



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0915295-4 A2



(22) Data do Depósito: 02/06/2009

(43) Data da Publicação Nacional: 22/12/2020

(54) Título: DERIVADOS DE N-PIPERIDINIL ACETAMIDA COMO BLOQUEADORES DE CANAL DE CÁLCIO

(51) Int. Cl.: A61K 31/445; A61K 31/454; A61K 31/5377; A61P 3/04; C07D 211/26; (...).

(30) Prioridade Unionista: 02/06/2008 US 61/058,179; 02/06/2008 US 61/058,185; 08/04/2009 US 12/420,793.

(71) Depositante(es): ZALICUS PHARMACEUTICALS LTD.

(72) Inventor(es): HASSAN PAJOUHESH; RAMESH KAUL; YANBING DING; YONGBAO ZHU; LINGYUN ZHANG; NAGASREE CHAKKA; MIKE GRIMWOOD; JASON TAN; YUANXI ZHOU.

(86) Pedido PCT: PCT CA2009000768 de 02/06/2009

(87) Publicação PCT: WO 2009/146540 de 10/12/2009

(85) Data da Fase Nacional: 01/12/2010

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E COMPOSTOS DERIVADOS DE N- PIPERIDINIL ACETAMIDA COMO BLOQUEADORES DE CANAL DE CÁLCIO. A presente invenção refere-se aos métodos e compostos eficazes em melhorar condições caracterizadas pela atividade de canal de cálcio indesejada, particularmente atividade de canal de cálcio tipo T indesejada. Especificamente, uma série de compostos, os quais são derivados de N-piperidinil acetamida como mostrado na fórmula (1), é descrita como moduladores de ativação do canal de íon de cálcio. Composições compreendendo estes compostos e o uso destes compostos no tratamento ou prevenção de condições tal como obesidade são também descritos.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E COMPOSTOS DERIVADOS DE N-PIPERIDINIL ACETAMIDA COMO BLOQUEADORES DE CANAL DE CÁLCIO**".

Referência Cruzada aos Pedidos Relacionados

5 Este pedido reivindica o benefício do Pedido Provisório de números de série 61/058.179, depositado em 2 de junho de 2008, e 61/058.185, depositado em 2 de junho de 2008, e ao Pedido Não provisório dos Estados Unidos Nº 12/420.793, depositado em 8 de abril de 2009. Os conteúdos destes documentos são incorporados aqui por referência.

10 **Campo Técnico**

A presente invenção refere-se aos compostos úteis em tratar condições associadas com função de canal de cálcio e, particularmente, condições associadas com a atividade de canal de cálcio tipo-T. Mais especificamente, a invenção concerne compostos contendo derivados de N-piperidinil acetamida amino substituído que são úteis no tratamento de condições tais como doença cardiovascular, epilepsia, câncer, obesidade, perda do sono, e dor.

Antecedentes da Técnica

A entrada de cálcio nas células através dos canais de cálcio por meio de voltagem media uma ampla variedade de respostas celulares e fisiológicas, incluindo acoplamento por excitação-contração, secreção de hormônio e expressão de gene (Miller, R.J., Science (1987) 235:46-52; Augustine, G.J. *et al.*, Annu Rev Neurosci (1987) 10: 633-693). Nos neurônios, os canais de cálcio diretamente afetam o potencial de membrana e contribui para propriedades elétricas tais como excitabilidade, padrões de queima repetitivos e atividade de marca-passo. A entrada de cálcio também afeta as funções neuronais diretamente regulando os canais de íon dependentes de cálcio e modulando a atividade de enzimas dependentes de cálcio tais como proteína quinase C e proteína quinase II dependente de calmodulina. Um aumento na concentração de cálcio no nervo terminal presináptico causa a liberação do neurotransmissor, o qual também afeta a excrescência de axônio e desenvolvimento de migração de cone no desenvolvimento de

neurônios.

Os canais de cálcio mediam uma variedade de funções fisiológicas normais, e também estão envolvidos em diversos distúrbios humanos. Exemplos de distúrbios humanos mediados por cálcio incluem, porém não são limitados a hemicrânia congênita, ataxia cerebelar, angina, epilepsia, hipertensão, isquemia, e algumas arritmias. O tratamento clínico de alguns destes distúrbios foi auxiliado pelo desenvolvimento de antagonistas de canal de cálcio terapêuticos (por exemplo, di-hidropiridinas, fenilalquil aminas, e benzotiazapinas todos alvejam canais de cálcio tipo-L) (Janis, RJ. & Triggle, DJ., *Ion Calcium Channels: Their Properties, Functions, Regulation e Clinical Relevance* (1991) CRC Press, Londres).

Os canais de cálcio nativos foram classificados por suas propriedades eletrofisiológicas e farmacológicas em tipos-T, L, N, P/ Q e R (revisitos em Catterall, W., *Annu Rev Cell Dev Biol* (2000) 16: 521-555; Huguenard, J.R., *Annu Rev Physiol* (1996) 58: 329-348). Os canais tipo T(ou ativado por baixa voltagem) descrevem uma ampla classe de moléculas que transientemente ativam em potenciais negativos e são altamente sensíveis às mudanças no potencial restante.

Os canais tipo-L, N e P/Q ativam mais potenciais positivos (ativado por alta-voltagem) e apresentam diversas propriedades dependente de cinéticos e voltagem (Catterall (2000); Huguenard (1996)). Os canais tipo T podem ser distinguidos tendo uma faixa mais negativa de ativação e inativação, inativação rápida, desativação lenta, e conduções de canal único menores. Existem três subtipos de canais de cálcio tipo T que foram molecularmente, farmacologicamente e eletrofisiologicamente identificados: estes subtipos foram denominados α_{1G} , α_{1H} , e α_{1I} (alternativamente chamados Cav 3.1, Cav 3.2 e Cav 3.3 respectivamente).

Os canais de cálcio tipo T estão envolvidos em várias condições médicas. Em camundongos carecendo de expressão de gene a subunidade α_{1G} , resistência à ausência de convulsões foi observada (Kim, C. *et al.*, *Mol Cell Neurosci* (2001) 18(2): 235-245). Outros estudos também envolveram a subunidade α_{1H} no desenvolvimento de epilepsia (Su, H. *et al.*, *J Neurosci*

(2002) 22: 3645-3655). Existe forte evidência que alguns fármacos anticonvulsivos existentes, tal como etossuximida, funcionam através do bloqueio dos canais tipo T (Gomora, J. C, *et al.*, Mol Pharmacol (2001) 60: 1121-1132).

5 Os canais de cálcio ativados por baixa voltagem são altamente expressados nos tecidos do sistema cardiovascular. Mibefradil, um bloqueador de canal de cálcio 10-30 vezes seletivo para canais tipo T sobre tipo-L, foi aprovado para o uso em hipertensão e angina. Ele foi retirado do mercado ríspidamente após o lançamento devido a interações com outros fármacos (Heady, T.N., *et al.*, Jpn J Pharmacol (2001) 85:339-350).

Existe também um crescimento do corpo de evidência que sugere que os canais de cálcio tipo T são anormalmente expressos nas células cancerosas e que o bloqueio destes canais pode reduzir a proliferação celular além de induzir a apoptose. Estudos recentes também mostram que a
 15 expressão dos canais de cálcio tipo T em células de câncer de mama é dependente do estado de proliferação, isto é, os canais são expressos em níveis maiores durante o período de replicação rápida, e uma vez que as células estão em um estado de não proliferação, a expressão deste canal é mínima. Portanto, seletivamente o bloqueio da entrada do canal de cálcio em
 20 células cancerosas pode ser um meio valioso para prevenir o desenvolvimento do tumor (Pedidos de Patente PCT N^{os} WO 05/086971 e WO 05/77082; Taylor, J.T., *et al.*, World J. Gastroenterol (2008) 14(32): 4984-4991; Heo, J.H., *et al.*, Biorganic & Medicinal Chemistry Letters (2008) 18:3899-3901).

25 O crescimento da evidência sugere que os canais de cálcio tipo T estão também envolvidos na dor (vide, por exemplo: Pedido de Patente dos Estados Unidos N^o 2003/086980; Pedidos de Patente PCT N^{os} WO 03/007953 e WO 04/000311). Ambos mibefradil e etossuximida exibiram atividade anti-hiperalgésica no modelo de ligação do nervo espinhal da dor neuropática em ratos (Dogrul, A., *et al.*, Pain (2003) 105:159-168). Além da
 30 doença cardiovascular, epilepsia (vide também Pedido de Patente dos Estados Unidos N^o 2006/025397), câncer e dor crônica e aguda, os canais de

cálcio tipo T implicaram em diabetes (Pedido de Patente dos Estados Unidos Nº 2003/125269), distúrbios do sono (Pedido de Patente dos Estados Unidos Nº 2006/003985), doença de Parkinson (Pedido de Patente dos Estados Unidos Nº 2003/087799); psicose tal como esquizofrenia (Pedido de Patente dos Estados Unidos Nº 2003/087799), bexiga superativa (Sui, G.-P., *et al.*, British Journal of Urology International (2007) 99(2): 436-441; vide também US 2004/197825), doença renal (Hayashi, K., *et al.*, Journal of Pharmacological Sciences (2005) 99: 221-227), neuroproteção e controle de nascimento de macho.

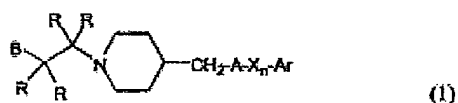
10 Uebele, *et al.*, J. Clinical Investigation doi:10.1172/JCI36954 (aceito para publicação em abril de 2009, publicado *online* como "tipo T Antagonism of T-type calcium channels inhibits high-fat diet-induced weight gain in mice") reporta que os antagonistas de canal de cálcio tipo T seletivos reduziram a vivacidade em camundongos, e também reduziram o ganho de peso associado com a dieta rica em gordura, e melhoraram a composição corporal reduzindo-se o acúmulo de gordura. Descobriram que os camundongos precisando de certos canais de cálcio tipo T experimentaram ciclos de sono alterados foram também resistentes ao ganho de peso associado com dietas ricas em gordura, eles investigaram o efeito de um inibidor seletivo de tais canais de cálcio tipo-T. Eles demonstraram que um inibidor seletivo do canal de cálcio tipo T chamado TTA-A2 causou os mesmos efeitos. Em particular, os camundongos obesos recebendo o inibidor de perda de peso corporal e gordura, e massa muscular aumentada. O tratamento de camundongos de peso normal o inibidor causou sono aumentado e preveniu o ganho de peso induzido por uma dieta rica em gordura. Consequentemente, foi demonstrado que tais antagonistas de canal de cálcio tipo T podem prevenir ou tratar o ganho de peso induzido por dieta. Ganho de peso, obesidade, e distúrbios do sono estão desse modo dentro do escopo dos distúrbios de canal de cálcio que podem ser tratados com os antagonistas de canal de cálcio tipo-T. Os compostos, composições e métodos descritos aqui são desse modo úteis para tratar ou prevenir o ganho de peso, por exemplo, para tratar obesidade ou reduzir o ganho de peso devido à ingestão de dieta

rica em gordura. Eles também são úteis para aliviar insônia ou desequilíbrio do ritmo circadiano normal, e promover ou restaurar os ritmos diurnos normais.

Todas as patentes, publicações e pedidos de patente são incorporados aqui por referência em sua totalidade.

Descrição da Invenção

A invenção refere-se aos compostos úteis no tratamento de condições moduladas pela atividade de canal de cálcio e em particular condições mediadas pela atividade de canal tipo-T. Os compostos da invenção são derivados de N-piperidinil acetamida com características estruturais que realçam a atividade de bloqueio do canal de cálcio dos compostos. Desse modo, em um aspecto, a invenção é direcionada a um método de tratar condições mediadas pela atividade de canal de cálcio administrando-se aos pacientes em necessidade de tal tratamento pelo menos um composto de fórmula (1):



ou um conjugado ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que

A é C(O)NR' ou NR'C(O) em que R' é H ou metila;

X é um alquilenos opcionalmente substituído (1-4C), heteroalquilenos (2-4C), alquenileno (2-4C), ou heteroalquenileno (2-4C);

n é 0 ou 1;

Ar é uma arila opcionalmente substituída (6-10C) ou heteroarila (5-12C);

B é OH ou NY₂, em que cada Y é independentemente H, SRⁿ, SORⁿ, SO₂Rⁿ, ou cada Y é um grupo opcionalmente substituído selecionado de alquila (1-10C), alquenila (2-10C), alquinila (2-10C), heteroalquila (2-10C), heteroalquenila (2-10C), heteroalquinila (2-10C); ou dois Y podem juntos formar um anel heterocíclico opcionalmente substituído (4-6 membros de anel);

cada R é independentemente H, halo, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, COORⁿ, CONRⁿ₂, ORⁿ, SRⁿ, SORⁿ, SO₂Rⁿ, NRⁿ₂, NRⁿ(CO)Rⁿ, e NRⁿSO₂Rⁿ;

ou cada R é independentemente grupos opcionalmente substituídos selecionados de alquila (1-6C), alquenila (2-6C), alquinila (2-6C), heteroalquila (2-6C), heteroalquenila (2-6C), heteroalquinila (2-6C); ou dois R no mesmo átomo de carbono tomados juntos são =O, =NOR" ou =NCN; ou dois R juntos formam um anel heterocíclico ou cíclico opcionalmente substituído (3-6 membros de anel); ou se B for NY₂, um R e um Y juntos formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído (4-6 membros de anel);

cada R" é independentemente H ou um grupo opcionalmente substituído selecionado de alquila (1-6C), alquenila (2-6C), alquinila (2-6C), heteroalquila (2-6C) heteroalquenila (2-6C), heteroalquinila (2-6C),

em que os substituintes opcionais em Y, R e R" podem ser um ou mais halo, =O, =NOR', CN, NO₂, CF₃, OCF₃, COOR', CONR'₂, OR', SR', SOR', SO₂R', NR'₂, NR'(CO)R' e NR'SO₂R', alquila (1-6C), alquenila (2-6C), alquinila (2-6C), heteroalquila (2-6C), heteroalquenila (2-6C), heteroalquinila (2-6C);

em que os substituintes opcionais em X e Ar podem ser um ou mais halo, CN, CF₃, OCF₃, COOR", CONR"₂, OR", SR", SOR", SO₂R", alquila (1-6C), alquenila (2-6C), alquinila (2-6C), heteroalquila (2-6C), heteroalquenila (2-6C), heteroalquinila (2-6C); arila (6-10C), heteroarila (5-12 membros de anel), O-arila (6-10C), O-heteroarila (5-12 membros de anel), arila (6-12C)-alquila (1-6C) ou heteroarila (5-12 membros de anel)-alquila (1-6C); e em que os substituintes opcionais em X podem ser adicionalmente selecionados de =O, =NOR", NO₂, NR"₂, NR"(CO)R", e NR"SO₂R"; e em que dois substituintes em Ar ou X podem juntos formar um anel heterocíclico ou cíclico (4-7 membros de anel).

