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

**(11) PI 0413497-4 B1**

**(22) Data do Depósito:** 02/08/2004

**(45) Data de Concessão:** 19/12/2017

**(54) Título:** PIPERAZINA COM OU QUE SUBSTITUI GRUPO FENILA, E SEU USO E SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO, BEM COMO MEDICAMENTO

**(51) Int.Cl.:** C07D 295/192; C07D 213/74; A61K 31/495; A61K 31/497; A61P 25/28

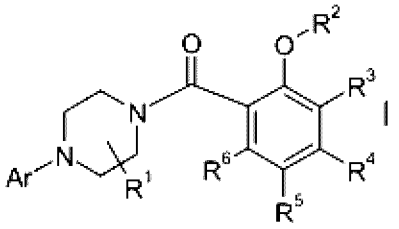
**(30) Prioridade Unionista:** 11/08/2003 EP 03 017614.3

**(73) Titular(es):** F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

**(72) Inventor(es):** SYNESE JOLIDON; ROBERT NARQUIZIAN; MATTHIAS HEINRICH NETTEKOVEN; ROGER DAVID NORCROSS; EMMANUEL PINARD; HENRI STALDER

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**PIPERAZINA COM OU QUE SUBSTITUI GRUPO FENILA, E SEU USO E SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO, BEM COMO MEDICAMENTO**".

[001] A presente invenção se refere a compostos da Fórmula geral I



I

onde

[002] Ar é arila ou heteroarila de 6 membros não substituída ou substituída, contendo um, dois ou três átomos de nitrogênio, e onde os grupos de arila e heteroarila podem ser substituídos por um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em hidróxi, halogênio, $NO_2$, CN, $(C_1\text{-}C_6)$-alquila, $(C_1\text{-}C_6)$-alquila substituída por halogênio, $(C_1\text{-}C_6)$-alquila substituída por hidróxi, $(CH_2)_n\text{-}(C_1\text{-}C_6)$-alcóxi, $(C_1\text{-}C_6)$-alcóxi substituído por halogênio, $NR^7R^8$, $C(O)R^9$, $SO_2R^{10}$, $-C(CH_3)=NOR^7$, ou por um heterociclo aromático de 5 membros, que contém 1 a 4 heteroátomos, selecionados de N e O, que são opcionalmente substituídos por $(C_1\text{-}C_6)$-alquila;

[003] $R^1$ é hidrogênio ou $(C_1\text{-}C_6)$-alquila;

[004] $R^2$ é hidrogênio, $(C_1\text{-}C_6)$-alquila, $(C_2\text{-}C_6)$-alquenila, $(C_1\text{-}C_6)$-alquila substituída por halogênio, $(C_1\text{-}C_6)$-alquila substituída por hidróxi, $(CH_2)_n\text{-}(C_3\text{-}C_7)$-cicloalquila opcionalmente substituída por $(C_1\text{-}C_6)$-alcóxi ou por halogênio, ou é $CH(CH_3)\text{-}(C_3\text{-}C_7)$-cicloalquila, $(CH_2)_{n+1}\text{-}C(O)\text{-}R^9$, $(CH_2)_{n+1}\text{-}CN$, biciclo[2.2,1] heptila, $(CH_2)_{n+1}\text{-}O\text{-}(C_1\text{-}C_6)$-alquila, $(CH_2)_n$-heterocicloalquila, $(CH_2)_n$-arila ou $(CH_2)_n$-heteroarila de 5 ou 6 membros contendo um, dois ou três heteroátomos, selecionados do grupo que consiste em oxigênio, enxofre ou nitrogênio onde a arila, heterocicloalquila e heteroarila são não substituídas ou substituídas por um ou

mais substituintes selecionados do grupo que consiste em hidróxi, halogênio, $(C_1$-$C_6)$-alquila ou $(C_1$-$C_6)$-alcóxi;

[005] $R^3$, $R^4$ e $R^6$ independentemente um do outro são hidrogênio, hidróxi, halogênio, $(C_1$-$C_6)$-alquila, $(C_1$-$C_6)$-alcóxi ou O-$(C_3$-$C_6)$-cicloalquila;

[006] $R^5$ é $NO_2$, CN, $C(O)R^9$ ou $SO_2R^{10}$;

[007] $R^7$ e $R^8$ independentemente um do outro são hidrogênio ou $(C_1$-$C_6)$ -alquila;

[008] $R^9$ é hidrogênio, $(C_1$-$C_6)$-alquila, $(C_1$-$C_6)$-alcóxi ou $NR^7R^8$;

[009] $R^{10}$ é $(C_1$-$C_6)$-alquila opcionalmente substituída por halogênio, $(CH_2)_n$-$(C_3$-$C_6)$-cicloalquila, $(CH_2)_n$-$(C_3$-$C_6)$-alcóxi, $(CH_2)_n$-heterocicloalquila ou $NR^7R^8$;

[0010] n é 0, 1, ou 2;

[0011] e sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis destes, com a condição de que

[0012] 1-[5-(aminossulfonil)-2-metoxibenzoil]-4-(3-clorofenil)-piperazina,

[0013] 1-[5-(aminossulfonil)-2-metoxibenzoil]-4-(4-fluorofenil)-piperazina,

[0014] 1-[5-(aminossulfonil)-2-metoxibenzoil]-4-[3-(trifluorometil )fenil]-piperazina,

[0015] 4-(3-amino-4-nitrofenil)-1-[4-(dimetilamino)-2-metóxi- 5-nitrobenzoil]-2-metil -piperazina,

[0016] 1-[4-(dimetilamino)-2-metóxi- 5-nitrobenzoil]-2-metil -4-(4-nitrofenil)-piperazina,

[0017] 4-[4-(dimetilamino)-2-metóxi- 5-nitrobenzoil]-2-metil -1-(4-nitrofenil)-piperazina,

[0018] 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-[4-(dimetilamino)-2-metóxi- 5-nitrobenzoil]-piperazina,

[0019] 1-[4-(dimetilamino)-2-metóxi-5-nitrobenzoil]-4-(2,4-dinitrofenil)-

2-metil-piperazina,

[0020] 1-(4-cloro-2-nitrofenil)-4-[4-(dimetilamino)-2-metóxi-5-nitrobenzoil]-piperazina e

[0021] 4-[4-(dimetilamino)-2-metóxi-5-nitrobenzoil]-1-(2,4-dinitrofenil)-2-metil-piperazina

[0022] sejam excluídos.

[0023] Os compostos

[0024] 1-[5-(aminossulfonil)-2-metoxibenzoil]-4-(3-clorofenil)-piperazina,

[0025] 1-[5-(aminossulfonil)-2-metoxibenzoil]-4-(4-fluorofenil)-piperazina e

[0026] 1-[5-(aminossulfonil)-2-metoxibenzoil]-4-[3-(trifluorometil)fenil]-piperazina são especialmente descritos em EP 0171636, possuindo atividade inibidora de anidrase carbônica que desempenha um papel determinante em muitos processos fisiológicos e patológicos.

[0027] Os outros compostos excluídos são produtos comercialmente disponíveis.

[0028] A presente invenção se refere a compostos de Fórmula geral I, a composição farmacêutica contendo-os e seu uso no tratamento de distúrbios neurológicos e neuropsiquiátricos. Foi surpreendentemente descoberto que os compostos de Fórmula geral I são bons inibidores do transportador de glicina 1 (GlyT-1), e que eles têm boa seletividade aos inibidores do transportador de glicina 2 (GlyT-2).

*[0029]* A esquizofrenia é uma doença neurológica progressiva e devastadora caracterizada por sintomas positivos episódicos tais como delírios, alucinações, distúrbios do pensamento e psicoses e sintomas negativos persistentes tais como afeto diminuído ou ausente, atenção prejudicada e pânico social, e enfraquecimento cognitivo (Lewis DA e Lieberman JA, *Neuron,*, *28:325-33, 2000*). Durante décadas pesquisa

tem focado na hipótese de"hiperatividade dopaminérgica" que tem induzido a intervenções terapêuticas envolvendo o bloqueio do sistema dopaminérgico (Vandenberg RJ e Aubrey KR., *Exp. Opin. Ther. Targets, 5(4):507-518, 2001*; Nakazato A e Okuyama S, et al., *Exp. Opin. Ther. Patents, 10(1): 75-98, 2000*). Este método farmacológico trata fracamente os sintomas negativos e cognitivos que são os melhores predictores de resultados funcionais (Sharma T., *Br. J. Psychiatry, 174 (supl. 28): 44-51, 1999).*

*[0030]* Modelo complementar de esquizofrenia foi propostos nos meados dos anos 1960 com base na ação psicotomimética causada pelo bloqueio do sistema de glutamato pelos compostos tipo fenciclidina (PCP) e agentes relacionados (cetamina) que são antagonistas de receptor de NMDA não competitivo. De modo interessante em voluntários saudáveis, a ação psicotomimética induzida por PCP incorpora sintomas positivos e negativos bem como disfunção cognitiva, desse modo intimamente parecendo com a esquizofrenia em pacientes (Javitt DC et al., *Biol. Psychiatry, 45: 668-679,* 1999). Além disso camundongos transgênicos expressando níveis reduzidos da subunidade de NMDAR1 apresentam anormalidades comportamentais similares àquelas observadas em modelos farmacologicamente induzidos de esquizofrenia, suportando um modelo no qual a atividade receptora de NMDA reduzida resulta em comportamento tipo esquizofrenia (Mohn AR et al., *Cell, 98: 427-236,* 1999*).*

[0031] A neurotransmissão de glutamato, em particular a atividade receptora de NMDA, exibe um papel crítico em plasticidade sináptica, aprendizado e memória, tais como os receptores de NMDA parecem servir como um deslocamento graduado para bloquear o limiar de plasticidade sináptica e formação de memória (Wiley, NI; Bliss TV e Collingridge GL, *Nature, 361: 31-39,* 1993). Os camundongos transgênicos superexpressão o NMDA A subunidade de NR2B mostra plasti-

cidade sináptica realçada e superior capacidade de aprendizado e memória (Tang JP et al., *Nature, 401- 63-69, 1999*).

[0032] Desse modo, se um déficit de glutamato é implicado na patofisiologia de esquizofrenia, o realce na transmissão de glutamato, em particular por meio da ativação de receptor de NMDA, seria predito produzir tanto os efeitos de realce psicótico quanto cognitivo.

[0033] A glicina de aminoácido é conhecida por ter pelo menos duas funções importantes do CNS. Ela age como um aminoácido inibidor, ligando-se aos receptores de glicina sensíveis à estricnina, e ela também influencia a atividade excitatória, agindo como um essencial co-agonista com glutamato para a função receptora de N-metil-D-aspartato (NMDA). Enquanto o glutamato é liberado de uma maneira dependente da atividade de terminais sinápticos, a glicina está aparentemente presente em um nível mais constante e parece modular/controlar o receptor para sua resposta ao glutamato.

[0034] Uma das maneiras mais eficazes de controlar as concentrações sinápticas de neurotransmissor é influenciar sua recaptação nas sinápses. Os transportadores neurotransmissores removendo os neurotransmissores do espaço extracelular, podem controlar seu tempo de vida extracelular e desse modo modulam a magnitude da transmissão sináptica (Gainetdinov RR et al., *Trends in Pharm. Sci., 23(8): 367-373, 2002*).

[0035] Os transportadores de glicina, que fazem parte da família sódio e cloreto de transportadores de neurotransmissores, desempenham um importante papel na terminação de ações glicinérgicas pós-sinápticas e manutenção de baixa concentração de glicina extracelular por recaptação de glicina dentro dos terminais do nervo pré-sináptico e circundando os processos gliais finos.

[0036] Dois genes transportadores de glicina distintos foram clonados (GlyT-1 e GlyT-2) de cérebro mamífero, o que dá origem a dois

transportadores com ~ 50 % de homologia de seqüência de aminoácido. GlyT-1 apresenta quatro isoformas surgindo de divisão alternativa e uso de promotor alternativo (1a, 1b, 1c e 1d). Apenas duas destas isoformas foram encontradas em cérebro de roedor (GlyT-1a e GlyT-1b). GlyT-2 também apresenta algum grau de heterogeneidade. Duas isoformas de GlyT-2 (2a e 2b) foram identificadas em cérebros de roedores. GlyT-1 é sabido ser localizado no CNS e em tecidos periféricos, enquanto que o GlyT-2 é específico para o CNS. GlyT-1 tem uma distribuição predominantemente glial e é encontrado não apenas em áreas correspondentes aos receptores de glicina sensíveis à estricnina porém também fora destas áreas, onde ele foi postulado estar envolvido em modulação de função de receptor de NMDA (Lopez-Corcuera B et al., *Mol. Mem. Biol., 18: 13-20, 2001*). Desse modo, uma estratégia para realçar a atividade de receptor de NMDA é elevar a concentração de glicina no ambiente local de receptores de NMDA sináptico por inibição de transportador de GlyT-1 (Bergereon R. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, *95: 15730-15734,* 1998; Chen L. et al., *J. Neurophysiol., 89(2): 691-703*, 2003).

[0037] Os inibidores de transportadores de glicina são adequados para o tratamento de distúrbios neurológicos e neuropsiquiátricos. A maioria dos estados de doença implicados são psicoses, esquizofrenia (Armer RE e Miller DJ, *Exp. Opin. Ther. Patents, 11 (4): 563-572, 2001),* distúrbios de humor psicóticos tais como distúrbio depressivo mais severo, distúrbios de humor associados com distúrbios psicóticos tais como mania ou depressão aguda, associados com distúrbios bipolares e distúrbios de humor, associados com esquizofrenia, (Pralong ET et al., *Prog. Neurobiol., 67: 173-202, 2002*), distúrbios autísticos (Carlsson ML, *J. Neural Trans,. 105: 525-535, 1998*), distúrbios cognitivos tais como demências, incluindo demência relacionada com a idade e demência senil do tipo Alzheimer, distúrbios de memória em um

mamífero, incluindo um humano, distúrbios do déficit de atenção e dor (Armer RE e Miller DJ, *Exp. Opin. Ther. Patents, 11 (4): 563-572, 2001*).

[0038] Desse modo, o aumento da ativação de receptores de NMDA por meio de inibição de GlyT-1 pode induzir a agentes que tratam psicose, esquizofrenia, demência e outras doenças em que os processos cognitivos são prejudicados, tais como distúrbios de déficit de atenção ou doença de Alzheimer.

[0039] Os objetivos da presente invenção são os compostos de Fórmula (I) por si próprio, o uso de compostos de Fórmula (I) e seus sais farmaceuticamente aceitáveis para a fabricação de medicamentos para o tratamento de doenças relacionadas à ativação de receptores de NMDA por meio da inibição de Glyt-1, sua fabricação, medicamentos à base de um composto de acordo com a invenção e sua produção bem como o uso de compostos de Fórmula (I) no controle ou prevenção de enfermidades tais como psicoses, disfunção em memória e aprendizado, esquizofrenia, demência e outras doenças nas quais os processos cognitivos são prejudicados, tais como distúrbios do déficit de atenção ou doença de Alzheimer.

[0040] As indicações preferidas empregando-se os compostos da presente invenção são esquizofrenia, enfraquecimento cognitivo, e doença de Alzheimer.

[0041] Além disso, a invenção inclui todas as misturas racêmicas, todos os seus enantiômeros correspondentes e/ou isômeros óticos.

[0042] Como aqui empregado, o termo"alquila" denota um grupo cadeia reta ou ramificada saturado contendo de 1 a 6 átomos de carbono, por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, n-butila, i-butila, 2-butila, t-butila e os similares. Os grupos de alquila preferidos são grupos com 1 a 4 átomos de carbono.

[0043] O termo"halogênio" denota cloro, iodo, flúor e bromo.

[0044] O termo"arila" denota um radical de hidrocarboneto aromático cíclico monovalente consistindo em um ou mais anéis fundidos em que pelo menos um anel é aromático em natura, por exemplo fenila, benzila, naftila, bifenila ou indanila.

[0045] O termo"heteroarila de 6 membros contendo um, dois ou três átomos de nitrogênio" denota um radical carbocíclico aromático monovalente, por exemplo piridila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila ou 1,3,5-triazinila.

[0046] O termo"heterocicloalquila" denota um radical de hidrocarboneto não aromático, por exemplo oxetanila, tetrahidrofuraníla, tetrahidropiranila, azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila ou tiomorfolinila.

[0047] O termo"heterociclo aromático de 5 membros, contendo 1 - 4 heteroátomos, selecionados de N e O" denota por exemplo 1,2,4-oxadiazolila, oxazolila, 1,3,4-oxadiazolila ou tetrazolila.

[0048] O termo"heteroarila de 5 ou 6 membros contendo um, dois ou três heteroátomos, selecionados do grupo consistindo em oxigênio, enxofre ou nitrogênio" denota um radical carbocíclico aromático monovalente, por exemplo piridila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, triazinila, tiazolila, tienila, furila, pirrolila, imidazolila, pirazolila, isotiazolila ou isoxazolila.

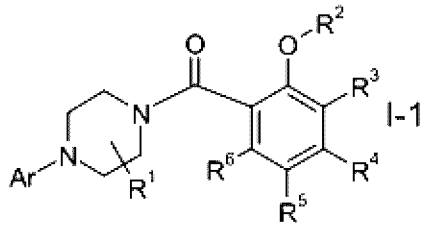
[0049] O termo"alquila, substituída por halogênio" denota por exemplo os seguintes grupos: $CF_3$, $CHF_2$, $CH_2F$, $CH_2CF_3$, $CH_2CHF_2$, $CH_2CH_2F$, $CH_2CH_2\ CF_3$, $CH_2CH_2CH_2CF_3$, $CH_2CH_2Cl$, $CH_2CF_2CF_3$, $CH_2CF_2CHF_2$, $CF_2CHFCF_3$, $C(CH_3)_2CF_3$, $CH(CH_3)CF_3$ ou $CH(CH_2F)CH_2F$.

[0050] O termo"alquila, substituído por hidróxi" denota por exemplo os seguintes grupos: $CH(OH)CH_3$, $CH_2CH(OH)CH_3$, $CH_2CH(CH_3)CH_2OH$, $(CH_2)_2\,OH$, $(CH_2)_3OH$ ou $CH_2C[(CH_3)]_2$-$CH_2OH$.

[0051] O termo"sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitá-

veis" abrange sais com ácidos inorgânicos e orgânicos, tais como ácido clorídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico e os similares.

[0052] Uma modalidade da invenção são os compostos da Fórmula geral




I-1

onde

[0053] Ar é arila substituída ou heteroarila não substituída ou substituída de 6 membros, contendo um, dois ou três átomos de nitrogênio, e onde os grupos de arila e heteroarila são substituídos por um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em hidróxi, halogênio, $NO_2$, CN, ($C_1$-$C_6$)-alquila, ($C_1$-$C_6$)-alquila substituída por halogênio, ($C_1$-$C_6$)-alcóxi, ($C_1$-$C_6$)-alcóxi substituído por halogênio, $NR^7R^8$, $C(O)R^9$ ou $SO_2R^{10}$;

[0054] $R^1$ é hidrogênio ou ($C_1$-$C_6$)-alquila;

[0055] $R^2$ é ($C_1$-$C_6$)-alquila, ($C_1$-$C_6$)-alquila substituída por halogênio, ($C_3$-$C_6$)-cicloalquila, heterocicloalquila, ($C_1$-$C_6$)-alquil-($C_3$-$C_6$)-cicloalquila, ($C_1$-$C_6$) -alquil-heterocicloalquila, ($C_1$-$C_6$)-alquil-C(O)-$R^9$, ($C_1$-$C_6$)-alquil-CN, ($C_2$-$C_6$)-alquil-O-$R^{13}$, ($C_2$-$C_6$)-alquil-$NR^7R^8$, arila ou heteroarila de 6 membros contendo um, dois ou três átomos de nitrogênio, heteroarila de 5 ou 6 membros de ($C_1$-$C_6$)-alquil-arila ou ($C_1$-$C_6$)-alquila contendo um, dois ou três heteroátomos, selecionados do grupo que consiste em oxigênio, enxofre ou nitrogênio onde a arila, heterocicloalquila e heteroarila são não substituídas ou substituídas por um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em hidróxi,

halogênio, ($C_1$-$C_6$)-alquila ou ($C_1$-$C_6$)-alcóxi;

[0056] $R^3$, $R^4$ e $R^6$ independentemente um do outro são hidrogênio, hidróxi, halogênio, CN, ($C_1$-$C_6$)-alquila, ($C_1$-$C_6$)-alcóxi ou $NR^7R^8$;

[0057] $R^5$ é $NO_2$, CN, $C(O)R^9$, $SO_2R^{10}$ ou $NR^{11}R^{12}$;

[0058] $R^7$ e $R^8$ independentemente um do outro são hidrogênio ou ($C_1$-$C_6$) -alquila;

[0059] $R^9$ é hidróxi, ($C_1$-$C_6$)-alquila, ($C_3$-$C_6$)-cicloalquila, ($C_1$-$C_6$)-alcóxi ou $NR^7R^8$;

[0060] $R^{10}$ é ($C_1$-$C_6$)-alquila, ($C_3$-$C_6$)-cicloalquila ou $NR^7R^8$;

[0061] $R^{11}$ e $R^{12}$ independentemente um do outro são hidrogênio, C(O)-($C_1$-$C_6$)-alquila, $SO_2$-($C_1$-$C_6$)-alquila, ou formam juntamente com o átomo de N a grupo heteroarila com 5 membros, opcionalmente substituída por halogênio, ($C_1$-$C_6$)-alquila, ($C_1$-$C_6$)-alquila substituída por halogênio ou ($C_3$-$C_6$)-cicloalquila;

[0062] $R^{13}$ é hidróxi, ($C_1$-$C_6$)-alquila ou ($C_3$-$C_6$)-cicloalquila;

[0063] e os sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis destes, com a condição de que

[0064] 1-[5-(aminossulfonil)-2-metoxibenzoil]-4-(3-clorofenil)-piperazina,

[0065] 1-[5-(aminossulfonil)-2-metoxibenzoil]-4-(4-fluorofenil)-piperazina,

[0066] 1-[5-(aminossulfonil)-2-metoxibenzoil]-4-[3-(trifluorometil )fenil]-piperazina,

[0067] 4-(3-amino-4-nitrofenil)-1-[4-(dimetilamino)-2-metóxi- 5-nitrobenzoil]-2-metil -piperazina,

[0068] 1-[4-(dimetilamino)-2-metóxi- 5-nitrobenzoil]-2-metil -4-(4-nitrofenil)-piperazina,

[0069] 4-[4-(dimetilamino)-2-metóxi- 5-nitrobenzoil]-2-metil -1-(4-nitrofenil)-piperazina,

[0070] 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-[4-(dimetilamino)-2-metóxi- 5-

nitrobenzoil]-piperazina,

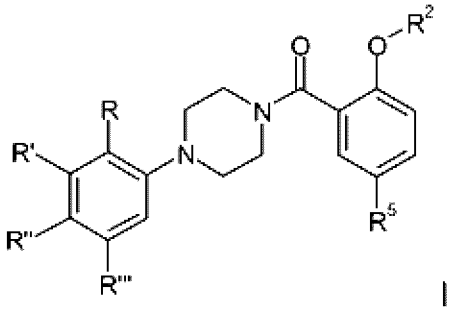
[0071] 1-[4-(dimetilamino)-2-metóxi- 5-nitrobenzoil]-4-(2,4-dinitrofenil)-2-metil -piperazina,

[0072] 1-(4-cloro-2-nitrofenil)-4-[4-(dimetilamino)-2-metóxi- 5-nitrobenzoil]-piperazina e

[0073] 4-[4-(dimetilamino)-2-metóxi- 5-nitrobenzoil]-1-(2,4-dinitrofenil)-2-metil -piperazina

[0074] são excluídos.

[0075] Outra modalidade da presente invenção são os compostos de Fórmula (I)a



Ia

onde

[0076] R é hidrogênio ou halogênio;

[0077] R' é hidrogênio ou halogênio;

[0078] R'' é CN, C(O)-($C_1$-$C_6$)-alquila, ($C_1$-$C_6$)-alquila substituída por halogênio ou $S(O)_2$-($C_1$-$C_6$)-alquila;

[0079] R''' é hidrogênio ;

[0080] $R^5$ é $S(O)_2$-($C_1$-$C_6$)-alquila, $S(O)_2NH_2$ ou $NO_2$; e

[0081] $R^2$ é ($C_1$-$C_6$)-alquila, ($C_3$-$C_6$)-cicloalquila, ($C_1$-$C_6$)-alquil-($C_3$-$C_6$)-cicloalquila, ($C_1$-$C_6$)-alquila substituída por halogênio, $-(CH_2)_2O$-($C_1$-$C_6$)-alquila, benzila ou arila, opcionalmente substituída por halogênio;

[0082] e os sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis destes, com a exceção de

[0083] 1-[5-(aminossulfonil)-2-metoxibenzoil]-4-(3-clorofenil)-piperazina e

[0084] 1-[5-(aminossulfonil)-2-metoxibenzoil]-4-[3-(trifluorometil

)fenil]-piperazina.

[0085] Uma outra modalidade da invenção são aqueles compostos de Fórmula (I)a, onde

[0086] R é hidrogênio ou flúor;

[0087] $R^{'}$ é hidrogênio ou flúor;

[0088] $R^{''}$ é CN, $C(O)CH_3$, $CF_3$ ou $S(O)_2$-$CH_3$;

[0089] $R^{'''}$ é hidrogênio ;

[0090] $R^5$ é $S(O)_2$-$CH_3$, $S(O)_2NH_2$ ou $NO_2$; e

[0091] $R^2$ é ($C_1$-$C_6$)-alquila, -$CH_2$-ciclopropila, ciclopentila, -$CH_2$-$CF_3$, ou -$(CH_2)_2$-O-$CH_3$, benzila ou fenila substituída por flúor;

[0092] por exemplo os seguintes compostos:

[0093] 2-flúor-4-[4-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila,

[0094] [4-(3-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona,

[0095] 1-{3-flúor-4-[4-(2-isobutóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona,

[0096] 4-[4-(2-isobutóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila,

[0097] 3-flúor-4-[4-(2-isobutóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila,

[0098] 2-flúor-4-[4-(2-isobutóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila,

[0099] (2-isobutóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[00100] [4-(2-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-(2-isobutóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona ou

[00101] [4-(3-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-(2-isobutóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona.

[00102] Uma outra modalidade da presente invenção são os com-

postos, onde $R^5$ é $S(O)_2$-$CH_3$ e $R^2$ é $CH_2$-ciclopropila, por exemplo, o seguinte composto:

[00103] 4-[4-(2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-flúor-benzonitrila.

[00104] Os compostos de Fórmula (I)a são também aqueles, onde $R^5$ é $S(O)_2$-$CH_3$ e $R^2$ é $CH_2CF_3$, por exemplo os seguintes compostos:

[00105] [4-(2-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-fenil]-metanona ou

[00106] [4-(3-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-fenil]-metanona.

[00107] Compostos de Fórmula (I)a são também aqueles, onde $R^5$ é $S(O)_2$ -$CH_3$ e $R^2$ é ciclopentila, por exemplo os seguintes compostos:

[00108] 4-[4-(2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-flúor-benzonitrila ou

[00109] 4-[4-(2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2-flúor-benzonitrila.

[00110] Os compostos preferidos de Fórmula (I) da presente invenção são aqueles, onde Ar é fenila substituída, $R^2$ é ($C_1$-$C_6$)-alquila e $R^5$ é $S(O)_2CH_3$ ou $S(O)_2CH_2CH_3$.

[00111] Os seguintes compostos específicos se referem a este grupo:

[00112] 1-{3-flúor-4-[4-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona,

[00113] 3-flúor-4-[4-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila,

[00114] 2-flúor-4-[4-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila,

[00115] [4-(2-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona,

[00116] 1-{3-flúor-4-[4-(2-isobutóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-

piperazin-1-il]-fenil}-etanona,

[00117] 4-[4-(2-isobutóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila,

[00118] 3-flúor-4-[4-(2-isobutóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila,

[00119] 2-flúor-4-[4-(2-isobutóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila,

[00120] (2-isobutóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[00121] [4-(2-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-(2-isobutóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona,

[00122] [4-(3-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-(2-isobutóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona,

[00123] [4-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isobutóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona,

[00124] [4-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona,

[00125] 2,3-diflúor-4-[4-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila,

[00126] 2,3-diflúor-4-[4-(2-isobutóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila,

[00127] 2,5-diflúor-4-[4-(2-isobutóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila,

[00128] 2,6-diflúor-4-[4-(2-isobutóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila,

[00129] 3,5-diflúor-4-[4-(2-isobutóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila,

[00130] 4-[4-(2-*terc*-butóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2,3-diflúor-benzonitrila,

[00131] 5-cloro-2-[4-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-

piperazin-1-il]-benzonitrila,

[00132] 4-[4-(2-*terc*-butóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2,5-diflúor-benzonitrila,

[00133] 4-[4-(2-*terc*-butóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-flúor-benzonitrila,

[00134] (2-*terc*-butóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(2-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[00135] (2-*terc*-butóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(2,5-diflúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[00136] 1-(4-{4-[2-(2,2-dimetil -propóxi)-5-metanossulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-3-flúor-fenil)-etanona,

[00137] 4-{4-[2-(2,2-dimetil -propóxi)-5-metanossulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila,

[00138] 4-{4-[2-(2,2-dimetil -propóxi)-5-metanossulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-3-flúor -benzonitrila,

[00139] 4-{4-[2-(2,2-dimetil -propóxi)-5-metanossulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-2-flúor -benzonitrila,

[00140] [2-(2,2-dimetil-propóxi)-5-metanossulfonil-fenil]-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[00141] [2-(2,2-dimetil -propóxi)-5-metanossulfonil-fenil]-[4-(2-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[00142] [2-(2,2-dimetil -propóxi)-5-metanossulfonil-fenil]-[4-(3-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[00143] [2-(2,2-dimetil -propóxi)-5-metanossulfonil-fenil]-[4-(2-flúor-4-etanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[00144] rac-1-{4-[4-(2-sec-butóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-flúor-fenil}-etanona,

[00145] rac-4-[4-(2-sec-butóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-flúor-benzonitrila,

[00146] rac-4-[4-(2-sec-butóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-

1-il]-2-flúor-benzonitrila,

[00147] rac-(2-sec-butóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(2-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[00148] rac-(2-sec-butóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(3-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[00149] (2-isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[00150] (2-isobutóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[00151] 2-[4-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-5-trifluorometil -benzonitrila,

[00152] 1-{2-flúor-4-[4-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona,

[00153] [4-(3-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isobutóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona,

[00154] 1-{2-flúor-4-[4-(2-isobutóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona,

[00155] 2-[4-(2-isobutóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-5-trifluorometil -benzonitrila,

[00156] (5-etanossulfonil-2-isopropóxi-fenil)-[4-(2-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin -1-il]-metanona,

[00157] [4-(4-difluorometil -2-flúor-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona,

[00158] [4-(3-cloro-5-trifluorometil -piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona,

[00159] 3-flúor-4-[4-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzaldeído,

[00160] [4-(4-etanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isobutóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona,

[00161] rac-(2-sec-butóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-

etanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[00162] [4-(4-ciclobutanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona,

[00163] [4-(4-ciclopentanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona,

[00164] [4-(4-ciclopropanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isobutóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona e

[00165] [4-(4-ciclopropanossulfonil-2,5-diflúor-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona.

[00166] Um outro grupo preferido de compostos de Fórmula (I) são aqueles, onde Ar é fenila substituída, $R^2$ é $(CH_2)_n$-$(C_3$-$C_7)$-cicloalquila e $R^5$ é $S(O)_2CH_3$, por exemplo os seguintes compostos

[00167] 1-{4-[4-(2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-flúor-fenil}-etanona,

[00168] 4-[4-(2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila,

[00169] 4-[4-(2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-flúor-benzonitrila,

[00170] 4-[4-(2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2-flúor-benzonitrila,

[00171] (2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[00172] (2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(2-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[00173] (2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(3-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[00174] 1-{4-[4-(2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-flúor-fenil} -etanona,

[00175] 4-[4-(2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila,

[00176] 4-[4-(2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-flúor-benzonitrila,

[00177] 4-[4-(2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2-flúor-benzonitrila,

[00178] (2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(2-flúor-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[00179] (2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(3-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[00180] (2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[00181] Rac-[2-(1-ciclopropil-etóxi)-5-metanossulfonil-fenil]-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[00182] 4-[4-(2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2,3-diflúor-benzonitrila,

[00183] 4-[4-(2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2,5-diflúor-benzonitrila,

[00184] 4-[4-(2-ciclobutilmetóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila,

[00185] 4-[4-(2-ciclobutilmetóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2-flúor-benzonitrila,

[00186] 4-[4-(2-ciclobutilmetóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-flúor-benzonitrila,

[00187] (2-ciclobutilmetóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[00188] 1-{4-[4-(2-ciclobutilmetóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-flúor-fenil}-etanona,

[00189] 2-[4-(2-ciclobutilmetóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-5-trifluorometil-benzonitrila,

[00190] 4-[4-(2-ciclobutilmetóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2,3-diflúor-benzonitrila,

[00191] 4-[4-(2-ciclobutilmetóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2,5-diflúor-benzonitrila,

[00192] 4-[4-(2-ciclobutilmetóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3,5-diflúor-benzonitrila,

[00193] 4-[4-(2-ciclobutilmetóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2,6-diflúor-benzonitrila,

[00194] 4-[4-(2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3,5-diflúor-benzonitrila,

[00195] 4-[4-(2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3,5-diflúor-benzonitrila,

[00196] 4-[4-(2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2,6-diflúor-benzonitrila,

[00197] 4-[4-(2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2,6-diflúor-benzonitrila,

[00198] 5-cloro-2-[4-(2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila,

[00199] 4-[4-(2-ciclohexilóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila,

[00200] 4-[4-(2-ciclohexilóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-flúor-benzonitrila,

[00201] 4-[4-(2-ciclohexilóxi-5metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2-flúor-benzonitrila,

[00202] (2-ciclohexilóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[00203] (2-ciclohexilóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(3-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[00204] (2-ciclohexilóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[00205] 1-{4-[4-(2-ciclobutóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-flúor-fenil}-etanona,

[00206] 4-[4-(2-ciclobutóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-flúor-benzonitrila,

[00207] (2-ciclobutóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(3-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[00208] (2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[00209] 1-{4-[4-(2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2-flúor-fenil}-etanona,

[00210] 2-[4-(2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-5-trifluorometil -benzonitrila,

[00211] (2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-etanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[00212] (2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-etanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[00213] (2-ciclohexilóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-etanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[00214] (2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-ciclopropanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[00215] (2-ciclohexilóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-ciclopropanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[00216] (2-ciclobutóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-ciclopropanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

[00217] São preferidos também outros compostos, onde Ar é fenila substituída, $R^2$ é

[00218] ($C_1$-$C_6$)-alquila substituída por halogênio e $R^5$ é $S(O)_2CH_3$. Os seguintes compostos se referem a este grupo:

[00219] 1-(3-flúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona,

[00220] 3-flúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila,

[00221] [4-(2-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-fenil]-metanona,

[00222] [4-(3-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-fenil]-metanona,

[00223] [4-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-fenil]-metanona,

[00224] 3-flúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(3,3,3-triflúor-propóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila,

[00225] [4-(3-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(3,3,3-triflúor-propóxi)-fenil]-metanona,

[00226] [4-(2-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(3,3,3-triflúor-propóxi)-fenil]-metanona,

[00227] 1-(3-flúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(3,3,3-triflúor-propóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona,

[00228] 2,5-diflúor-4-[4-(5-metanossulfonil-2-trifluorometóxi-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila,

[00229] 2,3-diflúor-4-{4-[2-(2-flúor-1-fluorometil -etóxi)-5-metanossulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila,

[00230] 2-flúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentaflúor-propóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila,

[00231] [5-metanossulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentaflúor-propóxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[00232] 2,3-diflúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentaflúor-propóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila,

[00233] 3,5-diflúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentaflúor-propóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila,

[00234] 2-{4-[2-(2-flúor-1-fluorometil-etóxi)-5-metanossulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-5-trifluorometil -benzonitrila,

[00235] rac-2,3-diflúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil-etóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila,

[00236] 2-flúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(2,2,3,3-tetraflúor-propóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila,

[00237] 3-flúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(2,2,3,3-tetraflúor-propóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila,

[00238] [5-metanossulfonil-2-(2,2,3,3-tetraflúor-propóxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[00239] [4-(2-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,3,3-tetraflúor-propóxi)-fenil]-metanona,

[00240] 2,3-diflúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(2,2,3,3-tetraflúor-propóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila,

[00241] 3,5-diflúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(2,2,3,3-tetraflúor-propóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila,

[00242] [4-(3,4-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-fenil]-metanona,

[00243] rac-5-cloro-2-{4-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila,

[00244] rac-3,5-diflúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila,

[00245] rac-2,5-diflúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila,

[00246] rac-2,6-diflúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila,

[00247] rac-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila,

[00248] rac-3-flúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila,

[00249] rac-2-flúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila,

[00250] rac-5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[00251] rac-[4-(2-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-metanona,

[00252] rac-[4-(3-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-metanona,

[00253] [4-(2-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-((S ou R)-2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-metanona,

[00254] [5-metanossulfonil-2-((S ou R)-2,2,2-triflúor-1-metil-etóxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona e

[00255] [5-metanossulfonil-2-((R ou S)-2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona.

[00256] Os compostos preferidos de Fórmula (I) da presente invenção são também aqueles, onde Ar é fenila substituída, $R^2$ é $(C_1\text{-}C_6)$-alquila, $(C_1\text{-}C_6)$-alquila substituída por halogênio, $CH_2)_n\text{-}(C_3\text{-}C_7)$-cicloalquila, biciclo[2.2,1] heptila, $(CH_2)_n\text{-}O\text{-}(C_1\text{-}C_6)$-alquila ou $CH_2)_n$-heterocicloalquila e $R^5$ é $NO_2$, por exemplo os seguintes compostos:

[00257] 1-(3-flúor-4-{4-[2-(2-metóxi- etóxi)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona,

[00258] (2-isopropóxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[00259] (2-ciclopropilmetóxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[00260] (2-ciclobutilmetóxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[00261] (2-butóxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[00262] [2-(2,2-dimetil -propóxi)-5-nitro-fenil]-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[00263] (2-isobutóxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[00264] (2-ciclopentilóxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[00265] (5-nitro-2-propóxi-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[00266] (2-ciclobutóxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[00267] Rac-(2-sec-butóxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[00268] [5-nitro-2-(2,2,3,3-tetraflúor-propóxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[00269] [5-nitro-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[00270] [2-(biciclo[2.2,1]hept-2-ilóxi)-5-nitro-fenil]-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[00271] [2-(2-cloro-etóxi)-5-nitro-fenil]-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona e

[00272] [5-nitro-2-(2,2,3,3,3-pentaflúor-propóxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona.

[00273] São também preferidos outros compostos, onde Ar é fenila substituída, $R^2$ é

[00274] ($C_1$-$C_6$)-alquila, ($C_1$-$C_6$)-alquila substituída por halogênio ou $(CH_2)_n$-($C_3$-$C_7$)-cicloalquila e $R^5$ é $S(O)_2NHCH_3$.

[00275] 3-[4-(4-Ciano-3-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-N-metil -4-trifluorometóxi-benzenossulfonamida,

[00276] 3-[4-(4-ciano-3-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-isobutóxi-N-metil -benzenossulfonamida,

[00277] 3-[4-(4-ciano-3-flúor-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-ciclopentilóxi-N-metil-benzenossulfonamida,

[00278] 3-[4-(4-ciano-3-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-ciclobutóxi-N-metil-benzenossulfonamida,

[00279] 3-[4-(4-ciano-3-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-ciclobutilmetóxi-N-metil -benzenossulfonamida,

[00280] 3-[4-(4-ciano-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-isobutóxi-N-metil -benzenossulfonamida,

[00281] 3-[4-(4-ciano-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-ciclopentilóxi-N-metil -benzenossulfonamida,

[00282] 3-[4-(4-ciano-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-ciclobutilmetóxi-N-metil -benzenossulfonamida,

[00283] 3-[4-(4-ciano-2-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-isobutóxi-N-metil -benzenossulfonamida,

[00284] 3-[4-(4-ciano-2-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-(2,2-dimetil -propóxi)-N-metil -benzenossulfonamida,

[00285] 3-[4-(4-ciano-2-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-isopropóxi-N-metil -benzenossulfonamida,

[00286] 3-[4-(4-ciano-2-flúor-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-ciclopentilóxi-N-metil-benzenossulfonamida,

[00287] 3-[4-(4-ciano-2-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-ciclobutóxi-N-metil -benzenossulfonamida,

[00288] 3-[4-(4-ciano-2-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-ciclopropilmetóxi-N-metil -benzenossulfonamida,

[00289] 3-[4-(4-ciano-2-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-ciclobutilmetóxi-N-metil -benzenossulfonamida,

[00290] 3-[4-(4-acetil-2-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-isobutóxi-N-metil -benzenossulfonamida,

[00291] 3-[4-(4-acetil-2-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-(2,2-dimetil -propóxi)-N-metil -benzenossulfonamida,

[00292] 3-[4-(4-acetil-2-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-ciclopentilóxi-N-metil -benzenossulfonamida,

[00293] 3-[4-(4-acetil-2-flúor-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-ciclobutóxi-N-metil-benzenossulfonamida,

[00294] 3-[4-(4-acetil-2-flúor-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-ciclopropilmetóxi-N-metil -benzenossulfonamida,

[00295] 4-isobutóxi-N-metil -3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina -1-carbonil]-benzenossulfonamida,

[00296] 4-(2,2-dimetil-propóxi)-N-metil -3-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazina-1-carbonil]-benzenossulfonamida,

[00297] 4-isopropóxi-N-metil -3-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazina -1-carbonil]-benzenossulfonamida,

[00298] 4-ciclopentilóxi-N-metil-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-benzenossulfonamida,

[00299] 4-ciclobutóxi-N-metil -3-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazina -1-carbonil]-benzenossulfonamida,

[00300] 4-ciclopropilmetóxi-N-metil -3-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazina -1-carbonil]-benzenossulfonamida,

[00301] 4-ciclobutilmetóxi-N-metil -3-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazina -1-carbonil]-benzenossulfonamida,

[00302] N-metil -3-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-(3,3,3-triflúor-propóxi)- benzenossulfonamida,

[00303] 3-[4-(4-ciano-2-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-N-metil -4-(2,2,2-triflúor-etóxi)- benzenossulfonamida,

[00304] N-metil -4-(2,2,2-triflúor-etóxi)-3-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazina -1-carbonil]- benzenossulfonamida,

[00305] rac-N-metil -4-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-3-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazina -1-carbonil]- benzenossulfonamida,

[00306] rac-3-[4-(4-ciano-2,5-diflúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-N-metil -4-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzenossulfonamida e

[00307] rac-3-[4-(4-ciano-2,3-diflúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-N-metil -4-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzenossulfonamida.

[00308] Um outro grupo preferido de compostos de Fórmula (I) é aquele, onde Ar é um grupo heteroarila substituído de 6 membros, que

contém um, dois ou três átomos de nitrogênio, $R^2$ é $(C_1\text{-}C_6)$-alquila ou $CH_2)_n\text{-}(C_3\text{-}C_7)$-cicloalquila, e $R^5$ é $SO_2CH_3$, por exemplo:

[00309] [4-(3-cloro-5-trifluorometil -piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona,

[00310] 6-[4-(2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-nicotinonitrila,

[00311] (2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(5-trifluorometil -piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona,

[00312] [4-(3-cloro-5-trifluorometil -piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona,

[00313] (2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(6-trifluorometil -piridin-3-il)-piperazin-1-il]-metanona,

[00314] [4-(3-flúor-5-trifluorometil -piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona e

[00315] (2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(3-flúor-5-trifluorometil -piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona.

[00316] São também preferidos os compostos de Fórmula (I), onde Ar é um grupo heteroarila substituída de 6 membros, que contém um, dois ou três átomos de nitrogênio, $R^2$ é

[00317] $(C_1\text{-}C_6)$-alquila substituída por halogênio e $R^5$ é $SO_2CH_3$, por exemplo os seguintes compostos:

[00318] rac-[4-(3-cloro-5-trifluorometil -piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-metanona,

[00319] rac-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-[4-(5-trifluorometil -piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona,

[00320] rac-[4-(5-bromo-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-metanona,

[00321] rac-[4-(3-flúor-5-trifluorometil -piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-metanona,

[00322] rac-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-

[4-(6-trifluorometil -piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona,

[00323] [5-metanossulfonil-2-((S ou R)-2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-[4-(5-trifluorometil -piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona,

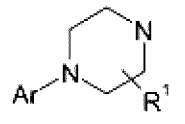
[00324] [5-metanossulfonil-2-((R ou S)-2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-[4-(5-trifluorometil -piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona,

[00325] [4-(3-flúor-5-trifluorometil -piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-((S)-2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-metanona e

[00326] [4-(3-flúor-5-trifluorometil -piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1,1-dimetil -etóxi)-fenil]-metanona.

