	539,1	522*		2	481,3
294*		2	613,3	523*		2	481,3
295*		2	497,1	524		2	536,3
296*		2	537,1	525*		2	526,2
297*		2	553,1	526		2	572,2
298*		2	551,1	527*		2	536,1
299*		2	529,3	528		2	553,2
300*		2	543,3	529		2	553,2
301*		2	530,3	530*		2	555,2
302*		2	544,3	531		2	541,2
303*		2	529,3	532*		2	495,3
304*		2	559,3	533		2	549,3
305		2	502,2	534		2	551,3
306		2	531,2	535*		2	450,2

Exemplo		Método	Massa	Exemplo		Método	Massa
307		2	519,2	536*		2	512,2
308		2	531,2	537*		2	546,2
309		2	503,2	538*		2	572,2
310		2	529,3	539*		2	518,2
311		2	549,2	540*		2	542,2
312		2	527,2	541*		2	542,2
313*		2	553,2	542*		2	530,2
314*		2	567,2	543*		2	542,2
315*		2	553,2	544*		2	526,2
316		2	526,1	545*		2	512,2
317		2	555,1	546*		2	497,2
318		2	543,1	547*		2	555,3
319		2	555,1	548*		2	556,3
320		2	553,2	549*		2	569,2
321		2	573,1	550		2	593,1
322*		2	539,1	551		2	594
323*		2	553,2	552		2	493,1
324*		2	541,1	553		2	582,1
325		2	541,1	554		2	616,1
326		2	539,1	555*		1	530,3
327*		2	587,1	556*		1	545,2
328		2	575,1	557*		1	572,3
329		2	573,1	558		1	531,2
330		2	566,1	559		2	560,3
331		2	579,2	560		2	588,3
332		2	590,1	561*		2	540,3
333		2	586,2	562		2	598,3
334*		2	613,1	563		2	612,3
335		2	546,1	564		2	534,2
336		2	531,2	565		2	546,2
337*		2	517,2	566		2	520,2
338		2	511,1	567		2	532,2
339		2	497,1	568		2	533,2
340		2	573,3	569*		2	588,2
341		2	566,4	570		2	600,2

Exemplo	Método	Massa	Exemplo	Método	Massa
342*	2	583,3	571	2	546,3
343*	2	467,3	572	2	534,3
344*	2	497,3	573	2	548,3
345*	2	461,2	574*	2	621,1
346	2	535,2	575*	3	533,1
347	2	529,3	576*	3	489,2
348	2	569,2	577*	3	503,3
349	2	583,2	578*	3	547,1
350	2	593,2	579*	3	531,2
351	2	557,3	580*	3	575,1
352	2	549,2	581*	3	589,1

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



Uma solução de ácido 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetil-fenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acético (250 mg, 0,673 mmol) em diclorometano (15 ml) é tratada com *N,N'*-carbonil-diimidazole (114 mg, 0,706 mmol) e agitada durante 1h à temperatura ambiente. Posteriormente é adicionada uma solução de 1-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina (123 mg, 0,673 mmol) em diclorometano (5 ml) e a mistura reaccional é agitada durante 15h à temperatura ambiente. A mistura reaccional é então extraída com água (20 ml) e solução saturada de cloreto de sódio (20 ml) e a fase orgânica seca com sulfato de magnésio e concentrada in vácuo. O produto em bruto é depois purificado por cromatografia *flash* com diclorometano/metanol (97:3 → 90:10).

Rendimento: 296 mg (82 %), resina castanha

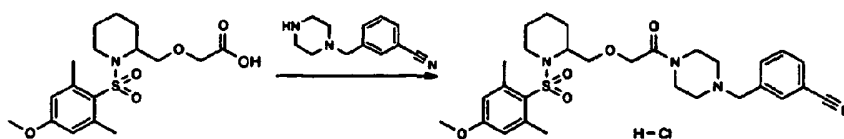
¹H-RMN (600MHz, DMSO-d₆): 1,27 (1H); 1,42 (1H); 1,55 (4H); 1,69 (2H); 1,79 (1 H); 1,89 (2H); 2,18 (3H); 2,40 (4H); 2,53 (6H); 2,83 (2H), 2,95 (1H); 3,26 (4H); 3,38 (3H); 3,50 (1H); 3,66 (1H), 3,80 (4H); 4,05 (2H); 6,79 (2H).

Preparação dos cloridratos:**Exemplo 97: dicloridrato de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona**

Uma solução de ácido 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acético (600mg, 1,615 mmol) em diclorometano (15 ml) é tratada com *N,N'*-carbonil-diimidazole (272 mg, 1,696 mmol) e agitada durante 1h à temperatura ambiente. Posteriormente, uma solução de 1-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina (293 mg, 1,615 mmol) em diclorometano (5 ml) é adicionada e a mistura reaccional é agitada durante 15 h à temperatura ambiente. A mistura reaccional é então tratada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (20 ml) e em seguida a fase aquosa é extraída com diclorometano (2x20 ml). As fases orgânicas combinadas são então extraídas com solução de cloreto de sódio saturado (20 ml), secas com sulfato de sódio e concentradas em vácuo. O produto em bruto é depois purificado por cromatografia *flash* com diclorometano/metanol (5:1). O produto 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil) piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona (590 mg, 1,105 mmol) é então dissolvido em metiletilcetona/etanol (1:1) (20 ml) [mais algumas gotas de acetona] e lentamente tratado com clorotrimetilsilano (168µl, 1,326 mmol). Subsequentemente é adicionado éter dietílico (20 ml) e a mistura agitada a 0°C durante 1h. O precipitado resultante é filtrado, seco sob exclusão de ar, e lavado com éter dietílico.

Rendimento: 430 mg (44 %), sólido branco.

HPLGMS, *m/z* 537,2 (MH^+)

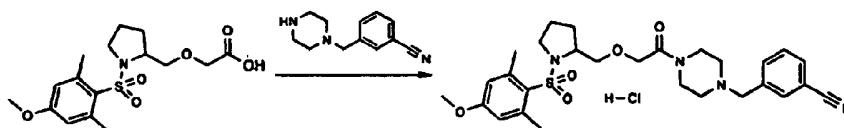
Exemplo 92: cloridrato de 3-((4-(2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetil)piperazin-1-il)metil)benzonitrilo

Uma solução de ácido 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acético (150 mg, 0,404 mmol) em diclorometano (4 ml) é tratada com *N,N'*-carbonil-diimidazole (68 mg, 0,424 mmol) e agitada durante 1h à temperatura ambiente. Posteriormente, uma solução de 3-(piperazin-1-ilmetil)-benzonitrilo (81 mg, 0,404 mmol) em diclorometano (1 ml) é adicionado e a mistura reaccional é agitada durante 15h à temperatura ambiente. A mistura reaccional é então tratada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (5 ml) e em seguida a fase aquosa é extraída com diclorometano (2x10 ml). As fases orgânicas combinadas são então extraídas com solução de cloreto de sódio saturado (10 ml), secas com sulfato de sódio e concentradas em vácuo. O produto em bruto é depois purificado por cromatografia *flash* com acetato de etilo/hexano (20:1). O produto 3-((4-(2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-acetil)-piperazin-1-il)metil)-benzonitrilo (100 mg, 0,180 mmol) é então dissolvido em metiletilcetona (3 ml) e tratado lentamente com clorotrimetilsilano (27 µl, 0,216 mmol). Subsequentemente é adicionado éter dietílico (10 ml) e a mistura agitada a 0°C durante 1h. O precipitado resultante é filtrado, seco sob exclusão de ar, e lavado com éter dietílico.

Rendimento: 100 mg (42%), sólido branco

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 1,24 (1H); 1,54 (4H); 1,79 (1H); 2,53 (6H); 2,79 (3H); 2,94 (2H); 3,10 (1H); 3,28 (3H); 3,36 (5H); 3,55 (1 H); 3,69 (1H); 3,85 (1H); 4,12 (2H); 4,39 (2H); 6,79 (2H); 7,69 (1H); 7,95 (2H); 8,10 (1H); 11,65 (1 H).

Exemplo 93: cloridrato de 3-((4-(2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetil-fenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-acetil)-piperazin-1-il)metil)benzonitrilo



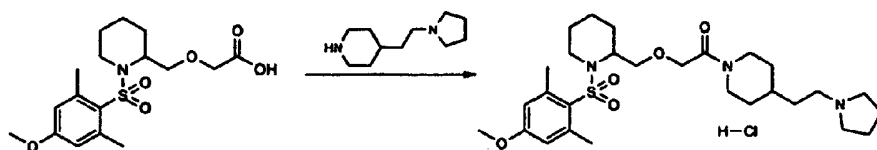
A uma solução de ácido 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)acético (150 mg, 0,420 mmol) em diclorometano (7 ml) vem adicionado *N,N'*-carbonil-diimidazole (71 mg, 0,441 mmol) e é agitada durante 1h à temperatura ambiente. Posteriormente, uma solução de

3-(piperazin-1-il-metil)benzonitrilo (84 mg, 0,420 mmol) em diclorometano (3 ml) é adicionada toda a mistura reaccional é agitada à temperatura ambiente durante 15h. A mistura reaccional é então tratada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (10 ml) e em seguida a fase aquosa é extraída com diclorometano (2x10 ml). As fases orgânicas combinadas são extraídas com uma solução de cloreto de sódio saturado (10 ml), seca com sulfato de sódio e concentrada em vácuo. O produto em bruto é purificado por cromatografia *flash* com uma solução de acetato de etilo/hexano/acetato de amónia (25% aq) (100:10:1). O produto 3-((4-(2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-acetil)-piperazin-1-il)metil)benzonitrilo (190 mg, 0,351 mmol) é então dissolvido em acetona/éter dietílico (1:1, 8 ml) e é-lhe lentamente adicionado clorotrimetilsilano (89 µl, 0,702 mmol). Subsequentemente é adicionado éter dietílico (10 ml) e a mistura é agitada a 0°C durante 1h. O precipitado resultante é filtrado, seco sob exclusão de ar, e lavado com éter dietílico.

Rendimento: 200 mg (83%), sólido branco

HPLC-MS, m/z 541,2 (MH^+).

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



A uma solução de ácido 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acético (150 mg, 0,404 mmol) em diclorometano (4 ml) é adicionado *N,N'*-carbonildiimidazole e é agitada 1h à temperatura ambiente (68 mg, 0,424 mmol). De seguida é adicionada uma solução 4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)piperidina (73 mg, 0,404 mmol) em diclorometano (1 ml) e a mistura reaccional é agitada durante 15h à temperatura ambiente. A mistura reaccional é então tratada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (5 ml) e em seguida a fase aquosa é extraída com diclorometano (2x10 ml). As fases orgânicas combinadas são extraídas com

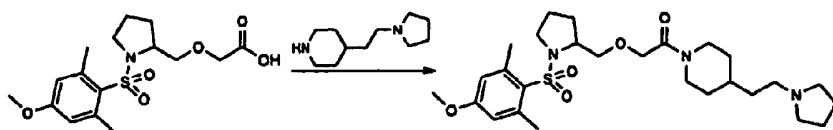
uma solução de cloreto de sódio saturado (10 ml), secas com sulfato de sódio e concentradas em vácuo. O produto em bruto é purificado por cromatografia *flash* com acetato de etilo/metanol/solução de amoníaco a 25% (aq) (400:100:5).

O produto 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-piperidin-1-il)etanona (160 mg, 0,299 mmol) é então dissolvido em metiletilcetona (3 ml) e é-lhe lentamente adicionado trimetilclorossilano (75 µl, 0,358 mmol). Subsequentemente é adicionado com éter dietílico (10 ml) e a mistura é agitada a 0°C durante 1 h. O precipitado resultante é filtrado, seco sob exclusão de ar e lavado com éter dietílico.

Rendimento: 100 mg (43%), sólido branco

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 1,25 (1H); 1,60 (10H); 1,84 (4H); 1,97 (2H); 2,53 (6H); 2,92 (5H); 3,11 (2H); 3,30 (2H); 3,50 (1 H); 3,66 (3H); 3,80 (5H); 4,03 (2H); 4,29 (1 H); 6,80 (2H); 10,69 (1 H).

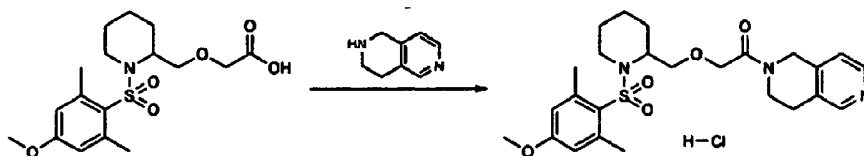
Exemplo 95: 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-piperidin-1-il)etanona



A uma solução de ácido 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)acético (150 mg, 0,420 mmol) em diclorometano (7 ml) é adicionado *N,N'*-carbonilodiimidazole (71 mg, 0,441 mmol) e é agitada durante 1h à temperatura ambiente. De seguida é-lhe adicionada uma solução de 4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)piperidina (76 mg, 0,420 mmol) em diclorometano (3 ml) e a mistura reaccional é agitada durante 15h à temperatura ambiente. A mistura da reacção é então tratada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (10 ml) e em seguida a fase aquosa é extraída com diclorometano (2x10 ml). As fases orgânicas combinadas são extraídas com solução de cloreto de sódio saturado (10 ml), secas com sulfato de sódio e concentradas em vácuo. O produto em bruto é então purificado por cromatografia *flash* com acetato de etilo/metanol/solução de amoníaco a 25% (aq) (400:100:5).

Rendimento: 190 mg (87%), óleo incolor
HPLC-MS, m/z 522,3 (MH^+).

Exemplo 96: cloridrato de 1-(3,4-di-hidro-2,6-naftiridin-2(1H)-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona

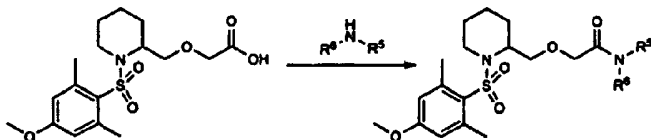


A uma solução de ácido 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acético (150 mg, 0,404 mmol) em diclorometano (4 ml) é-lhe adicionada *N,N'*-carbonildiimidazole (68 mg, 0,424 mmol) e é agitada durante 1h à temperatura ambiente. Posteriormente é adicionada uma solução de 1,2,3,4-tetra-hidro-2,6-naftiridina (54 mg, 0,404 mmol) em diclorometano (1 ml) e a mistura reaccional é agitada durante 15h à temperatura ambiente. A mistura reaccional é então tratada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (5 ml) e em seguida a fase aquosa é extraída com diclorometano (2x10 ml). As fases orgânicas combinadas são extraídas com uma solução de cloreto de sódio saturado (10 ml), secas com sulfato de sódio e concentradas em vácuo. O produto em bruto é purificado por cromatografia *flash* com acetato de etilo/metanol (20:1). O produto 1-(3,4-di-hidro-2,6-naftiridin-2(1H)-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona (197 mg, 0,404 mmol) é então dissolvido em metiletilcetona (5 ml) e adicionado lentamente com clorotrimetilsilano (61 μ l, 0,516 mmol). Subsequentemente é adicionado éter dietílico (10 ml) e a mistura é agitada a 0°C durante 1 h. O precipitado resultante é filtrado, seco sob exclusão de ar, e lavado com éter dietílico.

Rendimento: 135 mg (64%), sólido branco

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 1,25 (1H); 1,55 (4H); 1,80 (1H); 2,52 (6H); 2,96 (3H); 3,27 (2H); 3,58 (2H); 3,72 (2H); 3,77 (3H); 3,84 (1H) 4,20 (2H); 4,85 (2H), 6,77 (2H); 7,85 (1H); 8,69 (1H), 8,79 (1 H); (OH coberto).

Reacção de ácido 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acético (elemento constitutivo ácido S27) com aminas (R^5R^6NH)



Os exemplos de compostos indicados no quadro seguinte são preparados a partir do elemento constitutivo ácido S27 por reacção com as aminas correspondentes (R^5R^6NH) seguindo de perto os métodos de preparação descritos nos exemplos 8 e 92-96. As aminas utilizadas são comercialmente disponíveis, os métodos conhecidos, podem ser preparados ou sintetizados de acordo com métodos conhecidos de especialistas ao estado actual da técnica ou sintetizados de acordo com os métodos descritos. Em vez do solvente diclorometano, pode ser utilizado nas sínteses dos seguintes compostos exemplificativos, o solvente N,N-dimetilformamida, exemplos: 113, 143 e 146. Para a síntese dos compostos exemplificativos em que são utilizadas aminas, as quais não existiam como bases livres, mas na forma do cloridrato correspondente ($\times HCl$), deve ser adicionada à reacção uma quantidade adequada de trietilamina (eq. $Et_3N=\times HCl$). Para o exemplo Nr 99 efectua-se a formação do cloridrato de forma análoga ao procedimento descrito para o exemplo Nr. 97. Os exemplos Nr. 106 e 112 são transferidos de acordo com os seguintes métodos gerais nos cloridratos correspondentes ($\times HCl$): As bases livres são, cada uma delas dissolvida em uma pequena quantidade de metiletilcetona e adicionadas com uma solução de ácido clorídrico 2 M em éter dietílico (4,5 eq). Opcionalmente, a mistura é arrefecida até $0^\circ C$ e/ou é-lhe adicionado éter dietílico, antes de o cloridrato ($\times HCl$) ser filtrado.

Exemplo Nr.	Amina (R^5R^6NH)	Rendimento (%)	MS, m/z (MH^+)
98	Tricloridrato de 2-(piperidin-4-il)octa-hidro-1H-pirido[1,2-a]pirazina	94	577,3
99	Tricloridrato de 2-(piperidin-4-il)octa-hidro-1H-pirido[1,2-a]pirazina	30	577,3
100	Tricloridrato de 2-(piperidin-4-il)-1,2,3,4-tetra-hidro-2,8-naftiridina	82	571,3

Exemplo Nr.	Amina (R ⁵ R ⁶ NH)	Rendimento (%)	MS, m/z (MH ⁺)
101 ¹	Carboxilato de terc-butilpiperazina	89	540,3
103	5-(piperidin-4-il)-3-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazole	89	584,3
106	1-((1-metilpiperidin-4-il)metil)-piperazina	87	551,3
112	1-Metil-4-(piperidin-4-il)piperazina	69	537,3
113	4-(piperazin-1-il)tieno[3,2-d]pirimidina	78	574,2
143*	Dicloridrato ² de 2-(1-(piridin-4-il)-piperidin-4-il)etanamina	55	559,2
146	Cloridrato de (4-metilpiperazin-1-il)(piperidin-4-il)-metanona (xHCl)	66	565,2
147	1-(piridin-4-il)piperazina	62	517,2
165	Cloridrato de 3-(piperidin-4-iloxi)piridina	23	532,2
168	Dicloridrato de 7-(piperazin-1-il)-4-(pirrolidin-1-il)quinazolina (C)	63	637,3
188	4-(piperidin-4-ilmetoxi)-piridina	82	546,3

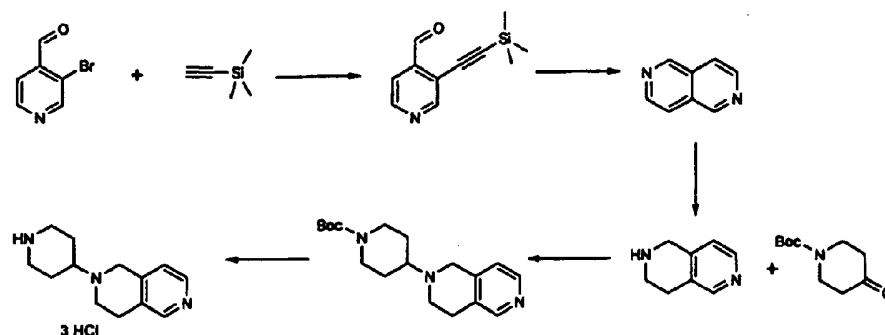
(* = Exemplo Comparativo)

¹ Este composto é também obtido com um rendimento inferior a 80% por reacção na presença de EDCI/HOBt em diclorometano.

² A amina pode ser preparada de forma análoga à síntese descrita no documento WO 2006/071775.

Preparação das aminas

tricloridrato de 2-(piperidin-4-il)-1,2,3,4-tetra-hidro-2,6-naftiridina (utilizado na síntese do composto do Exemplo 100)



(i) A uma solução de 3-bromo-4-piridinacarboxaldeído (14,16 g, 76,1 mmol) em tetra-hidrofurano seco (140ml) sob atmosfera de azoto são adicionados sucessivamente, Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1,07g,

1,52 mmol), trimetilsililacetileno (18,9ml, 133 mmol), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) (17,1g, 152 mmol) e iodeto de cobre(I) (145mg, 0,76 mmol). A mistura reaccional é agitada durante 1 hora, filtrada em Celite, lavada com tetra-hidrofurano e concentrada. O resíduo é então purificado por cromatografia em coluna (heptano/acetato de etilo, 9:1→9:2). Rendimento: 14,62 g (94%)

(ii) Uma solução de 3-((trimetilsilil)etinilo) isonicotinaldeído (13,22 g, 65,0 mmol) em etanol (300 ml) sob atmosfera de azoto é submetida ao mesmo tempo, durante 7,5h à adição contínua de amónia mantendo-se em situação de refluxo. De seguida a mistura é concentrada e o resíduo é dissolvido em acetato de etilo e filtrado através de sílica gel. O produto em bruto é então dissolvido em hexano a quente e por duas vezes decantada. O filtrado é então concentrado e cristalizado a partir de hexano/éter di-isopropílico. Rendimento: 3,29 g (39%)

(iii) A uma suspensão de óxido de cálcio (758 mg, 13,5 mmol) e 2,6-naftiridina (1,60 g, 12,3 mmol) em 2-metoxietanol (15 ml) é adicionado sob atmosfera de azoto (IV), óxido de platina (223 mg, 0,984 mmol). A mistura reaccional é então agitada durante a noite sob uma atmosfera de hidrogénio e depois filtrada através de Celite, lavada com etanol, concentrada sob vácuo e co-evaporada com diclorometano. O resíduo é recolhido em acetato de etilo, filtrado através de um micro-filtro, lavado com acetato de etilo e novamente concentrado. O resíduo é combinado com um segundo lote, o qual é preparado de maneira semelhante (a partir de 1,66g (12,8 mmol) de 2,6-naftiridina) e depois co-evaporado com tolueno (2x) e diclorometano (2x). Em seguida o produto em bruto é seco sob vácuo durante a noite. A purificação é realizada por cromatografia em coluna (heptano/diclorometano/solução de amoníaco a 7 M em metanol, 10:30:2). A mistura é depois co-evaporado com diclorometano. Rendimento: 2,83 g (84%)

(iv) O 1,2,3,4-tetra-hidro-2,6-naftiridina (1,16g, 8,65mmol) e carboxilato de terc-butil-4-oxopiperidin-1 (1,72 g, 8,65mmol) são dissolvidos em 1,2-dicloroetano (20,5 ml). A esta solução é adicionado à temperatura ambiente

triacetoxiboro-hidreto de sódio (2,56 g, 12,10 mmol) e ácido acético (0,49 ml, 8,65 mmol). A mistura reaccional é agitada à temperatura ambiente durante 15 horas e por fim tratada com uma solução de bicarbonato de sódio saturado (20 ml) e agitada durante 30 min. A fase aquosa é depois extraída com éter dietílico (2x30 ml) e a fase orgânica é novamente lavada com solução saturada de cloreto de sódio (20 ml). A fase orgânica é seca (MgSO_4) e concentrada sob vácuo. O produto em bruto é purificado depois por cromatografia em coluna (sílica gel) com acetato de etilo/hexano/metanol/ solução aquosa de amoníaco a 25% (100:10:10:1).

Rendimento: 2,26 g (82%)

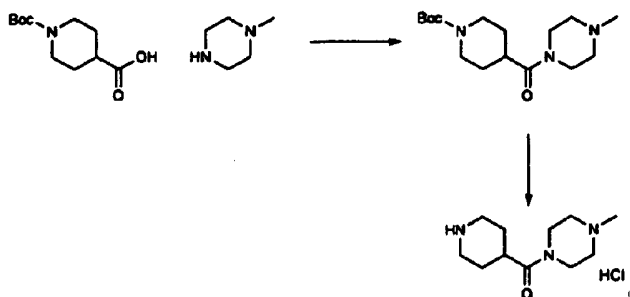
(v) A uma solução de carboxilato de terc-butilo 4-(3,4-dihidro-2,6-naftiridin-2(1H)-il)-piperidina (2,26g, 7,12mmol) em metanol (10 ml) é adicionada à temperatura ambiente, ácido clorídrico (28,48 ml, 35,60 mmol, solução 1,25 M em metanol). A mistura reaccional é então submetida a refluxo durante 30 min. O solvente é removido sob vácuo e o resíduo é dissolvido numa pequena quantidade de etanol e tratada com éter dietílico. Em seguida, arrefece-se num banho de gelo durante 30 min e o sólido resultante é filtrado e seco.

Rendimento: 2,09 g (90%)

tricloridrato de 2-(piperidin-4-il)octa-hidro-1H-pirido-[1,2-a]pirazina (usado na síntese dos Exemplos 98 e 99)

A amina é preparada de forma análoga ao Tricloridrato de 2-(piperidin-4-il)-1,2,3,4-tetra-hidro-2,6-naftiridina a partir de octa-hidro-1H-pirido[1,2-a]pirazina e terc-butil-4-oxopiperidin-1-carboxilato de etilo (fases iv e v).

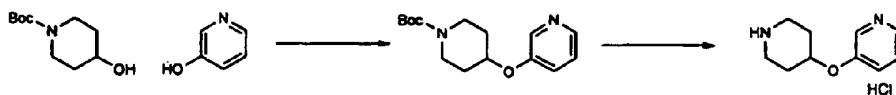
(4-metilpiperazin-1-il) (piperidin-4-il)metanona (usado na síntese do composto do Exemplo 146)



(i) A uma solução de ácido 1-(terc-butoxicarbonilo)piperidin-4-carboxílico (5,0g, 21,82 mmol) em N,N-dimetilformamida (76,3 ml) é adicionado 1-metilpiperazina (2,20 ml, 19,84 mmol) e 4-metilmofofina (4,37 ml, 39,68 mmol). A mistura é em seguida tratada com hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfónio (11,44 g, 25,79 mmol) e agitada durante 15h à temperatura ambiente. É então concentrada sob vácuo. O resíduo é depois recolhido em acetato de etilo (100 ml) e bicarbonato de sódio saturado (100 ml) e a fase aquosa extraída com acetato de etilo (2x30 ml). As fases orgânicas combinadas são lavadas com solução de cloreto de sódio saturado (30 ml), secas (Na_2SO_4) e concentradas sob vácuo. O produto em bruto é purificado por cromatografia em coluna (sílica gel) com acetato de etilo/metanol/solução aquosa de amoníaco a 25% (40:10:0,5). Rendimento: 5,61 g (83%)

(ii) A uma solução de carboxilato de terc-butilo 4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-piperidin-1 (4,81 g, 15,46 mmol) é adicionado à temperatura ambiente ácido clorídrico (49,46ml, 61,83 mmol, solução 1,25 M em metanol) e a mistura reaccional submetida a refluxo durante 1h. O solvente é removido sob vácuo e o resíduo é dissolvido numa pequena quantidade de etanol, adicionada com metiletilcetona e éter dietílico e mantida em refluxo durante 40 min. De seguida a mistura é então arrefecida lentamente até à temperatura ambiente e depois arrefecida num banho de gelo durante 30 min. O sólido resultante é filtrado e seco. Rendimento: 3,83 g (88%)

cloridrato de 3-(piperidin-4-iloxi)-piridina (usado na síntese do composto do Exemplo 165)



(i) A uma solução de 3-pirolidinol (700 mg, 7,36 mmol) em tetra-hidrofurano (10 ml) é adicionado à temperatura ambiente, 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,85 g, 9,20 mmol) e trifenilfosfina (2,41 g, 9,20 mmol). Em seguida é adicionado gota a gota azodicarboxilato de

diisopropilo (1,79 ml, 125,1 mmol) e a mistura é então agitada a 55°C durante 15 horas. O solvente é então removido sob vácuo, o resíduo recolhido em ácido clorídrico 1 M (20 ml) e extraído com diclorometano (2x10 ml). As fases orgânicas combinadas são extraídas com ácido clorídrico 1M (20 ml) e água (20 ml). As fases aquosas são combinadas, ajustadas até pH 12 com 1 M de hidróxido de sódio, e em seguida extraídas com diclorometano (4x20 ml). Então a fase orgânica é lavada com solução saturada de cloreto de sódio (20 ml), seca (Na_2SO_4) e concentrada sob vácuo. Finalmente o produto em bruto é purificado por cromatografia em coluna (sílica gel) com acetato de etilo/hexano (10:1).

Rendimento: 410 mg (20 %)

[método análogo, ver: J. Chao et al, Tetrahedron Lett., 2007, 48, 791].