A invenção é também direcionada ao uso de compostos de fórmula (1) para a preparação de medicamentos para o tratamento de condições requerendo a modulação da atividade de canal de cálcio, e em particular atividade de canal de cálcio tipo-T. Em outro aspecto, a invenção é direcionada às composições farmacêuticas contendo os compostos de fórmula (1) em mistura com um excipiente farmacêuticamente aceitável com a condição adicional de que Ar não seja benzimidazolila e para o uso destas com-

posições para tratar condições requerendo a modulação da atividade de canal de cálcio, e particularmente a atividade de canal de cálcio tipo-T. A invenção é também direcionada aos compostos de fórmula (1) úteis para modular a atividade de canal de cálcio, particularmente atividade de canal tipo-T.

Descrição das figuras

A figura 1 é mostra que o potencial de manutenção é estabelecido em -110 mV e com um pré-pulso a -100 mV durante 1 segundo antes do pulso teste a -40 mV durante 50 ms no protocolo de não inativação. Já no protocolo de inativação, o pré-pulso está em aproximadamente -85 mV durante 1 segundo, que inativa cerca de 15% do canais tipo T.

Descrição detalhada

Como empregado aqui, o termo "alquila," "alquenila" e "alquinila" inclui substituintes monovalentes cíclicos e de cadeia reta, cadeia ramificada, bem como combinações destes, contendo apenas C e H quando não substituídos. Exemplos incluem metila, etila, isobutila, ciclo-hexila, ciclopentila etila, 2-propenila, 3-butenila e similar(es). Tipicamente, os grupos alquila, alquenila e alquinila contêm 1-10C (alquila) ou 2-10C (alquenila ou alquinila). Em algumas modalidades, eles contêm 1-8C, 1-6C, 1-4C, 1-3C ou 1-2C (alquila); ou 2-8C, 2-6C, 2-4C ou 2-3C (alquenila ou alquinila). Também, qualquer átomo de hidrogênio em um destes grupos pode ser substituído com um átomo de halogênio, e em particular um flúor ou cloro, e ainda estar dentro do escopo da definição de alquila, alquenila e alquinila. Por exemplo, CF₃ é 1C alquila. Estes grupos podem também ser substituídos por outros substituintes.

Heteroalquila, heteroalquenila e heteroalquinila são similarmente definidos e contêm pelo menos um átomo de carbono, porém também contêm um ou mais heteroátomos O, S ou N ou combinações destes dentro do resíduo da cadeia principal por meio da qual cada heteroátomo no grupo heteroalquila, heteroalquenila ou heteroalquinila substitui um átomo de carbono do grupo alquila, alquenila ou alquinila ao qual a heteroforma corresponde. Em algumas modalidades, os grupos heteroalquila, heteroalquenila

e heteroalquinila possuem C em cada terminal ao qual o grupo é ligado a outros grupos, e o(s) heteroátomo(s) presentes não estão localizados em uma posição terminal. Como é entendido na técnica, estas heteroformas não contêm mais do que três heteroátomos contíguos. Em algumas modalidades, o heteroátomo é O ou N.

O número designado de carbonos nas heteroformas de alquila, alquenila e alquinila inclui a conta de heteroátomo. Por exemplo, se a heteroalquila é definida como 1-6C, ela conterá 1-6 átomos de C, N, O, ou S tal que a heteroalquila contenha pelo menos um átomo de C e pelo menos um heteroátomo, por exemplo, 1-5C e 1N ou 1-4C e 2N. Similarmente, quando a heteroalquila é definida como 1-6C ou 1-4C, ela conteria 1-5C ou 1-3C respectivamente, isto é, pelo menos um C é substituído por O, N ou S. Consequentemente, quando a heteroalquenila ou heteroalquinila é definida como 2-6C (ou 2-4C), ela conteria 2-6 ou 2-4 C, átomos de N, O, ou S, uma vez que a heteroalquenila ou heteroalquinila contém pelo menos um átomo de carbono e pelo menos um heteroátomo, por exemplo, 2-5C e 1N ou 2-4C e 2O. Também, os substituintes de heteroalquila, heteroalquenila ou heteroalquinila podem também conter um ou mais grupos carbonila. Exemplos de grupos heteroalquila, heteroalquenila e heteroalquinila incluem CH_2OCH_3 , $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, CH_2OH , $(\text{CH}_2)_n\text{NR}_2$, OR, COOR, CONR_2 , $(\text{CH}_2)_n\text{OR}$, $(\text{CH}_2)_n\text{COR}$, $(\text{CH}_2)_n\text{COOR}$, $(\text{CH}_2)_n\text{SR}$, $(\text{CH}_2)_n\text{SOR}$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{R}$, $(\text{CH}_2)_n\text{CONR}_2$, NRCOR , NRCOOR , OCONR_2 , OCOR e similar(es) em que o grupo contém pelo menos um C e o tamanho do substituinte seja consistente com a definição de alquila, alquenila e alquinila.

Porção "aromática" ou porção "arila" refere-se a qualquer sistema monocíclico ou bicíclico de anel fundido que possui as características de aromaticidade em termos de distribuição de elétron por todo o sistema de anel e inclui uma porção monocíclica ou bicíclica fundida tal como fenila ou naftila; "heteroaromático" ou "heteroarila" também se refere a tais sistemas de anel monocíclico ou bicíclico fundido contendo um ou mais heteroátomos selecionados de O, S e N. A inclusão de um heteroátomo permite a inclusão de anéis de 5 membros para serem considerados aromáticos bem como a-

néis de 6 membros. Desse modo, os sistemas típicos aromáticos/heteroaromáticos incluem piridila, pirimidila, indolila, benzimidazolila, benzotriazolila, isoquinolila, quinolila, benzotiazolila, benzofuranila, tienila, furila, pirrolila, tiazolila, oxazolila, isoxazolila, benzoxazolila, benzoisoxazolila, imidazolila e similar(es). Por causa dos tautômeros serem teoricamente possíveis, ftalimido é também considerado aromático. Tipicamente, os sistemas de anel contêm 5-12 átomos membros de anel ou 6-10 átomos membros de anel. Em algumas modalidades, a porção aromática ou heteroaromática é um sistema de anéis aromáticos de 6 membros opcionalmente contendo 1-2 átomos de nitrogênio. Mais particularmente, a porção é uma opcionalmente substituída fenila, piridila, indolila, pirimidila, piridazinila, benzotiazolila ou benzimidazolila, pirazolila, imidazolila, isoxazolila, tiazolila, benzotiazolila, indolila. Ainda mais particularmente, tal porção é fenila, piridila, ou pirimidila e ainda mais particularmente, é fenila.

"O-arila" ou "O-heteroarila" refere-se a sistemas aromáticos ou heteroaromáticos os quais são acoplados a outro resíduo através de um átomo de oxigênio. Um exemplo típico de uma O-arila é fenóxi. Similarmente, "arilalquila" refere-se a sistemas aromáticos e heteroaromáticos os quais são acoplados a outro resíduo através de uma cadeia de carbono, saturada ou insaturada, tipicamente de 1-8C, 1-6C ou mais particularmente 1-4C ou 1-3C quando saturada ou 2-8C, 2-6C, 2-4C ou 2-3C quando insaturada, incluindo as heteroformas dos mesmos. Para maior certeza, arilalquila inclui desse modo um grupo arila ou heteroarila como acima definido conectado a uma porção alquila, heteroalquila, alquenila, heteroalquenila, alquinila ou heteroalquinila também como acima definido. Arilalquilas típicas seriam aril(6-12C)alquil(1-8C), aril(6-12C)alquenil(2-8C), ou aril(6-12C)alquil(2-8C), mais as heteroformas. Um exemplo típico é fenilmetila, comumente referido como benzila.

Os substituintes típicos opcionais em grupos aromáticos ou heteroaromáticos incluem independentemente halo, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, CO-OR', CONR'₂, OR', SR', SOR', SO₂R', NR'₂, NR'(CO)R', NR'C(O)OR', NR'C(O)NR'₂, NR'SO₂NR'₂, ou NR⁵SO₂R', em que cada R' é independente-

mente H ou um grupo opcionalmente substituído selecionado de alquila, alquenila, alquinila, heteroalquila, heteroalquenila, heteroalquinila, heteroarila, e arila (todos como acima definidos); ou o substituinte podem ser um grupo opcionalmente substituído selecionado de alquila, alquenila, alquinila, heteroalquila, heteroalquenila, heteroalquinila, arila, heteroarila, O-arila, O-heteroarila e arilalquila.

Os substituintes opcionais em um grupo não aromático são tipicamente selecionados da mesma lista de substituintes adequados para grupos aromáticos ou heteroaromáticos e podem também ser selecionados de $=O$ e $=NOR'$ onde R' é H ou um grupo opcionalmente substituído selecionado de alquila, alquenila, alquinila, heteroalquila, heteroalquenila, heteroalquinila, heteroarila, e arila (todos como acima definidos).

Halo pode ser qualquer átomo de halogênio, especialmente F, Cl, Br, ou I, e mais particularmente é flúor, cloro ou bromo e ainda mais particularmente é flúor ou cloro.

Em geral, qualquer grupo alquila, alquenila, alquinila, ou arila (incluindo todas as heteroformas acima definidas) contido em um substituinte pode ele mesmo ser opcionalmente substituído por substituintes adicionais. A natureza destes substituintes é similar àquelas relacionadas com relação aos substituintes nas estruturas básicas acima. Desse modo, onde uma modalidade de um substituinte é alquila, esta alquila pode opcionalmente ser substituída pelos substituintes remanescentes listados como substituintes onde isto faz sentido químico, e onde isto não mina o limite de tamanho de alquila *per se*; por exemplo, alquila substituída por alquila ou por alquenila simplesmente prolongaria o limite superior dos átomos de carbono para estas modalidades, e não está incluída. Entretanto, alquila substituída por arila, amino, halo e similar(es) estaria incluída.

A é $C(O)NH$ ou $NHC(O)$. "n" é 0 ou 1 indicando que X está presente quando n é 1 e X está ausente quando n é 0. X é um opcionalmente substituído alquileno (1-4C), heteroalquileno (2-4C), alquenileno (2-4C), ou heteroalquenileno (2-4C). Nas modalidades mais particulares X está ausente (isto é, n = 0) ou X é um opcionalmente substituído alquileno (1-2C) ou X é

um opcionalmente substituído alquenileno (2C). Quando X está presente, os substituintes em X são como acima definidos, portanto, em particular as modalidades X pode ser não substituído ou ser substituído com uma fenila opcionalmente substituída. Quando X é um alquenileno não substituído, nas
5 modalidades particulares, X está na configuração *trans*.

Ar é uma arila opcionalmente substituída (6-10C) ou heteroarila (5-12C). Nas modalidades particulares, Ar é uma opcionalmente substituída fenila, pirazolila, imidazolila, piridinila, isoxazolila, benzimidazolila, tiazolila, benzotiazolila ou indolila. Nas modalidades mais particulares, Ar é uma fenila
10 opcionalmente substituída. Os substituintes opcionais em Ar são como acima definidos, entretanto, nas modalidades mais particulares tais substituintes opcionais podem ser independentemente selecionados de flúor, bromo, cloro, trifluorometila, metila, difluorometóxi, trifluorometóxi, metilsulfonila, t-butila, t-butilóxi, metóxi, fenóxi, pirrolidinila, piridinilóxi, morfolinometila, hidroxi-
15 $(\text{CH}_3)_3\text{COC}(\text{O})$. Além disso, dois substituintes opcionais em Ar podem juntos formar um anel heterocíclico ou cíclico com Ar. Por exemplo, em algumas modalidades, os dois substituintes em Ar juntos formam $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CF}_2-\text{O}-$, ou $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$. Nas modalidades ainda mais particulares, Ar é uma fenila e como tal, o grupo Ar, incluindo os substituintes que juntos for-
20 mam um anel heterocíclico de 5 membros, é um benzodioxol, 2,2-difluorobenzodioxol, ou di-hidrobenzofurano.

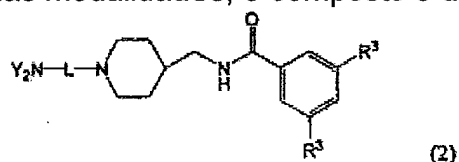
Cada R é independentemente H, halo, CN, NO_2 , CF_3 , OCF_3 , COOR'' , CONR''_2 , OR'' , SR'' , SOR'' , $\text{SO}_2\text{R}''$, NR''_2 , $\text{NR}''(\text{CO})\text{R}''$, e $\text{NR}''\text{SO}_2\text{R}''$; ou cada R é independentemente grupos opcionalmente substituídos selecio-
25 nados de alquila, alquenila, alquinila, heteroalquila, heteroalquenila, heteroalquinila; ou dois R no mesmo átomo de carbono tomados juntos são $=\text{O}$, $=\text{NOR}''$ ou $=\text{NCN}$; ou dois R juntos formam um anel heterocíclico ou cíclico opcionalmente substituído (3-6 membros de anel). Em muitas modalidades, cada R é H. Em outras modalidades, um ou mais R podem ser uma alquila
30 ou heteroalquila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, dois R juntos formam $=\text{O}$ ou um anel cíclico ou heterocíclico opcionalmente substituído de 4-6 membros. R'' é independentemente H ou um grupo opcional-

mente substituído selecionado de alquila, alquenila, alquinila, heteroalquila, heteroalquenila, heteroalquinila.

Nos compostos de fórmula (1), existem dois átomos de carbono entre o piperidina nitrogênio e B. O carbono alfa é imediatamente adjacente ao piperidina nitrogênio e o carbono beta é imediatamente adjacente a B. Em muitas modalidades, os dois R no carbono beta juntos formam =O ou um anel cíclico ou heterocíclico opcionalmente substituído de 4-6 membros. Em muitas modalidades alternadas ou concorrentes, os dois R no carbono alfa são H ou juntos formam =O.