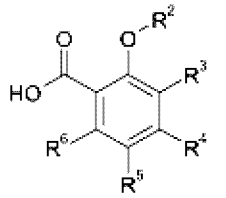
[00327] Os presente compostos de Fórmula (I) e seus sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser preparados pelos métodos conhecidos na técnica, por exemplo, pelos processos abaixo descritos, cujo processo compreende

[00328] reagir um composto de Fórmula



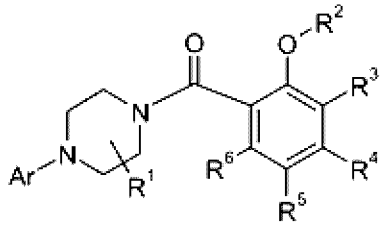
II

com um composto de Fórmula



III

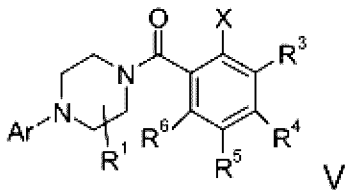
[00329] na presença de um agente de ativação tal como TBTU (2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurôniotetrafluoroborato) para um composto da Fórmula



I

[00330] onde os substituintes são como acima definidos, ou

[00331] b) reagir um composto de Fórmula

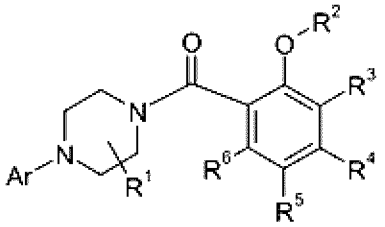


V

[00332] com um composto de Fórmula

$R^2OH$

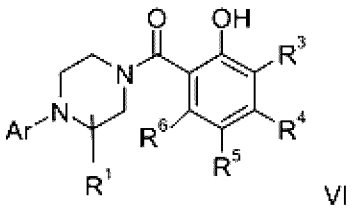
[00333] opcionalmente na presença de um catalisador, tais como Cu(I)I e um carbonato de potássio, carbonato de césio ou sódio como base, para um composto da Fórmula



I

[00334] onde X é halogênio e os outros substituintes são como definidos acima, ou

[00335] c) reagir um composto de Fórmula



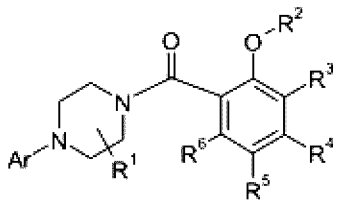
VI

[00336] com um composto de Fórmula

$R^2X$

[00337] na presença de uma base e opcionalmente na presença de microondas

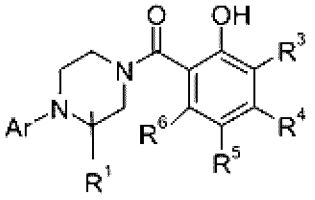
[00338] para um composto da Fórmula



I

[00339] onde X é halogênio, mesilato ou triflato e os outros substituintes são como definidos acima, ou

[00340] d) reagir um composto de Fórmula

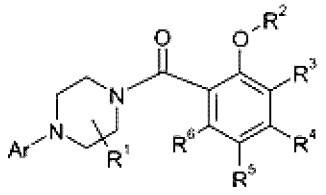


VI

[00341] com um composto de Fórmula

$R^2OH$

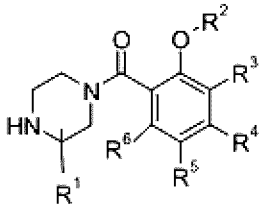
[00342] sob condições Mitsunobu na presença de uma fosfina para um composto da Fórmula



I

[00343] onde os substituintes são como acima definido, ou

[00344] e) reagir um composto de Fórmula

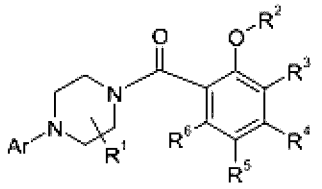


VIII

[00345] com um composto de Fórmula

ArX

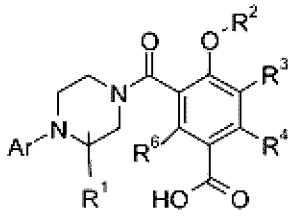
[00346] para um composto da Fórmula



I

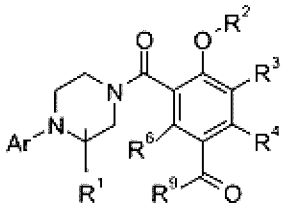
[00347] onde X é halogênio e os outros substituintes são como definidos acima, ou

[00348] f) reagir um composto de Fórmula



Ia

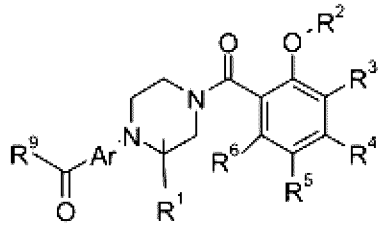
[00349] com uma correspondente amina ou álcool na presença de um agente de ativação para um composto da Fórmula



Ib

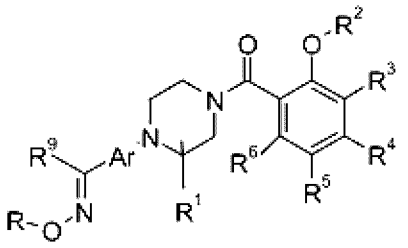
[00350] onde $R^9$ é ($C_1$-$C_6$)-alquila, ($C_3$-$C_6$)-cicloalquila, ($C_1$-$C_6$)-alcóxi ou $NR^7R^8$; e os outros substituintes são como definidos acima, ou

[00351] g) reagir um composto de Fórmula



Ic

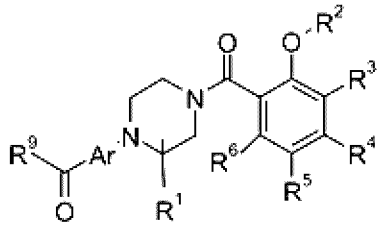
[00352] com um composto de Fórmula $RONH_2$ para um composto da Fórmula



Id

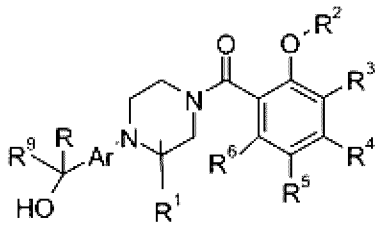
[00353] onde R é H ou alquila e os outros substituintes são como definido acima, ou

[00354] h) reagir um composto de Fórmula



Ic

[00355] com um agente de redução como borohidreto de sódio (quando R é H) ou um agente de alquilação como alquillítio (onde R é alquila) para um composto da Fórmula

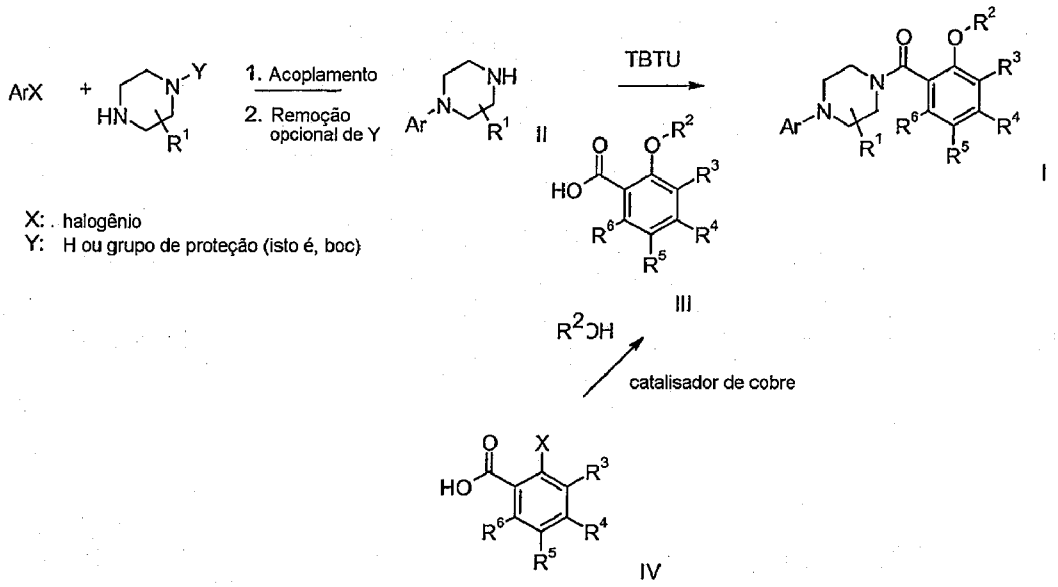


Ie

[00356] onde R é H ou alquila e os outros substituintes são como definidos acima, e se desejado, converter os compostos obtidos em sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis.

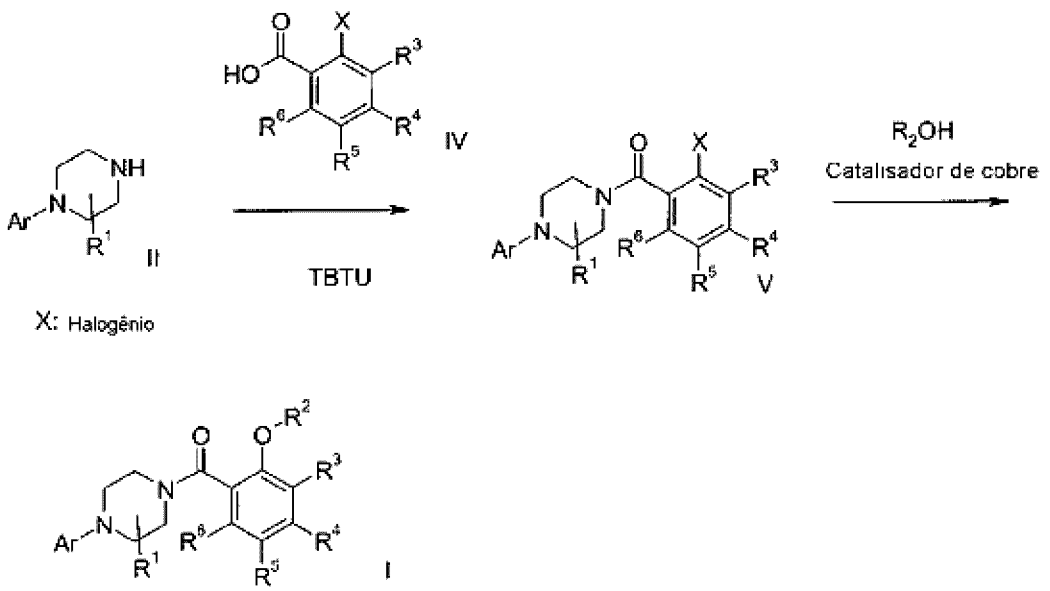
[00357] Os compostos de Fórmula (I) podem ser preparados de acordo com a variante de processo a) a h) e com os seguintes esquemas 1 a 8. O material de partida é comercialmente disponível ou pode ser preparado de acordo com métodos conhecidos.

Esquema 1



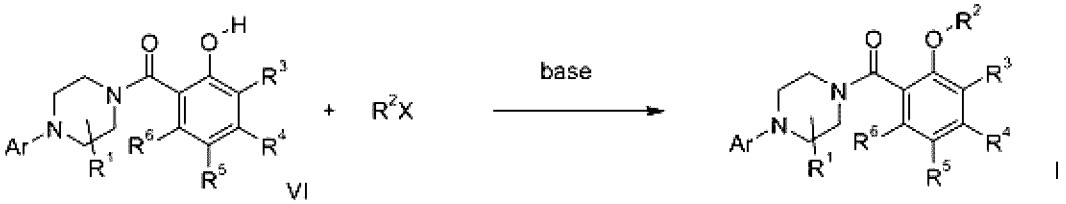

[00358] Compostos de Fórmula geral I podem ser preparados reagindo-se derivados de piperazina de Fórmula (I)I com um ácido correspondente de Fórmula (I)II na presença de um agente de ativação como TBTU (2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurôniotetrafluoroborato). O ácido de Fórmula (I)II pode ser preparado por reação de um ácido de Fórmula (I)V com um álcool de Fórmula $R^2OH$, opcionalmente na presença de um sal de cobre como Cu(I)Br. Derivados de piperazina de Fórmula (I)I podem ser preparados por aquecimento da correspondente piperazina com ArX ou reação de uma piperazina N-protegida com ArX na presença de catalisador de paládio seguido por clivagem do grupo protegido. O grupo protegido é tipicamente *terc*-butoxicarbonila (Boc).

Esquema 2



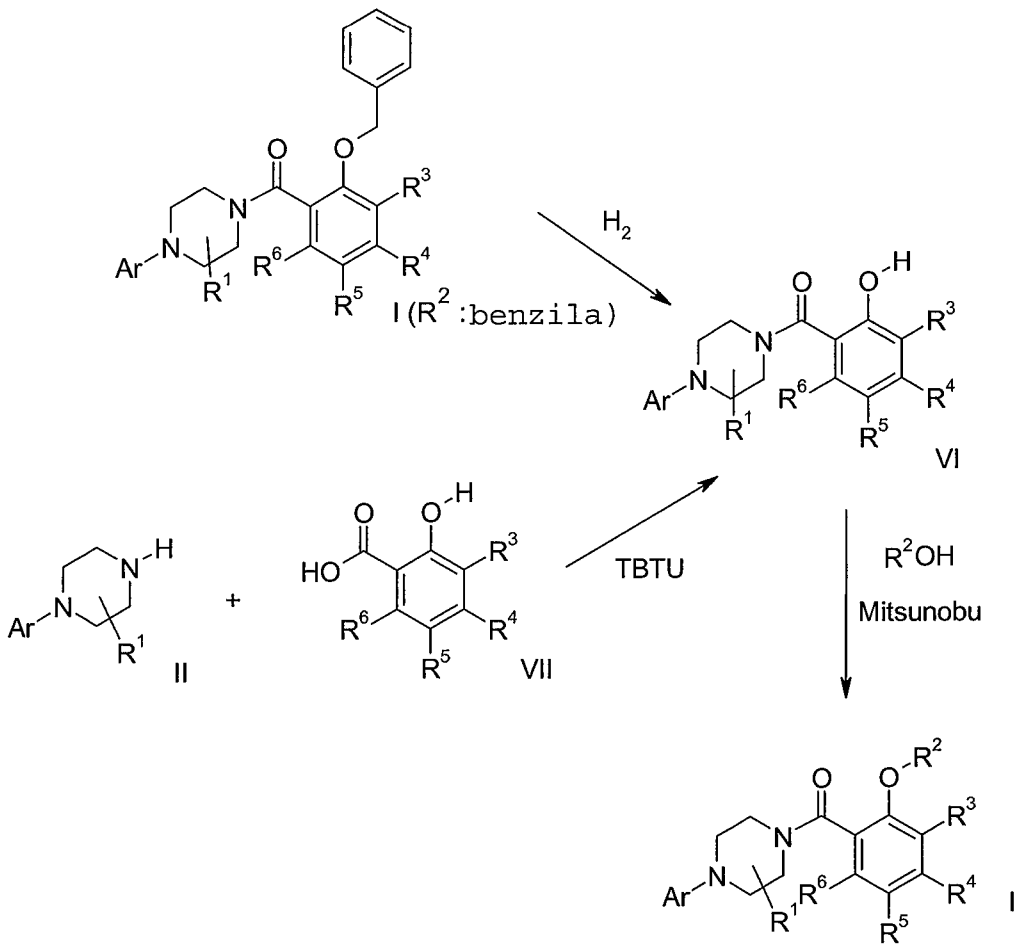

[00359] Alternativamente, os compostos de Fórmula geral I podem ser preparados por reação de uma acil-piperazina de Fórmula V e um álcool de Fórmula $R^2OH$, opcionalmente na presença de um sal de cobre como Cu(I)I. Os derivados de Acilpiperazina de Fórmula V podem ser preparados por reação de um ácido de Fórmula (I)V com derivados de piperazina de Fórmula (I)I na presença de um agente de ativação como TBTU (2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurôniotetrafluoroborato).

Esquema 3




[00360] Os compostos de Fórmula geral I podem ser preparados por reação de um composto de Fórmula VI com um eletrófila de Fórmula $R^2X$ na presença de base como carbonato de potássio e opcionalmente na presença de microondas, onde X é um halogênio, mesilato ou triflato.

Esquema 4

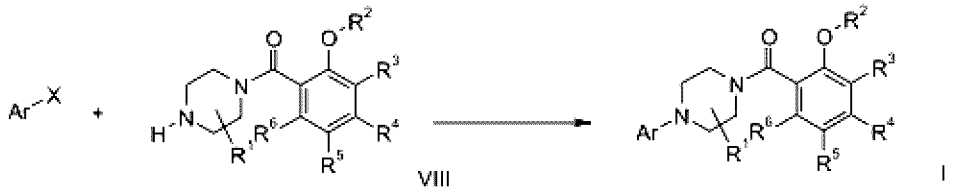



[00361] Os compostos de Fórmula geral I podem ser preparados reagindo-se fenol de Fórmula VI com um álcool de Fórmula $R^2OH$ sob condição de Mitsunobu, na presença de uma fosfina como trifenilfosfina ou difenil-2-piridilfosfina, e a dialquilazadicarboxilato como o dietilazadicarboxilato ou azodicarboxilato de di-*terc*-butila.

[00362] O composto de Fórmula VI pode ser preparado por desproteção (por exemplo empregando-se hidrogênio) de um fenol protegido como um éter de benzila (I com $R_2$: benzila).

[00363] Alternativamente um composto de Fórmula VI pode ser preparado reagindo-se derivados de piperazina de Fórmula (I)I com um ácido de Fórmula VII na presença de um agente de ativação como TBTU (2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurôniotetrafluoroborato).

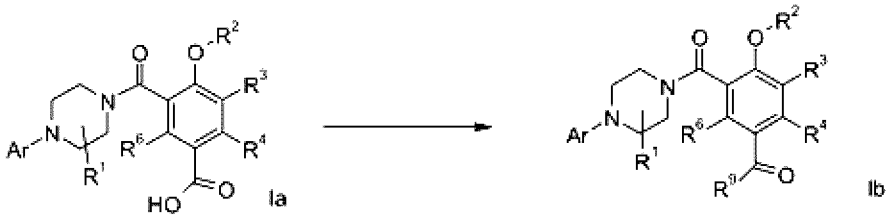
Esquema 5



VIII I

[00364] Os compostos de Fórmula geral I podem ser preparados reagindo-se uma piperazina de Fórmula VIII com ArX.

Esquema 6

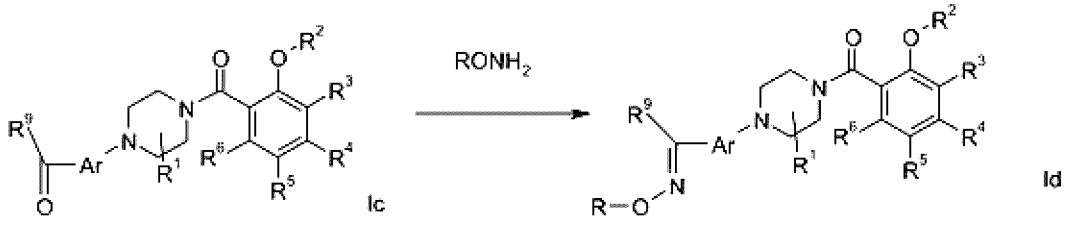


Ia Ib

[00365] onde $R^9$ é $(C_1$-$C_6)$-alcóxi ou $NR^7R^8$;

[00366] Os compostos de Fórmula geral Ib onde $R^9$ é como acima definido podem ser preparados reagindo-se um ácido de Fórmula (I)a com uma correspondente amina ou álcool na presença de um agente de ativação como carbonildimidazol.

Esquema 7

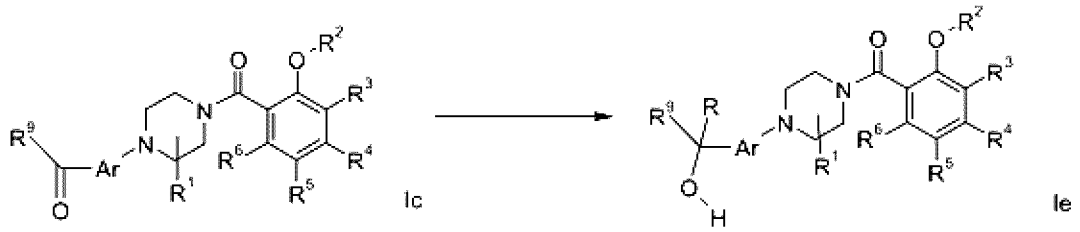


Ic Id

[00367] Os compostos de Fórmula geral Id podem ser preparados de acordo com o Esquema 7 reagindo-se um composto de Fórmula (I)c transportando um grupo carbonila, com um composto de Fórmula $RONH_2$, onde R é H ou alquila e $R^9$ é $(C_1$-$C_6)$-alquila,

[00368] $(C_3$-$C_6)$-cicloalquila, $(C_1$-$C_6)$-alcóxi ou $NR^7R^8$.

Esquema 8



Ic Ie

[00369] Os compostos de Fórmula geral Ie onde R é H ou alquila e $R^9$ é ($C_1$-$C_6$)-alquila ou ($C_3$-$C_6$)-cicloalquila podem ser preparados reagindo-se um composto de Fórmula (I)c transportando um grupo carbonila, com um agente de redução como borohidreto de sódio (quando R é H) ou um agente de alquilação como alquillítio (onde R é alquila).

[00370] As misturas racêmicas de compostos quirais de Fórmula (I) podem ser separadas empregando-se HPLC quiral.

[00371] Os sais de adição de ácido dos compostos de Fórmula (I) básicos podem ser convertidos nas bases livres correspondentes por tratamento com pelo menos um equivalente estequiométrico de uma base adequada tais como hidróxido de sódio ou potássio, carbonato de potássio, bicarbonato de sódio, amônia, e os similares.

[00372] Os seguintes 660 Exemplos ilustram a presente invenção sem limitá-la. Todas as temperaturas são dadas em graus Celsius.

[00373] As seguintes abreviações foram empregadas nos exemplos:

[00374] TA: temperatura ambiente;

[00375] n-Boc-piperazina: 1-Piperazinacarboxilato de terc-butila,

[00376] oxone®: (peroximonossulfato de potássio) $2KHSO_5 \cdot KHSO_4 \cdot K_2SO_4$,

[00377] EtOAc: acetato de etila;

[00378] THF: tetrahidrofurano;

[00379] TBTU: 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurôniotetrafluoroborato;

[00380] DIPEA: diisopropiletilamina,

[00381] DMF: N,N-dimetilformamida

Exemplo 1.1

Preparação de 1-(2-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazina

Éster de terc-butila de ácido 4-(2-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazina-1-carboxílico

[00382] Uma mistura de 20 mmoles 1-bromo-2-flúor-4-trifluorometil-benzeno, 24,7 mmoles n-Boc-piperazina, 0,1 mmol complexo de clorofórmio de Tris(dibenzilideneacetona)dipaládio, 28,8 mmoles sodium-t-butóxido e 0,4 mmol 2-(diciclohexilfosfino)bifenila em 50 ml de tolueno foram aquecidos durante 16 horas a 80℃. Após resfriamento para a temperatura ambiente a mistura foi tratada com 15 g de HM-N isoluto e todos os voláteis foram removidos sob vácuo. O resíduo foi purificado em sílica eluindo com um gradiente de heptano / EtOAc para produzir após evaporação o composto do título.

(b) 1-(2-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazina

[00383] Uma mistura de 9 mmoles éster de terc-butila de ácido 4-(2-flúor -4-trifluorometil -fenil)-piperazina -1-carboxílico em 20 ml de dioxano foi tratada com 8,93 ml de 4N de HCl em dioxano durante 2 horas a 80℃. A mistura foi concentrada e tratada com 20 ml de água, 20 ml de 2M de $Na_2CO_3$ e extraída com 50 ml de EtOAc. A fase orgânica foi lavada com 30 ml de NaCl saturado. Todas as fases aquosas foram combinadas e extraídas com 50 ml de EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram secadas com $MgSO_4$ e evaporadas para produzir o composto do título 1.1.

[00384] 1-H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta$= 7,50 (d, J = 13,3 Hz, 1H, H-3), 7,45 (d, J = 8,8 Hz, 1H, H-5), 7,16 (dd, $J_1$ = 8,8 Hz, $J_2$ = 8,8 Hz, 1H, H-6), 3,5 - 3,2 (s, br, 1H, NH), 3,04 (m, 4H, piperazina ), 2,87 (m, 4H, piperazina ).

[00385] EM (m/e): 249,2 ($MH^+$, 100%)

Exemplo 1.2

Preparação de Ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico.

Ácido 2-Cloro-5-metanossulfonil-benzóico.

[00386] A 99 mmoles de ácido 2-cloro-5-(metiltio)-benzóico em 400 ml de metanol a 0℃ 296 mmoles de oxone® foram adicion ados e a mistura foi deixada agitar em temperatura ambiente durante 3,5 horas. O precipitado foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído 3 vezes com 400 ml de acetato de etila e as fases orgânicas combinadas lavadas 2 vezes com 300 ml de 1N de HCl e com 300 ml de solução de NaCl aquosa saturada e secadas com $MgSO_4$. A evaporação sob pressão reduzida produziu o composto do título.

(b) Ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico.

[00387] Uma mistura de 2,13 mmoles de ácido 2-cloro-5-metanossulfonil-benzóico, 0,64 mmol de Cu(I)Br em 5 ml $NEt_3$ e 25 ml de isopropanol foi aquecida para 120℃ durante 16 h oras em um tubo selado. Os voláteis foram removidos sob vácuo e o resíduo foi apreendido em 70 ml de 1N de de HCl. Extração com secagem de acetato de etila das frações orgânicas combinadas e evaporação produziu um resíduo que foi purificado por HPLC preparativa de fase reversa eluindo com um gradiente de acetonitrila / água. A evaporação das frações do produto produziu o composto do título 1.2.

[00388] EM (m/e): 257,0 ($MH^-$, 100%)

[00389] Em analogia ao Exemplo 1.2(b) os compostos 1.3 a 1.7 da seguinte tabela foram preparados de ácido 2-cloro-5-metanossulfonil-benzóico e o álcool apropriado:

| | **Nome do Composto** | **Álcool** | **EM (m/e)** |
|---|---|---|---|
| 1.3 | Ácido 2-isobutóxi-5-metanossulfonil-benzóico | isobutanol | 271,1 ($MH^-$, 100 %) |
| 1.4 | Ácido 2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-benzóico. | ciclopropil-metanol | 269,1 ($MH^-$, 100 %) |

| | Nome do Composto | Álcool | EM (m/e) |
|---|---|---|---|
| 1.5 | Ácido 5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzóico | 2,2,2-triflúor-etanol | 297,0 ($MH^-$, 100 %) |
| 1.6 | Ácido 2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-benzóico. | ciclopentanol | 282,9 ($MH^-$, 100 %) |
| 1.7 | Ácido 2-(4-flúor-fenóxi)-5-metanossulfonil-benzóico. | 4-flúor-fenol (em THF) | 309,1 ($MH^-$, 100 %) |

Exemplo 1.8

Preparação de 1-{3-flúor-4-[4-(2-flúor-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona.

[00390] Uma solução de 0,261 mmol de cloreto de 2-flúor-5-nitro-benzoila [CAS: 7304-32-7; Feng e Burgess, Chem.Europ.J. EN, 5:3261–3272 (1999)] em 1 ml de dioxano foi tratada com 0.522 mmol trietilamina e em seguida com uma solução de 0,261 mmol de 1-(3-flúor-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (CAS: 189763-57-3; WO 97/14,690) em 1 ml de dioxano. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. O solvente foi removido em vácuo. O óleo cru foi apreendido em água. A camada aquosa foi extraída 3 vezes com $CH_2Cl_2$. Os extratos combinados foram secados em $Na_2SO_4$, filtrados e o solvente foi removido em vácuo. A goma crua foi purificada em sílica-gel (eluente: heptano/etilacetato 0% a 20% (10 minutos) para fornecer o composto do título **1.8**.

[00391] EM (m/e): 390,2 ($MH^+$, 100%)

Exemplo 1.9

Preparação de (2-iodo-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona.

Ácido 2-amino-5-metanossulfonil-benzóico.

[00392] Uma mistura de 4,26 mmoles de ácido 2-cloro-5-metanossulfonil-benzóico, 0,39 mmol de pó de cobre e 10 ml de hidró-

xido de amônio a 25% foi aquecida para 125-130℃ com agitação durante 18 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e filtrada. O sólido foi lavado com metanol. O filtrado foi concentrado em vácuo. O resíduo foi acidificado com HCl de 1N de para pH=2. O sólido obtido foi lavado com água e secado (HV, 50℃, 1 hora) para produzir o composto do título. EM (m/e): 214,1 (M-H, 100%)

(b) Ácido 2-iodo-5-metanossulfonil-benzóico

[00393] A uma suspensão de 3,0 mmoles de ácido 2-amino-5-metanossulfonil-benzóico em uma mistura de 1,7 ml de ácido sulfúrico e 1,7 ml de água foi adicionada em gotas uma solução de 3,92 mmoles de nitrito de sódio em 1,7 ml de água em uma tal taxa em que a temperatura não exceda a 3℃. A mistura foi agitada a 0℃ durante 1 hora. Uma solução de 3,0 mmoles de KI em 1,7 ml de água foi adicionada em gotas a 0℃. A suspensão marrom foi deixada aquecer para a temperatura ambiente e agitada durante 30 minutos. O excesso de iodo foi destruído pela adição de algumas gotas de uma solução de sulfito de hidrogênio de sódio. O sólido foi filtrado, lavado com água e secado (HV, 50℃, 1 hora ) para produzir o composto do título. EM (m/e): 325,0 (M-H, 100%).

(c) (2-iodo-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]metanona.

[00394] A uma solução de ácido 9,2 mmoles de 2-iodo-5-metanossulfonil -benzóico em 20 ml de dimetilformamida, 11,5 mmoles de TBTU, 46,0 mmoles de N-etildiisopropilamina e 11,0 mmoles de 1-(4-trifluorometil fenil) piperazina (ABCR F07741NB, [30459-17-7]) foram sucessivamente adicionados. A reação foi então agitada em temperatura ambiente durante duas horas, concentrada em vácuo e purificada por cromatografia de coluna ($SiO_2$, 50 g, $CH_2Cl_2$ / MeOH / $NH_3$ = 100/0/0 a 95/4,5/0,5), para produzir o composto do título **1.9**. EM (m/e): 539,1 ($M+H^+$).

Exemplo 5

Preparação de [4-(2-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona.

[00395] Uma mistura de 0,05 mmol de ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (Composto 1.2), 0,06 mmol de 1-(2-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazina, 0,055 mmol de TBTU e 0,25 mmol de DIPEA em 1 ml de DMF foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. 0,5 ml de MeOH / HCOOH 1/1 foi adicionado e a mistura foi submetida separação por HPLC preparativa de fase reversa eluindo com um gradiente de acetonitrila / água produzindo o composto do título.

[00396] EM (m/e): 489,2 ($MH^+$, 100%)

[00397] Em analogia ao Exemplo 5, os compostos 1 a 4, 6 a 46 e 52 a 54 da seguinte tabela foram preparados dos derivados de ácido e derivados de piperazina:

| **Exemplo nº** | **Nome Sistemático** | **Materiais de Partida** | **PM encontrado ($MH^+$)** |
|---|---|---|---|
| 1 | 1-{3-flúor-4-[4-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona | 1-(3-flúor-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona e Composto 1.2 | 463,2 |
| 2 | 4-[4-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila | 4-piperazin-1-il-benzonitrila e Composto 1.2 | 428,2 |
| 3 | 3-flúor-4-[4-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila | 3-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila e Composto 1.2 | 446,2 |
| 4 | 2-flúor-4-[4-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila | 2-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila e Composto 1.2 | 446,2 |

| Exemplo nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encontrado $MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 5 | [4-(2-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona | 1-(2-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazina e Composto 1.2 | 489,2 |
| 6 | [4-(3-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona | 1-(3-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazina e Composto 1.2 | 489,2 |
| 7 | 1-{3-flúor-4-[4-(2-isobutóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona | 1-(3-flúor-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona e Composto 1.3 | 477,2 |
| 8 | 4-[4-(2-isobutóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila | 4-piperazin-1-il-benzonitrila e Composto 1.3 | 442,2 |
| 9 | 3-flúor-4-[4-(2-isobutóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila | 3-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila e Composto 1.3 | 460,3 |
| 10 | 2-flúor-4-[4-(2-isobutóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila | 2-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila e Composto 1.3 | 460,3 |
| 11 | (2-isobutóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(4-trifluorometil -fenil)-piperazina e Composto 1.3 | 485,3 |
| 12 | [4-(2-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-(2-isobutóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona | 1-(2-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazina e Composto 1.3 | 503,2 |
| 13 | [4-(3-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-(2-isobutóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona | 1-(3-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazina e Composto 1.3 | 503.1 |

| Exemplo nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encontrado $MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 14 | [4-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isobutóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona | 1-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina e Composto 1.3 | 513,3 |
| 15 | 1-{4-[4-(2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-flúor-fenil}-etanona | 1-(3-flúor-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona e Composto 1.4 | 475.2 |
| 16 | 4-[4-(2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila | 4-piperazin-1-il-benzonitrila e Composto 1.4 | 440.3 |
| 17 | 4-[4-(2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-flúor-benzonitrila | 3-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila e Composto 1.4 | 458.3 |
| 18 | 4-[4-(2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2-flúor-benzonitrila | 2-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila e Composto 1.4 | 458.3 |
| 19 | (2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(4-trifluorometil -fenil)-piperazina e Composto 1.4 | 483,2 |
| 20 | (2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(2-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona. | 1-(2-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazina e Composto 1.4. | 501.2 |
| 21 | (2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(3-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(3-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazina e Composto 1.4 | 501.2 |

| Exemplo nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encontrado $MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 22 | (2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina e Composto 1.4. | 511.3 |
| 23 | 1-(3-flúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona | 1-(3-flúor-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona e Composto 1.5 | 503.1 |
| 24 | 4-{4-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila | 4-piperazin-1-il-benzonitrila e Composto 1.5 | 468.1 |
| 25 | 3-flúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila | 3-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila e Composto 1.5 | 468.2 |
| 26 | 2-flúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila | 2-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila e Composto 1.5 | 486.2 |
| 27 | [5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(4-trifluorometil -fenil)-piperazina e Composto 1.5 | 511.2 |
| 28 | [4-(2-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-fenil]-metanona | 1-(2-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazina e Composto 1.5 | 529,2 |
| 29 | [4-(3-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-fenil]-metanona | 1-(3-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazina e Composto 1.5 | 529,2 |

| Exemplo nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encontrado $MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 30 | [4-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-fenil]-metanona | 1-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina e Composto 1.5 | 539,2 |
| 31 | 1-{4-[4-(2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-flúor-fenil}-etanona | 1-(3-flúor-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona e Composto 1.6 | 489,2 |
| 32 | 4-[4-(2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila | 4-piperazin-1-il-benzonitrila e Composto 1.6 | 454.2 |
| 33 | 4-[4-(2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-flúor-benzonitrila | 3-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila e Composto 1.6 | 472.2 |
| 34 | 4-[4-(2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2-flúor-benzonitrila | 2-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila e Composto 1.6 | 472.2 |
| 35 | (2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(2-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(2-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazina e Composto 1.6 | 515.2 |
| 36 | (2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(3-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(3-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazina e Composto 1.6 | 515.2 |
| 37 | (2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina e Composto 1.6 | 525.3 |

| Exemplo nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encontrado $MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 38 | 1-(3-flúor-4-{4-[2-(4-flúor-fenóxi)-5-metanossulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona | 1-(3-flúor-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona e Composto 1.7 | 515.2 |
| 39 | 4-{4-[2-(4-flúor-fenóxi)-5-metanossulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila | 4-piperazin-1-il-benzonitrila e Composto 1.7 | 480.2 |
| 40 | 3-flúor-4-{4-[2-(4-flúor-fenóxi)-5-metanossulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila | 3-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila e Composto 1.7 | 498.2 |
| 41 | 2-flúor-4-{4-[2-(4-flúor-fenóxi)-5-metanossulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila | 2-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila e Composto 1.7 | 498.2 |
| 42 | [2-(4-flúor-fenóxi)-5-metanossulfonil-fenil]-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(4-trifluorometil -fenil)-piperazina e Composto 1.7 | 523,3 |
| 43 | [2-(4-flúor-fenóxi)-5-metanossulfonil-fenil]-[4-(2-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(2-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazina e Composto 1.7 | 541,2 |
| 44 | [2-(4-flúor-fenóxi)-5-metanossulfonil-fenil]-[4-(3-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(3-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazina e Composto 1.7 | 541,2 |
| 45 | [4-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-[2-(4-flúor-fenóxi)-5-metanossulfonil-fenil]-metanona | 1-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina e Composto 1.7 | 551,3 |

| Exemplo nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encontrado $MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 46 | [4-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona | 1-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina e Composto 1.2 | 499,2 |
| 52 | 3-[4-(4-acetil-2-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-metóxi- benzenossulfonamida | 1-(3-flúor-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona e ácido 2-metóxi-5-sulfamoil-benzóico. | 434.2 |
| 53 | 3-[4-(4-acetil-2-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-etóxi-benzenossulfonamida | 1-(3-flúor-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona e ácido 2-etóxi-5-sulfamoil-benzóico. | 448,2 |
| 54 | 1-(3-flúor-4-{4-[2-(2-metóxi- etóxi)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona | 1-(3-flúor-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona e ácido 2-(2-metoxietóxi)-5-nitrobenzóico. | 446,1 |

Exemplo 47

Preparação de 1-{3-flúor-4-[4-(2-metóxi- 5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona.

[00398] A uma solução de 0,257 mmol de 1-{3-flúor-4-[4-(2-flúor-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona (Composto 1.8) em 1,5 ml de dioxano, 102 mg de metóxido de sódio foram adicionados em porções. A mistura foi agitada a 100 ℃ durante 4 hora s. A mistura de reação foi diluída com 10 ml de água, neutralizada com 1N de HCl e em seguida extraída com etilacetato (3 x 10 ml). As fases orgânicas combinadas foram concentradas em vácuo. O resíduo foi cromatografado em sílica-gel: eluente: heptano/etilacetato 0% - 30% (10 minutos) para fornecer o composto 47.

[00399] EM (m/e): 402.2 ($M+H^+$, 100%).

Exemplo 48

Preparação de (2-benzilóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona.

[00400] Uma mistura de 0,19 mmol (2-iodo-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona (Composto 1.9), 0,037 mmol de CuI, 0,37 mmol de $Cs_2CO_3$, 0,074 mmol de 1,10-fenantrolina e 0,4 ml de álcool benzílico foi aquecida para 110 ℃ durante 16 horas. A mistura foi resfriada à TA, diluída com etilacetato e filtrada. A camada orgânica foi lavada duas vezes com água, secada em $Na_2SO_4$, filtrada e o solvente foi removido em vácuo. O óleo bruto foi purificado em sílica-gel, eluente: heptano/etilacetato 0 % a 50% (25 minutos) para fornecer o composto 48.

[00401] EM (m/e): 519,2 ($M+H^+$, 100%).

[00402] Em analogia ao Exemplo 48, os compostos 49 a 51 da seguinte tabela foram preparados de (2-iodo-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona (Composto 1.9) e álcoois:

| **Exemplo nº** | **Nome Sistemático** | **Materiais de Partida** | **PM encontrado ($MH^+$)** |
|---|---|---|---|
| 49 | (2-etóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona. | Composto 1.9 e etanol | 457,2 |
| 50 | (2-isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona | Composto 1.9 e álcool de isopropila | 471,2 |
| 51 | (2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona | Composto 1.9 e ciclopentanol | 497,2 |

Exemplo 1.10

Preparação de ácido 5-metanossulfonil-2-(2-metóxi- etóxi)-benzóico.

ácido 2-amino-5-metanossulfonil-benzóico.

[00403] Uma mistura de ácido 4,26 mmoles 2-cloro-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2a), 0,39 mmol de pó de cobre e 10 ml de hidróxido de amônio a 25% foi aquecida para 125 - 130℃ com agitação durante 18 horas. a mistura foi resfriada à temperatura ambiente e filtrada. O sólido foi lavado com metanol. O filtrado foi concentrado em vácuo. O resíduo foi acidificado com HCl de 1N para pH = 2. O sólido obtido foi lavado com água e secado (HV, 50℃, 1 hora ) para produzir o composto do título. EM (m/e): 214,1 (M-H, 100%).

(b) Ácido 2-iodo-5-metanossulfonil-benzóico.

[00404] A uma suspensão de 3,0 mmoles de ácido 2-amino-5-metanossulfonil-benzóico em uma mistura de 1,7 ml de ácido sulfúrico e 1,7 ml de água foi adicionado em gotas uma solução de 3,92 mmoles de nitrito de sódio em 1,7 ml de água em uma taxa em que a temperatura não excedeu a 3℃. A mistura foi agitada a 0℃ durante 1 hora. Uma solução de 3,0 mmoles de KI em 1,7 ml de água foi adicionada em gotas a 0℃. A suspensão marrom foi deixada a quecer para a temperatura ambiente e agitada durante 30 minutos. Excesso de iodo foi destruído pela adição de algumas gotas de uma solução de hidrogeno sulfito de sódio. O sólido foi filtrado, lavado com água e secado (HV, 50℃, 1 hora ) para produzir o composto do tít ulo. EM (m/e): 325,0 (M-H, 100%).

(c) Ácido 5-metanossulfonil-2-(2-metóxi- etóxi)-benzóico.

[00405] A uma solução de 1,6 mmol de ácido 2-iodo-5-metanossulfonil-benzóico em 30 ml de 2-metoxietanol e 6 ml de trietilamina foram adicionados 79 mg de brometo de cobre (I) e a mistura de reação aquecida para 120℃ durante 4 horas. O so lvente foi destilado e o resíduo dissolvido em 90 ml de 1N de HCl. A fase aquosa foi extraída duas vezes com acetato de etila e os extratos orgânicos agrupados lavados duas vezes com água e uma vez com solução sali-

na. A camada orgânica foi secada com $Na_2SO_4$, filtrada e evaporadas para produzir o composto do título **1.10**. EM (m/e): 273,1 ($MH^-$, 100%).

Exemplo 1.11

Preparação de ácido 5-Ciano-2-(2-metóxi- etóxi)-benzóico.

Ácido 2-bromo-5-ciano-benzóico.

[00406] A uma suspensão de 7,1 mmoles brometo de cobre (II) em acetonitrila (30 ml) foram adicionados em gotas 8,63 mmoles de nitrito de terc-butila a 0℃ em 2 minutos. 6,17 mmoles de á cido 2-amino-5-ciano-benzóico (CAS: 99767-45-0; WO9518097) foram adicionados em porções em 10 minutos a 0℃. A mistura foi agita da a 0℃ durante 2 horas e em seguida em temperatura ambiente durante a noite. Metade do solvente foi removido em vácuo. O resíduo foi apreendido em HCl de 1N de (15 ml) e acetato de etila (30 ml). A camada orgânica foi extraída com NaOH de 1N (3x10 ml). A camada aquosa foi acidificada com HCl de 2N. O sólido resultante foi filtrado, lavado com água e secado (vácuo elevado, 50℃) para fornecer o composto do título EM (m/e): 227,1 ($M+H^+$,100%).

(b) Ácido 5-ciano-2-(2-metóxi- etóxi)-benzóico.

[00407] A uma solução de 0,16 mmol de ácido 2-bromo-5-ciano-benzóico em 6 ml de 2-metoxietanol e 1,2 ml de trietilamina foram adicionados 23 mg de brometo de cobre (I) e a mistura de reação aquecida para 120℃ durante 4 horas. O solvente foi desti lado e o resíduo dissolvido em 20 ml de 1N de HCl. A fase aquosa foi extraída duas vezes com acetato de etila e os extratos orgânicos agrupados lavados duas vezes com água e uma vez com solução salina. A camada orgânica foi secada com $Na_2SO_4$, filtrada e evaporada para produzir o composto do título **1.11**. EM (m/e): 220,4 ($MH^-$, 100%).

Exemplo 1.12

Preparação de ácido 5-ciano-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzóico.

[00408] Uma mistura de 11,3 mmoles de sódio em 66 mmoles de

2,2,2-trifluoroetanol foi aquecida para 100°C até todo o sódio ser dissolvido (20 min.). Em seguida uma solução de 5,5 mmoles de ácido 5-ciano-2-iodo-benzóico [CAS: 219841-92-6; WO 9901455] em 2 ml de N-metil-2-pirrolidona e 0,5 mmol brometo de cobre (I) foi adicionada e a mistura de reação aquecida para 120°C durante 2 horas. A mistura de reação foi derramada sobre água, acidificada para pH 2 com HCl concentrado e extraída 3x com acetato de etila. Os extratos orgânicos agrupados foram lavados com solução salina, secados em $Na_2SO_4$ e evaporados. Cromatografia *instantânea* em sílica-gel com heptano/acetato de etila forneceu o composto do título **1.12**. EM (EI) (m/e): 245,1 ($M^{+\cdot}$, 94%), 146,0 ($[M\text{-}CF_3CH_2O]^{+\cdot}$, 100%).

[00409] Em analogia ao Exemplo 1.12 os compostos 1.13 a 1.16 da seguinte tabela foram preparados de ácido 5-ciano-2-iodo-benzóico e o álcool apropriado:

| | **Nome do Composto** | **Álcool** | **EM (m/e)** |
|---|---|---|---|
| 1.13 | Ácido 5-ciano-2-isopropóxi-benzóico | isopropanol | 204.1 ($M\text{-}H^-$, 100 %) |
| 1.14 | Ácido o-5-ciano-2-ciclopropilmetóxi-benzóico. | ciclopropil-metanol | 216.1 ($M\text{-}H^-$, 100 %) |
| 1.15 | Ácido 5-ciano-2-isobutóxi-benzóico. | Álcool de isobutila | 218.3 ($M\text{-}H^-$, 100 %) |
| 1.16 | Ácido 5-Ciano-2-ciclopentilóxi-benzóico. | ciclopentanol | 230.1 ($M\text{-}H^-$, 100 %) |

[00410] Em analogia ao Exemplo 5, os compostos 55 a 61 da seguinte tabela foram preparados a partir dos derivados de ácido e derivados de piperazina:

| Exemplo nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encontrado ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 55 | 1-(3-flúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(2-metóxi- etóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona | 1-(3-flúor-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (WO 9714690) e Ácido 5-Metanossulfonil-2-(2-metóxi-etóxi)-benzóico (composto 1.10) | 479.5 |
| 56 | 4-(2-metóxi- etóxi)-3-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazina -1-carbonil]-benzonitrila | 1-(4-Trifluorometil-fenil)-piperazina e Ácido 5-ciano-2-(2-metóxi- etóxi)-benzóico (composto 1.11) | 434.5 |
| 57 | 4-(2,2,2-triflúor-etóxi)-3-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazina -1-carbonil]-benzonitrila | 1-(4-trifluorometil fenil) piperazina e Ácido 5-Ciano-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzóico (composto 1.12) | 458.4 |
| 58 | 4-Isopropóxi-3-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazina -1-carbonil]-benzonitrila | 1-(4-trifluorometil fenil)piperazina e Ácido 5-Ciano-2-isopropóxi-benzóico (composto 1.13) | 418.3 |
| 59 | 4-Ciclopropilmetóxi-3-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazina -1-carbonil]-benzonitrila | 1-(4-trifluorometil fenil) piperazina e ácido 5-Ciano-2-ciclopropilmetóxi-benzóico (composto 1.14) | 430,6 |
| 60 | 4-Isobutóxi-3-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazina-1-carbonil]-benzonitrila | 1-(4-trifluorometil fenil) piperazina e Ácido 5-Ciano-2-isobutóxi-benzóico (composto 1.15) | 432,5 |
| 61 | 4-Ciclopentilóxi-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-benzonitrila | 1-(4-trifluorometil fenil)piperazina e Ácido 5-Ciano-2-ciclopentilóxi-benzóico (composto 1.16) | 444,5 |

Exemplo 2.1

Preparação de (2-Hidróxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona.

[00411] O composto 2.1 foi preparado em analogia ao Exemplo 5 empregando-se o ácido 2-hidróxi-5-nitrobenzóico [96-97-9] e 1-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina. EM (m/e): 394.0 (M-H, 100%)

Exemplo 2.2

Preparação de (2-Hidróxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona.

[00412] Composto 2.2 foi preparado em analogia ao Exemplo 5 empregando-se o ácido 2-hidróxi-5-(metil sulfonil)benzóico [68029-77-6] e 1-(4-trifluorometil -fenil)-piperazina. EM (m/e): 427,5 (M-H, 100%).

Exemplo 66

Preparação de (2-Butóxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona.

[00413] Uma solução de (2-Hidróxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona (50 mg), carbonato de potássio (87 mg) e 1-bromobutano (0,15 mL) em acetamida de dimetila (0,3 mL) foi aquecida para 150℃ durante 15 minutos em um forno de microondas. A mistura de reação foi então concentrada e purificada por cromatografia de coluna ($SiO_2$) para produzir o composto do título (55 mg).

[00414] Em analogia ao Exemplo 66, os compostos 62 a 97 da seguinte tabela foram preparados dos derivados de ácido e derivados de piperazina

| **Ex. nº** | **Nome Sistemático** | **Materiais de Partida** | **PM encontrado ($MH^+$)** |
|---|---|---|---|
| 62 | (2-Isopropóxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona | (2-Hidróxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona (composto 2.1) e 2-bromopropano | 438,4 |

| Ex. nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encon-trado ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 63 | (2-Ciclopropilmetóxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona | (2-Hidróxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona (composto 2.1) e brometo de ciclopropilmetila. | 450,5 |
| 64 | (2-Ciclobutilmetóxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona | (2-Hidróxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona (composto 2.1) e brometo de ciclobutilmetila. | 464,5 |
| 65 | (2-Aliióxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona | (2-Hidróxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona (composto 2.2) e ciclo-propilbrometo | 469,5 |
| 66 | (2-Butóxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona | (2-Hidróxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona (composto 2.1) e bromo-butano | 452,4 |
| 67 | Rac-[2-(2-Hidróxi-propóxi)-5-nitro-fenil]-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona | (2-Hidróxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona (composto 2.1) e rac-1-Bromo-2-propanol | 454,6 |
| 68 | [2-(2,2-Dimetil -propóxi)-5-nitro-fenil]-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona | (2-Hidróxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona (composto 2.1) e 1-Bromo-2,2-Dimetilpropano | 466,6 |
| 69 | [2-(3-Metil -butóxi)-5-nitro-fenil]-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona | (2-Hidróxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona (composto 2.1) e 1-Bromo-3-metilbutano | 466,5 |

| Ex. nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encon-trado ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 70 | (2-Isobutóxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona | (2-Hidróxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona (composto 2.1) e 1-Bromo-3-metilpropano | 452,5 |
| 71 | (2-Ciclopentilóxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona | (2-Hidróxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona (composto 2.1) e Brometo de Ciclopentila. | 464,5 |
| 72 | (5-Nitro-2-propóxi-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona | (2-Hidróxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona (composto 2.1) e 1-Bromopropano | 438,5 |
| 73 | (2-Cicloeptilóxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona | (2-Hidróxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona (composto 2.1) e Bromo-cicloheptano. | 492,5 |
| 74 | (2-Ciclobutóxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona | (2-Hidróxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona (composto 2.1) e Bromo-ciclobutano. | 450,4 |
| 75 | [2-(2-Etóxi-etóxi)-5-nitro-fenil]-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona | (2-Hidróxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona (composto 2.1) e 2-Bromoetil-etiléter. | 468,5 |

| Ex. nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encon-trado ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 76 | [2-((R)-3-Hidróxi-2-metil -propóxi)-5-nitro-fenil]-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona | (2-Hidróxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona (composto 2.1) e (R)-(-)-3-bromo-2-metil -1-propanol. | 468,4 |
| 77 | (2-Etóxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona | (2-Hidróxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona (composto 2.1) e 2-Bromo-1-etóxi-1,1,2-triflúor-etano. | 424,4 |
| 78 | Rac-(2-sec-Butóxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona | Rac-(2-Hidróxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona (composto 2.1) e 2-Bromobutano. | 452,5 |
| 79 | [2-(2-Hidróxi-etóxi)-5-nitro-fenil]-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona | (2-Hidróxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona (composto 2.1) e 2-Bromo-1-etanol. | 440,4 |
| 80 | [5-Nitro-2-(2,2,3,3-tetraflúor-propóxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona | (2-Hidróxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona (composto 2.1) e 1-Iodo-2,2,3,3,-tetrafluoropropano | 510,5 |
| 81 | [5-Nitro-2-(4,4,4-triflúor-butóxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona | (2-Hidróxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona (composto 2.1) e 1-Bromo-4,4,4,-trifluorobutano. | 506,5 |

| Ex. nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encon-trado ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 82 | [2-(2-flúor-etóxi)-5-nitro-fenil]-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona | (2-Hidróxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona (composto 2.1) e 1-Bromo-2-fluoroetano. | 442.5 |
| 83 | [2-(3-Hidróxi-2,2-dimetil -propóxi)-5-nitro-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metano | (2-Hidróxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona (composto 2,1) e 3-Bromo-2,2-Dimetil-2-propan-1-ol. | 482,6 |
| 84 | [5-Nitro-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona. | (2-Hidróxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona (composto 2.1) e 1,1,1-triflúor-2-iodo-etano. | 478,3 |
| 85 | [2-(1-Etil-propóxi)-5-nitro-fenil]-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona. | (2-Hidróxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona (composto 2.1) e 3-Bromo-pentano. | 466,5 |
| 86 | [5-Nitro-2-(oxetan-3-ilóxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona | (2-Hidróxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona (composto 2.1) e Éster de oxetan-3-il de ácido tolu-eno-4-sulfônico (CAS: 26272-83-3). | 452,4 |
| 87 | [2-(3-Hidróxi-propóxi)-5-nitro-fenil]-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona | (2-Hidróxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (composto 2.1) e Bromo-propanol. | 454,6 |

| Ex. nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encon-trado ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 88 | [2-(Biciclo[2.2,1]hept-2-ilóxi)-5-nitro-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona. | (2-Hidróxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona (composto 2.1) e exo-2-Bromonorbornano. | 490,5 |
| 89 | [2-(2-metóxi- etóxi)-5-nitro-fenil]-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona. | (2-Hidróxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona (composto 2.1) e éter de 2-bromoetilmetila. | 454,5 |
| 90 | [2-(3,3-Dimetil -butóxi)-5-nitro-fenil]-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona. | (2-Hidróxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (composto 2,1) e 1-bromo-3,3-dimetilbutano. | 480,8 |
| 91 | [2-(1-Etóxi-ciclopropóxi)-5-nitro-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona. | (2-Hidróxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona (composto 2.1) e 1-Bromo-1-etóxi-ciclopropano. | 480.6 |
| 92 | [2-(2-Cloro-etóxi)-5-nitro-fenil ]-[4-(4-trifluorometil -fenil)-pip erazin-1-il]-metanona. | (2-Hidróxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona (composto 2,1) e 2-Cloroetanol. | |
| 93 | {4-Nitro-2-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazina -1-carbonil]-fenóxi}-acetonitrila. | (2-Hidróxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona (composto 2,1) e bromoa-cetonitrila. | 435,.4 |

| Ex. nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encontrado ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 94 | [5-Nitro-2-(3,3,3-triflúor-propóxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona. | (2-Hidróxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona (composto 2,1) e 1,1,1-triflúor-1-Iodopropano. | 492,4 |
| 95 | [5-Nitro-2-(tetrahidro-piran-4-ilóxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona. | (2-Hidróxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona (composto 2,1) e 4-cloro-tetraidropirano. | 480,4 |
| 96 | [2-(2,2-diflúor-etóxi)-5-nitro-fenil]-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona. | (2-Hidróxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona (composto 2,1) e 1-bromo-2,2-difluoroetano. | 460,5 |
| 97 | [2-(1,1,2,3,3,3-Hexafluoro-propóxi)-5-nitro-fenil]-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona. | (2-Hidróxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona (composto 2,1) e 3-Hexafluoropropano. | 546,3 |

Exemplo 98

Preparação de (2-Difluorometóxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona.

