

(11) Número de Publicação: **PT 1663232 E**

(51) Classificação Internacional:
A61K 31/496 (2006.01) **A61K 31/495** (2006.01)
C07D 295/18 (2006.01) **A61P 25/28** (2006.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

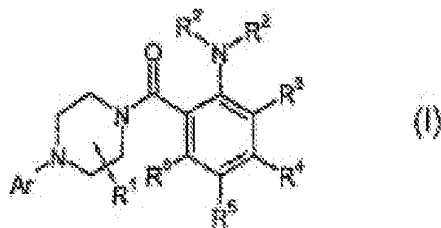
(22) Data de pedido: 2004.08.30	(73) Titular(es): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.	
(30) Prioridade(s): 2003.09.09 EP 03019686	124 GRENZACHERSTRASSE 4002 BASEL	CH
(43) Data de publicação do pedido: 2006.06.07	(72) Inventor(es):	
(45) Data e BPI da concessão: 2007.10.03 141/2007	EMMANUEL PINARD	FR
	HENRI STALDER	CH
	SYNESE JOLIDON	CH
	MATTHIAS HEINRICH NETTEKOVEN	DE
	DANIELA ALBERATI-GIANI	CH
	(74) Mandatário:	
	JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO	
	R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE 1- (2-AMINO-BENZOL) -PIPERAZINA COMO INIBIDORES DE ABSORÇÃO DE GLICINA PARA O TRATAMENTO DE PSICOSES**

(57) Resumo:
DERIVADOS DE 1- (2-AMINO-BENZOL) -PIPERAZINA COMO INIBIDORES DE ABSORÇÃO DE GLICINA PARA O TRATAMENTO DE PSICOSES

RESUMO

DERIVADOS DE 1-(2-AMINO-BENZOL)-PIPERAZINA COMO
INIBIDORES DE ABSORÇÃO DE GLICINA PARA O TRATAMENTO
DE PSICOSES

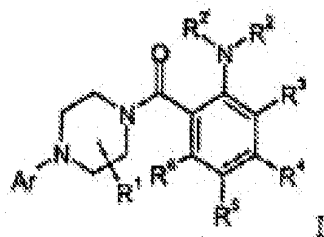


A presente invenção tem por objecto um composto de fórmula geral I, em que os substituintes estão descritos na reivindicação 1, para o tratamento de psicoses, dor, disfunção neurodegenerativa da memória e da aprendizagem, esquizofrenia, demência e outras doenças em que o processo cognitivo está afectado, tal como, distúrbios de défice de atenção ou doença de Alzheimer.

DESCRIÇÃO

DERIVADOS DE 1-(2-AMINO-BENZOL)-PIPERAZINA COMO INIBIDORES DE ABSORÇÃO DE GLICINA PARA O TRATAMENTO DE PSICOSES

A presente invenção tem por objecto compostos de fórmula geral I



em que

Ar representa um grupo arilo insubstituído ou substituído ou heteroarilo com 6 átomos no núcleo, com a excepção de fenilo insubstituído, contendo um, dois ou três átomos de azoto e em que os grupos arilo e heteroarilo estão substituídos por um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em hidroxil, átomos de halogéneo, NO_2 , CN, alquilo-(C₁-C₆), alquilo-(C₁-C₆) substituído por átomos de halogéneo, alcoxi-(C₁-C₆), alcoxi-(C₁-C₆) substituído por átomos de halogéneo, NR^7R^8 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ ou SO_2R^{10} ;

R^1 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo-(C₁-C₆);

R^2 e R^3 representam, independentemente um do outro, átomos de hidrogénio, grupos

(CR₂)_n-hidroxi, em que o símbolo R representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo-(C₁-C₆) ou representarem alquilo-(C₁-C₆), alcenilo-(C₂-C₆), alquilo-(C₁-C₆) substituído por átomos de halogéneo, (CH₂)_n-cicloalquilo-(C₃-C₆), (CH₂)_n-heterocicloalquilo, (CH₂)_n-O-alquilo-(C₁-C₆) ou (CH₂)_n-arilo ou

R³ e R⁴

formam, em conjunto com o átomo de N ao qual estão ligados, um anel de heterocicloalquilo, contendo, eventualmente, para além do átomo de N, um outro heteroátomo, seleccionado no grupo que consiste em N, S ou O, anéis esses que estão insubstituídos ou substituídos por (CH₂)_n-hidroxi, alquilo-(C₁-C₆), alcoxi-(C₁-C₆), (CH₂)_n-O-alquilo-(C₁-C₆) ou formarem, em conjunto com o átomo de N, um grupo heteroarilo com 5 átomos no núcleo, contendo, eventualmente, para além do átomo de N, um, dois ou três outros átomos de azoto e em que o grupo heteroarilo está eventualmente, substituído por alquilo-(C₁-C₆);

R³, R⁴ e R⁶

representam, independentemente uns dos outros, átomos de hidrogénio ou de halogéneo, grupos alquilo-(C₁-C₆) ou alcoxi-(C₁-C₆);

R⁵

representa NO₂, CN, C(O)R⁸, S-alquilo-(C₁-C₆), SO₂R¹⁰ ou representar NR¹¹R¹²;

R⁷ e R⁸

representam, independentemente um do outro, átomos de hidrogénio, grupos (CH₂)_n-cicloalquilo-(C₃-C₆) ou alquilo-(C₁-C₆) ou formarem, em conjunto com o átomo de N ao qual estão ligados, um anel de heterociclo-

cicloalquilo, contendo, eventualmente, para além do átomo de N, um outro heteroátomo, seleccionado no grupo que consiste em N, S ou O;

R^8 representa um grupo hidroxil, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₆), alcoxi-(C₁-C₆) ou NR^7R^8 ;

R^{10} representa um grupo alquilo-(C₁-C₆), (CH₂)_n-cicloalquilo-(C₃-C₆) ou NR^7R^8 ;

R^{11} e R^{12} representam, independentemente um do outro, átomos de hidrogénio, grupos C(O)-alquilo-(C₁-C₆), SO₂-alquilo-(C₁-C₆) ou formarem, em conjunto com o átomo de N, um grupo heteroarilo com 5 átomos no núcleo contendo eventualmente, para além do átomo de N, um, dois ou três átomos de azoto e em que o grupo heteroarilo está eventualmente substituído por átomos de halogénio, grupos alquilo-(C₁-C₆) ou (CH₂)_n-cicloalquilo-(C₃-C₆);
representa 0, 1 ou 2;

e os seus sais de adição de ácido aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, com a condição de que estejam excluídos

1-(4-metoxifenil)-4-[2-(4-metil-1-piperazinil)-5-nitro-benzoil]-piperazina,

1-(4-metoxifenil)-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-4-[2-nitro-4-(trifluorometil)fenil]-piperazina,

1-(4-metoxifenil)-4-[5-nitro-2-(1-pirrolidinil)benzoil]-piperazina,

1-[2-[4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinil-5-nitrobenzoil]]-4-(4-metoxifenil)-piperazina,
 1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-piperidinil)benzoil]-piperazina,
 1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-pirro-lidinil)benzoil]-piperazina,
 1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-piperidinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,
 1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-piperazinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,
 1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,
 1-[5-([metil(fenilmetil)amino)sulfonil]-2-(4-morfolinil)benzoil]-4-(4-nitrofenil)-piperazina e
 1-(4-acetil-2-fluorofenil)-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina.

O composto 1-[5-(amino-sulfonil)-2-(4-morfolinil)benzoil]-4-fenil-piperazina e os compostos de fórmula geral I, em que o símbolo Ar representa fenilo insubstituído, já foram descritos na patente de invenção norte-americana US 4.244.871, que possui actividade que paralisa a tirosina. Os outros compostos mencionados antes, são produtos comercialmente disponíveis, que estão especificamente descritos nas bases de dados químicas, públicas, do serviço do "Chemical Abstract". Além disso, a patente de invenção WO 99/44596 descreve derivados de piperazina com actividades inibidoras do transporte de glicina, contudo, estes compostos diferem dos compostos da presente invenção no grupo benzoilo. A presente invenção tem por objecto compostos de fórmula geral I, composições farmacêuticas que os contêm e a sua utilização no tratamento de distúrbios neurológicos e neuropsiquiátricos. Verificou-se, surpreendentemente, que os compostos de fórmula geral I são bons

inibidores do transportador 1 de glicina (T-1-i e que eles têm uma boa selectividade para os inibidores do transportador 2 de glicina (T-2-Gli).

A esquizofrenia é uma doença neurológica, progressiva e devastadora, caracterizada por sintomas positivos episódicos, tais como, ilusões, alucinações, distúrbios do pensamento e psicoses e sintomas negativos persistentes, tais como, afecto diminuído, distúrbios da atenção e comportamento social e distúrbios cognitivos (Lewis DA e Lieberman JA, Neuron, 28: 325-33, 2000). Durante décadas, a investigação tem-se focado na hipótese da "hiperactividade dopaminérgica" que levou 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). Esta abordagem farmacológica tem um efeito reduzido nos sintomas negativos e cognitivos, que são os melhores redictores dos resultados funcionais (Sharma T., Br. J. Psychiatry, 174 (suppl. 28): 44-51, 1999).

Um modelo complementar da esquizofrenia foi proposto em meados do ano de 1960 com base na acção psicotomimética causada pelo bloqueio do sistema do glutamato por meio de compostos, tais como, a fenciclidina (PCP) e agentes relacionados (cetamina), que são antagonistas não concorrentes do receptor de NMDA. Verificou-se com interesse, em voluntários saudáveis, que a acção psicotomimética induzida por PCP incorpora sintomas positivos e negativos, assim como, disfunção cognitiva, assemelhando-se assim bastante a esquizofrenia em pacientes (Javitt D. C. et al., Biol. Psychiatry, 45: 668-679, 1999). Além disso, ratos transgénicos que expressam níveis reduzidos da subunidade de

NMDARI exibem anomalias comportamentais semelhantes as observadas em modelos de esquizofrenia induzidos farmacologicamente, suportando um modelo em que uma actividade reduzida do receptor de NMDA resulta num comportamento semelhante a esquizofrenia (Mohn AR et al., Cell, 98: 427-236, 1999).

A neurotransmissão de glutamato, em particular, a actividade do receptor de NMDA, desempenha um papel crítico na plasticidade sináptica, na aprendizagem e na memória, tal como, os receptores de NMDA parecem servir como uma ligação graduada para atingir o limite da plasticidade sináptica e a formação da memória (Wiley, NY; Bliss TV e Collingridge GL, Nature, 361: 31-39, 1993). Os ratos transgénicos que sobreexpressam a subunidade NR2B de NMDA exibem uma plasticidade sináptica aumentada e uma capacidade superior de aprendizagem e de memória (Tang JP et al., Natur, 401 - 63-69, 1999).

Assim, se um défice de glutamato está implicado na pato-fisiologia da esquizofrenia, um aumento da transmissão de glutamato, em particular, por via da activação do receptor de NMDA, é provável que vá produzir tanto efeitos anti-psicóticos como efeitos cognitivos melhorados.

O aminoácido glicina é conhecido por ter, pelo menos, duas funções importantes no SNC (sistema nervoso central). Actua como um aminoácido inibidor, ligando-se aos receptores de glicina sensíveis à estriquinina e também influencia uma actividade excitadora, actuando como um co-agonista essencial com o glutamato para a função do receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA). Embora o glutamato seja libertado numa forma dependente da actividade a partir dos terminais sinápticos, a glicina está aparentemente

presente num nível mais constante e parece modular/controlar o receptor quanto à sua resposta ao glutamato.

Uma das vias mais eficazes para controlar as concentrações sinápticas do neurotransmissor consiste em influenciar a sua reabsorção nas sinapses. Os transportadores de neurotransmissores por meio da remoção dos neurotransmissores do espaço extracelular, podem controlar o seu tempo de vida extracelular e desse modo modular a dimensão da transmissão sináptica (Gainetdinov R. R. et al., Trends in Pharm. Sci., 23 (8): 367-373, 2002).

Os transportadores de glicina, que fazem parte da família do sódio e cloro dos transportadores de neurotransmissores, desempenham um papel importante na terminação das acções glicinérgicas pós-sinápticas e na manutenção de uma baixa concentração de glicina extracelular, por meio da reabsorção de glicina nos terminais dos nervos pré-sinápticos e em processos que rodeiam o glial fino.

Já foram clonados dois genes diferentes de transportadores de glicina (T-1-Gli e S-2-Gli) a partir de cérebros de mamíferos, que deram origem a dois transportadores com uma homologia da sequência de aminoácidos -50 %. O T-1-Gli apresenta quatro isoformas que resultam do seccionamento alternativo e da utilização de promotores alternativos (1a, 1b, 1c e 1d). Encontraram-se apenas duas destas isoformas em cérebros de roedores (T-1a-Gli e T-1b-Gli). T-2-Gli também apresenta algum grau de heterogeneidade. Identificaram-se duas isoformas de T-2-Gli (2a e 2b) em cérebros de roedores. Sabe-se que T-1-Gli está localizado no SNC e nos tecidos periféricos, enquanto T-2-Gli é específico do SNC. T-1-Gli tem uma distribuição predominantemente glial e

encontra-se não apenas nas áreas que correspondem aos receptores de glicina sensíveis a estriquinina, mas também fora destas áreas, onde se postulou que estão envolvidos na modulação da função do receptor de NMDA (Lopez-Corcuera B. et al., Mol. Mem. Biol., 18: 13-20, 2001). Assim, uma estratégia para aumentar a actividade do receptor de NMDA consiste em elevar a concentração de glicina no microambiente local dos receptores de NMDA sináptico por meio da inibição do transportador T-1-Gli (Bergereon R. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. EUA, 95: 15730-15734, 1998; Chen L. et al., J. Neurophysiol., 89 (2): 691-703, 2003).

Os inibidores dos transportadores de glicina são apropriados para o tratamento de distúrbios neurológicos e psiquiátricos. A maioria dos estados de doenças implicadas são as psicoses a esquizofrenia (Armer R. E. e Miller D. J., Exp. Opin. Ther. Patents, 11 (4): 563-572, 2001), os distúrbios psicóticos do humor, tais como, distúrbios depressivos, clínicos, severos, distúrbios do humor associados com distúrbios psicóticos, tais como, mania aguda ou depressão, associados com distúrbios bipolares e distúrbios do humor associados com a esquizofrenia (Pralong E. T. et al., Prog. Neurobiol., 67: 173-202, 2002), distúrbios dos autistas (Carlsson M. L., 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 da memória em mamíferos, incluindo nos seres humanos, distúrbios de défice de atenção e dor (Armer R. E. e Miller D. J., Exp. Opin. Ther. Patents, 11 (4): 563-572, 2001).

Assim, o aumento da activação dos receptores de NMDA por via da inibição de T-I-Gli pode conduzir a agentes que tratam psicoses, esquizofrenia, demência e outras doenças

em que estão implicados processos cognitivos, tais como, distúrbios do défice da atenção ou doença de Alzheimer.

Constituem objectos da presente invenção os compostos de fórmula geral I per se, a utilização dos compostos de fórmula geral I e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico para a produção de medicamentos para o tratamento de doenças relacionadas com a activação de receptores de NMDA por via da inibição de T-1-Gli, a sua produção, medicamentos à base de um composto de acordo com a presente invenção e a sua produção, assim como, a utilização dos compostos de fórmula geral I no controlo ou na prevenção de doenças, tais como, psicoses, disfunção da memória e da aprendizagem, esquizofrenia, demência e outras doenças em que estão implicados processos cognitivos, tal como, distúrbios de défice de atenção ou doença de Alzheimer.

As indicações preferidas para a utilização dos compostos da presente invenção são a esquizofrenia, distúrbios cognitivos e doença de Alzheimer.

Além disso, a presente invenção inclui todas as misturas racémicas, todos os seus enantiómeros e/ou isómeros ópticos correspondentes.

Tal como se utiliza aqui, o termo "alquilo" indica um grupo saturado, de cadeia linear ou ramificada, contendo 1 a 6 átomos de carbono, por exemplo, grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, 2-butilo, t-butilo e similares. Os grupos alquilo preferidos são grupos com 1 - 4 átomos de carbono.

O termo "alcenilo" indica um grupo insaturado, de cadeia linear ou ramificada, contendo 2 a 6 átomos de carbono. O grupo alcenilo preferido é o grupo alilo.

O termo "halogéneo" indica cloro, iodo, flúor e bromo.

O termo "arilo" indica um radical de hidrocarboneto aromático, cíclico, monovalente, que consiste em um ou mais anéis fundidos, em que pelo menos um anel tem uma natureza de aromático, por exemplo, fenilo ou naftilo.

A expressão "heteroarilo com 6 átomos no núcleo, contendo um, dois ou três átomos de azoto" indica um radical carbocíclico aromático, monovalente, por exemplo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo ou triazinilo.

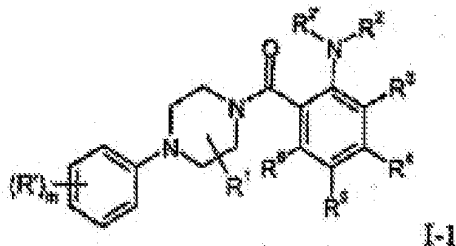
A expressão "grupo heteroarilo com 5 átomos no núcleo contendo, eventualmente, para além do átomo de N, um, dois ou três átomos de azoto adicionais" indica um radical carbocíclico aromático, monovalente, por exemplo, pirrolilo, 2,5-di-hidro-pirrol-1-ilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo

O termo "heterocicloalquilo" indica um radical de hidrocarboneto não aromático, por exemplo, azepanilo, oxetanilo, tetra-hidrofuranilo, tetra-hidropiranilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo ou tiomorfolinilo.

A expressão "sais de adição de ácido aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico" engloba sais com ácidos inorgânicos e orgânicos, tais como, ácido clorídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico,

ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metano-sulfónico, ácido p-tolueno-sulfónico e similares.

Os compostos de fórmula geral I preferidos são os de fórmula geral I-1



em que

- R' representa hidroxí, átomos de halogéneo, NO_2 , CN, alquilo-($\text{C}_1\text{-C}_6$), alquilo-($\text{C}_1\text{-C}_6$) substituído por átomos de halogéneo, alcoxi-($\text{C}_1\text{-C}_6$), alcoxi-($\text{C}_1\text{-C}_6$) substituído por átomos de halogéneo, NR^1R^2 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ ou SO_2R^4 ;
- m representa 1, 2 ou 3;
- R^1 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo-($\text{C}_1\text{-C}_6$);
- R^2 e $R^{2'}$ representam, independentemente um do outro, átomos de hidrogénio, grupos $(\text{CR}_2)_n$ -hidroxí, em que o símbolo R representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo-($\text{C}_1\text{-C}_6$) ou representarem alquilo-($\text{C}_1\text{-C}_6$), alcenilo-($\text{C}_2\text{-C}_6$), alquilo-($\text{C}_1\text{-C}_6$) substituído por átomos de halogéneo, $(\text{CH}_2)_n$ -cicloalquilo-($\text{C}_3\text{-C}_6$), $(\text{CH}_2)_n$ -heterocicloalquilo, $(\text{CH}_2)_n$ -O-alquilo-($\text{C}_1\text{-C}_6$) ou $(\text{CH}_2)_n$ -arilo;
- R^3 , R^4 e R^6 representam, independentemente uns dos

outros, átomos de hidrogénio ou de halogéneo, grupos alquilo-(C₁-C₆) ou alcoxi-(C₁-C₆);

R⁵ representa NO₂, CN, C(O)R⁶, S-alquilo-(C₁-C₆), SO₂R¹⁰ ou NR¹¹R¹²;

R⁷ e R⁸ representam, independentemente um do outro, átomos de hidrogénio, grupos (CH₂)_n-cicloalquilo-(C₃-C₆) ou alquilo-(C₁-C₆) ou formarem, em conjunto com o átomo de N ao qual estão ligados, um anel de heterocicloalquilo, contendo eventualmente, para além do átomo de N, um outro heteroátomo, seleccionado no grupo que consiste em N, S ou O;

R⁹ representa um grupo hidroxil, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₆), alcoxi-(C₁-C₆) ou NR⁷R⁸;

R¹⁰ representa um grupo alquilo-(C₁-C₆), (CH₂)_n-cicloalquilo-(C₃-C₆) ou NR⁷R⁸;

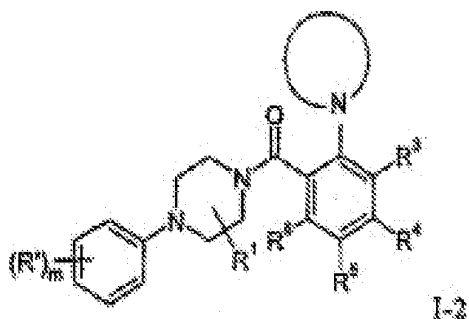
R¹¹ e R¹² representam, independentemente um do outro, átomos de hidrogénio, grupos C(O)-alquilo-(C₁-C₆), SO₂-alquilo-(C₁-C₆) ou formarem, em conjunto com o átomo de N, um grupo heteroarilo com 5 átomos no núcleo contendo eventualmente, para além do átomo de N, um, dois ou três átomos de azoto e em que o grupo heteroarilo está, eventualmente, substituído por átomos de halogéneo, grupos alquilo-(C₁-C₆) ou (CH₂)_n-cicloalquilo-(C₃-C₆);
representa 0, 1 ou 2;

e os seus sais de adição de ácido aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

Os compostos de fórmula geral I-1 que se seguem, são os preferidos:

1-(4-[4-[2-(ciclopropilmetil-amino)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il]-3-fluorofenil)-etanona,
1-(4-[4-(2-ciclo-hexilamino-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil)-etanona,
1-(4-[4-(2-diethylamino-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil)-etanona,
1-(3-fluoro-4-[4-(2-isobutilamino-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil)-etanona,
1-(4-[4-(2-ciclobutilamino-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil)-etanona,
1-(4-[4-(2-ciclobutilamino-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil)-etanona,
1-(4-[4-(2-ciclopentilamino-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil)-etanona ou
1-(4-[4-[2-(alil-metil-amino)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil)-etanona.

Também são preferidos os compostos de fórmula geral I-



em que

representar hidróxi, átomos de halogéneo, NO_2 , CN , alquilo-($\text{C}_1\text{-C}_6$), alquilo-($\text{C}_1\text{-C}_6$) substituído por átomos de halogéneo, alcoxi-($\text{C}_1\text{-C}_6$), alcoxi-($\text{C}_1\text{-C}_6$) substituído por átomos de halogéneo, NR^7R^8 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ ou SO_2R^{10} ;

m representar 1, 2 ou 3;

R^1 representar um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo-($\text{C}_1\text{-C}_6$);



representar um anel de heterocicloalquilo, contendo eventualmente, para além do átomo de N, um outro heteroátomo seleccionado no grupo que consiste em N, S ou O, anéis esses que estão insubstituídos ou substituídos por $(\text{CH}_2)_n$ -hidróxi, alquilo-($\text{C}_1\text{-C}_6$), alcoxi-($\text{C}_1\text{-C}_6$), $(\text{CH}_2)_n$ -O-alquilo-($\text{C}_1\text{-C}_6$) ou formarem, em conjunto com o átomo de N, um grupo heteroarilo com 5 átomos no núcleo, contendo eventualmente, para além do átomo de N, mais um, dois ou três outros átomos de azoto e em que o grupo heteroarilo está, eventualmente, substituído por alquilo-($\text{C}_1\text{-C}_6$);

R^3 , R^4 e R^6 representarem, independentemente uns dos outros, átomos de hidrogénio ou de halogéneo, grupos alquilo-($\text{C}_1\text{-C}_6$) ou alcoxi-($\text{C}_1\text{-C}_6$);

R^5 representar NO_2 , CN , $\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, S-alquilo-($\text{C}_1\text{-C}_6$), SO_2R^{10} ou $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$;

R^7 e R^8 representarem, independentemente um do ou-

tro, átomos de hidrogénio, grupos $(CH_2)_n$ -cicloalquilo- (C_3-C_6) ou alquilo- (C_1-C_6) ou formarem, em conjunto com o átomo de N ao qual estão ligados, um anel de heterocicloalquilo, contendo eventualmente, para além do átomo de N, um outro heteroátomo, seleccionado no grupo que consiste em N, S ou O;

R^6 representar um grupo hidroxil, alquilo- (C_1-C_6) , cicloalquilo- (C_3-C_6) , alcoxi- (C_1-C_6) ou NR^7R^8 ;

R^{10} representar um grupo alquilo- (C_1-C_6) , $(CH_2)_n$ -cicloalquilo- (C_3-C_6) ou NR^7R^8 ;

R^{11} e R^{12} representarem, independentemente um do outro, átomos de hidrogénio, grupos $C(O)$ -alquilo- (C_1-C_6) , SO_2 -alquilo- (C_1-C_6) ou formarem, em conjunto com o átomo de N, um grupo heteroarilo com 5 átomos no núcleo contendo eventualmente, para além do átomo de N, um, dois ou três átomos de azoto e em que o grupo heteroarilo está, eventualmente, substituído por átomos de halogénio, grupos alquilo- (C_1-C_6) ou $(CH_2)_n$ -cicloalquilo- (C_3-C_6) ;

representar 0, 1 ou 2;

e os seus sais de adição de ácido aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

Os compostos de fórmula geral I-2 que se seguem, são preferidos:

1-[4-[4-(2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil]-etanona,

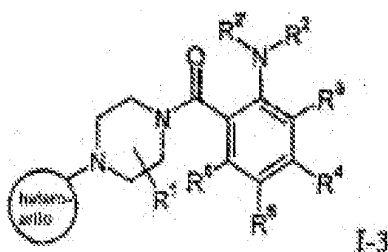
1-(3-fluoro-4-[4-(5-nitro-2-pirrolidin-1-il-benzoil)]-piperazin-1-il)-fenil)-etanona,
 1-(3-fluoro-4-[4-(5-nitro-2-piperidin-1-il-benzoil)]-piperazin-1-il)-fenil)-etanona,
 1-(4-[4-(2-azepan-1-il-5-nitro-benzoil)]-piperazin-1-il)-3-fluoro-fenil)-etanona,
 1-(3-fluoro-4-[4-[2-(2-metil-piperidin-1-il)-5-nitro-benzoil]]-piperazin-1-il)-fenil)-etanona,
 1-(3-fluoro-4-[4-[2-(4-metil-piperidin-1-il)-5-nitro-benzoil]]-piperazin-1-il)-fenil)-etanona,
 1-(3-fluoro-4-[4-[2-(3-metil-piperidin-1-il)-5-nitro-benzoil]]-piperazin-1-il)-fenil)-etanona,
 1-(3-fluoro-4-[4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-5-nitro-benzoil]]-piperazin-1-il)-fenil)-etanona,
 1-(4-[4-[2-(2,5-di-hidro-pirrol-1-il)-5-nitro-benzoil]]-piperazin-1-il)-3-fluoro-fenil)-etanona,
 1-(3-fluoro-4-[4-(5-nitro-2-tiomorfolin-4-il-benzoil)]-piperazin-1-il)-fenil)-etanona,
 1-(3-fluoro-4-[4-[2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-5-nitro-benzoil]]-piperazin-1-il)-fenil)-etanona,
 1-(4-[4-(2-azepan-1-il-5-metano-sulfonil-benzoil)]-piperazin-1-il)-3-fluoro-fenil)-etanona,
 1-(3-fluoro-4-[4-(5-metano-sulfonil-2-pirrolidin-1-il-benzoil)]-piperazin-1-il)-fenil)-etanona,
 N-metil-4-pirrolidin-1-il-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazino-1-carbonil]-benzeno-sulfonamida,
 N-metil-4-morfolin-4-il-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazino-1-carbonil]-benzeno-sulfonamida,
 3-[4-(4-acetil-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-N-metil-4-pirrolidin-1-il-benzeno-sulfonamida,
 1-(3-fluoro-4-[4-[2-(3-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-5-nitro-benzoil]]-piperazin-1-il)-fenil)-etanona,
 2-[4-(2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoil)]-piperazin-1-il)-5-trifluorometilbenzonitrilo,

3-fluoro-4-[4-(5-metano-sulfonil-2-piperidin-1-il-benzo-il)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,
 2-fluoro-4-[4-(5-metano-sulfonil-2-piperidin-1-il-benzo-il)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,
 [4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-(5-metano-sulfonil-2-piperidin-1-il-fenil)-metanona,
 [4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-(5-metano-sulfonil-2-piperidin-1-il-fenil)-metanona,
 3-[4-(4-ciano-fenil)-piperazino-1-carbonil]-N-metil-4-pirrolidin-1-il-benzene-sulfonamida,
 3-[4-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-N-metil-4-pirrolidin-1-il-benzene-sulfonamida,
 3-[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazino-1-carbonil]-N-metil-4-pirrolidin-1-il-benzene-sulfonamida,
 3-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazino-1-carbonil]-N-metil-4-pirrolidin-1-il-benzene-sulfonamida,
 3-[4-(4-acetil-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-N-metil-4-piperidin-1-il-benzene-sulfonamida,
 3-[4-(4-ciano-fenil)-piperazino-1-carbonil]-N-metil-4-piperidin-1-il-benzene-sulfonamida,
 3-[4-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-N-metil-4-piperidin-1-il-benzene-sulfonamida,
 3-[4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-N-metil-4-piperidin-1-il-benzene-sulfonamida,
 N-metil-4-piperidin-1-il-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazino-1-carbonil]-benzene-sulfonamida,
 3-[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazino-1-carbonil]-N-metil-4-piperidin-1-il-benzene-sulfonamida,
 3-[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazino-1-carbonil]-N-metil-4-piperidin-1-il-benzene-sulfonamida,

3-[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazino-1-carbonil]-N-metil-4-morfolin-4-il-benzene-sulfonamida ou

3-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazino-1-carbonil]-N-metil-4-morfolin-4-il-benzene-sulfonamida.

Mais preferidos são os compostos de fórmula geral I-3



em que

heteroarilo representar um grupo heteroarilo com 6 átomos no núcleo, contendo um, dois ou três átomos de azoto, eventualmente, substituído por um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em hidroxil, átomos de halogéneo, NO_2 , CN , alquilo- (C_1-C_6) , alquilo- (C_1-C_6) substituído por átomos de halogéneo, alcoxi- (C_1-C_6) , alcoxi- (C_1-C_6) substituído por átomos de halogéneo, NR^7R^8 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ ou SO_2R^{10} ; representar um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo- (C_1-C_6) ;

R^2 e $\text{R}^{2'}$

representarem, independentemente um do outro, átomos de hidrogénio, grupos (CR_2) , hidroxil, em que o símbolo R representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo- (C_1-C_6) ou representarem alquilo- (C_1-C_6) , alcenilo- (C_2-C_6) , alquilo- (C_1-C_6) substi-

tuído por átomos de halogéneo, $(CH_2)_n$ -cicloalquilo- (C_3-C_6) , $(CH_2)_n$ -heterocicloalquilo, $(CH_2)_n$ -O-alquilo- (C_1-C_6) ou $(CH_2)_n$ -arilo ou

R^3 , R^4 e R^6 representarem, independentemente uns dos outros, átomos de hidrogénio ou de halogéneo, grupos alquilo- (C_1-C_6) ou alcoxi- (C_1-C_6) ;

R^5 representar NO_2 , CN , $C(O)R^8$, S-alquilo- (C_1-C_6) , SO_2R^{10} ou representar $NR^{11}R^{12}$;

R^7 e R^8 representarem, independentemente um do outro, átomos de hidrogénio, grupos $(CH_2)_n$ -cicloalquilo- (C_3-C_6) ou alquilo- (C_1-C_6) ou formarem, em conjunto com o átomo de N ao qual estão ligados, um anel de heterocicloalquilo, contendo eventualmente, para além do átomo de N, um outro heteroátomo, seleccionado no grupo que consiste em N, S ou O;

R^9 representar um grupo hidroxil, alquilo- (C_1-C_6) , cicloalquilo- (C_3-C_6) , alcoxi- (C_1-C_6) ou NR^7R^8 ;

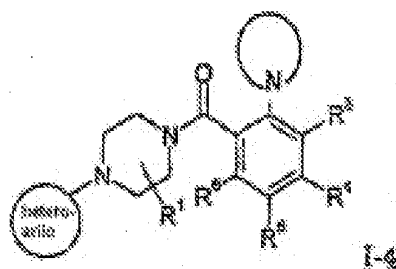
R^{10} representar um grupo alquilo- (C_1-C_6) , $(CH_2)_n$ -cicloalquilo- (C_3-C_6) ou NR^7R^8 ;

R^{11} e R^{12} representarem, independentemente um do outro, átomos de hidrogénio, grupos $C(O)$ -alquilo- (C_1-C_6) , SO_2 -alquilo- (C_1-C_6) ou formarem, em conjunto com o átomo de N, um grupo heteroarilo com 5 átomos no núcleo contendo eventualmente, para além do átomo de N, um, dois ou três átomos de azoto e em que o grupo heteroarilo está, eventualmente, substituído por átomos de halogéneo, grupos alquilo- (C_1-C_6) ou $(CH_2)_n$ -

cicloalquilo-(C₃-C₆);
representar 0, 1 ou 2;

e os seus sais de adição de ácido aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

Ainda mais preferidos são os compostos de fórmula geral I-4



em que

heteroarilo representa um grupo heteroarilo com 6 átomos no núcleo, contendo um, dois ou três átomos de azoto, eventualmente, substituído por um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em hidroxí, átomos de halogéneo, NO₂, CN, alquilo-(C₁-C₆), alquilo-(C₁-C₆) substituído por átomos de halogéneo, alcoxi-(C₁-C₆), alcoxi-(C₁-C₆) substituído por átomos de halogéneo, NR⁷R⁸, C(O)R⁹ ou SO₂R¹⁰;
R¹ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo-(C₁-C₆);



representa um anel de heterocicloalquilo,

contendo eventualmente, para além do átomo de N, um outro heteroátomo seleccionado no grupo que consiste em N, S ou O, anéis esses que estão insubstituídos ou substituídos por $(CH_2)_n$ -hidroxi, alquilo-(C₁-C₆), alcoxi-(C₁-C₆), $(CH_2)_n$ -O-alquilo-(C₁-C₆) ou formarem, em conjunto com o átomo de N, um grupo heteroarilo com 5 átomos no núcleo, contendo eventualmente, para além do átomo de N, mais um, dois ou três outros átomos de azoto e em que o grupo heteroarilo está, eventualmente, substituído por alquilo-(C₁-C₆);

R³, R⁴ e R⁶ representam, independentemente uns dos outros, átomos de hidrogénio ou de halogéneo, grupos alquilo-(C₁-C₆) ou alcoxi-(C₁-C₆);

representa NO₂, CN, C(O)R⁸, S-alquilo-(C₁-C₆), SO₂R¹⁰ ou representar NR¹¹R¹²;

R e R⁸ representam, independentemente um do outro, átomos de hidrogénio, grupos $(CH_2)_n$ -cicloalquilo-(C₃-C₆) ou alquilo-(C₁-C₆) ou formarem, em conjunto com o átomo de N ao qual estão ligados, um anel de heterocicloalquilo, contendo eventualmente, para além do átomo de N, um outro heteroátomo, seleccionado no grupo que consiste em N, S ou O;

R⁹ representa um grupo hidroxi, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₆), alcoxi-(C₁-C₆) ou NR⁷R⁸;

R¹⁰ representa um grupo alquilo-(C₁-C₆), $(CH_2)_n$ -cicloalquilo-(C₃-C₆) ou NR⁷R⁸;

R¹¹ e R¹² representam, independentemente um do ou-

tro, átomos de hidrogénio, grupos C(O)-alquilo-(C₁-C₆), SO₂-alquilo-(C₁-C₆) ou formarem, em conjunto com o átomo de N, um grupo heteroarilo com 5 átomos no núcleo contendo eventualmente, para além do átomo de N, um, dois ou três átomos de azoto e em que o grupo heteroarilo está eventualmente substituído por átomos de halogéneo, grupos alquilo-(C₁-C₆) ou (CH₂)_n-cicloalquilo-(C₃-C₆);

n representa 0, 1 ou 2;

e os seus sais de adição de ácido aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

Os compostos de fórmula geral I-4 que se seguem, são preferidos:

3-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazino-1-carbonil]-N-metil-4-morfolin-4-il-benzeno-sulfonamida,
 (2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona,
 [4-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona,
 6-[4-(2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-nicotinonitrilo,
 [4-(3-cloro-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona,
 (2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona,
 (2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-[4-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona,
 [4-(5-bromo-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona,

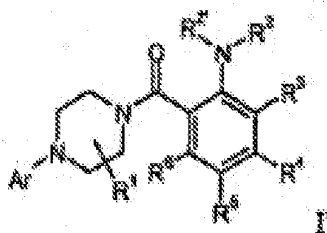
[4-(6-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona,
(5-metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(2-trifluo-rometil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-metanona,
(5-metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(6-trifluo-rometil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-metanona,
(5-metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(5-trifluo-rometil-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona,
6-[4-(5-metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-benzoil)-piperazin-1-il]-nicotinonitrilo,
(5-metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(5-trifluo-rometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona,
[4-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(5-metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-metanona,
[4-(5-cloro-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(5-metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-metanona,
(5-metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(6-trifluo-rometil-piridin-3-il)-piperazin-1-il]-metanona,
[4-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(5-metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-metanona,
(5-metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(6-metil-piridin-3-il)-piperazin-1-il]-metanona,
(5-metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(5-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona,
(5-metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona,

(5-metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(6-tri-fluo-rometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona,
 (5-metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(2-tri-fluo-rometil-pirimidin-6-il)-piperazin-1-il]-metanona,
 (5-metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(6-tri-fluorometil-piridazin-3-il)-piperazin-1-il]-metanona,
 [4-(4-dimetilamino-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazin-1-il]- (5-metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-metanona

ou

(5-metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-(5'-trifluoro-metil-2,3,5,6-tetra-hidro-[1,2']bipirazinil-4-il)-meta-nona.

Um enquadramento da presente invenção são os compostos de fórmula geral



em que

Ar representa um grupo arilo insubstituído ou substituído ou heteroarilo com 6 átomos no núcleo, com a excepção de fenilo insubstituído, contendo um, dois ou três átomos de azoto e em que os grupos arilo e heteroarilo estão substituídos por um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em hidroxí, átomos de halogéneo, NO_2 , CN, alquilo-($\text{C}_1\text{-C}_6$), alquilo-($\text{C}_1\text{-C}_6$) substituído por átomos de halogéneo, alcoxi-($\text{C}_1\text{-C}_6$), alcoxi-($\text{C}_1\text{-C}_6$) substituído por átomos de halogénio, NR^7R^8 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ ou SO_2R^{10} ;

R¹

representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo-(C₁-C₆);

R² e R^{2'}

representam, independentemente um do outro, átomos de hidrogénio, hidroxil, alquilo-(C₁-C₆), alcenilo-(C₃-C₆), alquilo-(C₁-C₆) substituído por átomos de halogénio, cicloalquilo-(C₃-C₆), heterocicloalquilo, (alquil-C₁-C₆)-cicloalquilo-(C₃-C₆), (alquil-C₁-C₆)-heterocicloalquilo, (alquil-C₁-C₆)-C(O)-R⁹, (alquil-C₁-C₆)-CN, (alquil-C₃-C₆)-O-R¹³, (alquil-C₃-C₆)-NR⁸R⁸, arilo ou heteroarilo com 6 átomos no núcleo, contendo um, dois ou três átomos de azoto, (alquil-C₁-C₆)-arilo ou (alquil-C₁-C₆)-heteroarilo com 5 ou 6 átomos no núcleo, contendo um, dois ou três heteroátomos, seleccionados no grupo que consiste em átomos de oxigénio, enxofre ou azoto, em que os grupos arilo, heterocicloalquilo e heteroarilo estão insubstituídos ou substituídos por um ou mais substituintes, seleccionados no grupo que consiste em hidroxil, átomos de halogénio, alquilo-(C₁-C₆) ou alcoxi-(C₁-C₆); ou os símbolos R² e R^{2'} formam, em conjunto com o átomo de N ao qual estão ligados, um anel de heterocicloalquilo, contendo, eventualmente, para além do átomo de N, um outro heteroátomo, seleccionado no grupo que consiste em N, S ou O, anéis esses que estão insubstituídos ou substituídos por hidroxil, alquilo-(C₁-C₆), alcoxi-(C₁-C₆), (alquil-C₁-C₆)-O-R¹³ ou formam, em conjunto com o átomo de N, um grupo heteroarilo com 5 átomos no núcleo, contendo, eventualmente, para além do átomo de N, mais um, dois ou três outros átomos de azoto e em que o grupo heteroarilo

está, eventualmente, substituído por átomos de halogéneo, grupos alquilo-(C₁-C₆), alquilo-(C₁-C₆) substituído por átomos de halogéneo ou cicloalquilo-(C₃-C₆);

R³, R⁴ e R⁶ representam, independentemente uns dos outros, átomos de hidrogénio, grupos hidroxí, átomos de halogéneo, CN, grupos alquilo-(C₁-C₆), alcoxi-(C₁-C₆) ou NR⁷R⁸;

R⁵ representa NO₂, CN, C(O)R⁹, S-alquilo-(C₁-C₆), SO₂R¹⁰ ou NR¹¹R¹²;

R⁷ e R⁸ representam, independentemente um do outro, átomos de hidrogénio, grupos (alquil-C₁-C₆)-cicloalquilo-(C₃-C₆), alquilo-(C₁-C₆) ou cicloalquilo-(C₃-C₆) ou formam, em conjunto com o átomo de N ao qual estão ligados, um anel de heterocicloalquilo, contendo, eventualmente, para além do átomo de N, um outro heteroátomo, seleccionado no grupo que consiste em N, S ou O;

R⁹ representa um grupo hidroxí, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₆), alcoxi-(C₁-C₆) ou NR⁷R⁸;

R¹⁰ representa um grupo alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₆), (alquil-C₁-C₆)-ciclo-alquilo-(C₃-C₆) ou NR⁷R⁸;

R¹¹ e R¹² representam, independentemente um do outro, átomos de hidrogénio, grupos C(O)-alquilo-(C₁-C₆), SO₂-alquilo-(C₁-C₆) ou formam, em conjunto com o átomo de N, um grupo heteroarilo com 5 átomos no núcleo contendo, eventualmente, para além do átomo de N, um, dois ou três átomos de azoto e em que o grupo heteroarilo está, eventualmente, substituído por átomos de halogéneo, grupos alquilo-(C₁-C₆), alquilo-(C₁-C₆) substituído por átomos de halogéneo ou

R¹³

cicloalquilo-(C₃-C₆) ;

representa um átomo de hidrogénio, um grupo
alquilo-(C₁-C₆) ou cicloalquilo-(C₃-C₆) ;

e os seus sais de adição de ácido aceitáveis sob o ponto de
vista farmacêutico, com a condição de que estejam excluídos

1-[2-[2-dietilamino]etil]amino]5-nitrobenzoil]-4-(me-
toxifenil)-piperazina,

1-(4-metoxifenil)-4-[2-(4-metil-1-piperazinil)-5-ni-
tro-benzoil]-piperazina,

1-(4-metoxifenil)-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-
piperazina,

1-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-4-[2-nitro-4-(tri-
fluorometil)fenil]-piperazina,

1-(4-metoxifenil)-4-[5-nitro-2-(1-pirrolidinil)ben-
zoil]-piperazina,

1-[2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]-5-nitrobenzo-
il]-4-(4-metoxifenil)-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-
pipe-ridinil)benzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-
pirro-lidinil)benzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-
pipe-ridinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

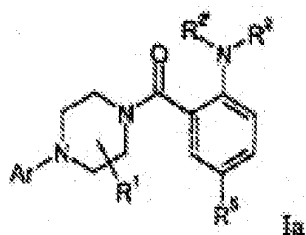
1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-
pipe-razinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-morfolinil)-
5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[5-[metil(fenilmetil)amino]sulfonil]-2-(4-morfoli-
nil)benzoil]-4-(4-nitrofenil)-piperazina e

1-(4-acetil-2-fluorofenil)-4-[2-(4-morfolinil)-5-
nitro-benzoil]-piperazina.