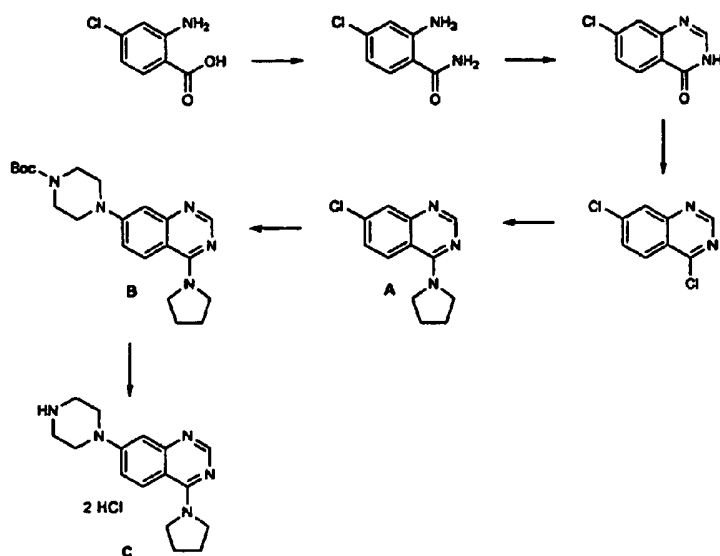
(ii) A uma solução de 4-(piridin-3-iloxi)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (410 mg, 1,473 mmol) em metanol (2-5 ml) é adicionada à temperatura ambiente, ácido clorídrico (4,71 ml, 5,89 mmol, solução 1,25 M em metanol) e a mistura reaccional é mantida ao refluxo durante 30 min. O solvente é removido sob vácuo e o resíduo dissolvido numa pequena quantidade de etanol e é-lhe adicionado éter dietílico. Em seguida, arrefece-se num banho de gelo durante 30 min e o sólido resultante é filtrado e seco.

Rendimento: 270 mg (85 %)

dicloridrato de 4-(piperidin-4-ilmetoxi)piridina (usado na síntese do composto do Exemplo 188)

A amina é preparada de um modo análogo a cloridrato de 3-(piperidin-4-iloxi)-piridina a partir de 4-(hidroximetil)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo e 3-pirolidinol.

dicloridrato de 7-(piperazin-1-il)-4-(pirrolidin-1-il)-quinazolina (C) (usado na síntese do composto do Exemplo 168)



A 7-cloro-4-(pirrolidin-1-il)quinazolina (A) é preparada a partir de ácido 2-amino-4-clorobenzóico, de forma análoga à seguinte descrição conhecida na literatura para a preparação de amino quinazolininas: H. Hayashi et al., Bioorg. Med. Chem., 2003, 11, 383. [Review zur Synthese von Chinazolininen: P.J. Guiry, et al., Tetrahedron, 2005, 61, 10153]

4-(4-(pirrolidin-1-il)-quinazolin-7-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (B)

A uma mistura de 7-cloro-4-(pirrolidin-1-il)quinazolina (A) (840mg, 3,59mmol) e piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,0g, 5,39mmol) em tolueno (49 ml) é adicionado, sob atmosfera de azoto, terc-butóxido de potássio (998 mg, 8,99 mmol), 2-diciclo-hexilfosfino-2,4,6- triisopropilbifenilo (X-phos) (79mg, 0,18mmol) e tris-(dibenzilidenoacetona)-dipaládio [Pd₂(dba)₃] (36mg, 0,036mmol). A mistura reaccional é de seguida aquecida durante 15h a 100°C. A mistura reaccional é então arrefecida até à temperatura ambiente e é adicionada água (25 ml) e acetato de etilo (25 ml). A fase aquosa é extraída com acetato de etilo (2x25 ml) e as fases orgânicas combinadas são lavadas com solução saturada de cloreto de sódio (20 ml). De seguida a fase orgânica é seca (MgSO₄) e concentrada sob vácuo. O produto em bruto é então purificado por cromatografia em coluna (sílica gel) com acetato de etilo/diclorometano/solução aquosa de amoníaco (25%) (50:10:0,5) e acetato de etilo/diclorometano/éter metil-terc-butílico (MTBE)/solução aquosa de amoníaco (25%)

(50:10:10:0,7).

Rendimento: 700 mg (51 %)

dicloridrato de 7-(piperazin-1-il)-4-(pirrolidin-1-il)-quinazolina (C)

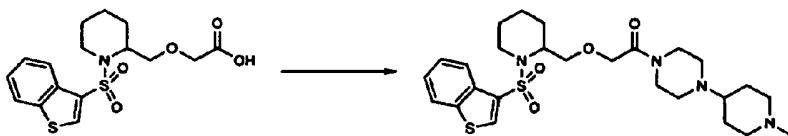
O 4-(4-(pirrolidin-1-il)-quinazolin-7-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (B) (130 mg, 0,339 mmol) é dissolvido à temperatura ambiente em metanol (2 ml) e depois é-lhe adicionado ácido clorídrico (2,71 ml, 3,39 mmol, 1,25M de solução em metanol). A mistura reaccional é então submetida a refluxo durante 1 hora e em seguida agitada à temperatura ambiente durante 15h. É concentrada por evaporação sob vácuo e o resíduo é recolhido e aquecido em uma pequena quantidade de etanol. Em seguida, é adicionado éter dietílico, é arrefecida num banho de gelo e em seguida o sólido formado é filtrado.

Rendimento: 103 mg (85 %)

Reacção de ácido 2-((1-(benzo[b]tiofen-3-ilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)acético (elemento constitutivo ácido S32) com 1-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina

Exemplo 137:

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



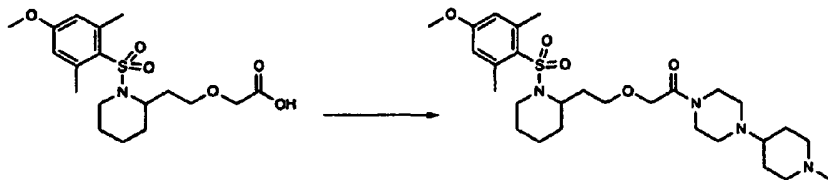
O composto do Exemplo 137 é preparado a partir do elemento constitutivo ácido S32 por meio de reacção com 1-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina, estreitamente seguindo os métodos descritos nos exemplos 8 e 92-96 com um rendimento de 79%.

MS, m/z 535,2 (MH^+).

Reacção do ácido 2-(2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-piperidin-2-il)etoxi)-acético com 1-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazina

Exemplo 164:

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



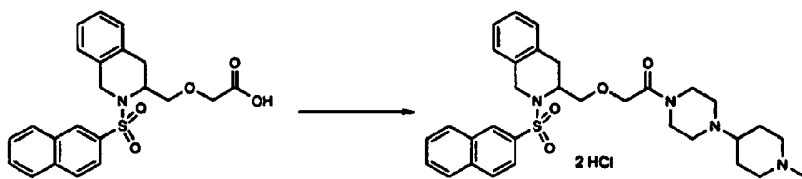
O composto do exemplo 164 é preparado a partir do componente constitutivo ácido correspondente por reacção com 1-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina com um estreito alinhamento com os métodos descritos aquando dos exemplos 8 e 92-96 com um rendimento de 80%. O elemento constitutivo ácido é preparado por analogia com o procedimento descrito no Método 1 para a produção de elementos constitutivos ácido para a síntese em paralelo.

MS, m/z 551,2 (MH^+).

Reacção de ácido 2-((2-(naftalen-2-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-3-il)metoxi)acético com 1-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina

Exemplo 178:

dicloridrato de 1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)-2-((2-(naftalen-2-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-3-il)metoxi)etanona

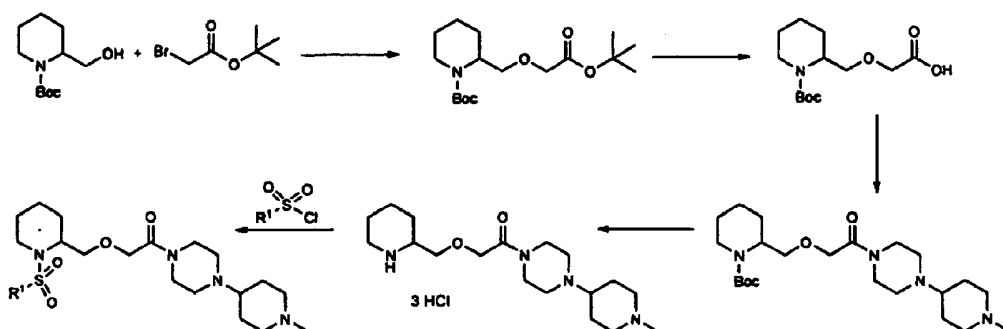


O composto do Exemplo 178 é preparado a partir do elemento constitutivos ácido correspondente por reacção com 1-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina seguindo estreitamente os métodos descritos para os exemplos 8 e 92-96 com um rendimento de 29%. O componente constitutivo ácido é preparado por analogia com o procedimento descrito no Método 1 para a produção de elementos constitutivos ácidos para a síntese em paralelo. Os cloridratos precipitados das bases

livres do exemplo 178 são obtidos a partir de uma solução em metiletilcetona/ éter dietílico das bases com a adição de solução de ácido clorídrico 2 M em éter dietílico.

EM, m / z 577,2 (MH +)

Reacção de tricloridrato de 1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)-2-(piperidin-2-ilmetoxi)etanona com cloretos de sulfonilo:



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

Fase (i): A uma mistura de sulfato de tetra-n-butilamónio (625 mg, 1,859 mmol), solução aquosa de hidróxido de sódio (18,58 g, 464,69 mmol em água (20 ml)) e tolueno (15 ml) é adicionado à temperatura ambiente terc-butil-2-bromoacetato (4,1 ml, 27,88 mmol) e em seguida é tudo arrefecido até 0°C. Em seguida é adicionado lentamente uma solução de 2-(hidroximetil)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (4,0 g, 18,587 mmol) em tolueno (10 ml). A mistura reaccional é então aquecida até à temperatura ambiente e agitada a esta temperatura durante 1h. As fases são separadas e a fase aquosa extraída com éter dietílico (2x25 ml). As fases orgânicas combinadas são lavadas com solução saturado de cloreto de sódio (20 ml), seca (Na₂SO₄) e concentrada sob vácuo. O produto em bruto é então purificado por cromatografia em coluna (sílica gel) com hexano/éter dietílico (3:1).

Rendimento: 3,53 g (58%)

Fase (ii): O 2-((2-terc-butoxi-2-oxoetoxi)-metil)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (3,53 g, 10,717 mmol) é dissolvido em tetra-hidrofurano (20 ml) e é-lhes adicionado

hidróxido de sódio (1,71 g, 42,87 mmol em água (2 ml)). A mistura reaccional é aquecida durante 3h a 90°C e em seguida, de novo arrefecida até à temperatura ambiente. O pH da mistura é ajustado com ácido clorídrico 2 M até pH 2 e é então extraído com acetato de etilo (3x30 ml). As fases orgânicas combinadas são secas (Na₂SO₄) e concentradas sob vácuo. O produto em bruto é depois utilizado sem mais purificação no passo seguinte da síntese.

Rendimento: 3,28 g (>99%)

Fase (iii): Uma solução de ácido 2-((1-(terc-butoxicarbonilo)piperidin-2-il)metoxi)acético (3,27g, 11,965 mmol) em diclorometano (15 ml) é tratada com *N,N'*-carbonildiimidazole (2,02g, 12,563 mmol) e agitada à temperatura ambiente durante 1,5h. De seguida a solução de 1-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina (2,19g, 11,965 mmol) em diclorometano (15 ml) é adicionada e a mistura reaccional é agitada durante 3 dias à temperatura ambiente. A mistura é depois tratada com solução saturada de bicarbonato de sódio (30 ml) e em seguida a fase aquosa é extraída com diclorometano (2x30 ml). As fases orgânicas combinadas são então lavadas com solução saturado de cloreto de sódio (30 ml), secas (Na₂SO₄) e concentradas sob vácuo. O produto em bruto é purificado por cromatografia em coluna (sílica gel) com acetato de etilo/metanol/diclorometano/solução aquosa de amoníaco (25%) (400:100:100:5).

Rendimento: 4,57 g (87 %)

Fase (iv): A uma solução de 2-((2-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)-2-oxoetoxi)-metil)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (4,57 g, 10,42 mmol) em uma mistura de acetato de etilo (15 ml) e éter dietílico (50 ml) é-lhe adicionada à temperatura ambiente, ácido clorídrico (26,0 ml, 52,10 mmol, solução 2 M em éter dietílico). A mistura reaccional é então agitada a 45°C durante 2h. Em seguida, o sólido branco resultante é filtrado e seco.

Rendimento: 3,59 g (77%)

Exemplo 107:

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

Fase (v): A uma solução de tricloridrato de 1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(piperidin-2-ilmetoxi)-etanona (180 mg, 0,402 mmol) em tetra-hidrofurano (10 ml) são adicionados, a 0°C trietilamina (0,221 ml, 1,608 mmol) seguido por cloreto de 2,4,6-trimetilbenzenossulfonilo (105 mg, 0,482 mmol). A mistura reaccional é então lentamente aquecida até à temperatura ambiente, agitada a esta temperatura durante 15h e depois deixada sob refluxo por 1h. Subsequentemente, a mistura é tratada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (5 ml) e a fase aquosa extraída com acetato de etilo (3x30 ml). As fases orgânicas combinadas são secas (Na₂SO₄), concentradas sob vácuo e o produto em bruto é então purificado por cromatografia de coluna (sílica gel) com acetato de etilo/metanol/solução de amoníaco a 25% (aq) (300:100:5).

Rendimento: 90 mg (43%), óleo amarelo

MS, *m/z* 520,3 (MH⁺)

Exemplo 108:

2-((1-(2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)-etanona

Fase (v): O tricloridrato de 1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)-2-(piperidin-2-ilmetoxi)etanona (150 mg, 0,335 mmol) é diluído à temperatura ambiente numa mistura de diclorometano (5 ml) e trietilamina (0,208 ml, 1,507 mmol) e é-lhe depois adicionado cloreto de 2,6-dicloro-4-(trifluorometil)-benzenossulfonilo (156 mg, 0,503 mmol) em diclorometano (5 ml). A mistura reaccional é então agitada durante 3 d a esta temperatura e em seguida tratada com solução saturada de bicarbonato de sódio (5 ml). A fase aquosa é extraída com diclorometano (2x20 ml) e as fases orgânicas combinadas são secas (Na₂SO₄) e concentradas sob vácuo. O produto em bruto é então purificado por cromatografia de coluna (sílica gel) com acetato de etilo/metanol/solução de amoníaco a 25% (aq) (200:100:3).

Rendimento: 120 mg (58%), óleo de cor amarela

MS, *m/z* 614,2 (MH⁺)

Os exemplos de compostos indicados no quadro seguinte são preparados a partir de tricloridrato de 1-(4-(1-

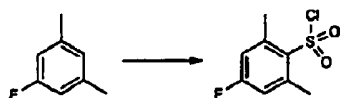
metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(piperidin-2-ilmetoxi)-etanona por reacção com o cloreto de sulfonilo correspondente (R^1SO_2Cl), seguindo de perto o processo descrito para o Exemplo 108 (fase (v)). A reacção é monitorizada por cromatografia em camada fina, o tempo de reacção, na maioria dos casos, encontra-se entre 15 horas e 3 dias. As quantidades de reagentes utilizados variam do seguinte modo: cloreto de sulfonilo (0,9 a 1,5 eq), trietilamina (3,5-4,5 eq). As reacções são realizadas em tetra-hidrofurano, em alguns casos, como alternativa para diclorometano. Os cloretos de sulfonilo empregues estão comercialmente disponíveis, podem ser preparados ou sintetizados de acordo com métodos conhecidos ao estado actual da técnica ou de acordo com os procedimentos e métodos descritos na técnica. Além disso, para os Exemplos 141, 155, 156, 158, 159, 169 e 170, as bases são convertidas de acordo com o seguinte método geral para os dicloridratos correspondentes ($2xHCl$): As bases livres são em cada caso dissolvidas numa pequena quantidade de diclorometano ou metiletilcetona e tratada com uma solução 2 M de ácido clorídrico em éter dietílico (4-5 eq). Em alguns casos, a mistura é arrefecida até 0°C e/ou éter dietílico, antes de o dicloridrato ser filtrado.

Exemplo Nr.	Cloreto de Sulfonilo (R^1SO_2Cl)	Rendimento(%)	MS, m/z (MH^+)
109	Cloreto de 2-cloro-6-metil-benzeno-1-sulfonilo	85	527,2
110	Cloreto de naftaleno-1-sulfonilo	79	529,3
111	Cloreto de naftaleno-2-sulfonilo	79	529,3
114	Cloreto de 4-cloro-2,5-dimetil-benzeno-1-sulfonilo	24	541,2
115	Cloreto de 4-cloro-3-(trifluorometil)benzeno-1-sulfonilo	51	581,2
118	Cloreto de 2,4,6-triclorobenzeno-1-sulfonilo	46	583,1
119	Cloreto de 2,4,6-triisopropilbenzeno-1-sulfonilo	54	605,4
120	Cloreto de 2,4-diclorobenzeno-1-sulfonilo	60	547,2
128	Cloreto de 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonilo	39	531,3

Exemplo Nr.	Cloreto de Sulfonilo (R^1SO_2Cl)	Rendimento (%)	MS, m/z (MH^+)
129	Cloreto de 6-cloroimidazo[2,1-b]- tiazolo-5-sulfonilo	37	559,2
131	Cloreto de 3-(o-toliloxi)-benzeno- 1-sulfonilo	71	585,3
138	Cloreto de 2-cloro-4- (trifluormetil)benzeno-1-sulfonilo	48	581,2
139	Cloreto de 2-clorobenzeno-1- sulfonilo	38	513,1
141	Cloreto de 2,6-diclorobenzeno-1- sulfonilo	43	547,1
151	Cloreto de 5-cloro-3- metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfonilo	41	583,1
153	Cloreto de 2,5-bis(trifluormetil)- benzeno-1-sulfonilo	58	615,1
154	Cloreto de 7-clorobenzol[c]- [1,2,5]oxadiazole-4-sulfonilo	27	555,1
155	Cloreto de 4-metil-naftaleno-1- sulfonilo	44	543,2
156	Cloreto de 2,4,5-triclorobenzeno- 1-sulfonilo	21	581,0
158	Cloreto de 5-(dimetilamino)- naftaleno-1-sulfonilo	56	572,2
159	Cloreto de 2-metilbenzeno- sulfonilo	55	493,2
169	Cloreto de 4-fluoro-2,6- dimetilbenzeno-1-sulfonilo	47	525,2
170	Cloreto de 2,5-diclorotiofeno-3- sulfonilo	54	553,1
171	Cloreto de benzo[b]tiofeno-2- sulfonilo	59	535,2
172	Cloreto de 2,5-dimetiltiofeno-3- sulfonilo	57	513,2

Preparação de cloreto de sulfonilo:

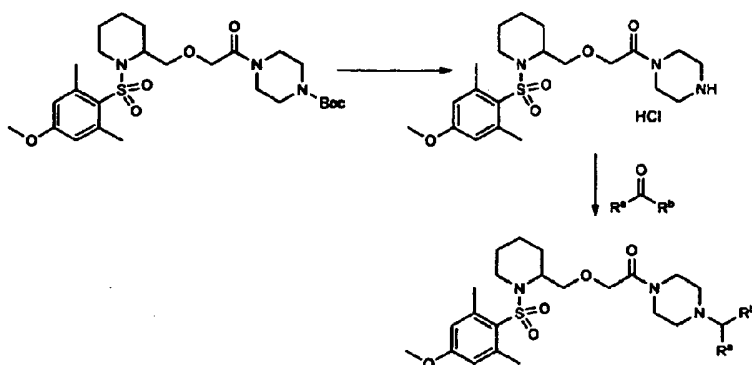
Cloreto de 4-fluoro-2,6-dimetil-1-sulfonilo (usado na síntese do composto do Exemplo 169)



A uma solução de 1-fluoro-3,5-dimetil-benzeno (25 g) em diclorometano (250 ml) é adicionado gota a gota ácido clorossulfúrico (54,3ml, 4 eq) durante 45 min a 0°C. A mistura reaccional é agitada durante 1h à temperatura ambiente e o curso da reacção é seguido por cromatografia em camada fina. À mistura reaccional é adicionada gelo e a fase aquosa é extraída com diclorometano (3x150 ml). A fase orgânica é então seca (Na₂SO₄) e concentrada sob vácuo. Por fim o produto em bruto é purificado por cromatografia em coluna.

Rendimento: 19,5 g (44%), sólido branco

Reacção de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(piperazin-1-il)etanona (Exemplo 102) com cetonas e aldeídos ($R^a R^b C=O$):



Exemplo 102:

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

Fase (i): A uma solução de carboxilato de terc-butilo 4-(2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)-metoxi)-acetil)-piperazina-1 (Exemplo Nr 101) (310mg, 0,574 mmol) em éter etílico (2-5 ml) é adicionada ácido clorídrico à temperatura ambiente (1,15 ml, 2,30 mmol, solução 2 M em éter dietílico). A mistura reaccional é agitada à temperatura ambiente durante 2h e em seguida submetida a refluxo durante 10 min. O sólido resultante é filtrado e seco.

Rendimento: 210 mg (77%), sólido branco

Reacção com cetonas:

Exemplo 104:

2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)-metoxi)-1-(4-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-piperazin-1-il)-etanona

Fase (ii): O cloridrato de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(piperazin-1-il)etanona (Exemplo Nr 102) (90 mg, 0,189 mmol) e di-hidro-2H-piran-4(3H)-ona (0,017 ml, 0,189 mmol) são dissolvidos numa mistura de 1,2-dicloroetano (4 ml) e trietilamina (0,026ml, 0,189 mmol). A esta solução são adicionados à temperatura ambiente triacetoxiboro-hidreto de sódio (56 mg, 0,265 mmol) e ácido acético (0,011 ml de 0,189 mmol). A mistura reaccional é então agitada à temperatura ambiente durante 1h e depois tratada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (5 ml). A fase aquosa é extraída com éter dietílico (2x20 ml) e a fase orgânica é de novo lavada com uma solução saturada de cloreto de sódio (10 ml). A fase orgânica é então seca (MgSO_4), concentrada in vácuo e o produto em bruto purificado por cromatografia em coluna (sílica gel) com acetato de etilo/metanol (10:1).

Rendimento: 90 mg (91 %), óleo de cor amarela

MS, m/z 524,3 (MH^+)

Os compostos exemplificativos apresentados na tabela que se segue, são preparados a partir de cloridrato de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(piperazin-1-il)etanona (Exemplo Nr 102), por reacção com a cetona correspondente ($\text{R}^a\text{R}^b\text{C}=\text{O}$), seguindo de perto o processo descrito para o Exemplo Nr 104 (fase (ii)). As reacções são monitorizadas por cromatografia em camada fina e apresentam tempos de reacção de 1h-15h. As cetonas usadas são disponíveis comercialmente.

Exemplo Nr.	Cetona ($\text{R}^a\text{R}^b\text{C}=\text{O}$)	Rendimento (%)	MS, m/z (MH^+)
105	4-Metilciclo-hexanona	20	536,3
134	4-(Trifluorometil)ciclo-hexanona	19	590,3

Reacção com os aldeídos:**Exemplo 117:**

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

Fase (ii): Com o cloridrato de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(piperazin-1-il)etanona (Exemplo Nr. 102) (150mg, 0,315 mmol) faz-se uma suspensão por meio de uma mistura com tetra-hidrofurano (3 ml) e trietilamina (0,052 ml, 0,378 mmol). A esta suspensão à temperatura ambiente é adicionado 1H-benzo[d]imidazol-2-carbaldeído (55 mg, 0,378 mmol) e a mistura resultante é agitada durante 10 min à temperatura ambiente. De seguida é adicionado triacetoxiboro-hidreto de sódio (267 mg, 1,26 mmol) e agitado durante mais 3 dias à temperatura ambiente. A mistura reaccional é então tratada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (5 ml) e extraída com acetato de etilo (4x10 ml). A fase orgânica é seca (MgSO_4), concentrada in vácuo e o produto em bruto é purificado por cromatografia em coluna (sílica gel) com acetato de etilo/metanol/solução de amoníaco a 25% (aq) (100:1:1).

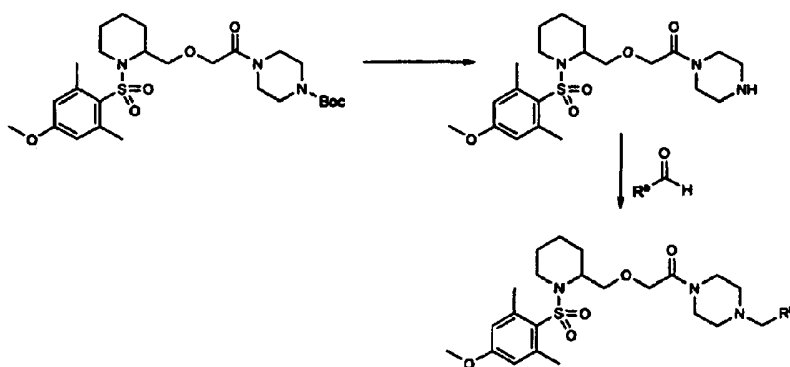
Rendimento: 60 mg (33%), sólido de cor amarela

MS, m/z 570,3 (MH^+)

O exemplo de composto apresentado na seguinte tabela é preparado a partir de cloridrato de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(piperazin-1-il)etanona (Exemplo Nr.102) por reacção com o aldeído correspondente ($\text{R}^a\text{R}^b\text{C}=\text{O}$), seguindo de perto o processo descrito para o Exemplo Nr.s 117 (fase (ii)). O aldeído empregue é disponível comercialmente.

Exemplo Nr.	Aldeído ($\text{R}^a\text{R}^b\text{C}=\text{O}$)	Rendimento (%)	MS, m/z (MH^+)
166	Quinoxalin-6-carbaldeído	90	582,2

Reacção de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(piperazin-1-il)etanona com aldeídos ($\text{R}^a\text{HC}=\text{O}$):



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

Fase (i): A uma solução de 4-(2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-acetyl)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (Exemplo Nr.101) (1 eq) em diclorometano (10 ml/mmol) é adicionado a 0°C de ácido trifluoroacético (13 eq). A mistura reaccional é agitada à temperatura ambiente durante 2h e é depois concentrada sob vácuo. O produto em bruto é utilizado sem mais purificação na etapa de síntese seguinte.

Exemplo 197:

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

Fase (ii): A uma solução de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(piperazin-1-il)etanona (1 eq) em diclorometano (25 ml/mmol) é adicionado 4-cloro-2-fenil-1H-imidazol-5-carbaldeído (1,5 eq) e ácido acético (cat.). A mistura reaccional é agitada durante 30 min a 25°C, e depois tratada com boro-hidreto de triacetoxi de sódio (4 eq) e agitada durante mais 16 horas a 25°C. A mistura é diluída com diclorometano e lavada com solução saturada de bicarbonato e solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica é seca (Na₂SO₄) e concentrada sob vácuo. O produto em bruto é purificado por cromatografia em coluna com 3% de metanol em acetato de etilo.

Rendimento: 50%

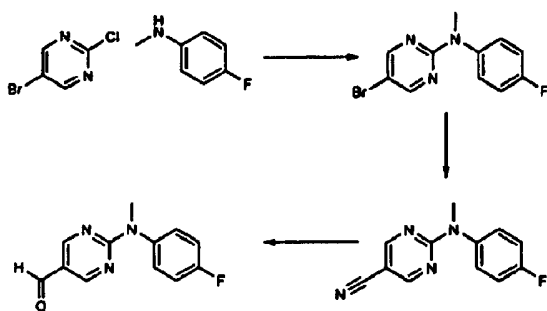
MS, *m/z* 630,2 (MH⁺)

Os exemplos de compostos mostrados na tabela seguinte são preparados a partir de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(piperazin-1-il)etanona por meio de reacção com os aldeídos correspondentes ($R^aHC=O$), seguindo de perto o processo descrito para o Exemplo 197 (fase (ii)). Os aldeídos utilizados estão disponíveis comercialmente, podem ser preparados ou sintetizados através dos métodos conhecidos ao estado da técnica ou podem ser produzidos de acordo com métodos descritos na técnica.

Exemplo Nr.	Aldeído ($R^aHC=O$)	Rendimento (%)	MS, m/z (MH^+)
198	1,5-Dimetil-1H-pirazol-4-carbaldeído	40	548,2
199	2-(dimetilamino)pirimidin-5-carbaldeído	30	575,2
212	2-(1-metil-piperidin-4-il)-acetaldeído	40	565,3
214	2-((4-fluorofenil)(metil)amino)pirimidin-5-carbaldeído	10	655,3

Preparação de aldeídos:

2-((4-fluorofenil)(metil)amino)pirimidin-5-carbaldeído (usado na síntese do composto do exemplo Nr. 214)



Fase (i): A uma solução de 5-bromo-2-cloropirimidina (2,5 mmol) em dimetilsulfóxido (6,5 ml) adiciona-se 4-fluoro-N-metilanilina, seguido de carbonato de potássio (5 mmol). A solução resultante é aquecida a 120°C durante 2h e o progresso da reacção é monitorizado por cromatografia em camada fina. Após a conclusão da reacção, a mistura reaccional é extraída com acetato de etilo e a fase orgânica

é lavada com água e solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica é então seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada sob vácuo. O produto em bruto é purificado por cromatografia em coluna (5% de acetato de etilo em hexano).