B pode ser uma hidroxila ou NY_2 onde Y é H, SR'' , SOR'' , SO_2R'' , ou cada Y é um grupo opcionalmente substituído selecionado de alquila, alquenila, alquinila, heteroalquila, heteroalquenila, heteroalquinila; ou dois Y podem juntos formar um anel heterocíclico opcionalmente substituído de (4-6 membros de anel). Em algumas modalidades, pelo menos um Y é um hidrogênio visto que em outras modalidades ambos Y são hidrogênio. Em muitas modalidades, pelo menos um Y é uma alquila ou uma heteroalquila. Em muitas modalidades, uma carbonila ou uma sulfonila em Y é adjacente ao N em B. Em algumas modalidades, uma funcionalidade de ureído ($NC(O)N$) é criada com Y e o N em B. Em algumas modalidades, um Y e um R juntos formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído, e ainda mais particularmente, o R está no carbono beta como acima definido. Em outras modalidades, dois Y juntos formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído. Já em outras modalidades, um Y é H ou metila e um Y é uma alquila opcionalmente substituída (1-6C) ou SO_2R^4 em que R^4 é uma alquila opcionalmente substituída (1-5C).

Em algumas modalidades, o composto é da fórmula (2):



em que Y é como acima definido, L é $C(O)CH_2$ ou CH_2CH_2 e R^3 é H, halo, CF_3 , CH_3 , OCH_3 ou OCF_3 .

Em algumas modalidades preferidas, dois ou mais dos grupos

particularmente descritos são combinados em um composto é frequentemente adequado para combinar uma das modalidades específicas de uma característica como acima descrito com uma modalidade ou modalidades específicas de uma ou mais outras características acima descritas. Por exemplo, uma modalidade específica inclui o composto de fórmula (1) com Ar igual a fenila, e outra modalidade específica possui n igual a 0. Desse modo, uma modalidade preferida combina ambas estas características juntas, isto é, Ar é fenila em combinação com n = 0. Em algumas modalidades específicas, B é OH e em outras A é NHC(O). Desse modo as modalidades preferidas adicionais incluem B como OH em combinação com qualquer uma das modalidades preferidas apresentadas acima; outras combinações preferidas incluem A como NHC(O) em combinação com qualquer uma das combinações preferidas apresentadas acima.

Os compostos da invenção podem ser na forma de sais farmacologicamente aceitáveis. Estes sais podem ser sais de adição de ácido envolvendo ácidos inorgânicos ou orgânicos ou os sais podem, no caso de formas acídicas dos compostos da invenção ser preparados de bases inorgânicas ou orgânicas. Frequentemente, os compostos são preparados ou empregados como sais farmacologicamente aceitáveis preparados como produtos de adição de ácidos ou bases farmacologicamente aceitáveis. Os ácidos e bases farmacologicamente aceitáveis são bem conhecidos na técnica, tais como ácidos clorídricos, sulfúricos, bromídrico, acéticos, lácticos, cítricos, ou tartáricos para formar sais de adição de ácido, e hidróxido de potássio, hidróxido de sódio, hidróxido de amônio, cafeína, várias aminas, e similar(es) para formar sais básicos. Os métodos para a preparação dos sais apropriados são bem estabelecidos na técnica.

Em alguns casos, os compostos da invenção contêm um ou mais centros quirais. A invenção inclui cada uma das formas estereoisoméricas isoladas bem como misturas de estereoisômeros em vários graus de pureza quiral, incluindo misturas racêmicas. Também abrange os vários diastereômeros e tautômeros que podem ser formados.

Os compostos de fórmula (1) são também úteis para a fabrica-

ção de um medicamento útil para tratar condições caracterizadas pelas atividades de canal de cálcio tipo –T indesejadas.

Além disso, os compostos da invenção podem ser acoplados através da conjugação às substâncias designadas para alterar os farmacocinéticos, para direcionar, ou por outras razões. Desse modo, a invenção também inclui conjugados destes compostos. Por exemplo, polietileno glicol é frequentemente acoplado às substâncias para realçar a meia vida; os compostos podem ser acoplados aos lipossomas covalentemente ou não covalentemente ou a outros veículos particulados. Eles podem também ser acoplados para alvejar agentes tais como anticorpos ou peptidomiméticos, frequentemente através de porções ligadoras. Desse modo, a invenção é também direcionada aos compostos de fórmula (1) quando modificados a fim de ser incluídos em um conjugado deste tipo.

Merck & Co., Inc. depositou dois pedidos de patente direcionados em direção aos bloqueadores de canal de cálcio tipo T com um núcleo de piperidinil acetamida similar àquele descrito na presente invenção, isto é Patent Cooperation Treaty applications WO 2007/002361 e WO 2007/002884 (os pedidos de patente '361 e '884). Entretanto, na patente '361 é essencial que o grupo piperidinila seja substituído por um flúor na posição 3 ao mesmo tempo que no pedido '884, é essencial que o grupo piperidinila seja substituído por um flúor na posição 4. Não apenas Merck viu a presença de flúor sobre o anel de piperidinila como requerido, porém também que a posição sobre o anel dá origem a duas invenções separadas. Nenhum dado experimental é fornecido para qualquer um dos compostos na patente, nenhuma explanação é fornecida para o papel do flúor no pedido de patente, nem está ainda claro que o subtipo do canal de cálcio tipo T é afetado por seus compostos (isto é α_{1G} , α_{1H} ou α_{1I}). Surpreendentemente, descobrimos que o núcleo central de piperidinila não necessita ser fluorado a fim de obter a atividade contra o canal de cálcio tipo-T. De maior importância é a presença de um nitrogênio ou hidróxi no carbono beta espaçado do piperidinil nitrogênio que, inesperadamente, também fornece seletividade contra o canal de hERG K^+ . A atividade contra os subtipos de canal de cálcio tipo T

α_{1G} e α_{1H} bem como contra o canal hERG K^+ são mostrados para os compostos selecionados abaixo nas tabelas 4 e 5.

Métodos de Realizar a Invenção

Os compostos de fórmula (1) são úteis nos métodos da invenção e, ao mesmo tempo que não estão ligados por teoria, acredita-se exercerem seus efeitos desejáveis através de sua capacidade de modular a atividade dos canais de cálcio, particularmente atividade dos canais de cálcio tipo-T. Isto faz deles úteis para o tratamento de certas condições onde a modulação dos canais de cálcio tipo T é desejada, incluindo: doença cardiovascular; epilepsia; diabetes; câncer; dor, incluindo igualmente dor crônica e aguda; distúrbios do sono; doença de Parkinson; psicose tal como esquizofrenia; bexiga superativa; doença renal, neuroproteção, vício e controle de nascimento de macho; perda do sono; e obesidade.

Doença cardiovascular como empregado aqui inclui, porém não é limitado a hipertensão, hipertensão pulmonar, arritmia (tal como fibrilação atrial e fibrilação ventricular), insuficiência cardíaca congestiva, angina pectoris, arteriosclerose, aterosclerose, e acidente vascular cerebral.

Epilepsia como empregado aqui inclui, porém não é limitada a convulsões parciais tal como epilepsia de lóbulo temporal, convulsões de ausência, convulsões generalizadas, e convulsões tônicas/clônicas.

Câncer como empregado aqui inclui porém não é limitado a carcinoma de mama, neuroblastoma, retinoblastoma, glioma, carcinoma de próstata, carcinoma esofágico, fibrosarcoma, carcinoma colorectal, feocromocitoma, adenocarcinoma, insulinooma, carcinoma de pulmão, melanoma, e câncer de ovário.

Dor aguda como empregado aqui inclui, porém não é limitado uma dor nociceptiva e dor pós-operatório. Dor crônica inclui, porém não é limitada por: dor neuropática periférica tais como neuralgia pós-herpético, dor neuropática diabética, dor de câncer neuropático, síndrome de resposta de cirurgia fracassada, nevralgia trigeminal, e dor de membro fantasma; dor neuropática central tais como dor relacionada com esclerose múltipla, dor relacionada com doença de Parkinson, dor pós-acidente vascular cerebral,

dor de lesão de medula espinhal pós-traumática, e dor em demência; dor musculoesquelética tal como dor osteoartrítica e síndrome de fibromialgia; dor inflamatória tais como artrite reumatoide e endometriose; dor de cabeça tais como hemicrânia, cefaleia em cacho, síndrome de cefaleia por tensão, dor facial, cefaleia causada por outras doenças; dor visceral tal como cistite intersticial, síndrome do intestino irritável e síndrome de dor pélvica crônica; e dor misturada tais como dor de dorso inferior, dor de pescoço e ombro, síndrome de boca queimando e síndrome de dor regional complexa.

Para maior certeza, no tratamento de dor osteoartrítica, mobilidade de junta também melhorará quando a dor crônica fundamental for reduzida. Desse modo, o uso de compostos da presente invenção para tratar dor osteoartrítica inerentemente inclui o uso de tais compostos para melhorar a mobilidade da junta em pacientes sofrendo de osteoartrite.

Vício inclui porém não é limitado a dependência, retirada e/ou incidência de cocaína, opioide, álcool e nicotina.

Obesidade como empregado aqui refere-se ao excesso de peso associado com uma quantidade indesejada ou doentia de gordura corporal. O tratamento da obesidade pode incluir a prevenção de seu desenvolvimento, diminuição de sua progressão, ou reversão, isto é, perda de peso. Os métodos de tratamento da invenção podem incluir administração diária de um composto descrito aqui durante um período de semanas ou meses, opcionalmente em combinação com uma dieta prescrita ou programa de perda de peso similar. Eles podem ser especialmente úteis em conjunto com dietas que incluem a ingestão de gordura relativamente alta tal como a dieta de Aktins.

É sabido que a atividade de canal de cálcio está envolvida em uma multiplicidade de distúrbios, tipos particulares de canais são associados com as condições particulares. A associação dos canais tipo T em condições associadas com a transmissão neural indicaria que os compostos da invenção que alvejam os receptores tipo T são mais úteis nestas condições. Muitos dos membros do gênero dos compostos de fórmula (1) exibem alta afinidade para os canais tipo-T. Desse modo, como abaixo descrito, eles são

avaliados pela sua capacidade de interagir com os canais tipo T como uma indicação inicial da função desejável. É particularmente desejável que os compostos exibam valores de IC_{50} de $<1 \mu M$. O IC_{50} é a concentração que inibe 50% do cálcio, bário ou outro fluxo de cátion divalente permeante em um potencial aplicado particular.

A fim de ser útil ao máximo no tratamento, é também proveitoso avaliar as reações colaterais que podem ocorrer. Desse modo, além de ser capaz de modular um canal de cálcio particular, é desejável que os compostos tenham atividade muito baixa com relação ao canal hERG K^+ que é expresso no coração. Os compostos que bloqueiam este canal com potência elevada podem causar reações que são fatais. Desse modo, para um composto que modula o canal de cálcio, é preferido que o canal de hERG K^+ não seja inibido. Alguma inibição do canal de hERG K^+ pode ser tolerada em um fármaco contanto que o composto seja suficientemente seletivo para o alvo de interesse sobre o canal de hERG K^+ . Por exemplo, a seletividade de 10 vezes de um canal de cálcio tipo T sobre o canal de hERG K^+ seria benéfica e mais preferivelmente seletividade de 30 vezes ou seletividade de 100 vezes.

Similarmente, seria indesejável para o composto inibir citocromo p450 uma vez que esta enzima é requerida para a destoxificação de fármaco. Finalmente, o composto será avaliado pela especificidade do tipo de canal de íon de cálcio comparando-se sua atividade entre os vários tipos de canais de cálcio, e a especificidade para um tipo de canal particular é preferida. Os compostos que progridem através destes testes bem sucedidamente são em seguida examinados em modelos animais como candidatos a fármaco eficaz.

Os compostos da invenção modulam a atividade dos canais de cálcio; em geral, a referida modulação é a inibição da capacidade do canal transportar cálcio. Como descrito abaixo, o efeito de um composto particular sobre a atividade de canal de cálcio pode facilmente ser verificado em um ensaio de rotina pelo qual as condições são preparadas para o canal seja ativado, e o efeito do composto sobre esta ativação (positivo ou negativo) seja avaliado. Além disso, os compostos da invenção são seletivos contra o

canal de hERG K⁺. Os ensaios típicos são descritos abaixo no exemplo 17.

Bibliotecas e Avaliação

Os compostos da invenção podem ser sintetizados individualmente empregando-se os métodos conhecidos na técnica *per se*, ou como
5 membros de uma biblioteca combinatória.

A síntese das bibliotecas combinatórias é agora comum na técnica. As descrições adequadas de tais sínteses são encontradas, por exemplo, em Wentworth, Jr., P., *et al.*, Current Opinion em Biol (1993) 9:109-115; Salemme, F. R., *et al.*, Structure (1997) 5:319-324. As bibliotecas contêm os
10 compostos com vários substituintes e vários graus de insaturação, bem como diferentes comprimentos de cadeia. As bibliotecas, que contêm, somente 10, porém tipicamente várias centenas de membros a vários milhares de membros, podem em seguida ser avaliadas para os compostos os quais são particularmente eficazes contra um subtipo específico de canal de cálcio, por
15 exemplo, o canal tipo-N. Além disso, empregando-se os protocolos de avaliação padrão, as bibliotecas podem ser avaliadas para os compostos que bloqueiam os receptores ou canais adicionais tais como canais de sódio, canais de potássio e similar(es).

Os métodos de realizar estas funções de avaliação são bem conhecidos na técnica. Estes métodos podem também ser empregados para
20 individualmente verificar a capacidade de um composto agonizar ou antagonizar o canal. Tipicamente, o canal a ser alvejado é expresso na superfície de uma célula hospedeira recombinante como células de rim embrionárias humanas. A capacidade dos membros da biblioteca ligarem-se ao canal a ser testado é avaliada, por exemplo, pela capacidade do composto na biblioteca deslocar um ligando de ligação rotulada tal como o ligando normalmente associado com o canal ou um anticorpo ao canal. Mais tipicamente, a capacidade de antagonizar o canal é avaliada na presença de cálcio, bário ou outro cátion divalente permeante e a capacidade do composto interferir com
25 o sinal gerado é avaliada empregando-se técnicas padrão. Em mais detalhes, um método envolve a ligação de agentes radiorrotulados que interagem com o canal de cálcio e subsequente análise das avaliações de ligação de
30

equilíbrio incluindo, porém não limitado aos índices de associação, índices de dissociação, valores de K_d e ligação competitiva por outras moléculas.