Um enquadramento da presente invenção são os compostos de fórmula geral Ia



em que

o símbolo Ar representa um grupo fênilo insubstituído ou substituído ou heteroarilo com 6 átomos no núcleo, com a excepção de fênilo insubstituído, contendo um, dois ou três átomos de azoto e em que os grupos fênilo e heteroarilo estão, eventualmente, substituídos por um ou dois substituintes seleccionados no grupo que consiste em átomos de halogéneo, NO_2 , CN , alquilo-($\text{C}_1\text{-C}_6$), alquilo-($\text{C}_1\text{-C}_6$) substituído por átomos de halogéneo, alcoxi-($\text{C}_1\text{-C}_6$), alcoxi-($\text{C}_1\text{-C}_6$) substituído por átomos de halogénio, NR^7R^8 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ ou SO_2R^{10} ;

o símbolo R^1 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo-($\text{C}_1\text{-C}_6$);

os símbolos R^2 e R^3 representam, independentemente um do outro, átomos de hidrogénio, hidroxil, alquilo-($\text{C}_1\text{-C}_6$), alcenilo-($\text{C}_3\text{-C}_6$), cicloalquilo-($\text{C}_3\text{-C}_6$), heterocicloalquilo, (alquil- $\text{C}_1\text{-C}_6$)-cicloalquilo-($\text{C}_3\text{-C}_6$), (alquil- $\text{C}_1\text{-C}_6$)-arilo, (alquil- $\text{C}_2\text{-C}_6$)- O-R^{13} ou os símbolos R^2 e $\text{R}^{2'}$ formam, em conjunto com o átomo de N ao qual estão ligados, um anel de heterocicloalquilo, contendo, eventualmente,

para além do átomo de N, um outro heteroátomo, seleccionado no grupo que consiste em N, S ou O, anéis esses que estão insubstituídos ou substituídos por hidroxil, alquilo-(C₁-C₆), alcoxi-(C₁-C₆), (alquil-C₁-C₆)-O-R¹³ ou formam, em conjunto com o átomo de N, um grupo heteroarilo com 5 átomos no núcleo, contendo, eventualmente, para além do átomo de N, mais um ou dois átomos de azoto;

O símbolo R^5 representa NO₂, CN, C(O)R⁸, S-alquilo-(C₁-C₆), SO₂R¹⁰ ou NR¹¹R¹²;

os símbolos R^7 e R^8 representam, independentemente um do outro, átomos de hidrogénio, grupos (alquil-C₁-C₆)-cicloalquilo-(C₃-C₆), alquilo-(C₁-C₆) ou formam, em conjunto com o átomo de N ao qual estão ligados, um anel de heterocicloalquilo, contendo, eventualmente, para além do átomo de N, um outro heteroátomo, seleccionado no grupo que consiste em oxigénio;

O símbolo R^9 representa um grupo alquilo-(C₁-C₆), alcoxi-(C₁-C₆) ou NR¹¹R¹²;

O símbolo R^{10} representa um grupo alquilo-(C₁-C₆), (alquil-C₁-C₆)-cicloalquilo-(C₃-C₆) ou NR¹¹R¹²;

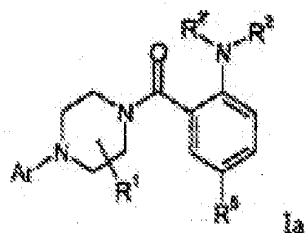
os símbolos R^{11} e R^{12} representam, independentemente um do outro, grupos SO₂-alquilo-(C₁-C₆) ou formam, em conjunto com o átomo de N, um grupo heteroarilo com 5 átomos no núcleo contendo, eventualmente, para além do átomo de N, um, dois ou três átomos de azoto;

o símbolo representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo-(C₁-C₆);

e os seus sais de adição de ácido aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, com a condição de que estejam excluídos

1-[2-[[2-dietilamino]etil]amino]5-nitrobenzoil]-4-(meto-xifenil)-piperazina,
1-(4-metoxifenil)-4-[2-(4-metil-1-piperazinil)-5-nitro-benzoil]-piperazina,
1-(4-metoxifenil)-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,
1-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-4-[2-nitro-4-(tri-fluorometil)fenil]-piperazina,
1-(4-metoxifenil)-4-[5-nitro-2-(1-pirrolidinil)benzoil]-piperazina,
1-[2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]-5-nitrobenzoil]-4-(4-metoxifenil)-piperazina,
1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-piperidinil)benzoil]-piperazina,
1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-pirrolidinil)benzoil]-piperazina,
1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-piperidinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,
1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-piperazinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,
1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,
1-[5-[[metil(fenilmetil)amino]sulfonil]-2-(4-morfolinil)benzoil]-4-(4-nitrofenil)-piperazina e
1-(4-acetil-2-fluorofenil)-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitro-benzoil]-piperazina.

Outro enquadramento da presente invenção são os compostos de fórmula geral Ia



em que

o símbolo Ar representa fenilo, piridilo ou pirimidinilo insubstituído ou substituído, com a excepção de fenilo insubstituído, eventualmente, substituído por um ou dois substituintes seleccionados no grupo que consiste em átomos de halogéneo, grupos NO_2 , CN , metilo, CF_3 , metoxi, OCF_3 , NH_2 , $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, SO_2NH_2 ou SO_2CH_3 ;

o símbolo R^1 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo;

os símbolos R e R'' representam, independentemente um do outro, átomos de hidrogénio, hidroxilo, alquilo- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, tetra-hidropirano, $-\text{CH}_2$ -ciclopropilo, $(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, benzilo ou os símbolos R^2 e R'' formam em conjunto com o átomo de N ao qual estão ligados, um anel de heterocicloalquilo, seleccionado no grupo que consiste em morfolinilo, tiomorfolinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo ou azepanilo, anéis

esses que estão insubstituídos ou substituídos por hidroxí, metilo, metoxi, etoxi, CH₂OH ou formam em conjunto com o átomo de N um anel de heteroarilo, com 5 átomos no núcleo, seleccionado no grupo que consiste em imidazolilo, triazolilo ou di-hidro-pirrolilo;

O símbolo representa NO₂, CN, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -
R⁸ C(O)N(CH₃)₂, -C(O)CH₃, -SCH₃, -SO₂-alquilo-(C₁-
C₆), -SO₂-NH-alquilo-(C₁-C₆), -SO₂-N-[alquilo-
(C₁-C₆)]₂, -SO₂NEt₂, -NHCH₃SO₂CH₃, -SO₂-NHCH₂-
cicloalquilo, -SO₂-CH₂-cicloalquilo, -SO₂-
pirrolidin-1-ilo, -SO₂-morfolidin-1-ilo,
imidazolilo ou tetrazolilo;

e os seus sais de adição de ácido aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, com a condição de que estejam excluídos

1-(4-metoxifenil)-4-[2-(4-metil-1-piperazinil)-5-ni-
tro-benzoil]-piperazina,
1-[2-[[2-dietilamino]etil]amino]5-nitrobenzoil]-4-
(metoxifenil)-piperazina,
1-(4-metoxifenil)-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-
piperazina,
1-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-4-[2-nitro-4-(tri-
fluorometil)fenil]-piperazina,
1-[2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]-5-nitrobenzo-
il]-4-(4-metoxifenil)-piperazina e
1-(4-acetil-2-fluorofenil)-4-[2-(4-morfolinil)-5-ni-
tro-benzoil]-piperazina.

Ainda noutro enquadramento, estão representados os compostos em que os símbolos R² e R^{2'} formam, em conjunto

com o átomo de N ao qual estão ligados, um anel de morfolina, por exemplo os seguintes compostos:

1-(4-[4-(2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil)-etanona,
N-metil-4-morfolin-4-il-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazino-1-carbonil]-benzeno-sulfonamida ou
2-[4-(2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-5-trifluorometilbenzonitrilo.

Ainda noutro enquadramento, estão representados os compostos em que os símbolos R^2 e $R^{2'}$ formam, em conjunto com o átomo de N ao qual estão ligados, um anel de pirrolidin- ou 2,5-di-hidropirrolo, que estão, eventualmente, substituídos por metilo ou CH_2OH , por exemplo, os seguintes compostos:

1-(3-fluoro-4-[4-(5-nitro-2-pirrolidin-1-il-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil)-etanona,
1-(3-fluoro-4-[4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il]-fenil)-etanona,
1-(4-[4-[2-(2,5-di-hidro-pirrol-1-il)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil)-etanona,
1-(3-fluoro-4-[4-(5-metano-sulfonil-2-pirrolidin-1-il-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil)-etanona,
N-metil-4-pirrolidin-1-il-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazino-1-carbonil]-benzeno-sulfonamida,
3-[4-(4-acetil-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-N-metil-4-pirrolidin-1-il-benzeno-sulfonamida ou
1-(3-fluoro-4-[4-[2-(3-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il]-fenil)-etanona.

Ainda noutro enquadramento, estão representados os compostos em que os símbolos R^2 e $R^{2'}$ formam, em conjunto

com o átomo de N ao qual estão ligados, um anel de piperidina, que está, eventualmente, substituído por metilo ou hidroxil, por exemplo, os seguintes compostos:

1-(3-fluoro-4-{4-(5-nitro-2-piperidin-1-il-benzoil)-piperazin-1-il}-fenil)-etanona,
1-(3-fluoro-4-{4-[2-(2-metil-piperidin-1-il)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona,
1-(3-fluoro-4-{4-[2-(4-metil-piperidin-1-il)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona,
1-(3-fluoro-4-{4-[2-(3-metil-piperidin-1-il)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona ou
1-(3-fluoro-4-{4-[2-(3-hidroxil-piperidin-1-il)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona.

Ainda noutro enquadramento, estão representados os compostos em que os símbolos R^2 e $R^{2'}$ formam, em conjunto com o átomo de N ao qual estão ligados, um anel de azepano, por exemplo, os seguintes compostos:

1-{4-[4-(2-azepan-1-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona ou
1-{4-[4-(2-azepan-1-il-5-metano-sulfoil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona.

Os compostos da presente invenção são ainda aqueles em que os símbolos R^2 e $R^{2'}$ formam, em conjunto com o átomo de N ao qual estão ligados, um anel de tiomorfolina, por exemplo, o seguinte composto:

1-(3-fluoro-4-{4-(5-nitro-2-tiomorfolin-4-il-benzoil)-piperazin-1-il}-fenil)-etanona.

Um outro enquadramento da presente invenção, é constituído pelos compostos em que o símbolo R^2 ou $R^{2'}$

representa CH_2 -cicloalquilo ou cicloalquilo, por exemplo, os seguintes compostos:

1-(4-[4-[2-(ciclopropilmetil-amino)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il]-3-fluorofenil)-etanona,
1-[4-[4-(2-ciclo-hexilamino-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil]-etanona,
1-[4-[4-(2-ciclobutilamino-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil]-etanona ou
1-[4-[4-(2-ciclopentilamino-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil]-etanona.

Um enquadramento da presente invenção, são ainda os compostos em que um dos símbolos R^2 ou $\text{R}^{2'}$ representa alquilo-($\text{C}_1\text{-C}_6$) e o outro representa um átomo de hidrogénio ou ambos os símbolos R^2 ou $\text{R}^{2'}$ representam alquilo-($\text{C}_1\text{-C}_6$), por exemplo, os seguintes compostos:

1-[3-fluoro-4-[4-(2-issopropilamino-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil]-etanona,
1-[3-fluoro-4-[4-(2-issobutilamino-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil]-etanona,
1-[3-fluoro-4-[4-(2-terc-butilamino-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil]-etanona ou
1-[4-[4-(2-diethylamino-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil]-etanona.

Os compostos da presente invenção são ainda aqueles em que um dos símbolos R^2 ou $\text{R}^{2'}$ representa alcenilo-($\text{C}_2\text{-C}_6$) e o outro representa alquilo-($\text{C}_1\text{-C}_6$), por exemplo, o seguinte composto:

1-(4-[4-[2-(alil-metil-amino)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil)-etanona.

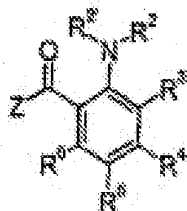
Os compostos da presente invenção, de fórmula geral I e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, podem ser preparados por processos conhecidos na técnica, por exemplo, pelos processos descritos a seguir, processos esses que compreendem:

a) a reacção de um composto de fórmula geral



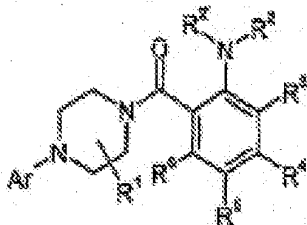
II

com um composto de fórmula geral



III

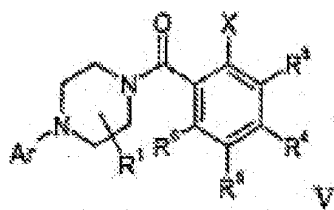
para se obter um composto de fórmula geral



I

em que o símbolo Z representa OH ou um átomo de halogéneo e os outros substituintes têm os significados definidos antes ou

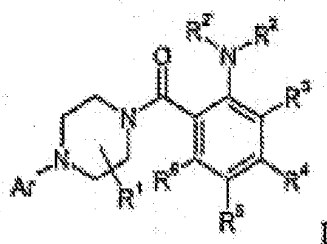
b) a reacção de um composto de fórmula geral



com um composto de fórmula geral

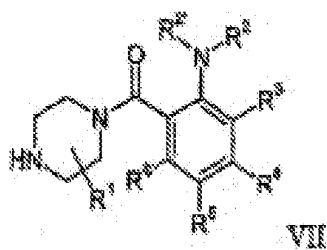


para se obter um composto de fórmula geral



em que o símbolo X representa um átomo de halogéneo e os outros substituintes têm os significados definidos antes,

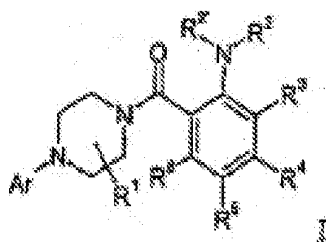
c) a reacção de um composto de fórmula geral



com um composto de fórmula geral

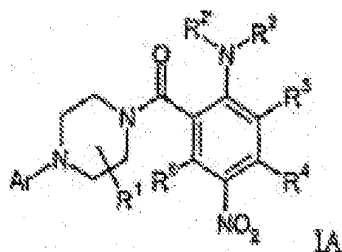


para se obter um composto de fórmula geral



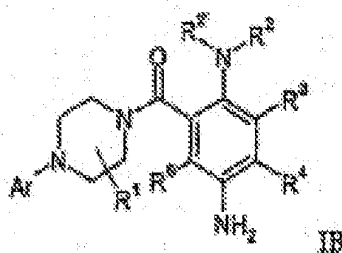
em que o símbolo X representa um átomo de halogéneo e os outros substituintes têm os significados definidos antes,

d) a reacção de um composto de fórmula geral



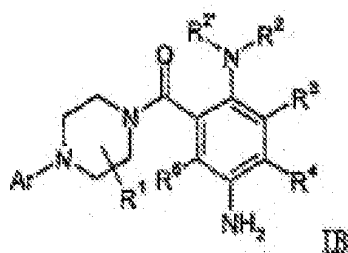
com um átomo de hidrogénio em Pd/C

para se obter um composto de fórmula geral



em que os substituintes têm os significados definidos antes,

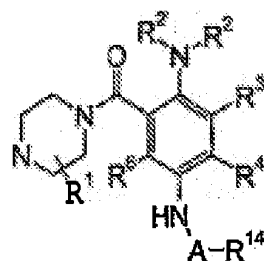
e) a reacção de um composto de fórmula geral



com um composto de fórmula geral

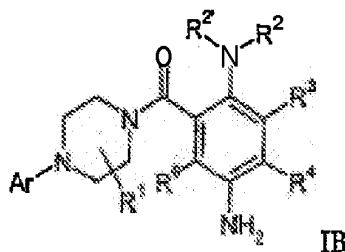


para se obter um composto de fórmula geral

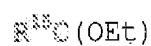


em que o símbolo X representa um átomo de halogéneo, o símbolo A representa $-C(O)-$ ou $-SO_2-$, o símbolo R^{14} representa um grupo alquilo- (C_1-C_6) e os outros substituintes têm os significados definidos antes,

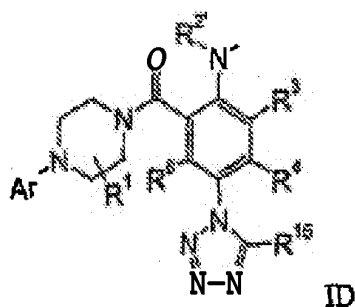
f) a reacção de um composto de fórmula geral



com um composto de fórmula geral

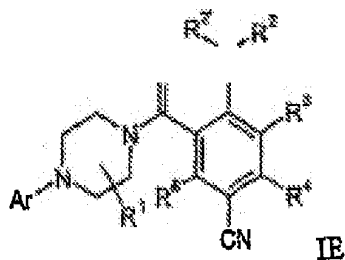


para se obter um composto de fórmula geral



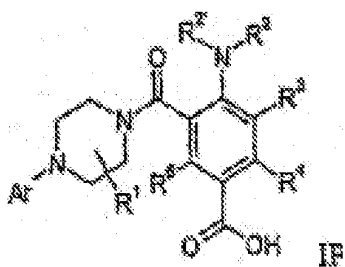
em que o símbolo R^{15} representa um átomo de hidrogénio ou halogéneo, um grupo alquilo-(C_1-C_6), alquilo-(C_1-C_6) substituído por um átomo de halogéneo ou cicloalquilo-(C_3-C_6) e os outros substituintes têm os significados definidos antes,

g) a reacção de um composto de fórmula geral



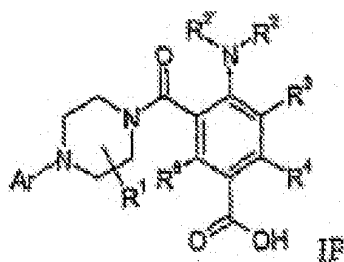
com uma base

para se obter o composto de fórmula geral

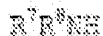


em que os substituintes têm os significados definidos antes,

h) a reacção de um composto de fórmula geral

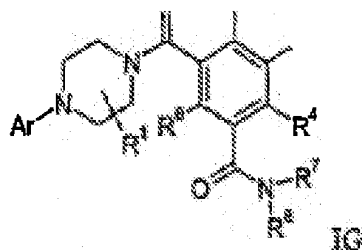


com um composto de fórmula geral



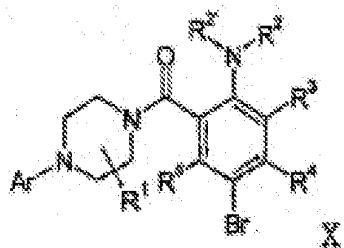
para se obter um composto de fórmula geral

T

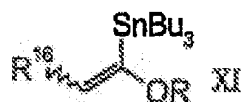


em que os substituintes têm os significados definidos antes,

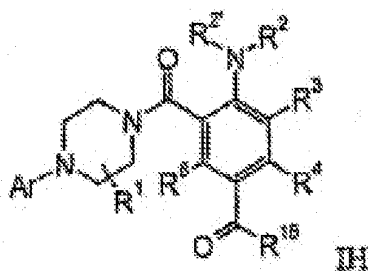
i) a reacção de um composto de fórmula geral



com um composto de fórmula geral

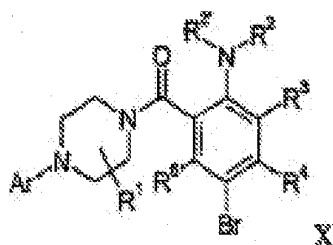


para se obter um composto de fórmula geral

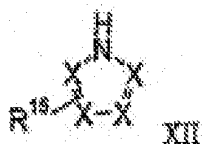


em que o símbolo R representa um grupo alquilo-(C₁-C₆), o símbolo R¹⁵ representa um grupo alquilo-(C₁-C₆) ou cicloalquilo-(C₃-C₆) e os outros substituintes têm os significados definidos antes,

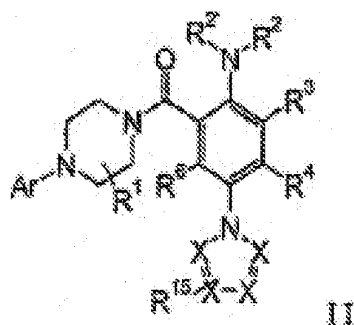
j) a reacção de um composto de fórmula geral



com um composto de fórmula geral



para se obter um composto de fórmula geral



em que o símbolo X representa CH ou N e o anel de heteroarilo se selecciona no grupo que consiste em imidazole, pirazole ou triazole, o símbolo R¹⁵

representa um átomo de hidrogénio ou halogéneo, um grupo alquilo-(C₁-C₆), alquilo-(C₁-C₆) substituído por um átomo de halogéneo ou cicloalquilo-(C₃-C₆) e os outros substituintes têm os significados definidos antes,

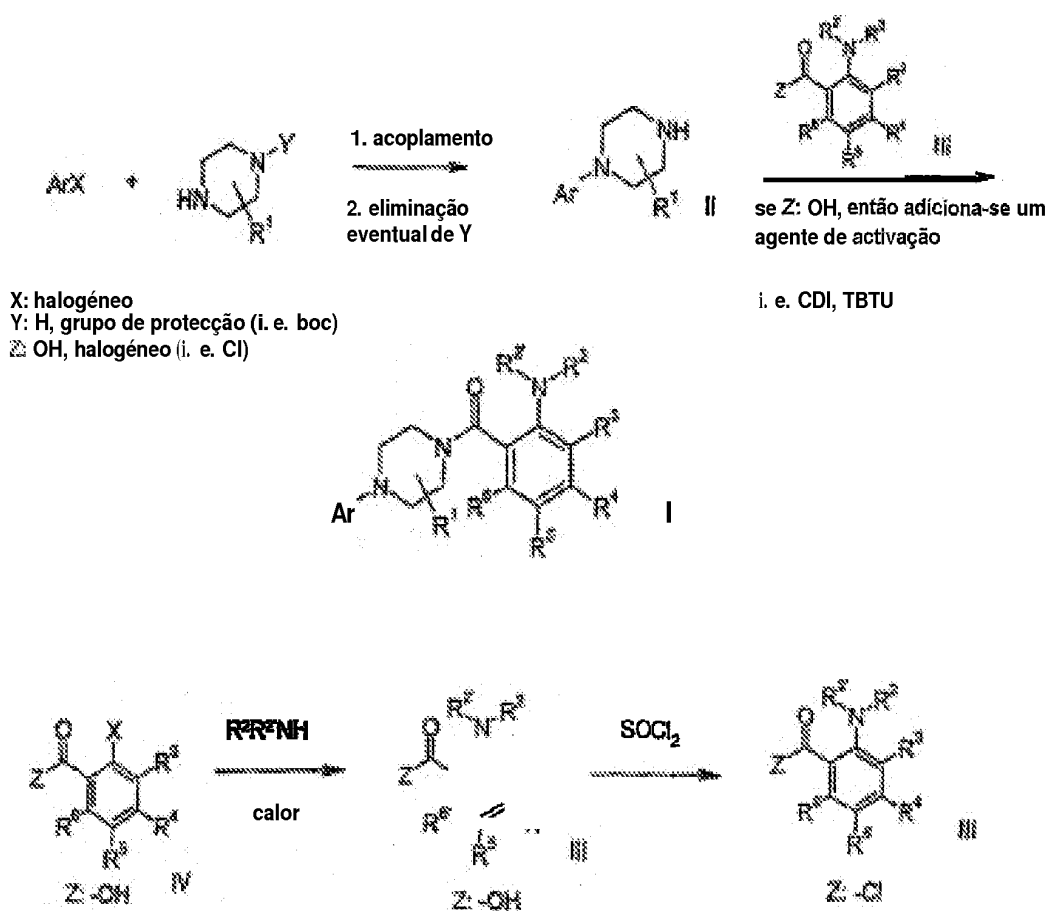
e

se desejado, a conversação dos compostos obtidos nos seus sais de adição de ácido aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

Os compostos de fórmula geral I podem ser preparados de acordo com as variantes da alínea a) à alínea j) do processo e com os esquemas 1 a 6 que se seguem.

O material inicial está disponível comercialmente ou pode ser preparado de acordo com processos conhecidos.

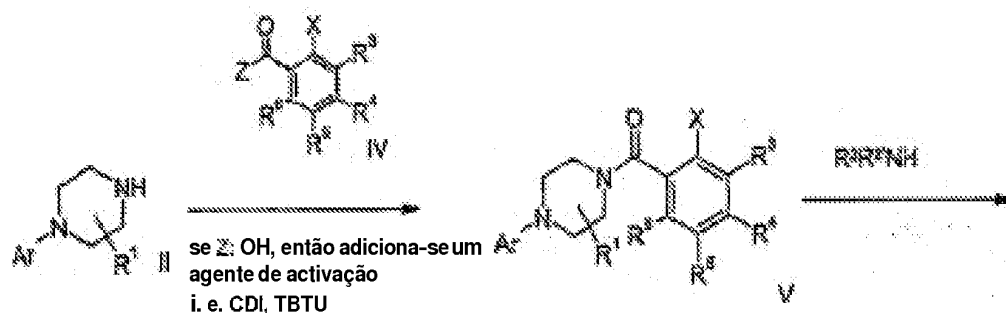
Esquema 1



Os compostos de fórmula geral I podem ser preparados fazendo reagir uma piperazina de fórmula geral II, com um composto de fórmula geral III (Z: Cl) ou um composto de fórmula geral III (Z: OH), na presença de um agente de activação, tal como CDI (N,N-carbonildi-imidazole) ou TBTU (fluoroborato de 2-(1H-benzotriazole-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurónio).

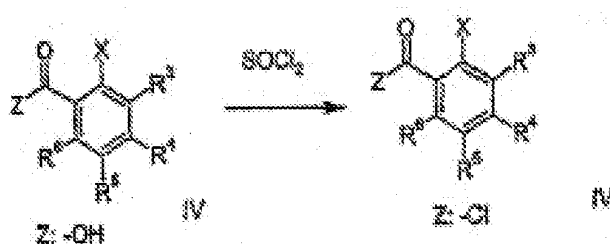
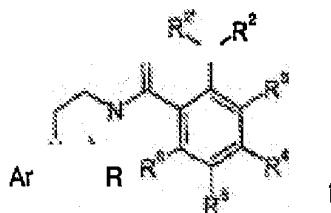
Um composto de fórmula geral III (Z: Cl) pode ser preparado a partir de um composto de fórmula geral III (Z: OH), na presença de um agente de activação, tal como, cloreto de tionilo. Por sua vez, o ácido de fórmula geral III (Z: OH) pode ser preparado por aquecimento de uma mistura de um ácido de fórmula geral IV e de um derivado de amino de fórmula geral $R^2R^{2'}NH$. A piperazina de fórmula geral II pode ser preparada por aquecimento de uma piperazina correspondente com ArX ou fazendo reagir uma piperazina protegida em N com ArX, na presença de um catalisador de paládio, seguido da clivagem do grupo de protecção. O grupo de protecção é, normalmente, terc-butoxicarbonilo (Boc).

Esquema 2



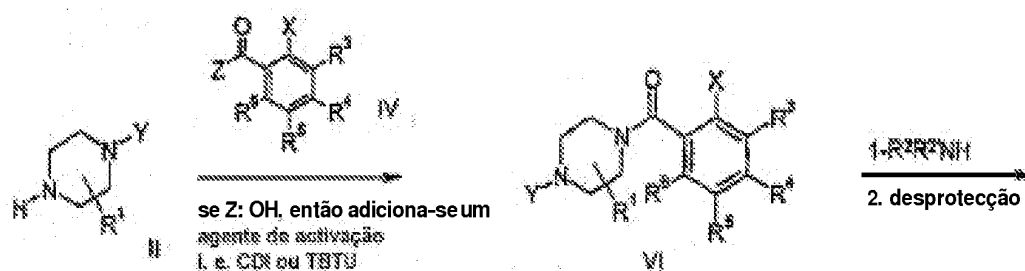
X: halogéneo

Z: OH, halogéneo (i. e. Cl)



Alternativamente, os compostos de fórmula geral I podem ser preparados por reacção de um derivado de fórmula geral V com uma amina de fórmula geral R^2R^2NH correspondente. Os compostos de fórmula geral V podem ser preparados fazendo reagir derivados de fórmula geral II com compostos de fórmula geral IV (Z: Cl) ou com compostos de fórmula geral IV (Z: OH), na presença de um agente de activação, tal como, CDI (N-carbonildi-imidazole) ou TBTU (fluoroborato de 2-(1H-benzotriazole-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurónio).

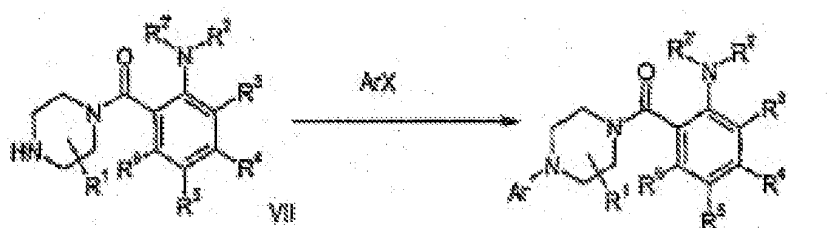
Esquema 3



X: halógeno

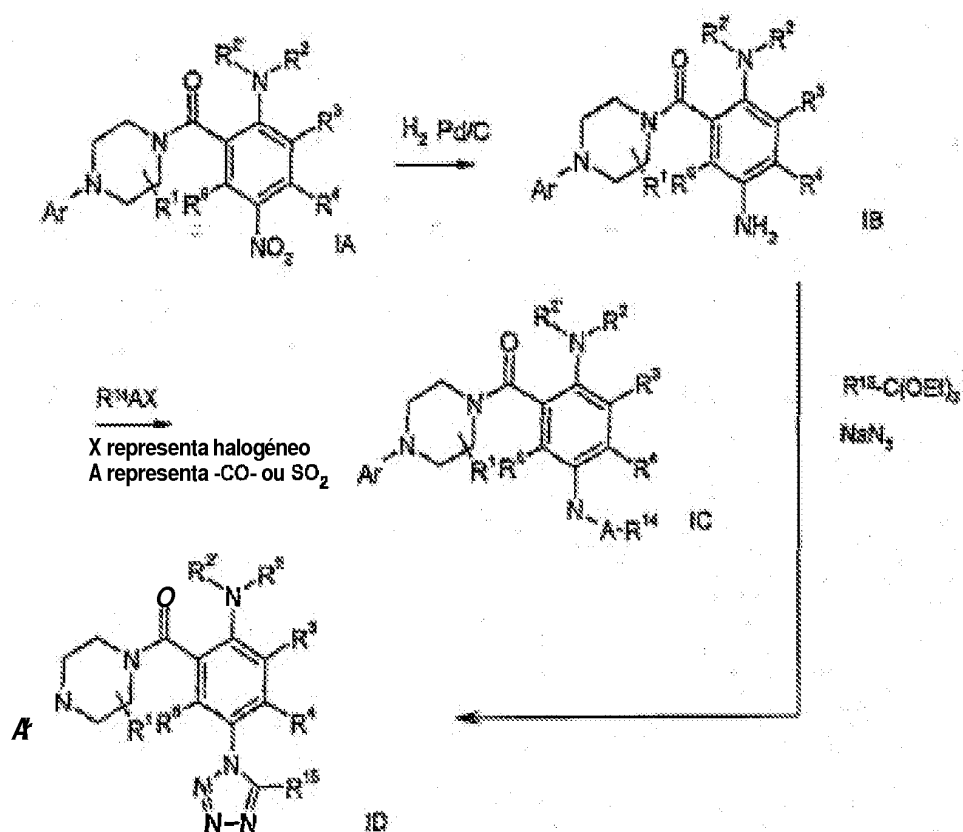
Y: H, grupo de protecção (i. e. boc)

Z: OH, halógeno (i. e. Cl)



Alternativamente, os compostos de fórmula geral I podem ser preparados por reacção de um composto de fórmula geral VII com ArX . Um composto de fórmula geral VII pode ser preparado fazendo reagir um derivado de fórmula geral VI protegido em N com uma amina de fórmula geral $\text{R}^2\text{R}^2\text{NH}$, seguido de clivagem do grupo de protecção. O grupo de protecção é normalmente *terc*-butoxicarbonilo (Boc). Por sua vez, um composto de fórmula geral VI pode ser preparado fazendo reagir uma piperazina de fórmula geral II com um composto de fórmula geral IV (Z: Cl) ou com um composto de fórmula geral IV (Z: OH), na presença de um agente de activação, tal como, CDI (N-carbonildi-imidazole) ou TBTU (fluoroborato de 2-(1H-benzotriazole-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurónio).

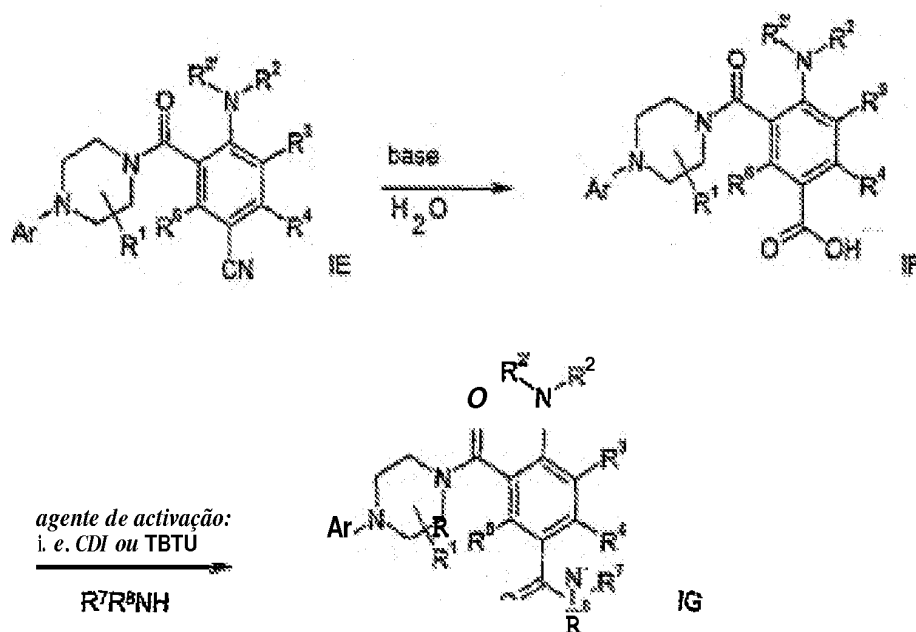
Esquema 4



Os compostos de fórmula geral IB (o símbolo A representa -CO-) e os compostos de fórmula geral IC (o símbolo A representa -SO₂-) podem ser preparados, respectivamente, por carbonilação ou sulfonilação de um derivado de amino correspondente de fórmula geral IB, na presença de um composto de fórmula geral R¹⁴AX. Por sua vez, pode preparar-se um composto de fórmula geral IB por hidrogenação de um composto de fórmula geral IA.

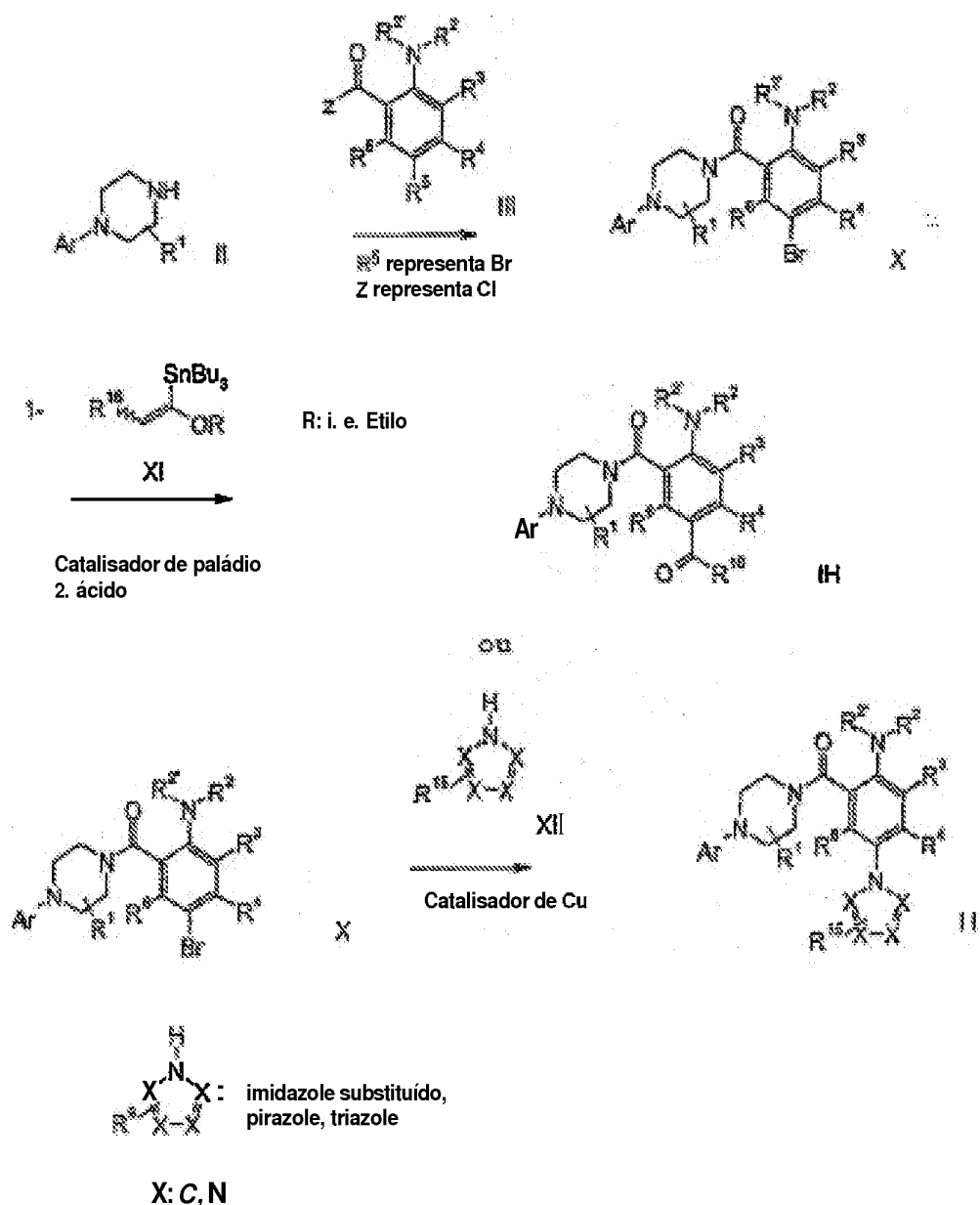
Os compostos heterocíclicos de fórmula geral IB podem ser preparados por reacção de um composto de fórmula geral ID com um derivado de um ortoformato de trietilo substituído, de fórmula geral R¹⁵-C(OEt)₃, na presença de uma azida de sódio.

Esquema 5



Os compostos de fórmula geral IG podem ser preparados por reacção de um derivado do ácido de fórmula geral IF com uma amina de fórmula geral $\text{R}^7\text{R}^8\text{NH}$, na presença de um agente de activação, tal como, CDI (N-carbonildi-imidazole) ou TBTU (fluoroborato de 2-(1H-benzotriazole-1-il)-1,1,3,3-tetrame-tilurónio). O composto de fórmula geral IF pode ser preparado por hidrólise do composto de fórmula geral IE, na presença de uma base, tal como, hidróxido de sódio.

Esquema 6



Um composto de fórmula geral IH pode ser preparado por reacção, nas condições de Stille, com um derivado de aril-bromo de fórmula geral X e com o estanano de vinilo correspondente, de fórmula geral XI, na presença de um catalisador de paládio, tal como, diclorobis(trifenilfosfina)paládio (II). Um composto de fórmula geral II pode ser preparado fazendo reagir um composto de fórmula geral X com um composto de fórmula geral XII, na presença de um catalisador de Cu, tal como, CuI. Um composto de fórmula

geral X pode ser preparado por acoplamento de um cloreto de ácido de fórmula geral III com um derivado de piperazina de fórmula geral II.

Os sais de adição de ácido dos compostos de fórmula geral I básicos podem ser convertidos nas correspondentes bases livres, por meio do tratamento com, pelo menos, um equivalente estequiométrico de uma base apropriada, tal como, hidróxido de sódio ou de potássio, carbonato de potássio, bicarbonato de sódio, amônia e similares.

Os compostos de fórmula geral I e os seus sais de adição utilizáveis sob o ponto de vista farmacêutico, têm propriedades farmacológicas valiosas. Especificamente, verificou-se que os compostos da presente invenção são bons inibidores dos transportadores 1 de glicina (T-1-Gli).

Os compostos foram investigados de acordo com o ensaio que se dá aqui a seguir.

Soluções e materiais

Meio completo DMEM: Mistura de nutrientes E-12 (Gibco Life-technologies), soro bovino fetal a 5 % (SBF) (Gibco Life-technologies), penicilina/estreptomicina a 1 % (Gibco Life-technologies), 0,6 mg/mL de higromicina (Gibco Life-technologies), glutamina 1 mM (Gibco Life-technologies).

Tampão de absorção (TA): NaCl 150 mM, Hepes-Tris 10 mM, a pH 7,4, CaCl₂ 1 mM, KCl 2,5 mM, MgSO₄ 2,5 mM, (+)D-glicose 10 mM. Células Flp-inTM-OEC (ovário de hamster chnfs) (Invitrogen Cat n° R758-07) transfectadas estavelmente com ADNc de T-1b-Glim.

Ensaio de inibição da absorção de glicina (T-1b-Glim)

No dia 1, colocaram-se em placas células de mamíferos [Flp-InTM-CHO (ovário de hamster chinês)], transfectadas com ADNC de T-1b-Glim, a uma densidade de 40.000 células/cavidade, em meio completo F-12, sem higromicina, em placas de cultura com 96 cavidades. No dia 2, o meio foi aspirado e as células foram lavadas duas vezes com tampão de absorção (TA). As células foram então incubadas durante 20 minutos, a 22 °C, quer com (i) nenhum concorrente potencial, (ii) glicina 10 mM não radioactiva, (iii) uma concentração de um inibidor potencial. Utilizou-se uma gama de concentrações do inibidor potencial para gerar dados para o cálculo da concentração de inibidor que resulta em 50 % do efeito (por exemplo, CI_{50} , a concentração do concorrente que inibe a absorção de glicina em 50 %). Adicionou-se, imediatamente, uma solução contendo [³H]-glicina 60 nM (11-16 Ci/mMole) e glicina não radioactiva 25 µM. Incubaram-se então as placas com uma ligeira agitação e parou-se a reacção por aspiração da mistura e lavagem (três vezes) com TA arrefecido com gelo. Fez-se a lise das células com um líquido de cintilação, agitou-se durante 3 horas e contou-se a radioactividade nas células utilizando um contador de cintilação.

Os compostos do quadro seguinte mostram um CI_{50} (µM) a T-1-Glim < 0,02 (µM)

Exemplo N°	CI_{50} (µM)	Exemplo N°	CI_{50} (µM)
1	0,015	131	0,008
4	0,013	133	0,009
5	0,01	175	0,0097
11	0,015	176	0,02
16	0,012	186	0,015

18	0,0025	216	0,012
19	0,003	217	0,016
20	0,0021	219	0,017
21	0,0023	220	0,019
27	0,0012	233	0,016
28	0,0033	234	0,01
33	0,006	235	0,0065
36	0,014	236	0,004
37	0,007	245	0,018
38	0,008	246	0,011
41	0,014	247	0,014
42	0,0035	248	0,01
43	0,009	250	0,015
45	0,019	251	0,019
76	0,019	263	0,01
83	0,019	264	0,012
129	0,005		

Os compostos de fórmula geral I e os sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico dos compostos de fórmula geral I podem ser utilizados como medicamentos, por exemplo, sob a forma de preparações farmacêuticas. As preparações farmacêuticas podem ser administradas oralmente, por exemplo, na forma de comprimidos, comprimidos revestidos, drageias, cápsulas de gelatina dura e mole, soluções, emulsões ou suspensões. A administração pode ser efectuada, contudo, rectalmente, por exemplo, sob a forma de supositórios, parentericamente, por exemplo, sob a forma de soluções de injeção.