[00415] Em analogia ao procedimento publicado na WO 9749710, uma solução de (2-Hidróxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona (50 mg), carbonato de potássio (1 eq), e clorofluoroacetato de etila (1 eq) em DMF (1 mL) foi agitada a 65℃ durante 16 horas. Tempo após o qual a mistura de reação foi concentrada em vácuo e purificada por cromatografia de coluna ($SiO_2$) para pro-

duzir o composto do título (26 mg). EM (m/e): 446,0 ($M+H^+$, 100%).

Exemplo 99

Preparação de 5-Nitro-2-(2,2,3,3-tetraflúor-ciclobutilmetóxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona.

[00416] O Exemplo 99 foi preparado em analogia ao Exemplo 66 empregando-se 1-(clorometil )-2,2,3,3-tetrafluorociclobutano [356-80-9]. EM (m/e): 536,3 ($M+H^+$, 100%).

Exemplo 100

Preparação de [5-Nitro-2-(2,2,3,3,3-pentaflúor-propóxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona.

[00417] A uma solução em refluxo de 50 mg de (2-hidróxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona em acetona (2 mL) que contém carbonato de potássio (35 mg) foi adicionado trifluorometanossulfonato de 2,2,3,3,3-pentafluoropropila (54 mg) durante 10 minutos. A mistura de reação foi refluxada durante 20 horas antes de ser concentrada em vácuo e purificada por cromatografia de coluna ($SiO_2$, $CH_2Cl_2$/MeOH) para produzir o composto do título como um sólido incolor (66 mg). EM (m/e): 569,0 ($M+H^+$, 100%).

Exemplo 101

Preparação de [2-(2-flúor-1-fluorometil-etóxi)-5-nitro-fenil]-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona.

[00418] Uma solução de (2-hidróxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona (50 mg), 1,3-diflúor-2-propanol [453-13-4] (27 mg), trifenilfosfina (76 mg) e diisopropilazodicarboxilato (48mg) foi refluxada durante a noite, concentrada em vácuo e purificada por cromatografia de coluna ($SiO_2$) para produzir o composto do título como um sólido incolor (68 mg). EM (m/e): 474,1 ($M+H^+$, 100%).

[00419] Em analogia ao Exemplo 48, os compostos 102 a 104 da seguinte tabela foram preparados de (2-iodo-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona (composto 1.9) e um

álcool:

| Exem-xem-plo n° | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encon-trado ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 102 | [2-(1-Etil-propóxi)-5-metanossulfonil-fenil]-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona | (2-Iodo-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona (composto 1.9) e 3-Pentanol | 499,5 |
| 103 | [5-Metanossulfonil-2-(3-metil -oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona. | (2-Iodo-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona (composto 1.9) e Oxetanometanol de metila. | 513,4 |
| 104 | Rac-[2-(1-Ciclopropil-etóxi)-5-metanossulfonil-fenil]-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona. | (2-Iodo-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona (composto 1.9) e rac-1-ciclopropiletanol. | 497,4 |

Exemplo 2.3

Preparação de (2-flúor-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(5-trifluorometil -piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona.

[00420] Composto 2.3 foi preparado em analogia ao Exemplo 5 empregando-se ácido 2-flúor-5-(metil sulfonil)-benzóico [247569-56-8] e 1-(5-trifluorometil -2-piridil)piperazina [132834-58-3]. EM (m/e): 432,4 ($M+H^+$, 100%).

Exemplo 105

Preparação de [5-Metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1,1-dimetil -etóxi)-fenil]-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona.

[00421] Uma solução de (2-flúor-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(5-

trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona (composto 2.3) (20 mg), 2-trifluorometil -2-propanol (0.053 mL), carbonato de potássio ou carbonato de césio (3 equivalentes ) em dimetilacetamida foi aquecida para 150℃ durante 30 minutos e em seguida a 180℃ durante 1 hora em um forno de microondas. Após tal tempo a mistura de reação foi concentrada e purificada por cromatografia de coluna ($SiO_2$) para produzir o composto do título como um sólido amarelo-claro (4,9 mg). EM (m/e): 540,3 ($M+H^+$, 100%).

Exemplo 2.4

Preparação de ácido (2-isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il-metanona-triflúor-acético.

[00422] Uma solução de ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1,2, 1,0 g), 1-piperazina carboxilato de terc-butila (0,78 g), TBTU (1,4 g) e *N*-etildiisopropilamina (4 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. Após tal tempo, a mistura de reação foi concentrada em vácuo e purificada por cromatografia de coluna ($SiO_2$) para fornecer éster de terc-butila de ácido 4-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazina-1-carboxilico como uma espuma incolor (1,6 g). A última foi dissolvida em diclorometano (11 mL) e tratada com ácido trifluroacético (4,2 mL) durante 30 minutos. Após tal tempo a mistura de reação foi concentrada em vácuo para produzir o composto do título (1,6 g) como um óleo amarelo-claro. EM (m/e): 327,1 ($M+H^+$, 100%).

Exemplo 2.5

Preparação de 4-Cloro-6-trifluorometil-pirimidina.

[00423] 6-Trifluorometil -pirimidin-4-ol ([1546-78-7], 5 g) foi refluxado em oxicloreto de fósforo (17 mL) durante 2 horas. A mistura de reação foi cuidadosamente concentrada em vácuo e o resíduo foi destilado (Kugelrohr) sob pressão reduzida (pe = 30-55℃ @ 10 mbar) para produzir o composto do título ([37552-81-1], 1,4 g). EM (EI): 182,0 (M).

Exemplo 106

Preparação de (2-isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(5-nitro-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona.

[00424] Uma solução de ácido trifluoro-acético de (2-isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il-metanona (composto 2,4, 80 mg), 2-cloro-5-nitro-piridina (29 mg), carbonato de potássio (50 mg) em 1-butanol (3 mL) foi agitada a 120℃ durante 20 horas . Após tal tempo a solução foi concentrada em vácuo, e purificada por cromatografia de coluna (SiO2) para produzir o composto do título como espuma branca (81 mg). EM (m/e): 449,1 ($M+H^+$, 100%).

Exemplo 107

Preparação de (2-Isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(6-trifluorometil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-metanona.

[00425] Exemplo 107 foi preparado em analogia ao Exemplo 106 empregando-se 4-cloro-6-trifluorometil-pirimidina [37552-81-1]. EM (m/e): 473,1 ($M+H^+$, 100%).

Exemplo 2.6

Preparação de ácido 2-(4-fluorofenóxi)-5-nitrobenzóico.

[00426] Ácido 2-(4-flúor-fenóxi)-5-nitro-benzóico pode ser preparado por um método similar àquele descrito na literatura (por exemplo WO 9938845) por reação de éster de etila de ácido 2-cloro-5-nitro-benzóico [16588-17-3] com 4-flúor-fenol [371-35-7] produzindo éster de etila de ácido 2-(4-flúor-fenóxi)-5-nitro-benzóico. Éster de etila de ácido 2-(4-flúor-fenóxi)-5-nitro-benzóico pode então ser hidrolizado com hidróxido de sódio por exemplo para produzir o composto do título. EM (m/e): 276,1 ($M+H^+$, 100%).

Exemplo 2.7

Preparação de ácido 2,3-diflúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila-triflúor-acético.

éster de terc-butila de ácido 4-(4-Ciano-2,3-diflúor-fenil)-piperazina-1-

carboxílico.

[00427] A uma solução de *N*-Boc-Piperazina (0,65 g) em DMA (20 mL) foi lentamente adicionada uma solução de 2,3,4-trifluorobenzonitrila (0.49 g) em DMA (10 mL). A mistura de reação foi agitada durante 2 horas a 80℃. Após tal tempo o solvente foi removido em vácuo e purificado por cromatografia de coluna ($SiO_2$) para produzir o composto do título como sólido branco (0,76 g).

(b) Ácido 2,3-diflúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila-triflúor-acético.

[00428] A uma solução de éster de *terc*-butila de ácido 4-(4-ciano-2,3-diflúor-fenil)-piperazina-1-carboxílico (0,72 g) em diclorometano (5 mL) foi adicionado ácido trifluoroacético e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. Após tal tempo a mistura de reação foi concentrada em vácuo para produzir o composto do título (0,63 g). EM (m/e): 224,3 ($M+H^+$, 100%).

[00429] Exemplo 2,8

[00430] Preparação de ácido 2,5-diflúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila-triflúor-acético.

[00431] O Exemplo 2.8 foi preparado em analogia ao Exemplo 2.7, empregando-se 2,4,5-trifluorobenzonitrila. EM (m/e): 224,3 ($M+H^+$, 100%).

Exemplo 2.9

Preparação de ácido 5-metilsulfamoil-2-trifluorometóxi-benzóico.

Ácido 5-clorossulfonil-2-trifluorometóxi-benzóico

[00432] Uma solução de ácido benzóico de 2-trifluorometóxi [1979-29-9] (1.0 g) foi adicionada em pequenas bateladas a ácido clorossulfônico (3,2 mL) a 0℃. Após a conclusão da adição, a mistura de reação foi agitada a 70℃ durante 4 horas, em seguida deixada em temperatura ambiente durante a noite e aquecida para 75℃ durante mais 3 horas. Após tal tempo a reação foi lentamente derramada sobre gelo, e o precipitado foi então filtrado, lavado com água e secado para

produzir o composto do título como um sólido branco (1,2 g). EM (m/e): 303,3 (M-H, 100%).

(b) Ácido 5-metilsulfamoil-2-trifluorometóxi-benzóico

[00433] A uma solução de ácido 5-clorossulfonil-2-trifluorometóxi-benzóico (0,15 g) em diclorometano (1,5 ml) foi adicionada uma solução de metilamina em metanol (8M, 0,31 mL) e a mistura de reação foi agitada durante 2 minutos após a precipitação ser completada. A mistura de reação foi então concentrada em vácuo e o resíduo foi dissolvido em 1N de NaOH (2 mL) e extraída com dietiléter. A fase aquosa foi então acidificada empregando-se 3 N de solução de ácido clorídrico (2 mL) e a solução foi extraída com diclorometano (2 x 10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas com sulfato de sódio e concentradas em vácuo para produzir o composto do título como um sólido branco (0,12 g). EM (m/e): 298,0 (M-H, 100%).

Exemplo 2.10

Preparação de ácido 5-metanossulfonil-2-(3,3,3-triflúor-propóxi)-benzóico.

Éster de metila de ácido 5-Metanossulfonil-2-(3,3,3-triflúor-propóxi)-benzóico.

[00434] Uma solução de 5-(metanossulfonil)-salicilato de metila [101371-44-2] (50 mg), trifenilfosfina (65 mg), 3,3,3-triflúor-1-propanol e azodicarboxilato de di-terc-butila (55 mg) em THF (3 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura de reação foi então concentrada em vácuo purificada por cromatografia de coluna ($SiO_2$) para produzir o composto do título como um sólido branco (65 mg). EM (m/e): 327,5 ($M+H^+$, 100%).

(b) Ácido 5-metanossulfonil-2-(3,3,3-triflúor-propóxi)-benzóico.

[00435] A éster de metila de ácido 5-metanossulfonil-2-(3,3,3-triflúor-propóxi)-benzóico (620 mg) em etanol a 60°C foi adicionado 1N de Solução de NaOH (3,8 mL) e a mistura de reação foi agitada duran-

te 15 minutos. Após tal tempo 3,8 ml de 1N de HCl foram lentamente adicionados à mistura de reação e o etanol foi evaporado em vácuo. O precipitado foi então lavado com água diversas vezes para produzir o composto do título (497 mg). EM (m/e): 311,0, M-$H^+$, 100%).

Exemplo 2,11

Preparação de ácido 5-metanossulfonil-2-(tetrahidro-piran-4-ilóxi)-benzóico.

[00436] Composto 2.11 foi preparado em analogia ao composto 2.10 empregando-se tetrahidro-2H-piran-4-ol. EM (m/e): 299,4 (M-H, 100%).

Exemplo 2,12

Preparação de ácido 2-ciclobutilmetóxi-5-metanossulfonil-benzóico.

[00437] Composto 2,12 foi preparado em analogia ao composto 2.10 empregando-se metanol de ciclobutila. EM (m/e): 299,4 (M-H, 100%).

Exemplo 2.13

Preparação de ácido 3,5-diflúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila trifluoro-acético.

[00438] Composto 2,13 foi preparado em analogia ao composto 2.7 empregando-se 3,4,5-trifluorobenzonitrila. EM (m/e): 224,1 (M+$H^+$, 100%).

Exemplo 2.14

Preparação de ácido trifluoro-acético de 2,6-diflúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila.

[00439] Composto 2,14 foi preparado em analogia ao composto 2.7 empregando-se 2,4,6-trifluorobenzonitrila. EM (m/e): 224,1 (M+$H^+$, 100%).

Exemplo 2.15

Preparação de ácido 5-metanossulfonil-2-trifluorometóxi-benzóico.

Ácido 5-sulfino-2-trifluorometóxi-benzóico.

[00440] Ácido 5-clorossulfonil-2-trifluorometóxi-benzóico (1,0 g, composto 2.9.a) foi adicionado em porções sobre uma solução de sulfeto de sódio (3,1 g) em 16 ml de água. A mistura de reação foi mantida sob condições básicas pela adição da quantidade apropriada de 20% de NaOH e foi agitada em temperatura ambiente durante 45 minutos. Após tal tempo a mistura de reação foi resfriada com um banho de gelo e foi então acidificada pela adição de 20% de solução de $H_2SO_4$ até atingir o pH 2. A solução foi então extraída diversas vezes com éter de dietila e acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram secadas (sulfato de sódio) e concentradas em vácuo para produzir o composto do título como um sólido branco (0,88 g).

[00441] (b) Ácido 5-metanossulfonil-2-trifluorometóxi-benzóico.

[00442] Ao ácido 5-sulfino-2-trifluorometóxi-benzóico (0,82 g) em DMF (5 mL) foram adicionados 1,3 g de carbonato de potássio e a mistura de reação foi agitada durante 5 minutos antes de iodeto de metila (0,66 mL) ser adicionado. A mistura de reação foi então agitada em temperatura ambiente durante 60 horas. Após tal tempo a mistura de reação foi concentrada em vácuo e o resíduo foi tratado com 1N de NaOH (10 mL) e THF (4 mL). A mistura de reação foi agitada durante mais 2 horas em temperatura ambiente. Após tal tempo a solução foi acidificada com solução de HCl concentrada. THF foi então removido em vácuo e o precipitado foi isolado por filtração e lavado diversas vezes com água para produzir o composto do título. EM (m/e): 283,0 (M-H, 100%).

Exemplo 2.16

Preparação de ácido trifluoro-acético de 2,4-diflúor-6-piperazin-1-il-benzonitrila.

[00443] Composto 2,16 foi preparado em analogia ao composto 2.7 empregando-se 2,4,6-trifluorobenzonitrila. EM (m/e): 224,1 ($M+H^+$, 100%).

Exemplo 2.17

Preparação de ácido 2-(2-flúor-1-fluorometil -etóxi)-5-metanossulfonil-benzóico.

[00444] Composto 2.17 foi preparado em analogia ao composto 2,10 empregando-se 1,3-diflúor-2-propanol. EM (m/e): 293,1 (M-H, 100%).

Exemplo 2.18

Preparação de ácido 5-metanossulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentaflúor-propóxi)-benzóico.

Éster de metila de ácido 5-metanossulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentaflúor-propóxi)-benzóico.

[00445] Uma solução de 5-(metanossulfonil)salicilato de metila [101371-44-2] (0.50 g), éster de 2,2,3,3,3-pentaflúor-propila de ácido trifluoro-metanossulfônico (0,67 g) e carbonato de potássio (0,60 g) em acetona foi agitada a 60℃ durante 5 horas. A mistura de reação foi então concentrada em vácuo e purificada por cromatografia de coluna ($SiO_2$) para produzir o composto do título como um sólido branco (0,44 g). EM (m/e): 363,1 ($M+H^+$, 100%).

(b) Ácido 5-metanossulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentaflúor-propóxi)-benzóico.

[00446] Ao éster de metila de ácido 5-metanossulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentaflúor-propóxi)-benzóico (414 mg) em THF (5 mL) foi adicionado uma solução de monoidrato de hidróxido de lítio (72 mg) em água (5 mL), e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora.. Após tal tempo 1,72 ml de 1N de solução de ácido clorídrico aquosa foram adicionados. A mistura de reação foi então concentrada em vácuo e o precipitado resultante foi então lavado diversas vezes com água para produzir o composto do título como um sólido branco (367 mg). EM (m/e): 347,1 (M-H, 100%).

Exemplo 2,19

Preparação de ácido 2-*terc*-butóxi-5-metanossulfonil-benzóico.

Éster de metila de ácido 2-*terc*-Butóxi-5-metanossulfonil-benzóico.

[00447] A uma solução de 5-(metanossulfonil)-salicilato de metila [101371-44-2] (0,50 g) em tolueno (5 mL) foi adicionado *N,N*-dimetilformamida-di-terc-butilacetal e a mistura de reação foi agitada a 80℃ durante 1 hora. Após tal tempo a mistura de reação foi concentrada em vácuo e purificada por cromatografia de coluna para produzir o composto do título como óleo incolor (258 mg). EM (m/e): 304,4 ($M+NH_4^+$, 100%).

(b) Ácido 2-terc-Butóxi-5-metanossulfonil-benzóico.

[00448] Ao éster de metila de ácido 2-terc-butóxi-5-metanossulfonil-benzóico (1,58 g) em THF (25 mL) foi adicionado uma solução de monoidrato de hidróxido de lítio (0,35 g) em água (25 mL) e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas. Após tal tempo o THF foi removido em vácuo e à solução aquosa restante foram adicionados 8 ml de 1N de solução de HCl induzindo à precipitação do composto. O precipitado foi filtrado e lavado diversas vezes com água para produzir o composto do título (1,00 g) como um sólido branco. EM (m/e): 289,9 ($M+NH_4^+$).

Exemplo 2.20

Preparação de ácido 1-(2,5-diflúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina-triflúor-acético.

Ácido 2,4,5-triflúor-benzenossulfínico

[00449] Cloreto de 2,4,5-triflúor-benzenossulfonila ([220227-21-4], 2,5 g) foi adicionado em porções sobre uma solução de sulfito de sódio (10,3 g) em 50 ml de água. A mistura de reação foi mantida sob condições básicas pela adição da quantidade apropriada de 20% de NaOH e foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Metanol foi adicionado a uma mistura de reação e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante mais uma hora. Após tal tempo a mistura de reação foi resfriada com banho de gelo e foi então acidificada

pela adição de 20% de solução de $H_2SO_4$ até atingir o pH 2. A solução aquosa foi então extraída diversas vezes com éter de dietila e acetato de etila. A solução aquosa foi também extraída com acetato de etila empregando-se um mecanismo Kutscher-Steudel (extração contínua). As fases orgânicas combinadas foram secadas (sulfato de sódio) e concentradas em vácuo para produzir o composto do título como um sólido branco (2,1 g).

(b) 1,2,4-triflúor-5-metanossulfonil-benzeno

[00450] Ao ácido 2,4,5-triflúor-benzenossulfínico (2,0 g) em DMF (17 mL) foram adicionados 4,3 g de carbonato de potássio e a mistura de reação foi agitada durante 5 minutos antes de iodeto de metila (2,2 mL) ser adicionado. A mistura de reação foi então agitada em temperatura ambiente durante 60 horas. Após tal tempo foi derramado água (30 mL) sobre a mistura de reação e a mistura de reação foi extraída com dietiléter diversas vezes. As fases orgânicas combinadas foram secadas com sulfato de sódio e a mistura restante foi destilada para produzir o composto do título como um óleo amarelo-claro (2,1 g).

(c) Ácido 1-(2,5-diflúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina trifluoro-acético

[00451] O composto do título foi obtido em analogia ao Exemplo 2.7 empregando-se 1,2,4-triflúor-5-metanossulfonil-benzeno. EM (m/e): 277,1 ($M+H^+$).

Exemplo 2.21

Preparação de ácido 1-(3,5-diflúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina-triflúor-acético.

[00452] O composto 2.21 foi preparado em analogia ao composto 2.20 empregando-se cloreto de 2,4,6-triflúor-benzenossulfonila [172326-59-9]. EM (m/e): 277,1 ($M+H^+$).

Exemplo 2.22

Preparação de ácido 5-Metanossulfonil-2-(2,2,3,3-tetraflúor-propóxi)-

benzóico.

[00453] Composto 2.22 foi preparado em analogia ao composto 2,18 empregando-se triflato de 2,2,3,3-tetraflúor-1-propila. EM (m/e): 329,1 (M-H).

Exemplo 2.23

Preparação de ácido 1-(2,6-diflúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina trifluoro-acético.

[00454] Composto 2.23 foi preparado em analogia ao composto 2.20 empregando-se cloreto de 3,4,5-triflúor-benzenossulfonila [351003-43-5]. EM (m/e): 277,1 ($M+H^+$).

Exemplo 2.24

Preparação de ácido 4-Piperazin-1-il-6-trifluorometil -pirimidina-triflúor-acético.

[00455] Composto 2.24 foi preparado em analogia ao composto 2.7 empregando-se 4-cloro-6-trifluorometil -pirimidina [37552-81-1]. EM (m/e): 233,1 ($M+H^+$).

Exemplo 2.25

Preparação de 2-Piperazin-1-il-5-trifluorometil -pirimidina.

2-(4-Benzil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil -pirimidina

[00456] A uma solução de cloreto de (3-Dimetilamino-2-trifluorometil -alilideno)-dimetil-amônio ([176214-18-9], 0,60 g) em acetonitrila (10 mL) foi adicionado cloridrato de 4-Benzil-piperazina -1-carboxamidina ([7773-69-5], 0,66 g) e trietilamina (0.87 mL) e a mistura de reação foi agitada durante 3 horas em temperatura ambiente. Tempo durante o qual a mistura de reação foi concentrada em vácuo e purificada por cromatografia de coluna para produzir o composto do título como um sólido amarelo-claro (0.79 g). EM (m/e): 323.4 ($M+H^+$).

(b) 2-Piperazin-1-il-5-trifluorometil -pirimidina.

[00457] A uma solução de 2-(4-Benzil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-pirimidina (0,63 g) em metanol foi adicionado Paládio-C (Degussa

E101N; 5%) e a mistura de reação foi aquecida para 60℃ sob atmosfera de hidrogênio. A mistura de reação foi então deixada resfriar para a temperatura ambiente, o catalisador foi filtrado e o solvente foi removido em vácuo para produzir o composto do título como um sólido incolor (0,41 g). EM (m/e): 233,1 ($M+H^+$).

[00458] Em analogia ao Exemplo 5 os compostos 108 a 280 da seguinte tabela foram preparados dos derivados de ácido e derivados de piperazina:

| **Exemplo n°** | **Nome Sistemático** | **Materiais de Partida** | **PM encont. ($MH^+$)** |
|---|---|---|---|
| 108 | [2-(4-flúor-fenóxi)-5-nitro-fenil]-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona. | ácido 1-(4-trifluorometil -fenil)piperazina e 2-(4-fluorofenóxi)-5-nitrobenzóico (composto 2.6) | 490.5 |
| 109 | 2,3-diflúor-4-[4-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila | Ácido 2,3-diflúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila-triflúor-acético (composto 2.7) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2) | 464.3 |
| 110 | 2,5-diflúor-4-[4-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila | Ácido 2,5-diflúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila-triflúor-acético (composto 2,8) e Ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2) | 464.1 |
| 111 | 3-[4-(4-Ciano-3-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-N-metil -4-trifluorometóxi-benzenossulfonamida | 2-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila (WO 9808835) e ácido 5-metilsulfamoil-2-trifluorometóxi-benzóico (composto 2.9) | 487,1 |

| Exemplo nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 112 | 3-flúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(3,3,3-triflúor-propóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila | 3-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila (WO 9625414) e ácido 5-metanossulfonil-2-(3,3,3-triflúor-propóxi)-benzóico (composto 2,10) | 500.3 |
| 113 | 4-{4-[5-Metanossulfonil-2-(3,3,3-triflúor-propóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila | 4-Piperazin-1-il-benzonitrila (comercial) e ácido 5-metanossulfonil-2-(3,3,3-triflúor-propóxi)-benzóico (composto 2,10) | 482.3 |
| 114 | 2-flúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(3,3,3-triflúor-propóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila | 2-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila (WO 9808835) e ácido 5-metanossulfonil-2-(3,3,3-triflúor-propóxi)-benzóico (composto 2.10) | 500.3 |
| 115 | [5-Metanossulfonil-2-(3,3,3-triflúor-propóxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(4-Trifluorometil -fenil)-piperazina (comercial) e ácido 5-metanossulfonil-2-(3,3,3-triflúor-propóxi)-benzóico (composto 2,10) | 525.2 |
| 116 | [4-(3-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(3,3,3-triflúor-propóxi)-fenil]-metanona | 1-(3-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazina (composto 5.1) e ácido 5-metanossulfonil-2-(3,3,3-triflúor-propóxi)-benzóico (composto 2.10) | 543,3 |

| Exemplo nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 117 | [4-(2-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(3,3,3-triflúor-propóxi)-fenil]-metanona | 1-(2-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazina (composto 1.1) e ácido 5-metanossulfonil-2-(3,3,3-triflúor-propóxi)-benzóico (composto 2.10) | 543,2 |
| 118 | 1-(3-flúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(3,3,3-triflúor-propóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona | 1-(3-flúor-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (WO9714690) e ácido 5-metanossulfonil-2-(3,3,3-triflúor-propóxi)-benzóico (composto 2.10) | 517.3 |
| 119 | [4-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(3,3,3-triflúor-propóxi)-fenil]-metanona | 1-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina (comercial) e ácido 5-metanossulfonil-2-(3,3,3-triflúor-propóxi)-benzóico (composto 2.10) | 553,2 |
| 120 | 4-{4-[5-Metanossulfonil-2-(tetrahidro-piran-4-ilóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila | 4-Piperazin-1-il-benzonitrila (comercial) e ácido 5-metanossulfonil-2-(tetrahidro-piran-4-ilóxi)-benzóico (composto 2.11) | 470.0 |
| 121 | 2-flúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(tetrahidro-piran-4-ilóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila | 2-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila (WO 9808835) e ácido 5-metanossulfonil-2-(tetrahidro-piran-4-ilóxi)-benzóico (composto 2.11) | 488.1 |

| Exemplo nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 122 | 3-flúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(tetrahidro-piran-4-ilóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila | 3-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila (WO 9625414) e ácido 5-metanossulfonil-2-(tetrahidro-piran-4-ilóxi)-benzóico (composto 2.11) | 488.0 |
| 123 | [5-Metanossulfonil-2-(tetrahidro-piran-4-ilóxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(4-Trifluorometil -fenil)-piperazina (comercial) e ácido 5-metanossulfonil-2-(tetrahidro-piran-4-ilóxi)-benzóico (composto 2.11) | 513,3 |
| 124 | [4-(3-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(tetrahidro-piran-4-ilóxi)-fenil]-metanona | 1-(3-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazina (composto 5.1) e ácido 5-metanossulfonil-2-(tetrahidro-piran-4-ilóxi)-benzóico (composto 2.11) | 531.0 |
| 125 | [4-(2-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(tetrahidro-piran-4-ilóxi)-fenil]-metanona | 1-(2-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazina (composto 1.1) e ácido 5-metanossulfonil-2-(tetrahidro-piran-4-ilóxi)-benzóico (composto 2.11) | 531.2 |
| 126 | 1-(3-flúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(tetrahidro-piran-4-ilóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona | 1-(3-flúor-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (WO 9714690) e ácido 5-metanossulfonil-2-(tetrahidro-piran-4-ilóxi)-benzóico (composto 2.11) | 505.1 |

| Exemplo nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 127 | [4-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(tetrahidro-piran-4-ilóxi)-fenil]-metanona | 1-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina (comercial) e ácido 5-metanossulfonil-2-(tetrahidro-piran-4-ilóxi)-benzóico (composto 2.11) | 541.3 |
| 128 | 2,3-diflúor-4-[4-(2-isobutóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila | Ácido 2,3-diflúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila-triflúor-acético (composto 2.7) e ácido 2-isobutóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.3). | 478.1 |
| 129 | 4-[4-(2-Ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2,3-diflúor-benzonitrila | Ácido 2,3-diflúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila-triflúor-acético (composto 2.7) e ácido 2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.4). | 476.3 |
| 130 | 2,3-diflúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(tetrahidro-piran-4-ilóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila. | Ácido 2,3-diflúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila-triflúor-acético (composto 2.7) e ácido 5-metanossulfonil-2-(tetrahidro-piran-4-ilóxi)-benzóico (composto 2,11) | 506.4 |
| 131 | 4-[4-(2-Ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin- | Ácido 2,3-diflúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila-triflúor- | 490.5 |

| Exemplo nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| | 1-il]-2,3-diflúor-benzonitrila | acético (composto 2.7) e ácido 2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.6). | |
| 132 | 2,5-diflúor-4-[4-(2-isobutóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila. | Ácido 2,5-diflúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila-triflúor-acético (composto 2,8) e ácido 2-isobutóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.3) | 478,4 |
| 133 | 4-[4-(2-Ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2,5-diflúor-benzonitrila | Ácido 2,5-diflúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila-triflúor-acético (composto 2,8) e ácido 2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.4). | 476,3 |
| 134 | 2,5-diflúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(tetrahidro-piran-4-ilóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila. | Ácido 2,5-diflúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila-triflúor-acético (composto 2,8) e 5-Metanossulfonil-2-(tetrahidro-piran-4-ilóxi)-benzóico (composto 2.11). | 506,4 |
| 135 | 4-[4-(2-Ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin- | Ácido 2,5-diflúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila-triflúor- | 490,5 |

| Exemplo n° | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| | 1-il]-2,5-diflúor-benzonitrila | acético (composto 2,8) e ácido 2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.6). | |
| 136 | 4-[4-(2-Ciclobutilmetóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila | 4-Piperazin-1-il-benzonitrila (comercial) e ácido 2-ciclobutilmetóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 2.12). | 454,6 |
| 137 | 4-[4-(2-Ciclobutilmetóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2-flúor-benzonitrila | 2-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila (WO 9808835) e ácido 2-ciclobutilmetóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 2.12). | 472,3 |
| 138 | 4-[4-(2-Ciclobutilmetóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-flúor-benzonitrila | 3-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila (WO n° 9625414) e ácido 2-ciclobutilmetóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 2,12) | 472,3 |
| 139 | (2-Ciclobutilmetóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil - fenil)-piperazin-1-il]-metanona. | 1-(4-Trifluorometil - fenil)-piperazina (comercial) e ácido 2-ciclobutilmetóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 2.12) | 497,3 |
| 140 | (2-Ciclobutilmetóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(3-flúor-4-trifluorometil - fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(3-flúor-4-trifluorometil - fenil)-piperazina (composto 5.1) e ácido 2-ciclobutilmetóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 2.12) | 515,4 |

| Exemplo nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 141 | (2-Ciclobutilmetóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(2-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona. | 1-(2-flúor-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (composto 1.1) e ácido 2-ciclobutilmetóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 2.12). | 515,4 |
| 142 | 1-{4-[4-(2-Ciclobutilmetóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-flúor-fenil}-etanona | 1-(3-flúor-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (WO 9714690) e ácido 2-ciclobutilmetóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 2.12). | 489,5 |
| 143 | (2-Ciclobutilmetóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona. | 1-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina (comercial) e ácido 2-ciclobutilmetóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 2.12). | 525,3 |
| 144 | 2-[4-(2-Ciclobutilmetóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-5-trifluorometil -benzonitrila. | 2-Piperazin-1-il-5-trifluorometil-benzonitrila (composto 5.2) e ácido 2-ciclobutilmetóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 2.12). | 522.4 |
| 145 | 4-[4-(2-Ciclobutilmetóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2,3-diflúor-benzonitrila. | Ácido 2,3-diflúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila-triflúor-acético (composto 2.7) e ácido 2-ciclobutilmetóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 2.12). | 490,5 |

| Exemplo nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 146 | 4-[4-(2-Ciclobutilmetóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2,5-diflúor-benzonitrila | Ácido 2,5-diflúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila-triflúor-acético (composto 2,8) e ácido 2-ciclobutilmetóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 2,12). | 490.5 |
| 147 | 4-[4-(2-Ciclobutilmetóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3,5-diflúor-benzonitrila | Ácido trifluoroacético de 3,5-diflúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila (composto 2,13) e ácido 2-ciclobutil-metóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 2,12) | 490.5 |
| 148 | 4-[4-(2-Ciclobutilmetóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2,6-diflúor-benzonitrila | Ácido 2,6-diflúor-4-piperazin-1-il-benzonitril trifluoro-acético (composto 2,14) e ácido 2-ciclobutilmetóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 2.12) | 490.5 |
| 149 | 2,5-diflúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila | Ácido 2,5-diflúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila-triflúor-acético (composto 2,8) e ácido 5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzóico (composto 1.5). | 504,0 |
| 150 | 2,3-diflúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila | Ácido 2,3-diflúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila- trifluoroacético (composto 2.7) e ácido 5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzóico (composto 1.5). | 504,1 |

| Exemplo nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 151 | 2,5-diflúor-4-[4-(5-metanossulfonil-2-trifluorometóxi-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila | Ácido 2,5-diflúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila-triflúor-acético (composto 2.8) e ácido 5-metanossulfonil-2-trifluorometóxi-benzóico (composto 2.15). | 490,0 |
| 152 | 4-[4-(5-Metanossulfonil-2-trifluorometóxi-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila | 4-Piperazin-1-il-benzonitrila (comercial) e ácido 5-metanossulfonil-2-trifluorometóxi-benzóico (composto 2.15). | 454,3 |
| 153 | 2-flúor-4-[4-(5-metanossulfonil-2-trifluorometóxi-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila | 2-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila (WO 9808835) e ácido 5-metanossulfonil-2-trifluorometóxi-benzóico (composto 2.15). | 472,1 |
| 154 | 3-flúor-4-[4-(5-metanossulfonil-2-trifluorometóxi-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila | 3-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila (WO 9625414) e ácido 5-metanossulfonil-2-trifluorometóxi-benzóico (composto 2.15) | 472,0 |
| 155 | (5-Metanossulfonil-2-trifluorometóxi-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(4-Trifluorometil -fenil)-piperazina (comercial) e ácido 5-metanossulfonil-2-trifluorometóxi-benzóico (composto 2.15). | 514,2 ($M+NH_4^+$) |
| 156 | [4-(3-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-(5-metanossulfonil-2-trifluorometóxi-fenil)-metanona | 1-(3-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazina (composto 5.1) e ácido 5-metanossulfonil-2-trifluorometóxi-benzóico (composto 2.15) | 532,2 ($M+NH_4^+$) |

| Exemplo nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 157 | [4-(2-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-(5-metanossulfonil-2-trifluorometóxi-fenil)-metanona | 1-(2-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazina (composto 1.1) e ácido 5-metanossulfonil-2-trifluorometóxi-benzóico (composto 2.15) | 515.3 |
| 158 | 2,3-diflúor-4-[4-(5-metanossulfonil-2-trifluorometóxi-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila | Ácido 2,3-diflúor-4-piperazin-1-il-benzonitril trifluoro-acético (composto 2.7) e ácido 5-metanossulfonil-2-trifluorometóxi-benzóico (composto 2.15). | 507,4 ($M+NH_4^+$) |
| 159 | 3,5-diflúor-4-[4-(5-metanossulfonil-2-trifluorometóxi-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila | Ácido 3,5-diflúor-4-piperazin-1-il-benzonitril trifluoro-acético (composto 2,13) e ácido 5-metanossulfonil-2-trifluorometóxi-benzóico (composto 2.15). | 507.3 ($M+NH^{4+}$) |
| 160 | 2,6-diflúor-4-[4-(5-metanossulfonil-2-trifluorometóxi-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila | Ácido 2,6-diflúor-4-piperazin-1-il-benzonitril trifluoro-acético (composto 2,14) e ácido 5-metanossulfonil-2-trifluorometóxi-benzóico (composto 2.15). | 507,4 ($M+NH^{4+}$) |
| 161 | [4-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-(5-metanossulfonil-2-trifluorometóxi-fenil)-metanona | 1-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina (comercial) e ácido 5-metanossulfonil-2-trifluorometóxi-benzóico (composto 2.15). | 542.0 ($M+NH^{4+}$) |
| 162 | 2-[4-(5-Metanossulfonil-2-trifluorometóxi-benzoil)-piperazin-1-il]-5-trifluorometil -benzonitrila | 2-Piperazin-1-il-5-trifluorometil-benzonitrila (composto 5.2) e ácido 5-metanossulfonil-2-trifluorometóxi-benzóico (composto 2.15) | 539,2 ($M+NH^{4+}$) |

| Exemplo nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 163 | 3,5-diflúor-4-[4-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila | Ácido 3,5-diflúor-4-piperazin-1-il-benzonitril trifluoro-acético (composto 2,13) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2). | 464.1 |
| 164 | 3,5-diflúor-4-[4-(2-isobutóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila | Ácido 3,5-diflúor-4-piperazin-1-il-benzonitril trifluoro-acético (composto 2.13) e ácido 2-isobutóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.3). | 478.0 |
| 165 | 4-[4-(2-Ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3,5-diflúor-benzonitrila | Ácido 3,5-diflúor-4-piperazin-1-il-benzonitril trifluoro-acético (composto 2.13) e ácido 2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.4). | 476.1 |
| 166 | 3,5-diflúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila | Ácido 3,5-diflúor-4-piperazin-1-il-benzonitril trifluoro-acético (composto 2,13) e ácido 5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzóico (composto 1.5). | 504.1 |
| 167 | 4-[4-(2-Ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3,5-diflúor-benzonitrila | Ácido 3,5-diflúor-4-piperazin-1-il-benzonitril trifluoro-acético (composto 2,13) e ácido 2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.6). | 490.3 |

| Exemplo nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 168 | 2,6-diflúor-4-[4-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila | Ácido 2,6-diflúor-4-piperazin-1-il-benzonitril trifluoro-acético (composto 2,14) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2). | 481.1 ($M+NH_4^+$) |
| 169 | 2,6-diflúor-4-[4-(2-isobutóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila | Ácido 2,6-diflúor-4-piperazin-1-il-benzonitril trifluoro-acético (composto 2.14) e ácido 2-isobutóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.3). | 495.0 ($M+NH_4^+$) |
| 170 | 4-[4-(2-Ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2,6-diflúor-benzonitrila | Ácido 2,6-diflúor-4-piperazin-1-il-benzonitril trifluoro-acético (composto 2.14) e ácido 2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.4) | 493,0 ($M+NH_4^+$) |
| 171 | 2,6-diflúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila | Ácido 2,6-diflúor-4-piperazin-1-il-benzonitril trifluoro-acético (composto 2,14) e ácido 5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzóico (composto 1.5). | 521,3 ($M+NH_4^+$) |
| 172 | 4-[4-(2-Ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2,6-diflúor-benzonitrila | Ácido 2,6-diflúor-4-piperazin-1-il-benzonitril trifluoro-acético (composto 2.14) e ácido 2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.6). | 507,3 ($M+NH_4^+$) |

| Exemplo nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 173 | 2,4-diflúor-6-[4-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila | Ácido 2,4-diflúor-6-piperazin-1-il-benzonitril trifluoro-acético (composto 2,16) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2). | 581,4 ($M+NH_4^+$) |
| 174 | 2-flúor-4-{4-[2-(2-flúor-1-fluorometil -etóxi)-5-metanossulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila | 2-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila (WO 9808835) e ácido 2-(2-flúor-1-fluorometil -etóxi)-5-metanossulfonil-benzóico (composto 2.17). | 482,3 |
| 175 | 3-flúor-4-{4-[2-(2-flúor-1-fluorometil -etóxi)-5-metanossulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila | 3-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila (WO 9625414) e ácido 2-(2-flúor-1-fluorometil -etóxi)-5-metanossulfonil-benzóico (composto 2.17). | 482,4 |
| 176 | 2,3-diflúor-4-{4-[2-(2-flúor-1-fluorometil -etóxi)-5-metanossulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila | Ácido 2,3-diflúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila-triflúor-acético (composto 2.7) e ácido 2-(2-flúor-1-fluorometil-etóxi)-5-metanossulfonil-benzóico (composto 2.17). | 500,3 |
| 177 | 2,5-diflúor-4-{4-[2-(2-flúor-1-fluorometil -etóxi)-5-metanossulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila | Ácido 2,5-diflúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila-triflúor-acético (composto 2,8) e Ácido 2-(2-flúor-1-fluorometil -etóxi)-5-metanossulfonil-benzóico (composto 2.17). | 500,3 |

| Exemplo nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 178 | 3,5-diflúor-4-{4-[2-(2-flúor-1-fluorometil -etóxi)-5-metanossulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila | Ácido 3,5-diflúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila-triflúor-acético (composto 2.13) e ácido 2-(2-flúor-1-fluorometil-etóxi)-5-metanossulfonil-benzóico (composto 2.17). | 500,3 |
| 179 | 2,6-diflúor-4-{4-[2-(2-flúor-1-fluorometil -etóxi)-5-metanossulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila | Ácido 2,6-diflúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila-triflúor-acético (composto 2,14) e ácido 2-(2-flúor-1-fluorometil -etóxi)-5-metanossulfonil-benzóico (composto 2.17). | 500,3 |
| 180 | 2-flúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentaflúor-propóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila | 2-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila (WO 9808835) e ácido 5-metanossulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentaflúor-propóxi)-benzóico (composto 2,18) | 536,3 |
| 181 | 3-flúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentaflúor-propóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila | 3-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila (WO 9625414) e ácido 5-metanossulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentaflúor-propóxi)-benzóico (composto 2.18) | 536,3 |
| 182 | [5-Metanossulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentaflúor-propóxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(4-Trifluorometil -fenil)-piperazina (comercial) e ácido 5-metanossulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentaflúor-propóxi)-benzóico (composto 2,18) | 561,3 |

| Exemplo nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 183 | [4-(3-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentaflúor-propóxi)-fenil]-metanona | 1-(3-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazina (composto 5.1) e ácido 5-metanossulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentaflúor-propóxi)-benzóico (composto 2.18) | 579,0 |
| 184 | 2,3-diflúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentaflúor-propóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila | Ácido 2,3-diflúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila-triflúor-acético (composto 2.7) e ácido 5-metanossulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentaflúor-propóxi)-benzóico (composto 2.18). | 554,0 |
| 185 | 2,5-diflúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentaflúor-propóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila | Ácido 2,5-diflúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila-triflúor-acético (composto 2.8) e ácido 5-metanossulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentaflúor-propóxi)-benzóico (composto 2.8) | 554,0 |
| 186 | 3,5-diflúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentaflúor-propóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila | Ácido 3,5-diflúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila-triflúor-acético (composto 2.13) e ácido 5-metanossulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentaflúor-propóxi)-benzóico (composto 2.18). | 554,0 |

| Exemplo nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 187 | 2,6-diflúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentaflúor-propóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila | Ácido 2,6-diflúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila-trifluór-acético (composto 2.14) e ácido 5-metanossulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentaflúor-propóxi)-benzóico (composto 2.18). | 571,2 ($M+NH_4^+$) |
| 188 | [4-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentaflúor-propóxi)-fenil]-metanona | 1-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina (comercial) e ácido 5-metanossulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentaflúor-propóxi)-benzóico. (composto 2.18) | 589,3 |
| 189 | 4-{4-[2-(2-flúor-1-fluorometil -etóxi)-5-metanossulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila | 4-Piperazin-1-il-benzonitrila (comercial) e ácido 2-(2-flúor-1-fluorometil -etóxi)-5-metanossulfonil-benzóico (composto 2.17) | 464,1 |
| 190 | [2-(2-flúor-1-fluorometil -etóxi)-5-metanossulfonil-fenil]-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(4-Trifluorometil -fenil)-piperazina (comercial) e ácido 2-(2-flúor-1-fluorometil -etóxi)-5-metanossulfonil-benzóico (composto 2.17) | 507,3 |
| 191 | [2-(2-flúor-1-fluorometil -etóxi)-5-metanossulfonil-fenil]-[4-(3-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(3-flúor-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (composto 5.1) e ácido 2-(2-flúor-1-fluorometil -etóxi)-5-metanossulfonil-benzóico (composto 2.17). | 525,2 |

| Exemplo nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 192 | [2-(2-flúor-1-fluorometil -etóxi)-5-metanossulfonil-fenil]-[4-(2-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(2-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazina (composto 1.1) e ácido 2-(2-flúor-1-fluorometil -etóxi)-5-metanossulfonil-benzóico (composto 2.17). | 525,0 |
| 193 | [2-(2-flúor-1-fluorometil -etóxi)-5-metanossulfonil-fenil]-[4-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina (comercial) e ácido 2-(2-flúor-1-fluorometil -etóxi)-5-metanossulfonil-benzóico (composto 2.17) | 535,3 |
| 194 | 2-{4-[2-(2-flúor-1-fluorometil -etóxi)-5-metanossulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-5-trifluorometil -benzonitrila | 2-Piperazin-1-il-5-trifluorometil-benzonitrila (composto 5.2) e ácido 2-(2-flúor-1-fluorometil-etóxi)-5-metanossulfonil-benzóico (composto 2.17) | 532,2 |
| 195 | [4-(2,3-diflúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-[2-(2-flúor-1-fluorometil -etóxi)-5-metanossulfonil-fenil]-metanona | 1-(2,3-diflúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina (composto 5.3) e ácido 2-(2-flúor-1-fluorometil-etóxi)-5-metanossulfonil-benzóico (composto 2.17). | 553,2 |
| 196 | 4-[4-(2-*terc*-Butóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2,3-diflúor-benzonitrila | Ácido 2,3-diflúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila- trifluoro-acético (composto 2.7) e ácido 2-terc-Butóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 2.19) | 478,3 |