Outro método envolve a avaliação para os efeitos dos compostos por ensaio eletrofisiológico pelo qual células individuais são empaladas com um microeletrodo e as correntes através do canal de cálcio são registradas antes e após a aplicação do composto de interesse.

Outro método, ensaio espectrofotométrico de produtividade elevada, utiliza sobrecarga das linhagens celulares com uma tintura fluorescente sensível à concentração de cálcio intracelular e subsequente examinação dos efeitos dos compostos sobre a capacidade de despolarização por cloreto de potássio ou outros meios de alterar os níveis de cálcio intracelular.

Como descrito aqui, um ensaio mais definitivo pode ser empregado para distinguir inibidores do fluxo de cálcio que operam como bloqueadores de canal aberto, quando opostos àqueles que operam promovendo a inativação do canal como bloqueadores de canal em repouso. Os métodos para distinguir estes tipos de inibição são mais particularmente descritos nos exemplos abaixo. Em geral, os bloqueadores de canal aberto são avaliados medindo-se o nível de corrente de pico quando a despolarização é imposta em um potencial restante base de cerca de -100 mV na presença e ausência do composto candidato. Os bloqueadores de canal aberto bem sucedidos reduzirão a corrente de pico observada e podem acelerar o declínio desta corrente. Os compostos que são bloqueadores de canal inativado são geralmente determinados pela sua capacidade de mudar a dependência de voltagem de inativação com relação aos potenciais mais negativos. Isto é também refletido em sua capacidade de reduzir correntes de pico em potenciais de manutenção mais despolarizados (por exemplo, -70 mV) e em frequências maiores de estimulação, por exemplo, 0,2 Hz vs. 0,03 Hz. Finalmente, os bloqueadores de canal em repouso diminuiriam a amplitude da corrente de pico durante a primeira despolarização após a aplicação de fármaco sem inibição adicional durante a despolarização.

Consequentemente, uma biblioteca de compostos de fórmula (1) pode ser empregada para identificar um composto tendo uma combinação

desejada de atividades que inclui atividade contra pelo menos um tipo de canal de cálcio. Por exemplo, a biblioteca pode ser empregada para identificar um composto tendo um nível adequado de atividade sobre os canais de cálcio tipo T ao mesmo tempo que atividade mínima sobre os canais de HERG K+.

Utilidade e Administração

Para o uso como tratamento de indivíduos humanos e animais, os compostos da invenção podem ser formulados como composições farmacêuticas ou veterinárias. Dependendo do indivíduo a ser tratado, o método de administração, e o tipo de tratamento desejado — por exemplo, prevenção, profilaxia, terapia, os compostos são formulados em formas consonantes com estes parâmetros. Um sumário de tais técnicas é encontrado em Remington's Pharmaceutical Sciences, última edição, Mack Publishing Co., Easton, PA, incorporado aqui por referência.

Em geral, para o uso no tratamento, os compostos de fórmula (1) podem ser empregados sozinhos, como misturas de dois ou mais compostos de fórmula (1) ou em combinação com outros farmacêuticos. Um exemplo de outros farmacêuticos potenciais para combinar com os compostos de fórmula (1) seria incluir farmacêuticos para o tratamento da mesma indicação, porém tendo um mecanismo diferente de ação do bloqueio do canal de cálcio tipo-T. Por exemplo, no tratamento da dor, o composto de fórmula (1) pode ser combinado com outro tratamento de conforto da dor tal como NSAID, ou um composto que seletivamente iniba COX-2, ou um opioide, ou um adjuvante analgésico tal como um antidepressivo. Outro exemplo de um farmacêutico potencial para combinar com os compostos de fórmula (1) seria incluir farmacêuticos para o tratamento de sintomas ou indicações relacionados ou associados até hoje diferentes. Dependendo do método de administração, os compostos serão formulados em composições adequadas para permitir liberação fácil.

Os compostos da invenção podem ser preparados e empregados como composições farmacêuticas compreendendo uma quantidade efetiva de pelo menos um composto de fórmula (1) misturado com um excipien-

te ou veículo farmacêuticamente aceitável como é bem conhecido na técnica.

As formulações podem ser preparadas de uma maneira adequada para administração sistêmica ou tópica ou administração local. As formulações sistêmicas incluem aquelas designadas para injeção (por exemplo, injeção intramuscular, intravenosa ou subcutânea) ou podem ser preparadas para administração transdérmica, transmucosal, ou oral. A formulação geralmente incluirá um diluente bem como, em alguns casos, adjuvantes, tampões, preservativos e similar(es). Os compostos podem ser administrados também em composições lipossômicas ou como microemulsões.

Para injeção, as formulações podem ser preparadas em formas convencionais como suspensões ou soluções líquidas ou como formas sólidas adequadas para solução ou suspensão em líquido antes da injeção ou como emulsões. Os excipientes adequados incluem, por exemplo, água, salina, dextrose, glicerol e similar(es). Tais composições podem também conter quantidades de substâncias auxiliares não tóxicas tais como agentes umectantes ou emulsificantes, agentes de tamponamento de pH e similar(es), tais como, por exemplo, acetato de sódio, monolaurato de sorbitan e assim por diante.

Vários sistemas de liberação sustentada para fármacos também foram planejados. Vide, por exemplo, Patente US Nº 5.624.677.

A administração sistêmica pode também incluir métodos relativamente não invasivos tal como o uso de supositórios, emplastros transdérmicos, liberação transmucosal e administração intranasal. A administração oral é também adequada para os compostos da invenção. As formas adequadas incluem xaropes, cápsulas, e comprimidos, como é entendido na técnica.

Para administração aos indivíduos animais ou humanos, a dosagem dos compostos da invenção é tipicamente 0,01-15 mg/kg, preferivelmente 0,1-10 mg/kg. Entretanto, os níveis de dosagem são altamente dependentes da natureza da condição, eficácia do fármaco, a condição do paciente, o julgamento do médico, e a frequência e método de administração.

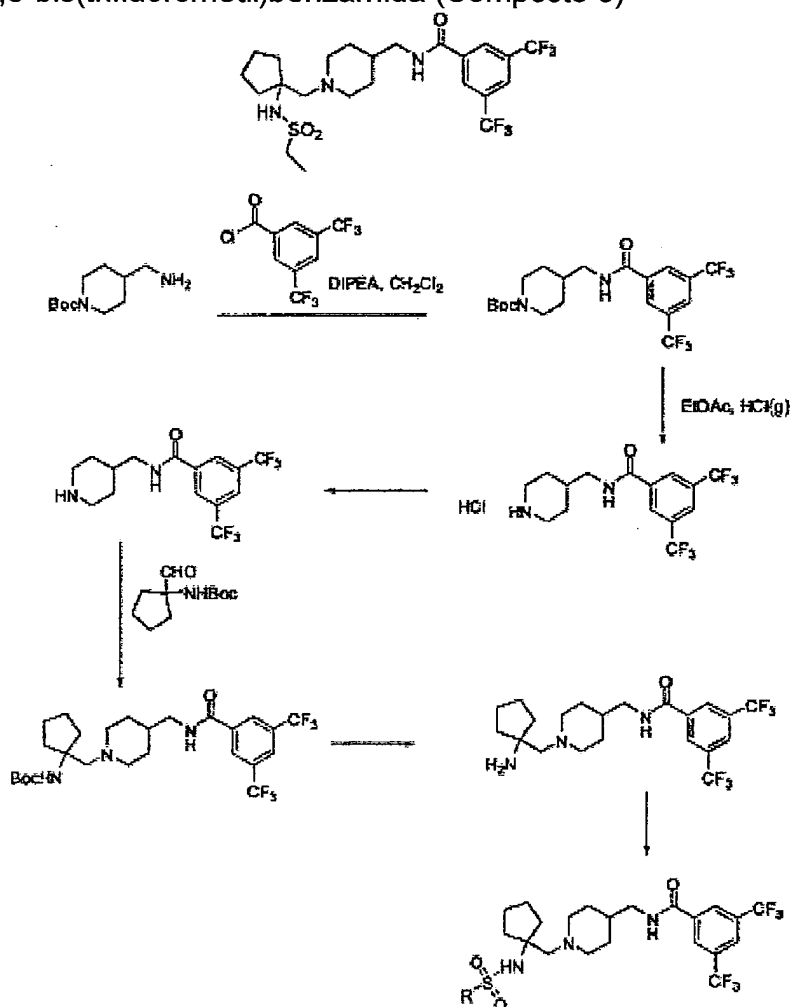
A otimização da dosagem para um indivíduo particular está dentro do nível usual de experiência na técnica.

Síntese dos Compostos da invenção

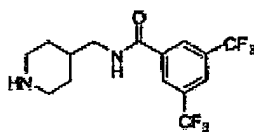
- 5 A seguir os esquemas de reação e os exemplos são destinados ilustrar a síntese de um número representativo de compostos. Consequentemente, os seguintes exemplos são destinados ilustrar, porém não limitar a invenção. Os compostos adicionais não especificamente exemplificados podem ser sintetizados empregando-se métodos convencionais em combinação com os métodos descritos abaixo.

10 Exemplo 1

Síntese de N-((1-((1-(etilsulfonamido)ciclopentil)metil)piperidin-4-il)metil)-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (Composto 3)

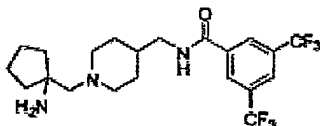


A. Síntese de N-(piperidin-4-ilmetil)-3,5-bis(trifluorometil)benzamida



A uma solução de 1-Boc-4-(aminometil)piperidina (18,0 g, 84,1 mmols) e DIPEA (12,9 g, 100 mmols) em CH_2Cl_2 anidro (200 mL) a 15°C foi adicionado cloreto de 3,5-bis-(trifluorometil)benzoila (23,4 g, 85,0 mmols) vagarosamente. Após a mistura reacional ser agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos, água (50 mL) foi adicionado seguido pela adição de HCl aquoso (0,5 N, 100 mL). A fração orgânica foi coletada. A fração aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (100 mL). A solução orgânica combinada foi secasobre Na_2SO_4 anidro e passada através de um tampão de sílica-gel. O composto desejado foi eluído com EtOAc/éter de petróleo (1:3 em v/v). Os solventes foram removidos e o produto foi dissolvido em EtOAc (200 mL). À solução HCl (g) borbulhou durante 5 minutos para formar uma suspensão branca. A suspensão foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos, e em seguida concentrada a cerca de 100 mL. Dietil éter (150 mL) foi adicionado e a suspensão foi resfriada a 7°C durante 1 hora. Um sal de HCl branco foi coletado por filtração. O sal foi dissolvido em uma mistura de metanol/água (30/300 mL), e NaOH aquoso (2 N) foi adicionado até pH = ~11. A mistura foi extraída com CH_2Cl_2 (5 x 200 ML) e a solução orgânica combinada foi secasobre Na_2SO_4 anidro. Após a filtração, o filtrado foi concentrado em vácuo para fornecer uma espuma pegajosa amarela clara (28,8 g, 97%).

B. Síntese de N-((1-((1-aminociclopentil)metil)piperidin-4-il),metil)-3,5-bis(trifluorometil)benzamida

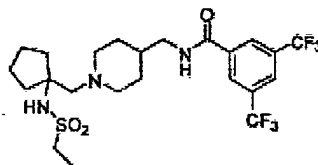


A uma solução de N-(piperidin-4-ilmetil)-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (546 mg, 1,54 mmol) e N-BOC-cicloleucinal (329 mg, 1,54 mmol) em CH_2Cl_2 (15 mL) foi adicionado $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (481 mg, 2,16 mmols). A mistura resultante foi deixada agitar em temperatura ambiente durante 18 horas e em seguida diluída com acetato de etila. A fração

orgânica foi lavada com NaHCO_3 saturado (30 mL), salmoura (30 mL) e secasobre Na_2SO_4 . O solvente foi removido em vácuo para fornecer ciclopentil carbamato de 1-((4-((3,5-bis(trifluorometil)benzamido)metil)piperidin-1-il)metil) de terc-butila brutobruuto como um óleo.

5 O ciclopentil carbamato de 1-((4-((3,5-bis(trifluorometil)benzamido)metil)piperidin-1-il)metil) de terc-butila brutobruuto acima dissolvido em CH_2Cl_2 (3 mL) e TFA (2 mL) foi adicionado em temperatura ambiente. A reação foi deixada agitar em temperatura ambiente durante 2 horas e em seguida diluída com CH_2Cl_2 (15 mL). A mistura orgânica foi
10 lavada com a mistura de NaHCO_3 saturado (10 mL) e 2 N de NaOH (5 mL), secasobre Na_2SO_4 . A remoção do solvente em vácuo forneceu o óleo. O óleo bruto foi purificado por Biotage (10% de MeOH em CH_2Cl_2) para produzir N-((1-((1-aminociclopentil)metil)piperidin-4-il)metil)-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (379 mg, 56 % durante duas etapas).

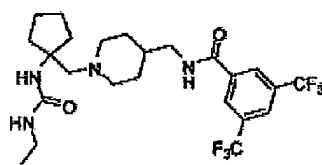
15 C. Síntese de N-((1-((1-(etilsulfonamido)ciclopentil)metil)piperidin-4-il)metil)-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (Composto 3)



A uma solução de N-((1-((1-aminociclopentil)metil)piperidin-4-il)metil)-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (100 mg, 0,28 mmol) e $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (0,2 mL, 1,1 mmol) em CH_2Cl_2 (5 mL) foi adicionado cloreto de etanossulfonila
20 (0,05 mL, 0,53 mmol). A mistura reacional foi deixada agitar em temperatura ambiente durante 18 horas e em seguida diluída com acetato de etila. A fração orgânica foi lavada com NaHCO_3 saturado, e em seguida salmoura e secasobre Na_2SO_4 . O solvente foi removido e o bruto foi purificado pelo Sistema de Purificação de Alta Produtividade (HiTOPs) para fornecer N-((1-((1-(
25 (etilsulfonamido)ciclopentil)metil)piperidin-4-il)metil)-3,5-bis(trifluorometil)benzamida.