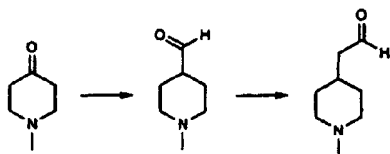
Rendimento: 35%

Fase (ii): A uma solução de 5-bromo-N-(4-fluorofenil)-N-metil-pirimidin-2-amina (1 mmol) em dimetilformamida (3 ml/mmol) é adicionado cianeto de cobre (2 eq). A solução resultante é aquecida a 100°C durante 18 horas e o progresso da reacção é seguido através de cromatografia em camada fina. Após a conclusão plena da reacção, a mistura reaccional é extraída com acetato de etilo e a fase orgânica é lavada com água e solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica é seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada sob vácuo. O produto em bruto é purificado por cromatografia em coluna (20% de acetato de etilo em hexano).

Rendimento: 25%

Fase (iii): A uma solução fria de 2-((4-fluorofenil)(metil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo (0,5 mmol) em benzeno (8 ml) é adicionado hidreto de diisobutilalumínio (solução 1 M, 0,75 mmol). A solução resultante é agitada durante 4 h a 25°C . Em seguida a mistura reaccional é novamente arrefecida até 0°C e é adicionada gota a gota ácido clorídrico a 10% (5 ml). Em seguida, é lentamente aquecida até 25°C e agitada durante 2h. A mistura reaccional é então neutralizada com solução saturada de bicarbonato e extraída com acetato de etilo. A fase orgânica é lavada com solução saturada de cloreto de sódio, seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada sob vácuo. O produto em bruto é utilizado directamente no próximo seguinte de síntese.

2-(1-metilpiperidin-4-il)-acetaldeído (usado na síntese do composto do exemplo Nr. 212)



Fase (i): A uma solução de metoxi-metil-trifenilfosfina (8,84

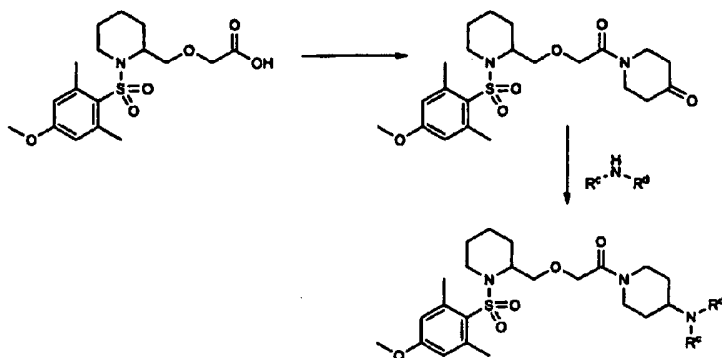
mmol) em tetra-hidrofurano seco (2 ml/mmol) é adicionada uma solução de terc-butóxido de potássio (13,27 mmol) em tetra-hidrofurano (2 ml/mmol) a 0°C gota a gota, sob atmosfera de árgon. A solução resultante é agitada durante 30 min a 25°C. Em seguida a mistura reaccional é arrefecida até 0°C e é adicionada gota a gota uma solução de 1-metilpiperidin-4-ona (4,42 mmol) em tetra-hidrofurano seco (2 ml/mmol). A mistura é então agitada durante 16h a 25°C até que se complete de forma plena a reacção. Em seguida é arrefecida a 0°C, adicionado gota a gota ácido clorídrico 6 N (22 ml) e é agitada durante 1h. A fase aquosa é lavada com éter dietílico (10 ml) e depois levada a pH alcalino com uma solução 5 N de hidróxido de sódio e por fim extraída com diclorometano (4x75 ml). A fase orgânica é então lavada com solução saturada de cloreto de sódio, seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada sob vácuo. O produto em bruto é utilizado directamente no passo seguinte da síntese.

Rendimento: 95%

Fase (ii): A uma solução de metoxi-metil-trifenilfosfina (7,8 mmol) em tetra-hidrofurano seco (2 ml/ mmol) é adicionada, gota a gota e a 0°C, sob atmosfera de árgon, uma solução de terc-butóxido de potássio (11,7 mmol) em tetra-hidrofurano (2 ml/mmol). A solução resultante é agitada durante 30 min a 25°C. Em seguida a mistura reaccional é arrefecida até 0°C e uma solução de 1-metilpiperidin-4-carbaldeído (3,9 mmol) em tetra-hidrofurano seco (2 ml/mmol) é adicionado gota a gota. A mistura é agitada durante 16h a 25°C até se completar o processo reaccional. Em seguida é arrefecida a 0°C, adicionada gota a gota ácido clorídrico 6 N (22 ml) e agitado durante 1h. A fase aquosa é então lavada com éter dietílico (10 ml) e depois ajustada a pH alcalino com solução 5 N de hidróxido de sódio e extraída com diclorometano (4x75 ml). A fase orgânica é então lavada com solução saturada de cloreto de sódio, seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada sob vácuo. O produto em bruto é utilizado directamente no passo seguinte de síntese.

Rendimento: 95%

Reacção de 1-(2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-acetil)-piperidin-4-ona (Exemplo 116) com aminas ($\text{R}^c\text{R}^d\text{NN}$)

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

Fase (i): A uma solução de ácido 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)acético (elemento constitutivo ácido S27) (1,0g, 2,692 mmol) em N,N-dimetilformamida (20 ml) é adicionado cloridrato de 4-piperidona mono-hidrato (260 mg, 2,692 mmol), trietilamina (0,560 ml, 4,038 mmol) seguido por 4-metilmorfolina (1,62 ml, 14,805 mmol). A mistura é em seguida tratada com hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris (dimetilamino) fosfónico (1,42g, 3,230 mmol) e agitada à temperatura ambiente durante 3 dias. É então concentrada sob vácuo e o resíduo recolhido em acetato de etilo (30 ml) e solução saturada de bicarbonato de sódio (20 ml) e a fase aquosa extraída com acetato de etilo (4x10 ml). As fases orgânicas combinadas são lavadas com uma solução saturado de bicarbonato de sódio (20 ml) e solução saturada de cloreto de sódio (20 ml), seca (MgSO_4) e concentrada sob vácuo. O produto em bruto é então purificado por cromatografia em coluna (sílica gel) utilizando éter dietílico/diclorometano/solução aquosa de amoníaco a 25% (aq) (100:100:2).

Rendimento: 430 mg (35%)

MS, m/z 540,3 (MH^+)

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

Fase (ii): 1-(2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-

piperidin-2-il)metoxi)acetil)piperidin-4-ona (Exemplo Nr 116) (100 mg , 0,221 mmol) e cloridrato de 4-fluoropiperidina (30 mg, 0,221 mmol) são dissolvidos numa mistura de 1,2-dicloroetano (4 ml) e trietilamina (0,036 ml, 0,265 mmol). A esta mistura são adicionados à temperatura ambiente, triacetoxiboro-hidreto de sódio (66 mg, 0,309 mmol) e ácido acético (0,013ml, 0,221mmol). A mistura reaccional é agitada à temperatura ambiente durante 15 horas e depois é tratada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (5 ml). A fase aquosa é extraída com éter dietílico (2x20 ml) e a fase orgânica é lavada novamente com uma solução saturada de cloreto de sódio (10 ml). A fase orgânica é então seca (MgSO_4), concentrada in vácuo e o produto em bruto purificado por cromatografia em coluna (sílica gel) com acetato de etilo/metanol (20:1).

Rendimento: 70 mg (59%)

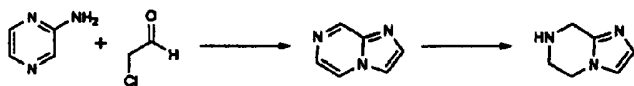
MS, m/z 540,3 (MH^+)

Os compostos exemplificativos mostrados na tabela seguinte, são preparados a partir de 1-(2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-acetil)-piperidin-4-ona (Exemplo Nr. 116) por reacção com as aminas correspondentes ($\text{R}^c\text{R}^d\text{NH}$), seguindo de perto o processo descrito para o Exemplo 130 (fase (ii)). As reacções são monitorizadas por cromatografia em camada fina e têm tempos de reacção de cerca de 15h. Em alguns casos, pode haver necessidade ser introduzido posteriormente adicional quantidades de triacetoxiboro-hidreto de sódio. Se a amina não é presente na forma de cloridrato ($x\text{HCl}$), pode ser dispensada a necessidade de adição de trietilamina. As aminas utilizadas são comercialmente disponíveis, os métodos para sua produção conhecidos ao estado actual da técnica, ou podem ser preparados ou sintetizados de acordo com os métodos descritos na técnica.

Exemplo Nr.	Aminas ($\text{R}^c\text{R}^d\text{NH}$)	Rendimento (%)	MS, m/z (MH^+)
136	2-Morfolin-2-(piridin-3-il)-etanamina	79	644,4
144	5,6,7,8-Tetra-hidroimidazo[1,2-a]-pirazina	70	560,2
145	5,8,7,8-Tetra-hidro-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pirazina	75	561,2

Preparação das aminas

5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirazina (usado na síntese do composto do exemplo Nr.144)



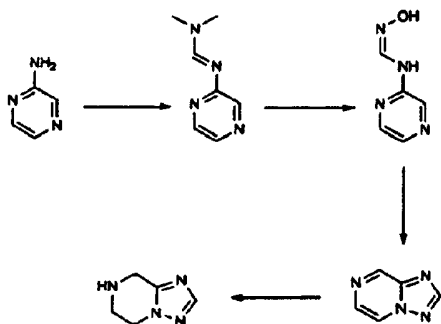
Fase (i): Uma mistura de 2-aminopirazina (25 g, 262,9 mmol) e cloroacetaldeído (solução a 50% em água, 50 ml, 394 mmol) na presença de bicarbonato de sódio (33,1 g, 394 mmol) é aquecida durante 2 dias a 100°C. A mistura reaccional é arrefecida até à temperatura ambiente e tratada com uma solução saturada de carbonato de potássio (100 ml). A mistura é então extraída com diclorometano, a fase orgânica é seca (Na₂SO₄) e concentrada. A purificação é feita por cromatografia em coluna (diclorometano/metanol 95:5+5% de NH₄OH [35%]).

Rendimento: 7,6 g (24%)

Fase (ii): A imidazol[1,2-a]pirazina (7,2 g, 60,44 mmol) é dissolvida em 2-metoxietanol (100 ml). O óxido de Platina(IV) (1,2 g, 5,13 mmol) é adicionado e a mistura agitada durante a noite à temperatura ambiente sob uma atmosfera de hidrogénio de 4 bar numa autoclave. A mistura reaccional é então purgada com azoto, filtrada através de Celite, concentrada e co-evaporada com tolueno. A purificação é feita por cromatografia em coluna (diclorometano/amoníaco 7 N em metanol, 95:5).

Rendimento: 5,7 g (76%)

5,6,7,8-tetra-hidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina (usado na síntese do composto do exemplo Nr. 145)



Fase (i): A uma solução de pirazin-2-amina (18,98g, 200 mmol) em tolueno (110 ml) é adicionada N,N-dimetilformamida dimetil acetal (29,5 ml, 220 mmol) e a mistura submetida a refluxo durante 2,25h. A mistura reaccional é então arrefecida até à temperatura ambiente, concentrada e co-evaporada com tolueno. Rendimento: 32,89 g (100%)

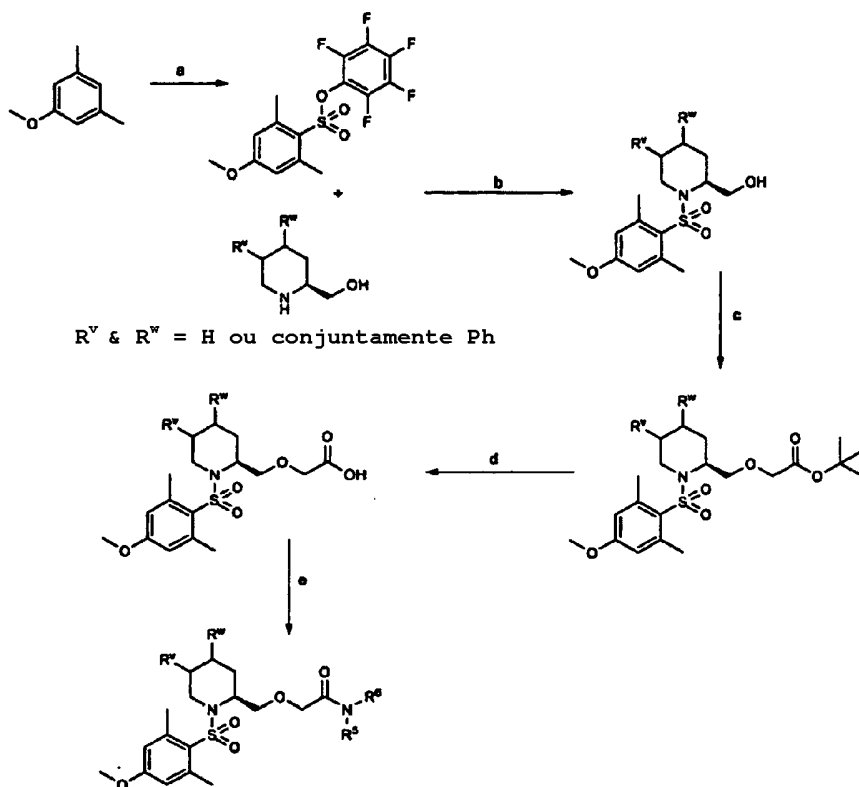
Fase (ii): Uma solução de cloridrato de hidroxilamina (17,0 g, 245 mmol) em metanol (150 ml) é adicionada gota a gota a uma suspensão de (E)-N,N-dimetil-N'-(pirazin-2-il)-formimidamida (38,27 g, 233 mmol) e acetato de sódio (20,1 g, 245 mmol) em metanol (450 ml) sob arrefecimento com gelo. A mistura reaccional é agitada a 0°C durante 4h e depois aquecida até à temperatura ambiente e concentrada. O resíduo é triturado com diclorometano/solução de amoníaco em metanol 7 M (~9:1), os sólidos desejados filtrados e lavados com diclorometano/solução de amoníaco em metanol 7 M (~9:1). O filtrado é então concentrado, co-evaporado com etanol e em seguida cristalizado a partir de etanol. Através de ulteriores recristalizações dos sólidos obtidos a partir de etanol obtém-se finalmente o produto purificado. Rendimento: 24,55 g (76%)

Fase (iii): O ácido polifosfórico (250 g) é adicionado a (Z)-N'-hidroxi-N-(pirazin-2-il)formimidamida (25,07 g, 181 mmol) e a mistura reaccional é em seguida imediatamente aquecida 90°C. A mistura é agitada durante 4h e a mistura reaccional a quente é adicionada a água gelada e ajustada a pH alcalino com bicarbonato de sódio. A fase aquosa é extraída com diclorometano (1L, 3x0,5L) e as fases orgânicas combinadas são secas (Na₂SO₄) e concentradas. O produto em bruto é cristalizado a partir de etanol em vários lotes. Rendimento: 18,10 g (83%)

Fase (iv): O óxido de platina (IV) (2,75g, 12,1 mmol) é adicionado sob atmosfera de azoto a uma suspensão de óxido de cálcio (9,30 g, 166 mmol) e [1,2,4]triazolo[1,5-a]-pirazina (18,10g, 151 mmol) em 2-metoxietanol (150 ml). A mistura reaccional é agitada durante 21,5h sob atmosfera de hidrogénio, filtrada sobre Celite e lavada com diclorometano/etanol (9:1). O filtrado é então concentrado,

co-evaporado com tolueno e éter diisopropílico e em seguida, dissolvido em acetato de etilo, filtrado através de Celite, lavado com acetato de etilo e de novo concentrado. O resíduo é dissolvido em éter di-isopropílico quente, filtrado, lavado com éter diisopropílico e concentrado sob vácuo, durante 7h. Rendimento: 17,12 g (92%)

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



Exemplo 127:

(S)-2-((2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona

Fase (a): A uma solução de 3,5-dimetilanisole (3,1 g, 22,03 mmol) em diclorometano (50 ml) arrefecida a 0°C, é adicionado lentamente gota a gota durante 10 min ácido clorossulfônico (7,3 ml, 110,13 mmol) em diclorometano (60 ml). A mistura reaccional é agitada ainda durante 10 minutos e depois adicionada lentamente, gota a gota em água fria com gelo (300 ml) e agitada até que o gelo se derreta. As fases são

separadas e a fase aquosa extraída com diclorometano (50ml). As fases orgânicas combinadas são lavadas com solução saturada de cloreto de sódio (50 ml), secas (Na_2SO_4) e concentradas sob vácuo. Uma solução de pentafluorofenol (4,1g, 22,03 mmol) e trietilamina (6,1 ml, 44,05 mmol) em diclorometano (50 ml) é agitada durante 30 min à temperatura ambiente. Em seguida, uma solução do cloreto de sulfonilo preparado em diclorometano (50 ml) é adicionada lentamente gota a gota. A mistura reaccional é então agitada à temperatura ambiente durante 1h. À mistura é adicionada uma solução saturada de bicarbonato de sódio (50 ml), a fase orgânica é lavada com solução saturada de cloreto de sódio (50 ml), seca (Na_2SO_4) e concentrada sob vácuo. O produto em bruto é purificado por cromatografia em coluna (sílica gel) com hexano/éter dietílico/diclorometano (20:1:2).

Rendimento: 6,1 g (72%)

[O regioisómero indesejado é isolado com um rendimento de 14%].

Fase (b): A uma solução do aminoálcool (S)-(1,2,3,4 -tetra-hidroisoquinolin-3-il)metanol (960 mg, 5,89 mmol) em N,N-dimetilformamida (15 ml), é adicionado 4-metoxi-2,6-dimetilbenzolsulfonato de perfluorofenilo (1,5 g, 3,92 mmol) e cloreto de tetra-n-butilamónio (2,18 g, 7,85 mmol). A mistura reaccional é então aquecida a 120°C durante 1 h. Em seguida é concentrada sob vácuo, o resíduo é recolhido em acetato de etilo (50 ml) e lavado com solução aquosa de cloreto de amónio a 10 % (20 ml). A fase orgânica é seca (Na_2SO_4) e concentrada sob vácuo. O produto em bruto é então purificado por cromatografia em coluna (sílica gel) com hexano/éter dietílico/diclorometano (3:2:2).

Rendimento: 1,2 g (85%)

Fase (c): A uma mistura de sulfato de tetra-n-butilamónio (113 mg, 0,332 mmol), solução aquosa de hidróxido de sódio (6,64g, 165,98 mmol em água (7 ml)) e tolueno (5ml), é adicionado à temperatura ambiente terc-butil-2-bromoacetato (1,02 ml, 6,07 mmol) e depois arrefecido até 0°C. Em seguida é adicionado lentamente uma solução de (S)-(2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-3-il)-metanol (1,2g, 3,32 mmol) em tolueno (5 ml). A mistura reaccional é aquecida até à temperatura ambiente e agitada a

esta temperatura durante 1h. As fases são então separadas e a fase aquosa extraída com éter dietílico (2x20 ml). As fases orgânicas combinadas são lavadas com solução saturada de cloreto de sódio (20 ml), secas (Na_2SO_4) e concentradas sob vácuo. O produto em bruto é então utilizado sem purificação adicional nas fases seguintes.

Rendimento: 1,79 g (> 99%)

Fase (d): Acetato de (S)-terc-butil-2-((2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-3-il)metoxi) (1,58 g, 3,32 mmol) é dissolvido em tetra-hidrofurano (10 ml) e é-lhe adicionada uma solução de hidróxido de sódio (531mg, 13,28 mmol em água (0,5 ml)). A mistura reaccional é submetida a refluxo durante 2h, depois arrefecida até à temperatura ambiente e tratada com água (20 ml). O pH da fase aquosa é ajustado com ácido clorídrico 2 M até pH 2 e é extraído com acetato de etilo (3x20 ml). As fases orgânicas combinadas são secas (Na_2SO_4) e concentradas sob vácuo. O produto em bruto é utilizado sem purificação adicional na fase seguinte.

Rendimento: 580 mg (42%)

Fase (e): A uma solução de ácido (S)-2-((2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil))-(1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-3-il)-metoxido)acético (150 mg, 0,358 mmol) em N,N-dimetilformamida (5ml) são adicionados 1-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina (65mg, 0,358mmol) e 4-metilmofolina (0,117 ml, 1,073 mmol). A mistura é tratada com hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfónio (188 mg, 0,429mmol) e agitada durante 15h à temperatura ambiente. É então concentrada sob vácuo, o resíduo é recolhido em acetato de etilo (20 ml) e solução saturada de bicarbonato de sódio (10 ml) e a fase aquosa extraída com acetato de etilo (20ml). As fases orgânicas combinadas são secas (Na_2SO_4) e concentradas sob vácuo. O produto em bruto é purificado por cromatografia em coluna (sílica gel) com éter dietílico/diclorometano/metanol/solução de amoníaco a 25% (aq) (20:10:10:0,4).

Rendimento: 90 mg (43%), óleo cor de laranja.

MS, m/z 595,2 (MH^+)

Exemplo 185: (S)-2-((2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-((1-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)etanona

Fase(e): Uma solução de (Fase d, Exemplo 127) (325mg, 0,775 mmol) em diclorometano (5 ml) é tratada com N,N'-carbonildiimidazole (131 mg, 0,813 mmol) e agitada durante 2h a 30°C. Em seguida, à temperatura ambiente, é adicionada uma solução de 1-((1-metilpiperidin-4-il)metil)piperazina (152 mg, 0,775 mmol) em diclorometano (5 ml) e a mistura reaccional é agitada durante 15 horas a esta temperatura. A mistura é então tratada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (10 ml) e a fase aquosa extraída com diclorometano (20 ml). As fases orgânicas combinadas são secas (Na₂SO₄) e concentradas sob vácuo. O produto em bruto é depois purificado por cromatografia em coluna (sílica gel) com acetato de etilo/metanol/solução de amónia (25% aq) (40:10:0,5).

Rendimento: 263 mg (57%)

MS, m/z 599,3 (MH⁺)

Os compostos exemplificativos que são listados na tabela seguinte são preparados a partir dos materiais reagentes de partida correspondentes, seguindo de perto o processo descrito para o Exemplo Nr 185. A evolução da reacção é acompanhada por cromatografia em camada fina e logo em seguida ajustados com base nos tempos de resposta em conformidade com reacções análogas. A temperatura de reacção e a quantidade de equivalentes utilizados dos reagentes podem apresentar ligeiras diferenças de outras reacções análogas. Os materiais reagentes utilizados são comercialmente disponíveis ou podem ser preparados como descrito.

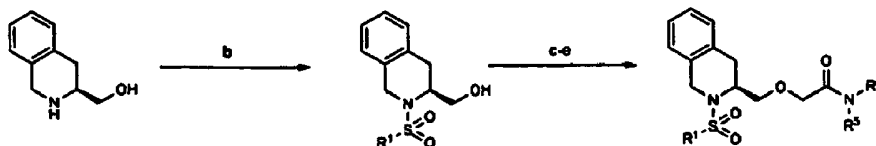
Exemplo Nr.	Aminoálcool	Amina (R ⁵ R ⁶ NH)	Rendimento (%) (em 5 fases)	MS, m/z (MH ⁺)
186 ³	(S)-piperidin-2-ilmetanol ⁴	dicloridrato de 4-(piperidin-4-iloxi)piridina ⁵	14	532,2
187	(S)-(1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-3-il)metanol	4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)piperidina	18	584,3

³ O cloridrato é precipitado a partir de uma solução em metiletilcetona das suas bases livres, com a adição de solução de ácido clorídrico 2 M em éter dietílico (5 eq.)

⁴ O Aminoálcool-(S) utilizado é preparado como se segue: A uma suspensão arrefecida a 0°C do ácido carboxílico (1 eq) em tetra-hidrofurano (4 ml/mmol) é adicionado o complexo borano-tetra-hidrofurano (3 eq, solução 1M em tetra-hidrofurano), gota a gota e depois a mistura é agitada à temperatura ambiente durante 1h. Em seguida a mistura reaccional é submetida a refluxo durante 4h e agitada à temperatura ambiente durante mais 15h. À mistura arrefecida a 0°C é então adicionada uma solução de hidróxido de sódio 3 M e em seguida de novo submetida a refluxo durante 6h. A mistura é depois extraída com diclorometano (4x) e as fases orgânicas combinadas são secas (Na₂SO₄) e concentradas sob vácuo. O produto em bruto é utilizado sem purificação nas fases de síntese seguintes.

⁵ A amina R⁵R⁶NH é preparada de forma análoga ao cloridrato de 3-(piperidin-4-iloxi)piridina (usada na síntese do composto do exemplo Nr. 165). [método análogo veja também: J. Chao et al., Tetrahedron Lett., 2007, 48, 791]

Reacção de derivados do ácido (S)-2-((2-(fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-3-il)metoxi)acético substituídos com aminas (R⁵R⁶NH)



Exemplo 133:

(S)-2-((2-(2,4-diclorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona

A síntese deste composto é feita em grande medida em analogia com a síntese descrita para o Exemplo Nr 185. No entanto podem-se executar as fases de síntese (a) e (b) como se segue:

Fase (b): A uma solução de (S)-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-3-il)metanol (1,0g, 6,13 mmol) em diclorometano (10 ml) é adicionado trietilamina (1,27 ml, 9,19 mmol) e a mistura é agitada durante 5 min à temperatura ambiente. Posteriormente, uma solução de cloreto de 2,4-diclorobenzeno-1-sulfonilo (1,35 g, 5,51 mmol) em diclorometano é adicionada gota a gota (10 ml)

a 0°C. A mistura reaccional é então aquecida até à temperatura ambiente e agitada durante 1 hora a esta temperatura. Em seguida, a mistura é tratada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (20 ml) e a fase aquosa extraída com diclorometano (30 ml). As fases orgânicas combinadas são secas (Na_2SO_4), concentradas sob vácuo e o produto em bruto é então purificado por cromatografia de coluna (sílica gel) com hexano/éter dietílico/diclorometano (1:1:1).

Rendimento: 1,59 g (70%)

As fases de síntese (c) a (e), são realizadas em analogia com o processo descrito para o Exemplo Nr 185. O Exemplo Nr 133 (óleo transparente) é obtido desta maneira com um rendimento de 85% através de 3 fases.

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

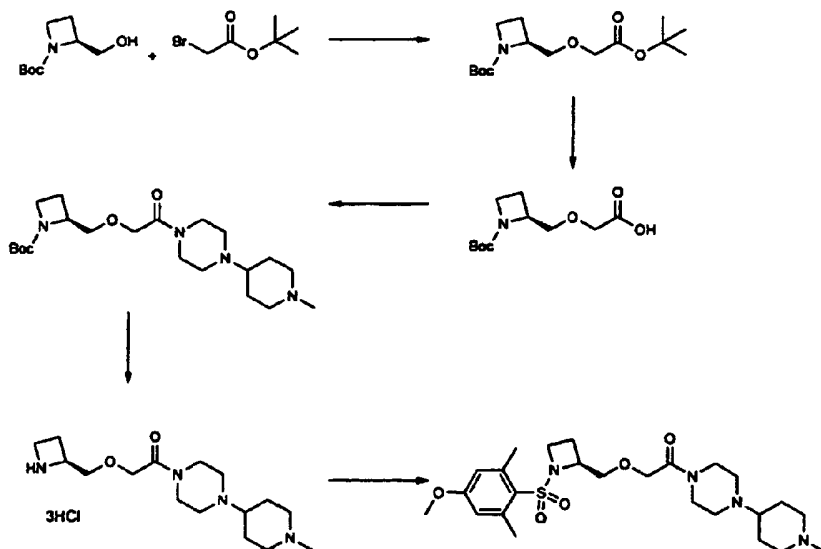
Os exemplos de compostos apresentados na tabela abaixo são preparados de forma análoga ao Exemplo Nr 133 a partir de (S)-(1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-3-il)metanol, seus cloretos de sulfonilo correspondentes ($\text{R}^1\text{SO}_2\text{Cl}$) e suas aminas correspondentes ($\text{R}^5\text{R}^6\text{NH}$).

Exemplo Nr.	Cloreto de Sulfonilo ($\text{R}^1\text{SO}_2\text{Cl}$)	Amina ($\text{R}^5\text{R}^6\text{NH}$)	Rendimento (%) (em 5 etapas)	MS, m/z (MH^+)
142	Cloreto de 4-metoxibenzeno-1-sulfonilo	1-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina	62	557,2
182	Cloreto de 4-metoxibenzeno-1-sulfonilo	4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)piperidina	56	556,2
183	Cloreto de 2,4-diclorobenzeno-1-sulfonilo	4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)piperidina	20	594,1
184	Cloreto de 2,4-diclorobenzeno-1-sulfonilo	1-((1-metilpiperidin-4-il)metil)piperazina	28	609,2
189 ⁶	Cloreto de 4-metoxibenzeno-1-sulfonilo	1-((1-metilpiperidin-4-il)metil)piperazina	14	571,3

⁶ A base correspondente é convertida como se segue no dicloridrato correspondente (2xHCl): A base livre é dissolvida numa pequena quantidade de diclorometano/éter dietílico (1:5), tratado com solução de ácido clorídrico 2 M em éter dietílico (3 eq) e o dicloridrato resultante é filtrado.