Os compostos de fórmula geral I podem ser tratados com veículos inorgânicos ou orgânicos, inertes sob o ponto de vista farmacêutico, para a preparação de preparações farmacêuticas. A lactose, o amido de milho ou os seus

derivados, o talco, o ácido esteárico ou os seus sais e similares, podem ser utilizados, por exemplo, como veículos para comprimidos, comprimidos revestidos, drageias e cápsulas de gelatina dura. Os veículos apropriados para as cápsulas de gelatina mole são, por exemplo, óleos vegetais, ceras, gorduras, polióis semi-sólidos e líquidos e similares. Consoante a natureza da substância activa, não serão necessários, normalmente, veículos no caso das cápsulas de gelatina mole. Os veículos apropriados para a produção de soluções e de xaropes são, por exemplo, água, polióis, glicerol, óleo vegetal e similares. Os veículos apropriados para supositórios são, por exemplo, óleos naturais ou endurecidos, ceras, gorduras, polióis semi-líquidos ou líquidos e similares.

As preparações farmacêuticas podem, além disso, conter conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes de molhagem, emulsionantes, adoçantes, corantes, aromatizantes, sais para variar a pressão osmótica, tampões, agentes de alteração do sabor ou anti-oxidantes. Podem ainda conter também outras substâncias válidas sob o ponto de vista terapêutico.

Os medicamentos que contêm um composto de fórmula geral I ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico e um veículo inerte sob o ponto de vista terapêutico, podem também constituir um objecto da presente invenção, assim como, acontece com o processo para a sua produção, que compreende juntar um ou mais compostos de fórmula geral I e/ou sais de adição de ácido aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico e, se desejado, um ou mais de outras substâncias válidas sob o ponto de vista terapêutico, numa forma de administração galénica, em

conjunto com um ou mais veículos inertes sob o ponto de vista terapêutico.

As indicações mais preferidas, de acordo com a presente invenção, são aquelas que incluem distúrbios do sistema nervoso central, por exemplo, o tratamento ou a prevenção de esquizofrenia, distúrbios cognitivos e doença de Alzheimer.

A dose pode variar dentro de amplos limites e será obviamente ajustada às necessidades individuais em cada caso particular. No caso de administração oral, a dosagem para adultos pode variar de cerca de 0,01 mg até cerca de 1.000 mg por dia de um composto de fórmula geral I ou uma quantidade correspondente de um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico. A dose diária pode ser administrada como uma dose simples ou em doses divididas e, além disso, o limite superior também pode ser excedido quando se considerar que isso é indicado.

Os exemplos que se seguem ilustram a presente invenção sem a limitarem. Todas as temperaturas são dadas em graus Célsius.

As abreviaturas que se seguem foram utilizadas nos exemplos:

TA: temperatura ambiente;

n-Boc-piperazina: 1-piperazino-carboxilato de terc-butilo;

oxone®: (peroximono-sulfato de potássio)

$2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$;

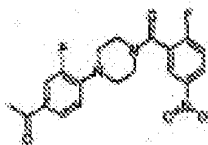
EtOAc: acetato de etilo;

THF: tetra-hidrofurano;

TBTU: fluoroborato de 2-(1H-benzotriazole-1-il)-
1,1,3,3-tetrametilurônio;
DIPEA: di-isopropiletilamina;
DMF: N,N-dimetilformamida.

Exemplo A

1-(3-Fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil)-etanona



Tratou-se uma solução de cloreto de 2-fluoro-5-nitro-benzoilo (CAS: 7304-32-7; Feng, Y.; Burgess, K.; Chem. Europ. J.; EN; 5; 11; 1999; 3261-3272) (0,054 g, 0,261 mmole), no seio de dioxano (1 mL), com trietilamina (0,073 mL; 0,522 mmole) e depois com uma solução de 1-(3-fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (CAS: 189763-57-3; patente de invenção WO 97/14690) (58 mg, 0,261 mmole), no seio de dioxano (1 mL). Agitou-se a mistura a temperatura ambiente, durante 30 minutos. Eliminou-se o dissolvente *in vacuo*. Recolheu-se o óleo impuro em água. Extraíu-se a camada aquosa 3 vezes com CH_2Cl_2 . Secaram-se os extractos combinados sobre Na_2SO_4 , filtrou-se e eliminou-se o dissolvente *in vacuo*. Purificou-se a goma impura em gel de sílica (eluente: heptano/acetato de etilo a 0 %-20 % (10 minutos), para se obter o composto do título (69 mg, 68 %), sob a forma de um sólido amarelo claro, EM (m/e): 390,2 (MH^+ , 100 %).

Exemplo 1

1-{4-[4-(2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona (composto conhecido, RN 310415)

Aqueceu-se durante 30 minutos, a 100 °C, uma solução de 1-{3-fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona (0,065 g, 0,167 mmole), no seio de morfolina (0,29 mL) e depois arrefeceu-se para a temperatura ambiente e diluiu-se com água. Filtrou-se o sólido resultante e secou-se, para se obter o composto do título (71 mg, 93 %), sob a forma de um sólido amarelo, EM (m/e): 457,3 (M+H⁺, 100 %).

De acordo com o processo descrito para a síntese do exemplo 1, sintetizaram-se outros derivados que compreendem os exemplos 179, 180, 189, 190, 191, 196, 197, 198 no quadro 1.

Exemplo 2

1-{4-[4-(2-Etilamino-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona

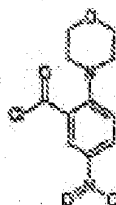
Aqueceu-se a 80 °C, durante 16 horas, uma mistura de 27,4 mg (0,07 mmole) de 1-{3-fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona, de uma solução 91 µL (0,091 mmole) de etilamina 1 N, no seio de DMF e 30 µL (0,175 mmole) de DIPEA, no seio de 2 mL de THF. Após a evaporação dos voláteis, recolheu-se o resíduo em 2 mL de metanol/ácido fórmico a 6/1 e submeteu-se a uma purificação por CLER preparativa de fase inversa, eluindo-se com um gradiente de acetonitrilo/água, para se obter, após

evaporação das fracções do produto, 20,2 mg (70 %) do composto do título. EM (m/e): 415,2 (MH^+ , 100 %).

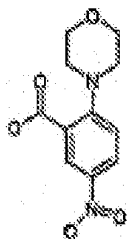
De acordo com o processo descrito para a síntese do exemplo 2, sintetizaram-se ainda derivados de 1-(3-fluoro-4-[(2-fluoro-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil)-etanona e aminas, incluindo as dos exemplos 2-45 no quadro 1.

Exemplo B

Cloreto de 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo

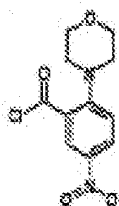


Etapa 1: Ácido 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzóico



A uma solução do ácido 2-fluoro-5-nitrobenzóico (4,86 g, 26,2 mmole), no seio de dioxano (50 mL), adicionou-se morfolina (11,5 mL). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente, durante 2 horas. Eliminou-se o dissolvente *in vacuo*. Dissolveu-se o resíduo no seio de água e acidificou-se a mistura com HCl 2 N. Filtrou-se o sólido, lavou-se com água e secou-se, para se obter o composto do título (6,2 g, 93 %), sob a forma de um sólido amarelo, EM (m/e): 251,2 (M-H, 100 %).

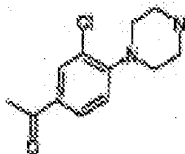
Etapa 2: Cloreto de 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo



A uma suspensão do ácido 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzóico (4,0 g, 16 mmole), no seio de tolueno, adicionou-se 2 gotas de DMF e cloreto de tionilo (5,7 ml, 79,3 mmole). Aqueceu-se a mistura para 80 °C, durante 50 minutos. Eliminou-se o dissolvente *in vacuo* e agitou-se o sólido resultante no seio de éter, filtrou-se e secou-se, para se obter o composto do título (4,0 g, 93 %), sob a forma de um sólido amarelo.

Exemplo C

1-(3-Cloro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona

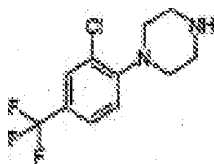


Aqueceu-se a 120 °C, durante 23 horas, uma mistura de 5,0 g (29 mmole) de 3-cloro-4-fluoroacetofenona e 12,5 g (145 mmole) de piperazina, no seio de 10 mL de N,N-dimetil-acetamida. Eliminaram-se todos os voláteis em vácuo e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna, à pressão, em sílica, eluindo-se com uma mistura de DCM/metanol/NH₃ aq. a 5 %, para se obter 3,47 g (50 %) do composto do título, sob a forma de um sólido amarelo amorfo.

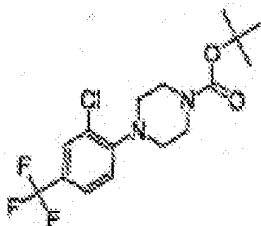
RMN do ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ = 7,96 (d, $J_1=8,4$ Hz, $J_2=2,1$ Hz, H-2, 1H), 7,82 (dd, $J_1=8,4$ Hz, $J_2=2,1$ Hz, H-6, 1H), 7,04 (d, $J_1=8,4$ Hz, H-5, 1H), 3,03 (m, 4H, piperazina), 2,88 (m, 4H, piperazina), 2,55 (s, 3H, COMe). EM (m/e): 239,2 (MH^+ , 100 %).

Exemplo D

1-(2-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina

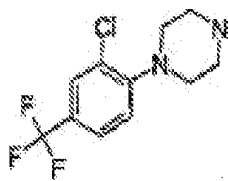


Etapas 1: Éster terc-butílico do ácido 4-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)-piperazino-1-carboxílico



Aqueceu-se durante a noite, a 100 °C, uma mistura de 0,5 g (1,6 mmole) de 3-cloro-4-iodobenzotrifluoreto, 0,7 g (3,8 mmole) de N-Boc-piperazina, 41 mg (0,04 mmole) de um complexo de Tris(dibenzilideno-acetona)dipaládio e clorofórmio, 0,44 g (4,43 mmole) de t-butóxido de sódio e 48 mg (0,16 mmole) tri-o-tolilfosfina, no seio de 6 mL de dioxano. Deixou-se a solução arrefecer para a temperatura ambiente, recolheu-se no seio de éter (30 mL) e lavou-se com salmoura (25 mL). Secou-se a camada orgânica sobre Na_2SO_4 , filtrou-se e eliminou-se o dissolvente in vacuo. Fez-se a cromatografia do óleo impuro sobre gel de sílica: eluente: heptano/AcOEt a 0-10 %, durante 15 minutos, para se obter o composto do título (0,06 g, 10 %), sob a forma de um óleo castanho, EM (m/e): 365,1 (MH^+ , 100 %).

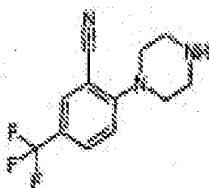
Etapa 2: 1-(2-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina



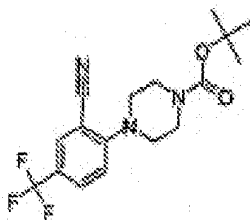
Aqueceu-se até 40 °C, uma solução do éster terc-butílico do ácido 4-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)-piperazino-1-carboxílico (60 mg, 0,164 mmole), no seio de MeCl_2 (0,8 mL), tratou-se com ácido trifluoroacético (63 μL) e agitou-se durante 4 horas. Eliminou-se o dissolvente in vacuo. Dissolveu-se o resíduo no seio de água e basificou-se com NaOH 1 N. Extraíu-se a camada aquosa, duas vezes, com MeCl_2 . Secaram-se as camadas orgânicas combinadas sobre Na_2SO_4 , filtrou-se e eliminou-se o dissolvente in vacuo, para se obter o composto do título (20 mg, 46 %), sob a forma de um óleo amarelo, EM (m/e): 265,0 (MH^+ , 100 %).

Exemplo E

2-Piperazin-1-il-5-trifluorometil-benzonitrilo

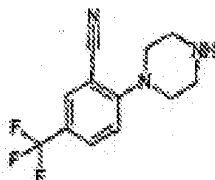


Etapa 1: Éster terc-butílico do ácido 4-(2-ciano-4-trifluorometil-fenil)-piperazino-1-carboxílico



Preparou-se o composto do título de acordo com o processo descrito no exemplo G a partir de N-Boc-piperazina e 2-cloro-5-trifluorometilbenzonitrilo (CAS: 328-87-0) (rendimento de 15 %, óleo amarelo), EM (m/e): 373,1 ($M+NH_4^+$, 100 %).

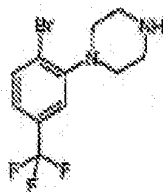
Etapa 2: 2-Piperazin-1-il-5-trifluorometil-benzonitrilo



Preparou-se o composto do título de acordo com o processo descrito no exemplo D, etapa 2, (rendimento de 82 %, óleo amarelo), EM (m/e): 256,0 ($M+H^+$, 100 %).

Exemplo F

1-(2-Bromo-5-trifluorometil-fenil)-piperazina

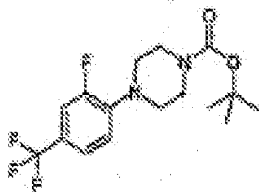


Aqueceu-se a 100 °C, durante 2 horas, uma mistura de 2 g (8 mmole) de 1-bromo-2-fluoro-4-trifluorometil-benzeno e 2,13 g (25 mmole) de piperazina, no seio de 2 mL de N,N-dimetilacetamida e, em seguida, eliminaram-se todos os voláteis em vácuo. Purificou-se o residuo por cromatografia em coluna, à pressão, em sílica, eluindo-se com DCM/metanol/ NH_3 aq. a 1 %, para se obter 0,765 g (37 %) do composto do título, sob a forma de um óleo incolor.

RMN do ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ = 7,81 (d, $J=8$ Hz, 1H, H-4), 7,30 (m, 2H, H-3/H-6), 3,2-3,5 (s largo, 1H, NH), 2,93 (m, 4H, piperazina) 2,86 (m, 4H, piperazina). EM (m/e): 309,1 (MH^+ , 100 %).

Exemplo G

Éster terc-butílico do ácido 4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazino-1-carboxílico

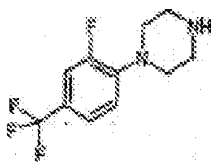


Aqueceu-se durante 16 horas, a 80 °C, uma mistura de 5 g (20 mmole) de 1-bromo-2-fluoro-4-trifluorometil-benzeno, 4,6 g (24,7 mmole) de n-Boc-piperazina, 106 mg (0,1 mmole) de um complexo de Tris(dibenzilideno-acetona)dipaládio (II) e clorofórmio, 2,77 g (28,8 mmole) de t-butóxido de sódio e 144 mg (0,4 mmole) de 2-(diciclo-hexilfosfino)bifenilo, no seio de 50 mL de tolueno. Depois de se arrefecer para a temperatura ambiente, tratou-se a mistura com 15 g de Isolute HM-N e eliminaram-se todos os voláteis em vácuo. Purificou-se o resíduo em silica, eluindo-se com um gradiente de heptano/EtOAc, para se obter, após evaporação, 4,54 g (63 %) do composto do título, sob a forma de um sólido branco amorfo.

RMN do ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ = 7,50 (d, $J=12$ Hz, 1H, H-3), 7,48 (d, $J=8$ Hz, 1H, H-5), 7,2 (dd, $J_1=8$ Hz, $J_2=8$ Hz, 1H, H-6), 3,49 (m, 4H, piperazina), 3,08 (m, 4H, piperazina). EM (m/e); 349,2 (MH^+ 100 %)

Exemplo H

1-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina

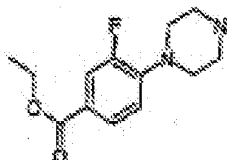


Tratou-se uma mistura de 3,11 g (9 mmole) do éster terc-butílico do ácido 4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazino-1-carboxílico, no seio de 20 mL de dioxano, com 8,93 mL de HCl 4 N, no selo de dioxano, durante 2 horas, a 80 °C. Concentrou-se a mistura e tratou-se com 20 mL de água, 20 mL de Na₂CO₃ 2 M e extraiu-se com 50 mL de EtOAc. Lavou-se a fase orgânica com 30 mL de NaCl saturado. Combinaram-se todas as fases aquosas e extraíram-se com 50 mL de EtOAc. Secaram-se as fases orgânicas combinadas sobre MgSO₄ e evaporou-se, para se obter 2,1 g (95 %) do composto do título, sob a forma de cristais acastanhados.

RMN do ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ= 7,50 (d, J=13,3 Hz, 1H, H-3), 7,45 (d, J=8,8 Hz, 1H, H-5), 7,16 (dd, J₁=8,8 Hz, J₂=8,8 Hz, 1H, H-6), 3,5-3,2 (s largo, 1H, NH), 3,04 (m, 4H, piperazina), 2,87 (m, 4H, piperazina). EM (m/e): 249,2 (MH⁺, 100 %).

Exemplo I

Éster etílico do ácido 3-fluoro-4-piperazin-1-il-benzóico

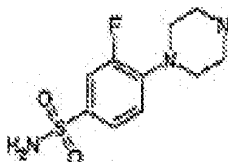


Aqueceu-se a 120 °C, durante 1,5 horas, uma mistura de 5 g (27 mmole) do éster etílico do ácido 3,4-difluorobenzoico e 11,56 g (134 mmole) de piperazina, no selo de 15 mL de N,N-dimetilacetamida e, em seguida, eliminaram-se todos os voláteis em vácuo. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna, a pressão, em sílica, eluindo-se com DCM/metanol, para se obter 6,19 g (91 %) do composto do título, sob a forma de um sólido branco amorfo.

RMN do ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ = 7,69 (dd, $J_1=8,4$ Hz, $J_2=1,9$ Hz, 1H, H-6), 7,57 (dd, $J_1=12,1$ Hz, $J_2=2,0$ Hz, 1H, H-2), 7,07 (dd, $J_1=8,7$ Hz, $J_2=8,7$ Hz, 1 H, H-5), 4,26 (q, $J_1=7,1$ Hz, 2H, O-CH₂), 3,06 (m, 4H, piperazina), 2,83 (m, 4H, piperazina), 1,30 (t, $J_1=7,1$ Hz, 3H, CH₃). EM (m/e): 253,2 (MH⁺, 100 %).

Exemplo J

3-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzeno-sulfonamida



Aqueceu-se a 110 °C, durante 3 horas, uma mistura de 0,5 g (3 mmole) de 3,4-difluorobenzeno-sulfonamida e 1,15 g (13 mmole) de piperazina, no seio de 2,3 mL de água e, em seguida, filtrou-se o precipitado e lavou-se com água e tolueno. Secou-se o resíduo em vácuo forte, para se obter 0,578 g (86 %) do composto do título, sob a forma de cristais brancos.

RMN do ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ = 7,53 (dd, $J_1=8,6$ Hz, $J_2=2$ Hz, 1H, H-6), 7,48 (dd, $J_1=15$ Hz, $J_2=2$ Hz, 1H, H-2), 7,2-7,4 (s largo, 2H, NH₂), 7,13 (dd, $J_1=8,6$ Hz, $J_2=8,6$ Hz, 1H,

H-5), 3,2-3,5 (s largo, 1H, NH), 3,03 (m, 4H, piperazina), 2,83 (m, 4H, piperazina). EM (m/e): 260,0 (MH⁺, 100 %).

Exemplo 46

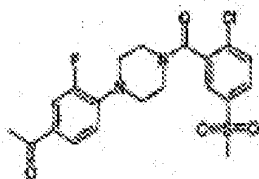
[4-(2-Cloro-fenil)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona

Agitou-se a temperatura ambiente, durante 16 horas, uma mistura de 18,9 mg (0,07 mmole) de cloreto de 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoílo, 16,5 mg (0,084 mmole) de 1-(2-cloro-fenil)-piperazina e 34 µL (0,245 mmole) de NEt₃, no seio de 2 mL de DCM. Após evaporação dos voláteis, recolheu-se o resíduo no seio de 2 mL de CH₃CN/MeOH/HCOOH a 2/2/1 e submeteu-se a uma purificação por CKER preparativa, de fase inversa, eluindo-se com um gradiente de acetonitrilo/água, para se obter, após evaporação das fracções do produto, 23,2 mg (77 %) do composto do título. EM (m/e): 431,2 (MH⁺, 100 %).

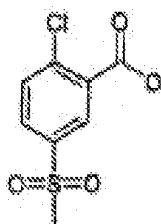
De acordo com o processo descrito para as sínteses do exemplo 46, sintetizaram-se outros derivados a partir de cloreto de 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoílo e derivados de piperazina e incluindo os exemplos 46-74, 177, 184, 185, 186, 187, 188, 192, 200, 201, no quadro 1.

Exemplo K

1-(4-[4-(2-Cloro-5-metano-sulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil)-etanona

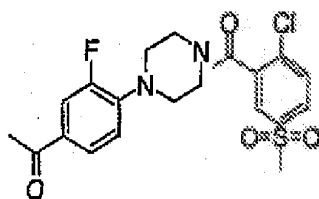


Etapa 1: Ácido 2-cloro-5-metano-sulfonil-benzóico



Dissolveu-se uma solução do ácido 2-cloro-5-(metiltio)benzóico (CAS: 51546-12-4; 2,5 g, 11,8 mmole), no seio de metanol (50 mL) e arrefeceu-se para 0 °C. Adicionou-se, em porções, oxono (21,9 g, 35,5 mmole), no prazo de 5 minutos. Agitou-se a mistura a 0 °C, durante 30 minutos e depois à temperatura ambiente, durante 22 horas. Filtrou-se a mistura. Verteu-se o filtrado em água (200 mL). Extraíu-se a camada aquosa com diclorometano (5 x 50 mL). Secaram-se os extractos combinados sobre Na_2SO_4 , filtrou-se e eliminou-se o dissolvente *in vacuo*. Agitou-se o sólido no seio de éter (30 mL), filtrou-se e secou-se, para se obter o composto do título (1,96 g, 70 %), sob a forma de um sólido bege, EM (m/e): 232,9 (MH⁺, 100 %).

Etapa 2: 1-{4-[4-(2-Cloro-5-metano-sulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluorofenil}-etanona



A uma solução do ácido 2-cloro-5-metano-sulfonil-benzóico (200 mg, 0,852 mmole), no seio de DMF (3 mL), adicionou-se, gota a gota, 1,1'-carbonildi-imidazole (142 mg, 0,852 mmole). Quanto cessou a libertação de CO_2 , aqueceu-se a mistura para 50 °C, durante 15 minutos. Arrefeceu-se a mistura para a temperatura ambiente.

Adicionou-se, em porções, 1-(3-fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (189 mg, 0,852 mmole). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente, durante 1 hora. Eliminou-se o dissolvente *in vacuo*. Dissolveu-se o residuo no seio de acetato de etilo. Lavou-se a solução duas vezes com água, secou-se sobre Na_2SO_4 , filtrou-se e eliminou-se o dissolvente *in vacuo*. Purificou-se o óleo impuro em gel de sílica (heptano/AcOEt a 0 %-50 %) (15 minutos), para se obter o composto do título (185 mg, 49 %), sob a forma de um sólido branco, EM (m/e): 439,1 (M^+H^+ , 100 %).

Exemplo 75

1-(3-Fluoro-4-(4-[5-metano-sulfonil-2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-benzoil]-piperazin-1-il)-fenil)-etanona

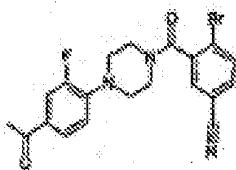
Aqueceu-se a 100 °C, durante 24 horas, uma mistura de 30,7 mg (0,7 mmole) de 1-{4-[4-(2-cloro-5-metano-sulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona, 30 µL (0,175 mmole) de DIPEA e 91 µL (0,91 mmole) de uma solução de 2-metil-pirrolidina 1 M, no seio de DMF. Depois da eliminação do THF, adicionou-se 2 mL de dioxano, 180 µL de uma solução de 2-metil-pirrolidina 1 M, no seio de DMF e 30 µL (0,175 mmole) de DIPEA e aqueceu-se a mistura para 120 °C, durante 16 horas. Após evaporação de todos os voláteis, recolheu-se o residuo no seio de 1 mL de MeOH/ácido fórmico a 6/1 e submeteu-se a uma purificação por CLER preparativa de fase inversa, eluindo-se com um gradiente de acetonitrilo/água, para se obter, após evaporação das fracções do produto, 4,7 mg (14 %) do composto do título, EM (m/e): 488,2 (M^+H^+ , 100 %).

De acordo com o processo descrito nas sínteses do exemplo 75, sintetizaram-se outros derivados a partir de 1-

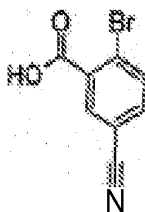
{4-[4-(2-cloro-5-metano-sulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona e aminas incluindo os exemplos 75-89, no quadro 1.

Exemplo L

3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-4-bromo-benzonitrilo

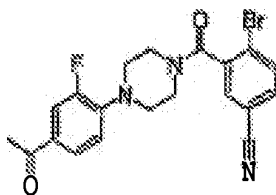


Etapa 1: Ácido 2-bromo-5-ciano-benzóico



A uma suspensão de brometo de cobre (II) (1,6 g, 7,1 mmole), no seio de acetonitrilo (30 mL), adicionou-se, gota a gota, terc-butilnitrilo (1,15 mL, 8,63 mmole), a 0 °C, durante 2 minutos. Adicionou-se, em porções, ácido 2-amino-5-ciano-benzóico (CAS: 99767-45-0; patente de invenção WO 9518097) (1,0 g, 6,17 mmole), durante 10 minutos, a 0 °C. Agitou-se a mistura a 0 °C, durante 2 horas e depois a temperatura ambiente, durante a noite. Eliminou-se metade do dissolvente *in vacuo*. Recolheu-se o resíduo no seio de HCl 1 N (15 mL) e acetato de etilo (30 mL). Extraíu-se a camada orgânica com NaOH 1 N (3 x 10 mL). Acidificou-se a camada aquosa com HCl 2 N. Filtrou-se o sólido resultante, lavou-se com água e secou-se (em vácuo forte, a 50 °C), para se obter o composto do título (0,92 g, 66 %), sob a forma de um sólido amarelo.

Etapa 2: Benzonitrilo de 3-[4-(4-acetil-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-4-bromo



Preparou-se o composto do título de acordo com o processo descrito no exemplo K, etapa 2, a partir de 1-(3-fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona e ácido 2-bromo-5-ciano-benzóico, (rendimento de 49 %, sólido branco), EM (m/e): 430 (M^+ , 100 %).

Exemplo 90

3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-4-azepan-1-il-benzonitrilo

Aqueceu-se a 100 °C, durante 24 horas, uma mistura de 30,1 mg (0,7 mmole) de 3-[4-(4-acetil-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-4-bromo-benzonitrilo, 30 µL (0,175 mmole) de DIPEA e 91 µL (0,91 mmole) de uma solução de azepano 1 M, no seio de DMF. Depois da eliminação de THF, adicionou-se 2 mL de dioxano, 180 µL de uma solução de azepano 1 M, no seio de DMF e 30 µL (0,175 mmole) de DIPEA e aqueceu-se a mistura para 120 °C, durante 16 horas. Após a evaporação de todos os voláteis, recolheu-se o resíduo em 1 mL de MeOH/ácido fórmico a 6/1 e submeteu-se a uma purificação por CLER preparativa de fase inversa, eluindo-se com um gradiente de acetonitrilo/água, para se obter, após a evaporação das fracções do produto, 9,3 mg (30 %) do composto do título. EM (m/e): 449,2 (MH^+ , 100 %).

De acordo com o processo descrito nas sínteses do exemplo 90, sintetizaram-se outros derivados a partir de 3-[4-(4-acetil-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-4-bromo-benzonitrilo e aminas, incluindo os exemplos 90-103, no quadro 1.

Exemplo 104

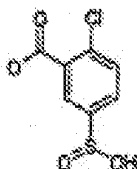
3-Cloro-4-[4-(2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo

Agitou-se à temperatura ambiente, durante 16 horas, uma mistura de 40,6 mg (0,15 mmole) de cloreto de 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoílo, 39,9 mg (0,18 mmole) de 3-cloro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (patente de invenção WO 9625414) e 62,5 μ L (0,45 mmole) de NEt_3 , no seio de 1 mL de DCM. Após a evaporação de todos os voláteis, recolheu-se o resíduo no seio de 1 mL de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{DMF}/\text{HCOOH}$ a 3/5/2 e submeteu-se a uma purificação por CLER preparativa de fase inversa, eluindo-se com um gradiente de acetonitrilo/água, para se obter, após a evaporação das fracções do produto, 4,9 mg (8 %) do composto do título. EM (m/e): 456,2 (MH^+ , 100 %).

De acordo com o processo descrito nas sínteses do exemplo 104, sintetizaram-se outros derivados a partir de cloreto de 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoílo e derivados de piperazina, incluindo os exemplos 104-122, no quadro 1.

Exemplo M

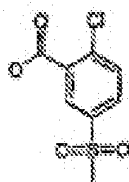
Ácido 2-cloro-5-sulfino-benzóico



Tratou-se uma solução de 33,59 g (267 mmole) de sulfito de sódio, no seio de 100 mL de água, a 0 °C, com 21,2 g (89 mmole) de ácido 2-cloro-5-fluoro-sulfonil-benzóico e 26,6 mL de uma solução aquosa de NaOH 10 M (267 mmole). Deixou-se a mistura em agitação durante 3 horas, à temperatura ambiente, acidificou-se com HCl conc. (pH = 4) e eliminou-se a água em vácuo. Adicionou-se metanol, filtrou-se o precipitado e concentrou-se o filtrado. Adicionou-se metanol e éter de die-tilo e filtrou-se o precipitado, lavou-se com éter e secou-se, para se obter 15 g (76,5 %) do composto do título, sob a forma de uma goma branca. EM (m/e): 219,1 (MH⁺, 100 %).

Exemplo N

Ácido 2-cloro-5-metano-sulfonil-benzóico

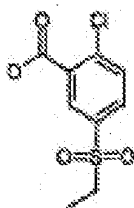


Tratou-se uma mistura de 1 g (4 mmole) do ácido 2-cloro-5-sulfino-benzóico, no selo de 20 mL de metanol e 20 mL de água, com NaOH 10 N a pH = 9, antes da adição de 1,7 g (12 mmole) de iodeto de metilo. Aqueceu-se a mistura durante 46 horas, para 80 °C, com a adição ocasional de NaOH para manter o pH = 9. Depois da eliminação de todos os voláteis, adicionou-se HCl conc. e extraiu-se a mistura no seio de acetato de etilo. Secaram-se as camadas orgânicas combinadas sobre MgSO₄ e evaporou-se até a secagem. Recolheu-se o resíduo no selo de metanol e submeteu-se a

uma purificação por CLER de fase Inversa, eluindo-se com um gradiente de acetonitrilo/água, para se obter, após evaporação das fracções do produto, 323 mg (34 %) do composto do título. EM (m/e): 233,0 (MH^+ , 100 %).

Exemplo O

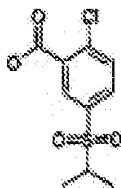
Ácido 2-cloro-5-etano-sulfonil-benzóico



Sintetizou-se o composto do título de acordo com o processo descrito para a síntese do ácido 2-cloro-5-metano-sulfonil-benzóico a partir do ácido 2-cloro-5-sulfino-benzóico e de iodeto de etilo, no seio de 20 mL de etanol/20 mL de água e obteve-se com um rendimento de 27 %. EM (m/e): 247,1 (MH^+ , 100 %).

Exemplo P

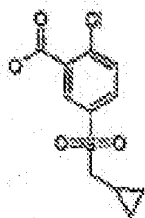
Ácido 2-cloro-5-(propano-2-sulfonil)-benzóico



Sintetizou-se o composto do título de acordo com o processo descrito para a síntese do ácido 2-cloro-5-metano-sulfonil-benzóico a partir do ácido 2-cloro-5-sulfino-benzóico e de 2-iodopropano, no seio de 20 mL de isopropanol/20 mL de água e obteve-se com um rendimento de 42 %. EM (m/e): 261,1 (MH^+ , 100 %).

Exemplo Q

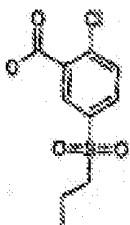
Ácido 2-cloro-5-ciclopropilmetano-sulfonil-benzóico



Sintetizou-se o composto do título de acordo com o processo descrito para a síntese do ácido 2-cloro-5-metano-sulfonil-benzóico a partir do ácido 2-cloro-5-sulfinobenzóico e bromometil-ciclopropano (+ uma quantidade catalítica de I_2), no seio de 20 mL de ciclopropilmetanol/20 mL de água e obteve-se com um rendimento de 8 %. EM (m/e): 273,1 (MH^+ , 100 %).

Exemplo R

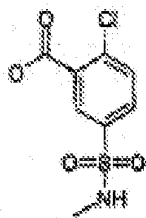
Ácido 2-cloro-5-(propano-1-sulfonil)-benzóico



Sintetizou-se o composto do título de acordo com o processo descrito para a síntese do ácido 2-cloro-5-metano-sulfonil-benzóico a partir do ácido 2-cloro-5-sulfinobenzóico e de 1-iodopropano, no seio de 20 mL propanol/20 mL de água e obteve-se com um rendimento de 3 %. EM (m/e): 261,1 (MH^+ , 100 %).

Exemplo S

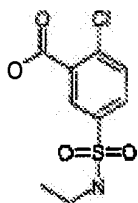
Ácido 2-cloro-5-metilsulfamoi-benzóico



Agitou-se durante 3 horas, à temperatura ambiente, uma mistura de 1 g (4 mmole) do ácido 2-cloro-5-sulflno-benzóico e 0,62 g (20 mmole) de metilamina, no selo de 10 mL de dioxano. Após a evaporação dos voláteis, adicionou-se 15 mL de HCl 5 N e extraiu-se a mistura 3x com acetato de etilo. Eliminou-se o dissolvente em vácuo, para se obter 0,724 g (72 %) do composto do título, sob a forma de um sólido branco amorfo. EM (m/e): 248,1 (MH⁻, 100 %).

Exemplo T

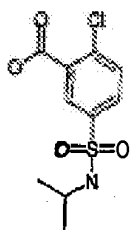
Ácido 2-cloro-5-etilsulfamoi-benzóico



Sintetizou-se o composto do título de acordo com o processo descrito para a síntese do ácido 2-cloro-5-metilsulfamonil-benzóico a partir do ácido 2-cloro-5-sulfinoben-zóico e de etilamina e obteve-se com um rendimento de 78 %.EM (m/e): 262,2 (MH⁻, 100 %).

Exemplo U

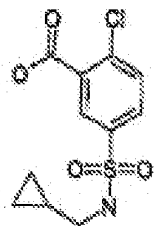
Ácido 2-cloro-5-isopropilsulfamoi-benzóico



Sintetizou-se o composto do título de acordo com o processo descrito para a síntese do ácido 2-cloro-5-metil-sulfamonil-benzóico a partir do ácido 2-cloro-5-sulfino-benzóico e de isopropilamina e obteve-se com um rendimento de 74 %. EM (m/e): 276,1 (MH⁺, 100 %).

Exemplo V

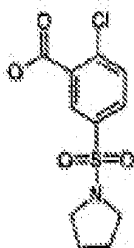
Ácido 2-cloro-5-(ciclopropilmetil-sulfamoil)-benzóico



Sintetizou-se o composto do título de acordo com o processo descrito para a síntese do ácido 2-cloro-5-metil-sulfamonil-benzóico a partir do ácido 2-cloro-5-sulfino-benzóico e de ciclopropilmetilamina e obteve-se com um rendimento de 81 %. EM (m/e): 288,0 (MH⁺, 100 %).

Exemplo W

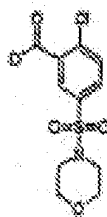
Ácido 2-cloro-5-(pirrolidino-1-sulfonil)-benzóico



Sintetizou-se o composto do título de acordo com o processo descrito para a síntese do ácido 2-cloro-5-metilsulfamoni-benzóico a partir do ácido 2-cloro-5-sulfino-benzóico e de pirrolidina e obteve-se com um rendimento de 91 %. EM (m/e): 288,0 (MH^+ , 100 %).

Exemplo X

Ácido 2-cloro-5-(morfolino-4-sulfonil)-benzóico



Sintetizou-se o composto do título de acordo com o processo descrito para a síntese do ácido 2-cloro-5-metilsulfamoni-benzóico a partir do ácido 2-cloro-5-sulfino-benzóico e de morfolina e obteve-se com um rendimento de 100 %. EM (m/e): 304,0 (MH^+ , 100 %).

Exemplo Y

Ácido 5-metano-sulfonil-2-pirrolidin-1-il-benzóico

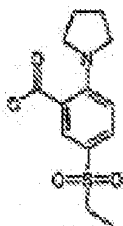


Aqueceu-se durante 16 horas, a 100 °C, uma mistura de 163,8 mg (0,7 mmole) do ácido 2-cloro-5-metano-sulfonil-benzóico, no seio de 2 mL de pirrolidina. Após a evaporação de todos os voláteis, recolheu-se o resíduo no seio de 2 mL de metanol/ácido fórmico a 3/1 e submeteu-se a uma purificação por CLER de fase inversa, eluindo-se com um

gradiente de acetonitrilo/água, para se obter, após a evaporação das fracções do produto, 143,4 mg (77 %) do composto do título. EM (m/e): 268,1 (MH⁺, 100 %).

Exemplo Z

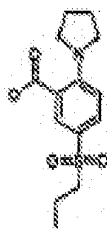
Ácido 5-etano-sulfonil-2-pirrolidin-1-il-benzóico



Sintetizou-se o composto do título de acordo com o processo descrito para a síntese do ácido 5-metano-sulfonil-2-pirrolidin-1-il-benzóico a partir do ácido 2-cloro-5-(etano-2-sulfonil)-benzóico e de pirrolidina e obteve-se com um rendimento de 73 %. EM (m/e): 282,2 (MH⁺, 100 %).

Exemplo AA

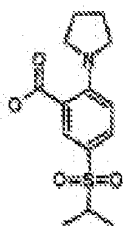
Ácido 5-(propano-1-sulfonil)-2-pirrolidin-1-il-benzóico



Sintetizou-se o composto do título de acordo com o processo descrito para a síntese do ácido 5-metano-sulfonil-2-pirrolidin-1-il-benzóico a partir do ácido 2-cloro-5-(propano-2-sulfonil)-benzóico e de pirrolidina e obteve-se com um rendimento de 63 %. EM (m/e): 296,2 (MH⁺, 100 %).

Exemplo AB

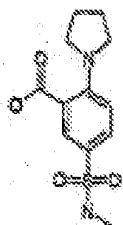
Ácido 5-(propano-2-sulfonil)-2-pirrolidin-1-il-benzóico



Sintetizou-se o composto do título de acordo com o processo descrito para a síntese do ácido 5-metanosulfonil-2-pirrolidin-1-il-benzóico a partir do ácido 2-cloro-5-(propano-2-sulfonil)-benzóico e de pirrolidina e obteve-se com um rendimento de 72 %. EM (m/e): 296,2 (MH⁺, 100 %).

Exemplo AC

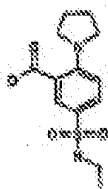
Ácido 5-metilsulfamóil-2-pirrolidin-1-il-benzóico



Sintetizou-se o composto do título de acordo com o processo descrito para a síntese do ácido 5-metanosulfonil-2-pirrolidin-1-il-benzóico a partir do ácido 2-cloro-5-metilsulfamóil-benzóico e de pirrolidina e obteve-se com um rendimento de 45 %. EM (m/e): 283,1 (MH⁺, 100 %).

Exemplo AD

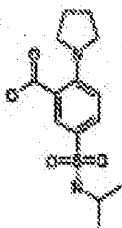
Ácido 5-etilsulfamóil-2-pirrolidin-1-il-benzóico



Sintetizou-se o composto do título de acordo com o processo descrito para a síntese do ácido 5-metanosulfonil-2-pirrolidin-1-il-benzóico a partir do ácido 2-cloro-5-etilsulfamoil-benzóico e de pirrolidina e obteve-se com um rendimento de 43 %. EM (m/e): 202,2 (MH⁺, 100 %).

Exemplo AE

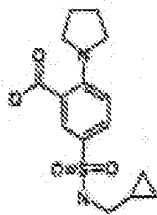
Ácido 5-isopropilsulfamoil-2-pirrolidin-1-il-benzóico



Sintetizou-se o composto do título de acordo com o processo descrito para a síntese do ácido 5-metanosulfonil-2-pirrolidin-1-il-benzóico a partir do ácido 2-cloro-5-isopropilsulfamoil-benzóico e de pirrolidina e obteve-se com um rendimento de 40 %. EM (m/e): 311,2 (MH⁺, 100 %).

Exemplo AF

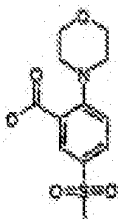
Ácido 5-(ciclopropilmetil-sulfamoil)-2-pirrolidin-1-il-benzóico



Sintetizou-se o composto do título de acordo com o processo descrito para a síntese do ácido 5-metano-sulfonil-2-pirrolidín-1-il-benzóico a partir do ácido 2-cloro-5-(ciclopropilmetil-sulfamóil)-benzóico e de pirrolidina e obteve-se com um rendimento de 38 %. EM (m/e): 323,2 (MH^+ , 100 %).

Exemplo AG

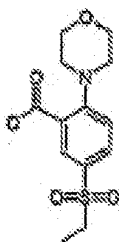
Ácido 5-metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-benzóico



Sintetizou-se o composto do título de acordo com o processo descrito para a síntese do ácido 5-metano-sulfonil-2-pirrolidín-1-il-benzóico a partir do ácido 2-cloro-5-(metano-2-sulfonil)-benzóico e de morfolina e obteve-se com um rendimento de 80 %. EM (m/e): 284,1 (MH^+ , 100 %).

Exemplo AH

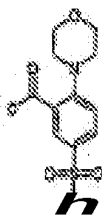
Ácido 5-etano-sulfonil-2-morfolin-4-il-benzóico



Sintetizou-se o composto do título de acordo com o processo descrito para a síntese do ácido 5-metano-sulfonil-2-pirrolidin-1-il-benzóico a partir do ácido 2-cloro-5-(etano-2-sulfonil)-benzóico e de morfolina e obteve-se com um rendimento de 77 %. EM (m/e): 298,2 (MH⁺, 100 %).

Exemplo AI

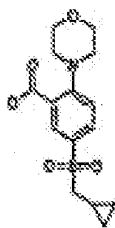
Ácido 2-morfolin-4-il-5-(propano-2-sulfonil)-benzóico



Sintetizou-se o composto do título de acordo com o processo descrito para a síntese do ácido 5-metano-sulfonil-2-pirrolidin-1-il-benzóico a partir do ácido 2-cloro-5-(isopropano-2-sulfonil)-benzóico e de morfolina e obteve-se com um rendimento de 53 %. EM (m/e): 312,1 (MH⁺, 100 %).

Exemplo AJ

Ácido 5-ciclopropilmetano-sulfonil-2-morfolin-4-il-benzóico



Sintetizou-se o composto do título de acordo com o processo descrito para a síntese do ácido 5-metano-sulfonil-2-pirrolidin-1-il-benzóico a partir do ácido 2-cloro-5-ciclopropilmetano-sulfonil-benzóico e de morfolina e obteve-se com um rendimento de 27 %. EM (m/e): 324,2 (MH⁻, 100 %).

Exemplo AK

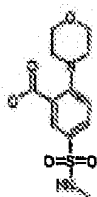
Ácido 2-morfolin-4-il-5-(propano-1-sulfonil)-benzóico



Sintetizou-se o composto do título de acordo com o processo descrito para a síntese do ácido 5-metano-sulfonil-2-pirrolidin-1-il-benzóico a partir do ácido 2-cloro-5-(propano-2-sulfonil)-benzóico e de morfolina e obteve-se com um rendimento de 62 %. EM (m/e): 312,2 (MH⁻, 100 %).

Exemplo AL

Ácido 5-metilsulfamoi-2-morfolin-4-il-benzóico



Sintetizou-se o composto do título de acordo com o processo descrito para a síntese do ácido 5-metanosulfonil-2-pirrolidin-1-il-benzóico a partir do ácido 2-cloro-5-metilsulfamoil-benzóico e de morfolina e obteve-se com um rendimento de 40 %. EM (m/e): 299,2 (MH^+ , 100 %).

Exemplo AM

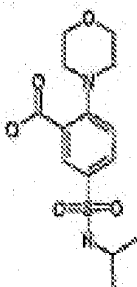
Ácido 5-etilsulfamoil-2-morfolin-4-il-benzóico



Sintetizou-se o composto do título de acordo com o processo descrito para a síntese do ácido 5-metanosulfonil-2-pirrolidin-1-il-benzóico a partir do ácido 2-cloro-5-etilsulfamoil-benzóico e de morfolina e obteve-se com um rendimento de 42 %. EM (m/e): 313,2 (MH^+ , 100 %).