| Exemplo nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 197 | [4-(2,5-diflúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona | Ácido 1-(2,5-diflúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina-triflúor-acético (composto 2.20) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2). | 534,3 ($M+NH_4^+$) |
| 198 | [4-(3,5-diflúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona | Ácido 1-(3,5-diflúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina-triflúor-acético (composto 2.21) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2). | 534,3 ($M+NH_4^+$) |
| 199 | 2-[4-(2-Isopropóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila | 2-Piperazin-1-il-benzonitrila (comercial) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2). | 428,5 |
| 200 | [4-(2-flúor-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona | 1-(2-flúor-fenil)-piperazina (comercial) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2). | 421,3 |
| 201 | [4-(4-Cloro-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona | 1-(4-Cloro-fenil)-piperazina (comercial) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2). | 437,3 |

| Exemplo nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 202 | 5-Cloro-2-[4-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila | 5-Cloro-2-piperazin-1-il-benzonitrila (WO 9625414) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2). | 462,1 |
| 203 | [4-(4-Cloro-2-flúor-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona | Cloridrato de 1-(4-Cloro-2-flúor-fenil)-piperazina (comercial) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2). | 455,4 |
| 204 | [4-(4-Cloro-3-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona | 1-(4-Cloro-3-trifluorometil -fenil)-piperazina (comercial) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2). | 505,3 |
| 205 | [4-(3,4-Dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona | 1-(3,4-dicloro-fenil)-piperazina (comercial) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2) | 471,0 |
| 206 | [4-(2-flúor-4-metil -fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona | 1-(2-flúor-4-metil -fenil)-piperazina (composto 5.4) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2) | 435,3 |
| 207 | rac-2,3-diflúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila | Ácido 2,3-diflúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila- trifluoro-acético (composto 2.7) e ácido rac-5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzóico (composto 3.1) | 535,3 ($M+NH_4^+$) |

| Exemplo nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 208 | (2-Isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometóxi-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(4-Trifluorometóxi-fenil)-piperazina (WO 03007954) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2). | 487,3 |
| 209 | 2-flúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(2,2,3,3-tetraflúor-propóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila | 2-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila (WO 9808835) e ácido 5-metanossulfonil-2-(2,2,3,3-tetraflúor-propóxi)-benzóico (composto 2.22) | 535,3 ($M+NH_4^+$) |
| 210 | 3-flúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(2,2,3,3-tetraflúor-propóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila | 3-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila (WO 9625414) e ácido 5-metanossulfonil-2-(2,2,3,3-tetraflúor-propóxi)-benzóico (composto 2.22) | 535,5 ($M+NH_4^+$) |
| 211 | [5-Metanossulfonil-2-(2,2,3,3-tetraflúor-propóxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil - fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(4-Trifluorometil - fenil)-piperazina (comercial) e ácido 5-metanossulfonil-2-(2,2,3,3-tetraflúor-propóxi)-benzóico (composto 2.22) | 560,3 ($M+NH_4^+$) |
| 212 | [4-(2-flúor-4-trifluorometil - fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,3,3-tetraflúor-propóxi)-fenil]-metanona | 1-(2-flúor-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (composto 1.1) e ácido 5-metanossulfonil-2-(2,2,3,3-tetraflúor-propóxi)-benzóico (composto 2.22) | 578,2 ($M+NH_4^+$) |

| Exemplo nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 213 | 2,3-diflúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(2,2,3,3-tetraflúor-propóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila | Ácido 2,3-diflúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila-triflúor-acético (composto 2.7) e ácido 5-metanossulfonil-2-(2,2,3,3-tetraflúor-propóxi)-benzóico (composto 2.22) | 553,2 ($M+NH_4^+$) |
| 214 | 2,5-diflúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(2,2,3,3-tetraflúor-propóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila | Ácido 2,5-diflúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila-triflúor-acético (composto 2,8) e ácido 5-metanossulfonil-2-(2,2,3,3-tetraflúor-propóxi)-benzóico (composto 2.22) | 553,2 ($M+NH_4^+$) |
| 215 | 3,5-diflúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(2,2,3,3-tetraflúor-propóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila | Ácido 3,5-diflúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila-triflúor-acético (composto 2.13) e ácido 5-metanossulfonil-2-(2,2,3,3-tetraflúor-propóxi)-benzóico (composto 2.22) | 553,0 ($M+NH_4^+$) |
| 216 | 2,6-diflúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(2,2,3,3-tetraflúor-propóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila | Ácido 2,6-diflúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila-triflúor-acético (composto 2,14) e ácido 5-metanossulfonil-2-(2,2,3,3-tetraflúor-propóxi)-benzóico (composto 2.22) | 553,2 ($M+NH_4^+$) |
| 217 | [4-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,3,3-tetraflúor-propóxi)-fenil]-metanona | 1-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina (comercial) e ácido 5-metanossulfonil-2-(2,2,3,3-tetraflúor-propóxi)-benzóico (composto 2.22). | 588,3 ($M+NH_4^+$) |

| Exemplo nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 218 | [4-(2,6-diflúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona | Ácido 1-(2,6-diflúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina-triflúor-acético (composto 2.23) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2) | 517,3 |
| 219 | 3-Cloro-4-[4-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila | 3-Cloro-4-piperazin-1-il-benzonitrila (WO 9625414) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2) | 462,3 |
| 220 | [4-(2-Cloro-4-nitro-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona | 1-(2-Cloro-4-nitro-fenil)-piperazina (EP 257864) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2) | 482,3 |
| 221 | 3-[4-(2-Isopropóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila | 3-Piperazin-1-il-benzonitrila (WO 02068399) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2). | 428,4 |
| 222 | [4-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-piperazin-1-il]-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona | 1-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-piperazina (comercial) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2). | 474,0 |

| Exemplo nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 223 | 5-Cloro-2-{4-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila | 5-Cloro-2-piperazin-1-il-benzonitrila (WO 9625414) e ácido 5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzóico (composto 1.5) | 502,1 |
| 224 | [4-(4-Cloro-2-flúor-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-fenil]-metanona | Cloridrato de 1-(4-Cloro-2-flúor-fenil)-piperazina (comercial) e ácido 5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzóico (composto 1.5) | 495,4 |
| 225 | [4-(4-Cloro-3-trifluorometil - fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-fenil]-metanona | 1-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-piperazina (comercial) e ácido 5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzóico (composto 1.5). | 545,3 |
| 226 | [4-(2,5-diflúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-fenil]-metanona | Ácido 1-(2,5-diflúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina trifluoro-acético (composto 2.20) e ácido 5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzóico (composto 1.5) | 574,3 ($M+NH_4^+$) |
| 227 | [4-(2,6-diflúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-fenil]-metanona | Ácido 1-(2,6-diflúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina- trifluoro-acético (composto 2.23) e ácido 5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzóico (composto 1.5). | 557,4 |

| Exemplo nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 228 | 5-Cloro-2-[4-(2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila | 5-Cloro-2-piperazin-1-il-benzonitrila (WO 9625414) e ácido 2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.4). | 474,1 |
| 229 | [4-(4-Cloro-2-flúor-fenil)-piperazin-1-il]-(2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona | Cloridrato de 1-(4-cloro-2-flúor-fenil)-piperazina (comercial) e ácido 2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.4). | 467,3 |
| 230 | (2-Ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(3,4-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(3,4-Dicloro-fenil)-piperazina (comercial) e ácido 2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.4). | 483,3 |
| 231 | [4-(4-Cloro-3-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-(2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona | 1-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-piperazina (comercial) e ácido 2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.4). | 517,0 |
| 232 | (2-Ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(2,5-diflúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | Ácido 1-(2,5-diflúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina-triflúor-acético (composto 2.20) e ácido 2-Ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.4). | 546,3 ($M+NH_4^+$) |

| Exemplo nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 233 | (2-Ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(2,6-diflúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | Ácido 1-(2,6-diflúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina-triflúor-acético (composto 2.23) e ácido 2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.4) | 546,3 ($M+NH_4^+$) |
| 234 | 4-[4-(2-*terc*-Butóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2,5-diflúor-benzonitrila | Ácido 2,5-diflúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila-triflúor-acético (composto 2,8) e ácido 2-terc-butóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 2.19). | 478,1 |
| 235 | 4-[4-(2-*terc*-Butóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3,5-diflúor-benzonitrila | Ácido 3,5-diflúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila-triflúor-acético (composto 2.13) e ácido 2-terc-butóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 2.19). | 478,1 |
| 236 | 4-[4-(2-*terc*-Butóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2,6-diflúor-benzonitrila | Ácido 2,6-diflúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila-triflúor-acético (composto 2.14) e ácido 2-terc-butóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 2.19). | 478,1 |
| 237 | (2-*terc*-Butóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina (comercial) e ácido 2-terc-butóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 2.19). | 530.2 ($M+NH_4^+$) |

| Exemplo nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 238 | 2-[4-(2-*terc*-Butóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-5-trifluorometil-benzonitrila | 2-Piperazin-1-il-5-trifluorometil - benzonitrila (composto 5.2) e ácido 2-terc-Butóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 2.19) | 527,3 ($M+NH_4^+$) |
| 239 | (2-*terc*-Butóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(2,3-diflúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(2,3-diflúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina (composto 5.3) e ácido 2-terc-butóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 2.19) | 548.3 ($M+NH_4^+$) |
| 240 | (2-*terc*-Butóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(3-cloro-5-trifluorometil - piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(3-Cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina (comercial) e ácido 2-terc-butóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 2.19). | 520,3 |
| 241 | (2-*terc*-Butóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(5-cloro-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(5-Cloro-piridin-2-il)-piperazina (WO 01062751) e ácido 2-terc-butóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 2.19). | 452,3 |
| 242 | (2-*terc*-Butóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(5-trifluorometil - piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(5-Trifluorometil - piridin-2-il)-piperazina (comercial) e ácido 2-terc-butóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 2.19). | 486,4 |

| Exemplo nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 243 | 4-[4-(2-*terc*-Butóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2-flúor-benzonitrila | 2-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila (WO 9808835) e ácido 2-terc-butóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 2.19) | 460,3 |
| 244 | 4-[4-(2-*terc*-Butóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-flúor-benzonitrila | 3-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila (WO 9625414) e ácido 2-terc-butóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 2.19). | 460,3 |
| 245 | (2-*terc*-Butóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(4-Trifluorometil -fenil)-piperazina (comercial) e ácido 2-terc-butóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 2.19). | 485,5 |
| 246 | (2-*terc*-Butóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(3-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(3-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazina (composto 5.1) e ácido 2-terc-butóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 2.19) | 503,1 |
| 247 | (2-terc-Butóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(2-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(2-flúor-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (composto 1.1) e ácido 2-terc-butóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 2,19) | 503,3 |

| Exemplo nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 248 | 6-[4-(2-*terc*-Butóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-nicotinonitrila | 6-Piperazin-1-il-nicotinonitrila (comercial) e ácido 2-terc-butóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 2.19). | 443,4 |
| 249 | (2-*terc*-Butóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(2,5-diflúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | Ácido 1-(2,5-diflúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina-trifluoro-acético (composto 2.20) e ácido 2-terc-butóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 2.19) | 548,3 ($M+NH_4^+$) |
| 250 | (2-*terc*-Butóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(2,6-diflúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | Ácido 1-(2,6-diflúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina- trifluoro-acético (composto 2.23) e ácido 2-terc-butóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 2.19). | 548,3 ($M+NH_4^+$) |
| 251 | [4-(3,4-Dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-fenil]-metanona | 1-(3,4-Dicloro-fenil)-piperazina (comercial) e ácido 5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzóico (composto 1.5) | 511,0 |
| 252 | 2-[4-(2-Isopropóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-nicotinonitrila | 2-Piperazin-1-il-nicotinonitrila (comercial) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2). | 429,5 |

| Exemplo nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 253 | (2-Isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil -pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona | 2-Piperazin-1-il-4-trifluorometil - pirimidina (comercial) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2). | 473,0 |
| 254 | rac-[4-(2,5-diflúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-metanona | Ácido 1-(2,5-diflúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina-triflúor-acético (composto 2.20) e ácido rac-5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzóico (composto 3.1). | 571,0 |
| 255 | rac-[4-(2,6-diflúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-metanona | Ácido 1-(2,6-diflúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina-triflúor-acético (composto 2.23) e ácido rac-5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil-etóxi)-benzóico (composto 3.1). | 571,2 |
| 256 | rac-5-Cloro-2-{4-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila | 5-Cloro-2-piperazin-1-il-benzonitrila (WO 9625414) e ácido rac-5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzóico (composto 3.1). | 516,2 |
| 257 | rac-[4-(4-Cloro-2-flúor-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-metanona | Cloridrato de 1-(4-cloro-2-flúor-fenil)-piperazina (comercial) e ácido rac-5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzóico (composto 3.1) | 509,3 |

| Exemplo nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 258 | rac-[4-(3,4-Dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil-etóxi)-fenil]-metanona | 1-(3,4-Dicloro-fenil)-piperazina (comercial) e ácido rac-5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzóico (composto 3.1). | 525,2 |
| 259 | rac-[4-(4-Cloro-3-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-metanona | 1-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-piperazina (comercial) e ácido rac-5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzóico (composto 3.1). | 559,0 |
| 260 | rac-3,5-diflúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila | Ácido 3,5-diflúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila-triflúor-acético (composto 2.13) e ácido rac-5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzóico (composto 3.1). | 518,2 |
| 261 | rac-2,5-diflúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila | Ácido 2,5-diflúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila-triflúor-acético (composto 2.8) e ácido rac-5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzóico (composto 3.1). | 518,0 |
| 262 | rac-2,6-diflúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila | Ácido 2,6-diflúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila-triflúor-acético (composto 2,14) e ácido rac-5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzóico (composto 3.1). | 517,8 |

| Exemplo nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 263 | (2-Ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil -pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona | 2-Piperazin-1-il-4-trifluorometil -pirimidina (comercial) e ácido 2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.4). | 485,1 |
| 264 | (2-Isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(2-trifluorometil -pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-metanona | Ácido 4-piperazin-1-il-2-trifluorometil -pirimidina-triflúor-acético (WO 030249) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2). | 473,1 |
| 265 | (2-*terc*-Butóxi-5-metanossulfonil-ph enil)-[4-(3-flúor-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(3-flúor-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina (composto 5.5) e ácido 2-terc-Butóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 2.19). | 504.0 |
| 266 | (2-*terc*-Butóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil -pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona | 2-Piperazin-1-il-4-trifluorometil -pirimidina (comercial) e ácido 2-terc-butóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 2.19). | 487,1 |
| 267 | [5-Metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil -pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona | 2-Piperazin-1-il-4-trifluorometil -pirimidina (comercial) e ácido 5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzóico (composto 1.5). | 513,3 |

| Exemplo nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 268 | rac-[5-Metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil -pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona | 2-Piperazin-1-il-4-trifluorometil -pirimidina (comercial) e ácido rac-5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzóico (composto 3.1) | 527,0 |
| 269 | [4-(2,5-diflúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-((S)-2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-metanona | Ácido 1-(2,5-diflúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina-triflúor-acético e ácido 5-metanossulfonil-2-((S)-2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzóico (composto 5.6). | 571,0 |
| 270 | [4-(2,5-diflúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-((R)-2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-metanona | Ácido 1-(2,5-diflúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina trifluoro-acético (composto 2.20) e ácido 5-metanossulfonil-2-((R)-2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzóico. (composto 5.7) | 571,0 |
| 271 | [4-(2,6-diflúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-((S)-2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-metanona | Ácido 1-(2,6-diflúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina-triflúor-acético (composto 2.23) e ácido 5-metanossulfonil-2-((S)-2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzóico (composto 5.6) | 571,2 |
| 272 | [4-(2,6-diflúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-((R)-2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-metanona | Ácido 1-(2,6-diflúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina-triflúor-acético (composto 2.23) e ácido 5-metanossulfonil-2-((R)-2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzóico (composto 5.7). | 571,2 |

| Exemplo nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 273 | rac-[5-Metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-[4-(2-trifluorometil -pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-metanona | Ácido 4-piperazin-1-il-2-trifluorometil -pirimidina-triflúor-acético (WO 030249) e ácido rac-5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzóico (composto 3.1). | 527,0 |
| 274 | rac-[5-Metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-[4-(6-trifluorometil -pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-metanona | Ácido 4-piperazin-1-il-6-trifluorometil - pirimidina-triflúor-acético (composto 2.24) e ácido rac-5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil - etóxi)-benzóico (composto 3.1). | 527,2 |
| 275 | rac-[5-Metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-[4-(5-trifluorometil -pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona | 2-Piperazin-1-il-5-trifluorometil -pirimidina (composto 2.25) e ácido rac-5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil - etóxi)-benzóico (composto 3.1) | 527,2 |
| 276 | (2-Isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(5-trifluorometil - pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona | 2-Piperazin-1-il-5-trifluorometil -pirimidina (composto 2.25) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2) | 473,1 |
| 277 | (2-Ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(2-trifluorometil - pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-metanona | Ácido 4-piperazin-1-il-2-trifluorometil -pirimidina-triflúor-acético (WO 030249) e ácido 2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.4). | 485,1 |

| Exemplo n° | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 278 | (2-Ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(6-trifluorometil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-metanona | Ácido 4-piperazin-1-il-6-trifluorometil-pirimidina-triflúor-acético (composto 2.24) e ácido 2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.4). | 485,5 |
| 279 | [5-Metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-fenil]-[4-(2-trifluorometil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-metanona | Ácido 4-Piperazin-1-il-2-trifluorometil-pirimidina-triflúor-acético (WO 030249) e ácido 5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzóico (composto 1.5) | 513,3 |
| 280 | [5-Metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-fenil]-[4-(6-trifluorometil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-metanona | Ácido 4-piperazin-1-il-6-trifluorometil-pirimidina-triflúor-acético (composto 2.24) e ácido 5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzóico (composto 1.5). | 513,3 |

[00459] Em analogia ao Exemplo 1.2 (b) os compostos 3.1 a 3.5 da seguinte tabela foram preparados de ácido 2-cloro-5-metanossulfonil-benzóico e o álcool apropriado:

| Exemplo nº | Nome do Composto | Álcool | EM (m/e) |
|---|---|---|---|
| 3.1 | Ácido rac-5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil etóxi)-benzóico (composto 3.1) | rac-1,1,1-triflúor-propan-2-ol. | 311,3 (MH-) |
| 3,2 | Ácido 2-ciclohexilóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 3,2). | Ciclohexanol | 297,3 (MH-) |
| 3,3 | Ácido 2-(2,2-dimetil -propóxi)-5-metanossulfonil-benzóico (composto 3,3). | 2,2-Dimetil -propan-1-ol | 285,1 (MH-) |
| 3.4 | Ácido 2-ciclobutóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 3.4). | ciclobutanol | 269,3 (MH-) |
| 3,5 | Ácido rac-2-sec-butóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 3,5). | Butan-2-ol | 271,4 (MH-) |

[00460] Em analogia ao Exemplo 5, os compostos 281 a 326 da seguinte tabela foram preparados a partir dos derivados de ácido e derivados de piperazina.

| Exemplo nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 281 | 1-{4-[4-(2-Ciclohexilóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-flúor-fenil}-etanona | 1-(3-flúor-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (WO 9714690) e ácido 2-ciclohexilóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 3.2). | 503,5 |

| Exemplo nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 282 | 4-[4-(2-Ciclohexilóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila | 4-Piperazin-1-il-benzonitrila (comercial) e ácido 2-ciclohexilóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 3.2). | 468,5 |
| 283 | 4-[4-(2-Ciclohexilóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-flúor-benzonitrila | 3-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila (WO 9625414) e ácido 2-ciclohexilóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 3.2). | 486,5 |
| 284 | 4-[4-(2-Ciclohexilóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2-flúor-benzonitrila | 2-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila (WO 9808835) e ácido 2-ciclohexilóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 3.2). | 486,5 |
| 285 | (2-Ciclohexilóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona. | 1-(4-Trifluorometil -fenil)-piperazina (comercial) e ácido 2-ciclohexilóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 3.2). | 511,5 |
| 286 | (2-Ciclohexilóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(2-flúor-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona. | 1-(2-flúor-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (composto 1.1) e ácido 2-ciclohexilóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 3.2). | 529,5 |

| Exemplo nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 287 | (2-Ciclohexilóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(3-flúor-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona. | 1-(3-flúor-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (composto 5.1) e ácido 2-ciclohexilóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 3.2). | 529,3 |
| 288 | (2-Ciclohexilóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona. | 1-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina (comercial) e ácido 2-ciclohexilóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 3.2). | 539.5 |
| 289 | 1-(4-{4-[2-(2,2-Dimetil-propóxi)-5-metanossulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-3-flúor-fenil)-etanona | 1-(3-flúor-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (WO 9714690) e ácido 2-(2,2-Dimetil -propóxi)-5-metanossulfonil-benzóico (composto 3.3). | 491.5 |
| 290 | 4-{4-[2-(2,2-Dimetil -propóxi)-5-metanossulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila | 4-Piperazin-1-il-benzonitrila (comercial) e ácido 2-(2,2-Dimetil -propóxi)-5-metanossulfonil-benzóico (composto 3.3). | 456.6 |

| Exemplo nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 291 | 4-{4-[2-(2,2-Dimetil -propóxi)-5-metanossulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-3-flúor-benzonitrila | 3-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila (WO 9625414) e ácido 2-(2,2-Dimetil-propóxi)-5-metanossulfonil-benzóico (composto 3.3). | 474.4 |
| 292 | 4-{4-[2-(2,2-Dimetil-propóxi)-5-metanossulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-2-flúor-benzonitrila | 2-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila (WO 9808835) e ácido 2-(2,2-dimetil -propóxi)-5-metanossulfonil-benzóico (composto 3.3). | 474.5 |
| 293 | [2-(2,2-Dimetil -propóxi)-5-metanossulfonil-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona. | 1-(4-Trifluorometil -fenil)-piperazina (comercial) e ácido 2-(2,2-dimetil -propóxi)-5-metanossulfonil-benzóico (composto 3.3). | 499.4 |
| 294 | [2-(2,2-Dimetil -propóxi)-5-metanossulfonil-fenil]-[4-(2-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona. | 1-(2-flúor-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (composto 1.1) e ácido 2-(2,2-dimetil-propóxi)-5-metanossulfonil-benzóico (composto 3.3). | 517,5 |
| 295 | [2-(2,2-Dimetil -propóxi)-5-metanossulfonil-fenil]-[4-(3-flúor-4- | 1-(3-flúor-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (composto | 517,5 |

| Exemplo nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| | trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 5.1) e ácido 2-(2,2-dimetil -propóxi)-5-metanossulfonil-benzóico (composto 3.3). | |
| 296 | [2-(2,2-Dimetil -propóxi)-5-metanossulfonil-fenil]-[4-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina (comercial) e ácido 2-(2,2-Dimetil -propóxi)-5-metanossulfonil-benzóico (composto 3.3). | 527.3 |
| 297 | rac-1-(3-flúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona | 1-(3-flúor-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (WO9714690) e ácido rac-5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzóico (composto 3.1). | 517,5 |
| 298 | rac-4-{4-[5-Metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil-etóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila | 4-Piperazin-1-il-benzonitrila (comercial) e ácido rac-5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil-etóxi)-benzóico (composto 3.1). | 482.5 |
| 299 | rac-3-flúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila | 3-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila (WO 9625414) e ácido rac-5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzóico (composto 3.1). | 500.4 |

| Exemplo nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 300 | rac-2-flúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil-etóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila | 2-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila (WO 9808835) e ácido rac-5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil-etóxi)-benzóico (composto 3.1). | 500.4 |
| 301 | rac-5-Metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil-etóxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(4-Trifluorometil-fenil)-piperazina (comercial) e ácido rac-5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil-etóxi)-benzóico (composto 3.1). | 525.3 |
| 302 | rac-[4-(2-flúor-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil-etóxi)-fenil]-metanona | 1-(2-flúor-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (composto 1.1) e ácido rac-5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil-etóxi)-benzóico (composto 3.1). | 543,5 |
| 303 | rac-[4-(3-flúor-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil-etóxi)-fenil]-metanona | 1-(3-flúor-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (composto 5.1) e ácido rac-5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil-etóxi)-benzóico (composto 3.1). | 543,5 |
| 304 | rac-[4-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil-etóxi)-fenil]-metanona | 1-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina (comercial) e ácido rac-5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil-etóxi)-benzóico (composto 3.1). | 553,0 |

| Exemplo nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 305 | 4-{4-[5-Metanossulfonil-2-(2-metóxi-etóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila | 4-Piperazin-1-il-benzonitrila (comercial) e ácido 5-metanossulfonil-2-(2-metóxi-etóxi)-benzóico (composto 1.10). | 444.3 |
| 306 | 3-flúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(2-metóxi- etóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila | 3-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila (WO 9625414) e ácido 5-metanossulfonil-2-(2-metóxi-etóxi)-benzóico (composto 1.10).. | 462.5 |
| 307 | 2-flúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(2-metóxi- etóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila. | 2-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila (WO 9808835) e ácido 5-metanossulfonil-2-(2-metóxi- etóxi)-benzóico (composto 1.10). | 462.5 |
| 308 | [4-(2-flúor-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2-metóxi- etóxi)-fenil]-metanona | 1-(2-flúor-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (composto 1.1) e ácido 5-metanossulfonil-2-(2-metóxi-etóxi)-benzóico (composto 1.10). | 505.5 |
| 309 | [4-(3-flúor-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2-metóxi-etóxi)-fenil]-metanona | 1-(3-flúor-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (composto 5.1) e ácido 5-metanossulfonil-2-(2-metóxi-etóxi)-benzóico (composto 1.10). | 505.5 |
| 310 | [4-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2-metóxi- etóxi)-fenil]-metanona | 1-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina (comercial) e ácido 5-metanossulfonil-2-(2-metóxi-etóxi)-benzóico (composto 1.10). | 515.5 |

| Exemplo nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 311 | 1-{4-[4-(2-Ciclobutóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-flúor-fenil}-etanona | 1-(3-flúor-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (WO 9714690) e ácido 2-ciclobutóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 3.4). | 475.4 |
| 312 | 4-[4-(2-Ciclobutóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila | 4-Piperazin-1-il-benzonitrila (comercial) e ácido 2-ciclobutóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 3.4). | 440.5 |
| 313 | 4-[4-(2-Ciclobutóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-flúor-benzonitrila | 3-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila (WO 9625414) e ácido 2-ciclobutóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 3.4). | 458.5 |
| 314 | 4-[4-(2-Ciclobutóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2-flúor-benzonitrila. | 2-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila (WO 9808835) e ácido 2-ciclobutóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 3.4). | 458.5 |
| 315 | (2-Ciclobutóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(4-Trifluorometil - fenil)-piperazina (comercial) e ácido 2-ciclobutóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 3.4). | 483,5 |
| 316 | (2-Ciclobutóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(2-flúor-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(2-flúor-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (composto 1.1) e ácido 2-ciclobutóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 3.4). | 501.5 |

| Exemplo nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 317 | (2-Ciclobutóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(3-flúor-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(3-flúor-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (composto 5.1) e ácido 2-ciclobutóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 3.4). | 501.5 |
| 318 | (2-Ciclobutóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina (comercial) e ácido 2-ciclobutóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 3.4). | 511.5 |
| 319 | rac-1-{4-[4-(2-sec-Butóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-flúor-fenil}-etanona | 1-(3-flúor-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (WO 9714690) e ácido rac-2-sec-butóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 3.5). | 477,4 |
| 320 | rac-4-[4-(2-sec-Butóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila | 4-Piperazin-1-il-benzonitrila (comercial) e ácido rac-2-sec-butóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 3.5). | 442.5 |
| 321 | rac-4-[4-(2-sec-Butóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-benzonitrila | 3-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila (WO 9625414) e ácido rac-2-sec-butóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 3.5). | 460.5 |
| 322 | rac-4-[4-(2-sec-butóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2-fluoro-benzonitrila | 2-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila (WO 9808835) e ácido rac-2-sec-butóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 3.5). | 460.5 |

| Exemplo nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 323 | rac-(2-sec-Butóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona. | 1-(4-Trifluorometil -fenil)-piperazina (comercial) e ácido rac-2-sec-butóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 3.5). | 485.5 |
| 324 | rac-(2-sec-Butóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(2-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona. | 1-(2-flúor-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (composto 1.1) e ácido rac-2-sec-butóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 3.5). | 503,3 |
| 325 | rac-(2-sec-Butóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(3-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona. | 1-(3-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazina (composto 5.1) e ácido rac-2-sec-butóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 3.5). | 503,3 |
| 326 | rac-(2-sec-Butóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(2-flúor-4-metanossulfonil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina (comercial) e ácido rac-2-sec-butóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 3.5). | 513,5 |

Exemplo 4.1

Preparação de ácido 6-etóxi-2-flúor-3-metanossulfonil-benzóico.

Ácido 3-clorossulfonil-2,6-diflúor-benzóico.

[00461] 95 mmoles de ácido 2,6-difluorobenzóico em 19 ml de ácido clorossulfônico foram agitados durante 2 horas a 150°. A mistura foi derramada em 200 ml de gelo e agitada durante 20 minutos. A suspensão resultante foi filtrada, lavada com água e secada (20° durante a noite no dessecador) para produzir o composto do título como um

sólido incolor. EM (m/e): 279,4 ($MNa^+$, 81%).

(b) Ácido 2,6-diflúor-3-sulfino-benzóico.

[00462] 41 mmoles de ácido 3-clorossulfonil-2,6-diflúor-benzóico foram lentamente adicionados durante 20 minutos. A uma solução de 310 mmoles de sulfito de sódio em 200 ml de água. A mistura resultante foi agitada durante uma hora em temperatura ambiente, resfriada para 0℃ e acidificada com 20% de ácido sulfúrico a quoso. O ácido sulfínico foi extraído com acetato de etila, secado em $MgSO_4$ e concentrado para produzir o composto do título como um sólido incolor. EM (m/e): 220,9 (M-H, 100%).

(c) Ácido 6-etóxi-2-flúor-3-metanossulfonil-benzóico.

[00463] Uma mistura de 27 mmoles de ácido 2,6-diflúor-3-sulfino-benzóico e 9 mmoles de $Na_2CO_3$ em 110 ml de metanol foi tratada com 72 mmoles de iodeto de metila. A mistura resultante foi agitada durante a noite a 60°, concentrada e o resíduo escu ro dissolvido em 100 ml de etanol. 100 ml de 2 molar de NaOH aquoso são adicionados e a mistura foi refluxada durante 2 horas. A concentração para cerca de 100 ml precipitou um sólido amarelado que foi filtrado e triturado com éter de dietila para fornecer o composto do título cru, que foi empregado sem outra purificação.

Exemplo 4.2

Preparação de 1-(4-Trifluorometanossulfonil-fenil)-piperazina.

[00464] Uma mistura de 1 mmol 1-bromo-4-trifluorometanossulfonil-benzeno [Nodiff et al., J.Org.Chem. 25, 60 (1960)], 3 mmoles de piperazina e 2 mmoles de carbonato de potássio em 5 ml de acetonitrila foi refluxada durante 2 horas. A mistura resultante foi derramada em água, extraída com acetato de etila, secada, concentrada e purificada por cromatografia de coluna ($SiO_2$; Et2O / ciclohexano) para produzir o composto do título como um sólido incolor. EM (m/e): 295,2 ($MH^+$, 100%).

Exemplo 4.3

Preparação de cloridrato de 1-(2,4-bis-trifluorometil -fenil)-piperazina.

Éster de terc-butila de ácido 4-(2,4-Bis-trifluorometil -fenil)-piperazina -1-carboxílico.

[00465] Uma mistura de 5 mmoles de 2,4-bis(trifluorometil) bromobenzeno, 6 mmoles de N-BOC-piperazina, 8 mmoles de NaOtBu, 0,5 mmol de rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila e 1 mmol de complexo de clorofórmio de tris-(dibenzilideneacetona)dipaládio em 20 ml tolueno foi agitada a 80℃ durante 3 horas. A mistura foi então diluída com água, extraída com acetato de etila, secada e purificada por cromatografia de coluna ($SiO_2$; ciclohexano / acetato de etila 9:1) para produzir o composto do título como um óleo amarelado.

[00466] EM (m/e): 399,1 ($MH^+$, 100%)

(b) cloridrato de 1-(2,4-bis-trifluorometil-fenil)-piperazina.

[00467] 3 mmoles de éster de terc-butila de ácido 4-(2,4-Bis-trifluorometil -fenil)-piperazina -1-carboxílico foram agitados em 10 ml de 1,4-dioxano saturado com HCl gasoso. Após 4 horas em temperatura ambiente, a mistura de reação foi evaporada até a secura para produzir o composto do título como um sólido incolor. EM (m/e): 299,3 ($MH^+$, 100%)

Exemplo 4.4

Preparação de cloridrato de 1-[4-(5-Metil -[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-piperazina.

Éster de terc-butila de ácido 4-[4-(5-Metil -[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-piperazina -1-carboxílico.

[00468] Uma mistura bem agitada de 0,015 mmol de bis(tri-t-butilfosfina)paládio, 0,01 mmol de brometo de amônio de cetiltrimetila, 2 mmoles de hidróxido de potássio em pó, 2 mmoles de 3-(4-bromofenil)-5-metil -[1,2,4]oxadiazol e 2,1 mmoles de N-BOC-piperazina em 1 ml de tolueno foi aquecida sob **Ar** até 90℃ durante 17 horas. A mis-

tura de reação resultante foi diluída com água, extraída com acetato de etila e o produto purificado por cromatografia de coluna ($SiO_2$; ciclohexano / acetato de etila 7:3 ) para produzir o composto do título como um sólido amarelado. EM (m/e): 345,3 ($MH^+$, 100%).

(b) cloridato de 1-[4-(5-Metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-piperazina.

[00469] 1 mmol de éster de terc-butila de ácido 4-[4-(5-metil -[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-piperazina -1-carboxílico foi agitado em 3 ml de 1,4-dioxano saturado com HCl gasoso. Após 2 horas em temperatura ambiente, a mistura de reação foi evaporada até a secura para produzir o composto do título como um sólido incolor. EM (m/e): 245,1 ($MH^+$, 100%)

Exemplo 4.5

Preparação de Cloridrato de 1-(4-oxazol-2-il-fenil)-piperazina.

4-Bromo-N-(2,2-dimetóxi-etil)-benzamida

[00470] Uma solução de 24 mmoles de acetal de dimetila de aminoacetaldeído foi dissolvida em 30 ml de água e tratada com 25 mmoles de hidrogêniocarbonato de potássio. Uma solução de 23 mmoles de cloreto de 4-bromobenzoíla em 50 ml de acetona foi lentamente adicionada sob agitação durante um período de 30 minutos. A acetona foi evaporada e a fase aquosa extraída 3 vezes com acetato de etila para produzir o composto do título cru como um sólido ligeiramente marrom.

[00471] EM (m/e): 287,1 (M-H, 43%)

(b) 2-(4-Bromo-fenil)-oxazol

[00472] Uma solução de 21 mmoles de pentóxido de fósforo em 20 ml de ácido metilsulfônico foi tratada com 7 mmoles de 4-bromo-N-(2,2-dimetóxi-etil)-benzamida. A mistura de reação foi aquecida durante 5 horas a 130°, resfriada à temperatura ambiente e derramada em água gelada. O sólido resultante foi filtrado e secado para produzir o composto do título cru como um sólido amarronzado. EM (m/e): 224,0

($MH^+$, 24%).

(c) Éster de terc-butila de ácido 4-(4-oxazol-2-il-fenil)-piperazina -1-carboxílico.

[00473] Preparado em analogia ao Exemplo 4.4 (a) de 2-(4-Bromo-fenil)-oxazol e N-BOC-piperazina. EM (m/e): 330,3 ($MH^+$, 100%).

(d) Cloridrato de 1-(4-oxazol-2-il-fenil)-piperazina.

[00474] Preparado em analogia ao Exemplo 4.4 (b) de éster de terc-butila de ácido 4-(4-oxazol-2-il-fenil)-piperazina-1-carboxílico e ácido clorídrico em dioxano. EM (m/e): 230,1 ($MH^+$, 100%).

Exemplo 4.6

Preparação de cloridrato de 1-[4-(5-metil -[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-piperazina.

2-(4-Bromo-fenil)-[1,3,4]oxadiazol

[00475] 12,3 mmoles de hidrazida de ácido 4-bromo-benzóico foram dissolvidos em 26 ml de ortoformiato de trietila. A mistura de reação foi agitada durante a noite a 140°, evaporada e o resíduo cristalizado de etanol para produzir o composto do título como um sólido incolor. EM (m/e): 225,0 ($MH^+$, 100%)

(b) Éster de terc-butila de ácido 4-(4-[1,3,4]oxadiazol-2-il-fenil)-piperazina -1-carboxílico.

[00476] Preparado em analogia ao Exemplo 4.4 (a) de 2-(4-bromo-fenil)-[1,3,4]oxadiazol e N-BOC-piperazina.

[00477] EM (m/e): 342,2 ($MH^+$, 100%)

(c) Cloridrato de 1-[4-(5-Metil -[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-piperazina.

[00478] Preparado em analogia ao Exemplo 4.4 (b) de éster de terc-butila de ácido 4-(4-[1,3,4]oxadiazol-2-il-fenil)-piperazina-1-carboxílico e ácido clorídrico em dioxano. EM (m/e): 245,3 ($MH^+$, 100%).

Exemplo 4.7

Preparação de cloridrato de 1-[4-(2-metil -2H-tetrazol-5-il)-fenil]-piperazina.

5-(4-Bromo-fenil)-2-metil -2H-tetrazol.

[00479] Uma mistura de 3,5 mmoles de 5-(4-bromo-fenil)-2H-tetrazol, 0,2 mmol de brometo de amônio de tetrabutila, 4,4 mmoles de iodeto de metila, 6 ml de 1M de hidróxido de sódio aquoso e 6 ml de diclorometano foi agitada em temperatura ambiente durante 24 horas. A mistura de reação foi diluída com água e extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi secada, evaporada, e o produto purificada por cromatografia de coluna ($SiO_2$; ciclohexano / acetato de etila 7:3). EM (m/e): 239,1 ($MH^+$, 29%).

(b) Éster de terc-butila de ácido 4-[4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-piperazina-1-carboxílico.

[00480] Preparado em analogia ao Exemplo 4.4 (a) de 5-(4-bromo-fenil)-2-metil-2H-tetrazol e N-BOC-piperazina. EM (m/e): 345,1 ($MH^+$, 41%)

(c) Cloridrato de 1-[4-(2-metil -2H-tetrazol-5-il)-fenil]-piperazina.

[00481] Preparado em analogia ao Exemplo 4.4 (b) de éster de terc-butila de ácido 4-[4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-piperazina-1-carboxílico e ácido clorídrico em dioxano. EM (m/e): 245,1 ($MH^+$, 100%).

Exemplo 4.8

Preparação de cloridrato de éster de metila de ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-5'-carboxílico.

Éster de 5'-metila de éster de 4-*terc*-butila de ácido 2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4,5'-dicarboxílico.

[00482] Uma mistura de 17 mmoles de metil-5-cloropirazina-2-carboxilato, 18 mmoles de N-BOC-piperazina e 20 mmoles de $K_2CO_3$ em 20 ml de acetonitrila foi aquecida sob refluxo durante 3 horas. A mistura de reação foi concentrada, diluída com água e extraída com acetato de etila. O composto do título foi recristalizado de acetato de etila para produzir um sólido incolor. EM (m/e): 323,4 ($MH^+$, 100%).

(b) Cloridrato de éster de metila de ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2'] bipirazinil-5'-carboxílico.

[00483] Preparada em analogia ao Exemplo 4.4 (b) de éster de 5'-metila de éster de 4-*terc*-butila de 2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4,5'-dicarboxílico e 1,4-dioxano saturado com HCl gasoso. EM (m/e): 223,1 ($MH^+$, 100%)

Exemplo 4.9

Preparação de trifluoroacetato de 6'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2'] bipirazinila.

Éster de terc-butila de ácido 6'-cloro-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico.

[00484] Uma mistura de 10 mmoles de 2,6-dicloropirazina e 21 mmoles de N-BOC-piperazina em 15 ml de acetonitrila foi aquecida sob refluxo durante 1,5 horas. A mistura de reação foi concentrada e purificada por cromatografia ($SiO_2$; diclorometano / metanol 95:5) para produzir o composto do título como um sólido incolor. EM (m/e): 299,2 ($MH^+$, 100%)

(b) Trifluoroacetato de 6'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinila.

[00485] Uma solução de 2 mmoles de éster de terc-butila de ácido 6'-cloro-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico em 10 ml de diclorometano foi tratada com 3 mmoles de ácido trifluoroacético e agitada em temperatura ambiente durante 17 horas. Concentração e cristalização de dietiléter produziu o composto do título como um sólido incolor.

[00486] EM (m/e): 198,0 ($M^+$, 100%).

Exemplo 4.10

Preparação de cloridrato de amida de ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2'] bipirazinil-5'-carboxílico.

Éster de terc-butila de ácido 5'-carbamoil-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico.

[00487] 3 mmoles de éster de 5'-metila de éster de 4-*terc*-butila de ácido 2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4,5'-dicarboxílico (Exemplo 1.13 (a)) foram dissolvidos em uma solução de 7 molares de amônia gasosa em metanol. O vaso de reação foi firmemente fechado e aquecido durante a noite a 60℃. O resfriamento das misturas de reação induziu à cristalização do composto do título. EM (m/e): 308,4 ($MH^+$, 100%).

(b) Cloridrato de amida de ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-5'-carboxílico.

[00488] 0,25 mmol de éster de terc-butila de ácido 5'-Carbamoil-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico foi agitado durante 1 hora em 1 ml de dioxano saturado com HCl gasoso. Concentração de uma mistura de reação induziu ao composto do título, como um sólido incolor. EM (m/e): 208,3 ($MH^+$, 100%).

Exemplo 4.11

Preparação de Dimetil-(4-piperazin-1-il-[1,3,5]triazin-2-il)-amina.

Éster de terc-butila de ácido 4-(4-Cloro-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazina -1-carboxílico.

[00489] Uma solução de 11 mmoles de 2,4-diclorotriazina (WO 02/083654) em 20 ml de acetonitrila foi resfriada e tratada com 11 mmoles de trietilamina e 11 mmoles de N-BOC-piperazina. A mistura de reação foi agitada durante 2 horas a 0℃ em seguida durante 2 horas em temperatura ambiente. A adição de 100 ml de solução salina e extração com acetato de etila produziu o produto cru que foi purificado por meio de trituração em acetato de etila. EM (m/e): 300,3 ($MH^+$, 100%).

(b) Éster de terc-butila de ácido 4-(4-Dimetilamino-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazina-1-carboxílico.

[00490] Uma solução de 2 mmoles de éster de terc-butila de ácido 4-(4-cloro-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazina-1-carboxílico em 15 ml de 2M de dimetilamina em metanol foi agitada em temperatura ambiente du-

rante 1 hora. Concentração e purificação por cromatografia ($SiO_2$; acetato de etila / ciclohexano 1:1) produziu o composto do título como um sólido incolor. EM (m/e): 309,1 ($MH^+$, 100%).

(c) Dimetil -(4-piperazin-1-il-[1,3,5]triazin-2-il)-amina

[00491] Uma solução de 1 mmol de éster de terc-butila de ácido 4-(4-Dimetilamino-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazina -1-carboxílico em 10 ml de diclorometano foi resfriada e tratada com 14 mmoles de ácido trifluoroacético. A mistura de reação foi aquecida para 40°C durante 30 minutos. Após resfriamento, 50 ml de 2M de hidróxido de sódio aquoso são adicionados. A camada orgânica foi separada, secada e concentrada para produzir o composto do título como um óleo amarelado. EM (m/e): 267,0 ($M+CH_3COO^+$, 100%)

Exemplo 4.12

Preparação de 6'-metóxi- 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinila.

éster de terc-butila de ácido 6'-metóxi- 2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico.

[00492] 1 mmol de éster de terc-butila de ácido 6'-cloro-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico [Exemplo 4.9 (a)] foi dissolvido em uma solução de metanolato de sódio (preparada dissolvendo-se 1 mmol de sódio em 10 ml de metanol). A mistura foi aquecida durante a noite para 70°, concentrada e o produto purificado por cromatografia ($SiO_2$; diclorometano / metanol 99:1) para produzir o composto do título como uma espuma incolor. EM (m/e): 295,3 ($MH^+$, 100%).

(b) 6'-metóxi- 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinila

[00493] Preparado em analogia ao Exemplo 4.10 (c) de éster de terc-butila de ácido 6'-metóxi- 2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxílico e ácido trifluoroacético. EM (m/e): 195,1 ($MH^+$, 80%).

Exemplo 4.13

Preparação de 2-metóxi- 4-piperazin-1-il-[1,3,5]triazina.

Éster de terc-butila de ácido 4-(4-metóxi- [1,3,5]triazin-2-il)-piperazina -

1-carboxílico.

[00494] 1 mmol de éster de terc-butila de ácido 4-(4-Cloro-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazina -1-carboxílico [Exemplo 4.11 a)] foi dissolvido em uma solução de metanolato de sódio (preparada dissolvendo-se 1 mmol de sódio em 5 ml de metanol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora, concentrada e o composto do título purificado por recristalização de acetato de etila /ciclohexano. EM (m/e): 296,3 ($MH^+$, 100%).

(b) 2-metóxi- 4-piperazin-1-il-[1,3,5]triazina

[00495] Preparado em analogia ao Exemplo 4.10 (c) de éster de terc-butila de ácido 4-(4-metóxi- [1,3,5]triazin-2-il)-piperazina-1-carboxílico e ácido trifluoroacético. EM (m/e): 196,4 ($MH^+$, 100%).

Exemplo 4.14

Preparação de ácido 2-dimetil carbamoilóxi-5-metanossulfonil-benzóico.

Éster de benzila de ácido 2-Hidróxi-5-metanossulfonil-benzóico.

[00496] 5 mmoles de cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida foram lentamente adicionados a uma suspensão agitada de 5 mmoles de ácido 2-hidróxi-5-metanossulfonil-benzóico, 5 mmoles de álcool de benzila e 0,5 mmol de 4-dimetilaminopiridina em 10 ml de acetonitrila. A mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente, concentrada e tratada com 10 ml de água. Algumas gotas de ácido clorídrico diluído foram adicionadas para acidificar a solução. O sólido resultante foi filtrado e purificado por cromatografia ($SiO_2$; acetato de etila / ciclohexano 3:7) para produzir o composto do título como um sólido incolor. EM (m/e): 305,0 (M-H, 100%)

(b) Éster de benzila de ácido 2-dimetilcarbamoilóxi-5-metanossulfonil-benzóico.

[00497] Uma mistura de 1 mmol de éster de benzila de ácido 2-hidróxi-5-metanossulfonil-benzóico, 1,5 mmol de N-metilmorfolina e 0,2

mmol de 4-dimetilaminopiridina em 4 ml de dimetilformamida foi tratada com 1,3 mmol de N,N-dimetil-carbamoilcloreto. A mistura de reação foi agitada a 60° durante 48 horas, concentrado em vácuo e o resíduo apreendido em 5 ml de água. Acidificação com ácido clorídrico diluído e extração com acetato de etila produziu um produto cru que foi purificado por cromatografia ($SiO_2$; acetato de etila /ciclohexano 1.1). EM (m/e): 378,3 ($MH^+$, 100%).

(c) Ácido 2-dimetilcarbamoilóxi-5-metanossulfonil-benzóico.

[00498] 1 mmol de éster de benzila de ácido 2-dimetilcarbamoilóxi-5-metanossulfonil-benzóico foi dissolvido em 5 ml de metanol. 25 mg de paládio a 10% em carvão vegetal foram adicionados e a mistura de reação hidrogenada em temperatura ambiente para produzir o composto do título como um sólido ligeiramente amarelado. EM (m/e): 288,0 ($MH^+$, 66%).