Exemplo 2

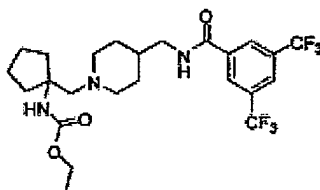
Síntese de N-((1-((1-(3-etilureido)ciclopentil)metil)piperidin-4-il)metil)-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (Composto 11)



A uma solução de N-((1-((1-aminociclopentil)metil)piperidin-4-il)metil)-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (100 mg, 0,28 mmol) em CH_2Cl_2 (5 mL) foi adicionado isocianato de etila (0,05 mL, 0,63 mmol). A mistura reacional foi deixada agitar em temperatura ambiente durante 18 horas e em seguida diluída com acetato de etila. A fração orgânica foi lavada com NaHCO_3 saturado, e em seguida salmoura e secasobre Na_2SO_4 . O solvente foi removido e o bruto foi purificado por HiTOPs para fornecer N-((1-((1-(3-etilureido)ciclopentil) metil)piperidin-4-il)metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida.

10 Exemplo 3

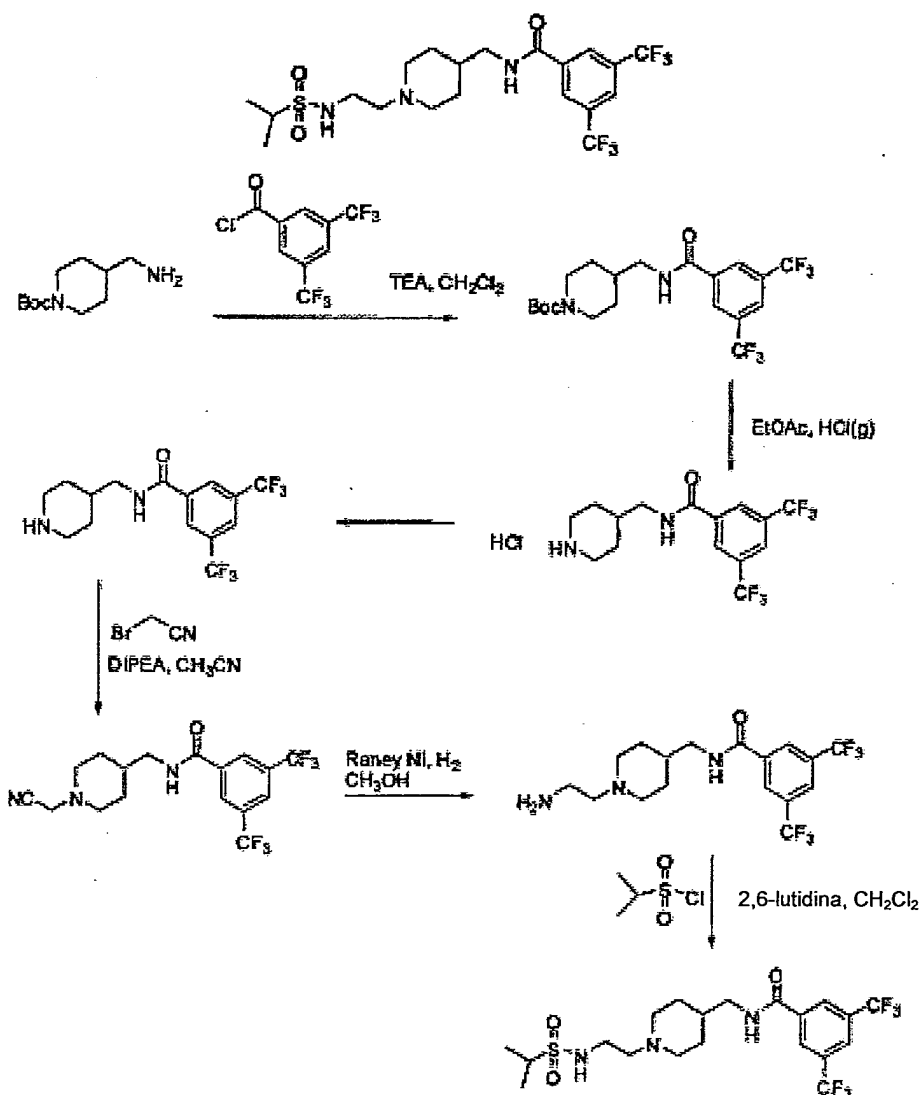
Síntese de 1-((4-((3,5-bis(trifluorometil)benzamido)metil)piperidin-1-il)metil)ciclopentilcarbamato de etila (Composto 17)



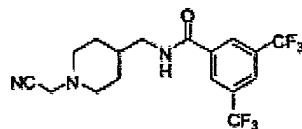
A uma solução de N-((1-((1-aminociclopentil)metil)piperidin-4-il)metil)-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (100 mg, 0,28 mmol) e 1- Pr_2NEt (0,2 mL, 1,1 mmol) em CH_2Cl_2 (5 mL) foi adicionado cloroformiato de etila (0,05 mL, 0,53 mmol). A mistura reacional foi deixada agitar em temperatura ambiente durante 18 horas e em seguida diluída com acetato de etila. A fração orgânica foi lavada com NaHCO_3 saturado, e em seguida salmoura e seca sobre Na_2SO_4 . O solvente foi removido e o bruto foi purificado por HiTOPs para fornecer 1-((4-((3,5-bis(trifluorometil)benzamido)metil)piperidin-1-il)metil)ciclopentilcarbamato de etila.

Exemplo 4

Síntese de Síntese de N-((1-(2-(1-metiletilsulfonamido)etil)piperidin-4-il)metil)-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (Composto 20)



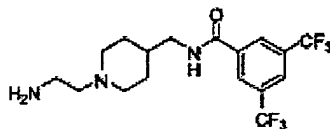
A. Síntese de N-((1-(cianometil)piperidin-4-il)metil)-3,5-bis(trifluorometil)benzamida



N-(piperidin-4-ilmetil)-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (3,54 g, 10,0 mmols) foi dissolvido em CH₃CN (100 mL). DIPEA (1,94 g, 15,0 mmols) e bromoacetonitrilo (1,32 g, 11,0 mmols) foram adicionados. A mistura reacional foi aquecida a 50°C durante a noite. O solvente foi removido em vácuo. NaHCO₃ saturado (40 mL) foi adicionado e a mistura foi extraída com CH₂Cl₂ (4 x 30 mL). A solução orgânica combinada foi secasobre Na₂SO₄ anidro e passada através de um tampão de sílica-gel. O compos-

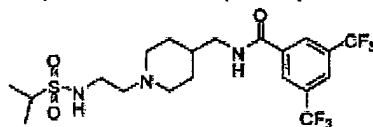
to desejado foi eluído com EtOAc. O produto foi também purificado pela cristalização de EtO Ac/éter de petróleo como um sólido branco (3,62 g, 92%).

B. Síntese de N-((1-(2-aminoetil)piperidin-4-il)metil)-3,5-bis(trifluorometil)benzamida



5 O frasco de hidrogenação carregado com uma solução de N-((1-(cianometil)piperidin-4-il)metil)-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (2,80 g, 7,13 mmols) em metanol (20 mL) e níquel de Raney (~1 g, enxaguado com metanol). O frasco foi agitado em temperatura ambiente sob hidrogênio (2,81224 kg/cm²) (40 psi) durante a noite. A mistura reacional foi em seguida filtrada
10 através de uma massa de celita, e o filtrado foi concentrado para fornecer uma espuma pegajosa que foi empregada na etapa seguinte sem outra purificação.

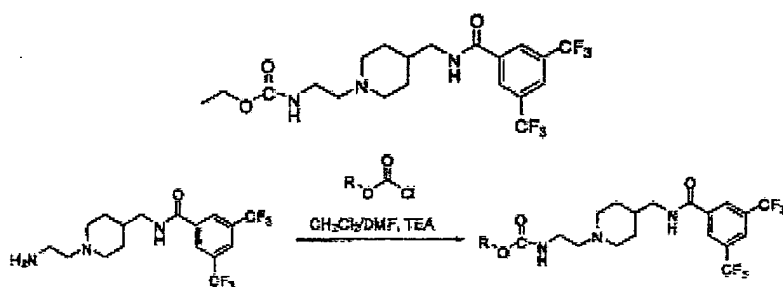
C. Síntese de N-((1-(2-(1-metiletilsulfonamido)etil)piperidin-4-il)metil)-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (Composto 20)



15 Uma solução de N-((1-(2-aminoetil)piperidin-4-il)metil)-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (70 mg, 0,18 mmol) e 2,6-lutidina (123 µL, 0,882 mmol) em CH₂Cl₂ (2 mL) foi tratada com cloreto de isopropilsulfonila (49,9 mg, 0,35 mmol). A reação foi agitada durante a noite e em seguida transferida a um tubo de teste contendo NaHCO₃ aquoso saturado (4 mL) e EtOAc
20 (4 mL). A mistura bifásica foi misturada vigorosamente e deixada separar durante 15 minutos. Após a separação, a mistura foi resfriada a -20°C até a camada aquosa ser congelada. A camada orgânica foi em seguida decantada e o solvente foi removido sob pressão reduzida a 50°C. O resíduo resultante foi purificado por HiTOPs.

25 Exemplo 5

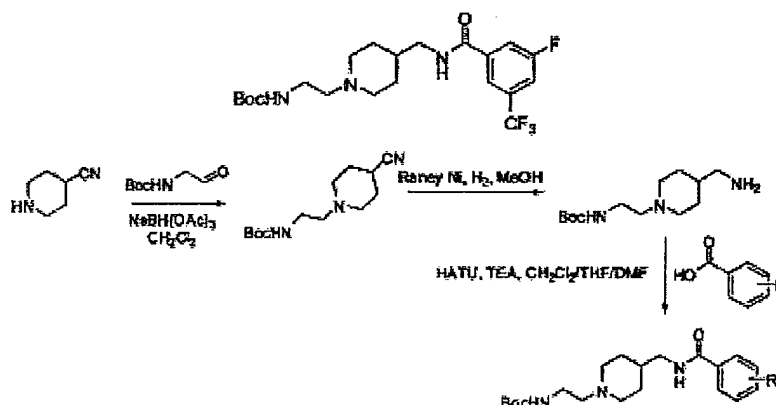
Síntese de 2-(4-((3,5-bis(trifluorometil)benzamido)metil)piperidin-1-il)etilcarbamato de etila (Composto 36)



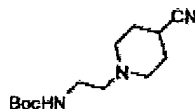
Uma solução de N-((1-(2-aminoetil)piperidin-4-il)metil)-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (66 mg, 0,17 mmol) em uma mistura 2:1 de CH_2Cl_2 :DMF (3 mL) e TEA (69 μL , 0,50 mmol) foi tratada com cloroformiato de etila (27 mg, 0,25 mmol). A mistura reacional foi deixada agitar durante a
5 noite, em seguida o solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi purificado por HiTOPs.

Exemplo 6

Síntese de 2-(4-((3-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)metil)piperidin-1-il)etilcarbamato de terc-butila (Composto 38)

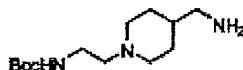


10 A. Síntese de 2-(4-cianopiperidin-1-il)etilcarbamato de terc-butila



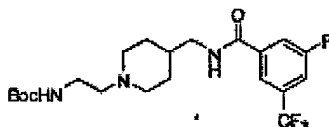
Uma mistura de piperidina-4-carbonitrilo (1,10 g, 10 mmols), 2-oxoetilcarbamato de terc-butila (1,59 g, 10 mmols) e triacetóxi boroidreto de sódio (2,5 g, 12 mmols) em 25 ml de CH_2Cl_2 foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi evaporado e acetato de etila foi adicionado e lavado com água. O solvente foi removido em vácuo para fornecer o
15 óleo. O óleo bruto foi purificado por cromatografia de coluna (100% de acetato de etila) para produzir óleo incolor (2,3 g, 91%).

B. Síntese de 2-(4-aminometil)piperidin-1-il)etilcarbamato de terc-butila



A uma mistura de 2-(4-cianopiperidin-1-il)etilcarbamato de terc-butila (2,3 g, 9,05 mmols) e Níquel de Raney (1,1 g) em CH₃OH (50 mL) foi borbilhado gás de amônia durante 5 minutos. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente sob hidrogênio (2,81224 kg/cm²) (40 psi) durante a noite. O catalisador foi filtrado através de celite. O solvente foi removido em vácuo para fornecer o óleo (2,3 g, 98,5%).

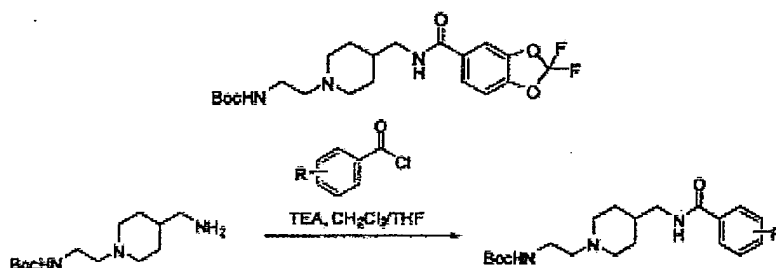
C. Síntese de 2-(4-((3-fluoro-5-(trifluorometil)benzamido)metil)piperidin-1-il)etilcarbamato de terc-butila (Composto 38)



Uma solução de 2-(4-(aminometil)piperidin-1-il)etilcarbamato de terc-butila (50 mg, 0,19 mmol), TEA (135 µL, 0,972 mmol), e ácido 3-fluoro-5-(trifluorometil)benzoico (48 mg, 0,23 mmol) em uma mistura de 1:1 CH₂Cl₂:THF (2 mL) foi tratada com uma solução de HATU (111 mg, 0,292 mmol) em DMF (1 mL). A solução resultante foi agitada durante a noite, em seguida transferida a um tubo de teste contendo NaHCO₃ aquoso saturado (4 mL) e EtOAc (4 mL). A mistura bifásica foi vigorosamente misturada e deixada separar durante 15 minutos. Após a separação, a mistura foi resfriada a -20°C até a fase aquosa ser congelada. A camada orgânica foi em seguida decantada e o solvente foi removido sob pressão reduzida a 50°C. O resíduo resultante foi purificado por HiTOPs.