Exemplo NA

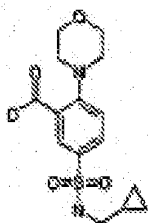
Ácido 5-isopropilsulfamoil-2-morfolin-4-il-benzóico



Sintetizou-se o composto do título de acordo com o processo descrito para a síntese do ácido 5-metano-sulfonil-2-pirrolidin-1-il-benzóico a partir do ácido 2-cloro-5-isopropilsulfamoil-benzóico e de morfolina e obteve-se com um rendimento de 38 %. EM (m/e): 327,2 (MH⁺, 100 %).

Exemplo AO

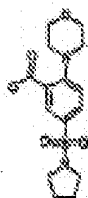
Ácido 5-(ciclopropilmetil-sulfamoil)-2-morfolin-4-il-benzóico



Sintetizou-se o composto do título de acordo com o processo descrito para a síntese do ácido 5-metano-sulfonil-2-pirrolidin-1-il-benzóico a partir do ácido 2-cloro-5-(ciclopropilmetil-sulfamoil)-benzóico e de morfolina e obteve-se com um rendimento de 33 %. EM (m/e): 339,2 (MH⁺, 100 %).

Exemplo AP

Ácido 2-morfolin-4-il-5-(pirrolidino-1-sulfonil)-benzóico

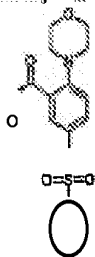


Sintetizou-se o composto do título de acordo com o processo descrito para a síntese do ácido 5-metano-sulfonil-2-pirrolidin-1-il-benzóico a partir do ácido 2-

cloro-5-(pirrolidino-1-sulfonil)-benzóico e de morfolina e obteve-se com um rendimento de 34 %. EM (m/e): 339,2 (MH⁺, 100 %).

Exemplo AQ

Ácido 5-(morfolino-4-sulfonil)-2-morfolin-4-il-benzóico



Sintetizou-se o composto do título de acordo com o processo descrito para a síntese do ácido 5-metano-sulfonil-2-pirrolidin-1-il-benzóico a partir do ácido 2-cloro-5-(morfolino-1-sulfonil)-benzóico e de morfolina e obteve-se com um rendimento de 22 %. EM (m/e): 355,2 (MH⁺, 100 %).

Exemplo 123

4-Fluoro-2-[4-(5-metano-sulfonil-2-pirrolidin-1-il-benzóil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo

Agitou-se durante 16 horas, à temperatura ambiente, uma mistura de 13,6 mg (0,05 mmole) do ácido 5-metano-sulfonil-2-pirrolidin-1-il-benzóico, 15,7 mg (0,06 mmole) de 2-fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (Org. Proc. Res. Dev. 1999, 460), 17,9 mg (0,06 mole) de TBTU e 43 µL (0,25 mmole) de DIPEA, no seio de 1 mL de DMF. Após a adição de 100 µL de ácido fórmico, submeteu-se a uma purificação por CLER preparativa de fase inversa, eluindo-se com um gradiente de acetonitrilo/água, para se obter, após a

evaporação das fracções do produto, 10,6 mg (33 %) do composto do título. EM (m/e): 457,2 (MH^+ , 100 %).

De acordo com o processo descrito nas sínteses do exemplo 123, sintetizaram-se outros derivados a partir de derivados de ácido e derivados de piperazina, incluindo os exemplos 123-173, no quadro 1.

Exemplo 174

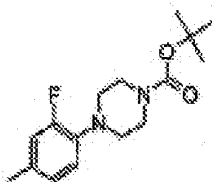
1-(4-(4-(2-(4-Metil-piperazin-1-il)-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il)-fenil)-etanona

Aqueceu-se a 80 °C, durante 1 hora, uma mistura agitada de 150 mg (0,39 mole) de 1-(3-fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil)-etanona, 200 mg (2,0 mmole) de 1-metilpiperazina, no seio de 4 mL de THF. Adicionou-se água à mistura reaccional, isolou-se o precipitado, secou-se e purificou-se por cromatografia à pressão em gel de sílica, com heptano/AcOEt como eluente. Obteve-se o composto do título sob a forma de um pó amarelo claro, EM (m/e): 471,2 (MH^+ , 100 %).

De acordo com o processo descrito nas sínteses do exemplo 174, sintetizaram-se outros derivados a partir de 1-(3-fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil)-etanona e aminas incluindo os exemplos 174 a 176, no quadro 1.

Exemplo AR

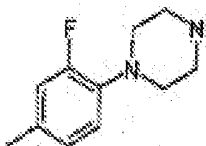
Éster terc-butilico do ácido 4-(2-fluoro-4-metil-fenil)-piperazino-1-carboxílico



Preparou-se o composto do título de acordo com o processo descrito no exemplo G a partir de N-Boc-piperazina e 4-bromo-3-fluorotolueno (rendimento de 40 %, óleo amarelo), EM (m/e): 295,2 ($M+H^+$, 100 %).

Exemplo AS

1-(2-Fluoro-4-metil-fenil)-piperazina



Preparou-se o composto de título de acordo com o processo descrito no exemplo D, etapa 2 (rendimento de 99 %, óleo amarelo), EM (m/e): 195,3 ($M+H^+$, 100 %).

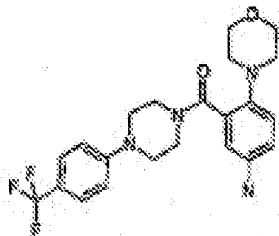
Exemplo 177

[4-(2-Fluoro-4-metil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona

Preparou-se o composto do título de acordo com o processo descrito no exemplo 46, a partir de 1-(2-fluoro-4-metilfenil)-piperazina e cloreto de 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoílo (rendimento de 70 %, óleo amarelo), EM (m/e): 429,2 ($M+H^+$, 100 %).

Exemplo AT

(5-Amino-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona



A uma solução de (2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (preparação descrita no exemplo 57, 150 mg, 0,323 mmole), no seio de metanol (3 mL), adicionou-se Pd/C a 10 % (6,9 mg). Agitou-se a mistura a uma pressão atmosférica de hidrogénio, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Filtrou-se o catalisador e concentrou-se o filtrado in *vacuo*. Fez-se uma cromatografia do resíduo em gel de sílica (eluente: heptano/acetato de etilo (0-100 %, em 20 minutos)), para se obter o composto do título (111 mg, rendimento de 79 %), sob a forma de um sólido amarelo, EM (m/e): 435,2 (M+H⁺, 100 %).

Exemplo 178

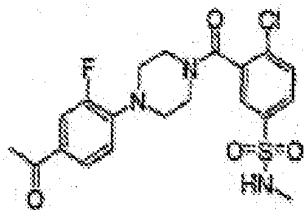
(2-Morfolin-4-il-5-tetrazol-1-il-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

Aqueceu-se a 75 °C, em atmosfera de azoto, uma suspensão de (5-amino-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (50 mg, 0,115 mmole), no seio de ácido acético (1 mL) e depois adicionou-se, lentamente, trietilortoformato (36,76 µL, 0,34 mmole). Passada 1 hora, adicionou-se, em porções, azida de sódio

(22,4 mg, 0,34 mmole) e agitou-se a mistura reaccional a 75 °C, durante 1 hora e 30 minutos. Arrefeceu-se a mistura reaccional para a temperatura ambiente, diluiu-se com água e basificou-se com uma solução de NaOH 1 N. Extraiu-se a fase aquosa com acetato de etilo. Combinaram-se as fases orgânicas, secou-se sobre Na₂SO₄, filtrou-se e evaporou-se até à secagem. Fez-se uma cromatografia do resíduo em gel de sílica: eluente: heptano/acetato de etilo de 0 % a 60 % (10 minutos), para se obter o composto do título (29 mg, 52 %), sob a forma de um sólido amarelo, EM (m/e): 488,2 (M+H⁺, 100 %).

Exemplo AU

3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-4-cloro-N-metil-benzeno-sulfonamida



Preparou-se o composto do título de acordo com o processo descrito no exemplo K, etapa 2, a partir de 1-(3-fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona e do ácido 2-cloro-5-metilsulfamóil-benzóico (CAS: 68901-09-7; patente de invenção BE 620741) (69 %, espuma amarela clara), EM (m/e): 452,1 (M-H, 100 %).

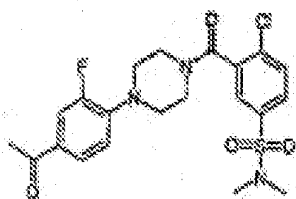
Exemplo 179

3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-N-metil-4-morfolin-4-il-benzeno-sulfonamida

Preparou-se o composto do título de acordo com o processo descrito no exemplo 1, a partir de 3-[4-(4-acetil-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-4-cloro-N-metil-benzeno-sulfonamida e de morfolina (58 %, sólido amarelo claro), EM (m/e): 503,1 (M-H, 100 %).

Exemplo AV

3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-4-cloro-N,N-dimetilbenzeno-sulfonamida



Preparou-se o composto do título de acordo com o processo descrito no exemplo K, etapa 2, a partir de 1-(3-fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona e do ácido 2-cloro-5-dimetil-sulfamóil-benzóico (CAS: 37088-27-0; patente de invenção BE 620741) (64 %, espuma amarela clara), EM (m/e): 468,1 (M+H⁺, 100 %).

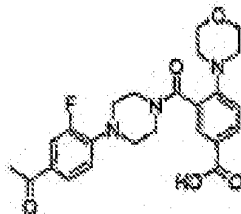
Exemplo 180

3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-N,N-dimetil-4-morfolin-4-il-benzeno-sulfonamida

Preparou-se o composto do título de acordo com o processo descrito no exemplo 1, a partir de 3-[4-(4-acetil-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-4-cloro-N,N-dimetil-benzeno-sulfonamida e de morfolina (60 %, sólido amarelo claro), EM (m/e): 519,2 (M+H, 100 %).

Exemplo AW

Ácido 3-[4-(4-acetil-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-4-morfolin-4-il-benzóico



Aqueceu-se a 85 °C, durante 17 horas, uma suspensão de 3-[4-(4-acetil-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-4-morfolin-4-il-benzonitrilo (exemplo 196, 469 mg, 1,07 mmole), no selo de etanol (6 mL) e NaOH 2 N (6 mL). Arrefeceu-se a mistura reaccional para a temperatura ambiente, diluiu-se com água e acidificou-se com HCl 2 N. Filtrou-se o sólido resultante, lavou-se com água e secou-se, para se obter o composto do título (0,47 g, 96 %), sob a forma de um sólido cor de laranja.

Exemplo 181

3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-4-morfolin-4-il-benzamida

Preparou-se o composto do título de acordo com o processo descrito no exemplo K, etapa 2, a partir do ácido 3-[4-(4-acetil-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-4-morfolin-4-il-benzóico e de amônia (10 % sólido branco), EM (m/e): 455,2 (M+H, 100 %).

Exemplo 182

3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-N-metil-4-morfolin-4-il-benzamida

Preparou-se o composto do título de acordo com o processo descrito no exemplo K, etapa 2, a partir do ácido 3-[4-(4-acetil-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-4-morfo-lin-4-il-benzóico e de metilamina (43 %, sólido branco), EM (m/e): 469,3 (M+H, 100 %).

Exemplo 183

3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-N,N-dimetil-4-morfolin-4-il-benzamida

Preparou-se o composto do título de acordo com o processo descrito no exemplo K, etapa 2, a partir do ácido 3-[4-(4-acetil-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-4-morfo-lin-4-il-benzóico e de dimetilamina (44 %, sólido amarelo), EM (m/e): 483,2 (M+H, 100 %).

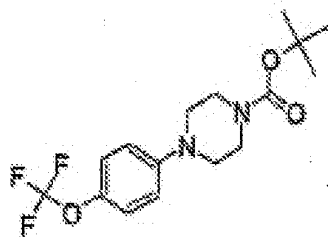
Exemplo 184

[4-(2-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitrofenil)-metanona

Preparou-se o composto do título de acordo com o processo descrito no exemplo 46, a partir de 1-(2-cloro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina e cloreto de 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoílo (74 %, sólido amarelo), EM (m/e): 499,2 (M+H, 100 %).

Exemplo AX

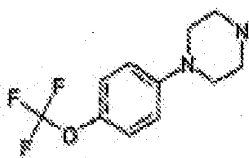
Éster terc-butílico do ácido 4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazino-1-carboxílico



A uma mistura de carbonato de cézio (1,88 g, 5,7 mmole), acetato de paládio (II) (46,1 mg, 0,205 mmole), rac-2,2'-bis-(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (192 mg, 0,31 mmole), car-boxilato de terc-butil-1-piperazina (928 mg, 4,93 mmole) e 1-bromo-4-(trifluorometoxi)benzeno (1 g, 4,11 mmole), adicionou-se tolueno desgaseificado (10 mL). Aqueceu-se a mistura para 100 °C, durante 4 horas. Arrefeceu-se a mistura para a temperatura ambiente, diluiu-se com acetato de etilo, filtrou-se e eliminou-se o dissolvente *in vacuo*. Fez-se uma cromatografia do óleo impuro em gel de sílica: eluente: heptano/acetato de etilo a 0-10 %, durante 20 minutos, para se obter o composto do título (180 mg, 13 %), sob a forma de um sólido amarelo, EM (m/e): 347,4 (M+H, 100 %).

Exemplo AY

1-(4-Trifluorometoxi-fenil)-piperazina



Preparou-se o composto de título de acordo com o processo descrito no exemplo D, etapa 2, a partir do éster terc-butílico do ácido 4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazi-no-1-carboxílico (44 %, Óleo castanho), EM (m/e): 247,1 (M+H, 100 %).

Exemplo 185

(2-Morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

Preparou-se o composto de título de acordo com o processo descrito no exemplo 46, a partir de 1-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazina e do cloreto 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoílo (74 %, sólido amarelo), EM (m/e): 481,2 (M+H, 100 %).

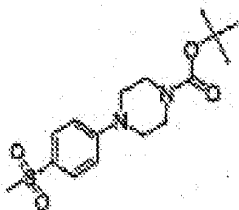
Exemplo 186

2-[4-(2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-5-trifluorometilbenzonitrilo

Preparou-se o composto do título de acordo com o processo descrito no exemplo 46, a partir de 2-piperazin-1-il-5-trifluorometil-benzonitrilo e de cloreto de 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoílo (69 %, sólido amarelo), EM (m/e): 490,2 (M+H, 100 %).

Exemplo AZ

Éster terc-butílico do ácido 4-(4-metano-sulfonil-fenil)-piperazino-1-carboxílico

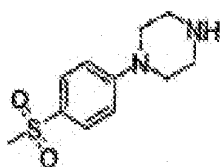


Preparou-se o composto do título de acordo com o processo descrito no exemplo AX, a partir da sulfona de 4-

bromofenil-metilo e N-Boc-piperazina (31 %, sólido branco), EM (m/e); 241,2 (M-Boc, 100 %).

Exemplo BA

1-(4-Metano-sulfonil-fenil)-piperazina



Preparou-se o composto do título de acordo com o processo descrito no exemplo D, etapa 2, a partir do éster terc-butilico do ácido 4-(4-metano-sulfonil-fenil)-piperazino-1-carboxílico (99 %, sólido castanho), EM (m/e): 241,2 (M+H, 100 %).

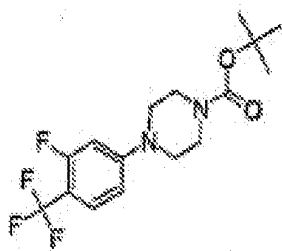
Exemplo 187

[4-(4-Metano-sulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona

Preparou-se o composto do título de acordo com o processo descrito no exemplo 46, a partir de 1-(4-metano-sulfonil-fenil)-piperazina e de cloreto de 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo (76 %, sólido amarelo), EM (m/e): 475,1 (M+H, 100 %).

Exemplo BB

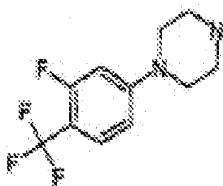
Éster terc-butilico do ácido 4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazino-1-carboxílico



A uma mistura de terc-butóxido de sódio (0,68 g, 6,9 mmole), acetato de paládio (II) (11 mg, 0,05 mmole), 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenilo (149 mg, 0,49 mole), carboxilato de terc-butil-1-piperazina (1,1 g, 5,9 mmole) e 4-cloro-2-fluorobenzotrifluoreto (1 g, 4,94 mmole), adicionou-se tolueno desgaseificado (10 mL). Aqueceu-se a mistura para 80 °C, durante a noite. Arrefeceu-se a mistura para a temperatura ambiente, diluiu-se com éter, filtrou-se e concentrou-se o filtrado *in vacuo*. Fez-se uma cromatografia do resíduo em gel de sílica: eluente: heptano/acetato de etilo a 0-10 %, durante 15 minutos, para se obter o composto do título (1,05 g, 61 %), sob a forma de um sólido branco, EM (m/e): 349,2 (M+H, 100 %).

Exemplo BC

1-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina



Preparou-se o composto do título de acordo com o processo descrito no exemplo D, etapa 2, a partir do éster terc-butílico do ácido 4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazino-1-carboxílico (98 %, sólido castanho), EM (m/e): 249,2 (M+H, 100 %).

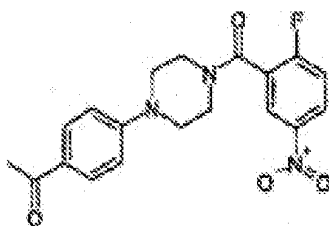
Exemplo 188

1-(4-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il)-(2-morfolin-4-il-5-nitrofenil)-metanona

Preparou-se o composto do título de acordo com o processo descrito no exemplo 46, a partir de 1-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina e de cloreto de 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoílo (62 %, sólido amarelo), EM (m/e): 483,2 (M+H, 100 %).

Exemplo BD

1-(4-[4-(2-Fluoro-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil)-etanona



Preparou-se o composto do título de acordo com o processo descrito no exemplo K, etapa 2, a partir de 4'-piperazino-acetofenona e de ácido 2-fluoro-5-nitrobenzóico (16 %, sólido amarelo), EM (m/e): 372,1 (M+H, 100 %).

Exemplo 189

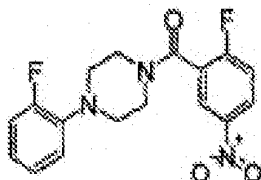
1-(4-[4-(2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil)-etanona

Preparou-se o composto do título de acordo com o processo descrito no exemplo 1, a partir de 1-(4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil)-etanona e de

morfolina (85 %, sólido amarelo), EM (m/e): 439,3 (M+H, 100 %).

Exemplo BE

(2-Fluoro-5-nitro-fenil)-[4-(2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona



Preparou-se o composto do título de acordo com o processo descrito no exemplo 46, a partir de cloreto de 2-fluoro-5-nitrobenzoílo e 1-(2-fluorofenil)-piperazina (52 %, sólido cor de laranja), EM (m/e): 348,1 (M+H, 100 %).

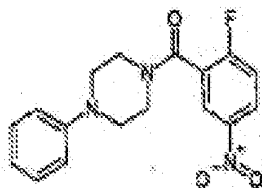
Exemplo 190

[4-(2-Fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona

Preparou-se o composto do título de acordo com o processo descrito no exemplo 1, a partir de (2-fluoro-5-nitrofenil)-[4-(2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona e de morfolina (87 %, sólido amarelo), EM (m/e): 415,2 (M+H, 100 %).

Exemplo BF

(2-Fluoro-5-nitro-fenil)-(4-fenil-piperazin-1-il)-metanona



Preparou-se o composto do título de acordo com o processo descrito no exemplo 46, a partir de cloreto de 2-fluoro-5-nitrobenzoílo e de 1-fenil-piperazina (70 %, sólido cor de laranja), EM (m/e): 330,1 (M+H, 100 %).

Exemplo 191

(2-Morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-(4-fenil-piperazin-1-il)-metanona

Preparou-se o composto do título de acordo com o processo descrito no exemplo 1, a partir de (2-fluoro-5-nitrofenil)-(4-fenil-piperazin-1-il)-metanona e de morfolina (87 %, sólido amarelo), EM (m/e): 397,3 (M+H, 100 %).

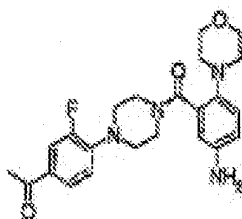
Exemplo 192

[4-(4-Cloro-fenil)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona

Preparou-se o composto do título de acordo com o processo descrito no exemplo 46, a partir de cloreto de 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoílo e de 4-cloro-fenil-piperazina (sólido cor de laranja), EM (m/e): 449,2 (M+H, 100 %).

Exemplo BG

1-(4-[4-(5-Amino-2-morfolin-4-il-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil)-etanona



Preparou-se o composto do título de acordo com o processo descrito no exemplo AT, a partir de 1-{4-[4-(2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona (72 %, sólido amarelo), EM (m/e): 427,2 (M+H, 100 %).

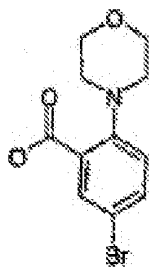
Exemplo 193

N-{3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-4-morfolin-4-il-fenil}-metano-sulfonamida

A uma solução de 1-{4-[4-(5-amino-2-morfolin-4-il-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluorofenil}-etanona (50 mg, 0,12 mmole) e trietilamina (33 μ L, 0,234 mmole), no seio de dioxano (1,5 mL), adicionou-se uma solução de cloreto de metano-sulfonilo (15 mg, 0,13 mmole), no seio de dioxano (0,5 mL). Agitou-se a mistura a temperatura ambiente, durante 3 horas. Agitou-se a mistura reaccional no seio de água. Filtrou-se o sólido amarelo, lavou-se com água e dissolveu-se no seio de CH_2Cl_2 . Secou-se a solução sobre Na_2SO_4 , filtrou-se e eliminou-se o dissolvente in vacuo. Fez-se uma cromatografia do resíduo no seio de gel de sílica, com o eluente: heptano/acetato de etilo a 0 %-100 % (5 minutos), para se obter o composto do título (35 mg, 59 %), sob a forma de um sólido amarelo, EM (m/e): 505,3 (M+H, 100 %).

Exemplo BH

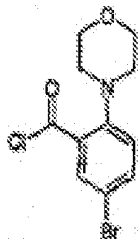
Ácido 5-bromo-2-morfolin-4-il-benzóico



Preparou-se o composto do título de acordo com o processo descrito no exemplo B, etapa 1, a partir do ácido 5-bromo-2-fluorobenzóico e de morfolina, excepto pelo facto de se ter aquecido a mistura a 130 °C, durante 48 horas (77 %, sólido branco), RMN do ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ = 8,45 (d), 7,74 (dxd, 7,33 (d)).

Exemplo BI

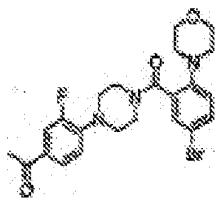
Cloreto de 5-bromo-2-morfolin-4-il-benzoilo



Preparou-se o composto do título de acordo com o processo descrito no exemplo B, etapa 2, a partir do ácido 5-bromo-2-morfolin-4-il-benzóico (100 %, óleo amarelo), EM (m/e): 305,0 (M+H, 100 %).

Exemplo BJ

1-[4-[4-(5-bromo-2-morfolin-4-il-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil]-etanona



Preparou-se o composto do título de acordo com o processo descrito no exemplo 46, a partir do cloreto de 5-bromo-2-morfolin-4-il-benzoílo e de 1-(3-fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (94 %, espuma amarela), EM (m/e): 490,3 (M^+ , 100 %).

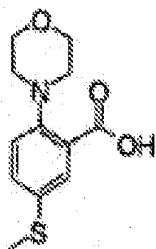
Exemplo 194

1-(4-[4-(5-Acetil-2-morfolin-4-il-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil)-etanona

A uma suspensão de 1-{4-[4-(5-bromo-2-morfolin-4-il-ben-zoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona (160 mg, 0,33 mmole), no seio de tolueno (2 mL), adicionou-se $PdCl_2(PPh_3)_2$ (5 mg, 0,0065 mmole) e tributil(1-etoxivinil)-estanho (125 μ L, 0,36 mmole). Aqueceu-se a mistura para 100°C, durante 6 horas. Arrefeceu-se a mistura num banho de gelo e adicionou-se HCl 2 N (0,55 mL). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente, durante a noite. Filtrou-se a mistura. Separou-se a camada orgânica e adicionou-se uma solução aquosa de KF a 10 %. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente, durante 3 horas e filtrou-se. Secou-se a camada orgânica sobre Na_2SO_4 , filtrou-se e eliminou-se o dissolvente *in vacuo*. Fez-se uma cromatografia da goma impura em gel de sílica, eluente: heptano/acetato de etilo a 0 %-50 % (10 minutos), para se obter o composto do título (15 mg, 10 %), sob a forma de um sólido branco, EM (m/e): 454,2 ($M+H$, 100 %).

Exemplo BK

Ácido 5-metilsulfanil-2-morfolin-4-il-benzóico



Agitou-se durante 1 hora, a temperatura ambiente, uma mistura do ácido 2-cloro-5-(metiltio)-benzóico (1 g, 4,7 mmole), morfolina (620 μ L, 7,1 mmole), carbonato de potássio (1,05 g, 7,6 mmole) e cobre (24 mg, 0,38 mmole), no seio de pentanol (6 mL). Aqueceu-se a mistura para 100 °C e agitou-se durante 40 minutos. Evaporou-se o dissolvente. Recolheu-se o resíduo no seio de água e acidificou-se para pH 2. Extraiu-se a camada aquosa, duas vezes, com acetato de etilo. Secaram-se as camadas orgânicas combinadas sobre Na_2SO_4 , filtrou-se e eliminou-se o dissolvente in *vacuo*. Fez-se uma cromatografia do óleo impuro em gel de sílica: eluente: heptano/acetato de etilo a 0-20 %, durante 15 minutos, para se obter o composto do título, sob a forma de um sólido castanho (120 mg, 10 %), EM (m/e): 252,1 (M-H, 100 %).

Exemplo 195

1-(3-Fluoro-4-[4-(5-metilsulfanil-2-morfolin-4-il-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil)-etanona

Preparou-se o composto do título de acordo com o processo descrito no exemplo K, etapa 2, a partir do ácido 5-metilsulfanil-2-morfolin-4-il-benzóico e de 1-(3-fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (8 %, sólido branco), EM (m/e): 458,2 (M⁺, 100 %).

Exemplo 196

3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-4-morfolin-4-il-benzonitrilo

Preparou-se o composto do título de acordo com o processo descrito no exemplo 1, a partir de 3-[4-(4-acetil-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-4-bromo-benzonitrilo (exemplo L) e de morfolina (71 %, sólido branco), EM (m/e): 437,2 (M+H, 100 %).

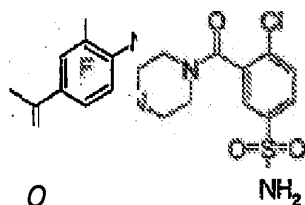
Exemplo 197

1-(3-Fluoro-4-[4-(5-metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-benzonitril)-piperazin-1-il]-fenil)-etanona

Preparou-se o composto do título de acordo com o processo descrito no exemplo 1, a partir de 1-[4-[4-(2-cloro-5-metano-sulfonil-benzonitril)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil]-etanona (Exemplo K) e de morfolina (57 %, sólido branco), EM (m/e): 490,2 (M+H, 100 %).

Exemplo BL

3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-4-cloro-benzeno-sulfonamida



Preparou-se o composto do título de acordo com o processo descrito no exemplo K, etapa 2, a partir do ácido 1-(3-fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona e do ácido 2-

cloro-5-sulfamoil-benzóico (CAS: 97-04-1; Basu; D.-G.; J. Indian Chem. Soc.; 16; 1939; 100, 106) (42 %, sólido branco), EM (m/e): 438,1 (M-H, 100 %).

Exemplo 198

3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-4-morfolin-4-il-benzeno-sulfonamida

Preparou-se o composto do título de acordo com o processo descrito no exemplo 1, a partir de 3-[4-(4-acetil-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-4-cloro-benzeno-sulfonamida e de morfolina (39 %, sólido amarelo), EM (m/e): 489,4 (M-H, 100 %).

Exemplo 199

1-[3-Fluoro-4-[4-(5-imidazol-1-il-2-morfolin-4-il-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil]-etanona

Num tubo, adicionou-se, sucessivamente, 1-[4-[4-(5-bromo-2-morfolin-4-il-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil]-etanona (exemplo BJ, 0,05 g, 0,1 mmole), imidazole (8,4 mg, 0,12 mmole), carbonato de cézio (70 mg, 0,21 mmole), CuI (4 mg, 0,02 mmole), 1,10-fenantrolina (7,3 mg, 0,04 mmole) e dioxano (0,2 mL). Aqueceu-se a mistura, em atmosfera de argon, a 120 °C, durante 12 horas. Arrefeceu-se a mistura reaccional para a temperatura ambiente e parou-se a reacção com água/acetato de etilo. Extralou-se a camada aquosa, duas vezes, com acetato de etilo. Secaram-se as camadas orgânicas combinadas sobre Na₂SO₄, filtrou-se e eliminou-se o dissolvente *in vacuo*. Fez-se uma cromatografia do óleo impuro em gel de sílica: eluente: CH₂Cl₂/metanol a 0-5 %, para se obter o composto do título,

sob a forma de um sólido castanho (20 mg, 40 %), EM (m/e): 478,4 (M+H, 100 %).

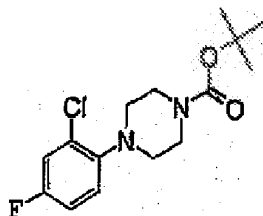
Exemplo 200

[4-(2,4-Difluoro-fenil)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona

Preparou-se o composto do título de acordo com o processo descrito no exemplo 46, a partir do cloreto de 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoílo e de 1-(2,4-difluorofenil)-piperazina (87 %, sólido amarelo), EM (m/e): 433,4 (M+H, 100 %).

Exemplo BM

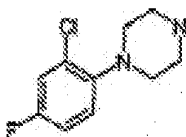
Éster terc-butílico do ácido 4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-piperazino-1-carboxílico



Preparou-se o composto do título de acordo com o processo descrito no exemplo AX, a partir de 1-bromo-2-cloro-4-fluorobenzeno e de N-Boc-piperazina (10 %, sólido branco sujo), EM (m/e): 315,1 (M+H, 100 %).

Exemplo BN

1-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-piperazina



Preparou-se o composto do título de acordo com o processo descrito no exemplo D, etapa 2, a partir do éster terc-butílico do ácido 4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-piperazino-1-carboxílico (91 %, óleo amarelo claro), EM (m/e): 215,2 (M+H, 100 %).

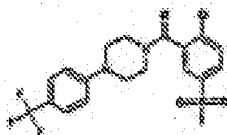
Exemplo 201

[4-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona

Preparou-se o composto do título de acordo com o processo descrito no exemplo 46, a partir do cloreto de 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoílo e de 1-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-piperazina (70 %, sólido amarelo), EM (m/e): 449,2 (M+H, 100 %).

Exemplo 80

(2-Cloro-5-metano-sulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona



A uma solução do ácido 2-cloro-5-metano-sulfonil-benzóico (102 mg, 0,43 mmole), no seio de dimetilformamida (20 mL) adicionou-se, sucessivamente, TBTU (153 mg, 0,48 mmole), N-etildi-isopropilamina (0,28 mL, 2,17 mmole) e 1-(4-trifluorometilfenil)piperazina (ABCR F07741NB, [30459-17-

7], 100 mg, 0,43 mmole). Agitou-se então a mistura reaccional a temperatura ambiente, durante 2 horas, depois concentrou-se *in vacuo* e purificou-se por cromatografia em coluna (SiO_2 , 50g, heptano/acetato de etilo = a 0 até 100 %), para se obter o composto do título, sob a forma de uma goma incolor (170 mg, 0,38 mmole). EM (m/e); 464,3 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$, 100 %).

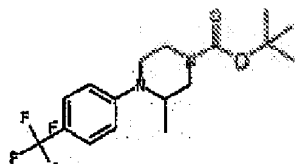
Exemplo 202

5-Metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

A uma solução de (2-cloro-5-metano-sulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (0,28 mmole, 130 mg), adicionou-se morfolina (0,5 mL). Agitou-se então a mistura reaccional a 100°C , durante 48 horas, antes de se concentrar *in vacuo*. Fez-se então a purificação do resíduo por cromatografia em coluna (SiO_2 , 20 g, heptano/EtOAc a 0-100 %), para se obter o composto do título, sob a forma de um sólido branco (118 mg, 85 %). EM (m/e): 497,5 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100 %).

Exemplo BP

Éster terc-butílico do ácido rac-3-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazino-1-carboxílico

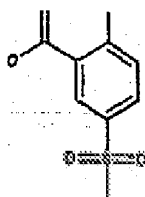


A uma solução do éster terc-butílico do ácido 3-metil-piperazino-1-carboxílico (1,0 g, 5,3 mmole) e de 1-bromo-4-

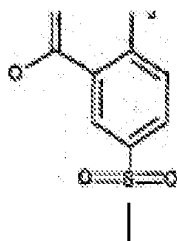
trifluorometil-benzeno (1,0 g, 4,4 mmole), no seio de tolueno (10 mL), adicionou-se terc-butilato de sódio (0,6 g, 6,2 mmole), 2-(diciclo-hexilfosfino)bifenilo (31 mg, 89 mmole) e um complexo de tris(dibenzilideno-acetona)dipaládio e cloro-fórmio (23 mg, 22 mmole). Agitou-se então a mistura reaccional durante 16 horas, a 80 °C. Depois de se deixar arrefecer a mistura reaccional até à temperatura ambiente, concentrou-se in vacuo e purificou-se por cromatografia em coluna (SiO₂, 70g, heptano/acetato de etilo a 0-30 %), para se obter o composto do título, sob a forma de um sólido castanho claro, (0,47 g, 31 %, EM (m/e): 345,2 (M+H⁺, 100 %).

Exemplo BQ

Ácido 2-iodo-5-metano-sulfonil-benzóico



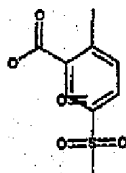
(a) Ácido 2-amino-5-metano-sulfonil-benzóico



Aqueceu-se, a 125-130 °C, com agitação, durante 18 horas, uma mistura de 4,26 mmole do ácido 2-cloro-5-metano-sulfonil-benzóico (ver, exemplo K, etapa 1), 0,39 mmole de pó de cobre e 10 mL de hidróxido de amónio a 25 %. Arrefeceu-se a mistura para a temperatura ambiente e filtrou-se. Lavou-se o sólido com metanol. Concentrou-se o

filtrado *in vacuo*. Acidificou-se o resíduo com HCl 1 N para pH = 2. Lavou-se o sólido obtido com água e secou-se (HV, 50 °C, 1 hora), para se obter o composto do título. EM (m/e): 214,1 (M-H, 100 %).

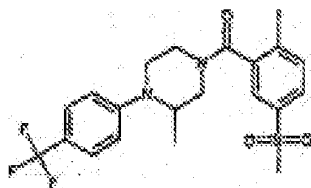
(b) Ácido 2-iodo-5-metano-sulfonil-benzóico



A uma suspensão de 3,0 mmole do ácido 2-amino-5-metano-sulfonil-benzóico, no seio de uma mistura de 1,7 mL de ácido sulfúrico e 1,7 mL de água, adicionou-se, gota a gota, uma solução de 3,92 mmole de nitrito de sódio, no seio de 1,7 mL água a uma velocidade tal que a temperatura não excedesse 3 °C. Agitou-se a mistura a 0 °C, durante 1 hora. Adicionou-se, gota a gota, a 0 °C, uma solução de 3,0 mmole de KI, no seio de 1,7 mL água. Deixou-se a suspensão castanha aquecer até a temperatura ambiente e agitou-se durante 30 minutos. Destruiu-se o excesso de iodo por adição de algumas gotas de uma solução de hidrogeno-sulfito de sódio. Filtrou-se o sólido, lavou-se com água e secou-se (HV, 50 °C, 1 hora), para se obter o composto do título. EM (m/e): 325,0 (M-H, 100 %).

Exemplo BR

rac-(2-Iodo-5-metano-sulfonil-fenil)-[3-metil-4-(4-trifluoro-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona



A uma solução do éster terc-butílico do ácido rac-3-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazino-1-carboxílico (95 mg, 0,27 mmole), no seio de diclorometano (2 mL), adicionou-se ácido trifluoroacético (1 mL) e agitou-se a mistura reaccional a temperatura ambiente, durante 30 minutos. Depois deste tempo, concentrou-se a mistura reaccional *in vacuo* e dissolveu-se o residuo no seio de dimetilformamida (3 mL). Adicionou-se à solução ácido 2-iodo-5-metano-sulfonil-benzóico (81 mg, 0,25 mmole), N-etildi-isopropilamina (0,29 mL, 1,7 mmole), e TBTU (99 mg, 0,3 mmole). Deixou-se então a mistura reaccional em agitação, à temperatura ambiente, durante 2 horas. Concentrou-se então a mistura reaccional *in vacuo* e purificou-se o residuo por cromatografia em coluna (SiO₂, 20g, heptano/EtOAc a 0-100 %), para se obter o composto do título, sob a forma de um sólido castanho claro (135 mg, 90 %), EM (m/e): 553,1 (M+H⁺).

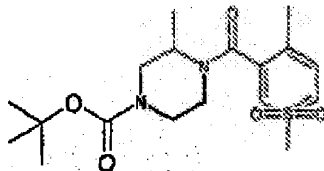
Exemplo 203

rac-(5-Metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-[3-metil-4-(4-trifluorometilfenil)-piperazin-1-il]-metanona

Verteu-se (2-iodo-5-metano-sulfonil-fenil)-[3-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (50 mg, 0,09 mmole) em morfolina (2,0 mL) e agitou-se a mistura reaccional durante 24 horas, a 100 °C, antes de se concentrar *in vacuo*. Purificou-se então o residuo por cromatografia em coluna (SiO₂, 20g, heptano/EtOAc a 0-100 %), para se obter o composto do título, sob a forma de um sólido castanho claro (43,5 mg, 94 %). EM (m/e): 512,3 (M+H⁺).