[00499] Em analogia ao Exemplo 5, os compostos 327 a 355 da seguinte tabela foram preparados dos derivados de ácido e derivados de piperazina:

| **Ex n°** | **Nome Sistemático** | **Materiais de Partida** | **PM encont. ($MH^+$)** |
|---|---|---|---|
| 327 | (6-Etóxi-2-flúor-3-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(4-Metanossulfonil-fenil)-piperazina (comercial) e ácido 6-etóxi-2-flúor-3-metanossulfonil-benzóico (composto 4.1). | 485,4 |
| 328 | (2-Isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(4-Trifluorometanossulfonil-fenil)-piperazina (composto 4.2) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2) | 552,0 ($M+NH_4^+$) |

| Ex nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 329 | (2-Ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(4-Trifluorometanossulfonil-fenil)-piperazina (composto 4.2) e ácido 2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.6) | 578,0 ($M+NH_4^+$) |
| 330 | (2-Isobutóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(4-Trifluorometanossulfonil-fenil)-piperazina (composto 4.2) e ácido 2-Isobutóxi-5-metanossulfonil-benzoóico (composto 1.3) | 566.1 ($M+NH_4^+$) |
| 331 | [4-(2,4-Bis-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona | Cloridrato de 1-(2,4-Bis-trifluorometil-fenil)-piperazina (composto 4.3) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2) | 539,2 |
| 332 | [4-(2,4-Bis-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-(2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona. | Cloridrato de 1-(2,4-bis-trifluorometil-fenil)-piperazina (composto 4.3) e ácido 2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.6) | 565.3 |
| 333 | [4-(2,4-Bis-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-(2-isobutóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona. | 1-(2,4-Bis-trifluorometil -fenil)-piperazina cloridrato (composto 4.3) e 2-Isobutóxi-5-metanossulfonil-benzoíco ácido (composto 1.3). | 553,2 |

| Ex nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM en-cont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 334 | (2-Isobutóxi-5-metanossulfonil-fenil)-{4-[4-(5-metil -[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-piperazin-1-il}-metanona. | Cloridrato de 1-[4-(5-metil -[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-piperazina (composto 4.4) e ácido 2-isobutóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.3) | 499.1 |
| 335 | (2-Ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-fenil)-{4-[4-(5-metil -[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-piperazin-1-il}-metanona. | Cloridrato de 1-[4-(5-Metil -[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-piperazina (composto 4.4) e ácido 2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.6). | 511.4 |
| 336 | (2-Isobutóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-oxazol-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-metanona. | Cloridrato de 1-(4-Oxazol-2-il-fenil)-piperazina (composto 4.5) e ácido 2-isobutóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.3). | 484.4 |
| 337 | (2-Ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-oxazol-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-metanona. | Hidrocloreto de 1-(4-oxazol-2-il-fenil)-piperazina (composto 4.5) e ácido 2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.6). | 496.4 |
| 338 | (2-Isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-{4-[4-(5-metil -[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-piperazin-1-il}-metanona. | Cloridrato de 1-[4-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-piperazina (composto 4.6) e ácido 2-isopropóxi-5-meta-nossulfonil-benzóico (composto 1.2). | 485.3 |

| Ex nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM en-cont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 339 | (2-Isobutóxi-5-metanossulfonil-fenil)-{4-[4-(5-metil -[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-piperazin-1-il}-metanona. | Cloridrato de 1-[4-(5-Metil -[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-piperazina (composto 4.6) e ácido 2-isobutóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.3). | 499,2 |
| 340 | (2-Ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-fenil)-{4-[4-(5-metil -[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-piperazin-1-il}-metanona. | Cloridrato de 1-[4-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-piperazina (composto 4.6) e ácido 2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.6). | 511.3 |
| 341 | (2-Isobutóxi-5-metanossulfonil-fenil)-{4-[4-(2-metil -2H!-tetrazol-5-il)-fenil]-piperazin-1-il}-metanona. | Cloridrato de 1-[4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-piperazina (composto 4.7) e ácido 2-isobutóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.3). | 499.1 |
| 342 | Éster de metila de ácido 4-(2-Isopropóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-5'-carboxílico. | Cloridrato de éster de metila de ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-5'-carboxílico (composto 4.8) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2) | 463.4 |

| Ex nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM en-cont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 343 | Éster de metila de ácido 4-(2-Isobutóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-5'-carboxílico. | Cloridrato de éster de metila de ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-5'-carboxílico (composto 4.8) e ácido 2-isobutóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.3). | 477,1 |
| 344 | (6'-Cloro-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il)-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona. | 6'-Cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinila; ácido trifluoro-acético (composto 4.9) e ácido 2-Isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2). | 439.1 |
| 345 | Amida de ácido 4-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-5'-carboxílico. | Cloridrato de amida de ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-5'-carboxílico (composto 4.10) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2). | 448.3 |
| 346 | Amida de ácido 4-(2-Isobutóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-5'-carboxílico. | Amida de ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-5'-carboxílico; cloridrato (composto 4.10) e ácido 2-isobutóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.3) | 462.3 |

| Ex nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM en-cont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 347 | [4-(4-Dimetilamino-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-isobutóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona | Dimetil -(4-piperazin-1-il-[1,3,5]triazin-2-il)-amina (composto 4.11) e ácido 2-isobutóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.3). | 463,3 |
| 348 | [4-(4-Dimetilamino-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona. | Dimetil-(4-piperazin-1-il-[1,3,5]triazin-2-il)-amina (composto 4.11) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2). | 449.3 |
| 349 | (2-Isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-(6'-metóxi-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il)-metanona. | Ácido 6'-metóxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinila; ácido trifluoro-acético (composto 4.12) e ácido 2-Isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2). | 435.2 |
| 350 | (2-Isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-metóxi-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona. | 2-metóxi- 4-piperazin-1-il-[1,3,5]triazina (composto 4.13) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2). | 436.4 |

| Ex nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM en-cont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 351 | Éster de 4-metanossulfonil-2-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazina -1-carbonil]-fenila de ácido dimetil-carbâmico. | 1-(4-Trifluorometil -fenil)-piperazina (comercial) e ácido 2-dimetilcarbamoilóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 4.14). | 500.4 |
| 352 | Éster de 2-[4-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-metanossulfonil-fenila de ácido di-metil-carbâmico. | 1-(2-flúor-4-metanossulfonil-feni l)-piperazina (comercial) e ácido 2-dimetilcarbamoilóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 4.14). | 528.3 |
| 353 | (2-Ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-fenil)-(4-fenil-piperazin-1-il)-metanona | 1-Fenil-piperazina (comercial) e ácido 2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.4). | 415.5 |
| 354 | (2-Ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-metóxi-fenil)-piperazin-1-il]-metanona. | 1-(4-metóxi- fenil)-piperazina (comercial) e ácido 2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.4). | 445.3 |

| Ex n° | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 355 | (2-Ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-hidróxi-fenil)-piperazin-1-il]-metanona. | 4-Piperazin-1-il-fenol (comercial) e ácido 2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.4). | 431.4 |

Exemplo 356

Preparação de oxima de 1-{3-flúor-4-[4-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona.

[00500] 0,12 mmol de 1-{3-flúor-4-[4-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona foi dissolvido em 1 ml de uma mistura de 1:1 de etanol e água. 0,8 mmol de cloridrato de hidroxilamina foi adicionado, seguido por 8,4 mmoles de acetato de sódio. A mistura resultante foi gitada durante as noite em temperatura ambiente, diluída com água, filtrada, lavada e secada para produzir o composto do título como um sólido incolor.

[00501] EM (m/e): 478.2 ($MH^+$, 100%)

Exemplo 357

Preparação de O-metil-oxima 1-{3-flúor-4-[4-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona.

[00502] 0,12 mmol de 1-{3-flúor-4-[4-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona foi dissolvido em 1 ml de uma mistura de 1:1 de etanol e água. 0,8 mmol de cloridrato de O-metil-hidroxilamina foi adicionado, seguido por 8,4 mmoles de acetato de sódio. A pasta fluido foi agitada durante a noite em temperatura ambiente, diluída com água, extraída com acetato de etila, secada e concentrada. A goma resultante foi triturada com éter de dietila / heptano para produzir o composto do título como um sólido incolor.

EM (m/e): 492,3 ($MH^+$, 100%).

Exemplo 4.15

Preparação de (2,6-diflúor-3-metanossulfonil-fenil)-[4-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona.

Ácido 3-clorossulfonil-2,6-diflúor-benzóico.

[00503] 77 mmoles de ácido 2,6-difluorobenzóico foram dissolvidos em 15,5 ml de ácido clorossulfônico e agitados durante 2 horas a 150℃. A mistura de reação foi resfriada à temperat ura ambiente e derramada em 100 ml de gelo / água. O sólido foi filtrado e secado para produzir o composto do título como um sólido incolor. EM (m/e): 255,1 (M-H, 44%).

(b) Ácido 2,6-diflúor-3-sulfino-benzóico.

[00504] 240 mmoles de sulfito de sódio foram dissolvidos em 150 ml de água. 32 mmoles de ácido 3-clorossulfonil-2,6-diflúor-benzóico foram adicionados sob agitação durante um período de cerca de 20 minutos. Após agitar durante mais uma hora em temperatura ambiente, a mistura foi resfriada e acidificada com 20% de ácido sulfúrico aquoso. O produto foi extraído com acetato de etila para produzir o composto do título como um sólido incolor. EM (m/e): 221,3 (M-H, 34%).

(c) Ácido 2,6-diflúor-3-metanossulfonil-benzóico.

[00505] Uma suspensão de 18 mmoles de carbonato de sódio e 9 mmoles de ácido 2,6-diflúor-3-sulfino-benzóico em 30 ml de metanol foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos, em seguida aquecida para 60℃. 24 mmoles de iodeto de metila f oram adicionados e a mistura de reação aquecida durante a noite a 60℃. A mistura de reação foi diluída com água e extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi descartada e uma fase aquosa acidificada por adição de ácido clorídrico concentrado. Extração com acetato de etila produziu o composto do título como um sólido ligeiramente amarronzado. EM

(m/e): 235,1 (M-H, 16%).

(d) (2,6-diflúor-3-metanossulfonil-fenil)-[4-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona.

[00506] Este composto foi preparado em analogia ao Exemplo 5 de 1-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina e ácido 2,6-diflúor-3-metanossulfonil-benzóico. EM (m/e): 477,0 ($MH^+$, 67%).

Exemplo 4.16

Preparação de 4-[4-(2,6-diflúor-3-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila.

[00507] Preparado em analogia ao Exemplo 5 de 4-piperazin-1-il-benzonitrila e ácido 2,6-diflúor-3-metanossulfonil-benzóico. EM (m/e): 406,3 ($MH^+$, 84%).

Exemplo 358

Preparação de (2-Ciclopentilóxi-6-etóxi-3-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona.

[00508] 0,12 mmol de (6-etóxi-2-flúor-3-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (Exemplo 55) foi adicionado a uma solução de ciclopentanolato de sódio (preparada de 1 mmol de sódio dissolvido em 1 ml de ciclopentanol). A mistura foi aquecida durante 1 hora a 80℃, derramada sobre gelo /água e extraída com acetato de etila. Cromatografia ($SiO_2$; acetato de etila) produziu o composto do título como um sólido ligeiramente amarelo. EM (m/e): 551,1 ($MH^+$, 29%).

Exemplo 359

Preparação de (2, 6-diisopropóxi-3-metanossulfonil-fenil)-[4-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona.

[00509] 0,27 mmol de 2,6-diflúor-3-metanossulfonil-fenil)-[4-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (Exemplo 4.15) foi adicionado a uma solução de isopropanolato de sódio (preparada dissolvendo-se 3 mmoles de sódio em 2 ml de isopropanol). A mistura de

reação foi aquecida sob refluxo durante 5 horas, resfriada, diluída com água e extraída com acetato de etila, produzindo o composto do título como um sólido ligeiramente amarelo.

[00510] EM (m/e): 557,3 ($MH^+$, 66%).

Exemplo 360

Preparação de (2-flúor-6-isopropóxi-3-metanossulfonil-fenil)-[4-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona.

[00511] 0,2 mmol de (2,6-diflúor-3-metanossulfonil-fenil)-[4-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona foi dissolvido em uma solução de isopropanolato de sódio (preparada dissolvendo-se 0,2 mmol de sódio em 1 ml de isopropanol). A mistura de reação foi aquecida para 50°C durante 2 horas, em seguida em tempe ratura ambiente durante 48 horas. A solução foi diluída com água e extraída com acetato de etila. O produto foi purificado por cromatografia ($SiO_2$, acetato de etila / ciclohexano 9:1) para produzir o composto do título como um sólido incolor. EM (m/e): 517,1 ($MH^+$, 100%).

Exemplo 361

Preparação de (6-ciclopentilóxi-2-flúor-3-metanossulfonil-fenil)-[4-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona.

[00512] O composto foi preparado em analogia ao Exemplo 358 de (2,6-diflúor-3-metanossulfonil-fenil)-[4-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona e ciclopentanolato de sódio. EM (m/e): 560,5 ($MNH_4^+$, 43%).

Exemplo 362

Preparação de 4-[4-(2-flúor-6-isopropóxi-3-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila.

[00513] O composto foi preparado em analogia ao Exemplo 359 de 4-[4-(2,6-diflúor-3-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila e isopropanolato de sódio. EM (m/e): 446,0 ($MH^+$, 49%).

Exemplo 5.1

Preparação de 1-(3-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazina.

Éster de terc-butila de ácido 4-(3-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazina -1-carboxílico.

[00514] Uma mistura de 4,9 mmoles de 4-cloro-2-fluorobenzotrifluoreto, 5,9 mmoles de n-Boc-piperazina, 0,05 mmol de acetato de paládio, 6,9 mmoles de sódio-t-butóxido e 0,49 mmol de 2-(di-t-butilfosfino)bifenila em 10 ml de tolueno foi aquecida durante 16 horas a 80℃. Após resfriar para a TA, a mistura foi diluída com éter, a suspensão foi filtrada em decalito e o filtrado evaporado. O resíduo foi purificado em sílica eluindo com um gradiente de heptano / EtOAc para produzir após evaporação o composto do título.

(b) 1-(3-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazina

[00515] Uma mistura de 2,87 mmoles de éster de terc-butila de ácido 4-(3-flúor-4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carboxílico em 10 ml de diclorometano foi tratada com 14,4 mmoles de ácido trifluoroacético e refluxada durante 3 horas. A mistura foi concentrada e tratada com 10 ml de água, NaOH e extraída com diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram secadas com $MgSO_4$ e evaporadas para produzir o composto do título 5.1. EM (m/e): 249,2 ($MH^+$, 100%).

Exemplo 5.2

Preparação de 2-Piperazin-1-il-5-trifluorometil -benzonitrila.

[00516] O composto foi preparado em analogia ao composto 5.1 de 2-cloro-5-trifluorometil-benzonitrila (DE2550262). EM (m/e): 256,0 ($MH^+$, 100%).

Exemplo 5.3

Preparação de 1-(2,3-diflúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina.

[00517] O composto foi preparado em analogia ao composto 2.20 de cloreto de 2,3,4-triflúor-benzenossulfonila (comercial). EM (m/e): 277,2 ($MH^+$, 100%).

Exemplo 5.4

Preparação de 1-(2-flúor-4-metil -fenil)-piperazina.

[00518] O composto foi preparado em analogia ao composto 1.1 de 4-bromo-3-fluorotolueno (comercial). EM (m/e): 195,3 ($MH^+$, 100%).

Exemplo 5.5

Preparação de 1-(3-flúor-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina.

[00519] O composto foi preparado em analogia ao composto 2.7 de 2,3-diflúor-5-trifluorometil-piridina (EP0104715). EM (m/e): 250,2 ($MH^+$, 100%)

Exemplo 5.6

Preparação de ácido 5-metanossulfonil-2-((S)-2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzóico.

Éster de metila de ácido rac-5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzóico.

[00520] Uma mistura de 21,7 mmoles de éster de metila de ácido 2-hidróxi-5-metanossulfonil-benzóico [68029-77-6], 32,5 mmoles de éster de 2,2,2-triflúor-1-metil-etila de ácido triflúor-metanossulfônico [212556-43-9], 43,4 mmoles de carbonato de potássio em 87 ml de DMF foi agitada a 80℃ durante 48 horas. Após resfriar para a TA, a mistura foi concentrada em vácuo, tomada em água e agitada durante 1 hora. A filtragem produziu o composto do título.

(b) Éster de metila de ácido 5-metanossulfonil-2-((S)-2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzóico.

[00521] O composto do título foi obtido por separação de éster de metila de ácido rac-5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil-etóxi)-benzóico por HPLC quiral (Chiralcel OD, 15% de etanol / heptano, fluxo de 35 ml, 220 nm, tempo de retenção: 86 minutos).

(c) Ácido 5-metanossulfonil-2-((S)-2,2,2-triflúor-1-metil-etóxi)-benzóico.

[00522] O composto foi preparado em analogia ao composto 2.10(b) de éster de metila de ácido 5-metanossulfonil-2-((S)-2,2,2-triflúor-1-metil-etóxi)-benzóico EM (m/e): 311,0 (M-H, 100%).

Exemplo 5.7

Preparação de ácido 5-metanossulfonil-2-((R)-2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzóico.

Éster de metila de ácido 5-metanossulfonil-2-((R)-2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzóico.

[00523] O composto do título foi obtido por separação de éster de metila de ácido rac-5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil-etóxi)-benzóico por HPLC quiral (Chiralcel OD, 15% etanol/ heptano, fluxo de 35 ml, 220 nm, tempo de retenção: 74 minutos).

(c) Ácido 5-metanossulfonil-2-((R)-2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzóico.

[00524] O composto foi preparado em analogia ao composto 2, 10(b) de éster de metila de ácido 5-metanossulfonil-2-((R)-2,2,2-triflúor-1-metil-etóxi)-benzóico EM (m/e): 311,0 (M-H, 100%).

Exemplo 5.8

Preparação de 2-cloro-4-piperazin-1-il-benzonitrila.

[00525] Uma mistura de 7,0 mmoles de 2-cloro-4-fluorobenzonitril (comercial), 10,5 mmoles de piperazina em 4 ml de N,N-dimetilacetamida foi aquecida durante 1 hora a 85℃ . Após resfriamento para a TA e evaporação em vácuo, a mistura foi diluída com diclorometano e purificada em sílica eluindo com um gradiente de diclorometano / MeOH para produzir após evaporação o composto do título.EM (m/e): 222,1 ($MH^+$, 100%)

Exemplo 5.9

Preparação de 1-(2-flúor-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona.

[00526] O composto foi preparado em analogia ao composto 5.8 de 2,4-difluoroacetofenona (comercial). EM (m/e): 223,2 (M-H, 100%).

Exemplo 5.10

Preparação de 1-(3-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina.

[00527] O composto foi preparado em analogia ao composto 2.20

de 2,4-difluorobenzenossulfonilcloreto (comercial). EM (m/e): 259,1 ($MH^+$, 100%).

Exemplo 5.11

Preparação de 1-(4-flúor-2-piperazin-1-il-fenil)-etanona.

[00528] O composto foi preparado em analogia ao composto 5.8 de 2,4-difluoroacetofenona (comercial). EM (m/e): 223,2 (M-H, 100%)

Exemplo 5.12

Preparação de ácido 6-isopropóxi-isoftalâmico.

[00529] O composto foi preparado em analogia ao composto 2,10 de éster de metila de ácido 6-hidróxi-isoftalâmico [89366-34-7]. EM (m/e): 222,1 (M-H, 100%).

Exemplo 5.13

Preparação de ácido 5-etanossulfonil-2-isopropóxi-benzóico.

Éster de metila de ácido 5-etanossulfonil-2-hidróxi-benzóico.

[00530] O composto foi preparado em analogia ao composto 2.20(b) de 2-ácido hidróxi-5-sulfino-benzóico [19479-88-0] e etiliodeto.

(b) Ácido 5-etanossulfonil-2-isopropóxi-benzóico.

[00531] O composto foi preparado em analogia ao composto 2,10 de éster de metila de ácido 5-etanossulfonil-2-hidróxi-benzóico. EM (m/e): 271,1 (M-H, 100%).

Exemplo 5.14

Preparação de 1-(4-Difluorometil -2-flúor-fenil)-piperazina.

1-Cloro-4-difluorometil -2-flúor-benzeno.

[00532] 24,7 mmoles de 4-cloro-3-fluorobenzaldeído foram dissolvidos em DAST (5,1 ml) sob nitrogênio. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas, a 50℃ durante 2 h oras e em seguida em temperatura ambiente durante 65 horas. A solução foi adicionada em gotas a uma solução de bicarbonato saturada (150 ml) sob resfriamento. A camada aquosa foi extraída 3 vezes com acetato de etila. Os extratos combinados foram secados sobre $Na_2SO_4$, filtrados e o

solvente foi removido em vácuo. O resíduo foi purificado em sílica eluindo com heptano para produzir após evaporação o composto do título.

(b) 1-(4-Difluorometil -2-flúor-fenil)-piperazina.

[00533] O composto foi preparado em analogia ao composto 1.1 de 1-cloro-4-difluorometil-2-flúor-benzeno. EM (m/e): 231,2 ($M+H^+$, 100%).

Exemplo 5.15

Preparação de 1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-piperazina.

[00534] O composto foi preparado em analogia ao composto 1.1 de 5-bromo-2-trifluorometil-piridina [436799-32-5]. EM (m/e): 232,1 ($M+H^+$, 100%).

Exemplo 5.16

Preparação de éster de etila de ácido 3-flúor-4-piperazin-1-il-benzóico.

[00535] O composto foi preparado em analogia ao composto 5.8 de Etil-3,4-difluorobenzoato (comercial). EM (m/e): 253,2 ($M+H^+$, 100%).

Exemplo 5.17

Preparação de 1-(2-trifluorometil -piridin-4-il)-piperazina.

[00536] O composto pode ser preparado de 4-nitro-2-trifluorometil-piridina-1-óxido [147149-97-1]. Em analogia ao procedimento empregado para a preparação de 4-bromo-2-metil-6-trifluorometil-piridina [615579-78-1] (WO 03087056). EM (m/e): 227 ($M+H^+$, 100%).

Exemplo 5.18

Preparação de 1-(6-Metil -piridin-3-il)-piperazina.

[00537] O composto foi preparado em analogia ao composto 1.1 de 5-bromo-2-metil-1-piridina (comercial). EM (m/e): 178,1 ($M+H^+$, 100%).

[00538] Em analogia ao Exemplo 5 os compostos 363 a 461 da seguinte tabela foram preparados dos derivados de ácido e derivados de piperazina:

| **Ex nº** | **Nome Sistemático** | **Materiais de Partida** | **PM encont. ($MH^+$)** |
|---|---|---|---|

| Ex nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 363 | 2-[4-(2-Isopropóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-5-trifluorometil-benzonitrila. | 2-Piperazin-1-il-5-trifluorometil -benzonitrila (composto 5.2) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2). | 496,3 |
| 364 | 4-[4-(2-Isopropóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2-trifluorometil-benzonitrila. | 4-Piperazin-1-il-2-trifluorometil -benzonitrila (WO 0017163) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2). | 496,3 |
| 365 | 1-{4-[4-(2-Isopropóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2-trifluorometil-fenil}-etanona. | 1-(4-Piperazin-1-il-2-trifluorometil-fenil)-etanona (WO 0210277) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2). | 513,4 |
| 366 | 2-Cloro-4-[4-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila. | 2-Cloro-4-piperazin-1-il-benzonitrila (composto 5.8) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2). | 462,3 |
| 367 | 1-{2-flúor-4-[4-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona. | 1-(2-flúor-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (composto 5.9) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2). | 463,4 |

| Ex nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 368 | [4-(3-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona. | 1-(3-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina (composto 5.10) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2). | 499,3 |
| 369 | 1-{4-[4-(2-Ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2-flúor-fenil}-etanona | 1-(2-flúor-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (composto 5.9) e ácido 2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.4). | 475,4 |
| 370 | (2-Ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(3-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(3-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina (composto 5.10) e ácido 2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.4). | 511,4 |
| 371 | [4-(3-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isobutóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona | 1-(3-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina (composto 5.10) e ácido 2-isobutóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.3). | 513,4 |
| 372 | 1-{2-flúor-4-[4-(2-isobutóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona. | 1-(2-flúor-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (composto 5.9) e ácido 2-isobutóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.3). | 477,3 |

| Ex nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 373 | 2-[4-(2-Ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-5-trifluorometil-benzonitrila. | 2-Piperazin-1-il-5-trifluorometil -benzonitrila (composto 5.2) e ácido 2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.6). | 522,4 |
| 374 | 2-[4-(2-Ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-5-trifluorometil -benzonitrila | 2-Piperazin-1-il-5-trifluorometil -benzonitrila (composto 5.2) e ácido 2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.4) | 508,6 |
| 375 | 2-[4-(2-Isobutóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-5-trifluorometil -benzonitrila. | 2-Piperazin-1-il-5-trifluorometil -benzonitrila (composto 5.2) e ácido 2-isobutóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.3). | 510,6 |
| 376 | 2-{4-[5-Metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-5-trifluorometil -benzonitrila | 2-Piperazin-1-il-5-trifluorometil -benzonitrila (composto 5.2) e ácido 5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzóico (composto 1.5). | 536,5 |
| 377 | rac-[4-(3-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-metanona | 1-(3-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina (composto 5.10) e ácido rac-5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil-etóxi)-benzóico (composto 3.1). | 553,2 |

| Ex nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 378 | rac-1-(2-flúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona. | 1-(2-flúor-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (composto 5.9) e ácido rac-5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil-etóxi)-benzóico (composto 3.1). | 517,4 |
| 379 | 1-{4-flúor-2-[4-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona. | 1-(4-flúor-2-piperazin-1 il-fenil)-etanona (composto 5.11) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2). | 463,4 |
| 380 | 3-[4-(2-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-isopropóxi-benzamida | 1-(2-flúor-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (composto 1.1) e ácido 6-isopropóxi-isoftalâmico (composto 5.12). | 454,6 |
| 381 | 4-Isopropóxi-3-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazina -1-carbonil]-benzamida. | 1-(4-Trifluorometil -fenil)-piperazina (comercial) e ácido 6-isopropóxi-isoftalâmico (composto 5.12). | 436,4 |
| 382 | 3-[4-(3-flúor-4-trifluorometil-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-isopropóxi-benzamida. | 1-(3-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazina (composto 5.1) e ácido 6-isopropóxi-isoftalâmico (composto 5.12). | 454,6 |

| Ex nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 383 | 3-[4-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-isopropóxi-benzamida. | 1-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina (comercial) e ácido 6-isopropóxi-isoftalâmico (composto 5.12). | 464,4 |
| 384 | 3-[4-(2-Ciano-4-trifluorometil -fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-isopropóxi-benzamida. | 2-Piperazin-1-il-5-trifluorometil -benzonitrila (composto 5.2) e ácido 6-isopropóxi-isoftalâmico (composto 5.12). | 461,4 |
| 385 | 3-[4-(4-Ciano-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-isopropóxi-benzamida. | 4-Piperazina-1-il-benzonitrila (comercial) e ácido 6-isopropóxi-isoftalâmico (composto 5.12). | 393,2 |
| 386 | 3-[4-(4-Ciano-2-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-isopropóxi-benzamida. | 3-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila (WO9625414) e ácido 6-isopropóxi-isoftalâmico (composto 5.12) | 411,4 |
| 387 | 3-[4-(4-Ciano-3-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-isopropóxi-benzamida. | 2-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila (WO 9808835) e ácido 6-isopropóxi-isoftalâmico (composto 5.12) | 411,4 |

| Ex nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 388 | 3-[4-(4-Acetil-2-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-isopropóxi-benzamida. | 1-(3-flúor-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (WO 9714690) e ácido 6-isopropóxi-isoftalâmico (composto 5.12). | 428,6 |
| 389 | [4-(2,3-diflúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona. | 1-(2,3-diflúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina (composto 5.3) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2). | 517,4 |
| 390 | (5-Etanossulfonil-2-isopropóxi-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(4-Trifluorometil -fenil)-piperazina (comercial) e ácido 5-etanossulfonil-2-isopropóxi-benzóico (composto 5.13). | 485,5 |
| 391 | (5-Etanossulfonil-2-isopropóxi-fenil)-[4-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina (comercial) e ácido 5-etanossulfonil-2-isopropóxi-benzóico (composto 5.13). | 513,4 |
| 392 | 4-[4-(5-Etanossulfonil-2-isopropóxi-benzoil)-piperazin-1-il]-3-flúor-benzonitrila. | 3-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila (WO 9625414) e ácido 5-etanossulfonil-2-isopropóxi-benzóico (composto 5.13). | 460,5 |

| Ex nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 393 | (5-Etanossulfonil-2-isopropóxi-fenil)-[4-(2-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona. | 1-(2-flúor-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (composto 1.1) e ácido 5-etanossulfonil-2-isopropóxi-benzóico (composto 5.13). | 503,3 |
| 394 | [4-(2,3-diflúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-(5-etanossulfonil-2-isopropóxi-fenil)-metanona. | 1-(2,3-diflúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina (composto 5.3) e ácido 5-etanossulfonil-2-isopropóxi-benzóico (composto 5.13). | 531,3 |
| 395 | (2-Ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(2,3-diflúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona. | 1-(2,3-diflúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina (composto 5.3) e ácido 2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.6). | 542,1 |
| 396 | (2-Ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(2,3-diflúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona. | 1-(2,3-diflúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina (composto 5.3) e ácido 2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.4). | 529,3 |

| Ex nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 397 | [4-(2,3-diflúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-fenil]-metanona. | 1-(2,3-diflúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina (composto 5.3) e ácido 5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzóico (composto 1.5). | 557,2 |
| 398 | rac-[4-(2,3-diflúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-metanona. | 1-(2,3-diflúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina (composto 5.3) e ácido rac-5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzóico (composto 3.1). | 571,3 |
| 399 | [4-(2,3-diflúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-(5-metanossulfonil-2-trifluorometóxi-fenil)-metanona. | 1-(2,3-diflúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina (composto 5.3) e ácido 5-metanossulfonil-2-trifluorometóxi-benzóico (composto 2.15). | 543,2 |
| 400 | [4-(4-Difluorometil -2-flúor-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona. | 1-(4-Difluorometil -2-flúor-fenil)-piperazina (composto 5.14) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2). | 471,1 |

| Ex nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 401 | [4-(3-Cloro-5-trifluorometil -piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-fenil]-metanona | 1-(3-Cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina (comercial) e ácido 5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzóico (composto 1.5). | 546,3 |
| 402 | [5-Metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-fenil]-[4-(5-trifluorometil -piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(5-Trifluorometil -piridin-2-il)-piperazina (comercial) e ácido 5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzóico ácido (composto 1.5). | 512,4 |
| 403 | 6-{4-[5-Metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-nicotinonitrila. | 6-Piperazin-1-il-nicotinonitrila (comercial) e ácido 5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzóico (composto 1.5). | 469,3 |
| 404 | 6-[4-(2-Ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-nicotinonitrila. | 6-Piperazin-1-il-nicotinonitrila (comercial) e ácido 2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.4). | 441,4 |
| 405 | (2-Ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(5-trifluorometil -piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona. | 1-(5-Trifluorometil -piridin-2-il)-piperazina (comercial) e ácido 2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.4). | 484,5 |

| Ex nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 406 | [4-(3-Cloro-5-trifluorometil -piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona. | 1-(3-Cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina (comercial) e ácido 2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.4) | 518,3 |
| 407 | rac-[4-(3-Cloro-5-trifluorometil -piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-metanona. | 1-(3-Cloro-5-trifluorometil -pyrid in-2-il)-piperazina (comercial) e ácido rac-5-Metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzóico (composto 3.1). | 560,3 |
| 408 | rac-[5-Metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-[4-(5-trifluorometil -piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona. | 1-(5-Trifluorometil -piridin-2-il)-piperazina (comercial) e ácido rac-5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzóico (composto 3.1). | 526,2 |
| 409 | rac-6-{4-[5-Metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-nicotinonitrila | 6-Piperazin-1-il-nicotinonitrila (comercial) e ácido rac-5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzóico (composto 3.1). | 483,4 |

| Ex nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 410 | [4-(6-Cloro-5-trifluorometil -piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona. | 1-(6-Cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina (WO0 3097636) e ácido 2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.4). | 518,3 |
| 411 | 6-[4-(2-Ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-nicotinonitrila. | 6-Piperazin-1-il-nicotinonitrila (comercial) e ciclo 2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.6). | 455,5 |
| 412 | (2-Ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(5-trifluorometil -piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona. | 1-(5-Trifluorometil -piridin-2-il)-piperazina (comercial) e ácido 2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.6). | 498,3 |
| 413 | [4-(3-Cloro-5-trifluorometil -piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona. | 1-(3-Cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina (comercial) e ácido 2-Ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.6). | 532,3 |
| 414 | [4-(6-Cloro-5-trifluorometil -piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona. | 1-(6-Cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina (WO 03097636) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2). | 506,3 |

| Ex nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 415 | (2-Isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(5-trifluorometil -piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona. | 1-(5-Trifluorometil -piridin-2-il)-piperazina (comercial) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2). | 472,2 |
| 416 | 6-[4-(2-Isopropóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-nicotinonitrila | 6-Piperazin-1-il-nicotinonitrila (comercial) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2). | 429,5 |
| 417 | [4-(3-Cloro-5-trifluorometil -piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona. | 1-(3-Cloro-5-trifluorometil-pyridin-2-il)-piperazina (comercial) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2). | 506,3 |
| 418 | rac-[4-(5-Cloro-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-metanona. | 1-(5-Cloro-piridin-2-il)-piperazina (WO01062751) e ácido rac-5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzóico (composto 3.1). | 492,3 |
| 419 | [4-(5-Cloro-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona | 1-(5-Cloro-piridin-2-il)-piperazina (WO01062751) e ácido 2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.6). | 464,3 |

| Ex nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 420 | [4-(5-Cloro-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona | 1-(5-Cloro-piridin-2-il)-piperazina e (WO01062751) e ácido 2-Ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.4). | 450,4 |
| 421 | [4-(5-Cloro-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-fenil]-metanona. | 1-(5-Cloro-piridin-2-il)-piperazina (WO01062751) e ácido 5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzóico (composto 1.5). | 478,2 |
| 422 | [4-(5-Cloro-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona | 1-(5-Cloro-piridin-2-il)-piperazina (WO01062751) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2). | 438,3 |
| 423 | Rac-[4-(6-Cloro-piridazin-3-il)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-metanona | 3-Cloro-6-piperazin-1-il-piridazina (WO02030405) e ácido rac-5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzóico (composto 3.1). | 493,3 |
| 424 | [4-(6-Cloro-piridazin-3-il)-piperazin-1-il]-(2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona | 3-Cloro-6-piperazin-1-il-piridazina (WO02030405) e ácido 2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.6). | 465.4 |

| Ex nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 425 | (2-Isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(6-trifluorometil -piridin-3-il)-piperazin-1-il]-metanona. | 1-(6-Trifluorometil -piridin-3-il)-piperazina (composto 5.15) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2). | 472.2 |
| 426 | [5-Metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-fenil]-[4-(6-trifluorometil -piridin-3-il)-piperazin-1-il]-metanona. | 1-(6-Trifluorometil -piridin-3-il)-piperazina (composto 5.15) e ácido 5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzóico (composto 1.5). | 512,4 |
| 427 | rac-[5-Metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-[4-(6-trifluorometil -piridin-3-il)-piperazin-1-il]-metanona. | 1-(6-Trifluorometil -piridin-3-il)-piperazina (composto 5.15) e ácido rac-5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzóico (composto 3.1). | 526,2 |
| 428 | Éster de etila de ácido 3-flúor-4-[4-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzóico. | Éster de etila de ácido 3-flúor-4-piperazin-1-il-benzóico (composto 5.16) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2). | 493.4 |

| Ex nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 429 | [4-(5-Bromo-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona. | 1-(5-Bromo-piridin-2-il)-piperazina (WO 9534555) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2). | 482.4 |
| 430 | (2-Ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(6-trifluorometil -piridin-3-il)-piperazin-1-il]-metanona. | 1-(6-Trifluorometil -piridin-3-il)-piperazina (composto 5.15) e ácido 2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.6). | 498.3 |
| 431 | (2-Ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(6-trifluorometil -piridin-3-il)-piperazin-1-il]-metanona. | 1-(6-Trifluorometil -piridin-3-il)-piperazina (composto 5.15) e ácido 2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.4). | 484.5 |
| 432 | [4-(5-Bromo-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-fenil]-metanona. | 1-(5-Bromo-piridin-2-il)-piperazina (WO 9534555) e ácido 5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzóico (composto 1.5). | 522.2 |

| Ex nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 433 | [5-Metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-fenil]-[4-(2-trifluorometil -piridin-4-il)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(2-Trifluorometil -piridin-4-il)-piperazina (composto 5.17) e ácido 5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzóico (composto 1.5). | 512.4 |
| 434 | (2-Isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(2-trifluorometil -piridin-4-il)-piperazin-1-il]-metanona. | 1-(2-Trifluorometil -piridin-4-il)-piperazina (composto 5.17) e ácido 2-Isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2). | 472.2 |
| 435 | rac-[4-(5-Bromo-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil-etóxi)-fenil]-metanona. | 1-(5-Bromo-piridin-2-il)-piperazina (WO 9534555) e ácido rac-5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzóico (composto 3.1). | 536,3 |
| 436 | [4-(3-flúor-5-trifluorometil -piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-fenil]-metanona. | 1-(3-flúor-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina (composto 5.5) e ácido 5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzóico (composto 1.5). | 530,3 |

| Ex nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 437 | [4-(3-flúor-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona. | 1-(3-flúor-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina (composto 5.5) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2). | 490,4 |
| 438 | rac-[4-(3-flúor-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil-etóxi)-fenil]-metanona. | 1-(3-flúor-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina (composto 5.5) e ácido rac-5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil-etóxi)-benzóico (composto 3.1). | 544,3 |
| 439 | (2-Ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(3-flúor-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(3-flúor-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina (composto 5.5) e ácido 2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.6). | 516,4 |
| 440 | (2-Ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(3-flúor-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(3-flúor-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina (composto 5.5) e ácido 2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.4). | 502,3 |

| Ex nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 441 | rac-[5-Metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-[4-(2-trifluorometil -piridin-4-il)-piperazin-1-il]-metanona. | 1-(2-Trifluorometil -piridin-4-il)-piperazina (composto 5.17) e ácido rac-5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzóico (composto 3.1). | 526,2 |
| 442 | [5-Metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-fenil]-[4-(6-metil -piridin-3-il)-piperazin-1-il]-metanona. | 1-(6-Metil -piridin-3-il)-piperazina (composto 5.18) e ácido 5-Metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzóico (composto 1.5). | 458,4 |
| 443 | (2-Isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(6-metil -piridin-3-il)-piperazin-1-il]-metanona. | 1-(6-Metil -piridin-3-il)-piperazina (composto 5.18) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico. (composto 1.2). | 418,3 |
| 444 | (2-Ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(6-metil -piridin-3-il)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(6-Metil -piridin-3-il)-piperazina (composto 5.18) e ácido 2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.6). | 444,4 |

| Ex nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 445 | (2-Ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(6-metil -piridin-3-il)-piperazin-1-il]-metanona. | 1-(6-Metil -piridin-3-il)-piperazina (composto 5.18) e ácido 2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.4). | 430,5 |
| 446 | [5-Metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-fenil]-[4-(5-metil -piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona. | 1-(5-Metil -piridin-2-il)-piperazina (WO03032996) e ácido 5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzóico (composto 1.5). | 458,0 |
| 447 | (2-Isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(5-metil -piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona. | 1-(5-Metil -piridin-2-il)-piperazina (WO03032996) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico. (composto 1.2). | 418,3 |
| 448 | (2-Ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(5-metil -piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona. | 1-(5-Metil -piridin-2-il)-piperazina (WO03032996) e ácido 2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.4). | 430,5 |
| 449 | rac-[5-Metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-[4-(5-metil -piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona. | 1-(5-Metil -piridin-2-il)-piperazina (WO03032996) e ácido rac-5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzóico (composto 3.1). | 472,3 |

| Ex nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 450 | rac-[5-Metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-[4-(6-metil -piridin-3-il)-piperazin-1-il]-metanona. | 1-(6-Metil -piridin-3-il)-piperazina (composto 5.18) e ácido rac-5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzóico (composto 3.1). | 472,2 |
| 451 | [5-Metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil -piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(4-Trifluorometil -piridin-2-il)-piperazina (WO02002529) e ácido 5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzóico (composto 1.5). | 512,4 |
| 452 | (2-Isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil -piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona. | 1-(4-Trifluorometil -piridin-2-il)-piperazina (WO02002529) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2). | 472,3 |
| 453 | (2-*terc*-Butóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil -piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona. | 1-(4-Trifluorometil -piridin-2-il)-piperazina (WO02002529) e ácido 2-*terc*-Butóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 2,19). | 486,2 |
| 454 | [4-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-((S)-2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-metanona. | 1-(2-flúor-4-metanossulfonil-feni l)-piperazina (comercial) e ácido 5-metanossulfonil-2-((S)-2,2,2-triflúor-1-metil-etóxi)-benzóico (composto 5.6). | 570,4 ($M+NH_4^+$) |

| Ex nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 455 | rac-[5-Metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil -piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona. | 1-(4-Trifluorometil -piridin-2-il)-piperazina (WO02002529) e ácido rac-5-metanossulfonil-2-(2,2,2-trifluor -1-metil -etóxi)-benzóico (composto 3.1). | 526,0 |
| 456 | [4-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-((R)-2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-metanona. | 1-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina (comercial) e ácido 5-metanossulfonil-2-((R)-2,2,2-triflúor-1-metil-etóxi)-benzóico (composto 5.7). | 570,4 ($M+NH_4^+$) |
| 457 | (2-Ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil -piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona. | 1-(4-Trifluorometil -piridin-2-il)-piperazina (WO02002529) e ácido 2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.6). | 498,2 |
| 458 | (2-Isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(6-trifluorometil -piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona. | 1-(6-Trifluorometil -piridin-2-il)-piperazina (EP 462638) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2). | 472,1 |

| Ex nº | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encont. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 459 | rac-[5-Metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil-etóxi)-fenil]-[4-(6-trifluorometil -piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona. | 1-(6-Trifluorometil -piridin-2-il)-piperazina (EP 462638) e ácido rac-5-metanossulfonil-2-(2,2,2-trifluor-metil -etóxi)-benzóico (composto 3.1). | 526,0 |
| 460 | [5-Metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-fenil]-[4-(6-trifluorometil -piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona. | 1-(6-Trifluorometil -piridin-2-il)-piperazina (EP 462638) e ácido 5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzóico (composto 1.5). | 512,2 |
| 461 | 3-flúor-4-[4-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzaldeído | 1-(4-Difluorometil -2-flúor-fenil)-piperazina (composto 5.14) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2). | 449,1 |

Exemplo 462

Preparação de rac-{4-[2-flúor-4-(1-hidróxi-etil)-fenil]-piperazin-1-il}-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona.

[00539] 0,086 mmol de 1-{3-flúor-4-[4-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona foi dissolvido em 1 ml de etanol e 0,26 mmol de borohidreto de sódio foi adicionado. A mistura foi refluxada durante 40 minutos, resfriada à temperatura ambiente, extinguida com água, acidificada com HCl de 1N e extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram secados em

$Na_2SO_4$, filtrados e o solvente foi removido em vácuo. O resíduo foi purificado em sílica eluindo com heptano/etilacetato para produzir após evaporação o composto do título. EM (m/e): 465,4 ($M+H^+$, 100%).

Exemplo 463

Preparação de {4-[2-flúor-4-(1-hidróxi-1-metil -etil)-fenil]-piperazin-1-il}-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona.

[00540] A uma solução de 0,173 mmol de 1-{3-flúor-4-[4-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona em tetrahidrofurano (2 ml) foi adicionado em gotas 0,190 mmol de 1,6M de solução de metillítio em éter a - 75℃. A mistura foi agitada durante 2 horas e em seguida deixada aquecer para 0℃. A mistura foi extinguida com uma solução de $NH_4Cl$ a 20% e extraída 3 vezes com acetato de etila. Os extratos combinados foram secados em $Na_2SO_4$, filtrados e o solvente foi removido em vácuo. O resíduo foi purificado em sílica eluindo com diclorometano/MeOH para produzir após evaporação o composto do título. EM (m/e): 479,5 ($M+H^+$, 100%).

[00541] Os Exemplos 464 a 471 foram preparados por separação do material racêmico por HPLC quiral:

| **Ex. No.** | **Nome Sistemático** | **Materiais de Partida** | **Condições de Separação** | **PM encontrado ($MH^+$)** |
|---|---|---|---|---|
| 464 | [5-Metanossulfonil-2-((S ou R)-2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-[4-(5-trifluorometil -piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona. | rac-[5-Metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-[4-(5-trifluorometil -piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona. (Exemplo 408). | Chiralpak AD, 20 % de isopropanol/ Heptano, fluxo de 35 ml, 254 nm, 170 min. | 525,8 (M) |

| Ex. No. | Nome Sistemático | Materiais de Partida | Condições de Separação | PM encontrado ($MH^+$) |
|---|---|---|---|---|
| 465 | [5-Metanossulfonil-2-((R ou S)-2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-[4-(5-trifluorometil -piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona. | rac-[5-Metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-[4-(5-trifluorometil -piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona. (Exemplo 408). | Chiralpak AD, 20 % de isopropanol/ Heptano, fluxo de 35 ml, 254 nm, 245 min. | 525,3 (M) |
| 466 | [4-(2-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-((S ou R)-2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-metanona. | rac-[4-(2-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-metanona (Exemplo 302). | Chiralpak AD, 25 % de isopropanol/ Heptano, fluxo de 35 ml, 220 nm, 141 min. | 543,2 |
| 467 | [4-(2-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-((R ou S)-2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-metanona. | rac-[4-(2-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-metanona (Exemplo 302). | Chiralpak AD, 25 % de isopropanol/ Heptano, fluxo de 35 ml, 220 nm, 199 min. | 543,2 |

| Ex. No. | Nome Sistemático | Materiais de Partida | Condições de Separação | PM encontrado ($MH^+$) |
|---|---|---|---|---|
| 468 | [5-Metanossulfonil-2-((S ou R)-2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona. | rac-5-Metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona (Exemplo 301). | Chiralpak AD, 25 % de isopropanol/ Heptano, fluxo de 35 ml, 220 nm, 197 min. | 525,2 |
| 469 | [5-Metanossulfonil-2-((R ou S)-2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona. | rac-5-Metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona (Exemplo 301). | Chiralpak AD, 25 % de isopropanol/ Heptano, fluxo de 35 ml, 220 nm, 280 min. | 525,2 |
| 470 | [4-(3-flúor-5-trifluorometil -piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-((S)-2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-metanona. | rac-[4-(3-flúor-5-trifluorometil -piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-metanona (Exemplo 438). | Chiralpak AD, 20 % de isopropanol/ Heptano, fluxo de 35 ml, 254 nm, 110 min. | 544,3 |

| Ex. No. | Nome Sistemático | Materiais de Partida | Condições de Separação | PM encontrado ($MH^+$) |
|---|---|---|---|---|
| 471 | [4-(3-flúor-5-trifluorometil -piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-((R)-2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-metanona. | rac-[4-(3-flúor-5-trifluorometil -piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-metanona (Exemplo 438). | Chiralpak AD, 20 % de isopropanol/ Heptano, fluxo de 35 ml, 254 nm, 145 min. | 544,0 |

Exemplo 6.1

Preparação de ácido 2-isobutóxi-5-metilsulfamoil-benzóico.

Ácido 5-clorossulfonil-2-hidróxi-benzóico.

[00542] A 3,26 mol de ácido clorosulfônico a 0℃ foram adicionados 652 mmoles de ácido salicílico em pequenas porções e a mistura foi em seguida deixada agitar à TA durante 1 hora, em seguida a 50℃ durante 1 h, e finalmente a 70℃ durante 1 hora. A mistura foi em seguida adicionda em gotas a 1000 ml de água gelada com agitação e a agitação continuada durante mais 30 minutos. Os cristais brancos resultantes foram coletados por filtração, lavados três vezes com água, e em seguida secados em vácuo a 45℃ durante 16 horas para produzir o composto do título. EM (m/e): 236,8 ([{$^{37}$Cl}M-H]$^-$, 33%), 235,0 ([{$^{37}$Cl}M-H]$^-$, 100%).

(b) Ácido 2-hidróxi-5-metilsulfamoil-benzóico.

[00543] A 63 mmoles de ácido 5-clorossulfonil-2-hidróxi-benzóico em 120 ml de diclorometano em TA foram adicionados em gotas 317 mmoles de metilamina (solução de 8M em etanol) e a mistura foi deixada agitar à TA durante 1 h. A mistura foi então concentrada em vácuo. O resíduo foi suspenso em 1 M de solução aquosa de NaOH e extraído duas vezes com eter. A fase aquosa foi acidificada com 5 M

de HCl aquoso, saturada com NaCl, e extraída 3 vezes com THF. Os extratos de THF combinados foram lavados duas vezes com solução de NaCl aquosa saturada e secados com $Na_2SO_4$. Evaporação em vácuo produziu o composto do título. EM (m/e): 249,0 ($M+NH_4^+$, 100%), 231.9 ($M+H^+$, 63%).

(c) Éster de metila de ácido 2-hidróxi-5-metilsulfamoil-benzóico.

[00544] A 77 mmoles de ácido 2-hidróxi-5-metilsulfamoil-benzóico em 300 ml de THF foram adicionados 85 mmoles de CDI e a mistura aquecida a 70℃ durante 1 hora. 770 mmoles de metanol foram então aquecidos e a mistura foi aquecida a 70℃ durante 16 horas. A mistura foi então resfriada para à temperatura ambiente e concentrada em vácuo. O resíduo foi cromatografado em sílica-gel (eluente: acetato de etila/heptano/diclorometano 45:45:10) para produzir o composto do título. EM (m/e): 244,1 ($[M-H]^-$, 100%).

(d) Éster de metila de ácido 2-Isobutóxi-5-metilsulfamoil-benzóico.