Exemplo 7

Síntese de 2-(4-((2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxo1-5-carboxamido)metil)piperidin-1-il)etilcarbamato de terc-butila (Composto 54)



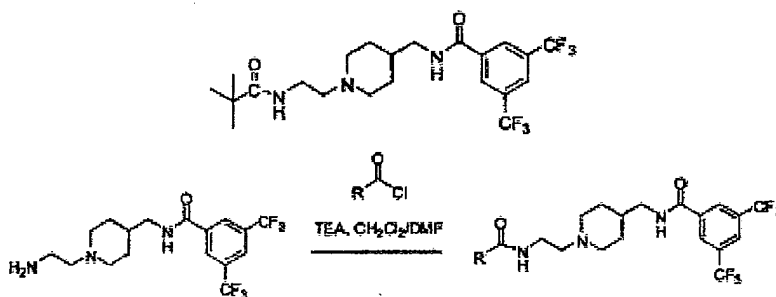
Uma solução de 2-(4-(aminometil)piperidin-1-il)etilcarbamato de terc-butila (50 mg, 0,19 mmol) e TEA (135 μ L, 0,972 mmol) em uma mistura de 1:1 CH_2Cl_2 :THF (2,5 mL) foi tratada com cloreto de 2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxo1-5-carbonila (51 mg, 0,23 mmol). A solução resul-

5 tante foi agitada durante a noite, em seguida transferida a um tubo de teste contendo NaHCO_3 aquoso saturado (4 mL) e EtOAc (4 mL). A mistura bifásica foi vigorosamente misturada e deixada separar durante 15 minutos. Após a separação, a mistura foi resfriada a -20°C até a fase aquosa ser congelada. A camada orgânica foi em seguida decantada e o solvente foi removido

10 sob pressão reduzida a 50°C . O resíduo resultante foi purificado por Hi-TOPs.

Exemplo 8

Síntese de N-((1-(2-pivalamidoetil)piperidin-4-il)metil)3,5-bis(trifluorometil)benzamida (Composto 60)



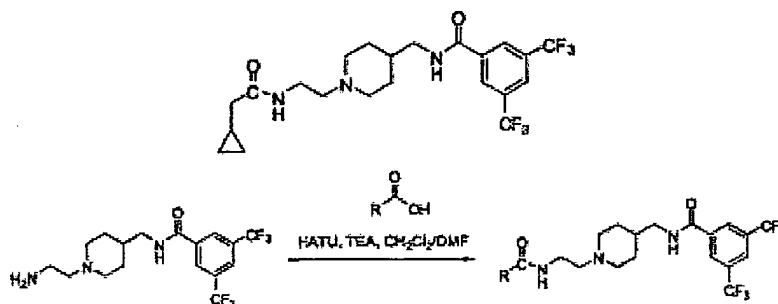
15 Uma solução de N-((1-(2-aminoetil)piperidin-4-il)metil)-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (70 mg, 0,18 mmol) e TEA (123 μ L, 0,881 mmol) em uma mistura de 1:1 de CH_2Cl_2 :DMF (2 mL) foi tratada com cloreto de pivaloila (42 mg, 0,35 mmol). A mistura reacional foi agitada durante a noite em seguida transferida a um tubo de teste contendo NaHCO_3 aquoso saturado (4 mL) e EtOAc (4 mL). A mistura bifásica foi vigorosamente misturada

20 e deixada separar durante 15 minutos. Após a separação, a mistura foi res-

friada a -20°C até a fase aquosa ser congelada. A camada orgânica foi em seguida decantada e o solvente foi removido sob pressão reduzida a 50°C . O resíduo resultante foi purificado por HiTOPs.

Exemplo 9

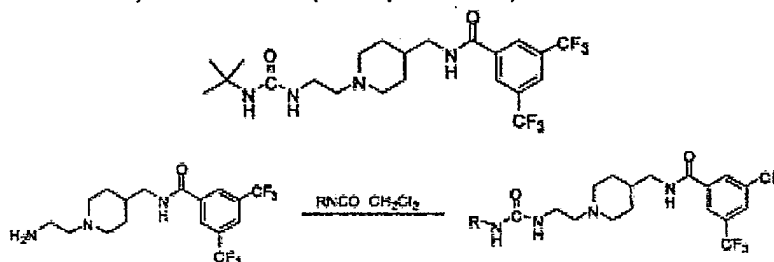
- 5 Síntese de N-((1-(2-(2-ciclopropilacetamido)etil)piperidin-4-il)metil)-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (Composto 63)



- Uma solução de N-((1-(2-aminoetil)piperidin-4-il)metil)-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (70 mg, 0,18 mmol), TEA (123 μL , 0,881 mmol), e ácido 2-ciclopropilacético (35 mg, 0,35 mmol) em uma mistura 1:1 de
10 CH_2Cl_2 :DMF (2 mL) foi tratada com uma solução de HATU (100 mg, 0,264 mmol) em DMF (1 mL). A reação foi agitada durante a noite em seguida transferida a um tubo de teste contendo NaHCO_3 aquoso saturado (4 mL) e EtOAc (4 mL). A mistura bifásica foi vigorosamente misturada e deixada se-
15 parar durante 15 minutos. Após a separação, a mistura foi resfriada a -20°C até a fase aquosa ser congelada. A camada orgânica foi em seguida decan-
tada e o solvente foi removido sob pressão reduzida a 50°C . O resíduo resul-
tante foi purificado por HiTOPs.

Exemplo 10

- 20 Síntese de N-((1-(2-(3-terc-butilureido)etil)piperidin-4-il)metil)-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (Composto 72)

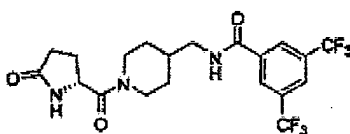


Uma solução de N-((1-(2-aminoetil)piperidin-4-il)metil)-3,5-

bis(trifluorometil)benzamida (25 mg, 0,063 mmol) em CH_2Cl_2 (1,5 mL) foi tratada com isocianato de t-butila (30 mg, 0,13 mmol). A mistura foi agitada durante a noite, tratada com MeOH (1 mL). O solvente foi removido em vácuo. O resíduo foi purificado por HiTOPs.

5 Exemplo 11

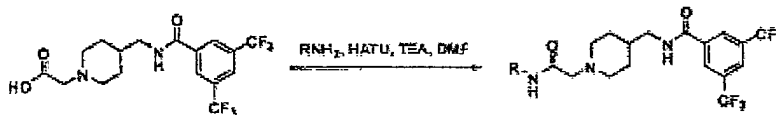
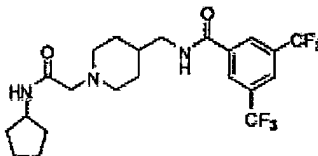
Síntese de (R)-N-((1-(5-oxopirrolidina-2-carbonil)piperidin-4-il)metil)-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (Composto 83)



Uma solução de N-(piperidin-4-ilmetil)-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (48 mg, 0,14 mmol), TEA (95 μL , 0,68 mmol), e ácido (R)-5-oxopirrolidina-2-carboxílico (20,66 mg, 0,16 mmol) em DMF (1,5 mL) foi tratada com uma solução de HATU (77 mg, 0,20 mmol) em DMF (1 mL). A mistura reacional foi agitada durante a noite em seguida transferida a um tubo de teste contendo NaHCO_3 aquoso saturado (4 mL) e EtOAc (4 mL). A mistura bifásica foi vigorosamente misturada e deixada separar durante 15 minutos. Após a separação, a mistura foi resfriada a -20°C até a fase aquosa ser congelada. A camada orgânica foi em seguida decantada e o solvente foi removido em vácuo a 50°C . O resíduo resultante foi dissolvido em CH_2Cl_2 (1 mL) e tratado com 2M de HCl em Et_2O (3 mL) e deixado agitar durante a noite em temperatura ambiente. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o sólido bruto foi purificado por HiTOPs.

Exemplo 12

Síntese de N-((1-(2-(ciclopentilamino)-2-oxoetil)piperidin-4-il)metil)-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (Composto 93)

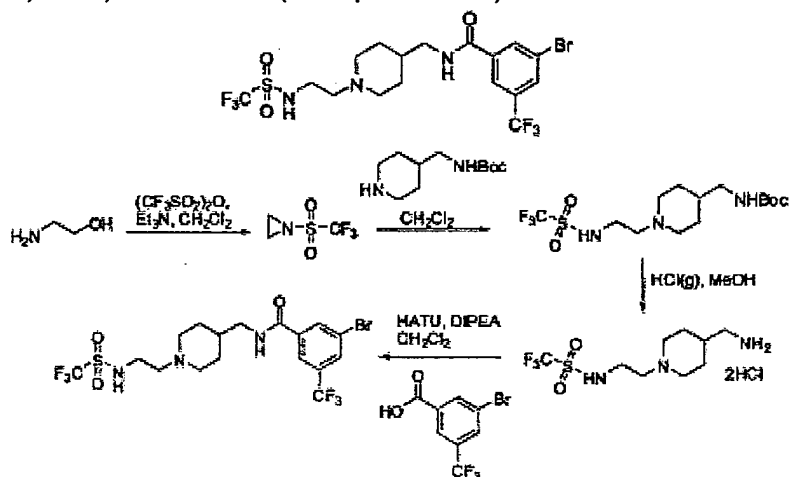


Uma solução de ácido 2-(4-((3,5-bis(trifluorometil)benzamido)

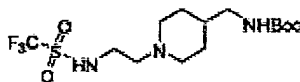
metil)piperidin-1-il)acético (73 mg, 0,18 mmol), TEA (123 μ L, 0,88 mmol), e ciclopentilamina (30 mg, 0,35 mmol) em DMF (1 mL) foi tratada com uma solução de HATU (100 mg, 0,26 mmol) em DMF (1 mL). A mistura reacional foi agitada durante a noite em seguida transferida a um tubo de teste contendo NaHCO_3 aquoso saturado (4 mL) e EtOAc (4 mL). A mistura bifásica foi vigorosamente misturada e deixada separar durante 15 minutos. Após a separação, a mistura foi resfriada a -20°C até a fase aquosa ser congelada. A camada orgânica foi em seguida decantada e o solvente foi removido sob pressão reduzida a 50°C . O resíduo resultante foi purificado por HiTOPs.

10 Exemplo 13

Síntese de 3-bromo-5-(trifluorometil)-N-((1-(2-(trifluorometilsulfonamido)etil)piperidin-4-il)metil)benzamida (Composto 116)



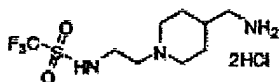
A. Síntese de (1-(2-(trifluorometilsulfonamido)etil)piperidin-4-il)metilcarbamato de terc-butila



15 A uma solução de 2-aminoetanol (0,84 g, 13,8 mmols) e trietilamina (3,85 mL, 27,7 mmols) em CH_2Cl_2 (100 mL) a -78°C foi adicionado vagarosamente anidrido trifluorometanossulfônico (8,4 g, 29,8 mmols). A mistura reacional foi agitada a -78°C durante 2 horas, aquecida a -40°C e agitada a -40°C durante a noite. A mistura reacional foi em seguida diluída com CH_2Cl_2 (50 mL), lavada com 0,1N de HCl aquoso frio (2 x 150 mL) e NaHCO_3 aquoso saturado frio (150 mL), e secasobre Na_2SO_4 anidroso. Após a filtração para o filtrado, foi adicionado piperidin-4-ilmetilcarbamato de terc-

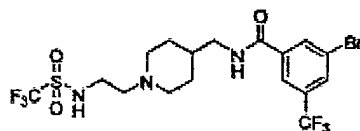
butila (3,00 g, 14,0 mmols). A mistura reacional foi concentrada a 0°C a 50 mL e agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. O solvente foi em seguida removido, e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida (3 - 8% de MeOH em CH₂Cl₂) para fornecer (1-(2-(trifluorometil sulfonamido)etil)piperidin-4-il)metilcarbamato de terc-butila (1,40 g, 26%).

B. Síntese de sal de di-HCl de N-(2-(4-(aminometil)piperidin-1-il)etil)-1,1,1-trifluorometanossulfonamida



(1-(2-(trifluorometilsulfonamido)etil)piperidin-4-il)metilcarbamato de terc-butila (1,25 g, 3,21 mmols) foi dissolvido em CH₃OH (15 mL) e borbulhado com HCl(g) durante 30 segundos. Após a mistura reacional ser agitada em temperatura ambiente durante 15 minutos, o solvente foi removido em vácuo para fornecer sal de di-HCl de N-(2-(4-(aminometil)piperidin-1-il)etil)-1,1,1-trifluorometanossulfonamida como um sólido branco (1,01 g, 87%).

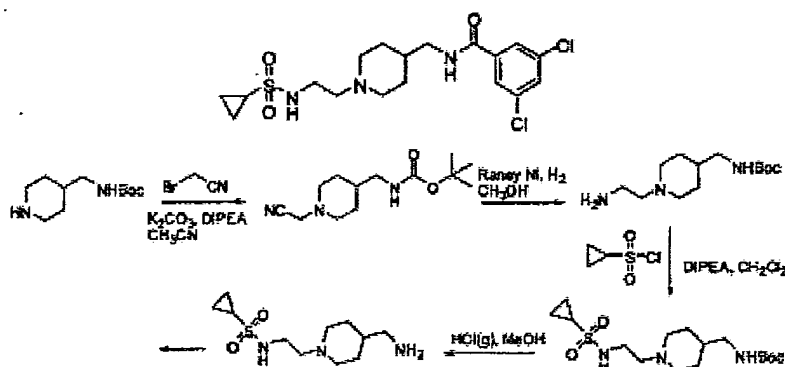
C. Síntese de 3-bromo-5-(trifluorometil)-N-((1-(2-(trifluorometilsulfonamido)etil)piperidin-4-il)metil)benzamida (Composto 116)



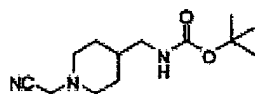
A uma solução de ácido 3-bromo-5-(trifluorometil)benzoico (0,1 g, 0,37 mmol) em CH₂Cl₂ (4 mL) foi adicionado DIPEA (0,3 mL, 1,8 mmol), sal de di-hidrocloreto de N-(2-(4-(aminometil)piperidin-1-il)etil)-1,1,1-trifluorometanossulfonamida (0,1 g, 0,3 mmol) e HATU (0,17 g, 0,4 mmol). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A camada orgânica foi lavada com NaHCO₃ aquoso saturado (8 mL), secado sobre Na₂SO₄, e concentrada para fornecer o produto bruto como sólido viscoso. A purificação do material bruto foi feita empregando-se o Sistema de Purificação de Produtividade Elevada (HiTOPs).