Exemplo BS

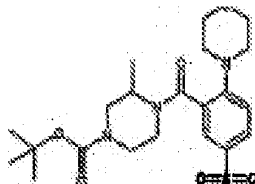
Éster terc-butílico do ácido **rac-4-(2-iodo-5-metano-sulfonyl-benzoyl)-3-metil-piperazino-1-carboxílico**



A uma solução do éster terc-butílico do ácido rac-3-metil-piperazino-1-carboxílico (350 mg, 1,75 mmole), no selo de dimetilformamida (3 mL), adicionou-se ácido 2-iodo-5-metano-sulfonyl-benzóico (540 mg, 1,67 mmole), N-etildisopropilamina (1,8 mL, 10,5 mmole), e TBTU (630 mg, 1,92 mmole). Deixou-se então a mistura reaccional em agitação a temperatura ambiente, durante 16 horas. Concentrou-se então a mistura reaccional in vacuo e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna (SiO_2 , 209, heptano/EtOAc a 0-100 %), para se obter o composto do título (400 mg, 45 %). EM (m/e): 526,2 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Exemplo BT

Éster terc-butílico do ácido **rac-4-(5-metano-sulfonyl-2-morfolin-4-il-benzoyl)-3-metil-piperazino-1-carboxílico**



Verteu-se o éster terc-butílico do ácido rac-4-(2-iodo-5-metano-sulfonyl-benzoyl)-3-metil-piperazino-1-carboxílico (400 mg, 0,78 mmole) em morfolina (5,0 mL) e agitou-se a mistura reaccional durante 15 horas, a 100 °C, antes

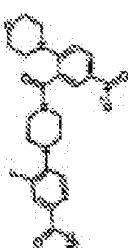
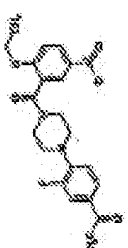
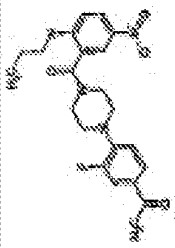
de se concentrar *in vacuo*. Purificou-se então o resíduo por cromatografia em coluna (SiO_2 , 20g, diclorometano/metanol a 0-5 %), para se obter o composto do título, sob a forma de uma espuma incolor (322 mg, 88 %). EM (m/e): 468,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

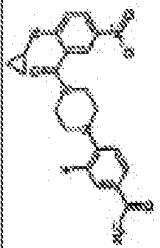
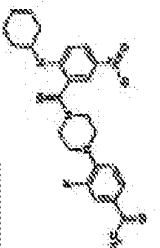
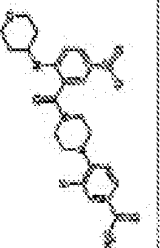
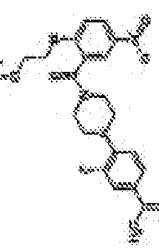
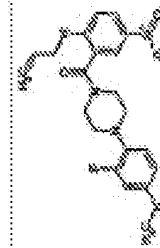
Exemplo 204

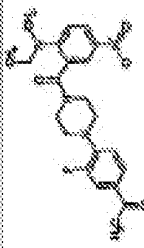
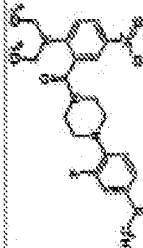
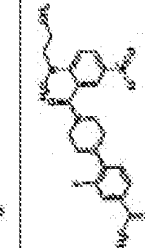
~~rac-(5-Metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-(2-metil-4-(4-trifluorometilfenil)-piperazin-1-il]-metanona~~

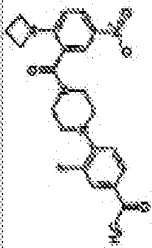
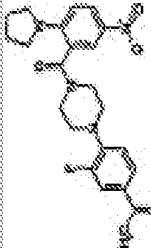
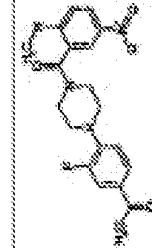
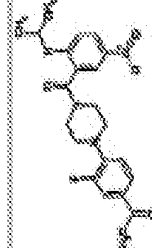
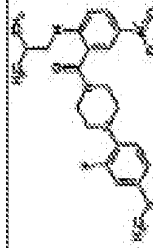
A uma solução de éster terc-butílico do ácido rac-4-(5-metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-benzoil)-3-metilpiperazino-1-carboxílico (250 mg, 0,54 mmole), no seio de diclorometano (2 mL), adicionou-se ácido trifluoroacético (1 mL) e agitou-se então a mistura reaccional a temperatura ambiente, durante 30 minutos. Depois deste tempo, concentrou-se a mistura reaccional *in vacuo* e dissolveu-se o resíduo no seio de tolueno (5 mL). Adicionou-se à solução 1-bromo-4-trifluorometil-benzeno (0,15 mL, 1,1 mmole), terc-butilato de sódio (128 mg, 1,4 mmole), 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (3,8 mg, 0,011 mmole) e um complexo de tris(dibenzilideno-acetona)dipaládio e clorofórmio (5,5 mg, 0,005 mmole). Agitou-se então a mistura reaccional durante 16 horas, a 80 °C. Depois de se deixar arrefecer para a temperatura ambiente, concentrou-se a mistura reaccional *in vacuo* e purificou-se por cromatografia em coluna (SiO_2 , 70 g, diclorometano/metanol a 0-5 %), para se obter o composto do título (83 mg, 30 %). EM (m/e): 512,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

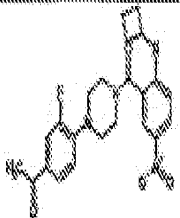
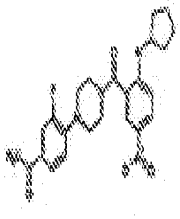
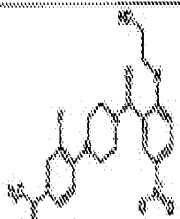
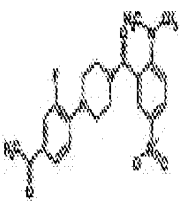
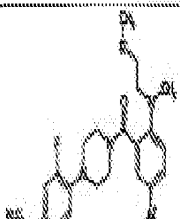
Quadro 1

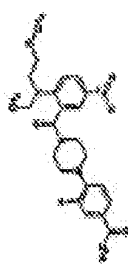
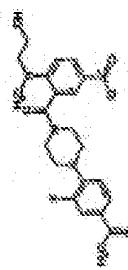
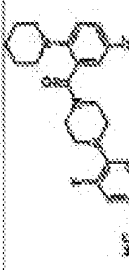
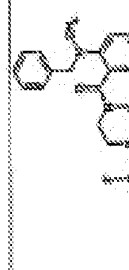
N°.	Estrutura	PM	Nome sistemático	Materiais iniciais	PM anion. (M ⁺)
1		436,5	1-[4-[4-(2-Morfolin-4-il)-3-nitro-benzol]-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil]-etanol	1-[3-Fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzol)-piperazin-1-il]-fenil]-etanol e morfollina	457,3
2		414,4	1-[4-[4-(2-Etilamino-5-nitro-benzol)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil]-etanol	1-[3-Fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzol)-piperazin-1-il]-fenil]-etanol e etilamina (disponível comercialmente)	415,2
3		429,5	1-[3-Fluoro-4-[4-(3-nitro-2-propilamino-benzol)-piperazin-1-il]-fenil]-etanol	1-[3-Fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzol)-piperazin-1-il]-fenil]-etanol e propilamina (disponível comercialmente)	429,2
4		440,5	1-[4-[4-(2-Ciclopropilmetilamino)-5-nitro-benzol]-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil]-etanol	1-[3-Fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzol)-piperazin-1-il]-fenil]-etanol e ciclopropilmetilamina (disponível comercialmente)	441,2

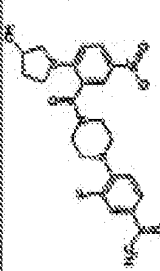
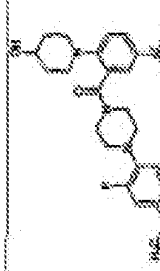
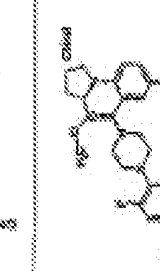
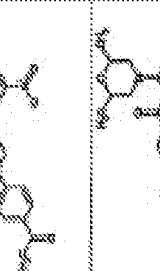
5		426, 5	1-([4-(2-Ciclopropilamino-5-nitro-benzoyl)]-piperazin-1-yl)-3-fluoro-fenil]-etanona	1-(3-Fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzoyl)]-piperazin-1-yl)-fenil]-etanona e ciclopropilamina (disponível comercialmente)	427, 2
6		466, 5	1-[4-(4-(2-Ciclo-hexilamino-5-nitro-benzoyl)]-piperazin-1-yl)-3-fluoro-fenil]-etanona	1-(3-Fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzoyl)]-piperazin-1-yl)-fenil]-etanona e ciclo-hexilamina (disponível comercialmente)	469, 2
7		470, 5	1-(3-Fluoro-4-[4-(5-nitro-2-(tetra-hidro-piran-4-ilamino)-benzoyl)]-piperazin-1-yl)-fenil]-etanona	1-(3-Fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzoyl)]-piperazin-1-yl)-fenil]-etanona e tetra-hidro-piran-4-ilamina (disponível comercialmente)	471, 2
8		484, 5	1-(3-Fluoro-4-[4-(2-(2-metoxi-etilamino)-5-nitro-benzoyl)]-piperazin-1-yl)-fenil]-etanona	1-(3-Fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzoyl)]-piperazin-1-yl)-fenil]-etanona e 2-metoxi-etilamina (disponível comercialmente)	485, 2
9		425, 5	1-[4-(4-(2-Alilamino-5-nitro-benzoyl)]-piperazin-1-yl)-3-fluoro-fenil]-etanona	1-(3-fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzoyl)]-piperazin-1-yl)-fenil]-etanona e alilamina (disponível comercialmente)	427, 1

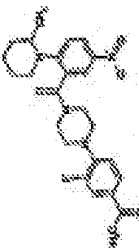
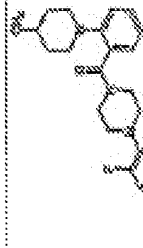
10		442,5	1-{4-{4-[2-(etil-metil-amino)-5-nitro-nitro-benzoyl]-piperazin-1-il}-3-fluoro-fenil}-etanona	1-{3-fluoro-4-[4-{2-fluoro-5-nitro-benzoyl}-piperazin-1-il]-fenil}-etanona e metil-etilamina (disponível comercialmente)	443,2
11		442,5	1-{4-{4-[2-(diethylamino)-3-nitrobenzoyl]-piperazin-1-il}-3-fluorofenil}-etanona	1-{3-fluoro-4-[4-{2-fluoro-5-nitro-benzoyl}-piperazin-1-il]-fenil}-etanona e dietilamina (disponível comercialmente)	443,2
12		442,5	1-{3-fluoro-4-[4-{2-(metil-propil-amino)-5-nitro-benzoyl]-piperazin-1-il}-fenil}-etanona	1-{3-fluoro-4-[4-{2-fluoro-5-nitro-benzoyl}-piperazin-1-il]-fenil}-etanona e metilpropilamina (disponível comercialmente)	443,2
13		442,5	1-{3-fluoro-4-[4-{2-(isopropil-metil-amino)-5-nitro-benzoyl}-piperazin-1-il]-fenil}-etanona	1-{3-fluoro-4-[4-{2-fluoro-5-nitro-benzoyl}-piperazin-1-il]-fenil}-etanona e isopropilmetilamina (disponível comercialmente)	443,2
14		442,6	1-{4-{4-[2-(ciclo-hexil-metil-amino)-5-nitro-benzoyl]-piperazin-1-il}-3-fluorofenil}-etanona	1-{3-fluoro-4-[4-{2-fluoro-5-nitro-benzoyl}-piperazin-1-il]-fenil}-etanona e ciclo-hexilmetilamina (disponível comercialmente)	443,3

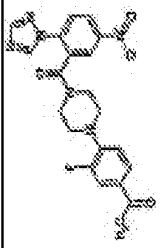
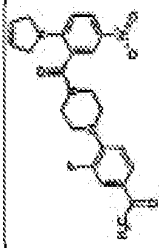
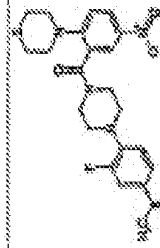
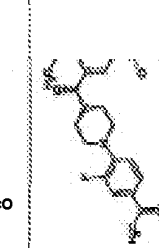
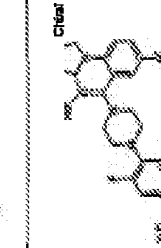
15		426,5	1-(3-fluoro-4-([4-(2-fluoro-5-nitro-benzoyl)-piperazin-1-yl]-phenyl)-etanone	1-(3-fluoro-4-([4-(2-fluoro-5-nitro-benzoyl)-piperazin-1-yl]-phenyl)-etanone e acetilado (disponível comercialmente)	427,1
16		440,5	1-(3-fluoro-4-([4-(5-nitro-2-pirrolidin-1-yl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-phenyl)-etanone	1-(3-fluoro-4-([4-(2-fluoro-5-nitro-benzoyl)-piperazin-1-yl]-phenyl)-etanone e piperolid ^o (disponível comercialmente)	441,2
17		400,4	1-(3-fluoro-4-([4-(2-metilamino-5-nitro-benzoyl)-piperazin-1-yl]-phenyl)-etanone	1-(3-fluoro-4-([4-(2-fluoro-5-nitro-benzoyl)-piperazin-1-yl]-phenyl)-etanone e metilamina (disponível comercialmente)	401,2
18		428,5	1-(3-fluoro-4-([4-(2-isopropilamino-5-nitro-benzoyl)-piperazin-1-yl]-phenyl)-etanone	1-(3-fluoro-4-([4-(2-fluoro-5-nitro-benzoyl)-piperazin-1-yl]-phenyl)-etanone e isopropilamina (disponível comercialmente)	429,2
19		442,5	1-(3-fluoro-4-([4-(2-isobutilamino-5-nitro-benzoyl)-piperazin-1-yl]-phenyl)-etanone	1-(3-fluoro-4-([4-(2-fluoro-5-nitro-benzoyl)-piperazin-1-yl]-phenyl)-etanone e isobutilamina (disponível comercialmente)	443,2

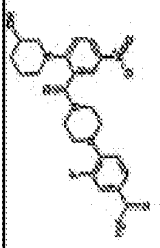
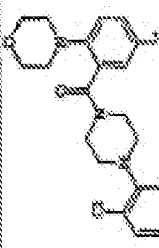
20		440,5	1-[4-[4-(2-Ciclobutilamino-5-nitro-benzoyl)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil]-etanona	1-(3-Fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzoyl)-piperazin-1-il]-fenil)-etanona e ciclobutilamina (disponível comercialmente)	441,2
21		454,5	1-[4-[4-(2-Ciclopentilamino-5-nitro-benzoyl)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil]-etanona	1-(3-[3-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzoyl)-piperazin-1-il]-fenil]-etanona e ciclopentilamina (disponível comercialmente)	455,2
22		430,4	1-(3-Fluoro-4-[4-(2-(2-hidroxi-etilamino)-5-nitro-benzoyl)-piperazin-1-il]-fenil)-etanona	1-(3-Fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzoyl)-piperazin-1-il]-fenil)-etanona e hidroxietilamina (disponível comercialmente)	431,2
23		414,4	1-[4-[4-(2-Dimetilamino-5-nitro-benzoyl)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil]-etanona	1-(3-Fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzoyl)-piperazin-1-il]-fenil)-etanona e dimetilamina (disponível comercialmente)	415,2
24		458,5	1-[3-Fluoro-4-(4-(2-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-5-nitro-benzoyl)-piperazin-1-il)-fenil]-etanona	1-(3-Fluoro-4-(4-(2-fluoro-5-nitro-benzoyl)-piperazin-1-il)-fenil)-etanona e (2-metoxi-etil)-metilamina (disponível comercialmente)	459,2

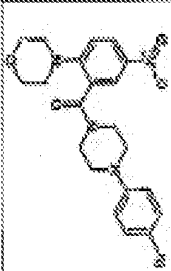
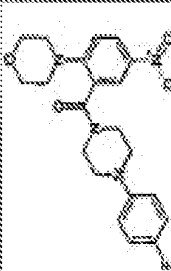
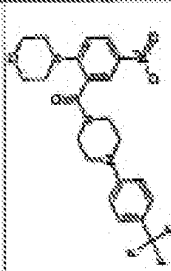
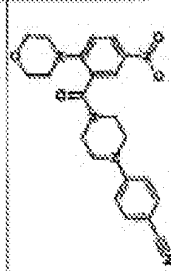
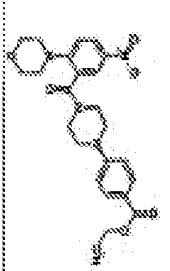
26		472,5	1-[4-{4-(2-{[Et(1)-(2-metoxi-etil)-amino]-5-nitro-benzil}-piperazin-1-il)-3-fluoro-fenil]-etanona	1-(3-Fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzil)-piperazin-1-il]-fenil)-etanona e (2-metoxi-etil)-etilamina (disponível comercialmente)	473,2
26		444,5	1-[3-Fluoro-4-(4-{2-[12-hidroxi-etil]-metil-amino]-5-nitro-benzil}-piperazin-1-il)-fenil]-etanona	1-(3-Fluoro-4-(4-(2-fluoro-5-nitro-hidroxi-etil)-etilamina (disponível comercialmente)	445,3
27		454,5	1-[3-Fluoro-4-(4-{5-nitro-2-piperidin-1-il-benzil}-piperazin-1-il)-fenil]-etanona	1-(3-Fluoro-4-(4-(2-fluoro-5-nitro-benzil)-piperazin-1-il)-fenil)-etanona e piperidina (disponível comercialmente)	455,2
28		468,5	1-[4-{4-(2-Azepan-1-il-3-nitro-benzil)-piperazin-1-il)-3-fluoro-fenil]-etanona	1-(3-Fluoro-4-[4-(3-fluoro-5-nitro-benzil)-piperazin-1-il]-fenil)-etanona e azepano (disponível comercialmente)	469,2
29		490,5	1-[4-{4-(2-{Benzil-metil-amino)-5-nitro-benzil}-piperazin-1-il)-3-fluoro-fenil]-etanona	1-(3-Fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzil)-piperazin-1-il]-fenil)-etanona e benzilmetilamina (disponível comercialmente)	491,3

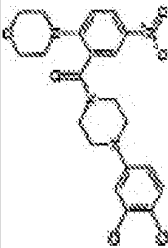
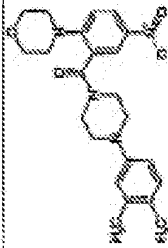
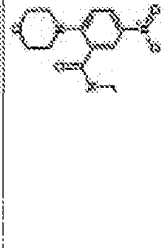
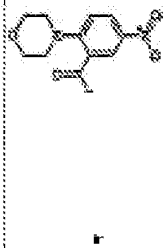
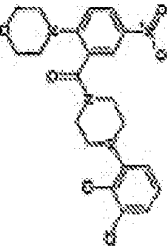
30		456,5	1-(3-Fluoro-4-{4-[2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-nitro-benzil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona	1-(3-Fluoro-4-{4-[2-fluoro-5-nitro-benzil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona e 3-hidroxi-pirrolidina (disponível comercialmente)	457,2
31		470,5	1-(3-Fluoro-4-{4-[2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-5-nitro-benzil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona	1-(3-Fluoro-4-{4-[2-fluoro-5-nitro-benzil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona e 4-hidroxi-piperidina (disponível comercialmente)	471,2
32		484,5	1-(3-Fluoro-4-{4-[2-((S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-5-nitro-benzil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona	1-(3-Fluoro-4-{4-[2-fluoro-5-nitro-benzil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona e 2-((S)-2-metoximetil-pirrolidina (disponível comercialmente)	485,3
33		470,5	1-(3-Fluoro-4-{4-[2-((R)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-5-nitro-benzil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona	1-(3-Fluoro-4-{4-[2-fluoro-5-nitro-benzil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona e 2-((R)-2-metoximetil-pirrolidina (disponível comercialmente)	471,2
34		484,5	1-(4-{4-[2-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-5-nitro-benzil]-piperazin-1-il}-3-fluoro-fenil)-etanona	1-(3-Fluoro-4-{4-[2-fluoro-5-nitro-benzil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona e 2,6-dimetilmorfolina (disponível comercialmente)	485,3

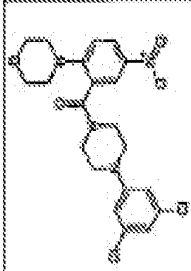
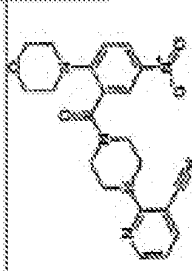
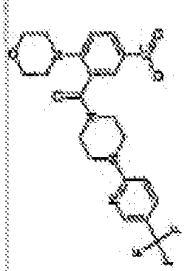
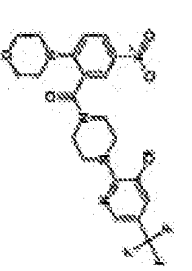
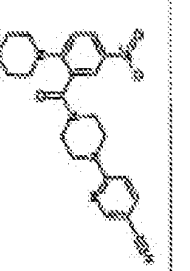
35		468,5	1-(3-fluoro-4-((4-(2-(2-metil- piperidin-1-il))-5-nitrobenzoyl)- piperazin-1-il)-fenil)-etanona	1-(3-fluoro-4-((4-(2-fluoro-5-nitrobenzoyl)- piperazin-1-il))-fenil)-etanona e 2-metil- piperidina (disponível comercialmente)	469,2
36		468,5	1-(3-fluoro-4-((4-(2-(4-metil- piperidin-1-il))-5-nitrobenzoyl)- piperazin-1-il)-fenil)-etanona	1-(3-fluoro-4-((4-(2-fluoro-5-nitrobenzoyl)- piperazin-1-il)-fenil)-etanona e 4-metil- piperidina (disponível comercialmente)	469,2
37		468,5	1-(3-fluoro-4-((4-(2-(3-metil- piperidin-1-il))-5-nitrobenzoyl)- piperazin-1-il)-fenil)-etanona	1-(3-fluoro-4-((4-(2-fluoro-5-nitrobenzoyl)- piperazin-1-il)-fenil)-etanona e 3-metil- piperidina (disponível comercialmente)	469,2
38		454,5	1-(3-fluoro-4-((4-(2-(2-metil- pirrolidin-1-il))-5-nitrobenzoyl)- piperazin-1-il)-fenil)-etanona	1-(3-fluoro-4-((4-(2-fluoro-5-nitrobenzoyl)- piperazin-1-il)-fenil)-etanona e 2-metil- pirrolidina (disponível comercialmente)	455,2
39		437,4	1-(3-fluoro-4-((4-(2-(2-imidazol-1-il)- 5-nitrobenzoyl)-piperazin-1-il)- fenil)-etanona	1-(3-fluoro-4-((4-(2-fluoro-5-nitrobenzoyl)- piperazin-1-il)-fenil)-etanona e imidazole (disponível comercialmente)	438,1

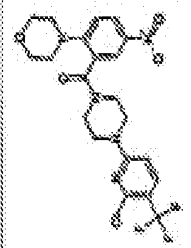
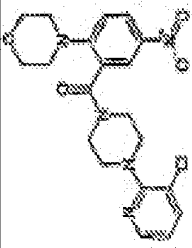
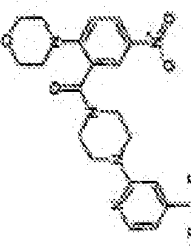
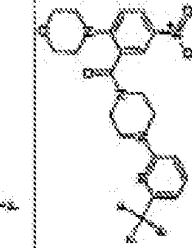
00		038.0	1-(3-fluoro-4-((4-(5-chloro-2-(1,2,4-triazol-3-yl)-furo[3,4-b]pyridin-6-yl)-ethoxy)-phenyl)-piperazin-1-yl)-1H-imidazole-5-carboxamide (disponível como medicamento)	439.2
01		038.5	1-(4-(4-(2-(2,3-dihydro-pyrazin-1-yl)-5-nitro-benzoyl)-piperazin-1-yl)-3-fluoro-phenyl)-ethanone	039.2
02		072.5	1-(3-fluoro-4-((4-(5-chloro-2-(1,2,4-triazol-3-yl)-furo[3,4-b]pyridin-6-yl)-ethoxy)-phenyl)-piperazin-1-yl)-1H-imidazole-5-carboxamide	403.1
03		040.5	1-(4-(4-(2-(2-(4-(5-chloro-2-(1,2,4-triazol-3-yl)-furo[3,4-b]pyridin-6-yl)-ethoxy)-phenyl)-piperazin-1-yl)-3-fluoro-benzoyl)-piperazin-1-yl)-1H-imidazole-5-carboxamide	441.2
04		070.5	1-(3-fluoro-4-((4-(2-(5-chloro-1-methyl-1H-imidazol-2-yl)-5-nitro-benzoyl)-piperazin-1-yl)-phenyl)-ethanone	071.2

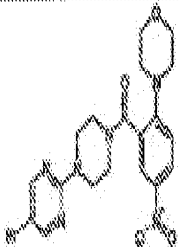
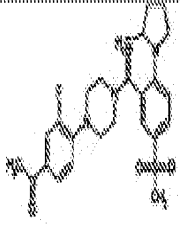
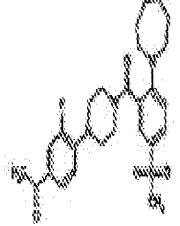
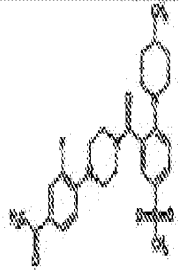
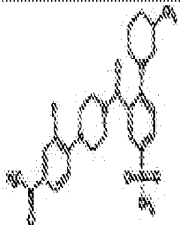
45		470,5	1-(3-Fluoro-4-{4-[2-(3-hidrossi- piperidin-1-il)-5-nitro-fenil]- piperazio-1-il}-fenil)-etanoona	471,2	1-(3-Fluoro-4-{4-[2-fluoro-5-nitro-benzonil]- piperazin-1-il}-fenil)-etanoona e 3-hidrossi- piperazina (disponibili commercialmente)
46		430,9	4-{2-Chloro-fenil}-piperazin-1-il-(2-morfolin-4-il-3-nitro-fenil)- metanone	431,2	1-(2-Chloro-fenil)-piperazina (disponibile commercialmente) e clorato de 2-morfolin-4-il- 5-nitro-benzonil
47		421,5	2-[4-(2-Morfolin-4-il-5-nitro- benzonil)-piperazio-1-il]- benzottrio	422,2	1-(2-O-mao-fenil)-piperazina (disponibile commercialmente) e clorato de 2-morfolin-4-il- 5-nitro-benzonil
48		430,9	4-{3-Chloro-fenil}-piperazin-1-il- [(3-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)- metanone]	431,2	1-(3-Chloro-fenil)-piperazina (disponibile commercialmente) e clorato de 2-morfolin-4-il- 5-nitro-benzonil
49		436,5	1-(3-Metossi-fenil)-piperazin-1-il- 1-(2-morfolin-4-il-5-nitro- fenil)-metanone	437,2	1-(3-Metossi-fenil)-piperazina (disponibile commercialmente) e clorato de 2-morfolin-4-il- 5-nitro-benzonil

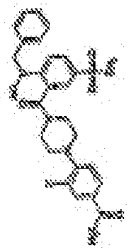
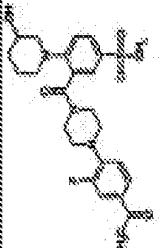
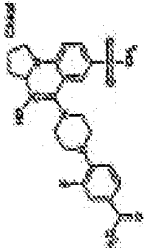
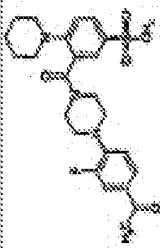
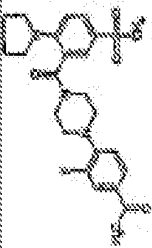
55		475,3	[4-(4-bromo-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-phenil)-metanona	1-(4-bromo-phenil)-piperazina (disponível comercialmente) e cloreto de 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzólio	477,0
56		476,4	[4-(4-fluoro-phenil)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-phenil)-metanona	1-(4-fluoro-phenil)-piperazina (disponível comercialmente) e cloreto de 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzólio	479,2
57		486,4	(2-morfolin-4-il-5-nitro-phenil)-[4-(4-trifluorometil-phenil)-piperazin-1-il]-metanona	1-(4-trifluorometil-phenil)-piperazina (disponível comercialmente) e cloreto de 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzólio	489,2
58		421,5	4-[4-(2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoyl)-piperazin-1-il]-benzonitrilo	1-(4-Ciano-phenil)-piperazina (disponível comercialmente) e cloreto de 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzólio	422,2
59		469,5	Éster etílico do ácido 4-[4-(2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoyl)-piperazin-1-il]-benzóico	Éster etílico do ácido 4-piperazin-1-il-benzóico (patente de invenção WO930949) e cloreto de 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzólio	469,3

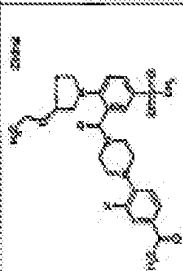
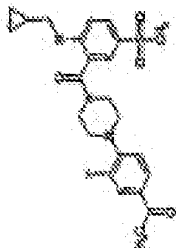
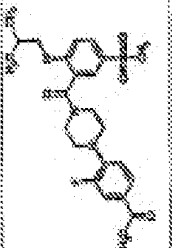
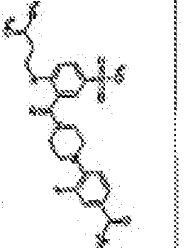
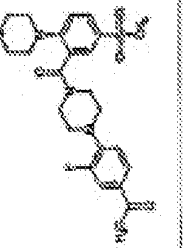
80		065.3	[4-(3,4-dicloro-fenil)-piperazina-1-il]-4-etil-5-nitro-2-metilbenzoato de metilamônio	1-(3,4-Dicloro-fenil)-piperazina (disponível comercialmente) e clorato de Z-morfolin-4-il-5-nitro-2-metilbenzoato	058.2
61		024.5	[4-(3,4-Dimetil-fenil)-piperazina-1-il]-4-etil-5-nitro-2-metilbenzoato de metilamônio	1-(3,4-Dimetil-fenil)-piperazina (disponível comercialmente) e clorato de Z-morfolin-4-il-5-nitro-2-metilbenzoato	025.2
82		058.5	[4-(3,4-Dimetoxi-fenil)-piperazina-1-il]-4-etil-5-nitro-2-metilbenzoato de metilamônio	1-(3,4-Dimetoxi-fenil)-piperazina (disponível comercialmente) e clorato de Z-morfolin-4-il-5-nitro-2-metilbenzoato	057.2
83		038.8	[4-(4-Cloro-3-(trifluorometil)-fenil)-piperazina-1-il]-4-etil-5-nitro-2-metilbenzoato de metilamônio	1-(4-Cloro-3-(trifluorometil)-fenil)-piperazina (disponível comercialmente) e clorato de Z-morfolin-4-il-5-nitro-2-metilbenzoato	433.3
64		065.3	[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazina-1-il]-4-etil-5-nitro-2-metilbenzoato de metilamônio	1-(2,3-Dicloro-fenil)-piperazina (disponível comercialmente) e clorato de Z-morfolin-4-il-5-nitro-2-metilbenzoato	065.2

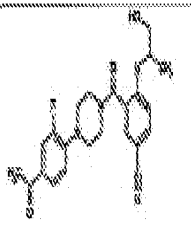
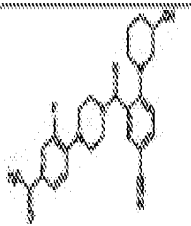
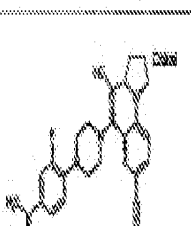
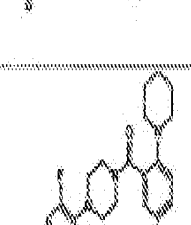
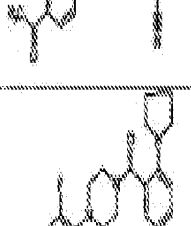
65		465, 3	[4-(3,5-Dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona	1-(3,5-Dicloro-fenil)-piperazina (disponível comercialmente) e cloreto de 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzólio	464, 9
66		422, 4	2-[4-(2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzóil)-piperazin-1-il]-nicotina nitrilo	2-Piperazin-1-il-nicotina nitrilo e cloreto de 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzólio	423, 2
67		465, 4	[2-Morfolin-4-il-5-nitro-fenil]-(5-(5-trifluorometil-piridina-2-il)-piperazin-1-il)-metanona	1-(5-Trifluorometil-piridina-2-il)-piperazina e cloreto de 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzólio	466, 2
68		499, 9	[4-(3-Cloro-5-trifluorometil-piridina-2-il)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona	1-(3-Cloro-5-trifluorometil-piridina-2-il)-piperazina e cloreto de 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzólio	500, 1
69		422, 4	6-[4-(2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzóil)-piperazin-1-il]-nicotina nitrilo	6-Piperazin-1-il-nicotina nitrilo e cloreto de 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzólio	423, 2

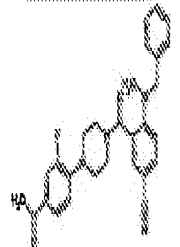
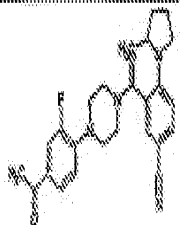
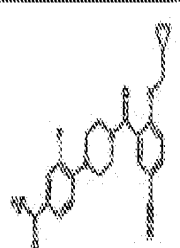
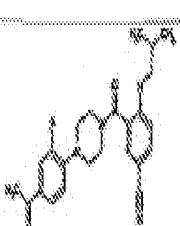
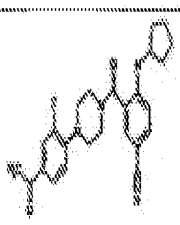
70		499,9	{4-6-Chloro-5-trifluorometil-piridin-2-il}- piperazina e clorato de 2-morfolin-4-il-5- nitro-benzolo metanone	1-(6-Chloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)- piperazina e clorato de 2-morfolin-4-il-5- nitro-benzolo	300,1
71		431,9	{3-Chloro-piridin-2-il}- piperazina e clorato de 2-morfolin-4-il-5- nitro-benzolo metanone	1-(3-Chloro-piridin-2-il)-piperazina e clorato de 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzolo	432,2
72		466,4	{2-Morfolin-4-il-5-nitro-fenil}-[4- (4-trifluorometil-piridin-2-il)- piperazina-1-il]-metanone	1-(4-2-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina e clorato de 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzolo	466,2
73		466,4	{2-Morfolin-4-il-5-nitro-fenil}-[4- (4-trifluorometil-piridin-2-il)- piperazina-1-il]-metanone	1-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina e clorato de 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzolo	466,2

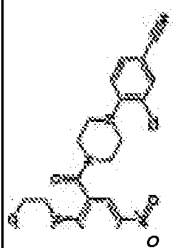
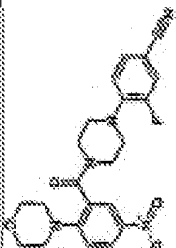
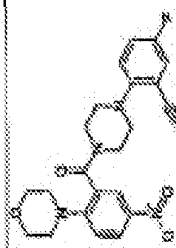
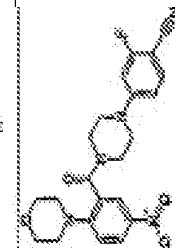
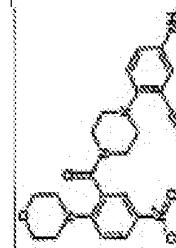
74		477,3	4-(5-Bromo-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il)-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metazona	5-Bromo-2-piperazin-1-il-pirimidina e cloreto de 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo	477,0
75		498,6	1-(3-Fluoro-4-{4-[5-metano-sulfonil-2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona	1-{4-[4-(2-Cloro-5-metano-sulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona e 2-metil-pirrolidina (disponível comercialmente)	498,2
76		502,6	1-{4-[4-(2-Azepan-1-il-5-metano-sulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona	1-{4-[4-(2-Cloro-5-metano-sulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona e azepano (disponível comercialmente)	502,2
77		502,6	1-(3-Fluoro-4-{4-[5-metano-sulfonil-2-(4-metil-piperidin-1-il)-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona	1-{4-[4-(2-Cloro-5-metano-sulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona e 4-metilpiperidina (disponível comercialmente)	502,2
78		502,6	1-(3-Fluoro-4-{4-[5-metano-sulfonil-2-(3-metil-piperidin-1-il)-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona	1-{4-[4-(2-Cloro-5-metano-sulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona e 3-metilpiperidina (disponível comercialmente)	502,2

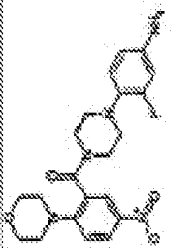
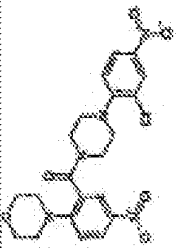
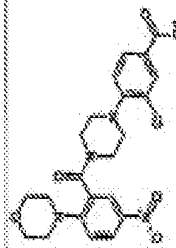
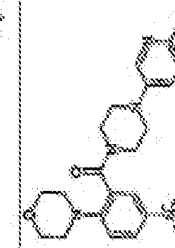
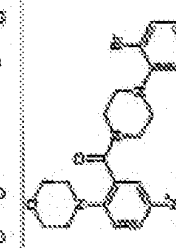
79		525,6	1-(4-[4-[2-(Benzil-hidroxi-amino)-5-metano-sulfonyl-benzoyl]-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil))-etanona	1-(4-[4-(2-Cloro-5-metano-sulfonyl-benzoyl)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil))-etanona e benzil-hidroxi-amina (disponível comercialmente)	527,1
80		503,6	1-(3-Fluoro-4-[4-[2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-5-metano-sulfonyl-benzoyl]-piperazin-1-il]-fenil))-etanona	1-(3-[4- 2-Cloro-5-metano-sulfonyl-benzoyl)-piperazolo-1-il]-3-fluoro-fenil))-etanona e 3-hidroxi-piperidina (disponível comercialmente)	504,2
81		503,6	1-(3-Fluoro-4-[4-[2-(3-hidroxi-pirrolidin-3-il)-5-metano-sulfonyl-benzoyl]-piperazin-1-il]-fenil))-etanona	1-(3-[4-(2-Cloro-5-metano-sulfonyl-benzoyl)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil))-etanona e 2-hidroxi-pirrolidina (disponível comercialmente)	504,2
82		487,6	1-(3-Fluoro-4-[4-[5-metano-sulfonyl-2-piperidin-1-il-benzoyl]-piperazin-1-il]-fenil))-etanona	1-(4-[4-(2-Cloro-5-metano-sulfonyl-benzoyl)-piperazolo-1-il]-3-fluoro-fenil))-etanona e piperidina (disponível comercialmente)	488,3
83		473,6	1-(3-Fluoro-4-[4-[5-metano-sulfonyl-2-pirrolidin-1-il-benzoyl]-piperazin-1-il]-fenil))-etanona	1-(4-[4- 2-Clor -5-metano-sulfonyl-benzoyl)-piperazolo-1-il]-3-fluoro-fenil))-etanona e pirrolidina (disponível comercialmente)	474,1

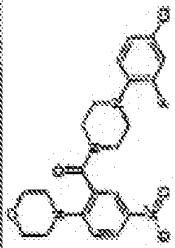
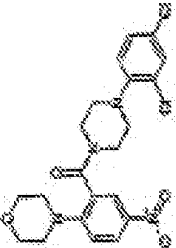
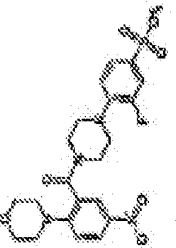
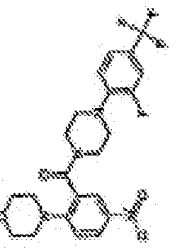
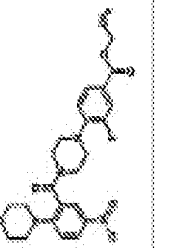
84		517, 6	1-([4-[4-(2-chloro-5-methoxy-sulfonyl-phenyl)-benzoyl]-1-yl]-5-methoxy-sulfonyl-benzoyl)-piperazine-1-yl]-3-fluoro-phenyl)-etanone	1-([4-[4-(2-chloro-5-methoxy-sulfonyl-phenyl)-benzoyl]-piperazine-1-yl]-3-fluoro-phenyl)-etanone e (R)-3-etoxi-pirrolidina (disponível comercialmente)	518, 2
85		473, 6	1-([4-[4-(2-cyclopropylmethyl-amino)-3-methoxy-sulfonyl-benzoyl]-piperazine-1-yl]-3-fluoro-phenyl)-etanone	1-([4-[4-(2-chloro-5-methoxy-sulfonyl-phenyl)-benzoyl]-piperazine-1-yl]-3-fluoro-phenyl)-etanone e ciclopropilmetil-amina (disponível comercialmente)	474, 2
86		475, 6	1-([3-fluoro-4-[4-(2-isobutylamino-5-methoxy-sulfonyl-benzoyl)-piperazine-1-yl]-phenyl]-etanone	1-([4-[4-(2-chloro-5-methoxy-sulfonyl-phenyl)-benzoyl]-piperazine-1-yl]-3-fluoro-phenyl)-etanone e isobutilamina (disponível comercialmente)	476, 3
87		489, 6	1-([3-fluoro-4-[4-(5-methoxy-sulfonyl-2-(3-metil-butilamino)-benzoyl]-piperazine-1-yl]-fenil)-etanona	1-([4-[4-(2-chloro-5-methoxy-sulfonyl-benzoyl)-piperazine-1-yl]-3-fluoro-phenyl)-etanone e 3-metilbutilamina (disponível comercialmente)	490, 4
88		505, 6	1-([3-fluoro-4-[4-(5-methoxy-sulfonyl-2-tiomorfolina-4-yl)-benzoyl]-piperazine-1-yl]-fenil)-etanona	1-([4-[4-(2-chloro-5-methoxy-sulfonyl-benzoyl)-piperazine-3-yl]-3-fluoro-phenyl)-etanone e tiomorfolina (disponível comercialmente)	506, 3

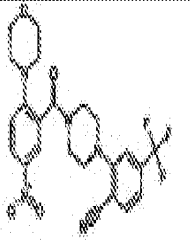
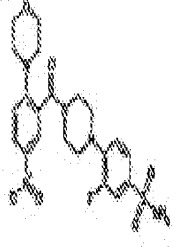
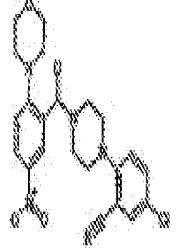
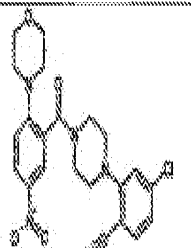
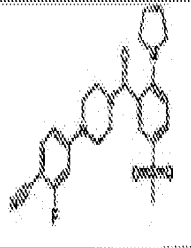
94		424,5	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-4-[2-hidroxi-1-metil-etilamino]-benzonitrilo	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-4-bromo-benzonitrilo e 2-hidroxi-1-metil-etilamina (disponível comercialmente)	425,1
95		450,5	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-4-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-benzonitrilo	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-4-bromo-benzonitrilo e 3-hidroxi-piperidina (disponível comercialmente)	451,2
96		450,5	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-4-(2-(S)-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-benzonitrilo	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-4-bromo-benzonitrilo e 2-(S)-hidroximetil-pirrolidina (disponível comercialmente)	451,2
97		434,5	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-4-piperidin-1-il-benzonitrilo	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-4-bromo-benzonitrilo e piperidina (disponível comercialmente)	435,2
98		420,5	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-4-pirrolidin-1-il-benzonitrilo	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-4-bromo-benzonitrilo e pirrolidina (disponível comercialmente)	421,1

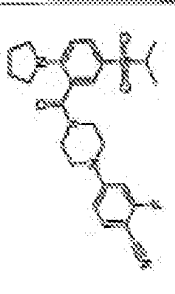
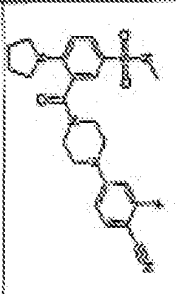
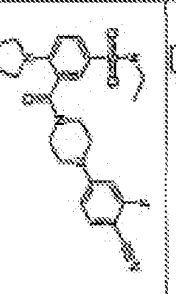
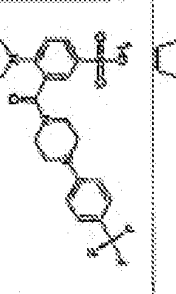
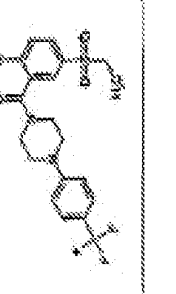
99		470,6	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-4-(benzil-metil-amino)-benzonitrilo	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-4-bromo-benzonitrilo e benzilmetilamina (disponível comercialmente)	471,2
100		434,3	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-4-(2-metil-pirrolidin-1-il)-benzonitrilo	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-4-bromo-benzonitrilo e 2-metilpirrolidina (disponível comercialmente)	435,2
101		420,5	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-4-(ciclopropilmetil-amino)-benzonitrilo	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-4-bromo-benzonitrilo e ciclopropilmetilamina (disponível comercialmente)	421,2
102		422,5	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-4-isobutilamino-benzonitrilo	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-4-bromo-benzonitrilo e isobutilamina (disponível comercialmente)	423,2
103		434,5	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-4-ciclopentilamino-benzonitrilo	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-4-bromo-benzonitrilo e ciclopentilamina (disponível comercialmente)	435,2

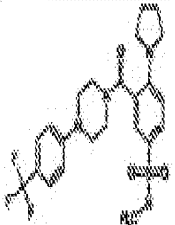
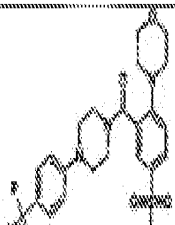
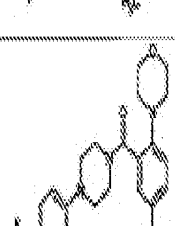
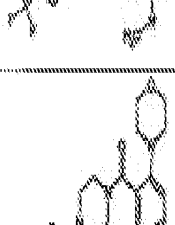
104		955, E	3-Chloro-4-[(2-morpholin-4-yl-5-nitro-benzoyl)-piperazin-3-yl]-benzonitrile	3-Chloro-4-piperazin-1-yl-benzonitrile patente de invenção O 0025414 e clorato de morfolin-4-il-5-oxo-benzol-2-	955, 2
105		433, 5	3-Fluoro-4-[(2-morpholin-4-yl-5-nitro-benzoyl)-piperazin-3-yl]-benzonitrile	3-Fluoro-4-piperazin-1-yl-benzonitrile (disponível comercialmente) e clorato de 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzol-2-	440, 3
106		033, 5	5-Fluoro-2-[(4-(2-morpholin-4-yl-5-nitro-benzoyl)-piperazin-1-yl)-benzonitrile	5-Fluoro-2-piperazin-1-yl-benzonitrile (disponível comercialmente) e clorato de 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzol-2-	440, 3
107		433, 5	2-Fluoro-4-[(2-morpholin-4-yl-5-nitro-benzoyl)-piperazin-1-yl]-benzonitrile	2-Fluoro-4-piperazin-1-yl-benzonitrile {Org Proc. Res. Dev. 1989, 4(80) e clorato de 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzol-2-	440, 3
108		033, 5	5-Amino-2-[(4-(2-morpholin-4-yl-5-nitro-benzoyl)-piperazin-1-yl)-benzonitrile	5-amino-2-piperazin-1-yl-benzonitrile (disponível comercialmente) e clorato de 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzol-2-	937, 2

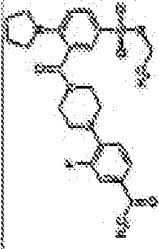
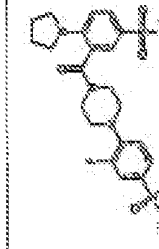
109		428, 5	[4-(4-Amino-2-fluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2-morpholin-4-yl)-5-nitro-phenyl-methane	3-Fluoro-4-piperazin-1-yl-fenilamina (patente de invenção alemã DE190798440) e cloreto de 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzolito	430, 3
110		475, 9	[4-(2-Chloro-4-nitro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2-morpholin-4-yl)-5-nitro-phenyl-methane	1-(2-Chloro-4-nitro-fenil)-piperazina (disponível comercialmente) e cloreto de 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzolito	476, 1
111		472, 9	1-(3-Chloro-4-[4-(2-morpholin-4-yl)-5-nitro-benzoyl]-piperazin-1-yl)-phenyl-ethane	1-(3-Chloro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanol e cloreto de 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzolito	473, 1
112		431, 9	[4-(6-Chloro-pyridin-3-yl)-piperazin-1-yl]-(2-morpholin-4-yl)-5-nitro-phenyl-methane	1-(6-Chloro-piridin-3-il)-piperazina (patente de invenção WO230405) e cloreto de 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzolito	432, 2
113		543, 3	[4-(2-Bromo-5-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2-morpholin-4-yl)-3-nitro-phenyl-methane	1-(2-Bromo-5-trifluorometil-fenil)-piperazina e cloreto de 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzolito	545, 0

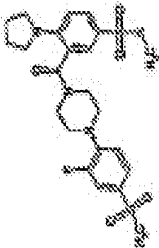
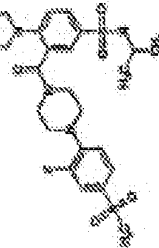
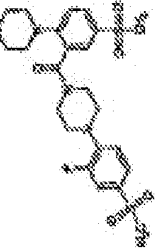
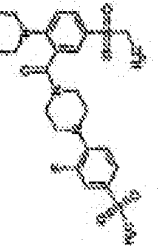
114		448, 9	[4-(4-Chloro-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-{(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona}	1-(4-Chloro-2-fluoro-fenil)-piperazina (disponível comercialmente) e cloreto de 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzólio	449, 2
115		465, 3	[4-(2,4-Dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-{(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona}	1-(2,4-Dicloro-fenil)-piperazina (disponível comercialmente) e cloreto de 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzólio	465, 1
116		492, 5	[4-(2-Fluoro-4-metano-sulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-{(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona}	1-(2-Fluoro-4-metano-sulfonil-fenil)-piperazina e cloreto de 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzólio	492, 5
117		482, 4	[4-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-{(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona}	1-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina e cloreto de 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzólio	482, 4
118		486, 5	Ester etílico do ácido 3-fluoro-0-[4-(2-morfolin-4-il-5-nitro-benzóil)-piperazino-1-il]-benzôico	Ester etílico do ácido 3-fluoro-4-piperazin-1-il-benzôico e cloreto de 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzólio	487, 3