[00545] A 2,9 mmoles de éster de metila de ácido 2-hidróxi-5-metilsulfamoil-benzóico, 3,1 mmoles de 2-metil-1-propanol e 3,3 mmoles de trifenilfosfina em 10 ml de THF foram adicionados 3,1 mmoles de azodicarboxilato de di-*terc*-butila e a mistura foi agitada em TA durante 2 horas. A mistura foi então concentrada em vácuo. O resíduo foi cromatografado em sílica-gel (eluente: acetato de etila/heptano 2:3) para fornecer o composto do título. EM (m/e): 300.2 ($[M-H]^-$, 100%).

(e) Ácido 2-isobutóxi-5-metilsulfamoil-benzóico

[00546] A 3,3 mmoles de éster de metila de ácido 2-isobutóxi-5-metilsulfamoil-benzóico em 10 ml de THF foram adicionados 20 mmoles de 2 M de NaOH aquoso e a mistura foi aquecida a 50℃ durante 2 horas. A mistura foi em seguida resfriada à TA e extraída duas vezes com éter. A fase aquosa foi acidificada com 10% de ácido cítrico aquoso e extraída 3 vezes com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram secadas com $Na_2SO_4$. Evaporação em vácuo se-

guida por trituração em éter produziu o composto do título. EM (m/e): 286,.2 ([M-H]$^-$, 100%).

[00547] Em analogia ao Exemplo 6.1 (d) e (e), os compostos 6.2 a 6.10 da seguinte tabela foram preparados de éster de metila de ácido 2-hidróxi-5-metilsulfamoil-benzóico e o álcool apropriado, seguido por hidrólise com hidróxido de sódio aquoso:

| **Exemplo nº** | **Nome Sistemático** | **Álcool** | **EM (M/e)** |
|---|---|---|---|
| 6.2 | Ácido 2-(2,2-dimetil -propóxi)-5-metilsulfamoil-benzóico. | 2,2-Dimetil -1-propanol | 300,2 (M –H) |
| 6.3 | Ácido 2-isopropóxi-5-metilsulfamoil-benzóico. | 2-Propanol | 272,2 (M –H) |
| 6.4 | Ácido 2-ciclopentilóxi-5-metilsulfamoil-benzóico. | Ciclopentanol | 298,2 (M –H) |
| 6.5 | ácido 2-Ciclobutóxi-5-metilsulfamoil-benzóico | Ciclobutanol | 284,1 (M –H) |
| 6.6 | 2-Ciclopropilmetóxi-5-metilsulfamoil-benzóico. | Ciclopropil-metanol | 284,1 (M –H) |
| 6.7 | Ácido 2-Ciclobutilmetóxi-5-metilsulfamoil-benzóico. | Ciclobutil-metanol | 298,2 (M –H) |
| 6.8 | Ácido 5-metilsulfamoil-2-(tetrahidro-piran-4-ilóxi)-benzóico. | Tetrahidro-2H-piran-4-ol | 314,1 (M –H) |
| 6.9 | Ácido 2-(2-metóxi- etóxi)-5-metilsulfamoil-benzóico. | 2-metóxi-etanol | 288,1 (M –H) |
| 6.10 | Ácido 5-metilsulfamoil-2-(3,3,3-triflúor-propóxi)-benzóico. | 3,3,3-triflúor-1-propanol. | 326,2 (M –H) |

Exemplo 6.11

Preparação de Ácido 5-metilsulfamoil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzóico.

Éster de metila de ácido 5-metilsulfamoil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzóico

[00548] A 3,3 mmoles de éster de metila de ácido 2-hidróxi-5-metilsulfamoil-benzóico e 3,3 mmoles de carbonato de potássio em 50 ml de acetona foram adicionados em gotas 4,9 mmoles de trifluorometanossulfonato de 2,2,2-triflúor-etila e a mistura foi aquecida a 60℃ durante 16 horas. A mistura foi então concentrada em vácuo. O resíduo foi suspenso em diclorometano e filtrado. O filtrado foi concentrado em vácuo e o resíduo foi cromatografado em sílica-gel (eluente: acetato de etila/heptano 3:7) para produzir o composto do título. EM (m/e): 328,0 ($M+H^+$, 100%).

(b) Ácido 5-Metilsulfamoil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzóico.

[00549] A 2,3 mmoles de éster de metila de ácido 5-metilsulfamoil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzóico em 10 ml de THF foram adicionados 20 mmoles de 2 M de NaOH aquoso e a mistura foi aquecida para 50℃ durante 2 horas. A mistura foi então resfriada à TA e extraída duas vezes com éter. A fase aquosa foi acidificada com 10% de ácido cítrico aquoso e extraída 3 vezes com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram secadas com $Na_2SO_4$. Evaporação em vácuo seguida por trituração em éter produziu o composto do título. EM (m/e): 312,0 ($[M-H]^-$, 100%).

Exemplo 6.19

Preparação de ácido rac-5-metilsulfamoil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzóico.

éster de metila de ácido rac-5-Metil sulfamoil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzóico.

[00550] A 4,1 mmoles de éster de metila de ácido 2-hidróxi-5-metilsulfamoil-benzóico e 4,1 mmoles de carbonato de potássio em 5

ml de DMF foram adicionados em gotas 6,1 mmoles de éster de 2,2,2-triflúor-1-metil-etila de ácido triflúor-metanossulfônico e a mistura foi aquecida a 90℃ durante 16 horas. A mistura foi ent ão resfriada à TA, derramada sobre água e extraída 3 vezes com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram secadas com $Na_2SO_4$. Evaporação em vácuo seguida por cromatografia em sílica-gel (eluente: diclorometano) produziu o composto do título.

[00551] EM (m/e): 359,2 ($M+NH_4^+$, 80%), 342,0 ($M+H^+$, 100%)

(b) ácido rac-5-metilsulfamoil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil-etóxi)-benzóico

[00552] A 1,6 mmol de éster de metila de ácido 5-metilsulfamoil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzóico em 10 ml de THF foram adicionados 20 mmoles de 2 M de NaOH aquoso e a mistura foi aquecida a 50℃ durante 2 horas. A mistura foi então resfriada à TA e extraída duas vezes com éter. A fase aquosa foi acidificada com 10% de ácido cítrico aquoso e extraída duas vezes com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram secadas com $Na_2SO_4$. Evaporação em vácuo seguida por trituração em éter e hexano produziu o composto do título. EM (m/e): 326,2 ($[M-H]^-$, 100%).

Exemplo 6.14

Preparação de ácido 5-ciclopropanossulfonil-2-isopropóxi-benzóico.

Ácido 2-hidróxi-5-sulfino-benzóico

[00553] A 317 mmoles de sulfeto de sódio em 200 ml de água à TA foi adicionada em gotas durante 30 minutos uma solução de 42,3 mmoles de ácido 5-clorossulfonil-2-hidróxi-benzóico em 80 ml de dioxano e agitação continuada durante mais 30 minutos. 5 M de NaOH aquoso foram então adicionados em gotas até a mistura de reação ficar com pH 14 e a mistura foi então deixada agitar à TA durante mais 2 horas. A mistura foi então resfriada a 0℃, e $H_2SO_4$ concentrado adicionado até a mistura de reação ficar com pH 1. Acetato de etila foi adicionado e as fases foram separadas. A fase orgânica foi secada

com $Na_2SO_4$. Evaporação em vácuo produziu o composto do título.

[00554] EM (m/e): 201,0 ($[M-H]^-$, 100%).

(b) Ácido 5-(3-cloro-propano-1-sulfonil)-2-hidróxi-benzóico.

[00555] A 16,7 mmoles de ácido 2-hidróxi-5-sulfino-benzóico e 41,7 mmoles de trietilamina em 40 ml de DMF foram adicionados 18,3 mmoles de 1-cloro-3-iodopropano e a mistura aquecida para 40℃ durante 1 hora. A mistura foi então resfriada para à temperatura ambiente e concentrada em vácuo. O resíduo foi cromatografado em sílica-gel (eluente: gradiente de diclorometano/metanol/ácido acético) para produzir o composto do título. EM (m/e): 279,1 ($[\{^{37}Cl\}M-H]^-$, 33%), 277,0 ($[\{^{35}Cl\}M-H]^-$, 100%).

(c) Ácido de 5-ciclopropanossulfonil-2-hidróxi-benzóico.

[00556] A 8,0 mmoles de ácido 5-(3-cloro-propano-1-sulfonil)-2-hidróxi-benzóico em 30 ml de THF a -78 ℃ foram adi cionados em goxas durante 30 minutos 23,9 mmoles de uma solução de 0,9 M de bis(trimetilsilil)amida de potássio em tolueno. A mistura de reação foi então deixada aquecer à TA e agitação continuada durante mais 30 minutos em TA. A mistura foi em seguida diluída com THF/acetato de etila (1:1) e lavada sequencialmente com 1 M de HCl aquoso e solução de NaCl aquosa saturada, secada com $Na_2SO_4$, e concentrada em vácuo. O resíduo foi triturado em éter/pentano para produzir o composto do título. EM (m/e): 241,2 ($[M-H]^-$, 100%).

(d) Éster de metila de ácido 5-ciclopropanossulfonil-2-hidróxi-benzóico.

[00557] A 7,2 mmoles de ácido 5-ciclopropanossulfonil-2-hidróxi-benzóico em 20 ml de dicloroetano contendo algumas gotas de DMF foram adicionados em gotas 8,7 mmoles de cloreto de oxalila. Após agitar durante 90 minutos à TA, a mistura de reação foi resfriada para 0 ℃ e em seguida 144 mmoles de metanol foram adici onados seguido por 72 mmoles de piridina e agitação continuada à TA durante 1 hora. A mistura foi então lavada com 1 M de HCl aquoso, secada com

$Na_2SO_4$, e concentrada em vácuo. O resíduo foi cromatografado em sílica-gel (eluente: gradiente de acetato de etila/heptano) para produdir o composto do título. EM (m/e): 255,2 ($[M-H]^-$, 100%).

(e) Ácido 5-ciclopropanossulfonil-2-isopropóxi-benzóico.

[00558] A 0,6 mmol de éster de metila de ácido 5-ciclopropanossulfonil-2-hidróxi-benzóico, 3,7 mmoles de 2-propanol e 0,9 mmol de difenil-2-piridilfosfina em 8 ml de THF foi adicionado 0,9 mmol de azodicarboxilato de di-*terc*-butila e a mistura foi agitada a TA durante 3 horas. 4 mmoles de 5 M de solução aquosa de NaOH foram então adicionados e a mistura aquecida a 60℃ duran te 1 hora. A mistura foi então concentrada em vácuo. O resíduo foi ressuspenso em acetato de etila e lavado duas vezes com 1 M de solução aquosa de NaOH. As fases aquosas combinadas foram então acidificadas para pH 1 pela adição de 25% de HCl aquoso e extraídas três vezes com acetato de etila. Os extratos combinados foram então secados com $Na_2SO_4$, e concentrados em vácuo para produzir o composto do título. EM (m/e): 282,9 ($[M-H]^-$, 100%).

[00559] Em analogia ao Exemplo 6.14 (e), os compostos 6.15 a 6.18 da seguinte tabela foram preparados de éster de metila de ácido 5-ciclopropanossulfonil-2-hidróxi-benzóico e o álcool apropriado, seguido por hidrólise com hidróxido de sódio aquoso:

| Ex. n° | Nome Sistemático | Álcool | EM (m/e) |
|---|---|---|---|
| 6.15 | Ácido 5-Ciclopropanossulfonil-2-isobutóxi-benzóico. | 2-Metil -1-propanol | 297,1 (M –H) |
| 6.16 | Ácido 2-Ciclopentilóxi-5-ciclopropanossulfonil-benzóico. | Ciclopentanol | 309,1 (M –H) |
| 6.17 | Ácido 5-Ciclopropanossulfonil-2-ciclopropilmetóxi-benzóico. | Ciclopropil-metanol | 295,2 (M –H) |

| Ex. n° | Nome Sistemático | Álcool | EM (m/e) |
|---|---|---|---|
| 6.18 | Ácido 2-ciclobutóxi-5-ciclopropanossulfonil-benzóico. | Ciclobutanol | 295,2 (M –H) |

Exemplo 6.12

Preparação de 1-(4-etanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazina

Ácido 3,4-diflúor-benzenossulfínico

[00560] A 2,47 mol de sulfito de sódio em 1120 ml de água em TA à adicionado em gotas durante 20 minutos uma solução de 329 mmoles de cloreto de 3,4-diflúor-benzenossulfonila em 560 ml de dioxano e agitação continuada durante mais 30 minutos. 1 M de NaOH aquoso foi então adicionado em gotas até a mistura de reação ficar com pH 14 e a mistura foi então deixada agitar em TA durante mais 16 horas. A mistura foi então resfriada para 0℃ e $H_2SO_4$ concentrado adicionado até a mistura de reação ficar com pH 1. A mistura foi extraída três vezes com acetato de etila e as fases orgânicas combinadas lavadas com solução de NaCl aquosa saturada e em seguida secada com $Na_2SO_4$. Evaporação em vácuo produziu o composto do título. EM (m/e): 177,1 ([M-H]$^-$, 100%).

(b) 4-Etanossulfonil-1,2-diflúor-benzeno

[00561] A 3,0 mmoles de ácido 3,4-diflúor-benzenossulfínico e 3,0 mmoles de trietilamina em 10 ml de DMF foram adicionados 7,5 mmoles de iodoetano e a mistura aquecida para 90℃ durante 9 h. A mistura de reação foi então derramada sobre água e extraída três vezes com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram então lavadas duas vezes com solução de NaCl aquosa saturadas, secadas em $Na_2SO_4$, e concentradas em vácuo. O resíduo foi cromatografado em sílica-gel (eluente: acetato de etila/heptano 1:7) para produzir o composto do título. EM (m/e): 206,9 (M+H$^+$, 100%).

(c) 1-(4-Etanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazina

[00562] A 2,0 mmoles de 4-etanossulfonil-1,2-diflúor-benzeno em 5

ml de N,N-dimetilacetamida foram adicionados 5,6 mmoles de piperazina e a mistura foi aquecida para 80 °C durante 45 min. A mistura foi então concentrada em vácuo para produzir o composto do título. EM (m/e): 273,0 ($M+H^+$, 100%).

[00563] Em analogia ao Exemplo 6.12 (b) e (c), os compostos 6.13, e 6.21 a 6.23 da seguinte tabela foram preparados de ácido 3,4-diflúor-benzenossulfínico e os haletos de alquila indicados, seguido por reação com piperazina:

| **Exemxemplo n°** | **Nome Sistemático** | **haleto de alquila** | **PM encontrado ($M+H^+$)** |
|---|---|---|---|
| 6.13 | 1-[4-(Butano-1-sulfonil)-2-flúor-fenil]-piperazina. | Iodobutano | 301,1 |
| 6.21 | 1-[2-flúor-4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-piperazina. | 2-Iodopropano | 287,0 |
| 6.22 | 1-(4-Ciclopropilmetanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazina. | Bromometil - cilopropano e NaI | 299,2 |
| 6.23 | 1-[2-flúor-4-(2-metóxi-etanossulfonil)-fenil]-piperazina. | 1-Iodo-2-metóxi-etano | 303,1 |

Exemplo 6.20

Preparação de 1-(4-Ciclopropanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazina

4-(3-Cloro-propano-1-sulfonil)-1,2-diflúor-benzeno

[00564] A 28,3 mmoles de ácido 3,4-diflúor-benzenossulfínico e 36,8 mmoles de trietilamina em 100 ml de DMF foram adicionados 70,7 mmoles de 1-cloro-3-iodopropano e a mistura agitada à TA durante 1 hora. A mistura de reação foi então derramada em água e extraída três vezes com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram então lavadas com solução de NaCl aquosas saturadas, secadas em $Na_2SO_4$, e concentradas em vácuo. O resíduo foi cromatografado em sílica-gel (eluente: gradiente de acetato de etila/heptano gradiente) pa-

ra produzir o composto do título.

[00565] EM (m/e): 257,2 ({$^{37}$Cl}M+H$^+$, 33%), 255,1({$^{35}$Cl}M+H$^+$, 100%).

(b) 4-Ciclopropanossulfonil-1,2-diflúor-benzeno

[00566] A 11,8 mmoles de 4-(3-cloro-propano-1-sulfonil)-1,2-diflúor-benzeno em 400 ml de THF a -78 ℃ foram adicionados em gotas durante 30 minutos 14,2 mmoles de uma solução de 0,9 M de bis(trimetilsilil)amida de potássio em THF. A mistura de reação foi então deixada aquecer à TA e a agitação continuada durante mais 30 minutos à TA. A mistura foi então saciada por adição de 1 M de HCl aquoso e extraída três vezes com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram secadas com $Na_2SO_4$, e concentradass em vácuo. O resíduo foi cromatografado em sílica-gel (eluente: acetato de etila/heptano 1:5) para produzir o composto do título. EM (m/e): 219,2 (M+H$^+$, 100%).

(c) 1-(4-Ciclopropanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazina

[00567] A 0,2 mmol de 4-ciclopropanossulfonil-1,2-diflúor-benzeno em 5 ml de acetamida de N,N-dimetila foi adicionado 0,5 mmol de piperazina e a mistura foi aquecida a 80 ℃ durante 9 0 minutos. A mistura foi então concentrada em vácuo para produzir o composto do título. EM (m/e): 285,0 (M+H$^+$, 100%).

Exemplo 6.24

Preparação de cloridrato de 1-(4-ciclobutanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazina.

4-Ciclobutanossulfonil-1,2-diflúor-benzeno

[00568] A 5,6 mmoles de ácido 3,4-diflúor-benzenossulfínico e 6,2 mmoles de trietilamina em 10 ml de DMF foram adicionados 8,4 mmoles de bromociclobutano e 0,2 mmol de iodeto de sódio e a mistura aquecida a 100℃ durante 48 horas. A mistura de rea ção foi então derramada em água e extraída três vezes com acetato de etila. As fases

orgânicas combinadas foram então lavadas com solução de NaCl aquosa saturada, secadas em $Na_2SO_4$, e concentradas em vácuo. O resíduo foi cromatografado em sílica-gel (eluente: gradiente de acetato de etila/heptano) para produzir o composto do título. EM (m/e): 233,1 ($M+H^+$, 100%).

(b) Cloridrato de 1-(4-Ciclobutanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazina.

[00569] A 2,8 mmoles de 4-ciclobutanossulfonil-1,2-diflúor-benzeno em 20 ml de N,N-dimetilacetamida foram adicionados 8,3 mmoles de piperazina e a mistura foi aquecida para 80℃ durante 45 minutos. A mistura foi então concentrada em vácuo e o resíduo foi cromatografado em sílica-gel (eluente: gradiente acetato de etila/metanol). As frações contendo o produto foram combinadas e concentradas em vácuo. O resíduo foi ressuspenso em 100 ml de dioxano e 6,0 mmoles de HCl (como uma solução de 4 M em dioxano) foram adicionados. Após agitação durante 10 minutos, os cristais brancos resultantes foram coletados por filtragem, lavando duas vezes com éter, para produzir o composto do título.

[00570] EM (m/e): 299,1 ($M+H^+$, 100%).

[00571] Em analogia ao Exemplo 6.24 (a) e (b), o composto 6.25 da seguinte tabela foi preparado de ácido 3,4-diflúor-benzenossulfínico, bromociclobutano e iodeto de sódio, seguido por reação com piperazina e subsequente tratamento com HCl em dioxano:

| **Exemplo n°** | **Nome Sistemático** | **Materiais de Partida** | **PM encont. ($M+H^+$)** |
|---|---|---|---|
| 6.25 | Cloridrato de 1-(4-ciclopentanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazina. | ácido diflúor-benzenossulfínico e bromociclopentano | 313,3 |

Exemplo 6.26

Preparação de 1-[2-flúor-4-(3,3,3-triflúor-propano-1-sulfonil)-fenil]-piperazina

1,2-diflúor-4-(3,3,3-triflúor-propilsulfanil)-benzeno

[00572] A 3,4 mmoles de 3,4-diflúor-tiofenol e 5,1 mmoles de 1-iodo-3,3,3-trifluoropropano em 5 ml acetona foram adicionados 3,7 mmoles de carbonato de potássio e a mistura aquecida para 140℃ durante 3 horas sob irradiação de microondas. A mistura de reação foi então derramada em água e extraída três vezes com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram então lavadas com solução de NaCl aquosa saturada, secadas em $Na_2SO_4$, e concentradas em vácuo para produzir o composto do título. EM (m/e): 243,1 ($M+H^+$, 100%).

(b) 1,2-diflúor-4-(3,3,3-triflúor-propano-1-sulfonil)-benzeno

[00573] A 3,0 mmoles de 1,2-diflúor-4-(3,3,3-triflúor-propilsulfanil)-benzeno em 5 ml de diclorometano foram adicionados 8,3 mmoles de ácido m-cloroperbenzóico e a mistura aquecida para 50℃ durante 48 horas. A mistura de reação foi então resfriada à temperatura ambiente e diluída com diclorometano e lavada três vezes com solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada. A fase orgânica foi então lavada com solução de NaCl aquosa saturada, secada sobre $Na_2SO_4$, e concentrada em vácuo. O resíduo foi cromatografado sobre sílica-gel (eluente: gradiente de acetato de etila/heptano) para produzir o composto do título. EM (m/e): 275,1 ($M+H^+$, 100%).

(c) 1-[2-flúor-4-(3,3,3-triflúor-propano-1-sulfonil)-fenil]-piperazina

[00574] A 0,5 mmol de 1,2-diflúor-4-(3,3,3-triflúor-propano-1-sulfonil)-benzeno em 5 ml de N,N-dimetilacetamida foi adicionado 1,5 mmol de piperazina e a mistura foi aquecida para 80℃ durante 90 minutos. A mistura foi então concentrada em vácuo e o resíduo foi cromatografado sobre sílica-gel (eluente: gradiente metanol/diclorometano) para produzir o composto do título. EM (m/e): 341,2 ($M+H^+$, 100%).

[00575] Em analogia ao Exemplo 6.26 (a) a (c), os compostos 6.27 e 6.28 da seguinte tabela foram preparados de 3,4-diflúor-tiofenol e o

agente de alquilação indicado, seguido por oxidação com ácido m-cloroperbenzóico e reação com piperazina:

| Exemplo n° | Nome Sistemático | Agente de alquilação | PM encont. ($M+H^+$) |
|---|---|---|---|
| 6.27 | 1-[2-flúor-4-(tetrahidro-piran-4-sulfonil)-fenil]-piperazina. | Éster de tetrahidro-piran-4-ila de ácido tolueno-4-sulfônico. | 329,1 |
| 6.28 | 1-(4-Cicloexanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazina. | Iodocicloexano | 327,3 |

Exemplo 6.29

Preparação de cloridrato de 1-[2,3-diflúor-4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-piperazina.

1,2,3-triflúor-4-(propano-2-sulfonil)-benzeno

[00576] A 20,4 mmoles de ácido 2,3,4-triflúor-benzenossulfínico (preparado em analogia ao Exemplo 2.20(a) de cloreto de 2,3,4-triflúor-benzenossulfonila) e 61,2 mmoles de trietilamina em 20 ml de DMF foram adicionados 40,8 mmoles de 2-iodopropano e a mistura agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura de reação foi então derramada sobre água e extraída três vezes com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram então lavadas duas vezes com solução de NaCl aquosa saturada, secadas sobre $Na_2SO_4$, e concentradas em vácuo. O resíduo foi cromatografado em sílica-gel (eluente: acetato de etila/heptano 1:4) para produzir o composto do título. EM (m/e): 239,1 ($M+H^+$, 100%).

(b) Éster de terc-butila de ácido 4-[2,3-diflúor-4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-piperazina -1-carboxílico.

[00577] A 7,6 mmoles de 1,2,3-triflúor-4-(propano-2-sulfonil)-benzeno em 20 ml de N,N-dimetilacetamida foram adicionados 15,9 mmoles de carboxilato de terc-butil-1-piperazina e a mistura foi aquecida para 90℃ durante 1 hora. A mistura foi então resfriada à tempera-

tura ambiente e concentrada em vácuo. O resíduo foi cromatografado sobre sílica-gel (eluente: acetato de etila/heptano 1:2) para produzir o composto do título.EM (m/e): 405.2 ($M+H^+$, 100%)

(c) Cloridrato de 1-[2,3-diflúor-4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-piperazina.

[00578] A 7,5 mmoles de éster de terc-butila de ácido 4-[2,3-diflúor-4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-piperazina-1-carboxílico em 100 ml de dioxano foram adicionados 30,2 mmoles de HCl ( como uma solução de 4 M em dioxano) e a mistura foi aquecida para 80 °C durante 1 hora. A mistura foi então resfriada à temperatura ambiente e os cristais brancos resultantes foram coletados por filtragem, lavagem duas vezes com éter, para produzir o composto do título.

[00579] EM (m/e): 305.2 ($M+H^+$, 100%).

[00580] Em analogia ao Exemplo 6.29 (a) a (c), os compostos 6.30, 6.32 e 6.33 da seguinte tabela foram preparados dos ácidos sulfínicos e haletos de alquila indicados, seguido por reação com carboxilato de terc-butil-1-piperazina e hidrólise com HCl em dioxano:

| **Exem-xem-plo n°** | **Nome Sistemático** | **Materiais de Partida** | **PM encontrado (M+H)** |
|---|---|---|---|
| 6.30 | cloridrato de 1-(4-etanossulfonil-2,3-diflúor-fenil)-piperazina. | Ácido 2,3,4-triflúor-benzenossulfínico e iodoetano. | 291,2 |
| 6.32 | Cloridrato de 1-[2,5-diflúor-4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-piperazina. | Ácido 2,4,5-triflúor-benzenossulfínico e 2-iodopropano. | 305,1 |
| 6.33 | Cloridrato de 1-(4-etanossulfonil-2,5-diflúor-fenil)-piperazina | Ácido 2,4,5-triflúor-benzenossulfínico e iodoetano. | 291,1 |

Exemplo 6.31

Preparação de cloridrato de 1-(4-ciclopropanossulfonil-2,3-diflúor-

fenil)-piperazina.

1-(3-Cloro-propano-1-sulfonil)-2,3,4-triflúor-benzeno

[00581] A 30,6 mmoles de ácido 2,3,4-triflúor-benzenossulfínico (preparado em analogia ao Exemplo 2.20(a) de cloreto de 2,3,4-triflúor-benzenossulfonila) e 91,8 mmoles de trietilamina em 20 ml de DMF foram adicionados 61,2 mmoles de 1-cloro-3-iodopropano e a mistura agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura de reação foi então derramada sobre água e extraída três vezes com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram em seguida lavadas duas vezes com solução de NaCl aquosa saturada, secadas sobre $Na_2SO_4$, e concentradas em vácuo. O resíduo foi cromatografado sobre sílica-gel (eluente: acetato de etila/heptano 1:4) para produzir o composto do título. EM (m/e): 275.2 ($\{^{37}Cl\}M+H^+$, 33%), 273.1($\{^{35}Cl\}M+H^+$, 100%).

(b) 1-Ciclopropanossulfonil-2,3,4-triflúor-benzeno

[00582] A 5,9 mmoles de 1-(3-cloro-propano-1-sulfonil)-2,3,4-triflúor-benzeno em 200 ml de THF a -78 °C foram adicionados em gotas durante 30 minutos 7,0 mmoles de uma solução de 0,9 M de bis(trimetil silil)amida de potássio em THF. A mistura de reação foi em seguida deixada aquecer à TA e agitação continuada por mais 30 min à TA. A mistura foi então extinguida por adição de 1 M aq HCl e extraída três vezes com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram secadas com $Na_2SO_4$, e concentradas em vácuo. O resíduo foi cromatografado sobre sílica-gel (eluente: acetato de etila/heptano 1:4) para produzir o composto do título. EM (m/e): 237.2 ($M+H^+$, 100%)

(c) Éster de terc-butila de ácido 4-(4-Ciclopropanossulfonil-2,3-diflúor-fenil)-piperazina -1-carboxílico.

[00583] A 4,2 mmoles de 1-ciclopropanossulfonil-2,3,4-triflúor-benzeno em 20 ml de N,N-dimetilacetamida foram adicionados 8,9 mmoles de carboxilato de terc-butil-1-piperazina e a mistura foi aque-

cida para 90 °C durante 1 hora. A mistura foi então resfriada à temperatura ambiente e concentrada em vácuo. O resíduo foi cromatografado sobre sílica-gel (eluente: gradiente de diclorometano/ acetato de etila) para produzir o composto do título. EM (m/e): 403,3 ($M+H^+$, 100%).

(d) Cloridrato de 1-(4-Ciclopropanossulfonil-2,3-diflúor-fenil)-piperazina

[00584] A 3,7 mmoles de éster de terc-butila de ácido 4-(4-Ciclopropanossulfonil-2,3-diflúor-fenil)-piperazina -1-carboxílico em 100 ml de dioxano foram adicionados 14,9 mmoles HCl ( como uma solução de 4 M em dioxano) e a mistura foi aquecida para 80 °C durante 1 hora. A mistura foi então resfriada à temperatura ambiente e os cristais brancos resultantes foram coletados por filtragem, lavagem duas vezes com éter, para produzir o composto do título. EM (m/e): 303,2 ($M+H^+$, 100%)

[00585] Em analogia ao Exemplo 6.31 (a) a (d), composto 6.34 da seguinte tabela foi preparado dos ácido sulfínico e halogeneto de alquila indicados, seguido pelo tratamento com bis(trimetil silil)amida de potássio, reação com carboxilato de terc-butil-1-piperazina e deproteção com HCl em dioxano:

| **Exem xemplo n°** | **Nome Sistemático** | **Materiais de Partida** | **PM encontrado (M+H)** |
|---|---|---|---|
| 6.34 | Hidrocloreto de 1-(4-Ciclopropanossulfonil-2,5-diflúor-fenil)-piperazina. | Ácido 2,4,5-triflúor-benzenossulfínico e 2-iodopropano | 303,1 |

Exemplo 6.35

Preparação de cloridrato de rac-2-Metil -1-(4-trifluorometil -fenil)-piperazina.

Éster de terc-butila de ácido rac-3-Metil -4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazina-1-carboxílico.

[00586] A 1-bromo-4-trifluorometil-benzeno (1 g), éster de terc-butila

de ácido rac-3-metil-piperazina-1-carboxílico (1 g), em tolueno (10 mL) foram adicionados *terc*-butilato de sódio (0,6 g), 2-(diciclohexilfosfino)bifenila (31 mg), e tris(dibenzilidenoacetona)Pd-$CHCl_3$ (23 mg). A mistura de reação foi então agitada a 80℃ durante a noite. Acetato de etila foi então adicionado à mistura de reação. Os sólidos foram filtrados. O filtrado foi então concentrado em vácuo e e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para produzir 0,46 g do composto do título.EM (m/e): 345,2 ($M+H^+$, 100%).

(b) Cloridrato de rac-2-Metil -1-(4-trifluorometil -fenil)-piperazina.

[00587] A 0,58 mmol de éster de terc-butila de ácido rac-3-metil -4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazina-1-carboxílico em 3 ml de dioxano foram adicionados 8,7 mmoles de HCl (como uma solução de 4 M em dioxano) e a mistura foi aquecida para 90℃ durante 3 horas. A mistura foi então resfriada para 0 ℃ e diluída com 10 ml de éter. Os cristais brancos resultantes foram coletados por filtragem , lavagem com éter, e secados em vácuo para produzir o composto do título.

[00588] EM (m/e): 245,1 ($M+H^+$, 100%).

Exemplo 6.36

Preparação de ácido 5-Acetil-2-isopropóxi-benzóico.

Éster de metila de ácido 5-acetil-2-isopropóxi-benzóico.

[00589] A 25,8 mmoles de metil -5-acetil-2-hidroxibenzoato, 28,3 mmoles de 2-propanol e 29,6 mmoles de trifenilfosfina em 100 ml de THF foram adicionados 28,3 mmoles de azodicarboxilato de di-*terc*-butila e a mistura foi agitada em TA durante 90 minutos. A mistura foi então concentrada em vácuo para produzir o composto do título. EM (m/e): 237,1 ($M+H^+$, 100%).

(b) Ácido 5-acetil-2-isopropóxi-benzóico.

[00590] A 25,8 mmoles de éster de metila de ácido 5-acetil-2-isopropóxi-benzóico em 100 ml de THF foram adicionados 400 mmoles de 2 M de NaOH aquoso e a mistura foi aquecida para 80℃ duran-

te 2 horas. A mistura foi então resfriada à TA e extraída duas vezes com éter. A fase aquosa foi acidificada com 15% de ácido clorídrico aquoso e extraída 3 vezes com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram secadas com $Na_2SO_4$. Evaporação em vácuo seguida por trituração em éter produziu o composto do título. EM (m/e): 221,2 ($[M-H]^-$, 100%).

[00591] Em analogia ao Exemplo 5 os compostos 472 a 619 da seguinte tabela foram preparados dos derivados de ácido e derivados de piperazina:

| **Ex.n°** | **Nome Sistemático** | **Materiais de Partida** | **PM encontrado ($MH^+$)** |
|---|---|---|---|
| 472 | 3-[4-(4-Ciano-2-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-etóxi-benzenossulfonamida. | 3-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila (WO9625414) e ácido 2-etóxi-5-sulfamoil-benzóico (JP53050139). | 433,2 |
| 473 | 3-[4-(4-Ciano-3-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-etóxi-benzenossulfonamida. | 2-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila (WO 9808835) e ácido 2-etóxi-5-sulfamoil-benzóico (JP53050139). | 431,3 (M –H) |
| 474 | 3-[4-(4-Ciano-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-etóxi-benzenossulfonamida. | 4-Piperazin-1-il-benzonitrila (comercial) e ácido 2-etóxi-5-sulfamoil-benzóico (JP53050139). | 413,3 (M –H) |
| 475 | 3-[4-(4-Ciano-3-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-isobutóxi-N-metil -benzenossulfonamida. | 2-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila (WO 9808835) e ácido 2-isobutóxi-5-metilsulfamoil-benzóico (composto 6,1). | 475,1 |

| Ex.n° | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encontrado ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 476 | 3-[4-(4-Ciano-3-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-(2,2-dimetil -propóxi)-N-metil -benzenossulfonamida. | 2-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila (WO 9808835) e ácido 2-(2,2-dimetil -propóxi)-5-metilsulfamoil-benzóico (composto 6.2). | 489,3 |
| 477 | 3-[4-(4-Ciano-3-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-isopropóxi -N-metil -benzenos-sulfonamida. | 2-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila (WO 9808835) e ácido 2-isopropóxi-5-metilsulfamoil-benzóico (composto 6.3). | 461.2 |
| 478 | 3-[4-(4-Ciano-3-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-ciclopentilóxi-N-metil -benzenossulfonamida | 2-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila (WO 9808835) e ácido 2-ciclopentilóxi-5-metilsulfamoil-benzóico (composto 6.4). | 487,3 |
| 479 | 3-[4-(4-Ciano-3-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-ciclobutóxi-N-metil -benzenossulfonamida. | 2-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila (WO 9808835) e ácido 2-ciclobutóxi-5-metil-sulfamoil-benzóico (composto 6.5). | 473,1 |
| 480 | 3-[4-(4-Ciano-3-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-ciclopropilmetóxi-N-metil -benzenos-sulfonamida. | 2-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila (WO 9808835) e ácido 2-ciclopropilmetóxi-5-metilsulfamoil-benzóico (composto 6.6). | 473,2 |

| Ex.n° | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encontrado ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 481 | 3-[4-(4-Ciano-3-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-ciclobutilmetóxi-N-metil -benzenossulfonamida. | 2-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila (WO 9808835) e ácido 2-ciclobutilmetóxi-5-metilsulfamoil-benzóico (composto 6.7). | 487,3 |
| 482 | 3-[4-(4-Ciano-3-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-N-metil -4-(tetrahidro-piran-4-ilóxi)-benzenossulfonamida. | 2-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila (WO 9808835) e ácido 5-metilsulfamoil-2-(tetrahidro-piran-4-ilóxi)-benzóico (composto 6.8). | 503,2 |
| 483 | 3-[4-(4-Ciano-3-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-(2-metóxi- etóxi)-N-metil -benzenossulfonamida. | 2-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila (WO 9808835) e ácido 2-(2-metóxi-etóxi)-5-metilsulfamoil-benzóico (composto 6.9). | 477,3 |
| 484 | 3-[4-(4-Ciano-3-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-N-metil -4-(3,3,3-triflúor-propóxi)-benzenossulfonamida. | 2-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila (WO 9808835) e ácido 5-metilsulfamoil-2-(3,3,3-triflúor-propóxi)-benzóico (composto 6.10). | 515,2 |
| 485 | 3-[4-(4-Ciano-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-(2-metóxi- etóxi)-N-metil -benzenossulfonamida | 4-Piperazin-1-il-benzonitrila (comercial) e ácido 2-(2-metóxi- etóxi)-5-metilsulfamoil-benzóico (composto 6.9). | 459,1 |

| Ex.n° | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encontrado ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 486 | 3-[4-(4-Ciano-fenil)-piperazina -1-carbonil]-N-metil -4-(3,3,3-triflúor-propóxi)-benzenossulfonamida. | 4-Piperazin-1-il-benzonitrila (comercial) e ácido 5-metilsulfamoil-2-(3,3,3-triflúor-propóxi)-benzóico (composto 6.10). | 497,0 |
| 487 | 3-[4-(4-Ciano-fenil)-piperazina -1-carbonil]-N-metil -4-(tetrahidro-piran-4-ilóxi)-benzenossulfonamida. | 4-Piperazin-1-il-benzonitrila (comercial) e ácido 5-metilsulfamoil-2-(tetrahidro-piran-4-ilóxi)-benzóico (composto 6.8). | 485,2 |
| 488 | 3-[4-(4-Ciano-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-isobutóxi-N-metil-benzenossulfonamida. | 4-Piperazin-1-il-benzonitrila (comercial) e ácido 2-isobutóxi-5-metilsulfamoil-benzóico (composto 6.1). | 457.3 |
| 489 | 3-[4-(4-Ciano-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-(2,2-dimetil -propóxi)-N-metil - benzenossulfonamida. | 4-Piperazin-1-il-benzonitrila (comercial) e ácido 2-(2,2-dimetil - propóxi)-5-metilsulfamoil-benzóico (composto 6.2). | 471,1 |
| 490 | 3-[4-(4-Ciano-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-isopropóxi-N-metil - benzenossulfonamida. | 4-Piperazin-1-il-benzonitrila (comercial) e ácido 2-isopropóxi-5-metilsulfamoil-benzóico (composto 6.3). | 443,2 |
| 491 | 3-[4-(4-Ciano-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-ciclopentilóxi-N-metil - benzenossulfonamida | 4-Piperazin-1-il-benzonitrila (comercial) e ácido 2-ciclopentilóxi-5-metilsulfamoil-benzóico (composto 6.4). | 469,2 |

| Ex.n° | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encontrado ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 492 | 3-[4-(4-Ciano-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-ciclobutóxi-N-metil - benzenossulfonamida. | 4-Piperazin-1-il-benzonitrila (comercial) e ácido 2-ciclobutóxi-5-metilsulfamoil-benzóico (composto 6.5). | 455,3 |
| 493 | 3-[4-(4-Ciano-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-ciclopropilmetóxi-N-metil - benzenossulfonamida. | 4-Piperazin-1-il-benzonitrila (comercial) e ácido 2-Ciclopropilmetóxi-5-metilsulfamoil-benzóico (composto 6.6). | 455,.3 |
| 494 | 3-[4-(4-Ciano-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-ciclobutilmetóxi-N-metil - benzenossulfonamida. | 4-Piperazin-1-il-benzonitrila (comercial) e ácido 2-Ciclobutilmetóxi-5-metilsulfamoil-benzóico (composto 6.7). | 469,2 |
| 495 | 3-[4-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-isobutóxi-N-metil - benzenossulfonamida. | 1-(2-flúor-4-metanossulfonil-feni l)-piperazina (comercial) e ácido 2-isobutóxi-5-metilsulfamoil-benzóico (composto 6.1). | 528.0 |
| 496 | 4-(2,2-Dimetil - propóxi)-3-[4-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina -1-carbonil]-N-metil - benzenossulfonamida. | 1-(2-flúor-4-metanossulfonil-feni l)-piperazina (comercial) e ácido 2-(2,2-dimetil - propóxi)-5-metilsulfamoil-benzóico(composto 6.2). | 559,2 (M+NH4+) |

| Ex.n° | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encontrado ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 497 | 3-[4-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-isopropóxi-N-metil -benzenossulfonamida. | 1-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina (comercial) e ácido 2-isopropóxi-5-metilsulfamoil-benzóico (composto 6.3). | 514,1 |
| 498 | 4-Ciclopentilóxi-3-[4-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina -1-carbonil]-N-metil -benzenossulfonamida. | 1-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina (comercial) e ácido 2-ciclopentilóxi-5-metilsulfamoil-benzóico (composto 6.4). | 557,0 (M+NH4+) |
| 499 | 4-Ciclobutóxi-3-[4-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina -1-carbonil]-N-metil -benzenossulfonamida. | 1-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina (comercial) e ácido 2-Ciclobutóxi-5-metilsulfamoil-benzóico (composto 6.5). | 526,0 |
| 500 | 4-Ciclopropilmetóxi-3-[4-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina -1-carbonil]-N-metil -benzenossulfonamida. | 1-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina (comercial) e ácido 2-ciclopropilmetóxi-5-metilsulfamoil-benzóico (composto 6.6). | 526,0 |
| 501 | 4-Ciclobutilmetóxi-3-[4-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina -1-carbonil]-N-metil -benzenossulfonamida. | 1-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina (comercial) e ácido 2-ciclobutilmetóxi-5-metilsulfamoil-benzóico (composto 6.7). | 557,0 (M+NH4+) |

| Ex.n° | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encontrado ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 502 | 3-[4-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-(2-metóxi- etóxi)-N-metil-benzenossulfonamida. | 1-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina (comercial) e ácido 2-(2-metóxi- etóxi)-5-metilsulfamoil-benzóico (composto 6.9). | 530,1 |
| 503 | 3-[4-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina -1-carbonil]-N-metil -4-(3,3,3-triflúor-propóxi)-benzenossulfonamida | 1-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina (comercial) e ácido 5-metilsulfamoil-2-(3,3,3-triflúor-propóxi)-benzóico (composto 6.10). | 585,0 (M+NH4+) |
| 504 | 3-[4-(4-Ciano-2-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-isobutóxi-N-metil -benzenossulfonamida. | 3-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila (WO9625414) e ácido 2-isobutóxi-5-metilsulfamoil-benzóico (composto 6.1) | 475,0 |
| 505 | 3-[4-(4-Ciano-2-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-(2,2-dimetil -propóxi)-N-metil -benzenossulfonamida. | 3-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila (WO9625414) e ácido 2-(2,2-Dimetil -propóxi)-5-metilsulfamoil-benzóico (composto 6.2). | 489,0 |
| 506 | 3-[4-(4-Ciano-2-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-isopropóxi-N-metil -benzenossulfonamida. | 3-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila (WO 9625414) e ácido 2-isopropóxi-5-metilsulfamoil-benzóico (composto 6.3). | 478,0 (M+NH4+) |

| Ex.n° | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encontrado ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 507 | 3-[4-(4-Ciano-2-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-ciclopentilóxi-N-metil - benzenossulfonamida | 3-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila (WO 9625414) e ácido 2-ciclopentilóxi-5-metilsulfamoil-benzóico (composto 6.4). | 487,1 |
| 508 | 3-[4-(4-Ciano-2-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-ciclobutóxi-N-metil - benzenossulfonamida. | 3-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila (WO 9625414) e ácido ciclobutóxi-5-metilsulfamoil-benzóico (composto 6.5). | 472,8 |
| 509 | 3-[4-(4-Ciano-2-. fluoro-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-ciclopropilmetóxi-N-metil - benzenossulfonamida. | 3-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila (WO 9625414) e ácido 2-ciclopropilmetóxi-5-metilsulfamoil-benzóico (composto 6.6). | 472,8 |
| 510 | 3-[4-(4-Ciano-2-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-ciclobutilmetóxi-N-metil - benzenossulfonamida. | 3-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila (WO 9625414) e ácido 2-ciclobutilmetóxi-5-metilsulfamoil-benzóico (composto 6.7). | 487,1 |

| Ex.n° | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encontrado ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 511 | 3-[4-(4-Ciano-2-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-N-metil -4-(tetrahidro-piran-4-ilóxi)-benzenossulfonamida. | 3-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila (WO9625414) e ácido 5-metilsulfamoil-2-(tetrahidro-piran-4-ilóxi)-benzóico (composto 6.8). | 503,0 |
| 512 | 3-[4-(4-Ciano-2-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-(2-metóxi- etóxi)-N-metil - benzenossulfonamida. | 3-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila (WO9625414) e ácido 2-(2-metóxi- etóxi)-5-metilsulfamoil-benzóico (composto 6.9). | 477,1 |
| 513 | 3-[4-(4-Ciano-2-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-N-metil -4-(3,3,3-triflúor-propóxi)-benzenossulfonamida. | 3-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila (WO9625414) e ácido 5-metilsulfamoil-2-(3,3,3-triflúor-propóxi)-benzóico (composto 6.10) | 515,1 |
| 514 | 3-[4-(4-Acetil-2-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-isobutóxi-N-metil - benzenossulfonamida. | 1-(3-flúor-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (WO9714690) e ácido 2-isobutóxi-5-metilsulfamoil-benzóico (composto 6.1). | 492,1 |

| Ex.n° | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encontrado ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 515 | 3-[4-(4-Acetil-2-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-(2,2-dimetil -propóxi)-N-metil -benzenossulfonamida. | 1-(3-flúor-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (WO9714690) e ácido 2-(2,2-dimetil-propóxi)-5-metilsulfamoil-benzóico (composto 6.2). | 506,3 |
| 516 | 3-[4-(4-Acetil-2-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-isopropóxi-N-metil -benzenossulfonamida. | 1-(3-flúor-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (WO9714690) e ácido 2-isopropóxi-5-metilsulfamoil-benzóico (composto 6.3). | 478,2 |
| 517 | 3-[4-(4-Acetil-2-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-ciclopentilóxi-N-metil -benzenossulfonamida | 1-(3-flúor-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (WO9714690) e ácido 2-Ciclopentilóxi-5-metilsulfamoil-benzóico (composto 6.4). | 504,2 |
| 518 | 3-[4-(4-Acetil-2-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-ciclobutóxi-N-metil -benzenossulfonamida. | 1-(3-flúor-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (WO9714690) e ácido 2-ciclobutóxi-5-metilsulfamoil-benzóico (composto 6.5). | 590,6 |

| Ex.n° | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encontrado ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 519 | 3-[4-(4-Acetil-2-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-ciclopropilmetóxi-N-metil - benzenossulfonamida. | 1-(3-flúor-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (WO9714690) e ácido 2-ciclopropilmetóxi-5-metilsulfamoil-benzóico (composto 6.6). | 490,2 |
| 520 | 3-[4-(4-Acetil-2-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-ciclobutilmetóxi-N-metil - benzenossulfonamida. | 1-(3-flúor-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (WO9714690) e ácido 2-ciclobutilmetóxi-5-metil-sulfamoil-benzóico (composto 6.7). | 504,2 |
| 521 | 3-[4-(4-Acetil-2-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-N-metil -4-(tetrahidro-piran-4-ilóxi)-benzenossulfonamida. | 1-(3-flúor-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (WO9714690) e ácido 5-metilsulfamoil-2-(tetrahidro-piran-4-ilóxi)-benzóico (composto 6.8). | 520,3 |
| 522 | 3-[4-(4-Acetil-2-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-(2-metóxi- etóxi)-N-metil-benzenossulfonamida. | 1-(3-flúor-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (WO9714690) e ácido 2-(2-metóxi- etóxi)-5-metilsulfamoil-benzóico (composto 6.9). | 494,2 |

| Ex.n° | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encontrado ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 523 | 3-[4-(4-Acetil-2-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-N-metil -4-(3,3,3-triflúor-propóxi)-benzenossulfonamida. | 1-(3-flúor-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (WO9714690) e ácido 5-Metil sulfamoil-2-(3,3,3-triflúor-propóxi)-benzóico (composto 6.10). | 532,2 |
| 524 | 4-Isobutóxi-N-metil -3-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazina -1-carbonil]-benzenossulfonamida. | 1-(4-Trifluorometil -fenil)-piperazina (comercial) e ácido 2-isobutóxi-5-metilsulfamoil-benzóico (composto 6.1). | 500,2 |
| 525 | 4-(2,2-Dimetil -propóxi)-N-metil -3-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazina -1-carbonil]-benzenossulfonamida. | 1-(4-Trifluorometil -fenil)-piperazina (comercial) e ácido 2-(2,2-Dimetil-propóxi)-5-metilsulfamoil-benzóico (composto 6.2). | 514,2 |
| 526 | 4-Isopropóxi-N-metil -3-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazina -1-carbonil]-benzenossulfonamida. | 1-(4-Trifluorometil -fenil)-piperazina (comercial) e ácido 2-isopropóxi-5-metilsulfamoil-benzóico (composto 6.3). | 486,2 |