Exemplo 135:

(S)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)azetidina-2-il)-metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazina-1-il)etanona



Fase (i): A uma mistura de sulfato de tetra-*n*-butilamónio (122 mg, 0,363 mmol), solução aquosa de hidróxido de sódio (7,27 g, 181,7 mmol em água (7 ml)) e tolueno (5 ml) é-lhe adicionado à temperatura ambiente 2-bromoacetato de terc-butilo (0,799 ml, 5,45 mmol) e depois é arrefecida até 0°C. Em seguida é adicionado lentamente gota a gota uma solução de 2-(hidroximetil)azetidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (680 mg, 3,63 mmol) em tolueno (5 ml). A mistura reaccional é então aquecida até à temperatura ambiente e agitada a esta temperatura durante 1h. As fases são então separadas e a fase aquosa extraída com éter dietílico (2x20 ml). As fases orgânicas combinadas são depois lavadas com solução saturada de cloreto de sódio (20 ml), secas (Na₂SO₄) e concentradas sob vácuo. O produto em bruto é depois purificado por cromatografia em coluna (sílica gel) com hexano/éter dietílico/diclorometano (2:1:1).

Rendimento: 910 mg (83%)

Fase (ii): O 2-((2-terc-butoxi-2-oxoetoxi)metil)azetidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (890mg, 2,95 mmol) é dissolvido em tetra-hidrofurano (10 ml) e é adicionado com hidróxido de sódio (708mg, 17,72 mmol em água (1 ml)). A mistura reaccional é depois submetida a refluxo durante 2h,

depois arrefecida de novo até à temperatura ambiente e água (20 ml) é adicionada. O pH da fase aquosa é ajustado com ácido clorídrico 2 M até pH 2 e é extraída com acetato de etilo (3x20 ml). As fases orgânicas combinadas são secas (Na_2SO_4) e concentradas sob vácuo. O produto em bruto é depois utilizado sem mais purificação na etapa de síntese seguinte.

Rendimento: 700 mg (97%)

Fase (iii): A uma solução de ácido (S)-2-((1-(terc-butoxicarbonilo)azetidín-2-il)metoxi)acético (650 mg, 2,65 mmol) em N,N-dimetilformamida (20 ml) são adicionados 1-(1-metilpiperidín-4-il)piperazina (433 mg, 2,39 mmol) e 4-metilmorfolina (0,798 ml, 7,95 mmol). A mistura é tratada com hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetil-amino)fosfónio (1,39 mg, 3,18 mmol) e agitada durante 15h à temperatura ambiente. Depois procede-se à concentração sob vácuo, o resíduo é recolhido em acetato de etilo (20 ml) e solução saturada de bicarbonato de sódio (10ml) e a fase aquosa extraída com acetato de etilo (2x20ml). As fases orgânicas combinadas são secas (Na_2SO_4) e concentradas sob vácuo. O produto em bruto é purificado por cromatografia em coluna (sílica gel) com éter dietílico/diclorometano/metanol/solução de amoníaco a 25% (aq) (20:10:10:0,4).

Rendimento: 580 mg (53%)

Fase (iv): A uma solução de 2-((2-(4-(1-metilpiperidín-4-il)-piperazin-1-il)-2-oxoetoxi)metil)azetidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (570 mg, 1,39 mmol) em acetato de etilo/éter dietílico (2 ml, 2:5) é adicionado à temperatura ambiente ácido clorídrico (3,47 ml, 6,94 mmol, solução 2 M em éter dietílico). A mistura reaccional é agitada durante 2 h a 40°C e o sólido resultante é filtrado e seco.

Rendimento: 520 mg (89%)

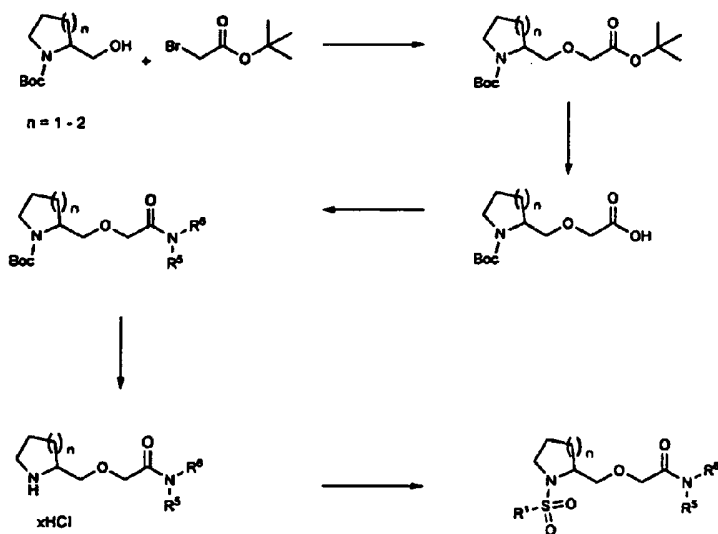
Fase (v): A uma solução de tricloridrato de (S)-2-(azetidín-2-ilmetoxi)-1-(4-(1-metilpiperidín-4-il)piperazin-1-il)-etanona de (100mg ,0,238 mmol) em tetra-hidrofurano (10 ml) é adicionado 1,8-diazabíciclo[5.4.0] undec-7-eno (DBU) (0,15 ml, 0,993 mmol), e 4-metoxi-2,6-dimetilbenzolsulfonato de perfluorofenilo (123 mg, 0,298 mmol) [ver síntese do Exemplo

Nr 127]. A mistura reaccional é depois submetida a refluxo durante 1h e agitada à temperatura ambiente durante 3 dias. Em seguida, a mistura é tratada com solução saturada de bicarbonato de sódio (20 ml) e acetato de etilo (30 ml). A fase aquosa é extraída com acetato de etilo (2x15 ml) e as fases orgânicas combinadas são lavadas com solução saturada de cloreto de sódio (20 ml). Em seguida, a fase orgânica é seca (Na_2SO_4), concentrada sob vácuo e o produto em bruto é então purificado por cromatografia de coluna (sílica gel) com éter dietílico/diclorometano/metanol /solução de amoníaco a 25% (aq) (20:10:10:0,4).

Rendimento: 40 mg (33%), resina amarela

MS, m/z 509,3 (MH^+)

Reacção de pirrolidin-2-ilmetanol ao 2-((1-(fenilsulfonil)-pirrolidin-2-il)metoxi)acetamidas substituído:



Exemplo 140:

Dicloridrato de (R)-2-((1-(4-metoxi-2,3,6-trimetilfenil-sulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona

Fase (i): A uma mistura de sulfato de tetra-n-butilamónio (334 mg, 0,994 mmol), solução aquosa de hidróxido de sódio (9,93 g, 248,43 mmol em água (10 ml)) e tolueno (7,5 ml) é adicionado à temperatura ambiente 2-bromoacetato de terc-butilo (2,19 ml, 14,91 mmol) e em seguida, arrefecida até 0°C. Em seguida, uma solução do aminoálcool (R)-2-

(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,0 g, 9,94 mmol) em tolueno (7,55 ml) é adicionada lentamente. A mistura reaccional é então aquecida até à temperatura ambiente e depois agitada durante 2h a esta temperatura. As fases são separadas e a fase aquosa é extraída com éter dietílico (2x30 ml). As fases orgânicas combinadas são lavadas com solução saturada de cloreto de sódio (30 ml), secas (Na_2SO_4) e concentradas sob vácuo. O produto bruto é depois filtrado através de sílica gel com acetato de etilo e utilizado na etapa seguinte.

Rendimento: 3,2 g (> 99%)

Fase (ii): O (R)-2-((2-terc-butoxi-2-oxoetoxi)-metil)-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (3,2g, 10,15mmol) é dissolvido em tetra-hidrofurano (25 ml) e é adicionado uma solução de hidróxido de sódio (2,44g, 60,88 mmol em água (2,5 ml)). A mistura reaccional é então submetida a refluxo durante 2h, depois arrefecida até à temperatura ambiente e é adicionada água (20 ml). O pH da fase aquosa é ajustado com ácido clorídrico 2 M até pH 2 e extraído com acetato de etilo (3x30ml). As fases orgânicas combinadas são secas (Na_2SO_4) e concentradas sob vácuo. O produto em bruto é utilizado sem mais purificação na etapa de síntese seguinte.

Rendimento: 2,0 g (76%)

Fase (iii): Uma solução de ácido (R)-2-((1-(terc-butoxicarbonilo)pirrolidin-2-il)metoxi)acético (500 mg, 1,93 mmol) em diclorometano (5 ml) é tratada com N,N'-carbonil-diimidazole (328 mg, 1,93 mmol) e agitada durante 30 min à temperatura ambiente. Em seguida, uma solução de 1-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina (353 mg, 1,93 mmol) em diclorometano (5 ml) é adicionada à temperatura ambiente e a mistura reaccional é agitada 15 horas a esta temperatura. A mistura é então tratada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (10 ml) e em seguida a fase aquosa é extraída com diclorometano (20 ml). As fases orgânicas combinadas são então secas (Na_2SO_4) e concentradas sob vácuo. O produto em bruto é então purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica) com éter dietílico/diclorometano/metanol/solução de amoníaco a 25% (aq) (20:10:10:0,4).

Rendimento: 540 mg (66%)

Fase (iv): A uma solução de (R)-2-((2-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)-2-oxoetoxi)-metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (530 mg, 1,25 mmol) em acetato de etilo/éter dietílico (30ml, 1:2), é adicionada à temperatura ambiente ácido clorídrico (6,24 ml, 12,48 mmol, solução 2 M em éter dietílico). A mistura reaccional é agitada durante 2h a 40°C e o sólido resultante é filtrado e seco.

Rendimento: 440 mg (81%)

Fase (v): A uma solução de tricloridrato de (R)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)-2-(pirrolidin-2-ilmetoxi)etanona (120 mg, 0,277 mmol) em diclorometano (5ml) é adicionada trietilamina (0,172 ml, 1,25 mmol). De seguida uma solução de cloreto de 4-metoxi-2,3,6-trimetilbenzeno-1-sulfonilo¹⁰ (58mg, 0,249 mmol) em diclorometano (5 ml) é adicionado gota a gota à temperatura de 0°C. A mistura reaccional é aquecida até à temperatura ambiente e agitada a esta temperatura durante 3 dias. A mistura é tratada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (5 ml) e a fase aquosa extraída com diclorometano (20 ml). As fases orgânicas combinadas são secas (Na₂SO₄), concentradas sob vácuo e o produto em bruto é então purificado por cromatografia de coluna (sílica gel), utilizando éter dietílico/diclorometano/metanol/solução aquosa de amoníaco (25% aq) (20:10:10:0,4). O produto em bruto é depois dissolvido numa pequena quantidade de diclorometano/éter dietílico (2,5 eq) e adicionado lentamente com clorotrimetilsilano. O precipitado resultante é filtrado e seco.

Rendimento: 80 mg (47%), sólido branco

MS, m/z 537,2 (MH⁺)

Os exemplos de compostos listados na tabela seguinte são preparados a partir dos materiais de partida correspondentes apropriados, seguindo de perto o processo descrito para o Exemplo Nr 140. A reacção em causa é seguida por cromatografia em camada fina sendo os tempos de resposta ajustados com base em reacções análogas correspondentes. A temperatura de reacção e as quantidades equivalentes dos reagentes utilizados podem ser ligeiramente diferentes de reacções análogas. A quantidade de trietilamina utilizado respectivamente na fase (v) é ajustada de acordo com a

estequiometria do cloridrato de amina ($x\text{HCl}$) utilizado. Os materiais de partida utilizados são disponíveis comercialmente ou são preparados como descrito.

Exemplo Nr.	Aminoálcool	Amina ($\text{R}^5\text{R}^6\text{NH}$)	Cloreto de Sulfonilo ($\text{R}^1\text{SO}_2\text{Cl}$)	Rendimento (%) (em 6 fases)	MS, m/z (MH^+)
152 ⁷	2-(hidroximetil)-pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo	1-(1-metil-piperidin-4-il) piperazina	cloreto de 2-cloro-6-metil-benzeno-1-sulfonilo	34	513,1
161 ⁸	2-(hidroximetil)-pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	4-(2-(pirrolidin-1-il)etil) piperidina	cloreto de 2-cloro-6-metil-benzeno-1-sulfonilo	27	512,1
162 ⁸	2-(hidroximetil)-pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	1-(1-metil-piperidin-4-il) piperazina	cloreto de 2-cloro-6-metil-benzeno-1-sulfonilo	20	513,1
163 ⁸	2-(hidroximetil)-pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	1-((1-metil-piperidin-4-il) metil) piperazina	cloreto de 2-cloro-6-metil-benzeno-1-sulfonilo	11	527,1
167	2-(hidroximetil)-piperidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo ⁹	1-(1-metil-piperidin-4-il) piperazina	cloreto de 4-metoxi-2,6-dimetilbenzeno-1-sulfonilo ¹⁰	53	537,3
177 ⁸	2-(hidroximetil)-piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo ⁹	1-(1-metil-piperidin-4-il) piperazina	cloreto de 4-metoxi-2,6-dimetilbenzeno-1-sulfonilo ¹⁰	16	537,3
180	2-(hidroximetil)-pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	1-(1-metil-piperidin-4-il) piperazina	cloreto de 4-metoxi-2,6-dimetilbenzeno-1-sulfonilo ¹⁰	10	523,2
181	2-(hidroximetil)-pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	4-(2-(pirrolidin-1-il)-piperidina	cloreto de 4-metoxi-2,6-dimetilbenzeno-1-sulfonilo ¹⁰	8	537,3
190 ⁸	2-(hidroximetil)-pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	1-((1-metil-piperidin-4-il) metil)piperazina	cloreto de 4-metoxi-2,6-dimetilbenzeno-1-sulfonilo ¹⁰	20	522,3

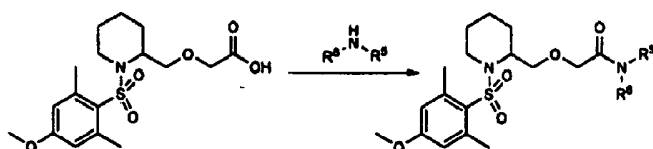
⁷ A precipitação do cloridrato é feita a partir de uma solução em diclorometano da sua base livre com a adição de solução de ácido clorídrico 2 M em éter dietílico (10 eq.)

⁸ A precipitação do cloridrato é realizada a partir de uma solução de metiletilcetona/éter dietílico (opcional) da base livre, com a adição de solução de ácido clorídrico 2 M em éter etílico (3-5 eq.)

⁹ A protecção por Boc usada (R)- ou (S)-amino álcool é preparado como se segue: A uma solução arrefecida até 0°C de uma solução do ácido carboxílico protegido por Boc (1 eq) em tetra-hidrofurano (50 ml/mmol) é adicionado o complexo borano-tetra-hidrofurano (1,5 eq, solução 1M em tetra-hidrofurano) gota a gota e em seguida a mistura é agitada à temperatura ambiente durante 3h. À mistura arrefecida a 0°C é adicionada água e carbonato de potássio e é tudo agitado durante 30 min. Em seguida, a fase aquosa é extraída com éter dietílico (3x) e as fases orgânicas combinadas são lavadas com solução saturada de cloreto de sódio (1x), por fim secas (Na₂SO₄) e concentradas sob vácuo. O produto em bruto é purificado por cromatografia em coluna (sílica gel). [Veja também Timothy J. Wilkinson et al.; Org. Lett.; 2000, 155-158]

¹⁰ O cloreto de 4-metoxi-2,6-dimetilbenzo-1-sulfonilo é preparado como se segue: A uma solução de 3,5-dimetilanisole (1 eq) em diclorometano (25 ml/mmol) arrefecida até 0°C é adicionado ácido clorossulfúrico (5 eq) em diclorometano (25ml/mmol) lentamente, gota a gota, durante 10 min. A mistura reaccional é ainda agitada mais 10 minutos e é depois adicionada lentamente, gota a gota em água gelada e é agitada até o gelo derreter por completo. As fases são então separadas e a fase aquosa extraída com diclorometano. As fases orgânicas combinadas são lavadas com solução saturada de cloreto de sódio, secas (Na₂SO₄) e concentradas sob vácuo. O produto em bruto é utilizado sem purificação adicional na etapa de síntese seguinte.

Reacção de ácido 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acético (elemento constitutivo ácido S27) com aminas (R⁵R⁶NH)



Exemplo 201:

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

A uma solução de elemento constitutivo ácido S27 (1 eq) em diclorometano (5 ml/mmol) são adicionados a 0°C diisopropilo-etilamina (2,5 eq), seguido de N-hidroxibenzotriazole (HOBt) (1 eq) e cloridrato de N-etilo-N'-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDCI) (1,5 eq). A mistura reaccional resultante é agitada durante 15 min a 25°C. Depois essa mistura é então arrefecida até 0°C e é adicionado 4-(piperidin-4-il)piridina (1,2 eq). A mistura é

agitada até que se complete a reacção, durante 16h a 25°C. É então diluída com diclorometano (30 ml) e extraída com uma solução saturada de cloreto de amónio, solução saturada de cloreto de sódio, solução saturada de bicarbonato de sódio e de novo solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica é seca (Na_2SO_4) e concentrada sob vácuo. O produto em bruto é purificado por cromatografia em coluna (2% de metanol em diclorometano).

Rendimento: 40%

MS, m/z 516,2 (MH^+)

Os exemplos de compostos apresentados na seguinte tabela, são preparados a partir dos materiais reagentes apropriados correspondentes, seguindo de perto o processo descrito para o Exemplo Nr. 201.

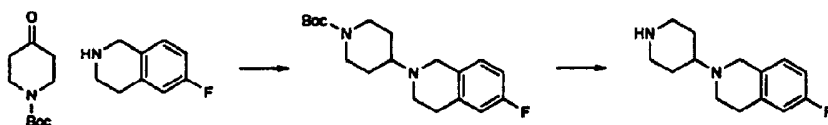
O ácido 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonyl)piperidin-2-yl)methoxy)acetic (elemento constitutivo ácido S27) é preparado analogamente ao procedimento descrito para os Exemplos Nr 202 e Nr 210, para a preparação dos correspondentes ácidos carboxílicos, sintetizados a partir dos aminoálcoois adequados onde o cloreto de 4-metoxi-2,6-dimetil-benzeno-sulfonyl é preparado de forma análoga ao procedimento descrito para o Exemplo Nr. 167 (com a excepção de ter sido utilizado ácido clorossulfónico 2 eq.).

Exemplo Nr.	Amina ($\text{R}^6\text{R}^8\text{NH}$)	Rendimento(%)	MS, m/z (MH^+)
200	6-fluoro-2-(piperidin-4-yl)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina	50	588,2
211*	2-(piperidin-4-yl)-1,2,3,4-tetra-hidropirrollo[1,2-a]pirazina	11	559,3
217	3-(piperidin-4-yl)piridina	50	516,2

* A reacção é realizada em N,N-dimetilformamida em vez de diclorometano.

Preparação das aminas

6-fluoro-2-(piperidin-4-yl)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina
(usado na síntese do composto do exemplo Nr. 200)



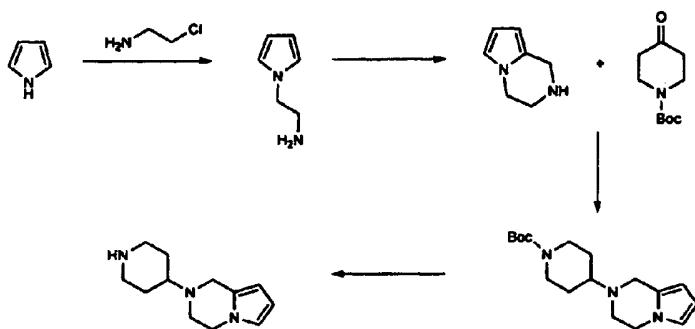
Fase (i): A uma solução de 4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (3,12 mmol) e 6-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina (2,6 mmol) em metanol (15 ml) é adicionado sob azoto a 25°C, uma quantidade catalítica de ácido acético, seguida por cianoboro-hidreto de sódio (2,5 eq). A solução resultante é agitada até a reacção estar completa (controlo por cromatografia de camada fina: TLC) durante 16h a esta temperatura. À mistura reaccional adiciona-se então gelo e em seguida, é concentrada sob vácuo. O resíduo é recolhido em diclorometano (100 ml), lavado com solução saturada de bicarbonato de sódio e com uma solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica é seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada sob vácuo. O produto em bruto assim obtido é utilizado directamente no passo subsequente de síntese.

Rendimento: 50%

Fase (ii): A uma solução de 4-(6-fluoro-3,4-di-hidro-isoquinolin-2(1H)-il)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1 eq) em diclorometano (10 ml/mmol) é adicionado a 0°C ácido trifluoroacético (13 eq) e a mistura reaccional é de seguida agitada a 25°C durante 2 h. O solvente é removido e o produto em bruto seco sob vácuo. A amina assim obtida é feita reagir sem purificação adicional.

2-(piperidin-4-il)-1,2,3,4-tetra-hidropirrolo[1,2,a]pirazina

(usado na síntese do composto do exemplo Nr. 211)



Fase (i): A uma solução de 1H-pirrol (4g, 0,06 mol) em acetonitrilo (33 ml) é adicionado hidróxido de sódio (9,4g,

0,23 mol, em pó) e sulfato de tetrabutílamónio (0,8g, 2,36 mmol). A mistura é agitada durante 30 min a 25°C, em seguida, é adicionado cloridrato de 2-cloroetilamina (8,2g, 0,07 mol). A mistura reaccional é então submetida a refluxo durante 24h, o resíduo sólido é filtrado e o filtrado resultante concentrado sob vácuo. O produto em bruto é depois purificado por destilação sob vácuo.

Rendimento: 30%

Fase (ii): A uma solução de 1-(2-aminoetil)-pirrol (9 mmol) e solução aquosa a 37% de formaldeído (9 mmol) em etanol (20 ml), é adicionado ácido trifluoroacético (0,5 ml) e a mistura reaccional resultante é agitada a 50°C durante 15 min. É então arrefecida até 25°C e agitada a esta temperatura durante mais 4h. O solvente é depois removido sob vácuo e o resíduo é recolhido em acetato de etilo, ajustado a pH básico com solução aquosa de carbonato de sódio. A fase orgânica é seca (Na_2SO_4) e concentrada. O produto em bruto é então utilizado sem ulterior purificação no passo de síntese seguinte.

Rendimento: 40%

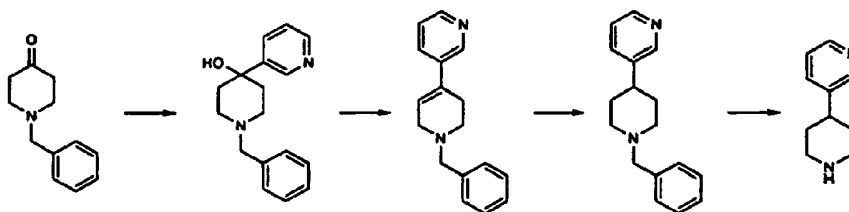
Fase (iii): A uma solução de éster terc-butílico de ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico (4,68 mmol) e 1,2,3,4-tetra-hidro-pirrolo [1,2-a] pirazina (3,9 mmol) em metanol (15 ml) é adicionado sob azoto a 25°C, uma quantidade catalítica de ácido acético, seguido por cianoboro-hidreto de sódio (2,5 eq). A solução resultante é agitada até a reacção estar completa (controlo por TLC) durante 16h a esta temperatura. À mistura reaccional adiciona-se gelo e em seguida, procede-se à sua concentração sob vácuo. O resíduo é retomado em diclorometano (100 ml), lavado com solução saturada de bicarbonato de sódio com uma solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica é seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada sob vácuo. O produto em bruto assim obtido é utilizado directamente no passo subsequente de síntese.

Rendimento: 40%

Fase (iv): Uma solução de 4-(6-fluoro-3,4-di-hidro-isoquinolin-2(1H)-il)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,8 mmol) e ácido clorídrico em acetato de etilo (30 ml, solução saturada), é agitada até a reacção estar completa

(controlo por TLC) durante 2h à temperatura ambiente. O solvente é depois removido e o produto em bruto seco sob vácuo. A amina assim obtida é utilizada sem mais purificação no passo seguinte da síntese.

3-(piperidin-4-il)-piridina (usado na síntese do composto do exemplo Nr. 217)



Fase (i): A uma solução de 3-bromopiridina (1 eq) em tetra-hidrofurano seco (250 ml) é adicionado n-butilo-lítio (2 eq.) a -78°C gota a gota durante 2h. A mistura reaccional é então agitada a -78°C durante 1 h. N-benzilo-piperidona (3 g em 50 ml de tetra-hidrofurano) é adicionado lentamente, gota a gota a esta solução a -78°C durante 30 min. A mistura reaccional é agitada durante 1 hora à temperatura de -78°C e o progresso da reacção é acompanhado por cromatografia em camada fina. Depois de se dar por completa a reacção, a mistura é adicionada com água e extraída com acetato de etilo (3x100 ml). As fases orgânicas combinadas são secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas sob vácuo. O produto em bruto é purificado por cromatografia em coluna (4% de metanol em diclorometano).

Rendimento: 20%

Fase (ii): A uma solução de 1-benzil-4-(piridin-3-il)-piperidin-4-ol (1g) em metanol (10 ml) é adicionada gota a gota a 0°C ácido sulfúrico a 80%. A mistura reaccional é mantida por 4 dias a 90°C e o progresso da reacção é monitorizada por cromatografia em camada fina. Depois de se completar a reacção, o excesso de metanol é removido e a mistura é em seguida ajustada por adição de uma solução de hidróxido de sódio a pH 14 e extraída com diclorometano (4x100 ml). A fase orgânica é seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada sob vácuo. O produto em bruto assim obtido é utilizado directamente no passo subsequente de síntese.

Rendimento: quantitativo

Fase (iii): A uma solução de 3-(1-benzil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)piridina (950 mg) em metanol (10 ml) sob atmosfera de árgon a 10% é adicionado Pd/C (600 mg) e a mistura resultante é agitada sob uma atmosfera de hidrogénio, a 23°C, durante 16h. O curso da reacção é seguido por análise por LC-MS e a mistura, após se ter completado a reacção é filtrada através de Celite e depois lavada com metanol. O filtrado é concentrado sob vácuo e o produto em bruto é utilizado directamente no passo de síntese seguinte.

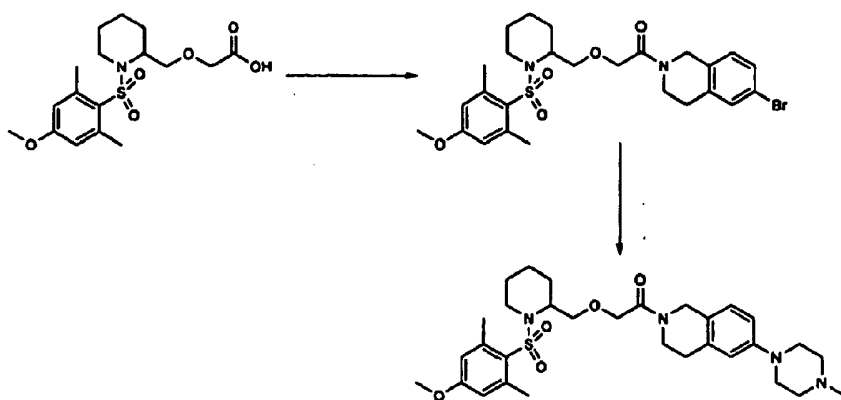
Rendimento: quantitativo

Fase (iv): A uma solução de 3-(1-benzilpiperidin-4-il)-piridina (650 mg) em metanol (10 ml) sob atmosfera de árgon, é adicionado Pd(OH)₂ (600 mg), seguido de uma quantidade catalítica de ácido acético. A mistura resultante é agitada durante 16h a 23°C sob uma atmosfera de hidrogénio. O progresso da reacção é seguida por análise por LC-MS e a mistura é filtrada através de Celite, depois de se dar por completa a reacção e lavada com metanol. O filtrado é concentrado sob vácuo e o produto em bruto utilizado directamente no passo de síntese seguinte.

Rendimento: quantitativo

Exemplo 215:

2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)-metoxi)-1-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-3,4-di-hidroisoquinolin-2(1H)-il)etanona



Fase (i): A uma solução do elemento constitutivo ácido S27 (1,5 g) em diclorometano (5 ml/mmol) é adicionado a 0°C diisopropiletilamina (2,5 eq) seguido de N-hidroxibenzo-

triazol (HOBt) (1 eq) e cloridrato de N-etilo-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI) (1,5 eq). A mistura reaccional resultante é agitada durante 15 min a 23°C. A mistura é então arrefecida até 0°C e é-lhe adicionada gota a gota 6-bromo-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolina (1,2 eq dissolvido em diclorometano). A mistura reaccional é agitada durante 16h a 25°C até se dar por findo o processo reaccional. Dilui-se com diclorometano (100 ml) e extrai-se com solução saturada de cloreto de amónio, solução saturada de cloreto de sódio, solução saturada de bicarbonato de sódio e de novo solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica é seca (Na₂SO₄) e concentrada sob vácuo. O produto em bruto é purificado por cromatografia em coluna (5% de acetato de etilo em diclorometano).