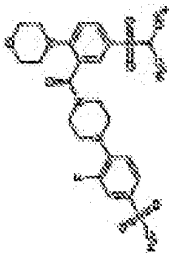
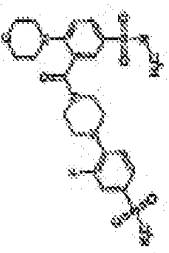
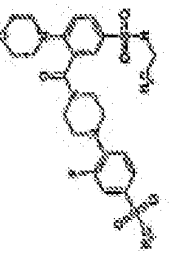
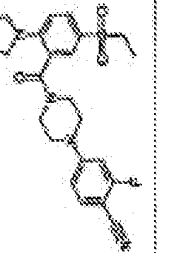
119		489,5	2-[4-(2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-4-trifluorometil-benzonitrilo	2-Piperazin-1-il-4-trifluorometil-benzonitrilo (WO0259108) e cloreto de 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo	493,3
120		493,5	3-Fluoro-4-[4-(2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-benzeno-sulfonamida	3-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzeno-sulfonamida e cloreto de 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo	494,4
121		455,9	5-Cloro-2-[4-(2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo	5-Cloro-2-piperazin-1-il-benzonitrilo (patente de invenção WO9625414) e cloreto de 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo	455,8
122		455,9	4-Cloro-2-[4-(2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo	4-Cloro-2-piperazin-1-il-benzonitrilo (patente de invenção WO0105765) e cloreto de 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoilo	455,8
123		456,5	2-Fluoro-4-[4-(5-metano-sulfonil-2-pirrolidin-1-il-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo	2-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (Org. Proc. Res. Dev. 1999, 460) e ácido 5-metano-sulfonil-2-pirrolidin-1-il-benzóico	457,2

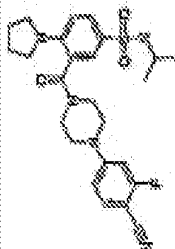
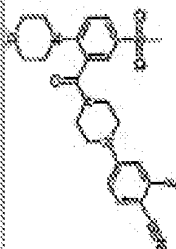
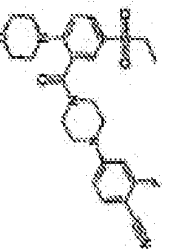
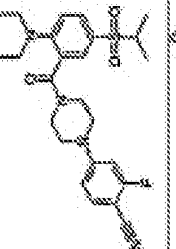
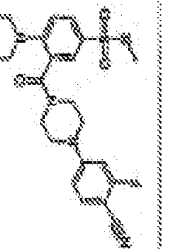
124		484,6	2-Fluoro-4-({4-[(5-{propeno-2-sulfonyl}-2-pyrrolidin-1-yl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-benzonitrilo} benzonitrilo	2-Fluoro-4-piperazin-1-yl-benzonitrilo (Org. Proc. Res. Dev. 1999, 460) e ácido 3-{propeno-2-sulfonyl}-2-pyrrolidin-1-yl-benzóico	485,3
125		471,6	3-[(4-{4-ciano-3-fluoro-fenil})-piperazino-1-carbonil]-N-metil-4-pirrolidin-1-il-benzeno-sulfonamida	2-Fluoro-4-piperazin-1-yl-benzonitrilo (Org. Proc. Res. Dev. 1999, 460) e ácido 5-metilsulfamoyl-2-pirrolidin-1-il-benzóico	472,2
126		485,6	3-[(4-{4-ciano-3-fluoro-fenil})-piperazino-1-carbonil]-N-etil-4-pirrolidin-1-il-benzeno-sulfonamida	2-Fluoro-4-piperazin-1-yl-benzonitrilo (Org. Proc. Res. Dev. 1999, 460) e ácido 5-etilsulfamoyl-2-pirrolidin-1-il-benzóico	486,3
127		481,5	(5-metano-sulfonil-2-pirrolidin-1-il-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-acetona	1-{4-Orifluorometil-fenil}-piperazina {disponível comercialmente} e ácido 3-metano-sulfamoyl-2-pirrolidin-1-il-benzóico	482,2
128		495,6	15-metaco-sulfonil-2-pirrolidin-1-il-fenil-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-acetona	1-{4-Trifluorometil-fenil}-piperazina {disponível comercialmente} e ácido 3-metano-sulfamoyl-2-pirrolidin-1-il-benzóico	496,2

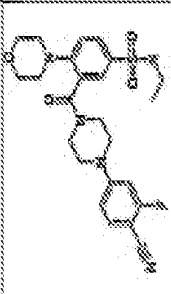
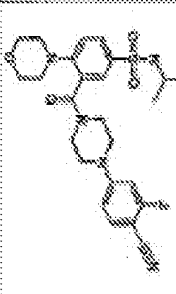
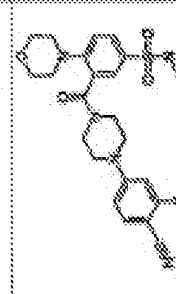
129		496,6	8-Metil-4-pirrolidin-1-il-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazino-1-carbonil]-benzeno-sulfonamida	1-(4-Trifluorometil-fenil)-piperazina (disponível comercialmente) e ácido 5-metilsulfamoil-2-pirrolidin-1-il-benzóico	497,2
130		511,6	(5-Etano-sulfamoil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-etanona	1-(4-Trifluorometil-fenil)-piperazina (disponível comercialmente) e ácido 5-etano-sulfonil-2-morfolin-1-il-benzóico	512,3
131		512,6	8-Metil-4-morfolin-4-il-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazino-1-carbonil]-benzeno-sulfonamida	1-(4-Trifluorometil-fenil)-piperazina (disponível comercialmente) e ácido 5-metilsulfamoil-2-morfolin-1-il-benzóico	513,3
132		526,6	8-Etil-4-morfolin-4-il-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazino-1-carbonil]-benzeno-sulfonamida	1-(4-Trifluorometil-fenil)-piperazina (disponível comercialmente) e ácido 5-etilsulfamoil-2-morfolin-1-il-benzóico	527,2
133		488,6	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-8-metil-4-pirrolidin-1-il-benzeno-sulfonamida	1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (disponível comercialmente) e ácido 5-metilsulfamoil-2-pirrolidin-1-il-benzóico	488,2

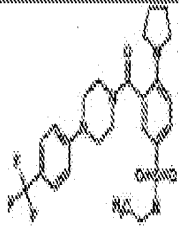
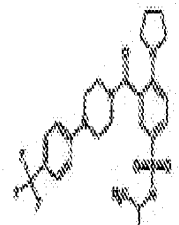
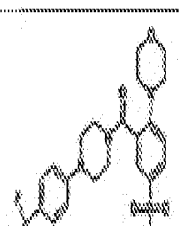
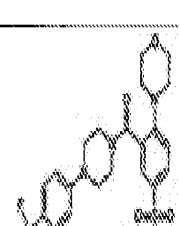
134		502, 6	3-{4-[4-Acetil-2-fluoro-fenil]}-piperazino-1-carbonil]-3-etil-4-pirrolidin-1-il-benzano-sulfonamida	1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (disponível comercialmente) e ácido 5-etilsulfamoi-2-pirrolidin-1-il-benzóico	503, 1
135		503, 6	1-{4-[4-(5-Etano-sulfonil)-2-morfolin-4-il-benzil]-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona	1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (disponível comercialmente) e ácido 5-etanosulfonil-2-morfolin-4-il-benzóico	504, 2
136		509, 6	[4-(2-Fluoro-4-metano-sulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metano-sulfonil-2-pirrolidin-1-il-fenil]-metanona	1-(2-Fluoro-4-metano-sulfonil-fenil)-piperazina e ácido 5-metano-sulfonil-2-pirrolidin-1-il-benzóico	510, 2
137		523, 7	(5-Etano-sulfonil-2-pirrolidin-1-il-fenil)-[4-(2-fluoro-4-metano-sulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	1-(2-Fluoro-4-metano-sulfonil-fenil)-piperazina e ácido 5-etano-sulfonil-2-pirrolidin-1-il-benzóico	524, 3
138		537, 7	[4-(2-Fluoro-4-metano-sulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-(propano-2-sulfonil)-2-pirrolidin-1-il-fenil]-metanona	1-(2-Fluoro-4-metano-sulfonil-fenil)-piperazina e ácido 5-(propano-2-sulfonil)-2-pirrolidin-1-il-benzóico	538, 3

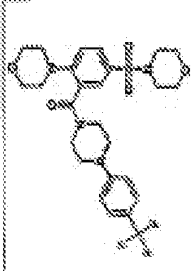
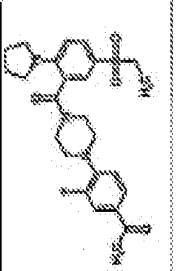
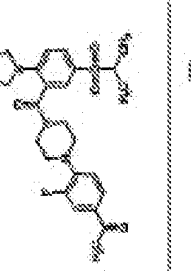
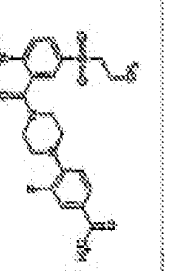
139		534, 6	3-[(4-{2-Fluoro-4-metano-sulfonil-fenil}-piperazino-1-carbonil)-N-metil-4-pirrolidin-1-il-benzosulfonamida]	1-(2-Fluoro-4-metano-sulfonil-fenil)-piperazina e ácido 5-metilsulfamoi-2-pirrolidin-1-il-benzóico	525, 2
140		538, 7	N-Etil-3-[4-{2-Fluoro-4-metano-sulfonil-fenil}-piperazino-1-carbonil]-4-pirrolidin-1-il-benzosulfonamida	1-(2-Fluoro-4-metano-sulfonil-fenil)-piperazina e ácido 5-etilsulfamoi-2-pirrolidin-1-il-benzóico	539, 3
141		552, 7	3-[4-{2-Fluoro-4-metano-sulfonil-fenil}-piperazino-1-carbonil]-N-isopropil-4-pirrolidin-1-il-benzosulfonamida	1-(2-Fluoro-4-metano-sulfonil-fenil)-piperazina e ácido 3-isopropilsulfamoi-2-pirrolidin-1-il-benzóico	553, 3
142		525, 6	[4-{2-Fluoro-4-metano-sulfonil-fenil}-piperazin-1-il]-[3-metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-fenil]-metanona	1-(2-Fluoro-4-metano-sulfonil-fenil)-piperazina e ácido 3-metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-benzóico	526, 2
143		539, 6	(5-Etano-sulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-{2-Fluoro-4-metano-sulfonil-fenil}-piperazin-1-il]-metanona	1-(2-Fluoro-4-metano-sulfonil-fenil)-piperazina e ácido 5-etano-sulfonil-2-morfolin-4-il-benzóico	540, 3

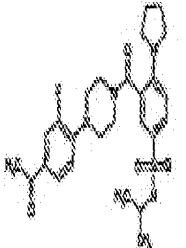
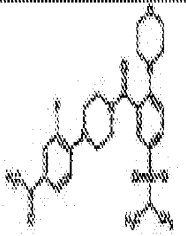
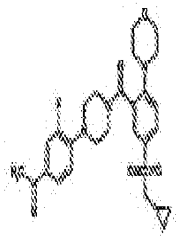
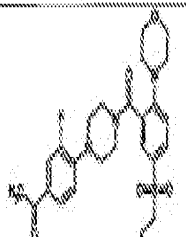
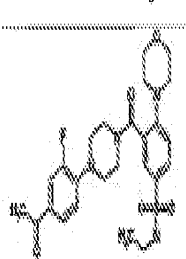
144		553, 7	[4-[(2-fluoro-4-metano-sulfonil)-fenil]-piperazin-1-il]-[2-morfolin-4-il]-3-(propano-2-sulfonil)-fenil]-metanona	1-(2-fluoro-4-metano-sulfonil-fenil)-piperazina e ácido 2-morfolo-4-il-5-(propano-2-sulfonil)-benzóico	554, 2
145		540, 6	3-[4-{[2-fluoro-4-metano-sulfonil-fenil]-piperazino-1-carbonil}-4-metil-2-morfolin-4-il-benzano-sulfonamida	1-(2-fluoro-4-metano-sulfonil-fenil)-piperazina e ácido 5-metilsulfamoi-2-morfolin-4-il-benzóico	541, 2
146		554, 7	N-Et-1-3-{[2-(2-fluoro-4-metano-sulfonil-fenil)-piperazin-1-carbonil]-2-morfolin-4-il}-2-morfolin-4-il-benzano-sulfonamida	1-(2-fluoro-4-metano-sulfonil-fenil)-piperazina e ácido 3-metilsulfamoi-2-morfolin-4-il-benzóico	555, 2
147		470, 6	4-[4-{[5-etano-sulfonil-2-pirrolidin-1-il-benzoi]-piperazin-1-il}-2-fluoro-benzonitrilo	2-fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (Org. Proc. Res. Dev. 1999, 460) e ácido 5-etano-sulfonil-2-pirrolidin-1-il-benzóico	471, 2

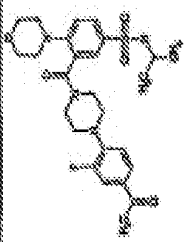
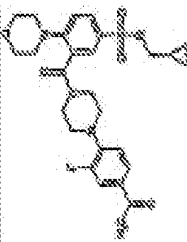
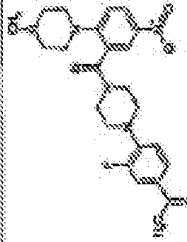
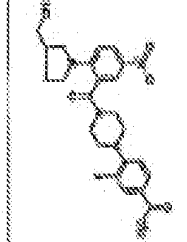
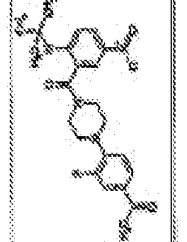
148		499,6	3-((4-(4-Ciano-3-fluoro-fenil))-piperazino-1-carbonil)-8-isopropil-4 pirrolidin-1-il-benzeno-sulfonamida	2-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (Org. Proc. Res. Dev. 1999, 460) e ácido isopropilsulfazoil-2-pirrolidin-1-il-benzóico	500,2
149		472,3	2-Fluoro-4-((4-(5-metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-benzoil))-piperazin-1-il)-benzonitrilo	2-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (Org. Proc. Res. Dev. 1999, 460) e ácido 5-etano-sulfonil-2-morfolin-4-il-benzóico	473,1
150		486,6	4-((4-(5-Etano-sulfonil-2-morfolin-4-il-benzoil))-piperazin-1-il)-2-fluoro-benzonitrilo	2-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (Org. Proc. Res. Dev. 1999, 460) e ácido 5-etano-sulfonil-2-morfolin-4-il-benzóico	487,3
151		500,6	2-Fluoro-4-((4-(2-morfolin-4-il-5-(propeno-2-sulfonil)-benzoil))-piperazin-1-il)-benzonitrilo	2-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (Org. Proc. Res. Dev. 1999, 460) e ácido 2-morfolin-4-il-5-(propeno-2-sulfonil)-benzóico	501,2
152		487,6	3-((4-(4-Ciano-3-fluoro-fenil))-piperazino-1-carbonil)-8-metil-4-morfolin-4-il-benzeno-sulfonamida	2-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (Org. Proc. Res. Dev. 1999, 460) e ácido 3-metilsulfazoil-2-morfolin-4-il-benzóico	488,2

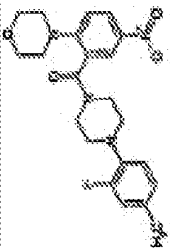
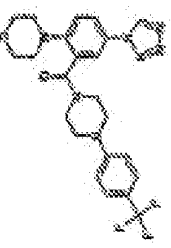
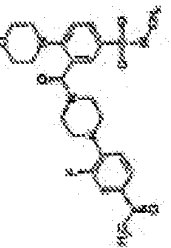
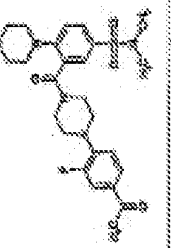
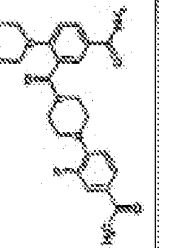
153		501,6	3-[4-[(4-Ciano-3-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-4-etil-4-morfolin-4-il-benzeno-sulfonamida	2-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (Org. Proc. Res. Dev. 1999, 460) e ácido 5-etilsulfamoi-2-morfolin-4-il-benzóico	502,2
154		515,6	3-[4-[(4-Ciano-3-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-4-isopropil-4-morfolin-4-il-benzeno-sulfonamida	2-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (Org. Proc. Res. Dev. 1999, 460) e ácido isopropilsulfamoi-2-morfolin-4-il-benzóico	516,2
155		527,6	3-[4-[(4-Ciano-3-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-4-ciclopropilmetil-4-morfolin-4-il-benzeno-sulfonamida	2-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (Org. Proc. Res. Dev. 1999, 460) e ácido 5-(ciclopropilmetil-sulfamoi)-2-morfolin-4-il-benzóico	528,2
156		527,6	2-Fluoro-4-[4-[2-morfolin-4-il-5-(pirrolidino-1-sulfonil)-benzoi]]-piperazin-1-il-benzonitrilo	2-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (Org. Proc. Res. Dev. 1999, 460) e ácido 2-morfolin-4-il-5-(pirrolidino-1-sulfonil)-benzóico	529,2
157		509,6	5-{[Propano-2-sulfonil]-2-pirrolidin-1-il-fenil}-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	1-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina (disponível comercialmente) e ácido 5-{propano-2-sulfonil}-2-pirrolidin-1-il-benzóico	510,2

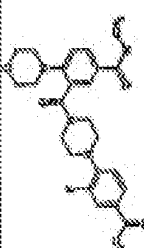
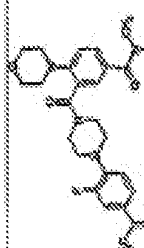
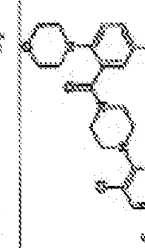
158		510,6	N-Etil-4-pirrolidin-1-il-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-benzeno-sulfonamida	1-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina (disponível comercialmente) e ácido 5-etilsulfamoil-2-pirrolidin-1-il-benzóico	511,3
159		524,6	N-Isopropil-4-pirrolidin-1-il-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-benzeno-sulfonamida	1-(4-Trifluorometil-fenil)-piperazina (disponível comercialmente) e ácido isopropilsulfamoil-2-pirrolidin-1-il-benzóico	525,3
160		525,6	[2-Morfolin-4-il-5-(propano-2-sulfonil)-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-il]-metanona	1-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina (disponível comercialmente) e ácido 2-morfolin-4-il-5-(propano-2-sulfonil)-benzóico	526,2
161		540,6	N-Isopropil-4-morfolin-4-il-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-benzeno-sulfonamida	1-(4-Trifluorometil-fenil)-piperazina (disponível comercialmente) e ácido isopropilsulfamoil-2-morfolin-1-il-benzóico	541,3

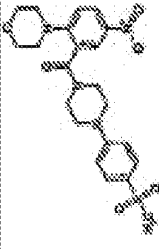
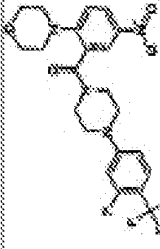
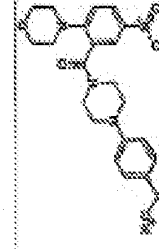
162		588,6	1-(5-(Morfolino-4-sulfonil)-2-morfolino-4-il-fenil)-14-(4-(3-fluorometil-fenil) piperazin-1-il)-metanona	1-(4-(3-fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (disponível comercialmente) e ácido 5-(morfolino-4-sulfonil)-2-morfolino-4-il-benzóico	589,3
163		488,2	1-(4-(4-(5-Eten sulfonil)-2-pirrolidin-1-il azoíl)-piperazin-1-il)-2-fluoro-enil)-etanona	1-(3-fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (disponível comercialmente) e ácido 5-(propano-2-sulfenil)-2-pirrolidin-1-il-benzóico	488,2
164		502,2	1-(3-Fluoro-4-[4-(5-(propano-2-sulfonil)-2-pirrolidin-1-il-benzóil)-piperazino-1-il]-fenil)-etanona	1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (disponível comercialmente) e ácido 5-(propano-2-sulfenil)-2-pirrolidin-1-il-benzóico	502,2
165		514,3	1-(4-(4-(5-Ciclopropilmetano-sulfonil)-2-pirrolidin-1-il-benzóil)-piperazin-1-il)-3-fluoro-fenil)-etanona	1-(3-fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (disponível comercialmente) e ácido 5-ciclopropilmetano-sulfonil-2-pirrolidin-1-il-benzóico	514,3
166		502,2	1-(3-fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (disponível comercialmente) e ácido 5-(propano-1-sulfonil)-2-pirrolidin-1-il-benzóico	1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (disponível comercialmente) e ácido 5-(propano-1-sulfonil)-2-pirrolidin-1-il-benzóico	502,2

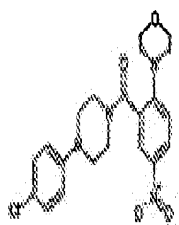
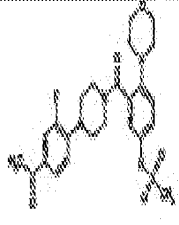
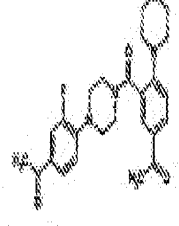
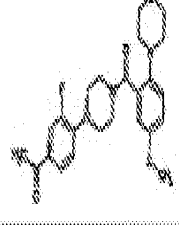
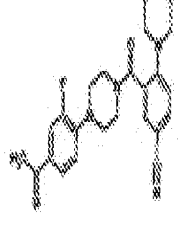
167		516,6	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-N-isopropil-4-pirrolidin-1-il-benzeno-sulfonamida	1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (disponível comercialmente) e ácido isopropilsulfamoil-2-pirrolidin-1-il-benzóico	517,3
168		517,6	1-(3-Fluoro-4-{4-[2-morfolin-4-il-5-(propano-2-sulfonyl)-benzoyl]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona	1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (disponível comercialmente) e ácido 5-(propano-2-sulfonyl)-2-morfolin-1-il-benzóico	518,3
169		529,6	1-(4-{4-[5-Ciclopropilmetano-sulfonyl-2-morfolin-4-il-benzoyl]-piperazin-1-il}-3-fluoro-fenil)-etanona	1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (disponível comercialmente) e ácido 5-ciclopropilmetano-sulfonyl-2-morfolin-4-il-benzóico	530,1
170		517,6	1-(3-Fluoro-4-{4-[2-morfolin-4-il-5-(propano-1-sulfonyl)-benzoyl]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona	1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (disponível comercialmente) e ácido 5-(propano-1-sulfonyl)-2-morfolin-1-il-benzóico	518,3
171		518,6	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-N-etil-4-morfolin-4-il-benzeno-sulfonamida	1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (disponível comercialmente) e ácido 5-etilsulfamoil-2-morfolin-4-il-benzóico	519,2

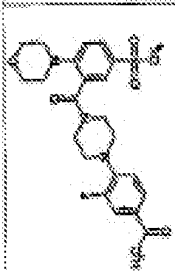
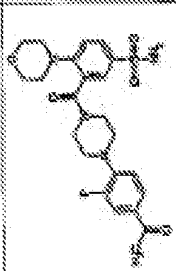
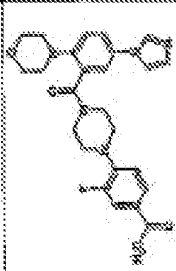
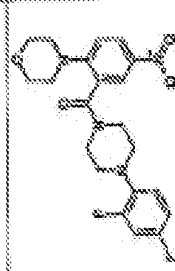
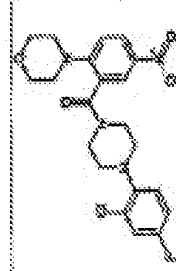
172		533, 6	3-[p-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-N-isopropil-4-morfolin-4-il-benzene-sulfonamide	1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (disponibile commercialmente) e Acido isopropilsulfamoyl-2-morfolin-1-il-benzico	533, 2
173		544, 7	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-N-ciclopropilmetil-4-morfolin-4-il-benzene-sulfonamide	1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (disponibile commercialmente) e Acido 3-(ciclopropilmetil-sulfamoyl)-2-morfolin-4-il-benzico	545, 2
174		469, 5	1-[1-(4-{2-[4-Metil-piperazino-1-il]-5-nitro-benzoyl]-piperazino-1-il-fenil}-etanona	1-(3-Fluoro-4-{4-(2-Fluoro-5-nitro-benzoyl)-piperazino-1-il}-fenil)-etanona e 1-metil-piperazina	471, 2
175		470, 5	1-[2-Fluoro-4-{p-[2-(3-Hidrossimetil-pirrolidin-2-il)-5-nitro-benzoyl]-piperazino-1-il-fenil}-etanona	1-(3-Fluoro-4-{4-(2-Fluoro-5-nitro-benzoyl)-piperazino-1-il}-fenil)-etanona e rac-pirrolidin-3-il-metanol	472, 1
176		442, 5	1-(3-Fluoro-4-[4-(4-terc-butilamio-5-otro-benzoyl)-piperazino-1-il]-fenil)-etanona	1-(3-Fluoro-4-{4-(2-Fluoro-5-nitro-benzoyl)-piperazino-1-il}-fenil)-etanona e terc-butilammina	443, 1

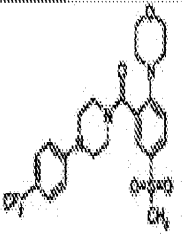
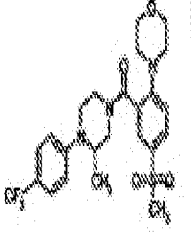
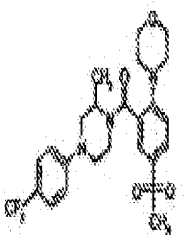
177		428,5	[4-(2-Fluoro-4-metil-fenil)-piperazina-1-il]-(2-morfolin-4-il-3-nitro-fenil)-metanona	1-(2-Fluoro-4-metil-fenil)-piperazina e clorato de 2-morfolin-4-il-3-nitro-benzoyl	429,2
178		487,5	[2-Morfolin-4-il-3-tetrazol-1-il-fenil]-(4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il)-metanona	(5-Amino-2-morfolin-4-il-fenil)-(4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il)-metanona	488,2
179		504,6	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-8-etil-4-morfolin-4-il-benzene-sulfonamida	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-4-cloro-N-etil-benzene-sulfonamida e morfolina	503,1
180		519,6	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-8,N-dimetil-4-morfolin-4-il-benzene-sulfonamida	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-4-cloro-N,N-dimetil-benzene-sulfonamida e morfolina	519,2
181		454,5	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-4-morfolin-4-il-benzamida	Ácido 3-[4-(4-acetil-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-4-morfolin-4-il-benzóico e anidrido	455,2

182		468, 5	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-morfolin-4-il-benzamida	Ácido 3-[4-(4-acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-morfolin-4-il-benzóico e metilamina	469, 3
183		482, 6	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N,N-dimetil-4-morfolin-4-il-benzamida	Ácido 3-[4-(4-acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-morfolin-4-il-benzóico e dimetilamina	483, 2
184		498, 9	1-(2-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona	1-(2-Cloro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina e clorato de 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzóolo	499, 2
185		480, 4	(2-Morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	1-(4-Trifluorometoxi-fenil)-piperazina e clorato de morfolin-4-il-5-nitro-benzóolo	481, 2
186		489, 9	2-[4-(2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-5-trifluorometil-benzonitrilo	2-Piperazina-1-il-5-(5-trifluorometil-benzonitril) e clorato de 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzóolo	490, 2

187		474, 5	[4-(4-metano-sulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-3-nitro-fenil)-metanona	1-(4-Metano-sulfonil-fenil)-piperazina e clorato de 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzolo	475, 1
188		482, 4	[4-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona	1-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina e clorato de 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzolo	483, 2
189		436, 5	1-(4-[4-(2-Morfolin-4-il-5-nitro-benzil)-piperazin-1-il]-fenil)-etazona	1-(4-[4-(2-Fluoro-5-nitro-benzil)-piperazin-1-il]-fenil)-etazona e morfolina	438, 3
190		414, 4	[4-(2-Fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona	[2-Fluoro-5-nitro-fenil]-[4-(2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona e morfolina	415, 2
191		396, 4	(2-Morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-(4-fenil-piperazin-1-il)-metanona	(2-Fluoro-5-nitro-fenil)-[4-fenil-piperazin-1-il]-metanona e morfolina	397, 3

192		430,9	[4-(4-Cloro-fenil)-piperazin-1-il]- (2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)- metanona	Cloreto de 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoílo e 4-cloro-fenil-piperazina	449,2
193		504,6	N-(3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)- piperazino-1-carbonil]-4-morfolin- 4-il-fenil)-metano-sulfosamida	1-[4-[4-(5-Amino-2-morfolin-4-il-benzoil)- piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil]-etanona e cloreto de metano-sulfonilo	505,3
194		453,5	1-[4-[4-(5-Acetil-2-morfolin-4-il- benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro- fenil]-etanona	1-[4-[4-(5-Bromo-2-morfolin-4-il-benzoil)- piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil]-etanona e tributil(1-etoxivinil)estanho	454,2
195		457,6	1-[3-Fluoro-4-[4-(5-metilsulfanil- 2-morfolin-4-il-benzoil)-piperazin- 1-il]-fenil]-etanona	Ácido 5-metilsulfanil-2-morfolin-4-il- benzóico e 1-(3-fluoro-4-piperazin-1-il- fenil)-etanona	458,2
196		436,5	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)- piperazino-1-carbonil]-4-morfolin- 4-il-benzonitrilo	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazino-1- carbonil]-4-bromo-benzonitrilo e morfolina	437,2

197		469, 6	1-[(3-fluoro-4-[(4-(3-methanesulfonyl-2-morpholin-4-yl)-benzoyl)-piperazin-1-yl]-phenyl)-ethanone]	1-[(4-[(4-(2-chloro-3-methanesulfonyl-phenyl)-benzoyl)-piperazin-1-yl]-3-fluoro-phenyl)-ethanone] e morfolina	490, 2
198		490, 6	3-[(4-(4-acetyl-2-fluoro-phenyl)-piperazin-1-carbonyl)-4-morpholin-4-yl]-benzene-sulfonamide	3-[(4-(4-acetyl-2-fluoro-phenyl)-piperazin-1-carbonyl)-4-cloro-benzene-sulfonamide] e morfolina	489, 4
199		477, 5	1-[13-fluoro-4-[(4-(5-imidazol-1-yl)-2-morpholin-4-yl)-benzoyl]-piperazin-1-yl]-phenyl)-ethanone	1-[(4-[(4-(5-bromo-2-morfolin-4-yl)-benzoyl)-piperazin-1-yl]-3-fluoro-phenyl)-etanona] e imidazole	478, 4
200		432, 4	[4-(2,4-difluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[(2-morpholin-4-yl)-5-nitro-phenyl]-methanone	Clorato de 2-morfolin-4-yl-5-nitro-benzoylo e 1-(2,4-difluorofenil)-piperazina	433, 4
201		448, 9	[4-(2-chloro-4-fluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[(2-morpholin-4-yl)-5-nitro-phenyl]-methanone	Clorato de 2-morfolin-4-yl-5-nitro-benzoylo e 1-(2-cloro-4-fluoro-phenil)-piperazina	449, 2

282		5-Metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)piperazin-1-il]-metanona	Morfolina e (2-cloro-5-metano-sulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	497,5
283		rac-(5-Metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-[3-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	Morfolina e (2-iodo-5-metano-sulfonil-fenil)-[3-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]metanona	512,3
284		rac-(5-Metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-[2-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	ácido rac-4-(5-metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-benzoil)-3-metil-piperazino-1-carboxílico	512,3
Nota: O exemplo 191 não está englobado pela presente invenção. Foi incluído como um composto de referência.				

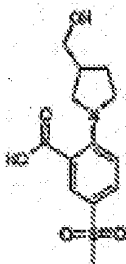
Exemplo 205

Éster butílico do ácido 4-[4-(2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoil)piperazin-1-il]benzoico.....

Preparou-se o composto do título de acordo com o processo descrito no exemplo 46, a partir do éster butílico do ácido 4-piperazin-1-il-benzóico (CAS: 86620-18-0) e cloreto de 2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoílo (exemplo B) (rendimento: 16 %), EM (m/e): 497,3 (M+H, 100 %).

Exemplo BU

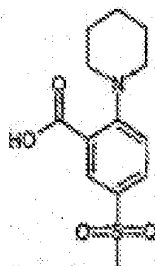
Ácido rac-2-(3-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-6-metano-sulfo-nil-benzóico



Sintetizou-se o composto do título de acordo com o processo descrito para a síntese do ácido 5-metano-sulfonil-2-pirrolidin-1-il-benzóico (exemplo Y), a partir do ácido 2-cloro-5-metano-sulfonil-benzóico e rac-pirrolidin-3-il-metanol e obteve-se com um rendimento de 39 %. EM (m/e): 298,1 (M-H, 100 %).

Exemplo BV

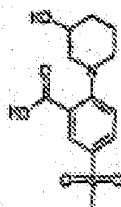
Ácido 5-metano-sulfonil-2-piperidin-1-il-benzóico



Sintetizou-se o composto do título de acordo com o processo descrito para a síntese do ácido 5-metano-sulfonil-2-pirrolidin-1-il-benzóico (exemplo Y), a partir do ácido 2-cloro-5-metano-sulfonil-benzóico e piperidina e obteve-se com um rendimento de 78 %. EM (m/e): 282,0 (M-H⁺ 100 %).

Exemplo BW

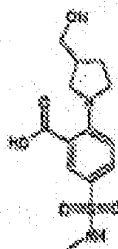
Ácido rac-2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-5-metano-sulfonil-benzóico



Sintetizou-se o composto do título de acordo com o processo descrito para a síntese do ácido 5-metano-sulfonil-2-pirrolidin-1-il-benzóico (exemplo Y), a partir do ácido 2-cloro-5-metano-sulfonil-benzóico e rac-3-hidroxi-piperidina e obteve-se com um rendimento de 9 %. EM (m/e): 298,1 (M-H 100 %).

Exemplo BX

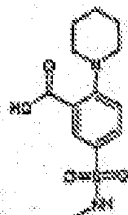
Ácido rac-2-(3-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-5-metilsulfamoi-benzóico



Sintetizou-se o composto do título de acordo com o processo descrito para a síntese do ácido 5-metansulfonil-2-pirrolidin-1-il-benzóico (exemplo S), a partir do ácido 2-cloro-5-metilsulfamoil-benzóico e rac-pirrolidin-3-il-metanol e obteve-se com um rendimento de 25 %. EM (m/e): 313,0 MH^+ (100 %).

Exemplo BY

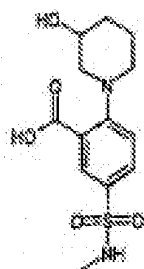
Ácido 5-metilsulfamoil-2-piperidin-1-il-benzóico



Sintetizou-se o composto do título de acordo com o processo descrito para a síntese do ácido 5-metansulfonil-2-pirrolidin-1-il-benzóico (exemplo S), a partir do ácido 2-cloro-5-metilsulfamoil-benzóico e piperidina e obteve-se com um rendimento de 48 %. EM (m/e): 297,4 MH^+ (100 %).

Exemplo SZ

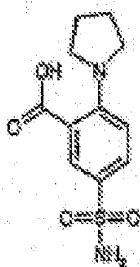
Ácido rac-2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-5-metilsulfamoil-benzóico



Sintetizou-se o composto do título de acordo com o processo descrito para a síntese do ácido 5-metansulfonil-2-pirrolidin-1-il-benzóico (exemplo S), a partir do ácido 2-cloro-5-metilsulfamoil-benzóico e rac-3-hidroxi-piperidina e obteve-se com um rendimento de 15 %. EM (m/e): 312,9 (MH⁺ 100 %).

Exemplo CA

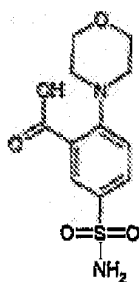
Ácido 2-pirrolidin-1-il-5-sulfamoil-benzóico



Sintetizou-se o composto do título de acordo com o processo descrito para a síntese do ácido 5-metansulfonil-2-pirrolidin-1-il-benzóico (exemplo S), a partir do ácido 2-cloro-5-sulfamoil-benzóico (CAS: 97-04-1; Basu; D.-G.; J. Indian Chem. Soc.; 16; 1939; 100, 106) e pirrolidina e obteve-se com um rendimento de 19 %. EM (m/e): 269,4 (MH⁺100 %).

Exemplo CB

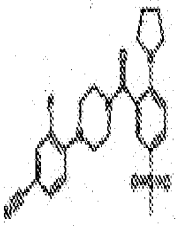
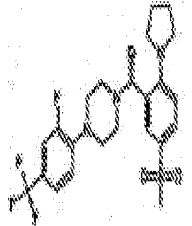
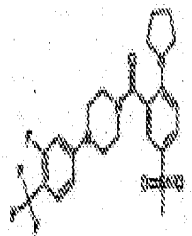
Ácido 2-Morfolin-4-il-5-sulfamoil-benzóico

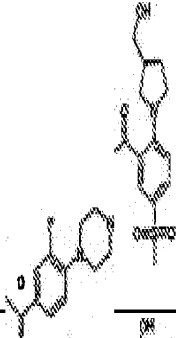
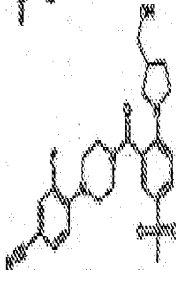
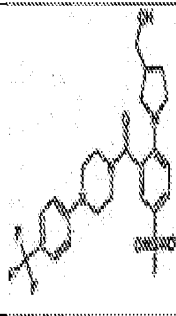
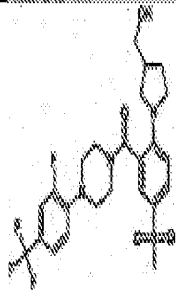


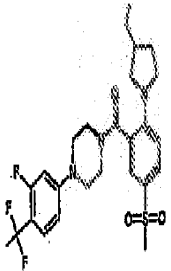
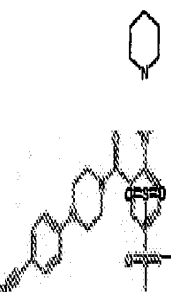
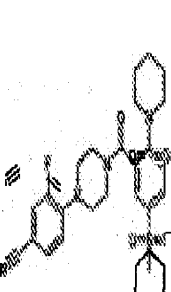
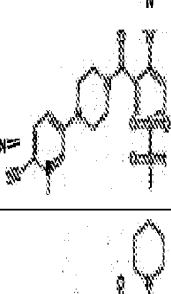
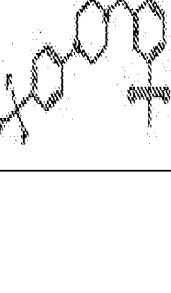
Sintetizou-se o composto do título de acordo com o processo descrito para a síntese do ácido 5-metano-sulfonil-2-pirrolidin-1-il-benzóico (exemplo S), a partir do ácido 2-cloro-5-sulfamóil-benzóico (CAS: 97-04-1; Basu; D.-G.; J. Indian Chem. Soc.; 16; 1939; 100, 106) e morfolina e obteve-se com um rendimento de 85 %. EM (m/e): 285,1 (MH⁺ 100 %).

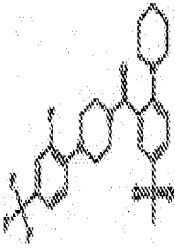
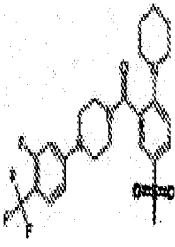
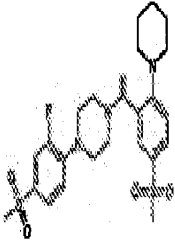
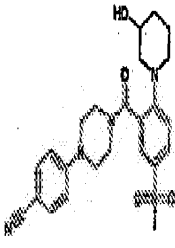
De acordo com o processo descrito para a síntese do exemplo 123, ainda se sintetizaram derivados dos derivados de ácido e derivados de piperazina, que estão incluídos nos exemplos 206-279, no quadro 2.