Exemplo 14

Síntese de 3,5-dicloro-N-((1-(2-(ciclopropanossulfonamido)etil)piperidin-4-il)metil)benzamida (Composto 131)

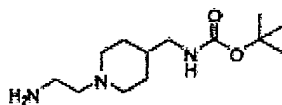


A. Síntese de (1-(cianometil)piperidin-4-il)metilcarbamato de terc-butila



Piperidin-4-ilmetilcarbamato de terc-butila (5 g, 23,2 mmols) foi dissolvido em CH₃CN (40 mL). Carbonato de potássio (3,5 g, 25 mmols), DIPEA (4,4 mL, 25 mmols) e bromoacetnitrilo (2,77 g, 23,2 mmols) foram adicionados, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A solução foi em seguida concentrada e NaHCO₃ saturado (40 mL) foi adicionado. A mistura foi extraída com CH₂Cl₂ (4 x 30 mL). O extrato foi seco sobre Na₂ SO₄. O extrato seco foi passado através de um tampão de sílica-gel, e o composto desejado foi eluído com EtOAc. O produto foi também purificado por cristalização de EtOAc/éter de petróleo como um sólido branco (5,4 g, 92%).

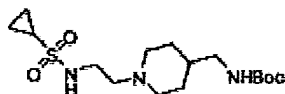
B. Síntese de (1-(2-aminoetil)piperidin-4-il)metilcarbamato de terc-butila



A um frasco de hidrogenação carregado com uma solução de (1-(cianometil)piperidin-4-il)metilcarbamato de terc-butila (5,4 g, 21,3 mmols) em CH₃OH (20 mL) foi adicionado níquel de Raney (~1 g, enxaguado com CH₃OH). O frasco foi agitado em temperatura ambiente sob hidrogênio (2,81224 kg/cm²) (40 psi) durante a noite. A mistura reacional foi em seguida filtrada através de uma massa de celita, e o filtrado foi concentrado para fornecer espuma pegajosa que foi empregada na etapa seguinte sem outra purificação.

C. Síntese de (1-(2-(ciclopropanossulfonamido)etil)piperidin-4-

il)metilcarbamato de terc-butila



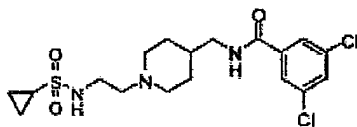
A 15°C, a uma solução de (1-(2-aminoetil)piperidin-4-il)metilcarbamato de terc-butila (2,00 g, 7,78 mmol) e DIPEA (3,00 g, 23,3 mmols) em CH₂Cl₂ (40 mL) foi adicionado vagarosamente cloreto de ciclopropilsulfonila (3,40 g, 25,0 mmols) sob Ar. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. Água (30 mL) foi adicionado, e a mistura foi extraída com CH₂Cl₂ (3 x 30 mL). O extrato combinado foi lavado com NaHCO₃ saturado (40 mL) e secado sobre Na₂SO₄ anidroso. Após a filtração, o solvente foi removido em vácuo, e o resíduo foi aplicado a cromatografia de coluna rápida (3 - 7% de CH₃OH em CH₂Cl₂) para fornecer (1-(2-(ciclopropanossulfonamido)etil)piperidin-4-il)metilcarbamato de terc-butila como óleo amarelo-claro (2,2 g, 78%).

D. Síntese de sal de di-HCl de N-(2-(4-(aminometil)piperidin-1-il)etil)ciclopropanossulfonamida



(1-(2-(ciclopropanossulfonamido)etil)piperidin-4-il)metilcarbamato de terc-butila (2,20 g, 6,09 mmols) foi dissolvido em CH₃OH (15 mL) e borbulhado com HCl(g) durante 30 segundos. Após a mistura reacional ser agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos, o solvente foi removido em vácuo para fornecer sal de di-HCl de N-(2-(4-(aminometil)piperidin-1-il)etil)ciclopropanossulfonamida como um sólido branco (1,8 g, 89%).

E. Síntese de 3,5-dicloro-N-((1-(2-(ciclopropanossulfonamido)etil)piperidin-4-il)metil)benzamida (Composto 131)



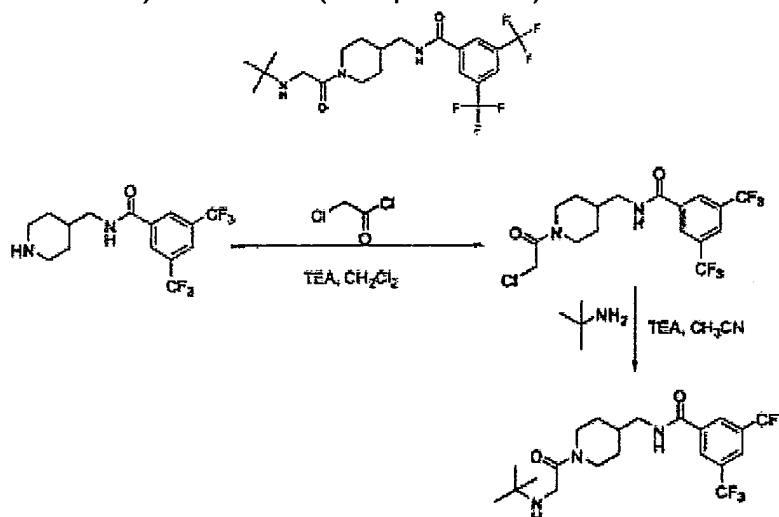
A uma solução de ácido 3,5-diclorobenzoico (23 mg, 0,12 mmol) em DMF (2 mL) foi adicionado DIPEA (0,1 mL, 0,6 mmol), sal de dihidrocloro de N-(2-(4-(aminometil)piperidin-1-il)etil)-1,1,1-

trifluorometanossulfonamida (40 mg, 0,12 mmol) e HATU (60 mg, 0,15 mmol). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A camada orgânica foi lavada com NaHCO_3 aquoso saturado (8 mL), seca sobre Na_2SO_4 , e concentrada para fornecer o produto bruto o qual foi

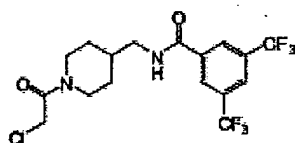
5 subsequentemente purificado pelo Sistema de Purificação de Produtividade Elevada (HiTOPs).

Exemplo 15

Síntese de N-((1-(2-(terc-butilamino)acetil)piperidin-4-il)metil)-3,5- bis(trifluorometil)benzamida (Composto 242)



10 A. Síntese de N-((1-(2-cloroacetil)piperidin-4-il)metil)-3,5- bis(trifluorometil)benzamida

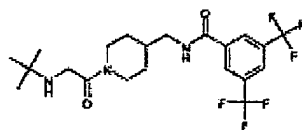


Uma solução de N-(piperidin-4-ilmetil)-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (2,0 g, 5,66 mmols) e DIPEA (1,2 mL) em CH_2Cl_2 (10 mL) foi adicionado cloreto de 2-cloroacetila (0,64, 5,66 mmols)

15 gota-a-gota, a mistura foi agitada durante a noite. A mistura foi lavada com água, seca com Na_2SO_4 , filtrada, e o solvente foi removido em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida automatizada para produzir o produto (2,0 g, 82%).

B. Síntese de N-((1-(2-(terc-butilamino)acetil)piperidin-4-il)metil)-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (Composto 242)

20



Uma solução de N-((1-(2-cloroacetil)piperidin-4-il)metil)-3,5-bis(trifluorometil)benzamida (50 mg, 0,12 mmol) e TEA (65 μ L, 0,46 mmol) em CH_3CN (1 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi em seguida diluída com EtOAc (4 mL) e lavada com

5 NaHCO_3 aquoso saturado (4 mL). As camadas foram deixadas separar e a mistura foi resfriada a -20°C no congelador. Após a camada aquosa ser congelada, a camada orgânica foi decantada, e o solvente foi removido em vácuo. O resíduo bruto foi purificado por HPLC de fase reversa.

Exemplo 16

10 Seguindo-se os procedimentos gerais apresentados nos exemplos 1-15, os seguintes compostos listados na tabela 1 abaixo foram preparados. A espectrometria de massa foi empregada com o composto final e em vários estágios através da síntese como uma confirmação da identidade do produto obtido ($M+1$). Para a análise de espectrometria de massa, as

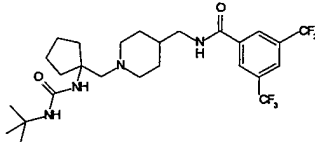
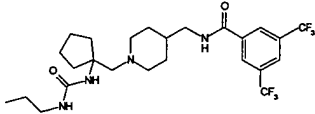
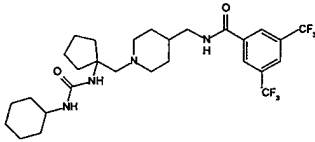
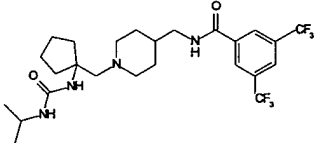
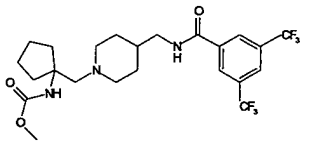
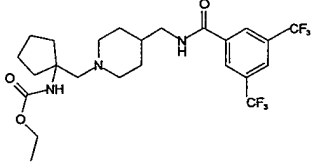
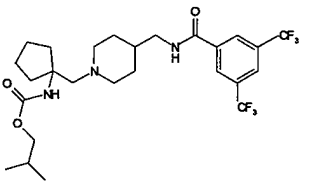
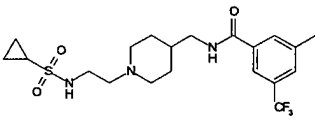
15 amostras foram preparadas em uma concentração apropriada de 1 $\mu\text{g/mL}$ em acetonitrilo com 0,1% de ácido fórmico. As amostras foram em seguida manualmente infundidas em um espectrômetro de massa quadripolar triplo Applied Biosystems AP 13000 e examinadas em Q1 na faixa de 50 a 700 m/z .

20

Tabela 1

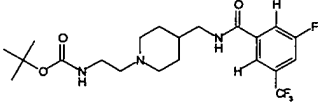
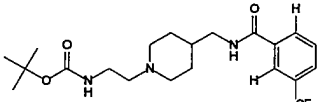
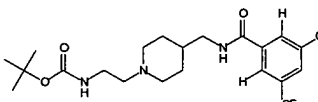
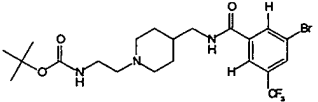
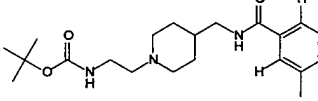
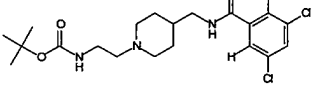
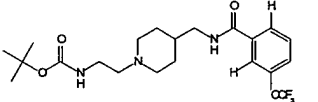
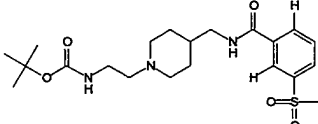
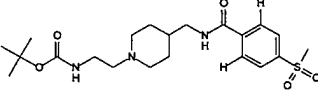
Composto N°	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
1	N-((1-((1-(metilsulfonamido) ciclopentil) metil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis (trifluorometil) benzamida		530,18
2	N-((1-((1- (ciclopropanossulfonamido) ciclopentil) metil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		556,19

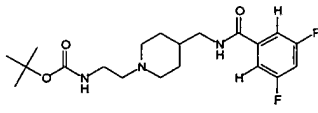
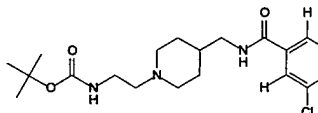
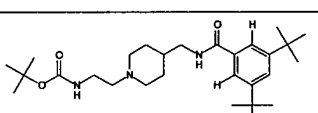
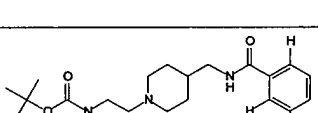
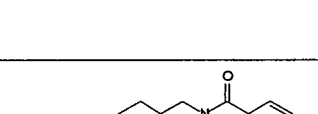
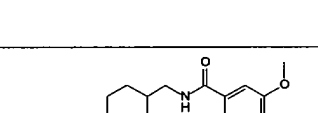
Composto Nº	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
3	N-((1-((1-(etilsulfonamido) ciclopentil) metil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis (trifluorometil) benzamida		544,19
4	N-((1-((1-(1-metiletilsulfonamido) ciclopentil) metil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		558,21
5	3,5-bis(trifluorometil)-N-((1-((1-(trifluorometilsulfonamido) ciclopentil) metil) piperidin-4-il) metil) benzamida		584,16
6	3-fluoro-N-((1-(2-metil-2-(trifluorometilsulfonamido) propil) piperidin-4-il) metil)-5-(trifluorometil) benzamida		508,14
7	N-((1-(2-(etilsulfonamido)-2-metilpropil) piperidin-4-il) metil)-3-fluoro-5-(trifluorometil) benzamida		468,19
8	N-((1-(2-(ciclopropanossulfonamido)-2-metilpropil) piperidin-4-il) metil)-3-fluoro-5-(trifluorometil) benzamida		480,19
9	3-fluoro-N-((1-(2-metil-2-(1-metiletilsulfonamido) propil) piperidin-4-il) metil)-5-(trifluorometil) benzamida		482,20
10	3-fluoro-N-((1-(2-metil-2-(2,2,2-trifluoroetilsulfonamido) propil) piperidin-4-il) metil)-5-(trifluorometil) benzamida		522,16
11	N-((1-((1-(3-etillureido) ciclo-pentil) metil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		523,24