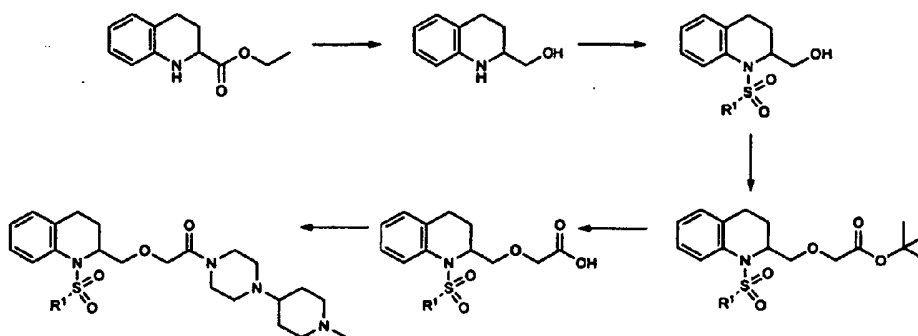
Rendimento: 80%

Fase (ii): A uma solução de N-metil-piperazina (3,6 mmol) e 1-(6-bromo-3,4-di-hidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona (3 mmol) em dioxano (20 ml) é adicionado carbonato de cézio (2,5 eq) e a solução resultante é desgaseificada com árgon durante 30 min. Em seguida, é adicionado Xanthphos (2 mmol) seguido por paládio tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0,15 mmol), sob árgon, e a mistura é aquecida durante 16h a 120°C. O desenvolvimento da reacção é seguida por cromatografia em camada fina. A mistura reaccional é depois filtrada, lavada com acetato de etilo e o filtrado concentrado sob vácuo. O produto em bruto é recolhido em diclorometano e lavado com água e solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica é seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada in vácuo. O produto é por fim purificado por cromatografia em coluna (4% de metanol em diclorometano).

Rendimento: 10%

MS, m/z 585,3 (MH⁺)

Preparação de derivados substituídos do ácido 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-2-il)-metoxi)-acético



Exemplo 202:

2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-
hidroquinolin-2-il)metoksi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-
piperazin-1-il)etanona

Fase (i): O 1,2,3,4-tetra-hidroquinolina-2-carboxilato de etilo (25 mmol) em tetra-hidrofurano (5 ml/mol) é adicionado gota a gota a 0°C, a uma suspensão de hidreto de alumínio e lítio (2 eq) em tetra-hidrofurano (50 ml). A mistura reaccional é agitada durante 1h a 25°C e em seguida, submetida a refluxo durante 4h. A reacção é seguida por cromatografia em camada fina. Para a mistura reaccional é adicionada solução saturada de sulfato de sódio e a mistura é então filtrada através de Celite e lavada com acetato de etilo. O filtrado é concentrado sob vácuo e o produto em bruto purificado por cromatografia em coluna (3:7 de acetato de etilo/hexano).

Rendimento: 50%

Fase (ii): A uma solução de (1,2,3,4-tetra-hidro-quinolin-2-il)-metanol(0,67 mmol) em diclorometano (5 ml), é adicionado a 0°C piridina (5 eq) seguido por uma quantidade catalítica de dimetilaminopiridina (0,01 eq.). Em seguida, é adicionado gota a gota cloreto de 4-metoxi-2,6-dimetil-benzenossulfonilo (1,2 eq) em diclorometano (2 ml). A mistura reaccional é agitada a 25°C durante 1h até se completar a reacção (controlo por TLC), em seguida é diluída com diclorometano (50 ml) e é lavada com uma solução saturada de sulfato de cobre (4x15 ml) e uma solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica é seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada sob vácuo. O produto em bruto é purificado por cromatografia em coluna (5%de acetato de etilo em diclorometano).

[4-metoxi-2,6-di-cloro-dimetil-1-sulfonilo é preparado

analogamente ao procedimento descrito para o exemplo Nr. 167 (com a excepção de que são usadas 2 equivalentes de ácido clorossulfónico)]

Rendimento: 75%

Fase (iii): A uma solução a frio de (1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-2-il)-metanol (0,47 mmol) em tolueno (3 ml) são adicionados a 0°C cloreto de tetrabutylamónio (0,33 eq) e uma solução a 35 % de hidróxido de sódio (3 ml). A esta mistura reaccional a frio é adicionado a 0°C, gota a gota bromoacetato de terc-butilo (1,5 eq). Em seguida, a mistura é agitada durante 90 min a 25°C, até a reacção se dar por completa (controlo de TLC). A mistura é extraída com acetato de etilo (50 ml) e a fase orgânica é lavada com água até o pH ser neutro. A mistura é então extraída com uma solução saturada de cloreto de sódio, a fase orgânica seca (Na_2SO_4) e concentrada sob vácuo. O produto em bruto é purificado por cromatografia em coluna (20% de acetato de etilo em hexano).

Rendimento: 66%

Fase (iv): A uma solução de acetato de terc-butil-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-2-il)metoxi) (1 eq) em diclorometano (10 ml/mmol) é adicionada a 0°C ácido trifluoroacético (13 eq) e mantida a mistura em agitação durante 2h a 25°C. A mistura reaccional é então concentrada sob vácuo e o produto em bruto é utilizado sem purificação adicional na etapa de síntese seguinte.

Fase (v): A uma solução de ácido 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-2-il)-metoxi)acético (1 eq) em diclorometano (5 ml/mmol) é adicionado a 0°C diisopropiletilamina (2,5 eq), seguido de N-hidroxibenzotriazole (HOBt) (1 eq) e cloridrato de N-etilo-N'-(3-dimetil-aminopropil)carbodiimida (EDCI) (1,5 eq). A mistura reaccional resultante é agitada durante 15 min a 25°C. A mistura é então arrefecida até 0°C e é adicionado 1-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina (1,2 eq). A mistura reaccional é então agitada durante 16h a 25°C até se dar por completada a reacção. Dilui-se com diclorometano (30 ml) e extrai-se com solução saturada de cloreto de amónio, solução saturada de cloreto de sódio, solução saturada de bicarbonato

de sódio e de novo com solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica é seca (Na_2SO_4) e concentrada sob vácuo. O produto em bruto é então purificado por cromatografia em coluna (2% de metanol em diclorometano).

Rendimento: 60%

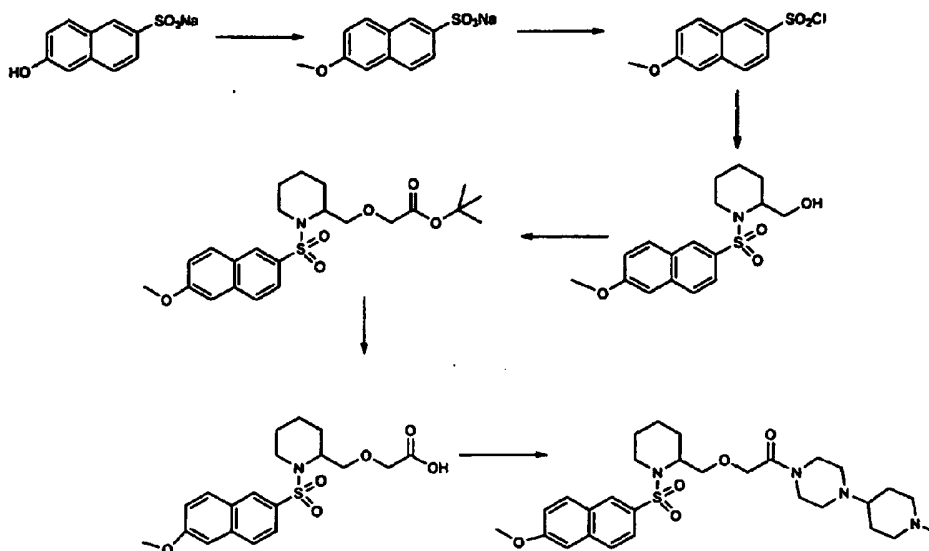
MS, m/z 585,3 (MH^+)

Os exemplos de compostos indicados no quadro seguinte são preparados a partir dos cloretos de sulfonilo correspondentes seguindo de perto o processo descrito para o exemplo Nr. 202 (fase (v)).

Exemplo Nr.	Cloreto de Sulfonilo ($\text{R}^1\text{SO}_2\text{Cl}$)	Rendimento (%) (em 5 fases)	MS, m/z (MH^+)
203	Cloreto de naftaleno-2-sulfonilo	18	577,2
204	Cloreto de 4-metoxibenzeno-1-sulfonilo	10	557,2

Exemplo 210:

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



Fase (i): A uma solução de 6-hidroxinaftaleno-2-sulfonato de sódio (9 mmol) em água (20 ml) é adicionado hidróxido de sódio (0,7 g). A esta solução é adicionado sulfato de dimetilo (1,1 eq) ao longo de 1h a 50-55°C, seguido por cloreto de sódio (3,3 g). O sólido é filtrado e lavado com uma solução

saturada de cloreto de sódio e tolueno. O produto em bruto é por fim seco.

Rendimento: 75%

Fase (ii): A uma solução de 6-metoxinaftaleno-2-sulfonato de sódio (2 mmol) em N,N-dimetilformamida seca (1 ml) é-lhe adicionado sob azoto a 0°C cloreto de tionilo (0,25 ml). A mistura reaccional é então agitada a 0°C durante 3h e em seguida, tratada com água gelada (20 ml). O sólido é depois filtrado e lavado com água fria. Em seguida, o sólido é retomado em diclorometano (25 ml), seco (Na_2SO_4) e concentrado sob vácuo.

Rendimento: 75%

Fase (iii): A uma solução a frio de piperidin-2-il metanol (1,5 mmol) em diclorometano (10 ml) é adicionada trietilamina (2,5 eq). Em seguida, é adicionado gota a gota uma solução de cloreto de 6-metoxinaftaleno-2-sulfonilo (1,5mmol) em diclorometano (5 ml) e a mistura é agitada durante 90 min a 25°C até a reacção ser completada (controlado por TLC). A mistura reaccional é então tratada com diclorometano (100 ml) e extraída com água. A fase orgânica é seca (Na_2SO_4) e concentrada sob vácuo. O produto em bruto é purificado por cromatografia em coluna (5% de metanol em diclorometano).

Rendimento: 50%

Fase (iv): A uma solução a frio de (1-(6-metoxinaftalen-2-ilsulfonil)piperidin-2-il)metanol (0,75 mmol) em tolueno (4,5 ml) adiciona-se cloreto de tetrabutylamónio (0,33 eq) e uma solução a 35 % de hidróxido de sódio (4,5 ml) a 0°C. A esta mistura reaccional fria é adicionado gota a gota, a 0°C bromoacetato de terc-butilo (1,5 eq). Em seguida, a mistura é agitada durante 90 min a 25°C até a reacção se completar (controlo de TLC). A mistura é extraída com acetato de etilo (100 ml) e a fase orgânica é lavada com água até o pH ser neutro. A mistura é então extraída com uma solução saturada de cloreto de sódio, a fase orgânica é seca (Na_2SO_4) e concentrada sob vácuo. O produto em bruto é então purificado por cromatografia em coluna (50% de acetato de etilo em hexano).

Rendimento: 90%

Fase (v): A uma solução de acetato de terc-butil-2-((1-(6-metoxinaftalen-2-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi) (1 eq) em diclorometano (10 ml/mmol) é adicionado a 0°C ácido trifluoroacético (13 eq) e a mistura é agitada a 25°C durante 2h. A mistura reaccional é então concentrada sob vácuo e o produto em bruto utilizado sem outra purificação na etapa de síntese seguinte.

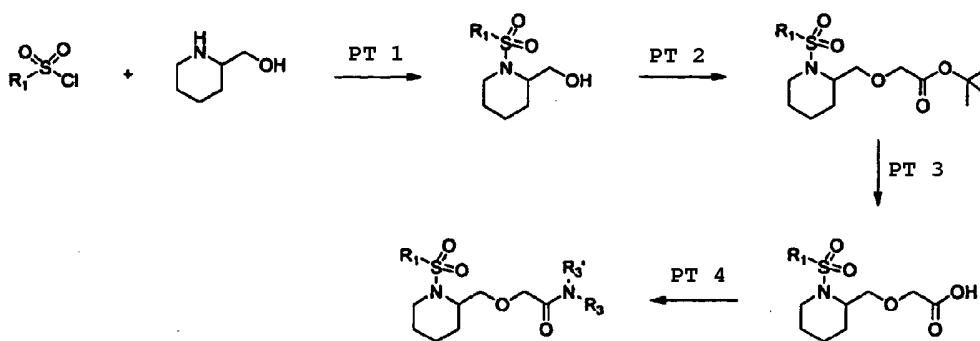
Fase (vi): A uma solução de ácido 2-((1-(6-metoxinaftalen-2-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acético (1 eq) em diclorometano (5 ml/mmol) adiciona-se a 0°C diisopropil-etilamina (2,5 eq), seguido por N-hidroxibenzotriazole (HOBt) (1 eq) e cloridrato de N-etil-N-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDCI) (1,5 eq). A mistura reaccional resultante é agitada durante 15 min a 25°C. A mistura é então arrefecida até 0°C e é adicionado 1-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina (1,2 eq). A mistura reaccional é agitada durante 16h a 25°C até a reacção ser completada. Dilui-se com diclorometano (100 ml) e extrai-se com solução saturada de cloreto de amónio, solução saturada de cloreto de sódio, solução saturada bicarbonato de sódio e de novo com solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica é seca (Na₂SO₄) e concentrada sob vácuo. O produto em bruto é purificado por cromatografia em coluna (2% de metanol em diclorometano).

Rendimento: 50%

MS, *m/z* 559,3 (MH⁺)

Exemplos 121-126 e 148-150:

Esquema reaccional:



Elemento constitutivo ácido (I)

PT (Procedimento de trabalho) 1: sulfonilação

5 equivalentes do aminoálcool correspondente são diluídos em diclorometano (1,5 ml/mmol) tratados à temperatura ambiente com o correspondente cloreto de sulfonilo (1 equivalente) dissolvido em diclorometano (1,5 ml/mmol). Após a conversão completa do cloreto de sulfonilo (controlo por cromatografia camada fina), a mistura é lavada por três vezes com HCl a 5%. A fase orgânica é seca sobre sulfato de sódio e concentrada sob vácuo até à total secagem.

PT 2: eterificação

O álcool correspondente (1 equivalente) é diluído em THF (5,5 ml/mmol), arrefecida até 0°C e tratada em porções com hidreto de sódio (1,2 equivalentes). A mistura reaccional é agitada durante 15' a 0°C antes de ser adicionado bromoacetato de terc-butilo (2,5 equivalentes). A mistura reaccional é agitada durante 16 horas à temperatura ambiente. No processo, a mistura é neutralizada com solução saturada de cloreto de amónio, a fase aquosa é extraída 2x com acetato de etilo e as fases orgânicas combinadas lavadas com solução saturada de bicarbonato de sódio e solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica é seca sobre sulfato de sódio, concentrada sob vácuo até à total secagem e o resíduo é purificado por cromatografia em coluna.

PT 3: Separação do acetato terc-butilo

O acetato de terc-butilo correspondente é diluído em diclorometano (15 ml/mmol) e tratado com ácido trifluoroacético à temperatura ambiente (cerca de 3,25 ml/mmol). A mistura reaccional é agitada à temperatura ambiente até que a conversão completa do acetato de terc-butilo (controlo por cromatografia camada fina) e em seguida concentrada sob vácuo até à total secagem. O resíduo é finalmente tratado por 3x com tolueno e evaporado até à completa secagem.

PT 4: Acoplamento de amina

O ácido carboxílico correspondente (1 equivalente) é

dissolvido em diclorometano (cerca de 8 ml/mmol), tratado com 1,1'-carbonildiimidazole (cerca de 1,05 equivalentes) e agitado à temperatura ambiente durante 1 hora. Em seguida a amina correspondente (1 equivalente) dissolvida em diclorometano (cerca de 8 ml/mmol) é adicionada e a mistura reaccional agitada durante 16 horas à temperatura ambiente. No processamento, a mistura é lavada por 3x com solução saturada de cloreto de amónio e 3x com uma solução saturada de bicarbonato de sódio, a fase orgânica é seca sobre sulfato de sódio e finalmente concentrada sob vácuo até à total secagem.

Elementos constitutivos ácidos (I) (PT 1-PT 3):

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

De acordo com o PT 1, o cloreto de 4-bromobenzeno-sulfonilo (58,7mmol) com 2-(hidroximetil)-piperidina converte-se no (1-(4-bromofenilsulfonil)-piperidin-2-il)-metanol com um rendimento de 77% de rendimento. Este é feito de novo reagir de acordo com PT 2, onde se obtém o 2-((1-(4-bromofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)acetato de terc-butilo, com um rendimento de 38% (17,3 mmol). A clivagem final do acetato terc-butilo, de acordo com PT 3, conduz sem perdas ao ácido 2-((1-(4-bromofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)acético.

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

No PT 1 o cloreto de 3-bromobenzeno-1-sulfonilo (58,7 mmol) com 2-(hidroximetil)-piperidina é convertido com um rendimento de 80% em (1-(4-bromofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metanol. Este por seu lado é feito reagir por PT 2 onde se obtém o 2-((1-(3-bromofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-acetato de terc-butilo, com um rendimento de 31% (14,9 mmol). A separação final em PT 3 do acetato de terc-butilo conduz sem perdas ao ácido 2-((1-(3-bromofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)acético.

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

cloreto de 4-bromo-2,6-di-dimetilbenzeno-1-sulfonilo: A uma mistura arrefecida a -5°C , de 200 ml de HBr a 48% e 50g de 3,5-dimetilanilina, é adicionado uma solução de 42g de nitrito de sódio em 150 ml de água. A mistura reaccional é agitada durante 1 hora entre -5°C e 0°C . Finalmente, esta mistura reaccional é adicionada lentamente, a uma mistura aquecida até 80°C de 88,3g de brometo de cobre (I) e de 150 ml de HBr a 48%. A mistura reaccional é agitada durante 2 horas a 80°C e monitorizada por cromatografia de camada fina (CCF) (Sílica; hexano). Depois de se completar a reacção, o produto é obtido por destilação a vapor e purificada por meio de cromatografia em coluna (sílica, hexano). Por fim obtém-se 1-bromo-3,5-dimetil-benzeno com um rendimento de 60% (30g).

O brometo apenas obtido, dissolvido em 150 ml de diclorometano é adicionado gota a gota num espaço de tempo de 20 minutos a 0°C a 90 ml de ácido clorossulfónico. Após a conclusão da adição, a mistura é agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. O progresso da reacção é monitorizado por CCF (hexano). Após a conclusão da reacção, a mistura reaccional é vertida sobre gelo e extraída três vezes com diclorometano (200 ml). As fases orgânicas combinadas são secas sobre Na_2SO_4 , concentradas sob vácuo e purificadas por cromatografia em coluna (sílica, hexano). O cloreto de 4-bromo-2,6-dimetil-benzeno-1-sulfonilo desejado é então obtido com um rendimento de 65% (29,8g).

(1-(4-bromo-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)-metanol: A uma solução de (1-(4-bromo-2,6-dimetilfenil-sulfonil)-piperidin-2-il)metanol (22,5 g) em diclorometano (290 ml) é adicionado carbonato de potássio, e a mistura é então arrefecida a 0°C . Uma suspensão do cloridrato de piperidin-2-ilmetanol (39 g, disponível comercialmente, CAS Nr: 3433372) em diclorometano (300 ml) é então adicionada num período de tempo de 45 minutos a 0°C à suspensão de cloreto de sulfonilo. Após terminar-se com a adição, a mistura reaccional é agitada durante 12 horas à temperatura ambiente. O progresso da reacção é monitorizado por cromatografia em camada fina (sílica, EtOAc/heptano a 10%). Após ter-se finalizado a reacção, a mistura é filtrada, lavada com água e

seca sobre Na_2SO_4 . O solvente é removido sob vácuo e o produto em bruto purificado por cromatografia em coluna (sílica, EtOAc/hexano a 10%). O (1-(4-bromo-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metanol é então obtido com um rendimento de 61,2% (30g).

2-((1-(4-bromo-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)-metoxi)acetato de terc-butilo: A uma solução de 18g de (1-(4-bromo-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metanol em 180 ml de tolueno são adicionados 180 ml de uma solução a 50% de hidróxido de sódio e 180 ml de uma solução de acetato de terc-butilo-bromo e tudo agitado durante 10 minutos. Em seguida, são adicionados 1,815 g de sulfato de tetra-n-butilamónio mantendo agitação contínua durante 45 minutos à temperatura ambiente. O progresso da reacção é monitorizado por cromatografia em camada fina (20% EtOAc/hexano). Após a conclusão da reacção, são adicionados 400 ml de acetato de etilo e as fases são separadas. A fase orgânica é lavada com solução saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de sódio e concentrada sob vácuo. O produto em bruto é então purificado por cromatografia em coluna (sílica, EtOAc/hexano a 5%). O produto 2-((1-(4-bromo-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetato de terc-butilo é por fim obtido com um rendimento de 78,2% (18 g).

A separação do acetato de terc-butilo de 40 g de 2-((1-(4-bromo-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-acetato, com o PT 3, conduz-nos então ao ácido 2-((1-(4-bromo-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acético com um rendimento de 76%.

Exemplo Nr. 121:

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

O elemento constitutivo ácido (Ib) (6,4 mmol) é conforme PT 4, adicionado e posto a reagir com 1-(1-metil-4-piperidinil)piperazina. O produto desejado é então obtido com um rendimento de 57%.

HPLC-MS, m/z 557,2 (MH^+)

Exemplo 122:

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

O componente constitutivo ácido (Ib) (4 mmol) é adicionado e feito reagir, conforme PT 4, com 1-(4-piridil)piperazina. O produto desejado é então obtido com um rendimento de 97%.

HPLC-MS, m/z 537,1 (MH⁺)

Exemplo nº 123:

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

O elemento constitutivo ácido (Ia) (7,6 mmol) é adicionado e feito reagir, conforme PT 4, com 1-(1-metil-4-piperidinil)piperazina. O produto desejado é obtido com um rendimento de 73%.

HPLC-MS, m/z 557,2 (MH⁺)

Exemplo N° 124:

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

O componente constitutivo ácido (Ib) (5 mmol) é adicionado e feito reagir, conforme PT 4 com 4-(2-pirrolidinoetil)piperidina. O produto desejado é então obtido com um rendimento de 69%.

HPLC-MS, m/z 556,2 (MH⁺)

Exemplo N° 125:

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

O elemento constitutivo ácido (Ia) (7,6 mmol) é adicionado e feito reagir, conforme PT 4 com 4-(2-pirrolidinoetil)piperidina. O produto desejado é então obtido com um rendimento de 71%.

HPLC-MS, m/z 556,2 (MH⁺)

Exemplo N° 126:

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

O elemento constitutivo ácido (Ia) (5 mmol) é adicionado e feito reagir, conforme PT 4 com 1-(4-piridil) piperazina. O produto desejado é então obtido com um rendimento de 70%.

HPLC-MS, m/z 537,1 (MH⁺)

Exemplo N° 148:

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

O componente ácido (Ic) (7,1 mmol) é adicionado e feito reagir, conforme PT 4, com 1-(1-metil-4-piperidinil)-piperazina. O produto desejado é então obtido com um rendimento de 70%.

HPLC-MS, m/z 585,1 (MH⁺)

Exemplo N° 149:

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

O elemento constitutivo ácido (Ic) (7,1 mmol) é adicionado e feito reagir, conforme PT 4 com 4-(2-pirrolidinoetil)piperidina. O produto desejado é obtido com um rendimento de 70%.

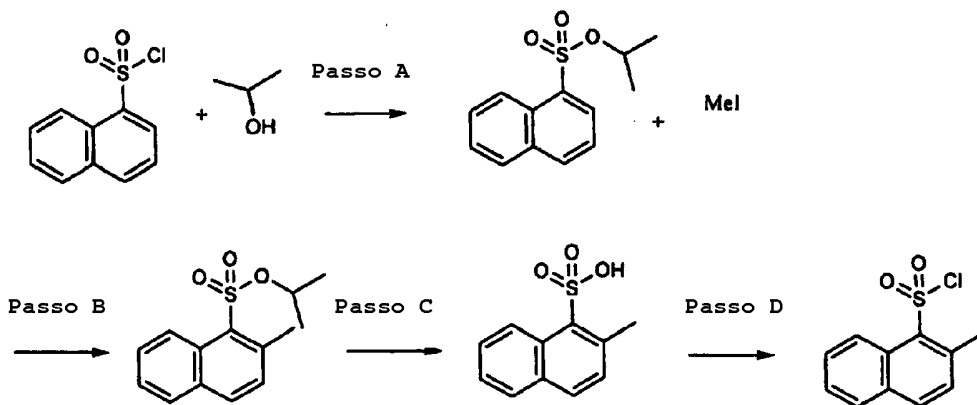
HPLC-MS, m/z 584,0 (MH⁺)

Exemplo N° 150:

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

O elemento constitutivo ácido (Ic) (7,1 mmol) é adicionado e feito reagir, de acordo com PT 4, com 1-(4-piridil)piperazina. O produto desejado é então obtido com um rendimento de 79%.

HPLC-MS, m/z 565,0 (MH⁺)

Preparação dos cloretos de sulfonilo:**Preparação de cloreto de 2-metil-naftaleno-1-sulfonilo:****Passo A:**

A uma mistura de 2-propanol (7,3 ml) e piridina (25ml), é adicionado em pequenas quantidades, a -5°C , o cloreto de 1-naftilsulfonilo (21,5 g), disponível comercialmente. A mistura reaccional é agitada a 0°C durante 15 horas. Para o continuar o processo, a esta temperatura, adiciona-se DCM (75 ml) e HCl 1 M (75 ml) e a fase orgânica é separada. A fase aquosa é então extraída com DCM (3x75 ml) e as fases orgânicas combinadas são lavadas com HCl 1 M (2x50ml) e com uma solução saturada NaCl (50 ml). Após secagem sobre MgSO_4 , é concentrado de forma completa e obtém-se o produto desejado na pureza necessária. 22,8g, 96%.

Passo B:

O composto em epígrafe do Passo A (18,6 g) é dissolvido em THF (190 ml) e a mistura é arrefecida a -78°C sob uma atmosfera de gás inerte. É então adicionado 1,6 M de n-BuLi em n-hexano (51 ml) de forma tão lenta que a temperatura não suba acima de -70°C . A mistura reaccional é agitada a -70°C durante 2 h e subsequentemente tratada com MeI (9,7 ml). Permite-se então que a mistura reaccional chegue a 0°C e que se mantenha com agitação constante durante 3h a esta temperatura. Para continuação do processo, a mistura a esta temperatura é tratada com solução saturada de NH_4Cl (80 ml) e

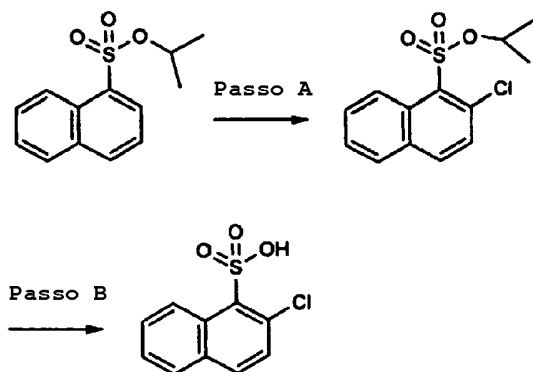
em seguida diluída com EtOAc (500 ml). A fase orgânica é separada, a fase aquosa é extraída com EtOAc (2x120 ml) e as fases orgânicas combinadas são lavadas com água (50 ml) e solução saturada de NaCl. (50 ml). Após a secagem sobre MgSO_4 procede-se a completa evaporação e o resíduo seco é então purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (hexano/EtOAc). Por fim obtém-se o produto desejado. 12,4 g, 63%.

Passo C:

O composto em epígrafe do Passo B (0,8 g) é mantido em suspensão em HCl 4 M (31 ml) e a mistura aquecida durante 1-2 horas a 110°C . É então arrefecida até à temperatura ambiente ao longo de 15h, concentrada de forma completam, e o resíduo depois de co-evaporado por duas vezes com DCM (2x30 ml) é seco em condições de total vácuo. O produto assim obtido é utilizado sem purificação adicional no passo seguinte. 0,47g, 70%.

Passo D:

O composto em epígrafe do Passo C (0,46 g) é mantido em suspensão em tolueno (2,2 ml) e a mistura resultante tratada com SOCl_2 (0,75 ml) e DMF (0.010 ml). Em seguida, aquece-se durante 1h a 90°C , até se obter uma solução. A solução é então completamente evaporada e o resíduo é seco em condições de vácuo total. O produto assim obtido é utilizado sem purificação adicional no passo seguinte.