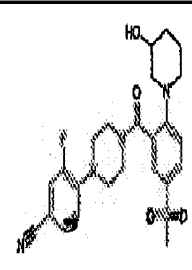
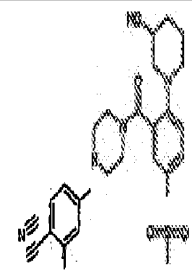
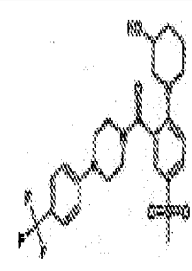
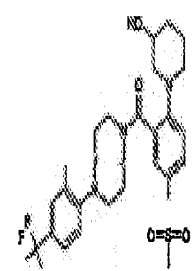
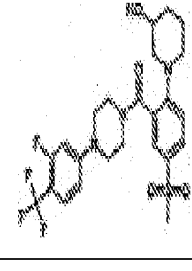
Quadro 2

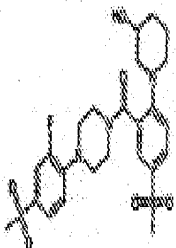
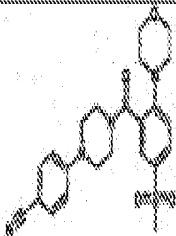
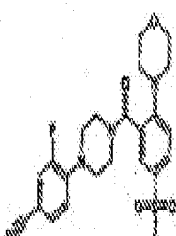
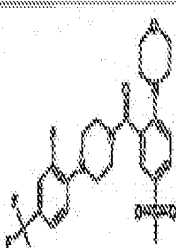
Nº.	Estrutura	PM	Nome sistemático	Materiais iniciais	PM encon. (MH)
206		438,5	4-[(4-(5-Metano-sulfonil-2-pirrolidin-1-il-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo	4-Piperazina-1-il-benzonitrilo (disponível comercialmente) e ácido 5-metano-sulfonil-2-pirrolidin-1-il-benzóico (Exemplo Y)	439,3
207		456,5	3-Fluoro-4-[(4-(5-metano-sulfonil-2-pirrolidin-1-il-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo	3-Fluoro-4-piperazina-1-il-benzonitrilo (patente de invenção WO9625414) e ácido 5-metano-sulfonil-2-pirrolidin-1-il-benzóico (Exemplo Y)	457,3
208		499,5	4-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il)-(5-metano-sulfonil-2-pirrolidin-1-il-fenil)-metanona	1-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (Exemplo H) e ácido 5-metano-sulfonil-2-pirrolidin-1-il-benzóico (Exemplo Y)	500,2
209		499,5	4-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il)-(5-metano-sulfonil-2-pirrolidin-1-il-fenil)-metanona	1-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (Exemplo HC) e ácido metano-sulfonil-2-pirrolidin-1-il-benzóico (Exemplo Y)	500,2

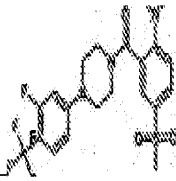
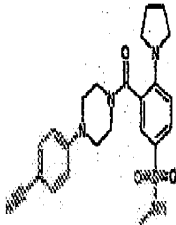
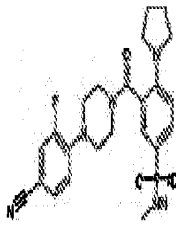
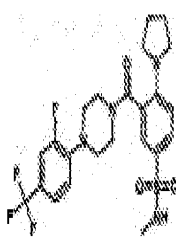
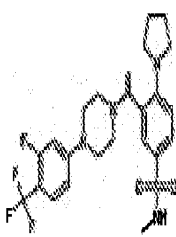
210		503,6	rac-1-(3-Fluoro-4-(4-[2-(3-hidroxi metil-pirrolidin-1-il)-5-metano-sulfonil-benzoil]-piperazin-1-il)-fenil)-etanona	1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (patente de invenção W09714690) e ácido rac-2-(3-hidroxi metil-pirrolidin-1-il)-5-metano-sulfonil-benzóico (Exemplo BU)	504,2
211		486,6	rac-3-Fluoro-4-(4-[2-(3-hidroxi metil-pirrolidin-1-il)-5-metano-sulfonil-benzoil]-piperazin-1-il)-benzonitrilo	3-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (patente de invenção W09625414) e ácido rac-2-(3-hidroxi metil-pirrolidin-1-il)-5-metano-sulfonil-benzóico (Exemplo BU)	487,3
212		511,6	rac-[2-(3-Hidroxi metil-pirrolidin-1-il)-5-metano-sulfonil-fenil]-(4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il)-metanona	1-(4-Trifluorometil-fenil)-piperazina (disponível comercialmente) e ácido rac-2-(3-hidroxi metil-pirrolidin-1-il)-5-metano-sulfonil-benzóico (Exemplo BU)	512,4
213		529,6	rac-[4-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-529,6-piperazin-1-il]-[2-(3-hidroxi metil-pirrolidin-1-il)-5-metano-sulfonil-fenil]-metanona	1-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (Exemplo H) e ácido rac-2-(3-hidroxi metil-pirrolidin-1-il)-5-metano-sulfonil-benzóico (Exemplo BU)	530,1

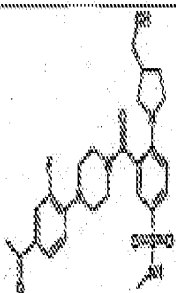
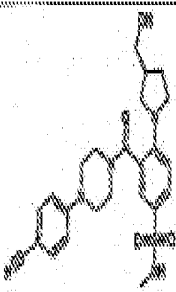
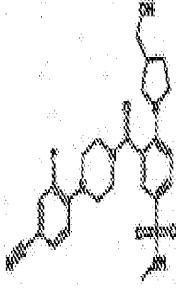
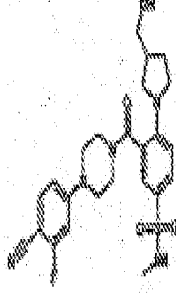
214		529,6	rac-[4-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-529,6-piperazin-1-il]-(2-(3-hidroxi-metil-pirrolidin-1-il)-5-metano-sulfonil-fenil)-metanona	1-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (Exemplo BC) e ácido rac-2-(3-hidroxi-metil-pirrolidin-1-il)-5-metano-sulfonil-benzóico (Exemplo BU)	530,1
215		452,6	4-[4-(5-Metano-sulfonil-2-piperidin-1-il-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo	4-(Piperazin-1-il)-benzonitrilo (disponível comercialmente) e ácido 5-metano-sulfonil-2-piperidin-1-il-benzóico (Exemplo BV)	453,2
216		470,6	3-Fluoro-4-[4-(5-metano-sulfonil-2-piperidin-1-il-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo	3-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (patente de invenção W09625414) e ácido 5-metano-sulfonil-2-piperidin-1-il-benzóico (Exemplo BV)	471,3
217		470,6	2-Fluoro-4-[4-(5-metano-sulfonil-2-piperidin-1-il-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo	2-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (patente de invenção W09808835) e ácido 5-metano-sulfonil-2-piperidin-1-il-benzóico (Exemplo BV)	471,3
218		495,6	(5-Metano-sulfonil-2-495,6-piperidin-1-il-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	1-(4-Trifluorometil-fenil)-piperazina (disponível comercialmente) e ácido 5-metano-sulfonil-2-piperidin-1-il-benzóico (Exemplo BV)	496,3

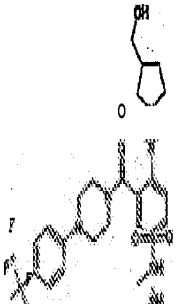
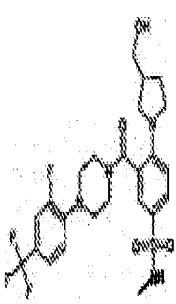
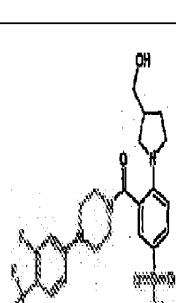
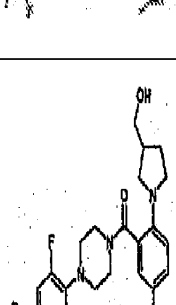
219		513,6	[4-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-(5-metano-sulfonil-2-piperidin-1-il-fenil)-metanona	1-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (Exemplo H) e ácido 5-metano-sulfonil-2-piperidin-1-il-benzóico (Exemplo BV)	514,3
220		513,6	[4-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-(5-metano-sulfonil-2-piperidin-1-il-fenil)-metanona	1-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (Exemplo BC) e ácido 5-metano-sulfonil-2-piperidin-1-il-benzóico (Exemplo BV)	514,3
221		523,6	[4-(2-Fluoro-4-metano-sulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-(5-metano-sulfonil-2-piperidin-1-il-fenil)-metanona	1-(2-Fluoro-4-metano-sulfonil-fenil)-piperazina (disponível comercialmente) e ácido 5-metano-sulfonil-2-piperidin-1-il-benzóico (Exemplo BV)	524,3
222		468,6	rac-4-{4-[2-(3-Hidróxi-piperidin-1-il)-5-metano-sulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo	4-Piperazin-1-il-benzonitrilo (disponível comercialmente) e ácido rac-2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-5-metano-sulfonil-benzóico (Exemplo BW)	469,2

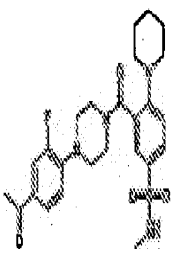
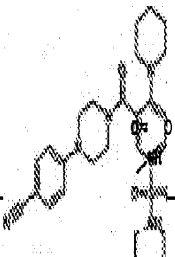
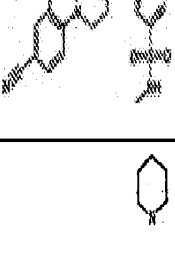
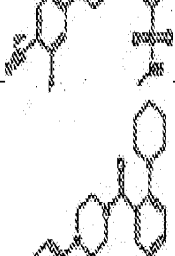
223		486,6	rac-3-Fluoro-4-(4-[2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-5-metano-sulfonil-benzoil]-piperazin-1-il)-benzonitrilo	3-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (patente de invenção W09625414) e ácido rac-2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-5-metano-sulfonil-benzóico (Exemplo BW)	487,3
224		486,6	rac-2-Fluoro-4-{4-[2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-5-metano-sulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo	2-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (patente de invenção W09808835) e ácido rac-2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-5-metano-sulfonil-benzóico (Exemplo BW)	487,3
225		511,6	rac-[2-(3-Hidroxi-piperidin-1-il)-5-metano-sulfonil-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	1-(4-Trifluorometil-fenil)-piperazina (disponível comercialmente) e ácido rac-2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-5-metano-sulfonil-benzóico (Exemplo BW)	512,4
226		529,6	rac-[4-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-[2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-5-metano-sulfonil-fenil]-metanona	1-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (Exemplo H) e ácido rac-2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-5-metano-sulfonil-benzóico (Exemplo BW)	530,1
227		529,6	rac-[4-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-[2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-5-metano-sulfonil-fenil]-metanona	1-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (Exemplo BC) e ácido rac-2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-5-metano-sulfonil-benzóico (Exemplo BW)	530,1

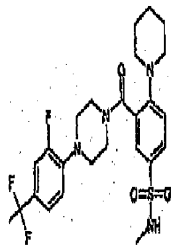
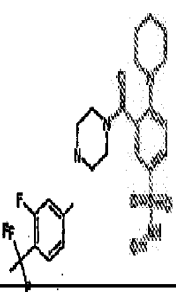
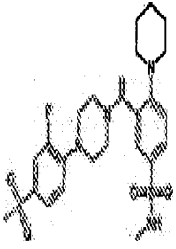
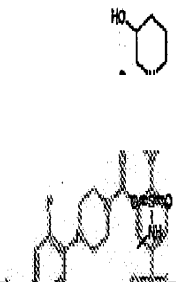
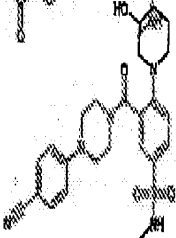
228		539,6	rac-[4-(2-Fluoro-4-metano-sulfonyl-fenil)-piperazin-1-il]-(2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-5-metano-sulfonyl-fenil)-metanona	1-(2-Fluoro-4-metano-sulfonyl-fenil)-piperazina (disponível comercialmente) e ácido 2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-5-metano-sulfonyl-benzóico (Exemplo EW)	540,3
229		454,3	4-[4-(5-Metano-sulfonyl-2-morfolin-4-il-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo	4-Piperazin-1-il-benzonitrilo (disponível comercialmente) e ácido 5-metano-sulfonyl-2-morfolin-4-il-benzóico (Exemplo AG)	455,2
230		472,5	3-Fluoro-4-[4-(5-472,5-metano-sulfonyl-2-morfolin-4-il-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo	3-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (patente da invenção WO9625414) e ácido 5-metano-sulfonyl-2-morfolin-4-il-benzóico (Exemplo AG)	473,2
231		515,5	4-[2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil]-piperazin-1-il]-(5-metano-sulfonyl-2-morfolin-4-il-fenil)-metanona	1-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (Exemplo B) e ácido 5-metano-sulfonyl-2-morfolin-4-il-benzóico (Exemplo AG)	516,2

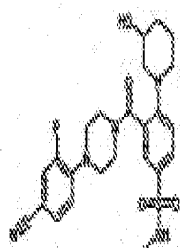
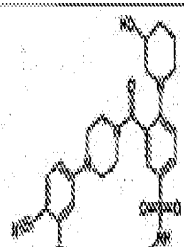
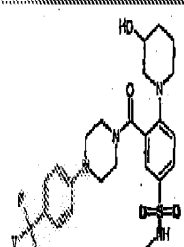
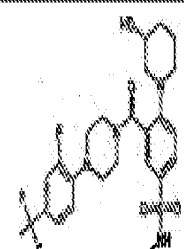
232		515,5	[4-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-(5-metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-metanona	1-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (Exemplo BC) e ácido 5-metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-benzóico (Exemplo AG)	516,2
233		453,6	3-[4-(4-Ciano-fenil)-piperazino-1-carbonil]-N-metil-4-pirrolidin-1-il-benzeno-sulfonamida	4-Piperazin-1-il-benzonitrilo (disponível comercialmente) e ácido 5-metilsulfamoil-2-pirrolidin-1-il-benzóico (Exemplo AC)	454,3
234		471,6	3-[4-(4-Ciano-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-N-metil-4-pirrolidin-1-il-benzeno-sulfonamida	3-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (patente de invenção WO9625414) e ácido 5-metilsulfamoil-2-pirrolidin-1-il-benzóico (Exemplo AC)	472,3
235		514,5	3-[4-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazino-1-carbonil]-N-metil-4-pirrolidin-1-il-benzeno-sulfonamida	1-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (Exemplo H) e ácido 5-metilsulfamoil-2-pirrolidin-1-il-benzóico (Exemplo AC)	515,3
236		514,5	3-[4-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazino-1-carbonil]-N-metil-4-pirrolidin-1-il-benzeno-sulfonamida	1-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (Exemplo BC) e ácido 5-metilsulfamoil-2-pirrolidin-1-il-benzóico (Exemplo AC)	515,3

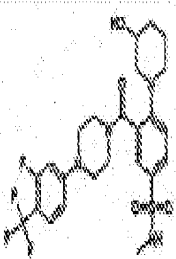
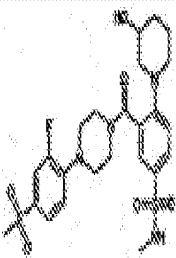
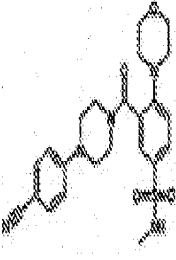
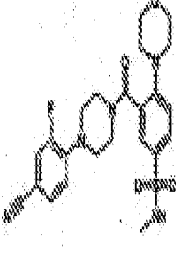
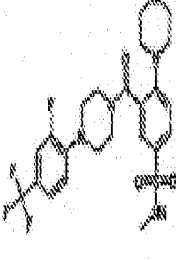
237		519,6	rac-3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-4-(3-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-N-metil-benzene-sulfonamida	1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (patente de invenção WO9714690) e ácido rac-2-(3-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-5-metilsulfamoil-benzóico (Exemplo EX)	519,3
238		483,6	rac-3-[4-(4-Ciano-fenil)-piperazino-1-carbonil]-4-(3-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-N-metil-benzene-sulfonamida	3-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (disponível comercialmente) e ácido rac-2-(3-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-5-metilsulfamoil-benzóico (Exemplo EX)	484,3
239		501,6	rac-3-[4-(4-Ciano-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-4-(3-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-N-metil-benzene-sulfonamida	3-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (patente de invenção WO9625414) e ácido rac-2-(3-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-5-metilsulfamoil-benzóico (Exemplo EX)	502,3
240		501,5	rac-3-[4-(4-Ciano-3-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-4-(3-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-N-metil-benzene-sulfonamida	2-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (patente de invenção WO9808835) e ácido rac-2-(3-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-5-metilsulfamoil-benzóico (Exemplo EX)	502,3

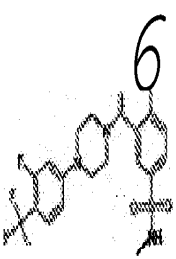
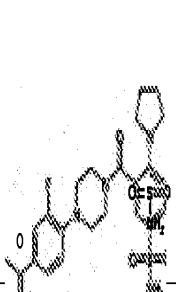
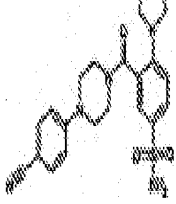
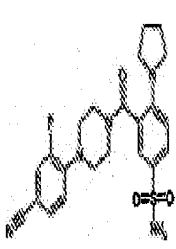
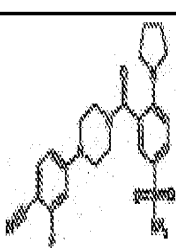
241		526,6	rac-4-(3-Hidroximetil-pirrolidin-1-il)-N-metil-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazino-1-carbonil]-benzêno-sulfonamida	1-(4-Trifluorometil-fenil)-piperazina (disponível comercialmente) e ácido rac-2-(3-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-5-metilsulfamoil-benzóico (Exemplo BX)	527,3
242		544,6	rac-3-[4-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazino-1-carbonil]-4-(3-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-N-metil-benzêno-sulfonamida	1-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (Exemplo H) e ácido rac-2-(3-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-5-metilsulfamoil-benzóico (Exemplo BX)	545,3
243		544,6	rac-3-[4-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazino-1-carbonil]-4-(3-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-N-metil-benzêno-sulfonamida	1-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (Exemplo BC) e ácido rac-2-(3-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-5-metilsulfamoil-benzóico (Exemplo BX)	545,3
244		554,7	rac-3-[4-(2-Fluoro-4-metano-sulfonil-fenil)-piperazino-1-carbonil]-4-(3-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-N-metil-benzêno-sulfonamida	1-(2-Fluoro-4-metano-sulfonil-fenil)-piperazina (disponível comercialmente) e ácido rac-2-(3-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-5-metilsulfamoil-benzóico (Exemplo BX)	555,2

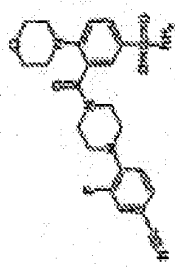
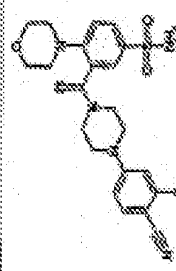
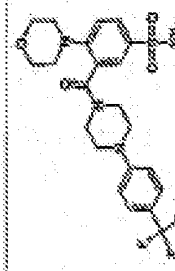
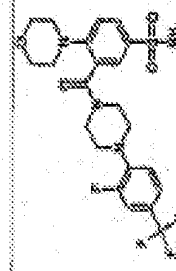
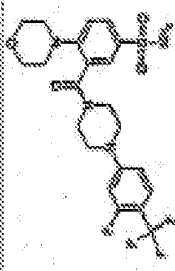
245		502,6	3-[4-(4-Acetyl-2-fluorophenyl)-piperazino-1-carbonyl]-N-metil-4-piperidin-1-il-benzeno-sulfonamida	1-(3-fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etazona (patente de invenção WO9714690) e ácido 5-metilsulfamoil-2-piperidin-1-il-benzóico (Exemplo BY)	503,2
246		467,6	3-[4-(4-Ciano-fenil)-piperazino-1-carbonil]-N-metil-4-piperidin-1-il-benzeno-sulfonamida	4-Piperazin-1-il-benzonitrilo (disponível comercialmente) e ácido 5-metilsulfamoil-2-piperidin-1-il-benzóico (Exemplo BY)	468,2
247		485,6	3-[4-(4-Ciano-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-N-metil-4-piperidin-1-il-benzeno-sulfonamida	3-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (patente de invenção WO9625414) e ácido 5-metilsulfamoil-2-piperidin-1-il-benzóico (Exemplo BY)	486,3
248		485,5	3-[4-(4-Ciano-3-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-N-metil-4-piperidin-1-il-benzeno-sulfonamida	2-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (patente de invenção WO9808835) e ácido 5-metilsulfamoil-2-piperidin-1-il-benzóico (Exemplo BY)	486,3
249		510,6	N-Metil-4-piperidin-1-il-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazino-1-carbonil]-benzeno-sulfonamida	1-(4-Trifluorometil-fenil)-piperazina (disponível comercialmente) e ácido 5-metilsulfamoil-2-piperidin-1-il-benzóico (Exemplo BY)	511,4

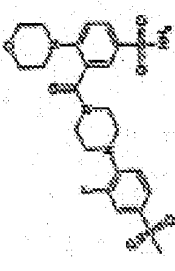
250		528,6	3-[4-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazino-1-carbonil]-N-metil-4-piperidin-1-il-benzeno-sulfonamida	1-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (Exemplo H) e ácido 5-metilsulfamoil-2-piperidin-1-il-benzóico (Exemplo BY)	529,2
251		528,6	3-[4-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazino-1-carbonil]-N-metil-4-piperidin-1-il-benzeno-sulfonamida	1-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (Exemplo BC) e ácido 5-metilsulfamoil-2-piperidin-1-il-benzóico (Exemplo BY)	529,2
252		538,7	3-[4-(2-Fluoro-4-metano-sulfonyl-fenil)-piperazino-1-carbonil]-N-metil-4-piperidin-1-il-benzeno-sulfonamida	1-(2-Fluoro-4-metano-sulfonyl-fenil)-piperazina (disponível comercialmente) e ácido 5-metilsulfamoil-2-piperidin-1-il-benzóico (Exemplo BY)	539,3
253		518,6	rac-3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-4-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-N-metil-benzeno-sulfonamida	1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (patente de invenção WO9714690) e ácido rac-2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-5-metilsulfamoil-benzóico (Exemplo BZ)	519,3
254		483,6	rac-3-[4-(4-Ciano-fenil)-piperazino-1-carbonil]-4-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-N-metil-benzeno-sulfonamida	4-Piperazin-1-il-benzonitrilo (disponível comercialmente) e ácido rac-2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-5-metilsulfamoil-benzóico (Exemplo BZ)	484,3

255		501,6	rac-3-[4-(4-Ciano-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-4-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-N-metil-benzeno-sulfonamida	3-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (patente de invenção W09625414) e ácido rac-2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-5-metilsulfamoil-benzóico (Exemplo BZ)	502,3
256		501,6	rac-3-[4-(4-Ciano-3-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-4-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-N-metil-benzeno-sulfonamida	2-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (patente de invenção W09808835) e ácido rac-2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-5-metilsulfamoil-benzóico (Exemplo BZ)	502,2
257		526,6	rac-4-(3-Hidroxi-piperidin-1-il)-N-metil-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazino-1-carbonil]-benzeno-sulfonamida	1-(4-Trifluorometil-fenil)-piperazina (disponível comercialmente) e ácido rac-2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-5-metilsulfamoil-benzóico (Exemplo BZ)	527,3
258		544,6	rac-3-[4-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazino-1-carbonil]-4-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-N-metil-benzeno-sulfonamida	1-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (Exemplo H) e ácido rac-2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-5-benzóico (Exemplo BZ)	545,3

259		544,6	rac-3-[4-(3-Fluoro-4-trifluoro-metil-fenil)-piperazino-1-carbonil]-4-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-N-metil-benzeno-sulfonamida	1-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (Exemplo BC) e ácido rac-2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-5-metilsulfamoil-benzóico (Exemplo BZ)	545,3
260		554,7	rac-3-[4-(2-Fluoro-4-metano-sulfonil-fenil)-piperazino-1-carbonil]-4-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-N-metil-benzeno-sulfonamida	1-(2-Fluoro-4-metano-sulfonil-fenil)-piperazina (disponível comercialmente) e ácido rac-2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-5-metilsulfamoil-benzóico (Exemplo BZ)	555,2
261		469,6	3-[4-(4-Ciano-fenil)-piperazino-1-carbonil]-N-metil-4-morfolin-4-il-benzeno-sulfonamida	4-Piperazin-1-il- benzonitrilo (disponível comercialmente) e ácido 5-metilsulfamoil-2-morfolin-4-il-benzóico (Exemplo AL)	470,2
262		487,6	3-[4-(4-Ciano-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-N-metil-4-morfolin-4-il-benzeno-sulfonamida	3-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (patente de invenção WO9625414) e ácido 5-metilsulfamoil-2-morfolin-4-il-benzóico (Exemplo AL)	488,2
263		530,5	3-[4-(2-Fluoro-4-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazino-1-carbonil]-N-metil-4-morfolin-4-il-benzeno-sulfonamida	1-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (Exemplo H) e ácido 5-metilsulfamoil-2-morfolin-4-il-benzóico (Exemplo AL)	531,2

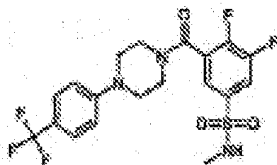
264		530,5	3-[4-(3-Fluoro-4-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazino-1-carbonil]-N-metil-4-morfolin-4-il-benzeno-sulfonamida	1-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (Exemplo BC) e ácido 5-metilsulfamoil-2-morfolin-4-il-benzóico (Exemplo AL)	531,2
265		474,6	3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-4-pirrolidin-1-il-benzeno-sulfonamida	1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (patente de invenção W09714690) e ácido 2-pirrolidin-1-il-5-sulfamoil-benzóico (Exemplo CA)	475,2
266		439,5	3-[4-(4-Ciano-fenil)-piperazino-1-carbonil]-4-pirrolidin-1-il-benzeno-sulfonamida	4-Piperazin-1-il-benzonitrilo (disponível comercialmente) e ácido 2-pirrolidin-1-il-5-sulfamoil-benzóico (Exemplo CA)	440,3
267		457,5	3-[4-(4-Ciano-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-4-pirrolidin-1-il-benzeno-sulfonamida	3-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (patente de invenção W09625414) e ácido 2-pirrolidin-1-il-5-sulfamoil-benzóico (Exemplo CA)	458,3
268		457,6	3-[4-(4-Ciano-3-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-4-pirrolidin-1-il-benzeno-sulfonamida	2-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (patente de invenção W09808835) e ácido 2-pirrolidin-1-il-5-sulfamoil-benzóico (Exemplo CA)	458,3

274		473, 5	3-((4-(4-cyano-2-fluorophenyl)-1-piperazin-1-yl)-4-morpholin-4-yl)benzenesulfonamida	3-Fluoro-4-piperazin-1-yl-11-benzenitrila (patente de invenção WO9625414) e ácido 2-morfolin-4-il-3-sulfamoi-benzóico (Exemplo CB)	474, 1
275		473, 5	3-((4-(4-cyano-3-fluorophenyl)-1-piperazin-1-yl)-4-morpholin-4-yl)benzenesulfonamida	2-Fluoro-4-piperazin-1-yl-11-benzenitrila (patente de invenção WO9608835) e ácido 2-morfolin-4-il-3-sulfamoi-benzóico (Exemplo CB)	474, 2
276		496, 5	4-Morfolin-4-il-3-((4-(4-(trifluorometil-fenil)-piperazino-1-trifluorometil-fenil)-piperazino-1-carbonil)-benzeno-sulfonamida	1-(4-Trifluorometil-fenil)-piperazina (disponível comercialmente) e ácido 2-morfolin-4-il-3-sulfamoi-benzóico (Exemplo CB)	496, 3
277		516, 5	3-((4-(2-Fluoro-4-(trifluorometil-fenil)-piperazino-1-carbonil)-4-morfolin-4-il-benzeno-sulfonamida	1-(2-Fluoro-4-(trifluorometil-fenil)-piperazina (Exemplo H) e ácido 2-morfolin-4-il-3-sulfamoi-benzóico (Exemplo CB)	517, 2
278		516, 5	3-((4-(3-Fluoro-4-(trifluorometil-fenil)-piperazino-1-carbonil)-4-morfolin-4-il-benzeno-sulfonamida	1-(3-Fluoro-4-(trifluorometil-fenil)-piperazina (Exemplo SC) e ácido 2-morfolin-4-il-3-sulfamoi-benzóico (Exemplo CB)	517, 2

379		326, 6	3-[4-(2-Fluoro-4-metaco-sulfonyl- fenil)-piperazino-1-carbonil]-4- morfolin-4-il-benzene-sulfonamida	1-(2-Fluoro-4-metano-sulfonyl-fenil)- piperazina (disponível comercialmente) e ácido 2-morfolin-4-il-5-sulfonyl-benzóico (Exemplo CH)	327, 2
-----	---	--------	--	--	--------

Exemplo CC

3,4-Difluoro-N-metil-5-[4-(4-trifluorometil-fenil)-
piperazino-1-carbonil]-benzeno-sulfonamida



(a) Ácido 5-cloro-sulfonil-2,3-difluoro-benzóico

Adicionou-se ácido 2,3-difluoro-benzóico (3 g) a uma solução de ácido cloro-sulfônico e agitou-se a mistura reaccional durante 2 horas, à temperatura ambiente. Passado esse tempo, verteu-se a mistura reaccional em gelo. Filtrou-se então o precipitado sólido resultante e secou-se in vacuo, para se obter o composto do título, sob a forma de um sólido cinzento claro (4,8 g, pf = 109-114 °C, EM (EI): 256,0 (M⁺) e utilizou-se directamente na etapa seguinte sem mais purificação.

(b) Ácido 2,3-Difluoro-5-metilsulfamoil-benzóico

A uma solução de ácido 5-cloro-sulfonil-2,3-difluoro-benzóico (400 mg), no seio de diclorometano (5 mL), a -10 °C, adicionou-se uma solução de metilamina, no seio de etanol (8 M). Agitou-se então a mistura reaccional a -10 °C, durante 5 minutos e verteu-se numa solução de NaOH 1 N. Extraiu-se a fase aquosa, duas vezes, com éter de dietilo e depois acidificou-se com uma solução de HCl. Extraiu-se então a fase aquosa, três vezes, com uma mistura de diclorometano:etanol (9:1) e secou-se a camada orgânica combinada sobre sulfato de sódio e concentrou-se in vacuo, para se obter o composto do título, sob a forma de um

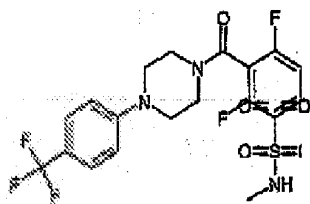
sólido castanho claro (390 mg, pf = 191-194 °C, EM (m/e): 250,1 (M-H, 100 %).

(C) 3,4-Difluoro-N-metil-5-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazino-1-carbonil]-benzeno-sulfonamida

Preparou-se o composto do título em analogia com o exemplo BO, por meio da reacção do ácido 2,3-difluoro-5-metilsulfamóil-benzóico e 1-(4-trifluorometilfenil)piperazina (ABCR F07741NB, [30459-17-7]), para se obter o composto do título, sob a forma de um sólido amarelo claro, amorfo. (m/e): 462,1 (M-H, 100 %).

Exemplo CD

2,4-Difluoro-N-metil-3-[4-(4-difluorometil-fenil)-piperazino-1-carbonil]-benzeno-sulfonamida



Preparou-se o composto do título em analogia com o exemplo CC, utilizando o ácido 3-cloro-sulfonil-2,6-difluoro-benzóico [142576-91-8], para se obter o composto do título, sob a forma de um sólido castanho claro, EM (m/e): 462,3 (M-H, 100 %).

Exemplo 280

(5-Metano-sulfonil-2-tiomorfolin-4-il-fenil)-[4-(4-trifluoro-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

Preparou-se o composto do título de acordo com o processo descrito no exemplo 202, a partir de (2-cloro-5-

metano-sulfonil-fenil)-(4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (Exemplo B0) e tiomorfolina, para se obter o composto do título, sob a forma de um sólido amarelo claro. EM (m/e): 514,5 (M+H, 100 %).

Exemplo 281

3-Fluoro-N-metil-4-morfolin-4-il-5-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazino-1-carbonil]-benzeno-sulfonamida

Preparou-se o composto do título de acordo com o processo descrito no exemplo 202, a partir de 3,4-difluoro-N-metil-5-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazino-1-carbonil]-benzeno-sulfonamida (Exemplo CC) e morfolina, para se obter o composto do título, sob a forma de uma espuma incolor, EM (m/e): 531,1 (M+H, 100 %).

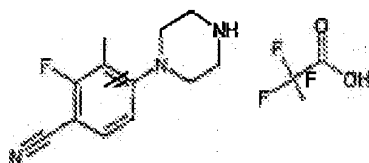
Exemplo 282

2-Fluoro-N-metil-4-morfolin-4-il-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazino-1-carbonil]-benzeno-sulfonamida

Preparou-se o composto do título de acordo com o processo descrito no exemplo 202, a partir de 2,4-difluoro-N-metil-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazino-1-carbonil]-benzeno-sulfonamida (Exemplo CD) e morfolina, para se obter o composto do título, sob a forma de uma espuma incolor, EM (m/e): 529,3 (M+H, 100 %).

Exemplo CE

Ácido 2,3-difluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo-trifluoroacético



(a) Éster terc-butílico do ácido 4-(4-ciano-2,3-difluoro-fenil)-piperazino-1- carboxílico

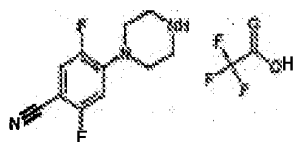
A uma solução de N-Boc-piperazina (0,65 g), no seio de DMA (20 mL), adicionou-se, lentamente, uma solução de 2,3,4-trifluorobenzonitrilo (0,49 g), no seio de DMA (10 mL). Agitou-se a mistura reaccional durante 2 horas, a 80 °C. Passado este tempo, eliminou-se o dissolvente *in vacuo* e purificou-se por cromatografia em coluna (SiO_2), para se obter o composto do título, sob a forma de um sólido branco (0,76 g).

(b) Ácido 2,3-difluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo-trifluoro-ro-acético

A uma solução do éster terc-butílico do ácido 4-(4-ciano-2,3-difluoro-fenil)-piperazino-1-carboxílico (0,72 g), no seio de diclorometano (5 mL), adicionou-se ácido trifluoroacético e agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente, durante 30 minutos. Passado este tempo, concentrou-se a mistura reaccional *in vacuo*, para se obter o composto do título (0,63 g). EM (m/e): 224,3 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100 %).

Exemplo CF

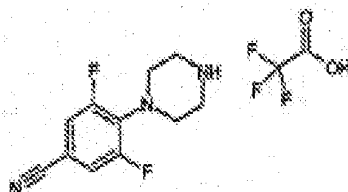
Ácido 2,3-Difluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo-trifluoro-acético



Preparou-se o exemplo CF em analogia com o exemplo CE, utilizando 2,4,5-trifluorobenzonitrilo. EM (m/e): 224,3 (M+H⁺, 100 %).

Exemplo CG

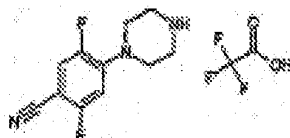
Ácido 3,5-difluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo-trifluoro-acético



Preparou-se o composto CG em analogia com o composto CE, utilizando 3,4,5-trifluorobenzonitrilo. EM (m/e): 224,1 (M+H⁺, 100 %).

Exemplo CH

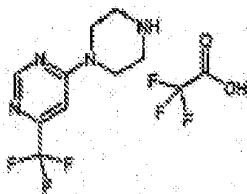
Ácido 2,6-difluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo-trifluoro-acético



Preparou-se o composto CH em analogia com o composto CE, utilizando 2,4,6-trifluorobenzonitrilo, EM (m/e): 224,1 (M+H⁺, 100 %).

Exemplo CI

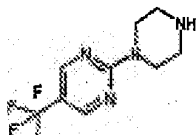
Ácido 4-piperazin-1-il-6-trifluorometil-pirimidino-trifluoro-acético



Preparou-se o composto CI em analogia com o composto CE, utilizando 4-cloro-6-trifluorometil-pirimidina [37552-81-11. EM (m/e): 233,1 (M+H⁺).

Exemplo CJ

2-Piperazin-1-il-5-trifluorometil-pirimidina



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

A uma solução de cloreto de (3-dimetilamino-2-trifluoro-metil-alilideno)-dimetil-amônio ([176214-18-9] 0,60 g), no seio de acetonitrilo (10 mL), adicionou-se cloridrato de 4-benzil-piperazino-1-carboxamida ([7773-69-51, 0,66 g) e trietilamina (0,87 mL) e agitou-se a mistura reaccional durante 3 horas, à temperatura ambiente. Passado este tempo, concentrou-se a mistura reaccional *in vacuo* e purificou-se por cromatografia em coluna, para se obter o composto do título, sob a forma de um sólido amarelo claro (0,79 g), EM (m/e): 323,4 (M+H⁺).

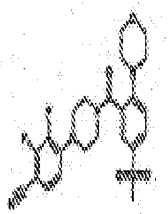
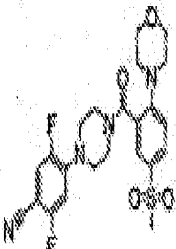
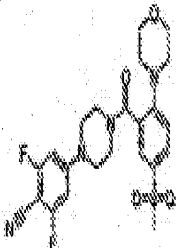
(b) 2-Piperazin-1-il-5-trifluorometil-pirimidina

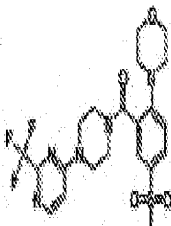
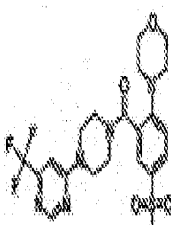
A uma solução de 2-(4-[benzil-piperazin-1-il)-5-trifluoro-metil-pirimidina (0,63 g), no seio de metanol, adicionou-se paládio C (Degussa E101N; 5 %) e aqueceu-se a

mistura reaccional para 60 °C, em atmosfera de hidrogénio. Deixou-se então arrefecer a mistura reaccional para a temperatura ambiente, filtrou-se o catalisador e eliminou-se o dissolvente in vacuo, para se obter o composto do título, sob a forma de um sólido incolor (0,41 g). EM (m/e): 233,1 (M+H⁺).

De acordo com o processo descrito para a síntese do exemplo 123, sintetizaram-se ainda outros derivados a partir de derivados de ácido e de derivados de piperazina incluindo os exemplos 283-289, no quadro 3.

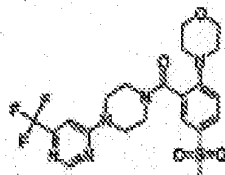
Quadro 3

Nº.	Estrutura	PM	Nome sistemático	Materiais miciais	PM micos. (NH)
283		490,528	2,3-Difluoro-4-[4-(5-metano-sulfonyl-2-morfolin-4-il-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo	Ácido 2,3-difluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo-trifluoro-acético (composto CE) e ácido 5-metano-sulfonyl-2-morfolin-4-il-benzóico (Exemplo AG)	491,1
284		490,528	2,5-Difluoro-4-[4-(5-metano-sulfonyl-2-morfolin-4-il-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo	Ácido 2,5-difluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo-trifluoro-acético (composto CF) e ácido 5-metano-sulfonyl-2-morfolin-4-il-benzóico (Exemplo AG)	491,1
285		490,528	3,5-Difluoro-4-[4-(5-metano-sulfonyl-2-morfolin-4-il-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo	Ácido 3,5-difluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo-trifluoro-acético (composto CG) e ácido 5-metano-sulfonyl-2-morfolin-4-il-benzóico (Exemplo AG)	491,1
286		490,528	2,6-Difluoro-4-[4-(5-metano-sulfonyl-2-morfolin-4-il-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo	Ácido 2,6-difluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo-trifluoro-acético (composto CH) e ácido 5-metano-sulfonyl-2-morfolin-4-il-benzóico (Exemplo AG)	508,4 (NH+NH)

287		499,511	(5-Metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(2-trifluorometil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-metanona	Ácido 4-piperazin-1-il-2-trifluorometil-pirimidino-trifluoro-acético (patente de invenção WO033249) e ácido 5-metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-benzóico (Exemplo AG)	500,4
288		499,511	(5-Metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(6-trifluorometil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-metanona	Ácido 4-Piperazin-1-il-6-trifluorometil-pirimidino-trifluoro-acético (composto CI) e ácido 5-metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-benzóico (Exemplo AG)	500,3
289		499,51	(5-Metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona	2-Piperazin-1-il-5-trifluorometil-pirimidina (composto CJ) e ácido 5-metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-benzóico (exemplo AG)	500,3

Exemplo CK

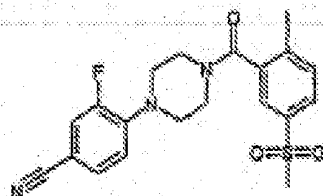
(2-Iodo-5-metano-sulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)piperazin-1-il]-metanona



Preparou-se o exemplo CK em analogia com o exemplo 123, a partir do ácido 2-iodo-5-metano-sulfonil-benzóico (exemplo BQ) e 1-(4-Trifluorometil-fenil)-piperazina (disponível comercialmente). EM (m/e): 539,1 (M+H⁺, 100 %).

Exemplo CL

3-Fluoro-4-[4-(2-iodo-5-metano-sulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo

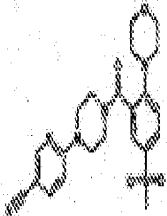
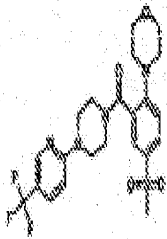
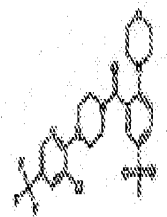
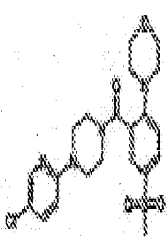


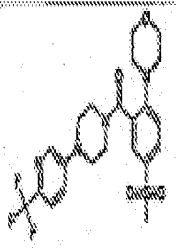
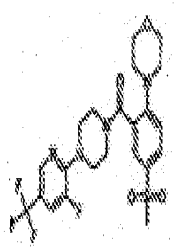
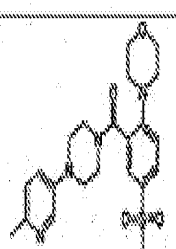
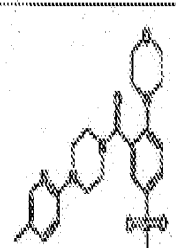
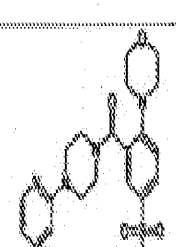
Preparou-se o exemplo CL em analogia com o exemplo 123, a partir do ácido 2-iodo-5-metano-sulfonil-benzóico (exemplo BQ) e 3-fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (patente de invenção W09625414). EM (m/e): 514,0 (M+H⁺, 100 %).

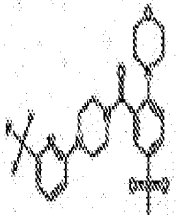
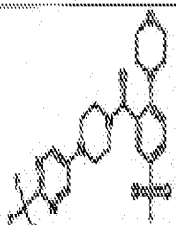
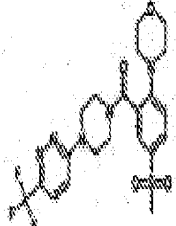
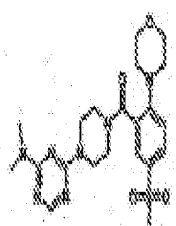
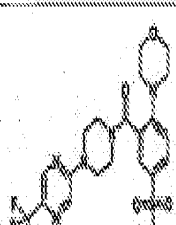
Exemplo CM

[4-(2-Fluoro-4-metano-sulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-iodo-5-metano-sulfonil-fenil)-metanona

Quadro 4

Nº.	Estrutura	FM	Nome sistemático	Materiais iniciais	FM anex. (M ^o)
305		455,536	6-(4-(5-Metansulfonil-2-morfolin-4-il-benzil)-piperazin-1-il)-nicotinonitrilo	6-Piperazin-1-il-nicotinonitrilo (disponível comercialmente) e ácido 5-metansulfonil-2-morfolin-4-il-benzóico (Exemplo AG)	455,5
306		499,523	[5-Metansulfonil-2-morfolin-4-il-fenil]-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona	1-(5-Trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina (disponível comercialmente) e ácido 5-metansulfonil-2-morfolin-4-il-benzóico (Exemplo AG)	499,3
307		532,969	[4-(3-Cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metansulfonil-2-morfolin-4-il-fenil]-metanona	1-(3-Cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina (disponível comercialmente) e ácido 5-metansulfonil-2-morfolin-4-il-benzóico (Exemplo AG)	533,4
308		464,971	[4-(5-Cloro-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metansulfonil-2-morfolin-4-il-fenil]-metanona	1-(5-Cloro-piridin-2-il)-piperazina (patente de invenção WO01062751) e ácido 5-metansulfonil-2-morfolin-4-il-benzóico (Exemplo AG)	465,4

309		496, 523	(5-Metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-piperazin-1-il]-metanona	1-(6-Trifluorometil-piridin-3-il)-piperazina (composto CO) e ácido 5-metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-benzóico (Exemplo AG)	499, 4
310		516, 513	[4-(3-Fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(5-metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-fenil) metanona	1-(3-Fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina (composto CP) e ácido 5-metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-benzóico (Exemplo AG)	516, 9
311		444, 553	(5-Metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(5-metil-piridin-3-il)-piperazin-1-il]-metanona	1-(6-Metil-piridin-3-il)-piperazina (composto CO) e ácido 5-metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-benzóico (Exemplo AG)	445, 4
312		444, 553	(5-Metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(5-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona	1-(5-Metil-piridin-2-il)-piperazina (patente de invenção WO03032596) e ácido 5-metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-benzóico (Exemplo AG)	445, 1
313		496, 523	(5-Metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona	1-(4-Trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina (patente de invenção WO02002529) e ácido 5-metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-benzóico (Exemplo AG)	499, 1

314		498,523	(5-Metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(6-trifluorometil-piridina-2-il)-piperazin-1-il]-metanona	1-(6-Trifluorometil-piridina-2-il)-piperazina (patente de invenção EP462638) e ácido 5-metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-benzóico (Exemplo AG)	499,1
315		499,511	(5-Metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-piperazin-1-il]-metanona	5-Piperazin-1-il-2-trifluorometil-pirimidina (composto C3) e ácido 5-metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-benzóico (Exemplo AG)	500,0
316		499,511	5-Metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(6-trifluorometil-piridazina-3-il)-piperazin-1-il]-metanona	3-Piperazin-1-il-6-trifluorometil-piridazina (composto C7) e ácido 5-metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-benzóico (Exemplo AG)	500,4
317		475,571	[4-(4-Dimetilamino-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazin-1-il]-(5-metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-metanona	Dimetil-(4-piperazin-1-il-[1,3,5]triazin-2-il)-amina (composto C9) e ácido 5-metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-benzóico (Exemplo AG)	476,1
318		499,511	(5-Metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-[5'-trifluorometil-2,3,5,6-tetra-hidro-[1,2']bipirazinil-4-il]-metanona	5'-Trifluorometil-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-[1,2']bipirazinilo (composto C7) e ácido 5-metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-benzóico (Exemplo AG)	500,4

Formulação de Comprimidos (Granulação Húmida)

Item	Ingredientes	mg/comprimido			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	Composto de fórmula I	5	25	100	500
2.	Lactose Anidra DTG	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	167	831

Processo de Fabrico

1. Misturam-se os itens 1, 2, 3 e 4 e faz-se a sua granulação com água purificada.
2. Secam-se os grânulos a 50 °C.
3. Faz-se passar os grânulos através de um equipamento de moagem apropriado.
4. Adiciona-se o item 5 e mistura-se durante três minutos; comprime-se numa prensa apropriada.