| Ex.n° | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encontrado ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 527 | 4-Ciclopentilóxi-N-metil -3-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazina -1-carbonil]-benzenossulfonamida | 1-(4-Trifluorometil -fenil)-piperazina (comercial) e ácido 2-Ciclopentilóxi-5-metilsulfamoil-benzóico (composto 6.4). | 512,3 |
| 528 | 4-Ciclobutóxi-N-metil -3-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazina -1-carbonil]-benzenossulfonamida. | 1-(4-Trifluorometil -fenil)-piperazina (comercial) e ácido 2-ciclobutóxi-5-metilsulfamoil-benzóico (composto 6.5). | 498,2 |
| 529 | 4-Ciclopropilmetóxi-N-metil -3-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazina -1-carbonil]-benzenossulfonamida. | 1-(4-Trifluorometil -fenil)-piperazina (comercial) e ácido 2-Ciclopropilmetóxi-5-metilsulfamoil-benzóico (composto 6.6). | 498,2 |
| 530 | 4-Ciclobutilmetóxi-N-metil -3-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazina -1-carbonil]-benzenossulfonamida. | 1-(4-Trifluorometil -fenil)-piperazina (comercial) e ácido 2-ciclobutilmetóxi-5-metilsulfamoil-benzóico (composto 6.7). | 512,3 |
| 531 | N-Metil -3-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-(3,3,3-triflúor-propóxi)-benzenossulfonamida. | 1-(4-Trifluorometil -fenil)-piperazina (comercial) e ácido 5-Metilsulfamoil-2-(3,3,3-triflúor-propóxi)-benzóico (composto 6.10). | 540,2 |

| Ex.n° | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encontrado ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 532 | 3-[4-(4-Ciano-3-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-N-metil -4-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzenossulfonamida. | 2-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila (WO 9808835) e ácido 5-metilsulfamoil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzóico (composto 6.11). | 501,1 |
| 533 | 3-[4-(4-Ciano-fenil)-piperazina -1-carbonil]-N-metil -4-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzenossulfonamida. | 4-Piperazin-1-il-benzonitrila (comercial) e ácido 5-metilsulfamoil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzóico (composto 6.11). | 483,3 |
| 534 | 3-[4-(4-Ciano-2-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-N-metil -4-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzenossulfonamida. | 3-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila (WO9625414) e ácido 5-metilsulfamoil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzóico (composto 6.11). | 501,1 |
| 535 | 3-[4-(4-Acetil-2-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-N-metil -4-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzenossulfonamida. | 1-(3-flúor-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (WO9714690) e ácido 5-metilsulfamoil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzóico (composto 6.11). | 518,2 |
| 536 | 3-[4-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina -1-carbonil]-N-metil -4-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzenossulfonamida. | 1-(2-flúor-4-metanossulfonil-feni l)-piperazina (comercial) e ácido 5-metilsulfamoil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzóico (composto 6.11). | 554,1 |

| Ex.n° | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encontrado ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 537 | N-Metil -4-(2,2,2-triflúor-etóxi)-3-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazina -1-carbonil]-benzenossulfonamida. | 1-(4-Trifluorometil -fenil)-piperazina (comercial) e ácido 5-metilsulfamoil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzóico (composto 6.11). | 526,0 |
| 538 | [4-(4-Etanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona. | 1-(4-Etanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazina (composto 6.12) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2). | 513,3 |
| 539 | {4-[4-(Butano-1-sulfonil)-2-flúor-fenil]-piperazin-1-il}-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona. | 1-[4-(Butano-1-sulfonil)-2-flúor-fenil]-piperazina (composto 6.13) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2). | 541,0 |
| 540 | 4-[4-(5-Ciclopropanossulfonil-2-isopropóxi-benzoil)-piperazin-1-il]-3-flúor-benzonitrila. | 3-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila (WO9625414) e ácido 5-ciclopropanossulfonil-2-isopropóxi-benzóico (composto 6.14). | 472,3 |
| 541 | (5-Ciclopropanossulfonil-2-isopropóxi-fenil)-[4-(2-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona. | 1-(2-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazina (composto 1.1) e ácido 5-ciclopropanossulfonil-2-isopropóxi-benzóico (composto 6.14). | 515,4 |

| Ex.n° | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encontrado ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 542 | (5-Ciclopropanossulfonil-2-isobutóxi-fenil)-[4-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona. | 1-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina (comercial) e ácido 5-ciclopropanossulfonil-2-isobutóxi-benzóico (composto 6.15). | 539,5 |
| 543 | 4-[4-(5-Ciclopropanossulfonil-2-isobutóxi-benzoil)-piperazin-1-il]-3-flúor-benzonitrila. | 3-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila (WO9625414) e ácido 5-ciclopropanossulfonil-2-isobutóxi-benzóico (composto 6.15). | 486,5 |
| 544 | (5-Ciclopropanossulfonil-2-isobutóxi-fenil)-[4-(2-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona. | 1-(2-flúor-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (composto 1.1) e ácido 5-ciclopropanossulfonil-2-isobutóxi-benzóico (composto 6.15). | 529,4 |
| 545 | (2-Ciclopentilóxi-5-ciclopropanossulfonil-fenil)-[4-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona. | 1-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina (comercial) e ácido 2-ciclopentilóxi-5-ciclopropanossulfonil-benzóico (composto 6.16). | 551,3 |
| 546 | 4-[4-(2-Ciclopentilóxi-5-ciclopropanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-flúor-benzonitrila. | 3-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila (WO9625414) e ácido 2-ciclopentilóxi-5-ciclopropanossulfonil-benzóico (composto 6.16). | 498,3 |

| Ex.n° | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encontrado ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 547 | (2-Ciclopentilóxi-5-ciclopropanossulfonil-fenil)-[4-(2-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona. | 1-(2-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazina (composto 1.1) e ácido 2-ciclopentilóxi-5-ciclopropanossulfonil-benzóico (composto 6.16). | 541,3 |
| 548 | (5-Ciclopropanossulfonil-2-ciclopropilmetóxi-fenil)-[4-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona. | 1-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina (comercial) e ácido 5-ciclopropanossulfonil-2-ciclopropilmetóxi-benzóico (composto 6.17). | 537,4 |
| 549 | 4-[4-(5-Ciclopropanossulfonil-2-ciclopropilmetóxi-benzoil)-piperazin-1-il]-3-flúor-benzonitrila. | 3-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila (WO9625414) e ácido 5-ciclopropanossulfonil-2-ciclopropilmetóxi-benzóico (composto 6.17). | 484,5 |
| 550 | (5-Ciclopropanossulfonil-2-ciclopropilmetóxi-fenil)-[4-(2-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona. | 1-(2-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazina (composto 1.1) e ácido 5-ciclopropanossulfonil-2-ciclopropilmetóxi-benzóico (composto 6.17). | 527,3 |
| 551 | (2-Ciclobutóxi-5-ciclopropanossulfonil-fenil)-[4-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona. | 1-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina (comercial) e ácido 2-ciclobutóxi-5-ciclopropanossulfonil-benzóico (composto 6.18). | 537,4 |

| Ex.n° | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encontrado ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 552 | (5-Ciclopropanossulfonil-2-isopropóxi-fenil)-[4-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona. | 1-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina (comercial) e ácido 5-ciclopropanossulfonil-2-isopropóxi-benzóico (composto 6.14) | 525.3 |
| 553 | rac-3-[4-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina -1-carbonil]-N-metil -4-(2,2,2-triflúor-1-metil-etóxi)-benzenossulfonamida. | 1-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina (comercial) e ácido rac-5-metilsulfamoil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzóico (composto 6.19). | 585,1 (M+NH4+) |
| 554 | rac-N-Metil -4-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-3-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazina -1-carbonil]-benzenossulfonamida. | 1-(4-Trifluorometil -fenil)-piperazina (comercial) e ácido rac-5-Metil sulfamoil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzóico (composto 6.19). | 557,2 (M+NH4+) |
| 555 | rac-3-[4-(4-Ciano-2-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-N-metil -4-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzenossulfonamida. | 3-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila (WO9625414) e ácido rac-5-metilsulfamoil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzóico (composto 6.19). | 532,3 (M+NH4+) |
| 556 | [4-(4-Ciclopropanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona. | 1-(4-Ciclopropanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazina (composto 6.20) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2). | 542,2 (M+NH4+) |

| Ex.n° | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encontrado ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 557 | rac-3-[4-(4-Ciano-2,5-diflúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-N-metil -4-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzenossulfonamida. | ácido 2,5-diflúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila-triflúor-acético (composto 2,8) e ácido rac-5-metilsulfamoil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzóico (composto 6.19). | 550,1 (M+NH4+) |
| 558 | rac-3-[4-(4-Ciano-2,3-diflúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-N-metil -4-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzenossulfonamida. | ácido 2,3-diflúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila- trifluoro-acético (composto 2.7) e ácido rac-5-metilsulfamoil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzóico (composto 6.19). | 550,1 (M+NH4+) |
| 559 | {4-[2-flúor-4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-piperazin-1-il}-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona. | 1-[2-flúor-4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-piperazina (composto 6.21) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2). | 544,3 (M+NH4+) |
| 560 | [4-(4-Ciclopropilmetanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona. | 1-(4-Ciclopropilmetanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazina (composto 6.22) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2). | 556,2 (M+NH4+) |

| Ex.n° | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encontrado ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 561 | {4-[2-flúor-4-(2-metóxi- etanossulfonil)-fenil]-piperazin-1-il}-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona. | 1-[2-flúor-4-(2-metóxi-etanossulfonil)-fenil]-piperazina (composto 6.23) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2). | 560,3 (M+NH4+) |
| 562 | (2-Ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-etanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazin-1-il]-metanona. | 1-(4-Etanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazina (composto 6.12) e ácido 2-Ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.4). | 542,2 (M+NH4+) |
| 563 | (2-Ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-etanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazin-1-il]-metanona. | 1-(4-Etanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazina (composto 6.12) e ácido 2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.6). | 556,1 (M+NH4+) |
| 564 | (2-Ciclohexilóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-etanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazin-1-il]-metanona. | 1-(4-Etanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazina (composto 6.12) e ácido 2-Ciclohexilóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 3.2). | 570,2 (M+NH4+) |

| Ex.n° | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encontrado ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 565 | [2-(2,2-Dimetil -propóxi)-5-metanossulfonil-fenil]-[4-(4-etanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazin-1-il]-metanona. | 1-(4-Etanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazina (composto 6.12) e ácido 2-(2,2-Dimetil -propóxi)-5-metanossulfonil-benzóico (composto 3,3). | 558,2 (M+NH4+) |
| 566 | [4-(4-Etanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isobutóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona. | 1-(4-Etanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazina (composto 6.12) e ácido 2-Isobutóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.3). | 544,2 (M+NH4+) |
| 567 | (2-Ciclobutóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-etanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazin-1-il]-metanona. | 1-(4-Etanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazina (composto 6.12) e ácido 2-ciclobutóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 3.4). | 542.3 (M+NH4+) |
| 568 | rac-(2-sec-Butóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-etanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazin-1-il]-metanona. | 1-(4-Etanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazina (composto 6.12) e ácido rac-2-sec-Butóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 3,5). | 544.2 (M+NH4+) |
| 569 | (2-Ciclobutilmetóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-etanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazin-1-il]-metanona. | 1-(4-Etanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazina (composto 6.12) e ácido 2-ciclobutilmetóxi-5- metanossulfonil-benzóico (composto 2,12). | 556.1 (M+NH4+) |

| Ex.n° | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encontrado ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 570 | [4-(4-Ciclobutanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona. | Cloridrato de 1-(4-Ciclobutanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazina (composto 6.24) e ácido 2-Isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2). | 556,1 (M+NH4+) |
| 571 | [4-(4-Ciclopentanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona. | Cloridrato de 1-(4-Ciclopentanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazina (composto 6.25) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2). | 570.3 (M+NH4+) |
| 572 | [4-(4-Ciclopropanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazin-1-il]-(2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona. | 1-(4-Ciclopropanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazina (composto 6.20) e ácido 2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.4). | 537,2 |
| 573 | (2-Ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-ciclopropanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazin-1-il]-metanona. | 1-(4-Ciclopropanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazina (composto 6.20) e ácido 2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.6). | 568.0 (M+NH4+) |
| 574 | (2-Ciclohexilóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-ciclopropanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazin-1-il]-metanona. | 1-(4-Ciclopropanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazina (composto 6.20) e ácido 2-ciclohexilóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 3,2). | 582,1 (M+NH4+) |

| Ex.n° | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encontrado ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 575 | [4-(4-Ciclopropanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazin-1-il]-[2-(2,2-dimetil -propóxi)-5-metanossulfonil-fenil]-metanona | 1-(4-Ciclopropanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazina (composto 6.20) e ácido 2-(2,2-dimetil -propóxi)-5-metanossulfonil-benzóico (composto 3,3). | 570.2 (M+NH4+) |
| 576 | (2-Ciclobutóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-ciclopropanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazin-1-il]-metanona. | 1-(4-Ciclopropanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazina (composto 6.20) e ácido 2-ciclobutóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 3.4). | 536,9 |
| 577 | {4-[2-flúor-4-(3,3,3-triflúor-propano-1-sulfonil)-fenil]-piperazin-1-il}-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona. | 1-[2-flúor-4-(3,3,3-triflúor-propano-1-sulfonil)-fenil]-piperazina (composto 6.26) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2). | 581,0 |
| 578 | [4-(4-Ciclopropanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isobutóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona. | 1-(4-Ciclopropanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazina (composto 6.20) e ácido 2-isobutóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.3). | 556,1 (M+NH4+) |

| Ex.n° | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encontrado ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 579 | {4-[2-flúor-4-(tetrahidro-piran-4-sulfonil)-fenil]-piperazin-1-il}-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona. | 1-[2-flúor-4-(tetrahidro-piran-4-sulfonil)-fenil]-piperazina (composto 6.27) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2). | 586,2 (M+NH4+) |
| 580 | (2-*terc*-Butóxi-5-metanossulfonil-fenil)-{4-[2-flúor-4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-piperazin-1-il}-metanona. | 1-[2-flúor-4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-piperazina (composto 6.21) e ácido 2-*terc*-Butóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 2,19). | 558,2 (M+NH4+) |
| 581 | (2-*terc*-Butóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-etanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazin-1-il]-metanona. | 1-(4-Etanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazina (composto 6.12) e ácido 2-*terc*-Butóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 2,19). | 544,2 (M+NH4+) |
| 582 | (2-*terc*-Butóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-ciclopropanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazin-1-il]-metanona. | 1-(4-Ciclopropanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazina (composto 6.20) e ácido 2-*terc*-Butóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 2,19). | 556,1 (M+NH4+) |

| Ex.n° | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encontrado ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 583 | {4-[2-flúor-4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-piperazin-1-il}-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-fenil]-metanona. | 1-[2-flúor-4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-piperazina (composto 6.21) e ácido 5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzóico (composto 1.5). | 584,1 (M+NH4+) |
| 584 | [4-(4-Etanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-fenil]-metanona. | 1-(4-Etanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazina (composto 6.12) e ácido 5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzóico (composto 1.5). | 570.3 (M+NH4+) |
| 585 | [4-(4-Ciclopropanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-fenil]-metanona. | 1-(4-Ciclopropanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazina (composto 6.20) e ácido 5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzóico (composto 1.5). | 582,1 (M+NH4+) |
| 586 | rac{4-[2-flúor-4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-piperazin-1-il}-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-metanona. | 1-[2-flúor-4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-piperazina (composto 6.21) e ácido rac-5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzóico (composto 3.1). | 598,2 (M+NH4+) |

| Ex.n° | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encontrado ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 587 | rac-[4-(4-Etanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil-etóxi)-fenil]-metanona. | 1-(4-Etanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazina (composto 6.12) e ácido rac-5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil - etóxi)-benzóico (composto 3.1). | 584,1 (M+NH4+) |
| 588 | rac-[4-(4-Ciclopropanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil-etóxi)-fenil]-metanona. | 1-(4-Ciclopropanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazina (composto 6.20) e ácido rac-5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil - etóxi)-benzóico (composto 3.1). | 596,2 (M+NH4+) |
| 589 | [4-(4-Cicloexanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona. | 1-(4-Cicloexanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazina (composto 6.28) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2). | 584,3 (M+NH4+) |
| 590 | {4-[2,3-diflúor-4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-piperazin-1-il}-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona. | Cloridrato de 1-[2,3-diflúor-4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-piperazina (composto 6.29) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2). | 545,2 |

| Ex.n° | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encontrado ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 591 | [4-(4-Etanossulfonil-2,3-diflúor-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona. | Cloridrato de 1-(4-Etanossulfonil-2,3-diflúor-fenil)-piperazina (composto 6.30) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2). | 531,1 |
| 592 | [4-(4-Ciclopropanossulfonil-2,3-diflúor-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona. | Cloridrato de 1-(4-Ciclopropanossulfonil-2,3-diflúor-fenil)-piperazina hidrocloreto (composto 6.31) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2). | 543,3 |
| 593 | {4-[2,5-diflúor-4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-piperazin-1-il}-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona. | Cloridrato de 1-[2,5-diflúor-4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-piperazina (composto 6.32) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2). | 545,2 |
| 594 | [4-(4-Etanossulfonil-2,5-diflúor-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona. | Cloridrato de 1-(4-Etanossulfonil-2,5-diflúor-fenil)-piperazina (composto 6.33) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2). | 531,1 |

| Ex.n° | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encontrado ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 595 | [4-(4-Ciclopropanossulfonil-2,5-diflúor-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona. | Cloridrato de 1-(4-Ciclopropanossulfonil-2,5-diflúor-fenil)-piperazina (composto 6.34) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2). | 543,3 |
| 596 | (2-*terc*-Butóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-ciclobutanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazin-1-il]-metanona. | Cloridrato de 1-(4-Ciclobutanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazina (composto 6.24) e ácido 2-*terc*-Butóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 2.19). | 553,6 |
| 597 | (2-*terc*-Butóxi-5-metanossulfonil-fenil)-{4-[2,3-diflúor-4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-piperazin-1-il}-metanona. | Cloridrato de 1-[2,3-diflúor-4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-piperazina (composto 6.29) e ácido 2-*terc*-Butóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 2.19). | 503.1 (M -tBu+H) |
| 598 | (2-*terc*-Butóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-etanossulfonil-2,3-diflúor-fenil)-piperazin-1-il]-metanona. | Cloridrato de 1-(4-Etanossulfonil-2,3-diflúor-fenil)-piperazina (composto 6.30) e ácido 2-*terc*-Butóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 2.19). | 489,2 (M -tBu+H) |

| Ex.n° | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encontrado ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 599 | (2-*terc*-Butóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-ciclopropanossulfonil-2,3-diflúor-fenil)-piperazin-1-il]-metanona. | Cloridrato de 1-(4-Ciclopropanossulfonil-2,3-diflúor-fenil)-piperazina (composto 6.31) e ácido 2-*terc*-butóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 2.19). | 501.1 (M -tBu+H) |
| 600 | (2-*terc*-Butóxi-5-metanossulfonil-fenil)-{4-[2,5-diflúor-4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-piperazin-1-il}-metanona. | Cloridrato de 1-[2,5-diflúor-4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-piperazina (composto 6.32) e ácido 2-*terc*-Butóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 2.19). | 503,2 (M -tBu+H) |
| 601 | (2-*terc*-Butóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-etanossulfonil-2,5-diflúor-fenil)-piperazin-1-il]-metanona. | Cloridrato de 1-(4-Etanossulfonil-2,5-diflúor-fenil)-piperazina hidrocloreto (composto 6.33) e ácido 2-*terc*-butóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 2.19). | 489,1 (M -tBu+H) |
| 602 | (2-*terc*-Butóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-ciclopropanossulfonil-2,5-diflúor-fenil)-piperazin-1-il]-metanona. | Cloridrato de 1-(4-Ciclopropanossulfonil-2,5-diflúor-fenil)-piperazina (composto 6.34) e ácido 2-*terc*-butóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 2.19). | 501,3 (M -tBu+H) |

| Ex.n° | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encontrado ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 603 | [4-(4-Ciclobutanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-fenil]-metanona. | Cloridrato de 1-(4-Ciclobutanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazina (composto 6.24) e ácido 5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzóico (composto 1.5). | 579,1 |
| 604 | {4-[2,3-diflúor-4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-piperazin-1-il}-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-fenil]-metanona. | Cloridrato de 1-[2,3-diflúor-4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-piperazina (composto 6.29) e ácido 5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzóico (composto 1.5). | 602,2 (M+NH4+) |
| 605 | [4-(4-Etanossulfonil-2,3-diflúor-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-fenil]-metanona. | Cloridrato de 1-(4-Etanossulfonil-2,3-diflúor-fenil)-piperazina (composto 6.30) e ácido 5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzóico (composto 1.5). | 571,2 |
| 606 | [4-(4-Ciclopropanossulfonil-2,3-diflúor-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-fenil]-metanona. | Cloridrato de 1-(4-Ciclopropanossulfonil-2,3-diflúor-fenil)-piperazina (composto 6.31) e ácido 5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzóico (composto 1.5). | 600.2 (M+NH4+) |

| Ex.n° | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encontrado ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 607 | {4-[2,5-diflúor-4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-piperazin-1-il}-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-fenil]-metanona. | Cloridrato de 1-[2,5-diflúor-4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-piperazina (composto 6.32) e ácido 5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzóico (composto 1.5). | 602,3 (M+NH4+) |
| 608 | [4-(4-Etanossulfonil-2,5-diflúor-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-fenil]-metanona. | Cloridrato de 1-(4-Etanossulfonil-2,5-diflúor-fenil)-piperazina (composto 6.33) e ácido 5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzóico (composto 1.5). | 588,3 (M+NH4+) |
| 609 | [4-(4-Ciclopropanossulfonil-2,5-diflúor-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-fenil]-metanona. | Cloridrato de 1-(4-Ciclopropanossulfonil-2,5-diflúor-fenil)-piperazina (composto 6.34) e ácido 5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzóico (composto 1.5). | 600,2 (M+NH4+) |
| 610 | rac-[4-(4-Ciclobutanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil-etóxi)-fenil]-metanona. | Cloridrato de 1-(4-Ciclobutanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazina (composto 6.24) e ácido rac-5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil-etóxi)-benzóico (composto 3.1). | 593,2 |

| Ex.n° | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encontrado ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 611 | rac-{4-[2,3-diflúor-4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-piperazin-1-il}-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-metanona. | Cloridrato de 1-[2,3-diflúor-4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-piperazina (composto 6.29) e ácido rac-5-Metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzóico (composto 3.1). | 599,2 |
| 612 | rac-[4-(4-Etanossulfonil-2,3-diflúor-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil-etóxi)-fenil]-metanona. | Cloridrato de 1-(4-etanossulfonil-2,3-diflúor-fenil)-piperazina (composto 6.30) e ácido rac-5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzóico (composto 3.1). | 602,2 (M+NH4+) |
| 613 | rac-[4-(4-Ciclopropanossulfonil-2,3-diflúor-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-metanona. | Cloridrato de 1-(4-ciclopropanossulfonil-2,3-diflúor-fenil)-piperazina (composto 6.31) e ácido rac-5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil-etóxi)-benzóico (composto 3.1). | 614,3 (M+NH4+) |
| 614 | rac-4-[2,5-diflúor-4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-piperazin-1-il}-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil-etóxi)-fenil]-metanona. | Cloridrato de 1-[2,5-diflúor-4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-piperazina (composto 6.32) e ácido rac-5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzóico (composto 3.1). | 616,2 (M+NH4+) |

| Ex.n° | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encontrado ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 615 | rac-[4-(4-Etanossulfonil-2,5-diflúor-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil-etóxi)-fenil]-metanona. | Cloridrato de 1-(4-etanossulfonil-2,5-diflúor-fenil)-piperazina (composto 6.33) e ácido rac-5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil-etóxi)-benzóico (composto 3.1). | 602,3 (M+NH4+) |
| 616 | rac-[4-(4-Ciclopropanossulfonil-2,5-diflúor-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil-etóxi)-fenil]-metanona. | Hidrocloreto 1-(4-ciclopropanossulfonil-2,5-diflúor-fenil)-piperazina (composto 6.34) e ácido rac-5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil-etóxi)-benzóico (composto 3.1). | 614,3 (M+NH4+) |
| 617 | [4-(4-Hidróxi-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona. | 4-Piperazin-1-il-fenol (comercial) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2). | 419,1 |
| 618 | rac-(2-Isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[3-metil -4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona. | Cloridrato de rac-2-metil -1-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina (composto 6.35) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2). | 485,2 |

| Ex.n° | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encontrado ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 619 | 1-{4-Isopropóxi-3-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazina -1-carbonil]-fenil}-etanona. | 1-(4-Trifluorometil -fenil)-piperazina (comercial) e ácido 5-acetil-2-isopropóxi-benzóico (composto 6.36). | 435,2 |

Exemplo 6.37

Preparação de ácido 4-isopropóxi-3-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazina -1-carbonil]-benzóico.

4-Isopropóxi-3-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazina -1-carbonil]-benzonitrila.

[00592] A uma solução de 3,6 mmoles de ácido 5-ciano-2-isopropóxi-benzóico (composto 1.13) em 20 ml de THF foram adicionados 4,0 mmoles de TBTU, 21,6 mmoles de N-etildiisopropilamina e 4,0 mmoles de 1-(4-trifluorometil -fenil)-piperazina (comercial). A reação foi então agitada em TA durante 16 horas, concentrada em vácuo, e purificada por cromatografia em sílica-gel (eluente: acetato de etila/heptano 1:1) para produzir o composto do título. EM (m/e): 418,3 ($M+H^+$, 100%).

(b) Ácido 4-Isopropóxi-3-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazina-1-carbonil]-benzóico.

[00593] A 3,2 mmoles de 4-isopropóxi-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-benzonitrila em 15 ml de etanol foram adicionados 30 mmoles de 2 M de NaOH aquoso e a mistura foi aquecida para 85℃ durante 16 horas. A mistura foi então resfriada à TA, diluída com água e acidificada para pH 1 com HCl concentrado, e em seguida extraída três vezes com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram secadas com $Na_2SO_4$, concentradas em vácuo, e o resíduo purificado por cromatografia em sílica-gel (eluente: metanol/diclorometano 5:95) para produzir o composto do título. EM (m/e): 435,3 ($[M-H]^-$,

100%).

Exemplo 620

Preparação de éster de metila de ácido 4-isopropóxi-3-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazina -1-carbonil]-benzóico.

[00594] A 0,3 mmol de ácido 4-isopropóxi-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-benzóico em 2 ml de DMF foi adicionado 0,4 mmol de CDI e a mistura aquecida para 50℃ dura nte 30 minutos. 5,2 mmoles de metanol foram em seguida adicionados e a mistura foi agitada em TA durante 16 horas. A mistura foi então resfriada à temperatura ambiente, concentrada em vácuo, e o resídue cromatografado em sílica-gel (eluente: acetato de etila/heptano 1:4) para produzir o composto do título. EM (m/e): 451,2 ($M+H^+$, 100%).

Exemplo 621

Preparação de 4-isopropóxi-N-metil -3-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazina -1-carbonil]-benzamida.

[00595] A 0,3 mmol de ácido 4-isopropóxi-3-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazina-1-carbonil]-benzóico em 2 ml de DMF foi adicionado 0,4 mmol de CDI e a mistura aquecida para 50℃ dura nte 30 minutos. 5,2 mmoles de metilamina (41% de solução aquosa) foram então adicionados e a mistura foi agitada em TA durante 16 horas. A mistura foi então resfriada à temperatura ambiente, concentrada em vácuo, e o resíduo cromatografado em sílica-gel (eluente: acetato de etila) para produzir o composto do título. EM (m/e): 450,1 ($M+H^+$, 100%).

Exemplo 6.38

Preparação de 3-[4-(4-Ciano-3-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-hidróxi-benzenossulfonamida

Ácido 2-hidróxi-5-sulfamoil-benzóico.

[00596] Gás de amônia foi borbulhado através de uma solução de 107 mmoles de ácido 5-clorossulfonil-2-hidróxi-benzóico em 250 ml de acetona a 0 ℃ durante 2 horas. Gás de argônio foi então borbulhado

através da mistura de reação durante 1 hora para purgar o excesso de amônia. A mistura foi então diluída com água, o pH ajustado para pH 14 por adição de 5 M de solução aquosa de NaOH, e a mistura foi em seguida extraída com éter/acetato de etila (1:1). A fase aquosa foi acidificada com HCl concentrado, saturada com NaCl, e extraída duas vezes com THF. Os extratos de THF combinados foram secados com $Na_2SO_4$. Evaporação do solvente em vácuo seguido por secagem do resíduo por aquecimento para 60 ℃ durante a noite em vácuo produziu o composto do título. EM (m/e): 216,1 ([M-H]$^-$, 100%).

(b) éster de metila de ácido 2-Hidróxi-5-sulfamoil-benzóico.

[00597] A 62 mmoles de ácido 2-hidróxi-5-sulfamoil-benzóico em 80 ml de THF foram adicionados 80 mmoles de CDI e a mistura aquecida para 50℃ durante 1 hora. 616 mmoles de metanol foram então adicionados e a mistura foi aquecida para 50℃ durante 16 horas. A mistura foi então resfriada à temperatura ambiente, concentrada em vácuo, e o resíduo cromatografado em sílica-gel (eluente: diclorometano/metanol 20:1). As frações contendo o produto foram concentradas em vácuo e o resíduo suspenso em acetato de etila e lavado com solução de NaHCO3 aquoso. A fase orgânica foi secada com $Na_2SO_4$ e concentrada em vácuo para produzir o composto do título. EM (m/e): 230,2 ([M-H]$^-$, 100%).

(c) éster de metila de ácido 2-(4-metóxi- benzilóxi)-5-sulfamoil-benzóico.

[00598] A 4,8 mmoles de éster de metila de ácido 2-hidróxi-5-sulfamoil-benzóico, 5,2 mmoles de álcool de 4-metoxibenzila e 5,2 mmoles de trifenilfosfina em 8 ml de THF foram adicionados 5,2 mmoles de azodicarboxilato de di-*terc*-butila e a mistura foi agitada em TA durante 2 horas. A mistura foi então concentrada em vácuo. O resíduo foi cromatografado sobre sílica-gel (eluente: gradiente de acetato de etila/heptano) para produzir o composto do título. EM (m/e): 350,2 ([M-

$H]^-$, 100%).

(d) Ácido 2-(4-metóxi- benziloxi)-5-sulfamoil-benzóico.

[00599] A 2,5 mmoles de éster de metila de ácido 2-(4-metóxi- benziloxi)-5-sulfamoil-benzóico em 6 ml de THF foram adicionados 5 mmoles de 2 M de NaOH aquoso e a mistura foi aquecida para 60°C durante 30 minutos. A mistura foi então resfriada à TA e extraída duas vezes com acetato de etila. A fase aquosa foi acidificada para pH 1 com 5 M de HCl aquoso e extraída com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl aquoso saturado e secadas com $Na_2SO_4$. Evaporação em vácuo produziu o composto do título. EM (m/e): 336,1 ($[M-H]^-$, 100%).

(e) (3-[4-(4-Ciano-3-flúor-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-(4-metóxi- benziloxi)-benzenossulfonamida.

[00600] A uma solução de 3,5 mmoles de ácido 2-(4-metóxi- benziloxi)-5-sulfamoil-benzóico em 4 ml de dimetilformamida e 12 ml de THF foram adicionados 5,3 mmoles de TBTU, 17,5 mmoles de N-etildiisopropilamina e 3,5 mmoles de 3-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila (WO9625414). A reação foi em seguida agitada em TA durante 1 hora, concentrada em vácuo, e purificada por cromatografia em sílica-gel (eluente: gradiente de acetato de etila/heptano) para produzir o composto do título. EM (m/e): 525,1 ($M+H^+$).

(f) (3-[4-(4-Ciano-3-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-hidróxi-benzenossulfonamida.

[00601] Gás de hidrogênio foi borbulhado através de uma solução de 1,0 mmol de (3-[4-(4-ciano-3-flúor-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-(4-metóxi- benziloxi)-benzenossulfonamida em 40 ml de THF contendo 50 mg de 10% de paládio sobre carvão vegetal e algumas gotas de ácido acético durante 6 h em TA. A mistura de reação foi em seguida purgada com argônio, filtrada através de celite, e o filtrado foi concentrado em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-

gel (eluente: gradiente de metanol/diclorometano) para produzir o composto do título. EM (m/e): 403,1 ([M-H]$^-$, 100%).

[00602] Em analogia aos Exemplos 6.38(e) e (f), os compostos 6.39 e 6.40 da seguinte tabela foram preparados de ácido 2-(4-metóxi- benzilóxi)-5-sulfamoil-benzóico e a piperazina apropriada, seguido por hidrogenólise com paládio catalítico sobre carvão vegetal:

| **Exemplo nº** | **Nome** | **Piperazina** | **EM (m/e)** |
|---|---|---|---|
| 6.39 | 3-[4-(4-Ciano-2-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-hidróxi-benzenossulfonamida. | 3-flúor-4-piperazin-1-il-benzonitrila (WO9625414). | 403,1 (M – H) |
| 6.40 | 3-[4-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-hidróxi-benzenossulfonamida. | 1-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina (comercial). | 456,2 (M – H) |

Exemplo 622

Preparação de 3-[4-(4-ciano-3-flúor-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-isobutóxi-benzenossulfonamida.

[00603] A 0,1 mmol de (3-[4-(4-ciano-3-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-hidróxi-benzenossulfonamida (composto 6.38), 0,5 mmol de 2-metil -1-propanol e 0,3 mmol de difenil-2-piridilfosfina em 4 ml de THF foi adicionado 0,3 mmol de azodicarboxilato de di-*terc*-butila e a mistura foi agitada a 60°C durante 4 horas. A mistura foi em seguida diluída com acetato de etila e lavada duas vezes com 5 M de HCl aquoso e em seguida com solução de NaCl aquosa saturada. A fase orgânica foi então secada com $Na_2SO_4$, e concentrada em vácuo. O resíduo foi triturado em éter para produzir o composto do título. EM (m/e): 459,2 ([M-H]$^-$, 100%).

[00604] Em analogia ao Exemplo 622, os compostos 623 a 632 da

seguinte tabela foram preparados dos compostos 6.38 a 6.40 e o álcool apropriado:

| Exemplo nº | Nome | Materiais de Partida | PM encontrado ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 623 | 3-[4-(4-Ciano-3-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-ciclopentilóxi-benzenossulfonamida. | 3-[4-(4-Ciano-3-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-hidróxi-benzenossulfonamida (composto 6.38) e ciclopentanol. | 471,3 (M–H) |
| 624 | 3-[4-(4-Ciano-2-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-isopropóxi-benzenossulfonamida. | 3-[4-(4-Ciano-2-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-hidróxi-benzenossulfonamida (composto 6.39) e 2-propanol. | 445,2 (M–H) |
| 625 | 3-[4-(4-Ciano-2-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-isobutóxi-benzenossulfonamida. | 3-[4-(4-Ciano-2-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-hidróxi-benzenossulfonamida (composto 6.39) e 2-metil -1-propanol. | 459,2 (M–H) |
| 626 | 3-[4-(4-Ciano-2-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-ciclopentilóxi-benzenossulfonamida. | 3-[4-(4-Ciano-2-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-hidróxi-benzenossulfonamida (composto 6.39) e ciclopentanol. | 471,3 (M–H) |
| 627 | 3-[4-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-isobutóxi-benzenossulfonamida. | 3-[4-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-hidróxi-benzenossulfonamida (composto 6.40) e 2-metil -1-propanol. | 512,3 (M–H) |

| Exemplo nº | Nome | Materiais de Partida | PM encontrado ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 628 | 4-Ciclopentilóxi-3-[4-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina -1-carbonil]-benzenossulfonamida. | 3-[4-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-hidróxi-benzenossulfonamida (composto 6.40) e ciclopentanol. | 524,5 (M–H) |
| 629 | 3-[4-(4-Ciano-3-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-isopropóxi-benzenossulfonamida. | 3-[4-(4-Ciano-3-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-hidróxi-benzenossulfonamida (composto 6.38) e 2-propanol. | 445,1 (M–H) |
| 630 | 3-[4-(4-Ciano-3-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-ciclobutilmetóxi-benzenossulfonamida. | 3-[4-(4-Ciano-3-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-hidróxi-benzenossulfonamida (composto 6.38) e ciclobutanometanol. | 471,3 (M–H) |
| 631 | 3-[4-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-isopropóxi-benzenossulfonamida. | 3-[4-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-hidróxi-benzenossulfonamida (composto 6.40) e 2-propanol. | 498,4 (M–H) |
| 632 | 4-Ciclobutilmetóxi-3-[4-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina -1-carbonil]-benzenossulfonamida. | 3-[4-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-hidróxi-benzenossulfonamida (composto 6.40) e ciclobutanometanol. | 524,5 (M–H) |

Exemplo 7.1:

Preparação de 3-Piperazin-1-il-5-trifluorometil -piridazina.

(a)-3-Cloro-5-trifluorometil -piridazina.

[00605] 5-Trifluorometil -piridazin-3-ol [244268-34-6 (1g) foi adicionado a uma solução agitada de cloreto de fosforilóxi e a mistura de reação foi agitada a 80℃ durante 1 hora. Após tal tempo, a mistura de reação foi deixada resfriar para a temperatura ambiente, derramada sobre gelo e após 5 minutos foi extraída duas vezes da solução aquosa com diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram secadas com sulfato de sódio e concentradas em vácuo. O resíduo foi destilado em um aparelho Kugelrohr (pe = 80-100℃ @ 12 mBar) para produzir o composto do título (0,26g). EM (m/e): 182,0.

(b) Éster de terc-butila de ácido 4-(5-Trifluorometil -piridazin-3-il)-piperazina -1-carboxílico.

[00606] 3-Cloro-5-trifluorometil -piridazina (200mg) foi adicionada a éster de terc-butila de ácido piperazina-1-carboxílico (231 mg) em dimetilacetamida (3 mL) e a mistura de reação foi agitada a 100℃ durante 3 horas. Após tal tempo a mistura de reação foi deixada resfriar para a temperatura ambiente e diluída com acetato de etila. O sólido foi filtrado e lavado com acetato de etila. O filtrado foi então concentrado em vácuo e em seguida purificado por cromatografia de coluna ($SiO_2$, Heptano/EtOAc) para produzir o composto do título como um sólido branco (364 mg). EM (m/e): 333,4 ($M+H^+$, 100%).

(c) 3-Piperazin-1-il-5-trifluorometil -piridazina.

[00607] Éster de terc-butila de ácido 4-(5-Trifluorometil -piridazin-3-il)-piperazina -1-carboxílico (45 mg) foi dissolvido em diclorometano (0,5 mL) e ácido trifluoroacético foi adicionado (0,5 mL). A mistura de reação foi agitada durante 30 minutos antes de ser concentrada em vácuo para produzir o composto do título que foi empregado diretamente na etapa seguinte sem outra purificação ou análise.

Exemplo 7.2:

Preparação de ácido 5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1,1-dimetil -etóxi)-benzóico.

[00608] Ao ácido 2-flúor-5-metanossulfonil-benzóico (247569-56-8) (600 mg) em dimetilacetamida (10 mL) foi adicionado carbonato de césio a 170℃. 2-trifluorometil -propanol (0,94 mL) foi primeiro adicionado à mistura de reação seguido por adicionalmente 0,47 mL a cada 24 horas. Após um total de 72 horas, a mistura de reação foi acidificada por adição de ácido fórmico, concentrada em vácuo e purificada por HPLC preparativa para produzir o composto do título como um sólido marrom-claro (897 mg). EM (m/e): 325,3. (M-H, 100%).

Exemplo 7.3:

Preparação de 5-Metanossulfonil-2-piperazin-1-il-pirimidina

3-Dimetilamino-2-metanossulfonil-alilideno-dimetil-amônio; cloreto.

[00609] Ao ácido sulfonil-acético (1,5g) em dimetilformamida foi lentamente adicionado oxicloreto de fósforo durante 5 minutos e a reação foi em seguida agitada a 70℃ durante 1 hora e em s eguida em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi em seguida diretamente derramada sobre uma cromatografia de coluna curta ($SiO_2$, 100 g) eluindo bem-sucedidamente com 500 ml de EtOAc, THF, EtOAc/EtOH (50/50), EtOH e finalmente MeOH para produzir o composto do título (1,58g). EM (m/e): 204,9 ($M^+$).

(b) 5-Metanossulfonil-2-piperazin-1-il-pirimidina.

[00610] O composto do título foi preparado em analogia ao Exemplo 2.25 empregando-se 3-Dimetilamino-2-metanossulfonil-alilideno-dimetil-amônio; cloreto como o material de partida. EM (m/e): 243,1 ($M+H^+$, 100%).

Exemplo 7.4:

Preparação de ácido 1-(5-Metanossulfonil-piridin-2-il)-piperazina-triflúor-acético.

[00611] O composto do título foi preparado em analogia ao Exemplo 7.1 (b-c) de 2-bromo-5-(metanossulfonil)piridina e éster de *terc*-butila de ácido piperazina-1-carboxílico. EM (m/e): 242,1 ($M+H^+$, 100%)

[00612] Em analogia ao Exemplo 5, os compostos 633 a 644 da seguinte tabela foram preparados dos derivados de ácido e derivados de piperazina:

| Ex n° | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encontrado ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 633 | rac-[5-Metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-[4-(5-trifluorometil -piridazin-3-il)-piperazin-1-il]-metanona. | 3-Piperazin-1-il-5-trifluorometil-piridazina (composto 7.1) e ácido rac-5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzóico (composto 3.1). | 527,0 |
| 634 | [5-Metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1,1-dimetil -etóxi)-fenil]-[4-(5-trifluorometil -pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona. | 2-Piperazin-1-il-5-trifluorometil -pirimidina (composto 2.25) e ácido 5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1,1-dimetil-etóxi)-benzóico (composto 7.2). | 541,0 |
| 635 | [5-Metanossulfonil-2-((S)-2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-[4-(5-trifluorometil -pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona. | 2-Piperazin-1-il-5-trifluorometil -pirimidina (composto 2.25) e ácido 5-metanossulfonil-2-((S)-2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzóico (composto 5.6). | 527,2 |
| 636 | [5-Metanossulfonil-2-((R)-2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-[4-(5-trifluorometil -pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona. | 2-Piperazin-1-il-5-trifluorometil -pirimidina (composto 2.25) e ácido 5-metanossulfonil-2-((R)-2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzóico (composto 5.7). | 527,2 |

| Ex n° | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encontrado ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 637 | [4-(3-flúor-5-trifluorometil -piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1,1-dimetil -etóxi)-fenil]-metanona. | 1-(3-flúor-5-trifluorometil -piridin-2-il)-piperazina (composto 5.5) e ácido 5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1,1-dimetil-etóxi)-benzóico (composto 7.2). | 558,2 |
| 638 | [5-Metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-fenil]-[4-(5-trifluorometil -pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona. | 2-Piperazin-1-il-5-trifluorometil -pirimidina (composto 2.25) e ácido 5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzóico (composto 1.5). | 513,3 |
| 639 | (2-Ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(5-trifluorometil -pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona. | 2-Piperazin-1-il-5-trifluorometil -pirimidina (composto 2.25) e ácido 2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.4). | 485,4 |
| 640 | [4-(2,5-diflúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1,1-dimetil -etóxi)-fenil]-metanona. | Ácido 1-(2,5-diflúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina trifluoro-acético (composto 2.20) e ácido 5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1,1-dimetil -etóxi)-benzóico (composto 7.2). | 585,3 |

| Ex n° | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encontrado ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 641 | [4-(2,3-diflúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1,1-dimetil -etóxi)-fenil]-metanona. | 1-(2,3-diflúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina (composto 5.3) e ácido 5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1,1-dimetil -etóxi)-benzóico (composto 7.2). | 585,3 |
| 642 | [4-(2,6-diflúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1,1-dimetil -etóxi)-fenil]-metanona. | Ácido 1-(2,6-diflúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina trifluoro-acético (composto 2.23) e ácido 5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1,1-dimetil -etóxi)-benzóico (composto 7.2). | 585,2 |
| 643 | rac-[4-(5-Metanossulfonil-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-metanona. | 5-Metanossulfonil-2-piperazin-1-il-pirimidina (composto 7.3) e ácido rac-5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzóico (composto 3.1). | 537,3 |
| 644 | rac-[4-(5-Metanossulfonil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-metanona. | Ácido 1-(5-Metanossulfonil-piridin-2-il)-piperazina trifluoro-acético (composto 7,4) e ácido rac-5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzóico (composto 3.1). | 536,3 |

Exemplo 645

Preparação de (2-Alilóxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona.

[00613] O composto do título foi preparado em analogia ao Exemplo 62 de (2-Hidróxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona (composto 2.1) e brometo de ciclopropila. EM (m/e): 436,5 ($MH^+$, 100%).

Exemplo 7.5:

Preparação de ácido 2-Benzilóxi-5-metanossulfonil-benzóico.

[00614] O composto do título foi preparado em analogia ao Exemplo 2.10 de 5-(metanossulfonil)salicilato de metila e álcool benzilílico. EM (m/e): 305,3 (M-H, 100%).

[00615] Exemplo 646

[00616] Preparação de (2-Benzilóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(3-flúor-5-trifluorometil -piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona.

[00617] O composto do título foi preparado em analogia ao Exemplo 5 de 1-(3-flúor-5-trifluorometil -piridin-2-il)-piperazina (composto 5.5) e ácido 2-benzilóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 7.5). EM (m/e): 538,4 ($MH^+$, 100%).

Exemplo 647

Preparação de (2-Benzilóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona.

[00618] O composto do título foi preparado em analogia ao Exemplo 5 de 1-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazina (comercial) e ácido 2-benzilóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 7.5). EM (m/e): 547,4 ($MH^+$, 100%).

Exemplo 648

Preparação de [4-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-hidróxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona.

[00619] Uma mistura de 0,915 mmol (2-benzilóxi-5-metanossulfonil-fenil) -[4-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona, 0,05

mmol de paládio sobre carvão vegetal (10%) em 12,5 ml de metanol foi hidrogenada em pressão atmosférica em temperatura ambiente durante 2 horas. Após a adição de clorofórmio, a mistura foi filtrada e o solvente foi evaporado para fornecer o composto do título. EM (m/e): 474,3 ($M+NH4^+$, 100%).

Exemplo 7.6

Preparação de 5-Piperazin-1-il-2-trifluorometil -pirimidina

5-Cloro-2-trifluorometil -pirimidina.

[00620] A uma solução de 38 mmoles de trifluoroacetamidina em 70 ml de acetonitrila foram adicionados 37,92 mmoles de hexaflúor fosfato de ((Z)-2-cloro-3-dimetilamino-alilideno)-dimetil-amônio (CAS: 291756-76-8) seguido por 45,5 mmoles de trietilamina. A solução amarela foi agitada em temperatura ambiente durante 5 horas, em seguida derramada sobre água e extraída 3 vezes com éter. Os extratos combinados foram secados sobre sulfato de sódio, filtrados e destilados a 760 mm de Hg para fornecer o composto do título. EM (m/e): 182,2 ($M^+$, 100%).

(b) Éster de terc-butila de ácido 4-(2-Trifluorometil -pirimidin-5-il)-piperazina -1-carboxílico.

[00621] 0,26 mmol de 5-cloro-2-trifluorometil-pirimidina foi adicionado a 0,26 mmol de éster de terc-butila de ácido piperazina-1-carboxílico em 1,5 ml de dimetilacetamida e a mistura de reação foi agitada a 150℃ durante 10 minutos em um forno de m icroondas. Após tal tempo a mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi então purificado por cromatografia de coluna ($SiO_2$, Heptano/EtOAc) para produzir o composto do título. EM (m/e): 333,2 ($M+H^+$, 100%).

(c) 5-Piperazin-1-il-2-trifluorometil -pirimidina.

[00622] O composto do título foi preparado em analogia ao Exemplo 7.1 (c) de éster de terc-butila de ácido 4-(2-trifluorometil -pirimidin-5-il)-piperazina -1-carboxílico EM (m/e): 233,0 ($M+H^+$, 100%).

Exemplo 7.7

Preparação de 5'-Trifluorometil -3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil.

2-Bromo-5-trifluorometil -pirazina.

[00623] A uma suspensão de 0,423 mmol de brometo de cobre (II) em THF (1 ml) foi adicionado em gotas 0,51 mmol de nitreto de terc-butila a 0℃ em 2 minutos. 0,37 mmol de 5-trifluoro metil-pirazin-2-ilamina (CAS: 69816-38-2; WO 9518097) em solução em THF (0,5 ml) foi adicionado em gotas em 5 minutos a 0℃. A mistu ra foi agitada a 0℃ durante 1 hora, em temperatura ambiente durante 21 horas e extinguida com água. A fase aquosa foi extraída com éter. Os extratos combinados foram secados sobre sulfato de sódio e filtrados e concentrados em pressão atmosférica. O resíduo foi em seguida purificado por cromatografia de coluna ($SiO_2$, éter) para produzir o composto do título.

(b) 5'-Trifluorometil -3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinila.

[00624] O composto do título foi preparado em analogia ao Exemplo 7.6 (b-c) de 2-Bromo-5-trifluorometil -pirazina EM (m/e): 233,0 ($M+H^+$, 100%).