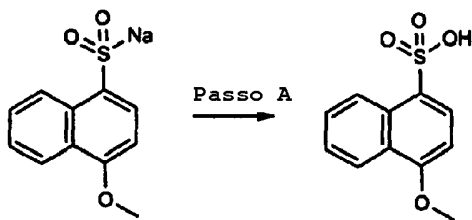
Preparação de ácido 2-cloronaftaleno-1-sulfônico:

Passo A:

O composto em epígrafe da preparação de cloreto de 2-metilnaftaleno-1-sulfonilo, Passo A (20 g) é dissolvido em THF (213 ml) e a mistura arrefecida a -78°C sob uma atmosfera inerte. É então adicionado 1,6 M de n-BuLi em n-hexano (55ml) de forma tão lenta quanto possível, de modo a que a temperatura não suba acima de -70°C . A mistura reaccional é então agitada durante 2h a -70°C e depois tratada com hexacloroetano (21g). Permite-se então que a mistura reaccional chegue a 0°C e mantém-se sob agitação durante 15 h a esta temperatura. Para continuar o processo, é adicionado a esta temperatura uma solução saturada de NH_4Cl (100 ml) e por fim dilui-se com EtOAc (350 ml). A fase orgânica é separada, a fase aquosa é extraída com EtOAc (2x120 ml) e as fases orgânicas combinadas são lavadas com água (50 ml) e solução saturada de NaCl (50 ml). Após secagem sobre MgSO_4 procede-se a completa evaporação e o resíduo é purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (hexano/EtOAc). O produto pretendido é então por fim obtido. 19,8g, 87%.

Passo B:

O composto em epígrafe do passo A (3 g) é dissolvido em EtOH (15,4 ml) e tratado com TFA (0,04 ml). A solução resultante é submetida a refluxo durante 5h. Após o arrefecimento, a mistura é concentrada e o resíduo é dissolvido em DCM (20 ml) e lavado com água (10 ml). Após secagem sobre MgSO_4 é submetido a evaporação total. O produto obtido é então utilizado sem purificação adicional no passo seguinte. 2,2g, 87%.

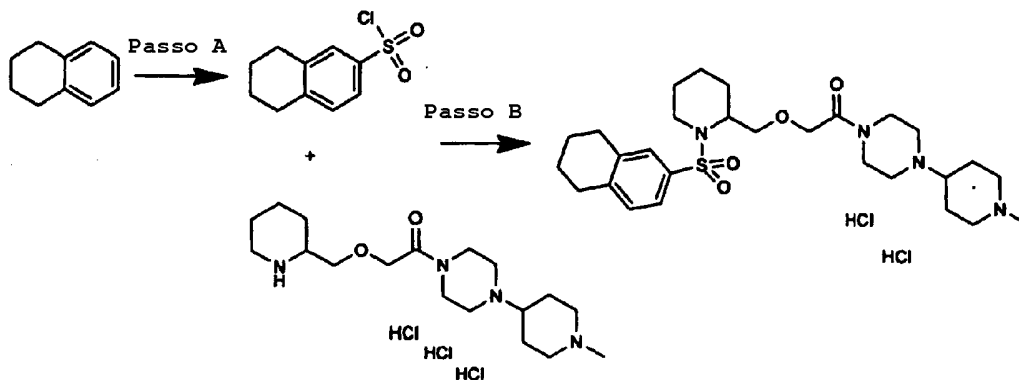
Preparação do ácido 4-metoxinaftaleno-1-sulfónico:**Passo A:**

A uma mistura de água (5,2 ml) e ácido clorídrico concentrado (22 ml) à temperatura ambiente, é adicionado 4-metoxinaftil-1-sulfonato de sódio (2,5g) disponível comercialmente. A mistura é então extraída várias vezes com MeOH/EtOAc, 1:15 (num total de 400 ml) e as fases orgânicas combinadas são lavadas com solução aquosa de NaCl (50 ml). Após secagem sobre MgSO_4 é evaporado de forma total. O produto obtido é então utilizado sem purificação adicional no passo seguinte. 1,2 g, 52%.

Seguindo de perto o método descrito para o cloreto de 2-metil-naftaleno-1-sulfonilo, com excepção para os ácidos sulfónicos que são usados e são listados na tabela abaixo, segue-se a apresentação dos exemplos seguintes.

ácido sulfónico	Cloreto de sulfonilo

Exemplo 179:



Passo A:

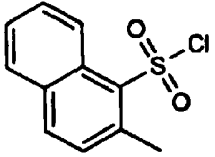
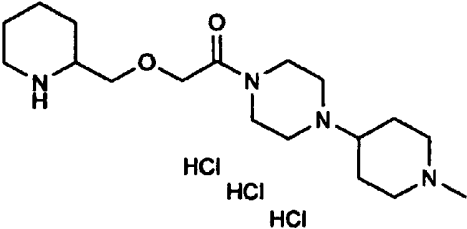
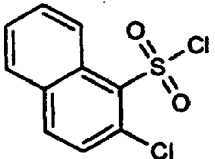
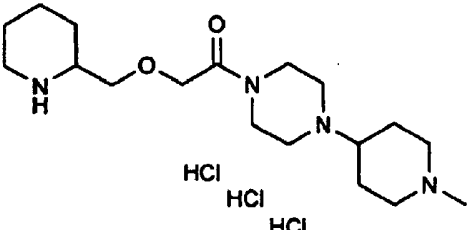
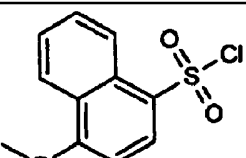
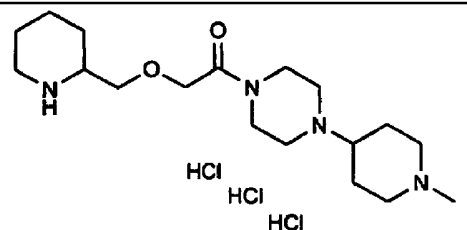
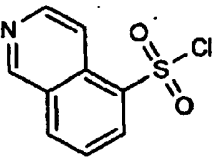
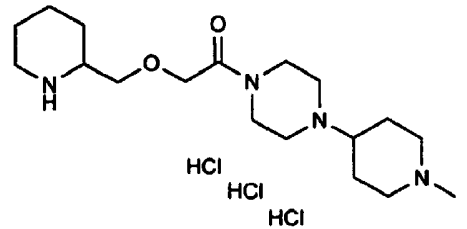
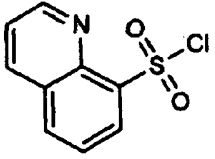
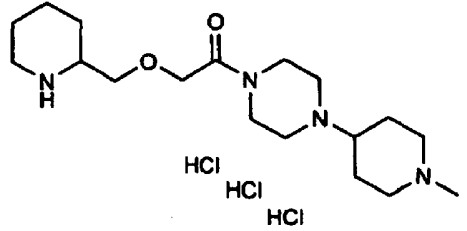
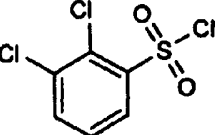
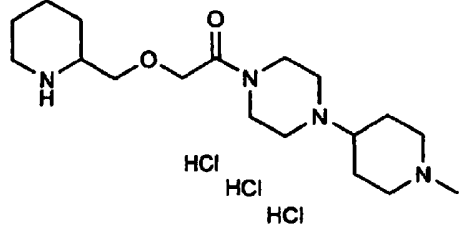
O 1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno (50 ml), disponível

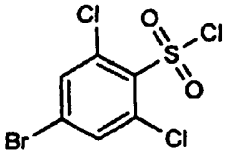
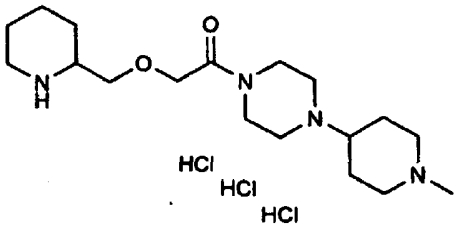
comercialmente, é colocado em clorofórmio (110 ml). No intervalo de temperatura de -5 a -10°C , é adicionado ácido clorossulfónico (73 ml), com agitação, gota a gota e no intervalo de tempo de 30 min. O arrefecimento é então removido e a solução aquecida até à temperatura ambiente no intervalo de tempo de 1 h. A solução de reacção é então vertida em gelo e a fase orgânica separada. A fase aquosa é extraída com DCM/MeOH a 9:1 (3x150 ml) e as fases orgânicas combinadas são lavadas com água gelada (2x50 ml). Após secagem sobre MgSO_4 procede-se a completa evaporação e o resíduo é purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (hexano/EtOAc). Obtém-se então o produto desejado. 8,4 g, 10%.

Passo B:

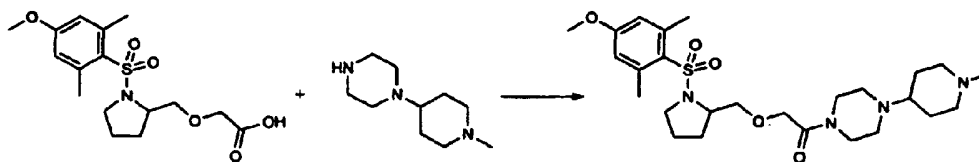
O composto em epígrafe do exemplo Nr. 107, Passo 4 (1,0 g) é adicionado a DCM (19 ml), arrefecido a 0°C e é adicionado Et_3N (1,8 ml). A esta temperatura, o composto em epígrafe do Passo A (0,5 g) é introduzido de forma rápida. A mistura é então agitada à temperatura ambiente até que a conversão seja completa, indicação esta, dada por controlo com cromatografia de camada fina. Para continuação do processo, a mistura é submetida a tratamento com uma solução de NH_4Cl (10 ml) e água (10 ml) e a fase orgânica é separada. A fase aquosa é extraída com DCM (3x15 ml) e as fases orgânicas combinadas são lavadas com água (10 ml) e uma solução saturada de NaCl (10 ml). Após secagem sobre MgSO_4 é levada a completa evaporação e o resíduo é purificado por cromatografia em coluna sobre sílica gel (DCM/MeOH/ NH_3). Obtém-se assim 638 mg do composto de base que é feita precipitar a partir de introdução de acetona (10 ml)/éter (10 ml) por adição de H_2O (21 μl) e TMSCl (302 μl). 598 mg, 46%, 533 (MH^+).

Seguindo de perto o processo descrito para o exemplo Nr. 179, com as excepções, que são apresentadas na tabela abaixo, dos cloretos de sulfonilo e aminas que são usadas, são ilustradas os exemplos 157, 160, 173-176 e 191. A apresentação dos cloretos de sulfonilo não comercialmente disponíveis segue em conformidade com o já descrito acima.

Nr.	Cloreto de Sulfonilo	Amina	Rendimento (%)	MS (MH+)
157			8	543
191			27	563
174			30	559
176			57	530
175			3	530
173			61	547

Nr.	Cloreto de Sulfonilo	Amina	Rendimento (%)	MS (MH+)
160			69	627

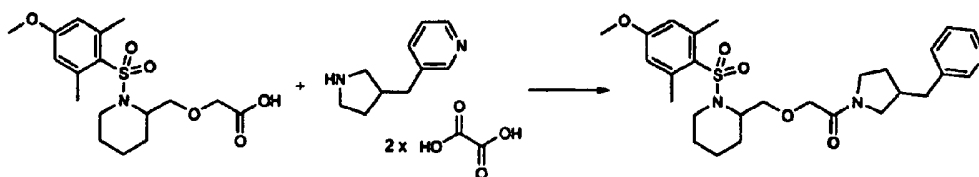
Exemplo comparativo 192: Preparação de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona



Uma suspensão do ácido (500 mg, 1,4 mmol), amina (256 mg, 1,4 mmol) e HOAt (19 mg, 0,14 mmol) em CH_2Cl_2 (10 ml) é arrefecida a 0°C. Após a adição de EDCI (296 mg, 1,54 mmol) a mistura reaccional é agitada durante 30 minutos a 0°C e depois durante a noite à temperatura ambiente sob atmosfera de azoto. Após a adição de CH_2Cl_2 (20 ml), extraem-se a fase orgânica com uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 (30 ml) e em seguida a fase aquosa separada com CH_2Cl_2 (15 ml). As fases orgânicas combinadas são secas sobre Na_2SO_4 . Após filtração e remoção do solvente sob vácuo, o produto é purificado por cromatografia em coluna (sílica, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{NH}_3, 7\text{M}$ em metanol) 4/6-93/7).

Rendimento: 331 mg, 45%

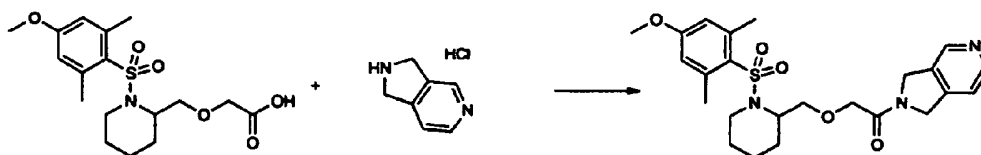
Exemplo 208: Preparação de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(3-(piridin-3-ilmetil)-pirrolidin-1-il)etanona



A uma solução do ácido (520 mg, 1,4 mmol), dioxalato de

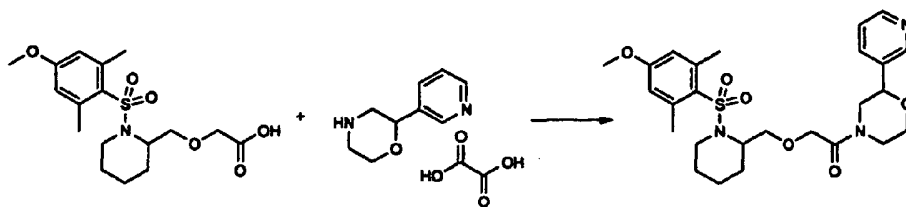
3-(pirrolidin-3-ilmetil)piridina (527 mg, 1,54 mmol), HOAt (28,6 mg, 0,21 mmol) e DIPEA (0,98 ml, 5,6 mmol) em CH_2Cl_2 (10 ml) é adicionado EDCI (402 mg, 2,1 mmol) e agitada à temperatura ambiente durante a noite. Depois da remoção do solvente sob vácuo, o produto é purificado por cromatografia em coluna (sílica, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{NH}_3$ 7M em metanol), 99/1-96/4).
Rendimento: 378 mg, 52%

Exemplo 206: Preparação de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(1H-pirrolo[3,4-c]piridin-2(3H)-il)etanona



A uma solução do ácido (627 mg, 1,69 mmol), 2,3-di-hidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridina (291 mg, 1,86 mmol), HOAt (34,5 mg, 0,25 mmol) e DIPEA (0,89 ml, 5,07 mmol) em CH_2Cl_2 (10 ml) é adicionado EDCI (486 mg, 2,53 mmol) e agitada à temperatura ambiente durante a noite. Após a remoção do solvente sob vácuo, o produto é purificado por cromatografia em coluna (sílica, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{NH}_3$ 7 M em metanol), 99/1-97/3).
Rendimento: 481 mg, 60%

Exemplo 207: Preparação de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(2-(piridin-3-il)-morfolino)-etanona

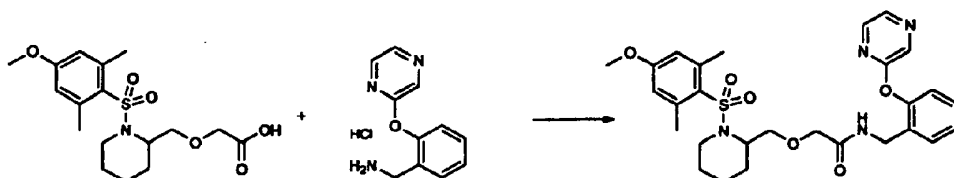


A uma solução do ácido (642 mg, 1,73 mmol), oxalato de 2-(piridin-3-il)morfolina (483 mg, 1,90 mmol), HOAt (35,3 mg, 0,26 mmol) e DIPEA (0,91 ml, 5,18 mmol) em CH_2Cl_2 (10 ml) é adicionado EDCI (497 mg, 2,59 mmol) e agitada à temperatura ambiente durante a noite. Depois da remoção do solvente sob vácuo, o produto é purificado por cromatografia em coluna

(sílica, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{NH}_3$ 7 M em metanol), 99/1-96/4).

Rendimento: 453 mg, 51%

Exemplo 205: Preparação de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-N-(2-(pirazin-2-iloxi)-benzil)acetamida

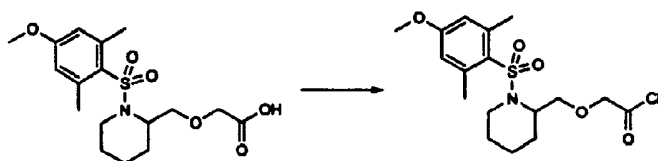


A uma solução do ácido (749 mg, 2,02 mmol), cloridrato de (2-(pirazin-2-iloxi)fenil)metanamina (527 mg, 2,22 mmol), HOAt (41,2 mg, 0,30 mmol) e DIPEA (1,06 ml, 6,05 mmol) em CH_2Cl_2 (10 ml) é adicionado EDCI (580 mg, 3,02 mmol) e agitada à durante a noite à temperatura ambiente. Após a remoção do solvente sob vácuo, o produto é purificado por cromatografia em coluna (sílica, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{NH}_3$ 7 M em metanol), 99/1-97/3).

Rendimento: 977 mg, 87%

Exemplo Comparativo 196: Preparação de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-N-(4-(pirazin-2-iloxi)benzil)acetamida

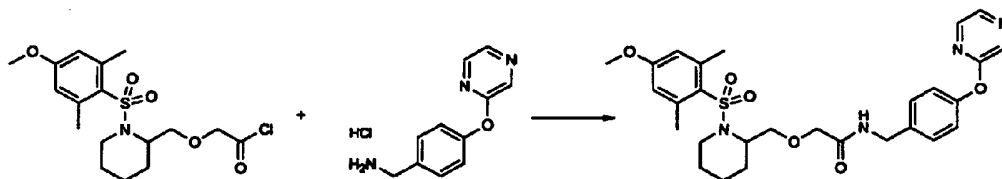
Preparação de cloreto de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)acetilo



A uma solução do ácido (5,3 g, 14,3 mmol) em CH_2Cl_2 (100 ml) é adicionado cloreto de oxalilo (3,68 ml, 42,8 mmol) e uma quantidade catalítica de DMF e é agitada à temperatura ambiente durante a noite. Após a remoção do solvente sob vácuo, o resíduo é co-evaporado com CH_2Cl_2 (3x50 ml).

Rendimento: 5,38g, 96%

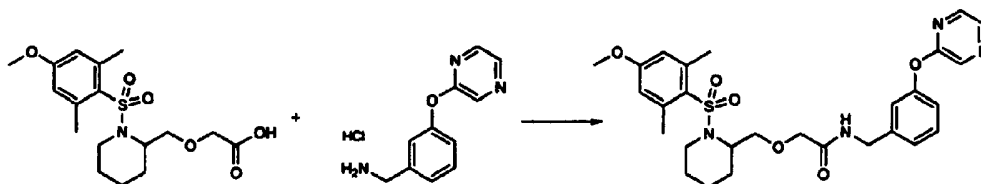
Preparação de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-N-(4-(pirazin-2-iloxi)benzil)acetamida



A uma solução do cloreto do ácido (600 mg, 1,54 mmol) e Et₃N (535 µl, 3,85 mmol) em CH₂Cl₂ (10 ml) é adicionado cloridrato de 4-(pirazin-2-iloxi)benzilamina (439 mg, 1,85 mmol). Agita-se a mistura reaccional durante 4 h à temperatura ambiente. O solvente é removido sob vácuo. O produto é purificado por cromatografia em coluna (sílica, CH₂Cl₂/(NH₃ 7 M em metanol), 95/5).

Rendimento: 468 mg, 55%

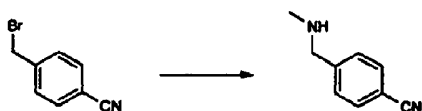
Exemplo Comparativo 195: Preparação de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-N-(3-(pirazin-2-iloxi)benzil)acetamida



A uma solução do ácido (500 mg, 1,35 mmol), cloridrato de (3-(Pirazin-2-iloxi)fenil)metanamina (320 mg, 1,35 mmol), HOAt (27,5 mg, 0,20 mmol) e DIPEA (705 µl, 4,1 mmol) em CH₂Cl₂ (10 ml) é adicionado a 0°C EDCI (387 mg, 2,0 mmol) e agitada a 0°C durante 30 min e depois à temperatura ambiente durante a noite. Após a remoção do solvente sob vácuo, o produto é purificado por cromatografia em coluna (sílica, CH₂Cl₂/(NH₃ 7 M em metanol), 99/1-95/5).

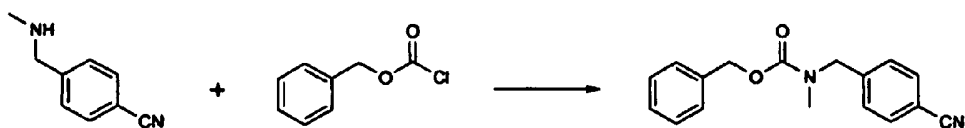
Rendimento: 412 mg, 55%

Exemplo Comparativo 193: Preparação de cloridrato de N-(4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)-benzil)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-N-metilacetamida

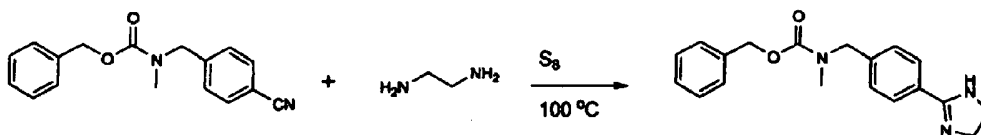


A uma solução de 4-(bromometil)benzonitrilo (51,3 g, 262 mmol) em EtOH (500 ml) é adicionada metilamina (350 ml de uma solução aquosa a 40%, 4,06 mol). Após 2 h o solvente é removido sob vácuo e é adicionado CH_2Cl_2 (500 ml) e uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 (400 ml). A fase orgânica separada é extraída com uma solução aquosa saturada de NaCl (250 ml) é passada sobre Na_2SO_4 e o solvente é removido por meio de filtração sob vácuo. O resíduo é retomado em HCl 1 M em Et_2O (300 ml) e agitado durante 30 min, filtrado e lavado com Et_2O . O resíduo é então dissolvido em H_2O (500 ml), com solução aquosa NaOH a 6 M passada a pH básico e extraída com CH_2Cl_2 (500 ml). A fase orgânica é seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e o solvente é removido sob vácuo.

Rendimento: 31,17 g, 81%



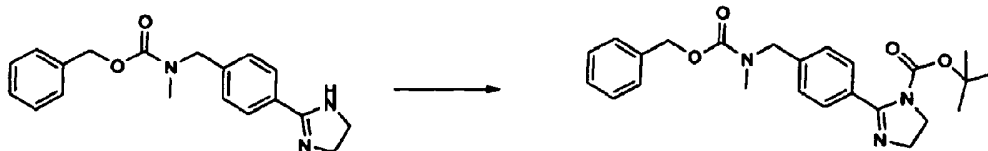
A uma solução da amina (31,17 g, 213 mmol) em CH_2Cl_2 (150 ml) é adicionado Et_3N (35,96 ml, 256 mmol). A uma temperatura de 0°C é introduzida de seguida, gota a gota, cloroformato de benzilo (36,37 ml, 256 mmol) em CH_2Cl_2 (50 ml). A mistura reaccional é agitada durante a noite à temperatura ambiente e lavada (150 ml) com solução aquosa de HCl 0,1 M (150 ml) e H_2O (150 ml), seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e o solvente removido sob vácuo.



A uma mistura reaccional do carbamato (62,1 g, max. 213 mmol) e etilenodiamina (192 ml, 2,87 mol) adiciona-se enxofre (3,41 g, 107 mmol) e agita-se durante 2 h a 100°C . Após arrefecimento até à temperatura ambiente, é adicionado H_2O (250 ml) e é extraída com acetato de etilo (2x250 ml). As fases orgânicas combinadas são extraídas com H_2O (250 ml),

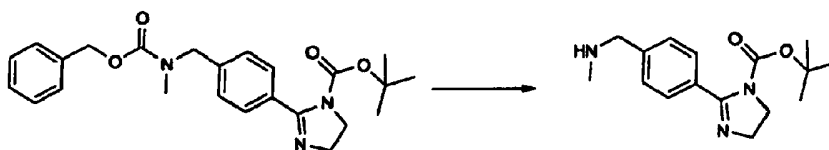
secas sobre Na_2SO_4 e o solvente é removido sob vácuo após filtração.

Rendimento: 67,6 g, 98%

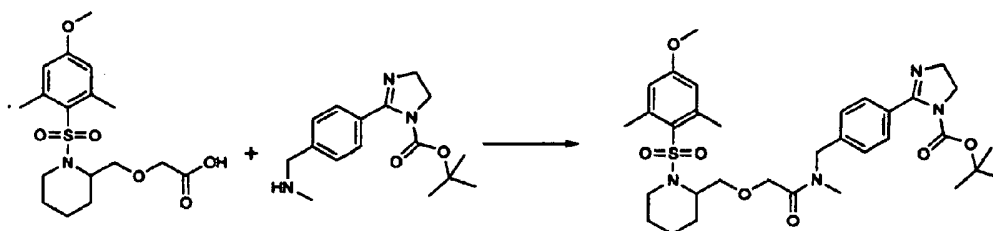


A uma solução de imidazolina (67,6 g, 209 mmol) e DMAP (28,1 g, 230 mmol) em CH_2Cl_2 (500 ml) é adicionada gota a gota uma solução de $(\text{Boc})_2\text{O}$ (50,2 g, 230 mmol) em CH_2Cl_2 (500 ml) e agitada à temperatura ambiente durante a noite. Subsequentemente é adicionado HCl 0,5 M (300 ml) e H_2O (300 ml). A fase orgânica separada é seca sobre Na_2SO_4 . Após filtração, o solvente é removido sob vácuo e o produto é purificado por cromatografia em coluna (sílica, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98:2).

Rendimento: 50,7 g, 57%

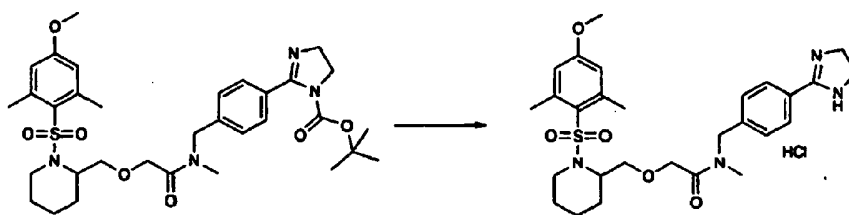


A imidazolina protegida por Boc (3,03 g, 7,15 mmol) é dissolvida em EtOH absoluto (60 ml) e hidrogenado sob atmosfera de azoto durante 10 minutos com Pd/C (10%, 381 mg, 0,36 mmol) e de hidrogénio. Após agitação à temperatura ambiente durante 2h, é filtrada através de terra de diatomáceas e lavada com EtOH. Após a remoção do solvente sob vácuo, o produto é então utilizado sem purificação adicional no passo seguinte.



Uma mistura reaccional do ácido carboxílico (683 mg, 1,84 mmol), amina (2,10 g, 1,93 mmol), DIPEA (608 μl , 3,68

mmol) e HOAt (38 mg, 0,28 mmol) em CH_2Cl_2 (100 ml) é arrefecida a 0°C . Em seguida, são adicionados EDCI (388 mg, 2,02 mmol) e agitada à temperatura ambiente durante a noite. Após adição de uma solução aquosa saturada de NaCl (25 ml), a fase aquosa separada é extraída com CH_2Cl_2 (25 ml). As fases orgânicas combinadas são secas sobre Na_2SO_4 e o solvente é removido sob vácuo após filtração. A purificação é realizada por cromatografia em coluna (sílica, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5). Rendimento: 750 mg, 63%.



A uma solução de derivados protegidos por Boc (750 mg, 1,16 mmol) em CH_2Cl_2 (10 ml) é adicionado TFA (4,3ml, 58 mmol) e agitada durante 4h à temperatura ambiente. O solvente é então removido sob vácuo, o resíduo é dissolvido em CH_2Cl_2 (20 ml) e lavado com uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 (25 ml). A fase orgânica separada é seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e o solvente removido sob vácuo. O produto é então purificado por cromatografia em coluna (sílica, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{Et}_3\text{N}$, 95:5:2). A amina livre é agitada durante 1h em HCl 1 M em Et_2O (10 ml) e o solvente é removido sob vácuo. O produto é obtido na forma de cloridrato com um rendimento de 641 mg, 95%.

Estudos farmacológicos

Estudo funcional no receptor 1 da bradiquinina (B1R)

A acção agonista ou antagonista de substâncias podem ser determinadas utilizando o seguinte ensaio sobre o receptor 1 da bradiquinina (B1R) da espécie humana e do rato. No âmbito deste ensaio, o influxo de Ca^{2+} é quantificado através do canal utilizando um corante sensível ao Ca^{2+} (tipo Fluo-4, Molecular Probes Europe BV, Leiden Holanda) em leitor de placas de imagem fluorescente (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, EUA).