Formulação de Cápsulas

Item	Ingredientes	mg/cápsula			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	Composto de fórmula I	5	25	100	500
2.	Lactose Hidratada	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

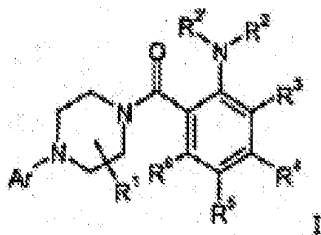
Processo de Fabrico

1. Misturam-se os itens 1, 2 e 3 num misturador apropriado, durante 30 minutos.
2. Adicionam-se os itens 4 e 5 e misturam-se durante 3 minutos.
3. Enche-se numa cápsula apropriada.

Lisboa, 3 de Dezembro de 2007

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula geral



caracterizado pelo facto de

Ar representar um grupo arilo insubstituído ou substituído ou heteroarilo com 6 átomos no núcleo, com a excepção de fenilo insubstituído, contendo um, dois ou três átomos de azoto e em que os grupos arilo e heteroarilo estão substituídos por um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em hidroxil, átomos de halogéneo, NO₂, CN, alquilo-(C₁-C₆), alquilo-(C₁-C₆) substituído por átomos de halogéneo, alcoxi-(C₁-C₆), alcoxi-(C₁-C₆) substituído por átomos de halogéneo, NR⁷R⁸, C(O)R⁹ ou SO₂R¹⁰;

R¹ representar um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo-(C₁-C₆);

R² e R^{2'} representarem, independentemente um do outro, átomos de hidrogénio, grupos (CR₂)[■] hidroxil, em que o símbolo R representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo-(C₁-C₆) ou representarem alquilo-(C₁-C₆), alcenilo-(C₂-C₆), alquilo-(C₁-C₆) substituído por átomos de halogéneo, (CH₂)_n-cicloalquilo-(C₃-C₆), (CH₂)_n-hetero-

- cicloalquilo, $(CH_2)_n$ -O-alquilo-(C₁-C₆) ou $(CH_2)_n$ -arilo ou
- R^3 e R^4 formarem, em conjunto com o átomo de N ao qual estão ligados, um anel de heterocicloalquilo, contendo, eventualmente, para além do átomo de N, um outro heteroátomo, seleccionado no grupo que consiste em N, S ou O, anéis esses que estão insubstituídos ou substituídos por $(CH_2)_n$ -hidroxi, alquilo-(C₁-C₆), alcoxi-(C₁-C₆), $(CH_2)_n$ -O-alquilo-(C₁-C₆) ou formarem, em conjunto com o átomo de N, um grupo heteroarilo com 5 átomos no núcleo, contendo, eventualmente, para além do átomo de N, um, dois ou três outros átomos de azoto e em que o grupo heteroarilo está eventualmente, substituído por alquilo-(C₁-C₆);
- R^3 , R^4 e R^5 representarem, independentemente uns dos outros, átomos de hidrogénio ou de halogénio, grupos alquilo-(C₁-C₆) ou alcoxi-(C₁-C₆);
- R^5 representar NO₂, CN, C(O)R, S-alquilo-(C₁-C₆), SO₂R¹¹ ou representar NR¹¹R¹²;
- R^7 e R^8 representarem, independentemente um do outro, átomos de hidrogénio, grupos $(CH_2)_n$ -cicloalquilo-(C₃-C₆) ou alquilo-(C₁-C₆) ou formarem, em conjunto com o átomo de N ao qual estão ligados, um anel de heterocicloalquilo, contendo, eventualmente, para além do átomo de N, um outro heteroátomo, seleccionado no grupo que consiste em N, S ou O;
- R representar um grupo hidroxi, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₆), alcoxi-(C₁-C₆) ou

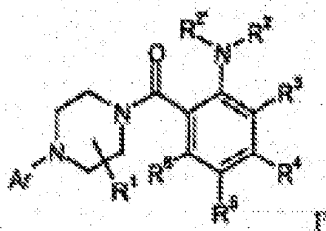
NR^8R^9 ;
 R^{10} representar um grupo alquilo-(C₁-C₆),
 (CH₂)_n-cicloalquilo-(C₃-C₆) ou NR^8R^9 ;
 R^{11} e R^{12} representarem, independentemente um do ou-
 tro, átomos de hidrogénio, grupos C(O)-
 alquilo-(C₁-C₆), SO₂-alquilo-(C₁-C₆) ou
 formarem, em conjunto com o átomo de N, um
 grupo heteroarilo com 5 átomos no núcleo
 contendo eventualmente, para além do átomo
 de N, um, dois ou três átomos de azoto e
 em que o grupo heteroarilo está eventual-
 mente substituído por átomos de halogéneo,
 grupos alquilo-(C₁-C₆) ou (CH₂)_n-cicloal-
 quilo-(C₃-C₆);
 n representar 0, 1 ou 2;

ou um seus sal de adição de ácido aceitável sob o
 ponto de vista farmacêutico,
 com a condição de que estejam excluídos

1-(4-metoxifenil)-4-[2-(4-metil-1-piperazinil)-5-ni-
 tro-benzoil]-piperazina,
 1-(4-metoxifenil)-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-
 piperazina,
 1-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-4-[2-nitro-4-(tri-
 fluorometil)fenil]-piperazina,
 1-(4-metoxifenil)-4-[3-nitro-2-(1-pirrolidinil)ben-
 zoil]-piperazina,
 1-{2-[4-(2-hidroxi-etil)-1-piperazinil-5-nitrobenzo-
 il]}-4-(4-metoxifenil)-piperazina,
 1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-
 piperidinil)benzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-pirrolidinil)benzoil]-piperazina,
 1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-piperidinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,
 1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-piperazinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,
 1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,
 1-[5-[[metil(fenilmetil)amino]sulfonyl]-2-(4-morfolinil)benzoil]-4-(4-nitrofenil)-piperazina e
 1-(4-acetil-2-fluorofenil)-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina.

2. Composto de fórmula geral



caracterizado pelo facto de

Ar

representar um grupo arilo insubstituído ou substituído ou heteroarilo com 6 átomos no núcleo, com a excepção de fenilo insubstituído, contendo um, dois ou três átomos de azoto e em que os grupos arilo e heteroarilo estão substituídos por um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em hidroxil, átomos de halogénio, NO_2 , CN , alquilo- (C_1-C_6) , alquilo- (C_1-C_6) substituído por átomos de halogénio, alcoxi- (C_1-C_6) , alcoxi- (C_1-C_6) substituído por átomos de halogénio,

NR^7R^8 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ ou SO_2R^{10} ;
 R^1 representar um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo-($\text{C}_1\text{-C}_6$);
 R^2 e $\text{R}^{2'}$ representarem, independentemente um do outro, átomos de hidrogénio, grupos hidroxil, alquilo-($\text{C}_1\text{-C}_6$), alcenilo-($\text{C}_3\text{-C}_6$), alquilo-($\text{C}_2\text{-C}_6$) substituído por átomos de halogénio, cicloalquilo-($\text{C}_3\text{-C}_6$), heterocicloalquilo, (alquil- $\text{C}_1\text{-C}_6$)-cicloalquilo-($\text{C}_3\text{-C}_6$), (alquil- $\text{C}_1\text{-C}_6$)-heterocicloalquilo, (alquil- $\text{C}_2\text{-C}_6$)- $\text{C}(\text{O})\text{-R}^9$, (alquil- $\text{C}_1\text{-C}_6$)- CN , (alquil- $\text{C}_2\text{-C}_6$)- O-R^{13} , (alquil- $\text{C}_2\text{-C}_6$)- NR^7R^8 , arilo ou heteroarilo com 6 átomos no núcleo, contendo um, dois ou três átomos de azoto, (alquil- $\text{C}_1\text{-C}_6$)-arilo ou (alquil- $\text{C}_1\text{-C}_6$)-heteroarilo com 5 ou 6 átomos no núcleo, contendo um, dois ou três heteroátomos, seleccionados no grupo que consiste em átomos de oxigénio, enxofre ou azoto, em que os grupos arilo, heterocicloalquilo e heteroarilo estão insubstituídos ou substituídos por um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em hidroxil, átomos de halogénio, grupos alquilo-($\text{C}_1\text{-C}_6$) ou alcoxi-($\text{C}_1\text{-C}_6$); ou os símbolos R^2 e $\text{R}^{2'}$ formarem, em conjunto com o átomo de N ao qual estão ligados, um anel de heterocicloalquilo, contendo, eventualmente, para além do átomo de N, um outro heteroátomo, seleccionado no grupo que consiste em N, S ou O, anéis esses que estão insubstituídos ou substituídos por hidroxil, alquilo-($\text{C}_1\text{-C}_6$),

alcoxi-(C₁-C₆), (alquil-C₁-C₆)-O-R¹³ ou formarem, em conjunto com o átomo de N, um grupo heteroarilo com 5 átomos no núcleo, contendo eventualmente, para além do átomo de N, mais um, dois ou três outros átomos de azoto e em que o grupo heteroarilo está, eventualmente, substituído por átomos de halogéneo, grupos alquilo-(C₁-C₆), alquilo-(C₁-C₆) substituído por átomos de halogéneo ou cicloalquilo-(C₃-C₆);

R³, R⁴ e R⁶ representarem, independentemente uns dos outros, átomos de hidrogénio, grupos hidroxil, átomos de halogéneo, CN, grupos alquilo-(C₁-C₆), alcoxi-(C₁-C₆) ou NR⁷R⁸;

R⁵ representar NO₂, CN, C(O)R⁹, S-alquilo-(C₁-C₆), SO₂R¹⁰ ou NR¹¹R¹²;

R⁷ e R⁸ representarem, independentemente um do outro, átomos de hidrogénio, grupos (alquil-C₁-C₆)-cicloalquilo-(C₃-C₆), alquilo-(C₁-C₆) ou cicloalquilo-(C₃-C₆) ou formarem, em conjunto com o átomo de N ao qual estão ligados, um anel de heterocicloalquilo, contendo, eventualmente, para além do átomo de N, um outro heteroátomo, seleccionado no grupo que consiste em N, S ou O;

R⁹ representar um grupo hidroxil, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₆), alcoxi-(C₁-C₆) ou NR⁷R⁸;

R¹⁰ representar um grupo alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₆), (alquil-C₁-C₆)-cicloalquilo-(C₃-C₆) ou NR⁷R⁸;

R¹¹ e R¹² representarem, independentemente um do

outro, átomos de hidrogénio, grupos C(O)-alquilo-(C₁-C₆), SO₂-alquilo-(C₁-C₆) ou formarem, em conjunto com o átomo de N, um grupo heteroarilo com 5 átomos no núcleo contendo eventualmente, para além do átomo de N, um, dois ou três átomos de azoto e em que o grupo heteroarilo está eventualmente, substituído por átomos de halogéneo, grupos ~~alquilo-(C₁-C₆)~~, ~~alquilo-(C₁-C₆)~~ substituído por átomos de halogéneo ou cicloalquilo-(C₃-C₆);

^{R¹³} representar um átomo de hidrogénio, um grupo ~~alquilo-(C₁-C₆)~~ ou cicloalquilo-(C₃-C₆);

ou um seu sal de adição de ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, com a condição de que estejam excluídos

1-[2-[[2-dietilamino]etil]amino]5-nitrobenzoil]-4-(metoxifenil)-piperazina,

1-(4-metoxifenil)-4-[2-(4-metil-1-piperazinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-(4-metoxifenil)-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-4-[2-nitro-4-(trifluorometil)fenil]-piperazina,

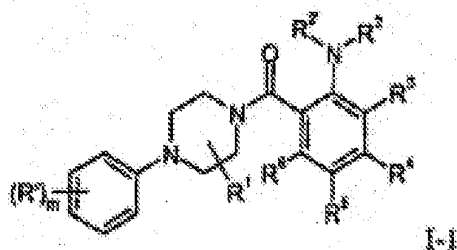
1-(4-metoxifenil)-4-[5-nitro-2-(1-pirrolidinil)benzoil]-piperazina,

1-[2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]-5-nitrobenzoil]-4-(4-metoxifenil)-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-piperidinil)benzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-pirrolidinil)benzoil]-piperazina,
 1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-piperidinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,
 1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-piperazinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,
 1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,
 1-[5-[[metil(fenilmetil)amino]sulfonil]-2-(4-morfolinil)benzoil]-4-(4-nitrofenil)-piperazina e
 1-(4-acetil-2-fluorofenil)-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina.

3. Composto de fórmula geral I-1, de acordo com a reivindicação 1



caracterizado pelo facto de

- R' representar hidroxi, átomos de halogéneo, NO_2 , CN , alquilo- (C_1-C_6) , alquilo- (C_1-C_6) substituído por átomos de halogéneo, alcoxi- (C_1-C_6) , alcoxi- (C_1-C_6) substituído por átomos de halogéneo, NR^7R^8 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ ou SO_2R^{10} ;
- m representar 1, 2 ou 3;
- R^1 representar um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo- (C_1-C_6) ;
- R^2 e $R^{2'}$ representarem, independentemente um do outro, átomos de hidrogénio, grupos $(\text{CR}_2)_x-$

hidroxi, em que o símbolo R representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo-(C₁-C₆) ou representarem alquilo-(C₁-C₆), alcenilo-(C₂-C₃), alquilo-(C₁-C₆) substituído por átomos de halo-géneo, (CH₂)_n-cicloalquilo-(C₃-C₆), (CH₂)_n-heterocicloalquilo, (CH₂)_n-O-alquilo-(C₁-C₆) ou (CH₂)_n-arilo;

R³, R⁴ e R⁶ representarem, independentemente uns dos outros, átomos de hidrogénio ou de halo-géneo, grupos alquilo-(C₁-C₆) ou alcoxi-(C₁-C₆);

R⁵ representar NO₂, CN, C(O)R⁹, S-alquilo-(C₁-C₆), SO₂R¹⁰ ou NR¹¹R¹²;

R⁷ e R⁸ representarem, independentemente um do outro, átomos de hidrogénio, grupos (CH₂)_n-cicloalquilo-(C₃-C₆) ou alquilo-(C₁-C₆) ou formarem, em conjunto com o átomo de N ao qual estão ligados, um anel de heterocicloalquilo, contendo eventualmente, para além do átomo de N, um outro heteroátomo, seleccionado no grupo que consiste em N, S ou O;

R⁹ representar um grupo hidroxi, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₆), alcoxi-(C₁-C₆) ou NR⁷R⁸;

R¹⁰ representar um grupo alquilo-(C₁-C₆), (CH₂)_n-cicloalquilo-(C₃-C₆) ou NR⁷R⁸;

R¹¹ e R¹² representarem, independentemente um do outro, átomos de hidrogénio, grupos C(O)-alquilo-(C₁-C₆), SO₂-alquilo-(C₁-C₆) ou formarem, em conjunto com o átomo de N, um grupo heteroarilo com 5 átomos no núcleo contendo eventualmente, para além do átomo

de N, um, dois ou três átomos de azoto e em que o grupo heteroarilo está, eventualmente, substituído por átomos de halogéneo, grupos alquilo-(C₁-C₆) ou (CH₂)_n-cicloalquilo-(C₃-C₆);

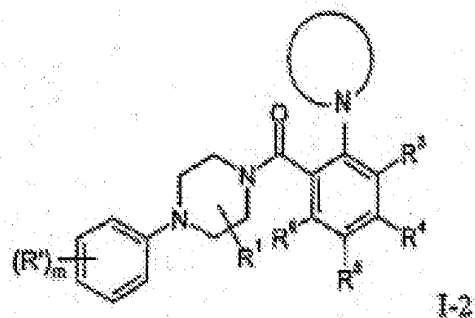
-- n representar 0, 1 ou 2;

ou um seus sal de adição de ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

4. Composto de fórmula geral I-1, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo facto de representar

1-{4-[4-{2-(ciclopropilmetil-amino)-5-nitro-benzoil}-piperazin-1-il]-3-fluorofenil}-etanona,
1-{4-[4-(2-ciclo-hexilamino-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona,
1-{4-[4-(2-diethylamino-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona,
1-{3-fluoro-4-[4-(2-isobutilamino-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona,
1-[4-[4-(2-ciclobutilamino-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona,
1-[4-[4-(2-ciclobutilamino-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona,
1-{4-[4-(2-ciclopentilamino-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona ou
1-{4-[4-(2-(alil-metil-amino)-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona.

5. Composto de fórmula geral I-2, de acordo com a reivindicação 1



caracterizado pelo facto de

- R^1 representar hidroxi, átomos de halogéneo, NO_2 , CN , alquilo- (C_1-C_6) , alquilo- (C_1-C_6) substituído por átomos de halogéneo, alcoxi- (C_1-C_6) , alcoxi- (C_1-C_6) substituído por átomos de halogéneo, NR^7R^8 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ ou SO_2R^{10} ;
- m representar 1, 2 ou 3;
- R^2 representar um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo- (C_1-C_6) ;



representar um anel de heterocicloalquilo, contendo eventualmente, para além do átomo de N, um outro heteroátomo seleccionado no grupo que consiste em N, S ou O, anéis esses que estão insubstituídos ou substituídos por $(\text{CH}_2)_x$ -hidroxi, alquilo- (C_1-C_6) , alcoxi- (C_1-C_6) , $(\text{CH}_2)_x$ -O-alquilo- (C_1-C_6) ou formarem, em conjunto com o átomo de N, um grupo heteroarilo com 5 átomos no núcleo, contendo eventualmente, para além do átomo de N, mais um, dois ou três outros átomos de azoto e em que o grupo heteroarilo

- está, eventualmente, substituído por alquilo-(C₁-C₆);
- R³, R⁴ e R⁶ representarem, independentemente uns dos outros, átomos de hidrogénio ou de halogénio, grupos alquilo-(C₁-C₆) ou alcoxi-(C₁-C₆);
- R⁵ representar NO₂, CN, C(O)R⁹, S-alquilo-(C₁-C₆), SO₂R¹⁰ ou NR¹¹R¹²;
- R⁷ e R⁸ representarem, independentemente um do outro, átomos de hidrogénio, grupos (CH₂)_n-cicloalquilo-(C₃-C₈) ou alquilo-(C₁-C₆) ou formarem, em conjunto com o átomo de N ao qual estão ligados, um anel de heterocicloalquilo, contendo eventualmente, para além do átomo de N, um outro heteroátomo, seleccionado no grupo que consiste em N, S ou O;
- R⁹ representar um grupo hidroxí, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₈), alcoxi-(C₁-C₆) ou NR⁷R⁸;
- R¹⁰ representar um grupo alquilo-(C₁-C₆), (CH₂)_n-cicloalquilo-(C₃-C₈) ou NR⁷R⁸;
- R¹¹ e R¹² representarem, independentemente um do outro, átomos de hidrogénio, grupos C(O)-alquilo-(C₁-C₆), SO₂-alquilo-(C₁-C₆) ou formarem, em conjunto com o átomo de N, um grupo heteroarilo com 5 átomos no núcleo contendo eventualmente, para além do átomo de N, um, dois ou três átomos de azoto e em que o grupo heteroarilo está, eventualmente, substituído por átomos de halogénio, grupos alquilo-(C₁-C₆) ou (CH₂)_n-cicloalquilo-(C₃-C₈);
- n representar 0, 1 ou 2;

ou um seu sal de adição de ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

6. Composto de fórmula geral I-2, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo facto de representar

1-{4-[4-(2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona,

1-{3-fluoro-4-[4-(5-nitro-2-pirrolidin-1-il-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona,

1-{3-fluoro-4-[4-(5-nitro-2-piperidin-1-il-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona,

1-{4-[4-(2-azepan-1-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona,

1-{3-fluoro-4-[4-[2-(2-metil-piperidin-1-il)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il]-fenil}-etanona,

1-{3-fluoro-4-[4-[2-(4-metil-piperidin-1-il)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il]-fenil}-etanona,

1-{3-fluoro-4-[4-[2-(3-metil-piperidin-1-il)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il]-fenil}-etanona,

1-{3-fluoro-4-[4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il]-fenil}-etanona,

1-{4-[4-[2-(2,5-di-hidro-pirrol-1-il)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona,

1-{3-fluoro-4-[4-(5-nitro-2-tiomorfolin-4-il-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona,

1-{3-fluoro-4-[4-[2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il]-fenil}-etanona,

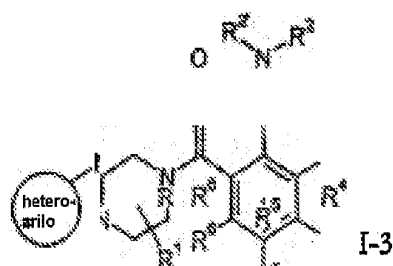
1-{4-[4-(2-azepan-1-il-5-metano-sulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona,

1-{3-fluoro-4-[4-(5-metano-sulfonil-2-pirrolidin-1-il-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona,

N-metil-4-pirrolidin-1-il-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazino-1-carbonil]-benzeno-sulfonamida,
 N-metil-4-morfolin-4-il-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazino-1-carbonil]-benzeno-sulfonamida,
 3-[4-(4-acetil-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-N-metil-4-pirrolidin-1-il-benzeno-sulfonamida,
 1-(3-fluoro-4-[4-[2-(3-idroximetil-pirrolidin-1-il)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il]-fenil)-etanona,
 2-[4-(2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-5-trifluorometilbenzonitrilo,
 3-fluoro-4-[4-(5-metano-sulfonil-2-piperidin-1-il-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,
 2-fluoro-4-[4-(5-metano-sulfonil-2-piperidin-1-il-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,
 [4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-(5-metano-sulfonil-2-piperidin-1-il-fenil)-metanona,
 [4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-(5-metano-sulfonil-2-piperidin-1-il-fenil)-metanona,
 3-[4-(4-ciano-fenil)-piperazino-1-carbonil]-N-metil-4-pirrolidin-1-il-benzeno-sulfonamida,
 3-[4-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-N-metil-4-pirrolidin-1-il-benzeno-sulfonamida,
 3-[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazino-1-carbonil]-N-metil-4-pirrolidin-1-il-benzeno-sulfonamida,
 3-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazino-1-carbonil]-N-metil-4-pirrolidin-1-il-benzeno-sulfonamida,
 3-[4-(4-acetil-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-N-metil-4-piperidin-1-il-benzeno-sulfonamida,
 3-[4-(4-ciano-fenil)-piperazino-1-carbonil]-N-metil-4-piperidin-1-il-benzeno-sulfonamida,

3-[4-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-
 N-metil-4-piperidin-1-il-benzeno-sulfonamida,
 3-[4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-piperazino-1-carbonil]-
 N-metil-4-piperidin-1-il-benzeno-sulfonamida,
 N-metil-4-piperidin-1-il-3-[4-(4-trifluorometil-fe-
 nil)-piperazino-1-carbonil]-benzeno-sulfonamida,
 3-[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazino-1-
 carbonil]-N-metil-4-piperidin-1-il-benzeno-sulfo-
 namida,
 3-[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazino-1-
 carbonil]-N-metil-4-piperidin-1-il-benzeno-sulfonami-
 da,
 3-[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazino-1-
 carbonil]-N-metil-4-morfolin-4-il-benzeno-sulfonamida
 ou
 3-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazino-1-
 carbonil]-N-metil-4-morfolin-4-il-benzeno-sulfonamida.

7. Composto de fórmula geral I-3, de acordo com a reivindicação 1



caracterizado pelo facto de

heteroarilo representar um grupo heteroarilo com 6 átomos no núcleo, contendo um, dois ou três átomos de azoto, eventualmente, substituído por um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em hidroxil, átomos de halogéneo, NO₂, CN,

- alquilo-(C₁-C₆), alquilo-(C₁-C₆) substituído por átomos de halogéneo, alcoxi-(C₁-C₆), alcoxi-(C₁-C₆) substituído por átomos de halogéneo, NR^7R^8 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ ou SO_2R^{10} ;
- R^1 representar um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo-(C₁-C₆);
- R^2 e $\text{R}^{2'}$ representarem, independentemente um do outro, átomos de hidrogénio, grupos (CR₂)_n-hidroxi, em que o símbolo R representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo-(C₁-C₆) ou representarem alquilo-(C₁-C₆), alcenilo-(C₂-C₆), alquilo-(C₁-C₆) substituído por átomos de halogéneo, (CH₂)_n-cicloalquilo-(C₃-C₆), (CH₂)_n-heterocicloalquilo, (CH₂)_n-O-alquilo-(C₁-C₆) ou (CH₂)_n-arilo ou
- R^3 , R^4 e R^5 representarem, independentemente uns dos outros, átomos de hidrogénio ou de halogéneo, grupos alquilo-(C₁-C₆) ou alcoxi-(C₁-C₆);
- R^6 representar NO_2 , CN, $\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, S-alquilo-(C₁-C₆), SO_2R^{10} ou representar $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$;
- R^7 e R^8 representarem, independentemente um do outro, átomos de hidrogénio, grupos (CH₂)_n-cicloalquilo-(C₃-C₆) ou alquilo-(C₁-C₆) ou formarem, em conjunto com o átomo de N ao qual estão ligados, um anel de heterocicloalquilo, contendo eventualmente, para além do átomo de N, um outro heteroátomo, seleccionado no grupo que consiste em N, S ou O;
- R^9 representar um grupo hidroxi, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₆), alcoxi-(C₁-C₆) ou NR^7R^8 ;

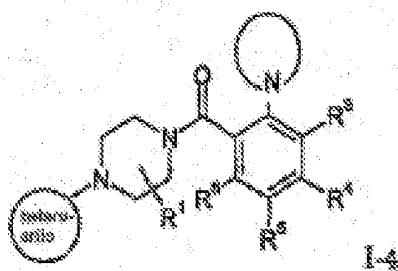
R^{10} representar um grupo alquilo-(C₁-C₆), (CH₂)_n-cicloalquilo-(C₃-C₈) ou NR⁷R⁸;

R^{11} e representarem, independentemente um do outro, átomos de hidrogénio, grupos C(O)-alquilo-(C₁-C₆), SO₂-alquilo-(C₁-C₆) ou formarem, em conjunto com o átomo de N, um grupo heteroarilo com 5 átomos no núcleo contendo eventualmente, para além do átomo de N, um, dois ou três átomos de azoto e em que o grupo heteroarilo está, eventualmente, substituído por átomos de halógeno, grupos alquilo-(C₁-C₆) ou (CH₂)_n-cicloalquilo-(C₃-C₈);

n representar 0, 1 ou 2;

ou um seus sal de adição de ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

8. Composto de fórmula geral I-4, de acordo com a reivindicação 1



caracterizado pelo facto de

heteroarilo representar um grupo heteroarilo com 6 átomos no núcleo, contendo um, dois ou três átomos de azoto, eventualmente, substituído por um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em

hidroxi, átomos de halogéneo, NO_2 , CN ,
 alquilo- (C_1-C_6) , alquilo- (C_1-C_6) substitu-
 ido por átomos de halogéneo, alcoxi- (C_1-C_6) ,
 alcoxi- (C_1-C_6) substituído por átomos
 de halogéneo, NR^7R^8 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ ou SO_2R^{10} ;
 R^1 representar um átomo de hidrogénio ou um
 grupo alquilo- (C_1-C_6) ;



representar um anel de heterocicloalquilo,
 contendo eventualmente, para além do átomo
 de N, um outro heteroátomo seleccionado no
 grupo que consiste em N, S ou O, anéis
 esses que estão insubstituídos ou subs-
 tituídos por $(\text{CH}_2)_x$ -hidroxi, alquilo- (C_1-C_6) ,
 alcoxi- (C_1-C_6) , $(\text{CH}_2)_x$ -O-alquilo- (C_1-C_6)
 ou formarem, em conjunto com o átomo de N,
 um grupo heteroarilo com 5 átomos no
 núcleo, contendo eventualmente, para além
 do átomo de , mais dois ou três
 outros átomos de azoto e em que o grupo
 heteroarilo está, eventualmente, substi-
 tuído por alquilo- (C_1-C_6) ;

R^1 , R^4 a R^6 representarem, independentemente uns dos
 outros, átomos de hidrogénio ou de halo-
 géneo, grupos alquilo- (C_1-C_6) ou alcoxi-
 (C_1-C_6) ;

R^2 representar NO_2 , CN , $\text{C}(\text{O})\text{R}$, S-alquilo- (C_1-C_6) ,
 SO_2R^{10} ou representar $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$;

R^7 e R^8 representarem, independentemente um do
 outro, átomos de hidrogénio, grupos $(\text{CH}_2)_x$ -

cicloalquilo-(C₃-C₆) ou alquilo-(C₁-C₆) ou formarem, em conjunto com o átomo de N ao qual estão ligados, um anel de heterocicloalquilo, contendo eventualmente, para além do átomo de N, um outro heteroátomo, seleccionado no grupo que consiste em N, S ou O;

R⁹ representar um grupo hidroxil, alquilo-(C₁-C₆), cicloalquilo-(C₃-C₆), alcoxi-(C₁-C₆) ou NR⁷R⁸;

R¹⁰ representar um grupo alquilo-(C₁-C₆), (CH₂)_n-cicloalquilo-(C₃-C₆) ou NR⁷R⁸;

R¹¹ e R¹² representarem, independentemente um do outro, átomos de hidrogénio, grupos C(O)-alquilo-(C₁-C₆), SO₂-alquilo-(C₁-C₆) ou formarem, em conjunto com o átomo de N, um grupo heteroarilo com 5 átomos no núcleo contendo eventualmente, para além do átomo de N, um, dois ou três átomos de azoto e em que o grupo heteroarilo está eventualmente substituído por átomos de halogénio, grupos alquilo-(C₁-C₆) ou (CH₂)_n-cicloalquilo-(C₃-C₆);

n representar 0, 1 ou 2;

ou um seus sal de adição de ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

9. Composto de fórmula geral I-4, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo facto de representar

3-[4-{3-fluoro-4-trifluorometil-fenil}-piperazino-1-carbonil]-N-metil-4-morfolin-4-il-benzeno-sulfonamida,

(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-[4-(5-trifluorometil-
 piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona,
 [4-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-
 1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona,
 6-[4-(2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-
 il]-nicotinonitrilo,
 [4-(3-cloro-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-
 4-il-5-nitro-fenil)-metanona,
 (2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil-
 piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona,
 (2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-[4-(6-trifluorometil-
 piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona,
 [4-(5-bromo-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-morfo-
 lin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona,
 [4-(6-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-
 1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona,
 (5-metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(2-tri-
 fluorometil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-metanona,
 (5-metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(6-tri-
 fluorometil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-metanona,
 (5-metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(5-tri-
 fluorometil-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona,
 6-[4-(5-metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-benzoil)-pipe-
 razin-1-il]-nicotinonitrilo,
 (5-metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(5-tri-
 fluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona,
 [4-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-
 1-il]-(5-metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-meta-
 nona,
 [4-(5-cloro-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(5-metano-
 sulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-metanona,
 (5-metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(6-tri-
 fluo-rometil-piridin-3-il)-piperazin-1-il]-metanona,

[4-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(5-metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-metanona,

(5-metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(6-metil-piridin-3-il)-piperazin-1-il]-metanona,

(5-metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(5-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona,

(5-metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona,

(5-metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona,

(5-metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-piperazin-1-il]-metanona,

(5-metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-[4-(6-trifluorometil-piridazin-3-il)-piperazin-1-il]-metanona,

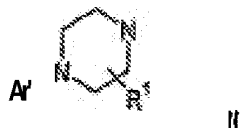
[4-(4-dimetilamino-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazin-1-il]-(5-metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-metanona

ou

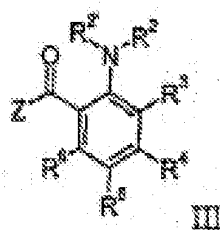
(5-metano-sulfonil-2-morfolin-4-il-fenil)-(5'-trifluoro-metil-2,3,5,6-tetra-hidro-[1,2']bipirazinil-4-il)-metanona.

10. Processo para a preparação do composto de fórmula geral I ou de um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, processo esse caracterizado por compreender

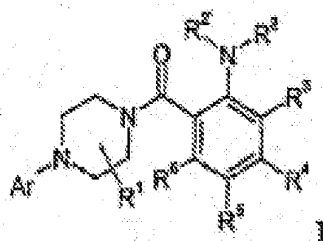
- a) a reacção de um composto de fórmula geral



com um composto de fórmula geral

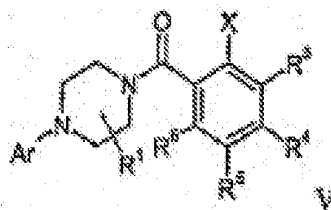


para se obter um composto de fórmula geral



em que o símbolo Z representa OH ou um átomo de halogêneo e os outros substituintes têm os significados definidos na reivindicação 1 ou

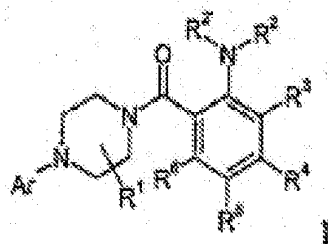
b) a reacção de um composto de fórmula geral



com um composto de fórmula geral

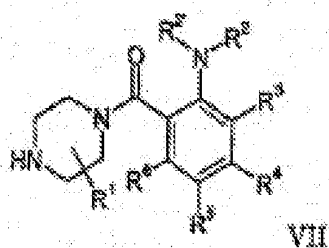


para se obter um composto de fórmula geral



em que o símbolo X representa um átomo de halogé-
neo e os outros substituintes têm os significados
definidos na reivindicação 1 ou

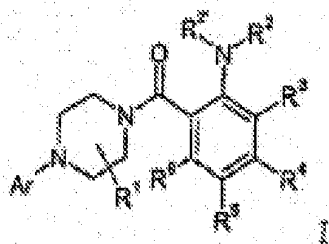
c) a reacção de um composto de fórmula geral



com um composto de fórmula geral

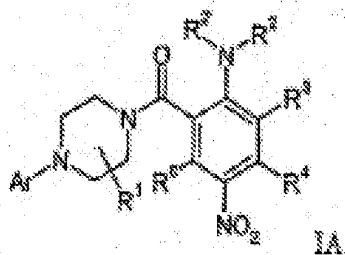
ArX

para se obter um composto de fórmula geral



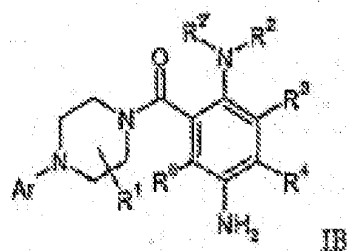
em que o símbolo X representa um átomo de
halogéneo e os outros substituintes têm os
significados definidos na reivindicação 1 ou

d) a reacção de um composto de fórmula geral



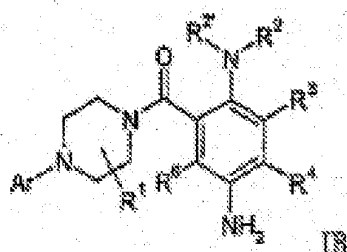
com um átomo de hidrogénio em Pd/C

para se obter um composto de fórmula geral



em que os substituintes têm os significados definidos na reivindicação 1 ou

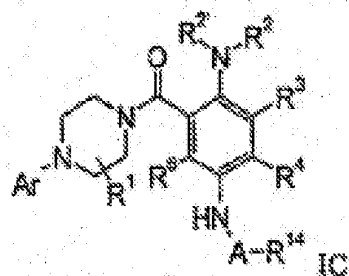
e) a reacção de um composto de fórmula geral



com um composto de fórmula geral

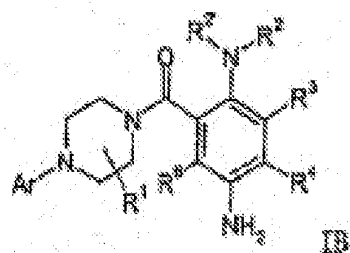


para se obter um composto de fórmula geral

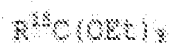


em que o símbolo X representa um átomo de halogéneo, o símbolo A representa -C(O)- ou -SO2- o símbolo R¹⁴ representa um grupo alquilo-(C₁-C₆) e os outros substituintes têm os significados definidos na reivindicação 1 ou

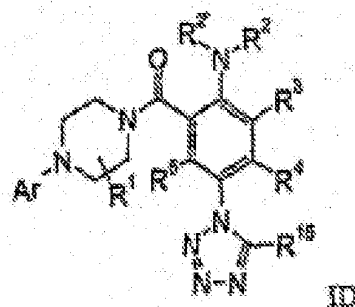
f) a reacção de um composto de fórmula geral



com um composto de fórmula geral

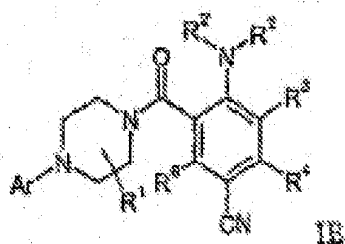


para se obter um composto de fórmula geral



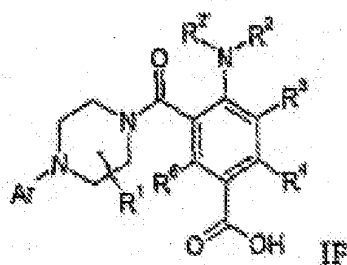
em que o símbolo R^{13} representa um átomo de hidrogénio ou de halogénio, um grupo alquilo- (C_1-C_6) , alquilo- (C_1-C_6) substituído por um átomo de halogénio ou cicloalquilo- (C_3-C_6) e os outros substituintes têm os significados definidos na reivindicação 1 ou

g) a reacção de um composto de fórmula geral



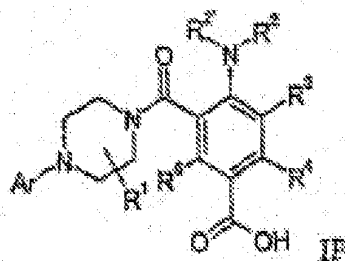
com uma base

para se obter o composto de fórmula geral



em que os substituintes têm os significados definidos na reivindicação 1 ou

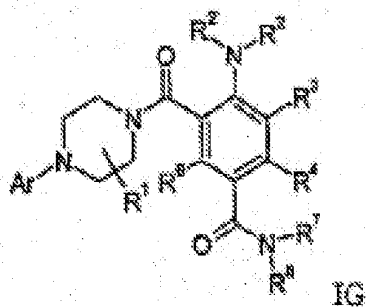
h) a reacção de um composto de fórmula geral



com um composto de fórmula geral

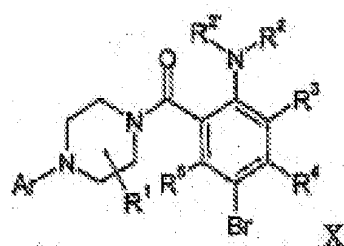


para se obter um composto de fórmula geral

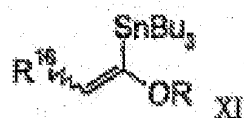


em que os substituintes têm os significados definidos na reivindicação 1 ou

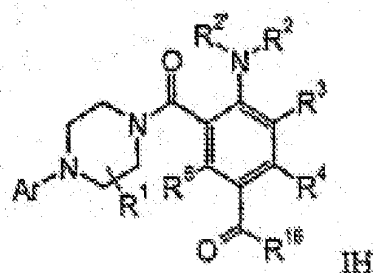
i) a reacção de um composto de fórmula geral



com um composto de fórmula geral

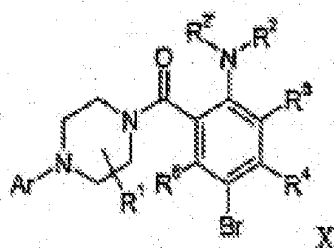


para se obter um composto de fórmula geral

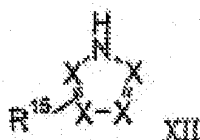


em que o símbolo R representa um grupo alquilo-
(C₁-C₆), o símbolo R¹⁶ representa um grupo
alquilo-(C₁-C₆) ou cicloalquilo-(C₃-C₆) e os
outros substituintes têm os significados
definidos na reivindicação 1 ou

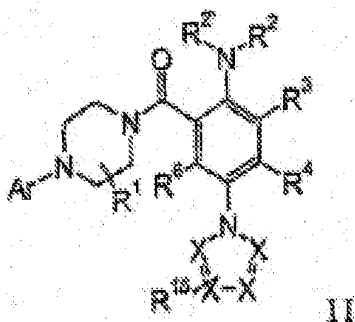
j) a reacção de um composto de fórmula geral



com um composto de fórmula geral



para se obter um composto de fórmula geral



em que o símbolo X representa CH ou N e o anel de heterocarilo se selecciona no grupo que consiste em imidazole, pirazole ou triazole, o símbolo R¹⁵ representa um átomo de hidrogénio ou halogénio, um grupo alquilo-(C₁-C₆), alquilo-(C₁-C₆) substituído por um átomo de halogénio ou cicloalquilo-(C₃-C₆) e os outros substituintes têm os significados definidos na reivindicação 1

e

se desejado, a conversação dos compostos obtidos nos seus sais de adição de ácido aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

11. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de ser preparado por um processo de acordo com a reivindicação 10 ou por um processo equivalente.

12. Medicamento caracterizado pelo facto de conter um ou mais compostos conforme reivindicado na reivindicação 1 ou contendo

1-(4-metoxifenil)-4-[2-(4-metil-1-piperazinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-(4-metoxifenil)-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-4-[2-nitro-4-(trifluorometil)fenil]-piperazina,

1-(4-metoxifenil)-4-[5-nitro-2-(1-pirrolidinil)benzoil]-piperazina,

1-[2-[4-(2-hidroxi-etil)-1-piperazinil-5-nitrobenzoil]-4-(4-metoxifenil)-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-piperidinil)benzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-pirrolidinil)benzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-piperidinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-piperazinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[5-[[metil(fenilmetil)amino]sulfonil]-2-(4-morfolinil)benzoil]-4-(4-nitrofenil)-piperazina,

1-(4-acetil-2-fluorofenil)-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-(4-[4-(2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil)-etanona ou

[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-5-nitro-fenil)-metanona

e um excipiente aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

13. Medicamento, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo facto de se destinar ao tratamento de doenças à base de um inibidor da absorção de glicina.
14. Medicamento, de acordo com as reivindicações 12 e 13, caracterizado pelo facto da doença se seleccionar no grupo que consiste em psicoses, dor, disfunção da memória e da aprendizagem, esquizofrenia, demência e outras doenças em que os processos cognitivos estão afectados, tais como, distúrbios de défice de atenção ou doença de Alzheimer.
15. Utilização de um composto conforme reivindicado na reivindicação 1 e de

1-(4-metoxifenil)-4-[2-(4-metil-1-piperazinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,
1-(4-metoxifenil)-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,
1-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-4-[2-nitro-4-(trifluorometil)fenil]-piperazina,
1-(4-metoxifenil)-4-[5-nitro-2-(1-pirrolidinil)benzoil]-piperazina,
1-[2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil-5-nitrobenzoil]-4-(4-metoxifenil)-piperazina,
1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-piperidinil)benzoil]-piperazina,
1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-pirrolidinil)benzoil]-piperazina,

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-pi-
 peridinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,
 1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-pipe-
 razinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,
 1-[2-fluoro-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-morfolinil)-
 5-nitrobenzoil]-piperazina,
 1-[5-[[metil(fenilmetil)amino]sulfonil]-2-(4-morfoli-
 nil)benzoil]-4-(4-nitrofenil)-piperazina,
 1-(4-acetil-2-fluorofenil)-4-[2-(4-morfolinil)-5-ni-
 tro-benzoil]-piperazina,
 1-[4-[4-(2-morfolin-4-il-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-
 il]-3-fluoro-fenil)-etanona ou
 [4-(4-Metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-(2-morfolin-4-il-
 5-nitro-fenil)-metanona

para o fabrico de um medicamento para o tratamento de
 psicoses, dor, disfunção neurodegenerativa na memória
 e na aprendizagem, esquizofrenia, demência e outras
 doenças em que os processos cognitivos estão
 afectados, tais como, distúrbios de défice de atenção
 ou doença de Alzheimer.

Lisboa, 3 de Dezembro de 2007