Exemplo 7.8

Preparação de 3-Piperazin-1-il-6-trifluorometil -piridazina

[00625] O composto do título foi preparado em analogia ao Exemplo 7.6 (b-c) de 3-cloro-6-trifluorometil-piridazina (CAS: 258506-68-2). EM (m/e): 233,0 ($M+H^+$, 100%).

[00626] Em analogia ao Exemplo 5, os compostos 649 a 660 da seguinte tabela foram preparados dos derivados de ácido e derivados de piperazina:

| Ex n° | Nome Sistemático | Materiais de Partida | PM encontrado ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 649 | [5-Metanossulfonil-2-((S)-2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-[4-(2-trifluorometil -pirimidin-5-il)-piperazin-1-il]-metanona. | 5-Piperazin-1-il-2-trifluorometil -pirimidina (composto 7.6) e ácido 5-metanossulfonil-2-((S)-2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzóico (composto 5.6). | 527,2 |
| 650 | [5-Metanossulfonil-2-((R)-2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-[4-(2-trifluorometil -pirimidin-5-il)-piperazin-1-il]-metanona. | 5-Piperazin-1-il-2-trifluorometil -pirimidina (composto 7.6) e ácido 5-Metanossulfonil-2-((R)-2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzóico (composto 5.7). | 527,0 |
| 651 | (2-Isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(2-trifluorometil -pirimidin-5-il)-piperazin-1-il]-metanona. | 5-Piperazin-1-il-2-trifluorometil -pirimidina (composto 7.6) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2). | 473,0 |
| 652 | [5-Metanossulfonil-2-((S)-2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-(5'-trifluorometil -2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il)-metanona. | 5'-Trifluorometil -3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinila (composto 7.7) e ácido 5-metanossulfonil-2-((S)-2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzóico (composto 5.6). | 527.2 |
| 653 | [5-Metanossulfonil-2-((R)-2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-(5'-trifluorometil -2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il)-metanona. | 5'-Trifluorometil -3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinila (composto 7.7) e ácido 5-Metanossulfonil-2-((R)-2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzóico (composto 5.7). | 527,2 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 654 | (2-Isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-(5'-trifluorometil -2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il)-metanona. | 5'-Trifluorometil -3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinila (composto 7.7) e ácido 2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2). | 473,4 |
| 655 | [5-Metanossulfonil-2-((S)-2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-[4-(6-trifluorometil -piridazin-3-il)-piperazin-1-il]-metanona. | 3-Piperazin-1-il-6-trifluorometil -piridazina (composto 7.8) e ácido 5-metanossulfonil-2-((S)-2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzóico (composto 5.6). | 527,3 |
| 656 | (2-Isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(6-trifluorometil -piridazin-3-il)-piperazin-1-il]-metanona. | 3-Piperazin-1-il-6-trifluorometil -piridazina (composto 7.8) e ácido 2-Isopropóxi-5-metanossulfonil-benzóico (composto 1.2). | 473,3 |
| 657 | [5-Metanossulfonil-2-((R)-2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-[4-(6-trifluorometil -piridazin-3-il)-piperazin-1-il]-metanona. | 3-Piperazin-1-il-6-trifluorometil -piridazina (composto 7.8) e ácido 5-metanossulfonil-2-((R)-2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzóico (composto 5.7). | 527,3 |
| 658 | [5-Metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1,1-dimetil -etóxi)-fenil]-[4-(2-trifluorometil -pirimidin-5-il)-piperazin-1-il]-metanona. | 5-Piperazin-1-il-2-trifluorometil -pirimidina (composto 7.6) e ácido 5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1,1-dimetil -etóxi)-benzóico (composto 7.2). | 541,3 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 659 | [5-Metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1,1-dimetil -etóxi)-fenil]-[4-(6-trifluorometil -piridazin-3-il)-piperazin-1-il]-metanona. | 3-Piperazin-1-il-6-trifluorometil -piridazina (composto 7.8) e ácido 5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1,1-dimetil -etóxi)-benzóico (composto 7.2). | 541,3 |
| 660 | [5-Metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1,1-dimetil-etóxi)-fenil]-(5'-trifluorometil -2,3,5,6-tetrahidro-[1,2'] bipirazinil-4-il)-metanona. | 5'-Trifluorometil -3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinila (composto 7.7) e ácido 5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1,1-dimetil -etóxi)-benzóico (composto 7.2). | 541,3 |

[00627] Os compostos de Fórmula (I) e seus sais de adição farmaceuticamente usáveis possuem propriedades farmacológicas valiosas. Especificamente, foi verificado que os compostos da presente invenção são bons inibidores do transportador de glicina I (GlyT-1).

[00628] Os compostos foram investigados de acordo com o teste mencionado a seguir.

Soluções e Materiais

[00629] Meio de cultura completo DMEM: Mistura nutriente F-12 (Gibco Life-technologies), soro bovino fetal (FBS) 5%, (Gibco life technologies), Penicilina/Estreptomicina 1% (Gibco life technologies), Higromicina 0,6 mg/ml (Gibco life technologies), Glutamina 1 mM de Gibco life technologies).

[00630] Tampão de Absorção (UB): 150 mM de NaCl, 10 mM de Hepes-Tris, pH 7,4, 1 mM de $CaCl_2$, 2,5 mM de KCl, 2,5 mM de $MgSO_4$, 10 mM de (+) D-glicose.

[00631] células Flp-in®-CHO (Invitrogen Cat n° R758-07) estavelmente transfectadas com mGlyT1b cDNA.

Ensaio de inibição de absorção de glicina (mGlyT-1b)

[00632] No dia 1 as células mamíferas, (Flp-in®-CHO), transfectadas com mGlyT-1b cDNA, foram semeadas na densidade de 40.000 células/cavidade em meio F-12 completo, sem higromicina em placas de cultura de 96 cavidades. No dia 2, o meio de cultura foi aspirado e as células foram lavadas duas vezes com tampão de absorção (UB). As células foram então incubadas durante 20 minutos a 22℃ com ou (i) nenhum competidor potencial, (ii) 10 mM nenhuma glicina radioativa, (iii) uma concentração de um inibidor potencial. Uma faixa de concentrações do inibidor potencial foi usada para gerar dados para calcular a concentração de inibidor resultando em 50 % do efeito (por exemplo $IC_{50}$, a concentração do competidor inibindo a absorção de glicina de 50 %). Uma solução foi então imediatamente adicionada contendo [$^3$H]-glicina 60 nM (11-16 Ci/mmol) e 25 ∝M de glicina não-radioativa. As placas foram incubadas com agitação suave e a reação foi interrompida por aspiração da mistura e lavando (três vezes) com UB gelado. As células foram lisadas com líquido de cintilação, agitadas 3 horas e a radioatividade nas células foi contada empregando-se uma contadora de cintilação.

[00633] Os compostos preparados mostraram um $IC_{50}$ (∝M) em GlyT-1 na faixa de 0,006 – 5,0.

[00634] Os compostos preferidos mostram um $IC_{50}$ (∝M) um GlyT-1 na faixa de 0,006 – 0,05, como mostrado na tabela abaixo.

| **Exemplo No.** | **$IC_{50}$ (∝M)** | **Exemplo No.** | **$IC_{50}$ (∝M)** | **Exemplo No.** | **$IC_{50}$ (∝M)** |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 0,039 | 213 | 0,021 | 430 | 0,037 |
| 5 | 0,012 | 215 | 0,049 | 435 | 0,029 |
| 15 | 0,015 | 228 | 0,047 | 437 | 0,026 |
| 28 | 0,012 | 234 | 0,043 | 438 | 0,047 |
| 54 | 0,05 | 244 | 0,042 | 439 | 0,021 |
| 62 | 0,017 | 247 | 0,03 | 459 | 0,04 |

| Exemplo No. | $IC_{50}$ (∝M) | Exemplo No. | $IC_{50}$ (∝M) | Exemplo No. | $IC_{50}$ (∝M) |
|---|---|---|---|---|---|
| 63 | 0,028 | 249 | 0,032 | 461 | 0,046 |
| 64 | 0,025 | 250 | 0,061 | 464 | 0,02 |
| 66 | 0,032 | 251 | 0,032 | 465 | 0,04 |
| 68 | 0,008 | 256 | 0,032 | 466 | 0,026 |
| 70 | 0,008 | 258 | 0,086 | 468 | 0,02 |
| 71 | 0,008 | 260 | 0,043 | 469 | 0,02 |
| 72 | 0,026 | 261 | 0,043 | 470 | 0,03 |
| 74 | 0,016 | 262 | 0,042 | 475 | 0,04 |
| 78 | 0,012 | 281 | 0,021 | 481 | 0,03 |
| 80 | 0,029 | 282 | 0,027 | 488 | 0,039 |
| 84 | 0,04 | 283 | 0,008 | 491 | 0,037 |
| 88 | 0,007 | 284 | 0,01 | 494 | 0,03 |
| 92 | 0,05 | 285 | 0,042 | 504 | 0,025 |
| 95 | 0,035 | 287 | 0,033 | 505 | 0,024 |
| 100 | 0,02 | 288 | 0,025 | 506 | 0,046 |
| 104 | 0,046 | 289 | 0,018 | 507 | 0,031 |
| 105 | 0,039 | 290 | 0,017 | 408 | 0,026 |
| 109 | 0,021 | 291 | 0,013 | 509 | 0,03 |
| 111 | 0,035 | 292 | 0,021 | 510 | 0,015 |
| 112 | 0,024 | 293 | 0,034 | 514 | 0,045 |
| 116 | 0,019 | 294 | 0,037 | 515 | 0,04 |
| 117 | 0,044 | 295 | 0,016 | 517 | 0,035 |
| 118 | 0,024 | 296 | 0,043 | 518 | 0,033 |
| 128 | 0,02 | 298 | 0,021 | 519 | 0,035 |
| 131 | 0,03 | 299 | 0,044 | 524 | 0,012 |
| 132 | 0,038 | 300 | 0,016 | 525 | 0,021 |
| 135 | 0,041 | 301 | 0,03 | 526 | 0,009 |

| Exemplo No. | $IC_{50}$ (∝M) | Exemplo No. | $IC_{50}$ (∝M) | Exemplo No. | $IC_{50}$ (∝M) |
|---|---|---|---|---|---|
| 136 | 0,027 | 302 | 0,013 | 527 | 0,006 |
| 137 | 0,027 | 303 | 0,006 | 528 | 0,015 |
| 138 | 0,017 | 311 | 0,045 | 529 | 0,013 |
| 139 | 0,024 | 313 | 0,018 | 530 | 0,0057 |
| 142 | 0,034 | 317 | 0,041 | 531 | 0,028 |
| 144 | 0,045 | 319 | 0,031 | 534 | 0,049 |
| 145 | 0,015 | 321 | 0,018 | 537 | 0,03 |
| 146 | 0,019 | 322 | 0,028 | 546 | 0,035 |
| 147 | 0,031 | 324 | 0,039 | 554 | 0,019 |
| 148 | 0,036 | 325 | 0,033 | 557 | 0,042 |
| 164 | 0,019 | 328 | 0,032 | 558 | 0,029 |
| 165 | 0,47 | 329 | 0,016 | 561 | 0,038 |
| 167 | 0,016 | 330 | 0,018 | 562 | 0,044 |
| 169 | 0,012 | 363 | 0,008 | 563 | 0,043 |
| 170 | 0,031 | 367 | 0,036 | 564 | 0,041 |
| 172 | 0,019 | 369 | 0,032 | 566 | 0,03 |
| 180 | 0,036 | 371 | 0,041 | 568 | 0,044 |
| 182 | 0,03 | 372 | 0,006 | 570 | 0,046 |
| 184 | 0,022 | 373 | 0,035 | 571 | 0,05 |
| 186 | 0,048 | 375 | 0,035 | 573 | 0,037 |
| 194 | 0,047 | 393 | 0,032 | 574 | 0,034 |
| 196 | 0,041 | 400 | 0,023 | 576 | 0,039 |
| 202 | 0,024 | 407 | 0,027 | 578 | 0,041 |
| 207 | 0,023 | 408 | 0,037 | 589 | 0,032 |
| 209 | 0,041 | 411 | 0,045 | 595 | 0,049 |
| 210 | 0,039 | 412 | 0,033 | 637 | 0,047 |
| 211 | 0,043 | 413 | 0,03 | | |

| Exemplo No. | $IC_{50}$ (∝M) | Exemplo No. | $IC_{50}$ (∝M) | Exemplo No. | $IC_{50}$ (∝M) |
|---|---|---|---|---|---|
| 212 | 0,029 | 417 | 0,046 | | |

[00635] Os compostos de Fórmula (I) e os sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos de Fórmula (I) podem ser empregados como medicamentos, por exemplo, na forma de preparações farmacêuticas. As preparações farmacêuticas podem ser administradas oralmente, por exemplo, na forma de comprimidos, comprimidos revestidos, drágeas, cápsulas de gelatina dura e macia, soluções, emulsões ou suspensões. A administração pode, entretanto, também ser realizada retalmente, por exemplo, na forma de supositórios, parenteralmente, por exemplo, na forma de soluções de injeção.

[00636] Os compostos de Fórmula (I) podem ser processados com veículos farmaceuticamente inertes, inorgânicos ou orgânicos para a produção de preparações farmacêuticas. Lactose, amido de milho ou os derivados destes, talco, ácidos esteáricos ou seus sais e os similares podem ser empregados, por exemplo, tais como veículos para comprimidos, comprimidos revestidos, drágeas e cápsulas de gelatina dura. Os veículos adequados para cápsulas de gelatina macia são, por exemplo, óleos vegetais, ceras, gorduras, polióis semi-sólidos e líquidos e os similares. Dependendo da natureza da substância ativa nenhum veículo é entretanto usualmente requerido no caso de cápsulas de gelatina macia. Os veículos adequados para a produção de soluções e xaropes são, por exemplo, água, polióis, glicerol, óleo vegetal e os similares. Os veículos adequados para supositórios são, por exemplo, óleos naturais ou endurecidos, ceras, gorduras, polióis semi-líquidos ou líquidos e os similares.

[00637] As preparações farmacêuticas podem, além disso, conter conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes de umectação, emulsificantes, adoçantes, colorantes, aromatizantes, sais para variação da pressão osmótica, tampões, agentes de mascaramento ou an-

tioxidantes. Elas podem também conter ainda outras substâncias terapeuticamente valiosas.

[00638] Os medicamentos contendo um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e um veículo terapeuticamente inerte são também um objeto da presente invenção, como é um processo para sua produção, que compreende portar um ou mais compostos de Fórmula (I) e/ou sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis e, se desejado, uma ou mais outras substâncias terapeuticamente valiosas em uma forma de administração galênica juntamente com um ou mais veículos terapeuticamente inertes.

[00639] As indicações mais preferidas de acordo com a presente invenção são aquelas, que incluem distúrbios do sistema nervoso central, por exemplo, o tratamento ou prevenção de esquizofrenia, enfraquecimento cognitivo e doença de Alzheimer.

[00640] A dosagem pode variar dentro de amplos limites e terá, evidentemente, que ser ajustada aos requisitos individuais em cada caso particular. No caso de administração oral a dosagem para adultos pode variar de cerca de 0,01 mg a cerca de 1000 mg por dia de um composto de Fórmula geral I ou da quantidade correspondente de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. A dosagem diária pode ser administrada como dose única ou doses divididas e, além disso, o limite superior pode também ser excedido quando isto é verificado ser indicado.

[00641] **Formulação do Comprimido (Granulação Úmida)**

| Item | mg/comprimido | Ingredientes | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 5 mg | 25 mg | 100 mg | 500 mg |
| 1. | Composto de Fórmula (I) | 5 | 25 | 100 | 500 |
| 2. | DTG Anidra de Lactose | 125 | 105 | 30 | 150 |
| 3. | Sta-Rx 1500 | 6 | 6 | 6 | 30 |
| 4. | Celulose Microcristalina | 30 | 30 | 30 | 150 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 5. Estearato de Magnésio | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Total | 167 | 167 | | 167831 |

Procedimento de Fabricação

[00642] Misturar os itens 1, 2, 3 e 4 e granular com água purificada.

[00643] Secar os grânulos a 50°C.

[00644] Passar os grânulos através de equipamento de moagem adequado.

[00645] Adicionar o item 5 e misturar durante três minutos; comprimir sobre uma prensa adequada.

Formulação de Cápsula

| Item | Ingredientes | mg/cápsula | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 5 mg | 25 mg | 100 mg | 500 mg |
| 1. | Composto de Fórmula (I) | 5 | 25 | 100 | 500 |
| 2. | Lactose Hidrosa | 159 | 123 | 148 | --- |
| 3. | Amido de Milho | 25 | 35 | 40 | 70 |
| 4. | Talco | 10 | 15 | 10 | 25 |
| 5. | Estearato de Magnésio | 1 | 2 | 2 | 5 |
| Total | | 200 | 200 | 300 | 600 |

Procedimento de Fabricação

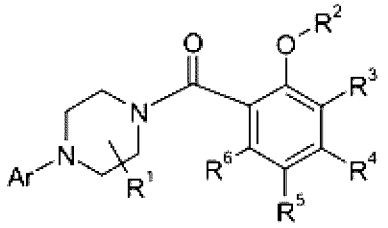
[00646] Misturar os itens 1, 2 e 3 em um misturador adequado durante 30 minutos.

[00647] Adicionar os itens 4 e 5 e misturar durante 3 minutos.

[00648] Encher dentro de uma cápsula adequada.

## REIVINDICAÇÕES

1. Compostos, caracterizado pelo fato de que apresentam a Fórmula geral (I)



(I)

na qual

Ar é arila não-substituída ou substituída, selecionada do grupo consistindo em fenila, benzila, naftila, bifenila e indanila ou heteroarila com 6 membros, contendo um, dois ou três átomos de nitrogênio, e em que os grupos arila e heteroarila podem ser substituídos por um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em hidróxi, halogênio, $NO_2$, CN, $(C_1\text{-}C_6)$-alquila, $(C_1\text{-}C_6)$-alquila substituída por halogênio, $(C_1\text{-}C_6)$-alquila substituída por hidróxi, $(CH_2)_n\text{-}(C_1\text{-}C_6)$-alcóxi, $(C_1\text{-}C_6)$-alcóxi substituído por halogênio, $NR^7R^8$, $C(O)R^9$, $SO_2R^{10}$, $-C(CH_3)=NOR^7$, ou por um heterociclo aromático de 5 membros, contendo 1 – 4 heteroátomos, selecionados dentre N e O, que são opcionalmente substituídos por $(C_1\text{-}C_6)$-alquila;

$R^1$ é hidrogênio ou $(C_1\text{-}C_6)$-alquila;

$R^2$ é hidrogênio, $(C_1\text{-}C_6)$-alquila, $(C_2\text{-}C_6)$-alquenila, $(C_1\text{-}C_6)$-alquila substituída por halogênio, $(C_1\text{-}C_6)$-alquila substituída por hidróxi, $(CH_2)_n\text{-}(C_3\text{-}C_7)$-cicloalquila opcionalmente substituída por $(C_1\text{-}C_6)$-alcóxi ou por halogênio, ou é $CH(CH_3)\text{-}(C_3\text{-}C_7)$-cicloalquila, $(CH_2)_{n+1}\text{-}C(O)\text{-}R^9$, $(CH_2)_{n+1}\text{-}CN$, biciclo[2.2,1] heptila, $(CH_2)_{n+1}\text{-}O\text{-}(C_1\text{-}C_6)$-alquila, $(CH_2)_n$-heterocicloalquila, $(CH_2)_n$-arila ou $(CH_2)_n$-heteroarila de 5 ou 6 membros, contendo um, dois ou três heteroátomos selecionados do grupo que consiste em oxigênio, enxofre ou nitrogênio, em que a arila, heterocicloalquila e heteroarila são não-substituídas ou substituídas por um ou mais substituintes selecionados

do grupo que consiste em hidróxi, halogênio, ($C_1$-$C_6$)-alquila ou ($C_1$-$C_6$)-alcóxi;

$R^3$, $R^4$ e $R^{6,}$ independentemente um do outro, são hidrogênio, hidróxi, halogênio, ($C_1$-$C_6$)-alquila, ($C_1$-$C_6$)-alcóxi ou O-($C_3$-$C_6$)-cicloalquila;

$R^5$ é $NO_2$, CN, $C(O)R^9$ ou $SO_2R^{10}$;

$R^7$ e $R^8$, independentemente um do outro, são hidrogênio ou ($C_1$-$C_6$)-alquila;

$R^9$ é hidrogênio, ($C_1$-$C_6$)-alquila, ($C_1$-$C_6$)-alcóxi ou $NR^7R^8$;

$R^{10}$ é ($C_1$-$C_6$)-alquila opcionalmente substituída por halogênio, $(CH_2)_n$-($C_3$-$C_6$)-cicloalquila, $(CH_2)_n$-($C_3$-$C_6$)-alcóxi, $(CH_2)_n$-heterocicloalquila ou $NR^7R^8$;

n é 0, 1, ou 2;

e a sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, com a condição de que

1-[5-(aminossulfonil)-2-metoxibenzoil]-4-(3-clorofenil)-piperazina,

1-[5-(aminossulfonil)-2-metoxibenzoil]-4-(4-fluorofenil)-piperazina,

1-[5-(aminossulfonil)-2-metoxibenzoil]-4-[3-(trifluorometil )fenil]-piperazina,

4-(3-amino-4-nitrofenil)-1-[4-(dimetilamino)-2-metóxi- 5-nitrobenzoil]-2-metil-piperazina,

1-[4-(dimetilamino)-2-metóxi- 5-nitrobenzoil]-2-metil-4-(4-nitrofenil)-piperazina,

4-[4-(dimetilamino)-2-metóxi- 5-nitrobenzoil]-2-metil-1-(4-nitrofenil)-piperazina,

1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-[4-(dimetilamino)-2-metóxi- 5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[4-(dimetilamino)-2-metóxi-5-nitrobenzoil]-4-(2,4-dinitrofenil)-2-metil-piperazina,

1-(4-cloro-2-nitrofenil)-4-[4-(dimetilamino)-2-metóxi-5-nitrobenzoil]-

piperazina,
4-[4-(dimetilamino)-2-metóxi-5-nitrobenzoil]-1-(2,4-dinitrofenil)-2-metil-piperazina, e
1-[(2-benzilóxi-5-formil)benzoil]-4-fenilpiperazina,

sejam excluídos.

2. Compostos de Fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de que:

Ar é feinla substituída,

$R^2$ é ($C_1$-$C_6$)-alquila,

$R^5$ é $S(O)_2CH_3$ ou $S(O)_2CH_2CH_3$.

3. Compostos de Fórmula (I), de acordo com a reivindicação 2, caracterizados pelo fato de que são:
1-{3-flúor-4-[4-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona,
3-flúor-4-[4-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila,
2-flúor-4-[4-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila,
[4-(2-flúor-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona,
1-{3-flúor-4-[4-(2-isobutóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona,
4-[4-(2-isobutóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila,
3-flúor-4-[4-(2-isobutóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila,
2-flúor-4-[4-(2-isobutóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila,
(2-isobutóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
[4-(2-flúor-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isobutóxi-5-

metanossulfonil-fenil)-metanona,
[4-(3-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-(2-isobutóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona,
[4-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isobutóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona,
[4-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona,
2,3-diflúor-4-[4-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila,
2,3-diflúor-4-[4-(2-isobutóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila,
2,5-diflúor-4-[4-(2-isobutóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila,
2,6-diflúor-4-[4-(2-isobutóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila,
3,5-diflúor-4-[4-(2-isobutóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila,
4-[4-(2-*terc*-butóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2,3-diflúor-benzonitrila,
5-cloro-2-[4-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila,
4-[4-(2-*terc*-butóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2,5-diflúor-benzonitrila,
4-[4-(2-*terc*-butóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-flúor-benzonitrila,
(2-*terc*-butóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(2-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
(2-*terc*-butóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(2,5-diflúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
1-(4-{4-[2-(2,2-dimetil-propóxi)-5-metanossulfonil-benzoil]-piperazin-1-

il}-3-flúor-fenil)-etanona,
4-{4-[2-(2,2-dimetil-propóxi)-5-metanossulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila,
4-{4-[2-(2,2-dimetil-propóxi)-5-metanossulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-3-flúor-benzonitrila,
4-{4-[2-(2,2-dimetil-propóxi)-5-metanossulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-2-flúor-benzonitrila,
[2-(2,2-dimetil -propóxi)-5-metanossulfonil-fenil]-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
[2-(2,2-dimetil-propóxi)-5-metanossulfonil-fenil]-[4-(2-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
[2-(2,2-dimetil-propóxi)-5-metanossulfonil-fenil]-[4-(3-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
[2-(2,2-dimetil-propóxi)-5-metanossulfonil-fenil]-[4-(2-flúor-4-etanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
rac-1-{4-[4-(2-sec-butóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-flúor-fenil}-etanona,
rac-4-[4-(2-sec-butóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-flúor-benzonitrila,
rac-4-[4-(2-sec-butóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2-flúor-benzonitrila,
rac-(2-sec-butóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(2-flúor-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
rac-(2-sec-butóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(3-flúor-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
(2-isobutóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
2-[4-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-5-

trifluorometil -benzonitrila,
1-{2-flúor-4-[4-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona,
[4-(3-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isobutóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona,
1-{2-flúor-4-[4-(2-isobutóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona,
2-[4-(2-isobutóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-5-trifluorometil -benzonitrila,
(5-etanossulfonil-2-isopropóxi-fenil)-[4-(2-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
[4-(4-difluorometil -2-flúor-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona,
[4-(3-cloro-5-trifluorometil -piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona,
3-flúor-4-[4-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzaldeído,
[4-(4-etanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isobutóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona,
rac-(2-sec-butóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-etanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
[4-(4-ciclobutanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona,
[4-(4-ciclopentanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona,
[4-(4-ciclopropanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isobutóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona e
[4-(4-ciclopropanossulfonil-2,5-diflúor-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona.

4. Compostos de Fórmula (I), de acordo com a

reivindicação 1, caracterizados pelo fato de que:

Ar é fenila substituída,

$R^2$ é $(CH_2)_n$-$(C_3$-$C_7)$-cicloalquila, e

$R^5$ é $S(O)_2CH_3$.

5. Compostos de Fórmula (I), de acordo com a reivindicação 4, caracterizados pelo fato de que são:

1-{4-[4-(2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-flúor-fenil}-etanona,

4-[4-(2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila,

4-[4-(2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-flúor-benzonitrila,

4-[4-(2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2-flúor-benzonitrila,

(2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(2-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(3-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

1-{4-[4-(2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-flúor-fenil} -etanona,

4-[4-(2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila,

4-[4-(2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-flúor-benzonitrila,

4-[4-(2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2-flúor-benzonitrila,

(2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(2-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(3-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
(2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
Rac-[2-(1-ciclopropil-etóxi)-5-metanossulfonil-fenil]-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
4-[4-(2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2,3-diflúor-benzonitrila,
4-[4-(2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2,5-diflúor-benzonitrila,
4-[4-(2-ciclobutilmetóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila,
4-[4-(2-ciclobutilmetóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2-flúor-benzonitrila,
4-[4-(2-ciclobutilmetóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-flúor-benzonitrila,
(2-ciclobutilmetóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin -1-il]-metanona,
1-{4-[4-(2-ciclobutilmetóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-flúor-fenil}-etanona,
2-[4-(2-ciclobutilmetóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-5-trifluorometil -benzonitrila,
4-[4-(2-ciclobutilmetóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2,3-diflúor-benzonitrila,
4-[4-(2-ciclobutilmetóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2,5-diflúor-benzonitrila,
4-[4-(2-ciclobutilmetóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3,5-diflúor-benzonitrila,
4-[4-(2-ciclobutilmetóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2,6-diflúor-benzonitrila,

4-[4-(2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3,5-diflúor-benzonitrila,
4-[4-(2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3,5-diflúor-benzonitrila,
4-[4-(2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2,6-diflúor-benzonitrila,
4-[4-(2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2,6-diflúor-benzonitrila,
5-cloro-2-[4-(2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila,
4-[4-(2-ciclohexilóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila,
4-[4-(2-ciclohexilóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-flúor-benzonitrila,
4-[4-(2-ciclohexilóxi-5metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2-flúor-benzonitrila,
(2-ciclohexilóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
(2-ciclohexilóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(3-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
(2-ciclohexilóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
1-{4-[4-(2-ciclobutóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-flúor-fenil}-etanona,
4-[4-(2-ciclobutóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-flúor-benzonitrila,
(2-ciclobutóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(3-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
(2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

1-{4-[4-(2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2-flúor-fenil}-etanona,
2-[4-(2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-5-trifluorometil -benzonitrila,
(2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-etanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
(2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-etanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
(2-ciclohexilóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-etanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
(2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-ciclopropanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
(2-ciclohexilóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-ciclopropanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
(2-ciclobutóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(4-ciclopropanossulfonil-2-flúor-fenil)-piperazin-1-il]-metanona.

6. Compostos de Fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de que:

Ar é fenila substituída,

$R^2$ é ($C_1$-$C_6$)-alquila substituída por halogênio, e

$R^5$ é $S(O)_2CH_3$.

7. Compostos de Fórmula (I), de acordo com a reivindicação 6, caracterizados pelo fato de que são:
1-(3-flúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona,
3-flúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila,
[4-(2-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-fenil]-metanona,
[4-(3-flúor-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-

(2,2,2-triflúor-etóxi)-fenil]-metanona,
[4-(2-flúor-4-metanossulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-fenil]-metanona,
3-flúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(3,3,3-triflúor-propóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila,
[4-(3-flúor-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(3,3,3-triflúor-propóxi)-fenil]-metanona,
[4-(2-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(3,3,3-triflúor-propóxi)-fenil]-metanona,
1-(3-flúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(3,3,3-triflúor-propóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona,
2,5-diflúor-4-[4-(5-metanossulfonil-2-trifluorometóxi-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrila,
2,3-diflúor-4-{4-[2-(2-flúor-1-fluorometil -etóxi)-5-metanossulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila,
2-flúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentaflúor-propóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila,
[5-metanossulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentaflúor-propóxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
2,3-diflúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentaflúor-propóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila,
3,5-diflúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentaflúor-propóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila,
2-{4-[2-(2-flúor-1-fluorometil -etóxi)-5-metanossulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-5-trifluorometil -benzonitrila,
rac-2,3-diflúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila,
2-flúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(2,2,3,3-tetraflúor-propóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila,
3-flúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(2,2,3,3-tetraflúor-propóxi)-benzoil]-

piperazin-1-il}-benzonitrila,
[5-metanossulfonil-2-(2,2,3,3-tetraflúor-propóxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil -fenil) -piperazin-1-il]-metanona,
[4-(2-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,3,3-tetraflúor-propóxi)-fenil]-metanona,
2,3-diflúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(2,2,3,3-tetraflúor-propóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila,
3,5-diflúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(2,2,3,3-tetraflúor-propóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila,
[4-(3,4-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-fenil]-metanona,
rac-5-cloro-2-{4-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila,
rac-3,5-diflúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila,
rac-2,5-diflúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila,
rac-2,6-diflúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila,
rac-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila,
rac-3-flúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila,
rac-2-flúor-4-{4-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrila,
rac-5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
rac-[4-(2-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2, 2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-metanona,
rac-[4-(3-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-

(2,2, 2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-metanona,
[4-(2-flúor-4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-((S ou R)-2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-metanona,
[5-metanossulfonil-2-((S ou R)-2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-[4-(4-trifluorozmetil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona e
[5-metanossulfonil-2-((R ou S)-2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona.

8. Compostos de Fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de que:

Ar é fenila substituída,

$R^2$ é $(C_1-C_6)$-alquila, $(C_1-C_6)$-alquila substituída por halogênio, $(CH_2)_n$-$(C_3-C_7)$-cicloalquila, biciclo[2.2,1]heptila, $(CH_2)_n$-O-$(C_1-C_6)$ -alquila ou $(CH_2)_n$-heterocicloalquila, e

$R^5$ é $NO_2$.

9. Compostos de Fórmula (I), de acordo com a reivindicação 8, caracterizados pelo fato de que são:
1-(3-flúor-4-{4-[2-(2-metóxi- etóxi)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona,
(2-isopropóxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
(2-ciclopropilmetóxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
(2-ciclobutilmetóxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
(2-butóxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
[2-(2,2-dimetil -propóxi)-5-nitro-fenil]-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
(2-isobutóxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(2-ciclopentilóxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
(5-nitro-2-propóxi-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
(2-ciclobutóxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
Rac-(2-sec-butóxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
[5-nitro-2-(2,2,3,3-tetraflúor-propóxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
[5-nitro-2-(2,2,2-triflúor-etóxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
[2-(biciclo[2.2,1]hept-2-ilóxi)-5-nitro-fenil]-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
[2-(2-cloro-etóxi)-5-nitro-fenil]-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona e
[5-nitro-2-(2,2,3,3,3-pentaflúor-propóxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazin-1-il]-metanona.

10. Compostos de Fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de que:

Ar é fenila substituída,

$R^2$ é $(C_1\text{-}C_6)$-alquila, $(C_1\text{-}C_6)$-alquila substituída por halogênio ou $(CH_2)_n\text{-}(C_3\text{-}C_7)$-cicloalquila, e

$R^5$ é $S(O)_2NHCH_3$.

11. Compostos de Fórmula (I), de acordo com a reivindicação 10, caracterizados pelo fato de que são:
3-[4-(4-Ciano-3-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-N-metil -4-trifluorometóxi-benzenossulfonamida,
3-[4-(4-ciano-3-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-isobutóxi-N-metil -benzenossulfonamida,

3-[4-(4-ciano-3-flúor-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-ciclopentilóxi-N-metil-benzenossulfonamida,
3-[4-(4-ciano-3-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-ciclobutóxi-N-metil -benzenossulfonamida,
3-[4-(4-ciano-3-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-ciclobutilmetóxi-N-metil
-benzenossulfonamida,
3-[4-(4-ciano-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-isobutóxi-N-metil -benzenossulfonamida,
3-[4-(4-ciano-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-ciclopentilóxi-N-metil -benzenossulfonamida,
3-[4-(4-ciano-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-ciclobutilmetóxi-N-metil -benzenossulfonamida,
3-[4-(4-ciano-2-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-isobutóxi-N-metil -benzenossulfonamida,
3-[4-(4-ciano-2-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-(2,2-dimetil -propóxi)-N-metil -benzenossulfonamida,
3-[4-(4-ciano-2-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-isopropóxi-N-metil -benzenossulfonamida,
3-[4-(4-ciano-2-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-ciclopentilóxi-N-metil -benzenossulfonamida,
3-[4-(4-ciano-2-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-ciclobutóxi-N-metil -benzenossulfonamida,
3-[4-(4-ciano-2-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-ciclopropilmetóxi-N-metil -benzenossulfonamida,
3-[4-(4-ciano-2-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-ciclobutilmetóxi-N-metil -benzenossulfonamida,
3-[4-(4-acetil-2-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-isobutóxi-N-metil -benzenossulfonamida,
3-[4-(4-acetil-2-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-(2,2-dimetil -

propóxi)-N-metil -benzenossulfonamida,
3-[4-(4-acetil-2-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-ciclopentilóxi-N-metil-benzenossulfonamida,
3-[4-(4-acetil-2-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-ciclobutóxi-N-metil -benzenossulfonamida,
3-[4-(4-acetil-2-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-ciclopropilmetóxi-N-metil -benzenossulfonamida,
4-isobutóxi-N-metil -3-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazina -1-carbonil]-benzenossulfonamida,
4-(2,2-dimetil-propóxi)-N-metil -3-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazina -1-carbonil]-benzenossulfonamida,
4-isopropóxi-N-metil -3-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazina -1-carbonil]-benzenossulfonamida,
4-ciclopentilóxi-N-metil -3-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazina -1-carbonil]-benzenossulfonamida,
4-ciclobutóxi-N-metil -3-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazina -1-carbonil]-benzenossulfonamida,
4-ciclopropilmetóxi-N-metil -3-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazina -1-carbonil]-benzenossulfonamida,
4-ciclobutilmetóxi-N-metil -3-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazina -1-carbonil]-benzenossulfonamida,
N-metil -3-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazina -1-carbonil]-4-(3,3,3-triflúor-propóxi)-benzenossulfonamida,
3-[4-(4-ciano-2-flúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-N-metil -4-(2,2,2-triflúor-etóxi)-benzenossulfonamida,
N-metil-4-(2,2,2-triflúor-etóxi)-3-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazina -1-carbonil]-benzenossulfonamida,
rac-N-metil -4-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-3-[4-(4-trifluorometil -fenil)-piperazina -1-carbonil]-benzenossulfonamida,
rac-3-[4-(4-ciano-2,5-diflúor-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil -4-

(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzenossulfonamida, e
rac-3-[4-(4-ciano-2,3-diflúor-fenil)-piperazina -1-carbonil]-N-metil -4-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-benzenossulfonamida.

12. Compostos de Fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de que:

Ar é um grupo heteroarila substituído de 6 membros, contendo um, dois ou três átomos de nitrogênio,

$R^2$ é $(C_1\text{-}C_6)$-alquila ou $(CH_2)_n\text{-}(C_3\text{-}C_7)$-cicloalquila, e

$R^5$ é $SO_2CH_3$.

13. Compostos de Fórmula (I), de acordo com a reivindicação 12, caracterizados pelo fato de que são:
[4-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-ciclopropilmetóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona,
6-[4-(2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-nicotinonitrila,
(2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(5-trifluorometil -piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona,
[4-(3-cloro-5-trifluorometil -piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona,
(2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(6-trifluorometil -piridin-3-il)-piperazin-1-il]-metanona,
[4-(3-flúor-5-trifluorometil -piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-isopropóxi-5-metanossulfonil-fenil)-metanona, e
(2-ciclopentilóxi-5-metanossulfonil-fenil)-[4-(3-flúor-5-trifluorometil -piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona.

14. Compostos de Fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

Ar é um grupo heteroarila substituído de 6 membros, contendo um, dois ou três átomos de nitrogênio,

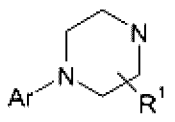
$R^2$ é $(C_1\text{-}C_6)$-alquila substituída por halogênio, e

$R^5$ é $SO_2CH_3$.

15. Compostos de Fórmula (I), de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que são:
rac-[4-(3-cloro-5-trifluorometil -piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-metanona,
rac-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-[4-(5-trifluorometil -piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona,
rac-[4-(5-bromo-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-metanona,
rac-[4-(3-flúor-5-trifluorometil -piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-metanona,
rac-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-[4-(6-trifluorometil -piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona,
[5-metanossulfonil-2-((S ou R)-2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-[4-(5-trifluorometil -piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona,
[5-metanossulfonil-2-((R ou S)-2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-[4-(5-trifluorometil -piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona,
[4-(3-flúor-5-trifluorometil -piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-((S)-2,2,2-triflúor-1-metil -etóxi)-fenil]-metanona e
[4-(3-flúor-5-trifluorometil -piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanossulfonil-2-(2,2,2-triflúor-1,1-dimetil -etóxi)-fenil]-metanona.

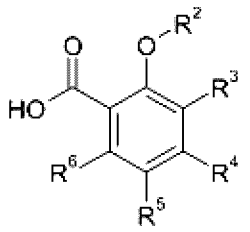
16. Processo para preparar um composto de Fórmula (I), como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende:

(a) reagir um composto de Fórmula (II)




II

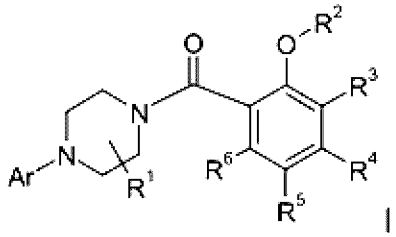
com um composto de Fórmula (III)



III

na presença de um agente de ativação tal como TBTU (2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uroniotetrafluoroborato)

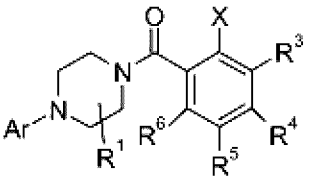
para obter um composto da Fórmula (I)



I

na qual os substituintes são como acima definidos em qualquer uma das revindicações 1 a 15, ou

(b) reagir um composto de Fórmula (V)



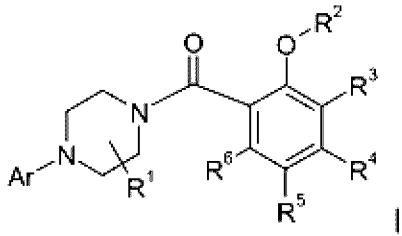
V

com um composto de Fórmula

$R^2OH$

opcionalmente na presença de um catalisador, tal como Cu(I)I e uma base tipo carbonato de potássio, carbonato de césio ou sódio,

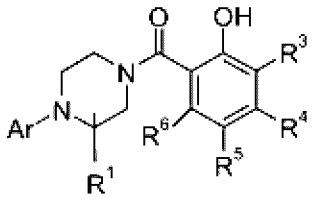
para obter um composto da Fórmula (I)



I

na qual X é halogênio e os outros substituintes são como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 15, ou

(c) reagir um composto de Fórmula (VI)

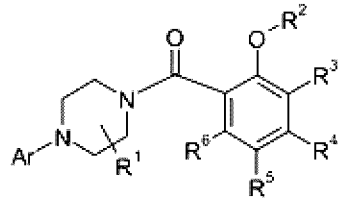


VI

com um composto de Fórmula

$R^2X$

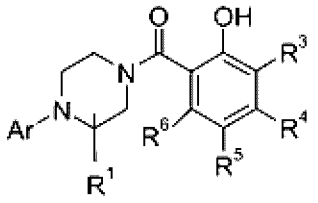
na presença de uma base, e, opcionalmente, na presença de microondas, para obter um composto da Fórmula (I)



I

na qual X é halogênio, mesilato ou triflato, e os outros substituintes são como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 15, ou

(d) reagir um composto de Fórmula (VI)

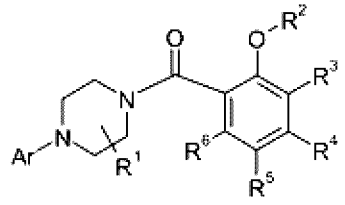


VI

com um composto de Fórmula

$R^2OH$

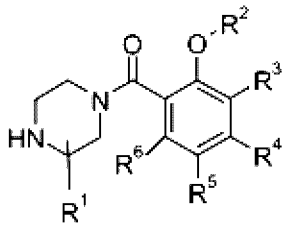
sob as condições de Mitsunobu, na presença de uma fosfina, para obter um composto da Fórmula (I)



I

na qual os substituintes são como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 15, ou

(e) reagir um composto de Fórmula (VIII)

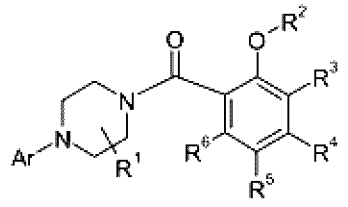


VIII

com um composto de Fórmula

ArX

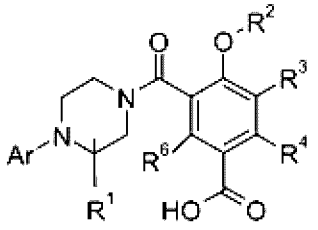
para obter um composto da Fórmula (I)



I

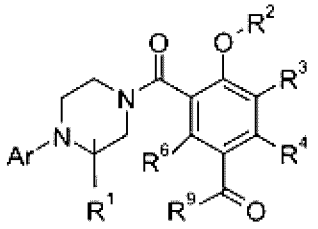
na qual X é halogênio, e os outros substituintes são como definidos em qualquer uma das rivindicações 1 a 15, ou

(f) reagir um composto de Fórmula (Ia)



Ia

com uma correspondente amina ou álcool, na presença de um agente de ativação, para obter um composto da Fórmula (Ib)

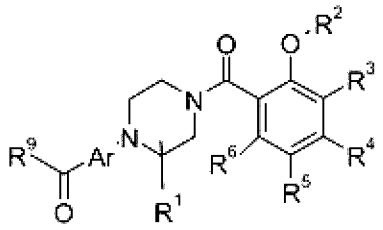


Ib

na qual $R^9$ é $(C_1\text{-}C_6)$-alquila, $(C_3\text{-}C_6)$-cicloalquila, $(C_1\text{-}C_6)$-alcóxi ou $NR^7R^8$;

e os outros substituintes são como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 15, ou

(g) reagir um composto de Fórmula (Ic)

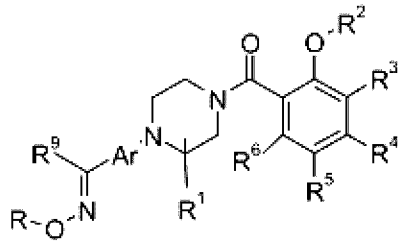


Ic

com um composto de Fórmula

$RONH_2$

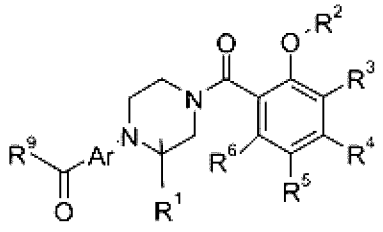
para obter um composto de Fórmula (Id)



Id

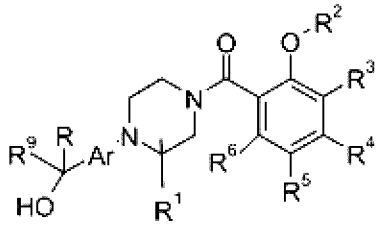
na qual R é H ou alquila, e os outros substituintes são como definidos na reivindicação 1, ou

(h) reagir um composto de Fórmula (Ic)



Ic

com um agente de redução como borohidreto de sódio (quando R é H) ou um agente de alquilação como alquil-lítio (quando R é alquila) para obter um composto da Fórmula (Ie)



Ie

na qual R é H ou alquila, e os outros substituintes são como definidos na reivindicação 1, e, se desejado, converter os compostos obtidos em sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis.

17. Compostos de acordo com a reivindicação 1,

caracterizados pelo fato de serem obteníveis por um processo como definido na reivindicação 16.

18. Medicamento, caracterizado pelo fato de que contém um ou mais compostos, como definidos na reivindicação 1, ou que contém

4-(3-amino-4-nitrofenil)-1-[4-(dimetilamino)-2-metóxi- 5-nitrobenzoil]-2-metil

-piperazina,

1-[4-(dimetilamino)-2-metóxi- 5-nitrobenzoil]-2-metil -4-(4-nitrofenil)-piperazina,

4-[4-(dimetilamino)-2-metóxi- 5-nitrobenzoil]-2-metil -1-(4-nitrofenil)-piperazina,

1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-[4-(dimetilamino)-2-metóxi- 5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[4-(dimetilamino)-2-metóxi- 5-nitrobenzoil]-4-(2,4-dinitrofenil)-2-metil -piperazina,

1-(4-cloro-2-nitrofenil)-4-[4-(dimetilamino)-2-metóxi- 5-nitrobenzoil]-piperazina e

4-[4-(dimetilamino)-2-metóxi- 5-nitrobenzoil]-1-(2,4-dinitrofenil)-2-metil -piperazina, e os excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

19. Medicamento de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que é para o tratamento de doenças à base do inibidor de captação de glicina.

20. Medicamento de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que as doenças são psicoses, dor, disfunção em memória e aprendizado, esquizofrenia, demência e outras doenças nas quais os processos cognitivos são prejudicados, tais como distúrbios do déficit de atenção ou doença de Alzheimer.

21. Uso de um composto, como definido na reivindicação 1, ou de:

1-[5-(aminossulfonil)-2-metoxibenzoil]-4-(3-clorofenil)-piperazina,
1-[5-(aminossulfonil)-2-metoxibenzoil]-4-(4-fluorofenil)-piperazina,
1-[5-(aminossulfonil)-2-metoxibenzoil]-4-[3-(trifluorometil )fenil]-piperazina,
4-(3-amino-4-nitrofenil)-1-[4-(dimetilamino)-2-metóxi- 5-nitrobenzoil]-2-metil -piperazina,
1-[4-(dimetilamino)-2-metóxi- 5-nitrobenzoil]-2-metil -4-(4-nitrofenil)-piperazina,
4-[4-(dimetilamino)-2-metóxi- 5-nitrobenzoil]-2-metil -1-(4-nitrofenil)-piperazina,
1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-[4-(dimetilamino)-2-metóxi- 5-nitrobenzoil]-piperazina,
1-[4-(dimetilamino)-2-metóxi- 5-nitrobenzoil]-4-(2,4-dinitrofenil)-2-metil -piperazina,
1-(4-cloro-2-nitrofenil)-4-[4-(dimetilamino)-2-metóxi-5-nitrobenzoil]-piperazina e
4-[4-(dimetilamino)-2-metóxi-5-nitrobenzoil]-1-(2,4-dinitrofenil)-2-metil-piperazina,

o referido uso sendo caracterizado pelo fato de que é para a fabricação de medicamentos para o tratamento de psicoses, dor, disfunção neurodegenerativa em memória e aprendizado, esquizofrenia, demência e outras doenças nas quais processos cognitivos são prejudicados, tais como distúrbios de déficit de atenção ou doença de Alzheimer.