Método:

São usadas células de ovário de hamster chinês (células CHO K1) que são estavelmente transfectadas com o gene humano B1R (células hB1R, Euroscreen s.a., Gosselies, Bélgica) ou com o gene B1R do rato (células rB1R, Axxam, Milão, Itália). Para estudos funcionais, estas células são colocadas em placas pretas de 96 cavidades com fundo transparente (BD Biosciences, Heidelberg, Alemanha) com uma densidade de 20.000-25.000 células/cavidade. Durante a noite, as células são incubadas a 37°C e atmosfera com 5% de CO₂ em meio de cultura (células hB1R: mistura de nutriente de Ham F12, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemanha; células rB1R: D-MEM/F12, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemanha) com 10% em volume de FBS (soro fetal de bovino, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemanha). No dia seguinte as células são carregadas durante 60 min a 37°C com 2,13 µM Fluo-4 (Molecular Probes Europe BV, Leiden, Holanda) em tampão de HBSS (solução salina tamponada de Hank, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemanha) com 2,5 M de probenecida (Sigma-Aldrich, Taufkirchen, Alemanha) e 10 mM de HEPES (Sigma-Aldrich, Taufkirchen, Alemanha). Subsequentemente, as placas são lavadas por duas vezes com tampão de HBSS e tratadas com tampão de HBSS contendo adicionalmente 0,1% de BSA (albumina de soro bovino, Sigma -Aldrich, Taufkirchen, Alemanha), 5,6 mM de glucose, e 0,05% de gelatina (Merck KGaA, Darmstadt, Alemanha). Após uma nova incubação de 20 minutos à temperatura ambiente, as placas são usadas para medição de Ca²⁺ no FLIPR. A fluorescência, dependente de Ca²⁺, é assim medido antes e depois da adição de substâncias (λ_{ex} =488 nm, λ_{em} =540 nm). A quantificação é feita por medição da intensidade de fluorescência máxima (FC. contagem de fluorescência) ao longo do tempo.

Ensaio FLIPR:

O protocolo FLIPR consiste em duas adições de substância. Em primeiro lugar as substâncias de ensaio (10 µM) são pipetados para as células e os influxos de Ca²⁺ são controlados e comparados (hB1R: Lys-des-Arg⁹-bradiquinina 0,5 nM, rB1R: Des-Arg⁹-bradiquinina 100 nM). Temos assim, a indicação em % de activação, relativamente ao sinal de Ca²⁺,

após a adição de Lys-des-Arg⁹-bradiquinina (0,5 nM), ou Des-Asp⁹-bradiquinina (100 nM).

Após 10 minutos de incubação, são aplicados 0,5 nM Lys-des-Arg⁹-bradiquinina (hB1R) ou 100 nM de Des-Arg⁹-bradiquinina (rB1R) e igualmente determinados os influxos de Ca²⁺.

Os antagonistas conduzem a uma supressão do influxo de Ca²⁺. As % de inibição são calculadas em relação com a inibição máxima alcançável. Os compostos exibem uma boa actividade sobre os receptores do ser humano e do rato.

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

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

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

Exemplo	Antagonismo B1R humano (10µM) % Inibição	Antagonismo B1R rato (10µM) % Inibição	Exemplo	Antagonismo B1R humano (10µM) % Inibição	Antagonismo B1R rato (10µM) % Inibição
234	51,98	103,02	284	102,93	93,55
235	102,3	83,46	285	103,77	90,97
236	95,88	99,58	286	103,72	97,93
237	99,72	99,45	287	101,02	89,25
238	99,93	99,35	288	101,83	93,34
239*	94,7	99,7	289	102,52	95,5
240	78,48	97,3	290	104,09	92,91
241*	103,76	99,26	291	104,28	92,99
242	102,04	87,99	292	105,83	98,22
243*	24,78	80,83	293*	90,51	-8,98
244*	70,16	97,28	294*	105,91	100
245	69,88	80,6	295	98,67	103,18
246	58,38	72,1	296	105,85	99,28
247	70,78	98,75	297	105,76	102,53
248*	95,8	89,88	298	105,09	103,58
249*	59,22	92,38	299*	108,32	102,79
250*	98,85	90,55	300*	105,73	103,1
251*	45,81	98,51	301*	108,36	100,99
252*	101,72	97,84	302*	100,69	102,41
253	59,31	101,11	303*	108,27	100,4
254	105,08	97,8	304*	71,12	101,62
255*	104,91	100,81	305	76,41	95,47
256*	50,23	91,02	306	103,75	99,16
257*	34,31	98,94	307	105,47	98,38
258*	75,25	99,75	308	104,85	100,85
259*	66,06	99,3	309	52,02	101,11
260*	101,8	60,82	310	106,11	102,07
261*	78,92	98,87	311	84,88	103,15
262*	81,81	98,85	312	98,52	98,68
263*	100,01	97,85	313*	103,46	102,58
264*	103,07	31,71	314*	105,18	103,91
265*	99,95	51,3	315*	105,13	100,59
266	102,48	2,12	316	82,66	98,17
267	103,79	95,16	317	92,19	100,22
268	103,88	101,64	318	101,58	101,55
269	103,6	99	319	104,47	100,08
270*	103,77	83,42	320	105,66	101,93
271	59,08	85,9	321	41,19	100,13
272	97,14	84,61	322*	101,81	98,72
273	98,05	84,87	323*	104,72	88,08
274	103,75	98,08	324*	83,97	98,44
275	101,73	93,08	325	101,91	100,88
276	98,92	94,16	326	103,59	101,04
277	85,55	81,59	327*	104,27	100,52
278	103,71	95,84	328	103,86	101,85
279	103,74	95,39	329	104,89	98,16
280	103,9	92,04	330	104,39	100,44
281	103,69	92,37	331	105,94	100,52
282	102,79	85,95	332	105,29	100,79
283	103,48	92,9	333	107,07	100,78

Exemplo	Antagonismo B1R humano (10 μ M) % Inibição	Antagonismo B1R rato (10 μ M) % Inibição	Exemplo	Antagonismo B1R humano (10 μ M) % Inibição	Antagonismo B1R rato (10 μ M) % Inibição
334*	108,56	100,58	384	104,56	98,56
335	108,11	99,82	385	101,05	99,45
336	103,22	104,6	386	100,74	97,86
337*	103,85	104,4	387	90,98	100,56
338	92,57	92,22	388	22,88	100,68
339	77,54	41,63	389	100,51	100,49
340	104,92	100,73	390	102,87	99,78
341	104,72	102,33	391*	97,78	101,54
342*	104,5	100,29	392*	100,93	99,09
343*	79,97	100,23	393	103,77	101,49
344*	48,77	88,4	394*	31,48	99,08
345*	22,26	95,94	395*	12,63	100,41
346	95,54	100,91	396*	24,69	80,61
347	58,56	102,91	397	97,25	101,46
348	87,09	102,84	398	59,84	98
349	100,78	102,8	399	93,05	102,16
350	103,91	103,72	400	62,01	102,17
351	44,01	103,99	401*	90,84	95,62
352	103,57	103,63	402	47,09	101,26
353	102,72	102,17	403	100,68	100,41
354	62,48	102,22	404	55,06	98,56
355	83,39	101,52	405	98,59	100,41
356	43,04	103,33	406	102,96	100,21
357	79,38	104,35	407	102,44	99,02
358	101,48	102,53	408	102,22	99,78
359	98,56	102,84	409*	28,09	81,39
360	98,66	103,03	410	102,43	102,85
361*	93,42	100,74	411*	101,07	100,19
362	103,34	101,91	412*	101,44	102,89
363	90,7	101,09	413*	99,93	102,79
364*	104,69	101,44	414*	100,97	100,12
365*	55,61	99,85	415*	99,23	97,52
366*	14,76	99,03	416*	50,22	100,98
367*	20,1	102,67	417*	98,16	103,38
368*	62,08	100,94	418*	101,28	103,53
369	82,34	100,93	419*	99,98	101,17
370*	18,72	98,83	420*	100,33	92,05
371*	0,39	100,72	421*	97,3	93,38
372*	-2,76	83,81	422*	48,04	98,61
373	104,41	98,85	423*	59,71	80,13
374	80,78	101,66	424*	35,11	97,61
375	98,74	99,85	425*	-0,97	98,84
376	87,07	99,02	426*	-4,95	94,38
377*	87,21	99,58	427*	101,54	98,83
378	63,42	98,75	428*	23,84	101,75
379*	67,92	101,75	429*	14,33	99,48
380*	91,51	100,9	430*	38,56	100,57
381	77,88	100,15	431*	28,42	96,18
382	103,44	101,03	432*	94,03	100,3
383	40,17	101,54	433*	103,47	99,97

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

Exemplo	Antagonismo B1R humano (10 μ M) % Inibição	Antagonismo B1R rato (10 μ M) % Inibição	Exemplo	Antagonismo B1R humano (10 μ M) % Inibição	Antagonismo B1R rato (10 μ M) % Inibição
534	104,14	107,17	559	99,91	100,17
535*	48,38	107,33	560	101,72	99,35
536*	63,12	107,33	561*	102,13	101,17
537*	12,53	98,72	562	102,48	100,03
538*	-11,78	105,77	563	101,88	100,42
539*	38,81	107,39	564	104,58	102,33
540*	7,17	100,18	565	104,82	102,52
541*	103,13	107,61	566	103,44	102,51
542*	49,24	107,2	567	104,25	102,19
543*	21,14	104,54	568	38,49	81,34
544*	11,72	106,99	569	90,04	92,89
545*	38,81	106,41	570	97,65	98,06
546*	7,44	104,05	571	103,97	100,34
547*	77,44	99,97	572	-	98,98
548	24,88	95,44	573	-	101,21
549*	75,84	99,05	574*	89,99	-
550	67,78	101,12	575*	23,44	98,83
551	52,7	101,87	576*	1,85	107,17
552	48,78	101,41	577*	17,34	107,05
553	54,09	100,52	578*	8,98	87,13
554	25,2	101,97	579*	39,4	107,07
555*	62,48	102,09	580*	39,09	88,5
556*	12,13	85,58	581*	27,54	76,31
557*	29,73	87,58			
558	-3,53	102,89			

(* = Exemplo comparativo)

Inibição do receptor 1 de bradiquinina (B1R), mediada pela produção de IL-6 em fibroblastos, através de substâncias no âmbito da presente invenção como antagonistas do B1R

As citocinas pró-inflamatórias TNF α (ou IL-1) conduzem a uma activação em diferentes tipos de células, tais como por exemplo fibroblastos, que entre outras coisas provoca um aumento da expressão das B1R. A subsequente estimulação destas células com um agonista B1R resulta na formação de outras citocinas pró-inflamatórias, tais como por exemplo a IL-6. Desta forma, a cronicidade da inflamação é promovida. Um tratamento com antagonistas de B1R deve conduzir à inibição da formação de B1R agonista induzida IL -6. A título de exemplo, um dos antagonistas B1R identificados no ensaio FLIPR é estudado ulteriormente.

Métodos:

A linha de células de fibroblastos humanos IMR-90 (ATCC CCL-186) é adicionado a um meio de cultura (mistura de nutriente de Ham F12, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemanha com 10% de FBS, soro fetal de bovino, Gibco, Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemanha; 0,1 mM Non-Essential

Amino Acids, Gibco, 11140-035, 1 mM de piruvato de sódio, Euro Clone, ECM0542D, 1,5g/l de bicarbonato de sódio, Euro Clone, ECM0980D) passada em áreas de 80 cm² (Nunc, 178905) (razão: 1:2 a 1:6, com renovação do meio a cada 3-4 dias) e semeadas para a experiência com 1×10^5 células por cavidade em placas de 96 cavidades (Greiner bio-one; No.655180). Durante a noite, as células são incubadas a 37°C e 5% de CO₂.

Para a activação com TNF α (recombinante, humana, expresso em E.coli, Sigma-Aldrich T6674, 10 ng/ml) isoladamente ou TNF α combinado com os agonistas B1R humanos Lys-des-Arg⁹-bradiquinina (Lis-des-Arg⁹-BK) são mantidos os IMR-90 fibroblastos em incubação em meio de cultura durante a noite a 37°C e 5% de CO₂. As concentrações finais Lys-des-Arg⁹-BK são 1000 nM e 10 nM. Alguns ensaios de estimulação de IMR-90 continham adicionalmente B1R antagonistas Exemplo 8, numa concentração final de 10 μ M. 24 horas após a activação são removidos 150 μ l de cada meio de cultura, de todas os diferentes ensaios de estimulação, transferidos para uma nova placa e congelados. Após descongelação dos sobrenadantes, faz-se a determinação do nível de IL-6 por meio do equipamento IL-6 ELISA comercialmente disponível.

Ensaio Elisa (implementação, modificado de acordo com o fabricante):

Elisa Kit: Empresa: BIOSOURCE; CytoSets™ , Art.Nr: CHC 1264
Material: microplacas com 96 cavidades: NUNC Brand Systems,
Art.Nr: 442404^a

Implementação:

Revestimento: aplicação de uma solução de anticorpo primário:
50 μ L/ cavidade

Incubação: placa coberta durante a noite à temperatura ambiente, em seguida bater a chapa para retirar-la

Bloqueio: aplicação de solução tampão de bloqueio: 300 μ L/ cavidade; deixar em incubação a placa durante 2 horas/ RT

Lavar: 3 vezes com 300 μ L de solução de lavagem/ cavidade
Padrão; amostras; anticorpo secundário: aplicação padrão, amostras cada 50 μ L/ cavidade.

adição imediata da solução de anticorpo secundário: aplicação de 25 μ L/ cavidade

Incubação: a placa coberta durante 2 h à temperatura ambiente com agitação

Lavagem: 3 vezes com 300 µL de solução de lavagem/ cavidade

Estreptavidina: aplicação de solução de estreptavidina: 100µL/ cavidade

Incubação: deixar a placa coberta durante 30 min à temperatura ambiente

Lavagem: 3 vezes com 300 µL de solução de lavagem/ cavidade

Substrato: aplicação da solução do substrato: 100 µL/ cavidade

Incubação: deixar a placa 20 min à temperatura ambiente no escuro com agitação (dependendo da reacção de cor)

Interrupção: com adição de 1,8 N H₂SO₄: 50 µL/ cavidade

Medição (em 30 minutos):

Leitor ELISA: Fa Mikrotek; MPP 4008

Software de avaliação: Fa Mikrotek; MikroWin 3.0

Filtro de medição: 450 nm

Filtro de referência: 620 nm

Os métodos acima descritos são tratados com o composto do Exemplo Nr 8. Os resultados são mostrados na tabela seguinte:

	Produção de IL-6 (pg/ml), por meio de fibroblastos IMR-90		
	TNFα isolado	TNFα + Lys-Des-Arg ⁹ -BK (1000 nM)	TNFα + Lys-Des-Arg ⁹ -BK (10 nM)
sem antagonista	149 pg/ml	2155 pg/ml	2462 pg/ml
Exemplo 8	136 pg/ml	483 pg/ml	119 pg/ml

Os fibroblastos IMR-90 quando estimulados com TNFα ou Lys-des-Arg⁹-BK em separado e sozinhos produzem apenas pequenas quantidades de IL-6 (149 pg/ml e 34 pg/ml). A estimulação com TNFα em combinação com Lys-des-Arg⁹-BK resulta em um aumento de cerca 10 a 20 vezes mais na síntese de IL-6. Esta activação da formação de IL-6 vem inibido, dependendo da dose, pelo antagonista do B1R do Exemplo Nr.8. O efeito de doses relativamente baixas de agonista Lys-Des-Arg⁹-BK (10 nM) é quase completamente removido enquanto que, uma dosagem relativamente alta de Lys-des-Arg⁹-BK (1000 nM), ainda vem parcialmente inibida. A actividade inibidora do Exemplo Nr 8 é específica do B1R, uma vez que o efeito activador de TNFα sozinho não é prejudicado.

Teste da formalina com ratinhos:

O teste da formalina (Dubuissou, D. e Dennis, S.G., 1977, Pain, 4, 161-174) apresenta um modelo para a dor aguda e a dor crónica. Por meio de uma única injeção de formalina na zona dorsal da pata posterior induz-se uma resposta nociceptiva bifásica em animais que se deslocavam livremente, que é detectada pela observação de três padrões de comportamento claramente distinguíveis uns dos outros. A reacção é bifásica: Fase 1 = resposta imediata (duração de até 10 minutos, sacudindo as patas, lambendo), Fase 2 = reacção de fase tardia (após um período de inactividade, opcionalmente com tremores da pata, lambendo-a, duração de até 60 min). A primeira fase reflecte estimulação directa dos nociceptores periféricos com elevado *input* nociceptivo espinal (fase de dor aguda), a segunda fase reflecte hipersensibilidade espinal e periférica (fase de dor crónica). Nos estudos aqui apresentados, é avaliado o componente de dor crónica (fase 2).

Teste da formalina com ratinhos:

A formalina é administrada por via subcutânea num volume de 20 µl e uma concentração de 1% no lado dorsal da pata traseira direita de cada animal. As mudanças comportamentais específicas, tais como levantar, sacudir ou lambedura da pata (escore 3, Dubuissou & Dennis, 1977), são observados e registados no período de observação de 21-24 minutos após a injeção de formalina. O comportamento dos animais após a administração de substância (n = 10 por dose de substância) é então comparado com um grupo de controlo, ao qual é administrado apenas veículo (n = 10).

Com base na quantificação do comportamento de dor, o efeito da substância no teste com formalina é calculado como variação percentual em relação ao grupo de controlo. Os cálculos da ED₅₀ (ED₅₀= dose efectiva média) são feitos por análise de regressão utilizando o método de Litchfield e Wilcoxon (Litchfield, J.T., Wilcoxon, J.J., 1949, J. Pharmacol Exp. Ther. 96, 99-113). É escolhido o momento de aplicação antes da injeção de formalina (intravenosa 5 min),

dependendo do modo de administração dos compostos no âmbito da presente invenção.

Os valores de ED₅₀ de alguns exemplos são indicados na tabela seguinte:

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

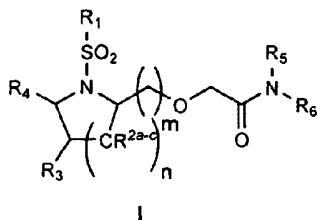
Solução parentérica de um derivado de sulfonamida substituída no âmbito da invenção

38 g de um dos derivados de sulfonamida substituída no âmbito da invenção, neste caso do Exemplo 1, é dissolvido à temperatura ambiente em 1 litro de água para propósitos de injeção, seguido, em condições isotónicas, pela adição de glucose anidra para finalidade de injeção.

Lisboa, 2013-10-30

REIVINDICAÇÕES

1. Derivados de sulfonamidas substituídos da fórmula geral I



em que

n representa 0, 1, 2 ou 3;

m representa 1 ou 2;

R¹ representa um arilo ou heteroarilo, substituído ou não substituído de forma única ou múltipla;

R^{2a-c}, R³ e R⁴ representam H ou, com um radical adjacente R^{2a-c}, R³ ou R⁴ representam um anel de cinco ou seis membros que pode ser saturado ou insaturado, substituído de forma única ou múltipla e que pode conter heteroátomos do grupo N e O;

R⁵ e R⁶ em conjunto formam um anel de 4 a 8 membros que pode ser saturado ou insaturado, mas sem ser aromático, que é substituído ou condensado com um radical básico e que pode ser substituído com um outro radical ou radicais básicos do grupo C₁₋₆ alquilo, C₁₋₃-alquilo, C₃₋₈-cicloalquilo, ou fenilo opcionalmente substituído;

ou R⁵ e R⁶ em conjunto formam um anel de 4-8 membros, que contém um outro heteroátomo do grupo N ou S e que pode ser substituído com um radical básico ou não básico;

em que

um arilo ou um radical heteroarilo substituído pode ser substituído com F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-C₁₋₆-alquilo, NH-C₁₋₆-alquilo-OH, N(C₁₋₆-alquilo)₂, N(C₁₋₆-alquilo-OH)₂, NO₂, SH,

S-C₁₋₆-alquilo, OH, O-C₁₋₆-alquilo, O-C₁₋₆-alquilo-OH, C(=O)C₁₋₆-alquilo, CO₂H, CH₂SO₂-fenilo, CO₂-C₁₋₆-alquilo, OCF₃,

CF₃, , , C₁₋₆-alquilo, fenoxi, fenilo, piridilo, tienilo ou furilo,

um radical cicloalquilo, ou um radical alquilo substituído pode ser substituído com F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-C₁₋₆-alquilo, NH-C₁₋₆-alquilo-OH, C₁₋₆-alquilo, N(C₁₋₆-alquilo)₂, N(C₁₋₆-alquilo-OH)₂, NO₂, SH, S-C₁₋₆-alquilo, S-benzilo, O-C₁₋₆-alquilo, OH, O-C₁₋₆-alquilo-OH, =O, O-benzilo, C(=O)C₁₋₆-alquilo, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-alquilo ou benzilo.

um radical básico representado por piperidina, pirrolidina, azepano, azetidina, azocano, piridina, imidazolidina, 1,2,4-triazol, diazepano, pirimidina, imidazolina, piperazina, N(C₁₋₆-alquilo)₂, NHC₁₋₆-alquilo, um arilo substituído com N(C₁₋₆-alquilo)₂; em que estes radicais podem ser todos ligados através de um grupo C₁₋₃-alquilo, com a estrutura de fórmula geral I, a cadeia C₁₋₃-alquilo pode ser opcionalmente substituída com =O, e os outros grupos radicais pelo seu lado podem ser substituídos com C₁₋₆-alquilo; C₁₋₆-alquilo-N(C₁₋₆-alquilo)₂ ou C₁₋₆-alquilo-NH(C₁₋₆-alquilo);

e um radical não-básico representado por arilo, heteroarilo, C₃₋₈-cicloalquilo, respectivamente substituído ou não substituído de forma única ou múltipla com F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, S-C₁₋₆-alquilo, OH, O-C₁₋₆-alquilo, O-C₁₋₆-alquilo-OH, C(=O)C₁₋₆-alquilo, CO₂H, CH₂SO₂-fenilo, CO₂-C₁₋₆-alquilo, OCF₃,

CF₃, , , C₁₋₆-alquilo, o qual pode estar ligado através de uma cadeia C₁₋₃-alquilo com a estrutura da fórmula geral I em que a cadeia alquilo pode ser substituído com =O, C₁₋₆-alquilo, opcionalmente substituído com metoxi ou C₁₋₃-alquiloxi,

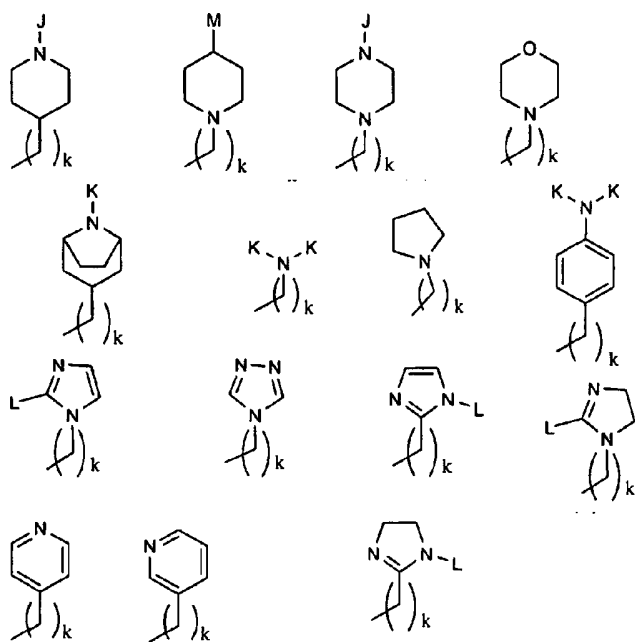
na forma do racemato, dos enantiómeros, diastereómeros, misturas de enantiómeros ou diastereómeros ou de um enantiómero ou diastereómero individual, das bases e/ou sais de ácidos fisiologicamente aceitáveis e compatíveis.

2. Derivados de sulfonamida substituída de acordo com a reivindicação 1, em que R^1 representa fenilo, não substituído ou substituído de forma única ou múltipla por C_{1-3} -alquiloxi, C_{1-6} -alquilo, Cl, F, I, CF_3 , OCF_3 , OH, SH, arilo, ou heteroarilo, não substituído ou substituído de forma única ou múltipla.

3. Derivados de sulfonamida substituídos de acordo com a reivindicação 2, em que R^1 representa fenilo substituído com metilo, metoxi, Cl e/ou F.

4. Derivados de sulfonamida substituídos de acordo com a reivindicação 1, em que R^{2a-c} , R^3 e R^4 representam H.

5. Derivados de sulfonamida substituídos de acordo com a reivindicação 1, em que R^5 e R^6 formam em conjunto um anel de 4 a 8 membros, saturado ou insaturado, mas não aromático, e que pode ser substituído com um radical básico seleccionado de entre o grupo



em que

k representa 0, 1 ou 2;

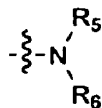
L representa H ou C_{1-6} -alquilo;

K representa C_{1-6} -alquilo;

M representa C_{1-6} -alquilo ou $N(CH_3)_2$;

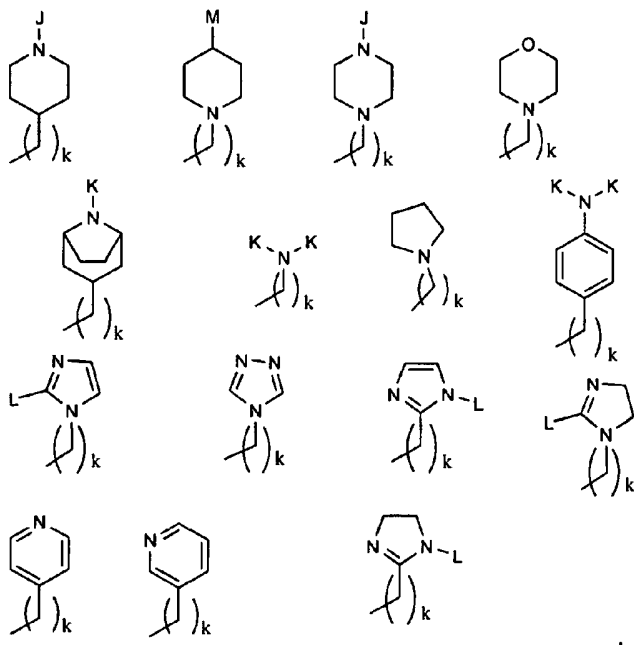
J representa 2-, 3- ou 4-piridilo, fenilo, piperidilo ou C_{1-6} -alquilo.

6. Derivados de sulfonamida substituídos de acordo com a reivindicação 5, em que o grupo



representa piperidina, pirrolidina ou azepano, substituídos com piperidina, pirrolidina, azepano, piperazina ou diazepano, opcionalmente ligados através de grupos C₁₋₃-alquilo, não substituído ou substituído de forma única ou múltipla por metilo ou etilo, com a condição de que a ligação se realiza entre dois átomos de carbono ou um átomo de carbono e um átomo de azoto, mas não entre dois átomos de N.

7. Derivados de sulfonamida substituídos de acordo com a reivindicação 1, em que R⁵ e R⁶ em conjunto formam um anel de 4-8 membros contendo pelo menos um heteroátomo adicional a partir do grupo N e O, e que pode ser substituído com um radical básico seleccionado de entre o grupo



em que

k representa 0, 1 ou 2;

L representa H ou C₁₋₆-alquilo,

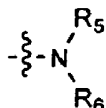
K representa C₁₋₆-alquilo,

M representa C₁₋₆-alquilo ou N(CH₃)₂,

J representa 2-, 3- ou 4-piridilo, fenilo, piperidilo ou C₁₋₆-alquilo;

ou um radical não básico seleccionado de entre o grupo de arilo, heteroarilo, C₃₋₈-cicloalquilo, respectivamente não substituído ou substituído de forma única ou múltipla com F, Cl, Br, I, CF₃, OCH₃, C₁₋₆-alquilo; que pode ser ligado através de uma cadeia C₁₋₃-alquilo com a estrutura de fórmula geral I, em que a cadeia alquilo pode ser substituída com =O, C₁₋₆-alquilo ou C₁₋₃-alquiloxi.

8. Derivados de sulfonamida substituídos de acordo com a reivindicação 7, em que o grupo



representa piperazina ou diazepano, substituídos com

- fenilo ligado opcionalmente através de grupo C₁₋₃-alquilo, não substituído ou substituído de forma única ou múltipla com



metilo, metoxi, F, Cl, Br, CF₃ ou CN, (CH₂)₂OCH₃;

- ciclopentilo ou ciclo-hexilo opcionalmente ligados através de grupos C₁₋₃-alquilo;

- pirrolidina, piperazina, piperidina, não substituída ou substituída de forma única ou múltipla com metilo ou etilo, em cada caso, ligada através de um grupo C₁₋₃-alquilo; ou

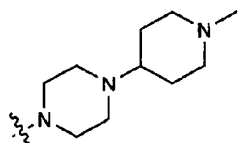
- pirrolidina, piperazina, piperidina, não substituídas ou substituídas de forma única ou múltipla com metilo ou etilo, com a condição de que a ligação se realiza entre dois átomos de carbono ou um átomo de carbono e um de azoto, mas não entre dois átomos de azoto; ou

- (CH₂)_aN(CH₃)₂ com a = 2, 3;

9. Derivados de sulfonamida substituída de acordo com a reivindicação 6, em que o grupo



representa



10. Derivados de sulfonamida substituídos de acordo com a reivindicação 1 a partir do grupo

- 5 1-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-[2-(2,4,6-trimetil-fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-3-ilmetoxi]etanona
- 6 1-(4-benzil-[1,4]diazepan-1-il)-2-[1-(naftil-1-sulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]etanona
- 8 2-[1-(4-metoxi-2,6-dimetil-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-1-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]etanona
- 9 1-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-((2-(2,4-diclorofenil-sulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-3-il)-metoxi)etanona
- 17 2-((2-(2,4-diclorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-(pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il)etanona
- 19 2-((1-(mesitilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il)etanona
- 20 2-((1-(3,4-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)-piperidin-1-il)etanona
- 22 1-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-[1-(3-trifluoro-metil-fenilsulfonil)-piperidin-2-il-metoxi]-etanona
- 23 2-((1-(naftaleno-1-ilsulfonil)piperidin-2-il)-metoxi)-1-(4-(pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il)-etanona

- 25 1-[4-(3-dimetilamino-propil)-piperazin-1-il]-2-[2-(2,4,6-trimetil-fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-3-ilmetoxi]etanona
- 26 2-[1-(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-1-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-etanona
- 27 1-(2-piperidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-2-[1-(2,4,6-trimetil-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-etanona
- 28 2-[1-(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-1-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]etanona
- 31 1-(4-benzil-[1,4]diazepan-1-il)-2-[-(2,4,6-trimetil-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]etanona
- 32 2-[1-(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-1-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]etanona
- 36 2-((1-(3,4-dicloro-fenilsulfonil)pirrolidin-2-il)-metoxi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)-piperidin-1-il)etanona
- 38 2-((2-(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-(pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il)etanona
- 39 1-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperazin-1-il)-2-[1-(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]etanona
- 42 2-((1-(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-piperidin-2-il)-metoxi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)-etil)-piperazin-1-il)etanona
- 44 1-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperazin-1-il)-2-[1-(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-etanona
- 46 2-[1-(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-1-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]etanona

- 51 2-[2-(2,4-dicloro-fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-3-ilmetoxi]-1-(2-piperidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)etanona
- 52 2-((1-(4-metoxifenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)-piperidin-1-il)etanona
- 53 2-[1-(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-1-[4-(3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]etanona
- 54 1-(4-ciclo-hexilmetil-piperazin-1-il)-2-[1-(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-pirrolidin-2-ilmetoxi]etanona
- 56 2-[1-(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-1-(4-fenil-piperazin-1-il)etanona
- 58 1-[4-(3-dimetilamino-propil)-piperazin-1-il]-2-[1-(3-trifluoro-metil-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-etanona
- 59 2-[1-(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]etanona
- 62 2-[1-(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-1-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]etanona
- 63 1-[2-(4-dimetilamino-fenil)-azepan-1-il]-2-[1-(naftil-1-sulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]etanona
- 64 2-[1-(naftil-1-sulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-1-(2-piperidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)etanona
- 65 2-((2-(2,4-dicloro-fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-morfolinopiperidin-1-il)etanona
- 66 1-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-2-[1-(naftil-1-sulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]etanona

- 67 1-(4-benzil-[1,4]diazepan-1-il)-2-[2-(2,4,6-trimetil-fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-3-ilmetoxi]etanona
- 68 1-(4-ciclo-hexilmetil-piperazin-1-il)-2-[1-(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]etanona
- 69 2-((2-(4-metoxifenilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)-piperidin-1-il)etanona
- 72 2-((1-(3,4-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)-etil)-piperazin-1-il)etanona
- 77 1-[4-(3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-[1-(2,4,6-trimetil-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]etanona
- 79 1-(4-benzil-[1,4]diazepan-1-il)-2-[2-(2,4-dicloro-fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-3-ilmetoxi]etanona
- 82 2-[2-(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-3-ilmetoxi]-1-(2-piperidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)etanona
- 84 2-[1-(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-1-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]etanona
- 85 2-[1-(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-1-[4-(3-dimetilamino-propil)-piperazin-1-il]etanona
- 86 2-[1-(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-piperidin-2-ilmetoxi]-1-[4-(2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]etanona
- 88 2-[1-(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-1-[4-(3-dimetilamino-propil)-piperazin-1-il]etanona
- 89 2-[1-(3,4-dicloro-fenilsulfonil)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-1-(4-fenil-piperazin-1-il)etanona
- 90 2-(2-(1-(4-metoxifenilsulfonil)-piperidin-2-il)etoxi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)-piperidin-1-il)etanona

- 91 2-(2-(1-(4-metoxifenilsulfonil)-piperidin-2-il)etoxi)-1-(4-fenetilpiperazin-1-il)etanona
- 92 cloridrato de 3-((4-(2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-acetil)-piperazin-1-il)-metil)benzonitrilo
- 93 cloridrato de 3-((4-(2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-acetil)-piperazin-1-il)metil)benzonitrilo
- 94 cloridrato de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-piperidin-1-il)etanona
- 95 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-piperidin-1-il)etanona
- 96 cloridrato de 1-(3,4-di-hidro-2,6-naftiridin-2(1H)-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 97 dicloridrato de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 98 1-(4-(di-hidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2(6H,7H,8H,9H,9aH)-il)piperidin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetil-fenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 99 dicloridrato de 1-(4-(di-hidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2(6H,7H,8H,9H,9aH)-il)piperidin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 100 1-(4-(3,4-di-hidro-2,6-naftiridin-2(1H)-il)-piperidin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona

- 101 carboxilato de terc-butil-4-(2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetil-fenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-acetil)-piperazina
- 102 cloridrato de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(piperazin-1-il)-etanona
- 103 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(3-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il)etanona
- 104 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 105 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metilciclo-hexil)-piperazin-1-il)-etanona
- 106 dicloridrato de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-((1-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)etanona
- 107 2-((1-(mesitilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 108 2-((1-(2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 109 2-((1-(2-cloro-6-metilfenilsulfonil)-piperidin-2-il)-metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)-etanona
- 110 1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)-2-((1-(naftalen-1-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-etanona
- 111 1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)-2-((1-(naftalen-2-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-etanona

- 112 cloridrato de 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)-piperidin-1-il)etanona
- 113 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 114 dicloridrato de 2-((1-(4-cloro-2,5-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 115 2-((1-(4-cloro-3-trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 117 1-(4-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 118 1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)-2-((1-2,4,6-triclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-etanona
- 119 1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triisopropilfenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 120 2-((1-(2,4-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 121 2-((1-(3-bromofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 122 2-((1-(3-bromofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(piridin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 123 2-((1-(4-bromofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 124 2-((1-(3-bromofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-

- 1-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-piperidin-1-il)etanona
- 125 2-((1-(4-bromofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-
1-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-piperidin-1-il)etanona
- 126 2-((1-(4-bromofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-
1-(4-(piridin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 127 (S)-2-((2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-
tetra-hidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-(1-metil-
piperidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 128 2-((1-(5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilsulfonil)-
piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-
piperazin-1-il)etanona
- 129 2-((1-(6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-ilsulfonil)-
piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-
piperazin-1-il)etanona
- 130 1-(4-fluoro-1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-((1-(4-metoxi-
2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 131 1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)-2-((1-(3-
(o-toliloxi)fenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 133 (S)-2-((2-(2,4-Diclorofenilsulfonil)-1,2,3,4-hidro-
isoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-
piperazin-1-il)etanona
- 134 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-
2-il)metoxi)-1-(4-(4-(trifluorometil)ciclo-hexil)-
piperazin-1-il)etanona
- 135 (S)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)azetidin-2-
il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-
il)etanona
- 136 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-
il)metoxi)-1-(4-(2-morfolin-2-(piridin-3-il)etilamina)-
piperidin-1-il)etanona

- 137 2-((1-(benzo[b]tiofen-3-ilsulfonil)piperidin-2-il)-metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)-etanona
- 138 2-((1-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 139 dicloridrato de 2-((1-(2-clorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 140 dicloridrato de (R)-2-((1-(4-metoxi-2,3,6-trimetilfenilsulfonil)-pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 141 dicloridrato de 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 142 (S)-2-((2-(4-metoxifenilsulfonil)-1,2,3,4-hidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 144 1-(4-(5,6-di-hidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)-piperidin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 145 1-(4-(5,6-di-hidro-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)piperidin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 146 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-piperidin-1-il)etanona
- 147 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(piridin-4-il)-piperazin-1-il)etanona

- 148 2-((1-(4-bromo-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)-metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)-etanona
- 149 2-((1-(4-bromo-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)-metoxi)-1-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-piperidin-1-il)-etanona
- 150 2-((1-(4-bromo-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(piridin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 151 dicloridrato de 2-((1-(5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofen-2-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 152 dicloridrato de (R)-2-((1-(2-cloro-6-metilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 153 2-((1-(2,5-bis(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 154 2-((1-(7-clorobenzo[c][1,2,5]oxadiazol-4-ilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 155 dicloridrato de 2-((1-(4-metilnaftaleno-1-ilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 156 dicloridrato de 1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)-2-((1-(2,4,5-triclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 157 dicloridrato de 2-((1-(2-metil-naftalen-1-ilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona

- 158 dicloridrato de 2-((1-(5-(dimetilamino)naftalen-1-il-sulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 159 dicloridrato de 1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)-2-((1-(o-tolilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-etanona
- 160 dicloridrato de 2-((1-(4-bromo-2,6-diclorofenil-sulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 161 cloridrato de (S)-2-((1-(2-cloro-6-metilfenilsulfonil)-pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-piperidin-1-il)etanona
- 162 dicloridrato de (S)-2-((1-(2-cloro-6-metilfenil-sulfonil)-pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 163 dicloridrato de (S)-2-((1-(2-cloro-6-metilfenil-sulfonil)-pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-((1-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)etanona
- 164 2-(2-(1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)etoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)-etanona
- 165 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(piridin-3-iloxi)-piperidin-1-il)etanona
- 166 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(quinoxalin-6-ilmetil)-piperazin-1-il)-etanona
- 167 (S)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 168 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-

- 2-il)metoxi)-1-(4-(4-(pirrolidin-1-il)-quinazolin-7-il)-piperazin-1-il)etanona
- 169 dicloridrato de 2-((1-(4-fluoro-2,6-dimetilfenil-sulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 170 dicloridrato de 2-((1-(2,5-diclorotiofen-3-ilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 171 2-((1-(benzo[b]tiofen-2-ilsulfonil)piperidin-2-il)-metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)-etanona
- 172 2-((1-(2,5-dimetiltiofeno-3-ilsulfonil)piperidin-2-il)-metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)-etanona
- 173 dicloridrato de 2-((1-(2,3-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 174 dicloridrato de 2-((1-(4-metoxinaftalen-1-ilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 175 dicloridrato de 1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)-2-((1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperidin-2-il)-metoxi)etanona
- 176 dicloridrato de 2-((1-(isoquinolin-5-ilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 177 dicloridrato de (R)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona

- 178 dicloridrato de 1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)-2-((2-(naftalen-2-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-3-il)metoxi)etanona
- 179 dicloridrato de 1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)-2-((1-(5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-ilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 181 (S)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-((1-metilpiperidin-4-il)metil)-piperazin-1-il)etanona
- 182 (S)-2-((2-(4-metoxifenilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-piperidin-1-il)etanona
- 183 (S)-2-((2-(2,4-diclorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-piperidin-1-il)etanona
- 184 (S)-2-((2-(2,4-diclorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-((1-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)etanona
- 185 (S)-2-((2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-((1-metil-piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)etanona
- 186 cloridrato de (S)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(piridin-4-iloxi)-piperidin-1-il)etanona
- 187 (S)-2-((2-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-piperidin-1-il)etanona

- 188 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-((piridin-4-iloxi)metil)piperidin-1-il)etanona
- 189 dicloridrato de (S)-2-((2-(4-metoxifenilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-((1-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)etanona
- 190 cloridrato de (S)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-piperidin-1-il)etanona
- 191 dicloridrato de 2-((1-(2-clornaftalen-1-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 197 1-(4-((5-cloro-2-fenil-1H-imidazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-piperidin-2-il)etoxi)etanona
- 198 1-(4-((1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 199 1-(4-((2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)metil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 200 1-(4-(6-fluoro-3,4-di-hidroisoquinolin-2(1H)-il)-piperidin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 201 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(piridin-4-il)-piperidin-1-il)etanona
- 202 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidro-quinolin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 203 1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)-2-((1-(naftalen-2-ilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-2-il)metoxi)etanona

- 204 2-((1-(4-metoxifenilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidro-quinolin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 206 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H)-il)etanona
- 207 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(2-(piridin-3-il)-morfolina)etanona
- 208 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(3-(piridin-3-ilmetil)pirrolidin-1-il)-etanona
- 210 2-((1-(6-metoxinaftalen-2-ilsulfonil)piperidin-2-il)-metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)-etanona
- 211 1-(4-(3,4-di-hidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-piperidin-1-il)-2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 212 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(1-metilpiperidin-4-il)-etil)-piperazin-1-il)etanona
- 214 1-(4-((2-((4-fluorofenil)(metil)amino)pirimidin-5-il)-metil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenil-sulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 215 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-3,4-di-hidro-isoquinolin-2(1H)-il)etanona
- 217 2-((1-(4-metoksi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(piridin-3-il)-piperidin-1-il)etanona
- 219 2-((1-(4-metoxifenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(3-metilbenzil)-piperazin-1-il)etanona

- 220 2-((1-(4-metoxifenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-fenetiltiazol-2-il)-piperazin-1-il)etanona
- 221 2-(2-(1-(4-metoxifenilsulfonil)-piperidin-2-il)etoxi)-1-(4-(2-(etanonapiperidin-1-il)-etil)-piperazin-1-il)-etanona
- 222 2-((1-(mesitilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(5-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-piperidin-1-il)etanona
- 223 1-(2-((4,6-dimetilpiridin-2-il)metil)piperidin-1-il)-2-((2-(mesitilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-3-il)metoxi)etanona
- 224 1-(2-(5-bromopiridin-3-il)-piperidin-1-il)-2-((1-(3-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-etanona
- 225 1-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-((1-(mesitilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 226 2-((1-(mesitilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(2-(piridin-2-ilmetil)-pirrolidin-1-il)etanona
- 227 2-((1-(mesitilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(2-(6-metoxipiridin-3-il)-piperidin-1-il)etanona
- 228 1-(2-((5-etilpiridin-2-il)metil)piperidin-1-il)-2-((1-(mesitilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 229 2-((1-(mesitilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(2-((3-metilpiridin-2-il)metil)piperidin-1-il)etanona
- 230 1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)-piperidin-1-il)-2-((1-(naften-1-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 231 2-((1-(mesitilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)-piperidin-1-il)etanona
- 232 2-((1-(mesitilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-((1-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)etanona

- 233 2-((2-(2,4-Diclorofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-3-il)-metoxi)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)-piperidin-1-il)-etanona
- 234 1-(4-(4-benziltiazol-2-il)-piperazin-1-il)-2-((1-(mesitilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 235 1-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-((1-(naften-1-ilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 236 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(3-(piridin-2-il)pirrolidin-1-il)etanona
- 237 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(3-(piridin-3-il)pirrolidin-1-il)etanona
- 238 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(3-(piridin-4-il)-pirrolidin-1-il)etanona
- 240 1-(2-((4,6-dimetilpiridin-2-il)metil)pirrolidin-1-il)-2-((1-(naften-1-ilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-etanona
- 242 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-metilpiperazin-1-il)etanona
- 245 1-(4-(2-etoxietil)-piperazin-1-il)-2-((2-(mesitilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-3-il)metoxi)-etanona
- 246 2-((2-(mesitilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-(2-metoxietil)-piperazin-1-il)etanona
- 247 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(2-(piridin-2-il)pirrolidin-1-il)etanona
- 253 1-(4-(3,5-dimetoxifenil)-piperazin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-etanona
- 254 1-(4-(2-(diisopropilamino)etil)piperazin-1-il)-2-((1-

- (2,4,6-triclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-etanona
- 266 2-((1-(3,4-Diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(2-(piperidin-1-ilmetil)-morfolina)etanona
- 267 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)-piperidin-1-il)etanona
- 268 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)-piperidin-1-il)etanona
- 269 1-(4-(2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-etil)-piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 271 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(2-(piridin-2-il)pirrolidin-1-il)etanona
- 272 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(3-(piridin-3-il)pirrolidin-1-il)etanona
- 273 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(3-(piridin-4-il)-pirrolidin-1-il)etanona
- 274 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(piridin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 275 2-((2-(4-metoxi-2,3,6-trimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-hidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)-piperidin-1-il)etanona
- 276 2-((2-(4-metoxi-2,3,6-trimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-hidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)-piperidin-1-il)etanona
- 277 2-((2-(4-metoxi-2,3,6-trimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-hidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(2-(6-metilpiridin-2-il)metil)piperidin-1-il)etanona

- 278 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)-piperidin-1-il)etanona
- 279 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)-piperidin-1-il)etanona
- 280 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-etil)-piperazin-1-il)etanona
- 281 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(diisopropilamino)etil)piperazin-1-il)etanona
- 282 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(3-(piridin-4-il)-pirrolidin-1-il)etanona
- 283 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(Piridin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 284 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(2-((6-metilpiridin-2-il)metil)piperidin-1-il)etanona
- 285 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)-piperidin-1-il)etanona
- 286 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)-piperidin-1-il)etanona
- 287 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-etil)-piperazin-1-il)etanona
- 288 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(3-metoxifenil)-piperazin-1-il)etanona
- 289 1-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 290 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metoxifenil)-piperazin-1-il)etanona

- 291 1-(4-isopropilpiperazine-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 292 2-((2-(mesitilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)-piperidin-1-il)etanona
- 295 1-(4-etilpiperazin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 296 1-(4-(pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 297 1-(4-morfolinopiperidin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 298 1-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 305 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(piridin-2-il)-piperazin-1-il)etanona
- 306 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(3-metoxifenil)-piperazin-1-il)etanona
- 307 1-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 308 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metoxifenil)-piperazin-1-il)etanona
- 309 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(pirimidin-2-il)-piperazin-1-il)etanona
- 310 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-fenetilpiperazin-1-il)etanona
- 311 1-(4-(5-cloro-2-metilfenil)-piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)-metoxi)etanona

- 312 2-(4-(2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-
pirrolidin-2-il)metoxi)-acetil)-piperazin-1-il)-
nicotinonitrilo
- 316 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-
1-(4-(piridin-2-il)-piperazin-1-il)etanona
- 317 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-
1-(4-(3-metoxifenil)-piperazin-1-il)etanona
- 318 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-
1-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)etanona
- 319 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-
1-(4-(4-metoxifenil)-piperazin-1-il)etanona
- 320 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-
1-(4-fenetilpiperazin-1-il)etanona
- 321 1-(4-(5-cloro-2-metilfenil)-piperazin-1-il)-2-((1-(2,6-
diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 324 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-
1-(4-(3-metoxifenil)-piperazin-1-il)etanona
- 325 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-
1-(4-(4-metoxifenil)-piperazin-1-il)etanona
- 326 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-
1-(4-fenetilpiperazin-1-il)etanona
- 328 1-(4-(4-metoxifenil)-piperazin-1-il)-2-((1-(2,4,6-
triclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 329 1-(4-fenetilpiperazin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenil-
sulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 330 1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)-piperidin-1-il)-2-((1-
(2,4,6-triclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-
etanona

- 331 1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)-piperidin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-etanona
- 332 1-(4-(2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-etil)-piperazin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 333 1-(4-(2-(diisopropilamino)etil)piperazin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)-metoxi)etanona
- 335 1-(4-(piridin-4-il)-piperazin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 336 1-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-((1-(2,6-diclorofenil-sulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 337 1-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-((1-(2,6-diclorofenil-sulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 340 1-(4-(3,5-dimetoxifenil)-piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)-metoxi)etanona
- 341 1-(4-(2-(diisopropilamino)etil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)-metoxi)etanona
- 346 1-(4-(3-clorofenil)-piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 347 1-(4-(3,4-dimetilfenil)-piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)-metoxi)etanona
- 348 1-(4-(3,4-diclorofenil)-piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)-metoxi)etanona
- 349 1-(4-(3,4-diclorobenzil)-piperazin-1-il)-2-((1-(4-

- metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)-
metoxi)etanona
- 350 1-(4-(4-bromobenzil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-
2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 351 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-
il)metoxi)-1-(4-(2,4,6-trimetilbenzil)-piperazin-1-
il)etanona
- 352 1-(4-(4-clorobenzil)-piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-
2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-etanona
- 353 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-
il)metoxi)-1-(4-(4-metilbenzil)-piperazin-1-il)etanona
- 354 1-(4-(3-clorofenil)-piperazin-1-il)-2-((1-(2,6-dicloro-
fenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 355 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-
1-(4-(3,4-dimetilfenil)-piperazin-1-il)etanona
- 356 1-(4-(3,4-diclorofenil)-piperazin-1-il)-2-((1-(2,6-
diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 357 1-(4-(3,4-diclorobenzil)-piperazin-1-il)-2-((1-(2,6-
diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 358 1-(4-(4-bromobenzil)piperazin-1-il)-2-((1-(2,6-dicloro-
fenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 359 1-(4-(4-clorobenzil)-piperazin-1-il)-2-((1-(2,6-
diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 360 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-
1-(4-(4-metilbenzil)-piperazin-1-il)etanona
- 362 1-(4-benzil-1,4-diazepan-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-
dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 363 1-((R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-2-((1-(4-

- metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)-
metoxi)etanona
- 369 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(piridin-2-il)-piperazin-1-il)etanona
- 373 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-fenetilpiperazin-1-il)etanona
- 374 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-((S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il)etanona
- 375 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)etanona
- 376 1-(4-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 378 1-(4-(3,4-diclorofenil)-piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 381 1-(4-(3,4-diclorobenzil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 382 1-(4-(4-bromobenzil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 383 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2,4,6-trimetilbenzil)-piperazin-1-il)etanona
- 384 1-(4-(4-clorobenzil)-piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 385 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metilbenzil)-piperazin-1-il)etanona
- 386 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metoxibenzil)-piperazin-1-il)etanona

- 387 1-(4-(2-fluorobenzil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 388 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-metil-2-fenilpiperazin-1-il)etanona
- 389 1-(3-(piridin-3-il)pirrolidin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 390 1-(3-(piridin-4-il)-pirrolidin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 393 1-(4-metilpiperazin-1-il)-2-((1-(2,4,6-triclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 397 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(5-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-piperidin-1-il)etanona
- 398 1-(2-(4-(dimetilamino)fenil)pirrolidin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-etanona
- 399 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(2-(piperidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il)-etanona
- 400 1-(2-(4-(dimetilamino)fenil)azepan-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)-metoxi)etanona
- 402 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-feniltiazol-2-il)-piperazin-1-il)etanona
- 403 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(3,4-dimetilfenil)-piperazin-1-il)etanona
- 404 1-(4-(3,4-diclorofenil)-piperazin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona

- 405 1-(4-(3,4-diclorobenzil)-piperazin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 406 1-(4-(4-bromobenzil)piperazin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 407 1-(4-(4-clorobenzil)-piperazin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 408 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metilbenzil)piperazin-1-il)etanona
- 410 3-(4-(2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-acetil)-piperazin-1-il)-propanonitrilo
- 442 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-fluorofenil)-piperazin-1-il)etanona
- 443 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il)etanona
- 444 1-(4-(2-fluorobenzil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 445 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-metil-2-fenilpiperazin-1-il)etanona
- 447 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(2-(piridin-2-ilmetil)-pirrolidin-1-il)etanona
- 448 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(2-((6-metilpiridin-2-il)metil)-pirrolidin-1-il)etanona
- 449 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(2-(piridin-2-ilmetil)-piperidin-1-il)etanona

- 451 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metoxibenzil)-piperazin-1-il)etanona
- 452 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)etanona
- 453 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(2-(piridin-4-ilmetil)piperidin-1-il)etanona
- 454 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-fluorobenzil)piperazin-1-il)etanona
- 455 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-metil-2-fenilpiperazin-1-il)etanona
- 456 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(2-(piridin-2-ilmetil)-pirrolidin-1-il)etanona
- 457 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(2-((4,6-dimetilpiridin-2-il)metil)pirrolidin-1-il)etanona
- 458 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(2-((6-metilpiridin-2-il)metil)pirrolidin-1-il)etanona
- 460 1-(4-benzilpiperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 461 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-fenilpiperazin-1-il)etanona
- 462 1-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)-metoxi)etanona
- 465 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(3-(trifluorometil)fenil)-piperazin-1-il)etanona
- 467 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)etanona

- 468 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-piperazin-1-il)etanona
- 469 1-(4-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 474 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(5-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-piperidin-1-il)etanona
- 475 1-(2-(4-(dimetilamino)fenil)azepan-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-etanona
- 476 1-((R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-etanona
- 478 1-(4-benzilpiperazin-1-il)-2-((1-(2,5-diclorotiofen-3-ilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 479 2-((2-(4-metoxi-2,3,6-trimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-hidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-fenilpiperazin-1-il)etanona
- 480 1-(4-benzilpiperazin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenil-sulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 481 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)etanona
- 483 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)etanona
- 484 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-piperazin-1-il)-etanona
- 485 1-(4-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-

- piperazin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 487 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(5-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-piperidin-1-il)etanona
- 490 1-(2-((5-etilpiridin-2-il)metil)pirrolidin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 491 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-metoxifenil)-piperazin-1-il)etanona
- 492 1-(4-(ciclo-hexilmetil)-piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 497 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(2-(piridin-3-il)pirrolidin-1-il)etanona
- 498 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-metoxifenil)-piperazin-1-il)etanona
- 499 1-(4-(ciclo-hexilmetil)-piperazin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 503 1-(4-(3,5-dimetoxifenil)-piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)-metoxi)etanona
- 506 3-(4-(2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-acetil)-piperazin-1-il)propanonitrilo
- 509 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)etanona
- 511 1-(4-(3-clorofenil)-piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 512 1-(4-(3,4-dimetilfenil)-piperazin-1-il)-2-((1-(4-

- metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-etanona
- 513 2-(4-(2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-acetil)-piperazin-1-il)-nicotinonitrilo
- 514 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-piperazin-1-il)etanona
- 516 1-(4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)etanona
- 524 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)-piperidin-1-il)etanona
- 526 1-(4-(benzo[d]tiazol-2-il)-piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-etanona
- 528 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(2-(4-(dimetilamino)fenil)pirrolidin-1-il)-etanona
- 529 1-(4-benzil-1,4-diazepan-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 531 2-(4-(2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-pirrolidin-2-il)metoxi)acetil)-1,4-diazepan-1-il)-nicotinonitrilo
- 533 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)-piperidin-1-il)etanona
- 534 2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-1-(2-(2-morfolinoetil)piperidin-1-il)etanona
- 547 2-((1-(4-metoxifenilsulfonil)indolin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)etil)-piperidin-1-il)etanona

- 548 1-(4-(2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-etil)-piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxifenilsulfonil)indolino-2-il)metoxi)-etanona
- 550 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)etanona
- 551 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(3,5-dicloropiridin-2-il)-piperazin-1-il)etanona
- 552 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-hidroxietil)-piperazin-1-il)etanona
- 553 1-(4-(benzo[d]tiazol-2-il)-piperazin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 554 1-(4-(6-clorobenzo[d]tiazol-2-il)-piperazin-1-il)-2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 558 2-((1-(4-metoxifenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(2-fenoxietil)piperazin-1-il)etanona
- 559 1-(4-(2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-etil)-piperazin-1-il)-2-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 560 1-(4-(3-(dimetilamino)propil)-piperazin-1-il)-2-((2-(4-metoxi-2,3,6-trimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-3-il)metoxi)etanona
- 562 2-((2-(4-metoxi-2,3,6-trimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 563 2-((2-(4-metoxi-2,3,6-trimetilfenilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-3-il)metoxi)-1-(4-((1-metil-piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)etanona
- 564 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(3-(dimetilamino)propil)-piperazin-1-il)etanona

- 565 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)-piperidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 566 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(3-(dimetilamino)propil)-piperazin-1-il)etanona
- 567 2-((1-(2,6-diclorofenilsulfonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 568 1-(4-benzilpiperazin-1-il)-2-((1-(4-cloro-2,5-dimetil-fenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)etanona
- 569 2-((1-(2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(3-(dimetilamino)propil)-piperazin-1-il)etanona
- 570 2-((1-(2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-pirrolidin-2-il)metoxi)-1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)etanona
- 571 1-(4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazin-1-il)-2-((1-(2-(trifluorometil)fenilsulfonil)piperidin-2-il)metoxi)-etanona
- 572 2-((1-(benzo[b]tiofen-3-ilsulfonil)piperidin-2-il)-metoxi)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)-piperidin-1-il)-etanona
- 573 2-((1-(benzo[b]tiofen-3-ilsulfonil)piperidin-2-il)-metoxi)-1-(4-((1-metilpiperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)etanona

na forma do racemato; dos enantiómeros, diastereómeros, misturas de enantiómeros ou diastereómeros ou de um enantiómero ou diastereómero individual; das suas bases e/ou sais de ácidos fisiologicamente aceitáveis.

11. Medicamento compreendendo pelo menos um derivado de sulfonamida substituído de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, opcionalmente compreendendo aditivos adequados e/ou auxiliares e/ou opcionalmente outros ingredientes activos.

12. Utilização de um derivado de sulfonamida substituída de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10 para o fabrico de um medicamento para o tratamento da dor, em particular dor aguda, visceral, neuropática ou crónica.

13. Utilização de um derivado de sulfonamida substituída de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10 para o fabrico de um medicamento para o tratamento de dores de cabeça, de enxaquecas, diabetes, doenças respiratórias, doenças inflamatórias do intestino, doenças neurológicas, inflamação da pele, doenças reumatóides, choque séptico, lesões de reperfusão, obesidade, e como um inibidor angiogénico.

Lisboa, 2013-10-30