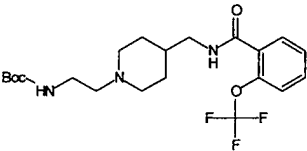
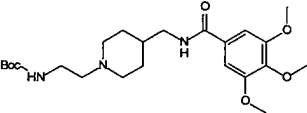
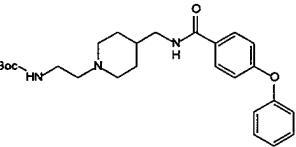
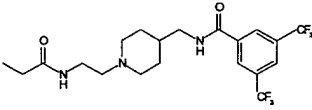
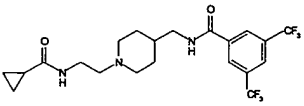
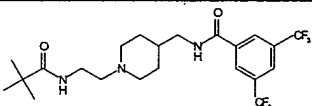
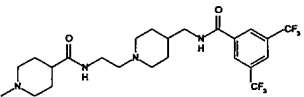
Composto N°	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
12	N-((1-((1-(3-terc-butilureido) ciclopentil) metil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		551,27
13	N-((1-((1-(3-propilureido) ciclopentil) metil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		537,25
14	N-((1-((1-(3-ciclo-hexilureido) ciclopentil) metil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		577,28
15	N-((1-((1-(3-isopropilureido) ciclopentil) metil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		537,25
16	1-((4-((3,5-bis(trifluorometil) benzamido) metil) piperidin-1-il) metil) ciclopentilcarbato de metila		510,21
17	1-((4-((3,5-bis(trifluorometil) benzamido) metil) piperidin-1-il) metil) ciclopentilcarbato de etila		524,22
18	1-((4-((3,5-bis(trifluorometil) benzamido) metil) piperidin-1-il) metil) ciclopentilcarbato de isobutila		552,25
19	N-((1-(2-(ciclopropanossulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		502,15

Composto N°	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
20	N-((1-(2-(1-metiletilsulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		504,16
21	3,5-bis(trifluorometil)-N-((1-(2-(trifluorometilsulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		530,10
22	N-((1-(2-(ciclopropilmetilsulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		516,17
23	3-fluoro-5-(trifluorometil)-N-((1-(2-(3,3,3-trifluoropropilsulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		508,14
24	N-((1-(2-(ciclopropanossulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil)-3-fluoro-5-(trifluorometil) benzamida		452,16
25	3,5-bis(trifluorometil)-N-((1-(2-(3,3,3-trifluoropropilsulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		558,14
26	3-fluoro-N-((1-(2-(2-metilpropilsulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil)-5-(trifluorometil) benzamida		468,19
27	N-((1-(2-(2-metilpropilsulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		518,18
28	N-((1-(2-(ciclopropilmetilsulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil)-3-fluoro-5-(trifluorometil) benzamida		466,17

Composto N°	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
29	N-((1-(2- (metilsulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		476,14
30	N-((1-(2- (etilsulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		490,15
31	N-((1-(2-(2,2,2- trifluoroetil-sulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		544,12
32	3-fluoro-N-((1-(2-(2,2,2-trifluoroetilsulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil)-5-(trifluorometil) benzamida		494,13
33	3-fluoro-5-(trifluorometil)-N-((1-(2-(trifluorometilsulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		480,11
34	3-fluoro-N-((1-(2-(1-metiletilsulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil)-5-(trifluorometil) benzamida		454,17
35	2-(4-((3,5-bis(trifluorometil) benzamido) metil 1) piperidin-1 -il) etilcarbamato de terc-butila		498,21
36	2-(4-((3,5- bis(trifluorometil) benzamido) metil 1) piperidin-1 -il) etilcarbamato de etila		470,18
37	2-(4-((3,5-bis(trifluorometil) benzamido) metil) piperidin-1 -il) etilcarbamato de isobutila		498,21

Composto N°	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
38	2-(4-((3-fluoro-5-(trifluorometil) benzamido) metil) piperidin-1-il) etilcarbamato de terc-butila		448,21
39	2-(4-((3-(trifluorometil) benzamido) metil) piperidin-1-il) etilcarbamato de terc-butila		430,22
40	2-(4-((3-cloro-5-(trifluorometil) benzamido) metil) piperidin-1-il) etilcarbamato de terc-butila		464,18
41	2-(4-((3-bromo-5-(trifluorometil) benzamido) metil) piperidin-1-il) etilcarbamato de terc-butila		508,13
42	2-(4-((3,5-dimetilbenzamido) metil) piperidin-1-il) etilcarbamato de terc-butila		390,26
43	2-(4-((3,5-diclorobenzamido) metil) piperidin-1-il) etilcarbamato de terc-butila		430,15
44	2-(4-((3-(trifluorometóxi) benzamido) metil) piperidin-1-il) etilcarbamato de terc-butila		446,21
45	2-(4-((3-(metilsulfonil) benzamido) metil) piperidin-1-il) etilcarbamato de terc-butila		440,21
46	2-(4-((4- (metilsulfonil) benzamido) metil) piperidin-1-il) etilcarbamato de terc-butila		440,21

Composto N°	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
47	2-(4-((3,5-difluorobenzamido) metil) piperidin-1-il) etilcarbamato de terc-butila		398,21
48	2-(4-((3-clorobenzamido) metil) piperidin-1-il) etilcarbamato de terc-butila		396,19
49	2-(4-((3,5-di-terc-butilbenzamido) metil) piperidin-1-il) etilcarbamato de terc-butila		474,36
50	2-(4-((3-terc-butoxibenzamido) metil) piperidin-1-il) etilcarbamato de terc-butila		434,29
51	2-(4-((2,4-difluorobenzamido) metil) piperidin-1-il) etilcarbamato de terc-butila		398,21
52	2-(4-((3,4-dimetoxibenzamido) metil) piperidin-1-il) etilcarbamato de terc-butila		422,25
53	2-(4-((2-(trifluorometil) benzamido) metil) piperidin-1-il) etilcarbamato de terc-butila		430,22
54	2-(4-((2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamido) metil) piperidin-1-il) etilcarbamato de terc-butila		442,20

Composto N°	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
55	2-(4-((2- (trifluorometóxi) benzamido) metil) piperidin-1-il) etilcarbamato de terc-butila		446,21
56	2-(4-((3,4,5-trimetoxibenzamido) metil) piperidin-1-il) etilcarbamato de terc-butila		452,26
57	2-(4-((4- fenoxibenzamido) metil) piperidin-1-il) etilcarbamato de terc-butila		454,26
58	N-((1-(2- propionamidoetil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		454,18
59	N-((1-(2- (ciclopropanocarboxamido) etil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		466,18
60	N-((1-(2-pivalamidoetil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		482,21
61	N-(2-(4-((3,5-bis(trifluorometil) benzamido) metil) piperidin-1 -il) etil)-1-metilpiperidina-4-carboxamida I) piperidin-1 -il) etil)-1 -metilpiperidina-4-carboxamida I) piperidin-1 -il) etil)-1 -metilpiperidina-4-carboxamida		523,24

Composto Nº	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
62	N-((1-(2- (ciclopentanocarboxamido) etil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis (trifluorometil) benzamida		494,21
63	N-((1-(2-(2-ciclopropilacetamido) etil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		480,20
64	N-((1-(2-((11r,4r)-4-metilciclohexanocarboxamido) etil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		522,24
65	N-((1-(2-(2-hidróxi-2-metilpropanamido) etil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		484,19
66	N-((1-(2-(4,4,4-trifluorobutanamido) etil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		522,17
67	(R)-N-(2-(4-((3,5-bis(trifluorometil) benzamido) metil 1) piperidin-1-il) etil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida		509,19
68	N-((1-(2-(3-metoxipropanamido) etil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		484,19
69	N-(2-(4-((3,5-bis(trifluorometil) benzamido) metil) piperidin-1 -il) etil)-1-metilpiperidina-3-carboxamida		523,24
70	N-((1-(2-(3-ciclo-hexilureido) etil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		523,24

Com- posto Nº	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
71	N-((1-(2-(3-propilureido) etil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		483,21
72	N-((1-(2-(3-terc-butilureido) etil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		410,72
73	N-((1-(2-(3-isopropilureido) etil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		483,21
74	N-((1-(2-(3-etilureido) etil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		461,02
75	N-((1-(2-(3-(tetra-hidrossulfonilfen-3-il) ureido) etil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		551,01
76	(S)-N-((1-(2-hidróxi-3,3-dimetilbutanoil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		469,18
77	N-((1-(4-hidroxipiperidina-4-carbonil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		482,18
78	N-((1-(4-aminotetra-hidro-2H-piran- 4-carbonil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		482,18
79	N-((1-(1- aminociclopropano-carbonil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benza-mida		438,15
80	N-((1-((2R,4R)-4-hidroxipirrolidina-2-carbonil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		468,16

Composto N°	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
81	(R)-N-((1-(pirrolidina-2-carbonil) piperidin-4-il) metil)-3,5- bis(trifluorometil) ben-zamida		452,17
82	(S)-N-((1-(pirrolidina-2- carbonil) piperidin-4-il) metil)-3,5- bis(trifluorometil) ben-zamida		452,17
83	(R)-N-((1-(5-oxopirrolidina-2-carbonil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benza-mida		466,15
84	N-((1-(4-hidroxipiperidina-4-carbonil) piperidin-4-il) metil) benzo[d][l,3]dioxol-5-carboxamida		390,20
85	N-((1-(1- aminociclopentano-carbonil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benza-mida		466,19
86	N-((1-(1- aminociclo-hexanocarbonil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		480,20
87	(R)-N-((1-(pirrolidina-2- carbonil) piperidin-4-il) metil)-3,5- bis(trifluorometil) ben-zamida		452,17
88	(S)-N-((1-(piperidina-2- carbonil) piperidin-4-il) metil)-3,5- bis(trifluorometil) ben-zamida		466,19
89	N-((1-(2-hidróxi-2,3,3-trimetilbutanoil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		483,20

Composto N°	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
90	N-((1-(2-etil1-2-hidróxi-3,3-dimetilbutanoil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		497,22
91	N-((1-(2-hidróxi-3,3-dimetilbutanoil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		469,18
92	N-((1-(2-(ciclopentilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		480,20
93	N-((1-(2-(2-metilciclohexilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		508,23
94	N-((1-(2-(ciclohexilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		494,22
95	N-((1-(2-(ciclopropilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		452,17
96	N-((1-(2-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		510,21
97	N-((1-(2-((1r,4r)-4-metilciclohexilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		508,23
98	N-((1-(2-(3-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		496,20

Composto N°	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
99	N-((1-(2-(3-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benza mida		494,22
100	N-((1-(2-(2-etilpiperidin-1-il)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		508,23
101	N-((1-(2-(2-ciclo-hexil(metil) amino)- 2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		508,23
102	N-((1-(2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2- oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		496,20
103	N-((1-(2-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		510,21
104	(R)-N-((1-(2-(2-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		494,22
105	N-((1-(2-(2-etilpirrolidin-1-il)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		494,22
106	N-((1-(2-(4-(hidroximetil) pi-peridin-1 -il)-2-oxoetil) piperi-din-4-il) metil)-3,5-bis (trifluo-rometil) benzamida		510,21
107	N-((1-(2-oxo-2-(2-(trifluoro-metil) pirrolidin-1 -il) etil) pipe-ridin-4-il) metil)-3,5-bis(triflu-orumetil) benzamida		534,17

Composto N°	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
108	N-((1-(2-oxo-2-(4-(trifluorometil) piperidin-1-il) etil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		548,19
109	N-((1-(2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		516,18
110	N-((1-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		516,18
111	N-((1-(2-(4-terc-butilpiperidin-1-il)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		536,26
112	N-((1-(2-(4-cianopiperidin-1-il)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		505,20
113	N-((1-(2-(4-morfolinopiperidin-1-il)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		565,25
114	N-((1-(2-(2-hidroxibutilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		484,20
115	3-bromo-5-(trifluorometil)-N-((1-(2-(trifluorometilsulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		540,03

Composto Nº	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
116	3,5-dimetil-N-((1-(2-(trifluorometilsulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		422,16
117	3-(trifluorometil)-N-((1-(2-(trifluorometilsulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		462,12
118	3-cloro-5-(trifluorometil)-N-((1-(2-(trifluorometilsulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		496,08
119	3,5-dicloro-N-((1-(2-(trifluorometilsulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		462,06
120	3-(trifluorometóxi)-N-((1-(2-(trifluorometilsulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		478,12
121	3,5-difluoro-N-((1-(2-(trifluorometilsulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		430,11
122	3-cloro-N-((1-(2-(trifluorometilsulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		428,09
123	3,5-dimetóxi-N-((1-(2-(trifluorometilsulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		454,15
124	N-((1-(2-(ciclopropanossulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil)-3-(trifluorometil) benzamida		434,16

Composto N°	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
125	3-cloro-N-((1-(2-(ciclopropanossulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil)-5-(trifluorometil) benzam		468,13
126	3-bromo-N-((1-(2-(ciclopropanossulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil)-5-(trifluorometil) benzamida		512,08
127	N-((1-(2-(ciclopropanossulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil)-4-fluoro-3-(trifluorometil) benzamida		452,16
128	N-((1-(2-(ciclopropanossulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil)-3,5-dimetilbenzamida		394,21
129	N-((1-(2-(ciclopropanossulfonamido) etil) piperazin-4-il) metil)-3,5-dimetoxibenzamida		426,20
130	3,5-dicloro-N-((1-(2-(ciclopropanossulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		434,10
131	N-((1-(2-(ciclopropanossulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil)-3-(trifluorometóxi) benzamida		450,16
132	N-((1-(2-(ciclopropanossulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil)-3-(metilsulfonil) benzamida		444,15
133	N-((1-(2-(ciclopropanossulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil)-4-(metilsulfonil) benzamida		444,15

Composto N°	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
134	N-((1-(2-(ciclopropanossulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil)-3,5-difluorobenzamida		402,16
135	3-cloro-N-((1-(2-(ciclopropanossulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		400,14
136	3-terc-butóxi-N-((1-(2-(ciclopropanossulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		438,23
137	4-terc-buti1-N-((1-(2-(ciclopropanossulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		422,24
138	N-((1-(2-(ciclopropanossulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil)-3-metóxi-5-(trifluorometil) benzamida		464,18
139	N-((1-(2-(ciclopropanossulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil)-4-(trifluorometóxi) benzamida		450,16
140	3,5-dimetil1-N-((1-(2-(1-metiletillsulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		396,22
141	3-cloro-N-((1-(2-(1-metiletillsulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		402,15
142	3,5-difluoro-N-((1-(2-(1-metiletillsulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		404,17

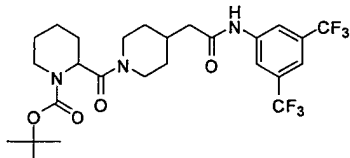
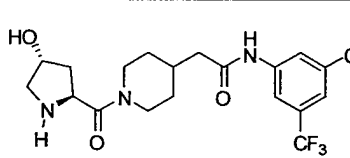
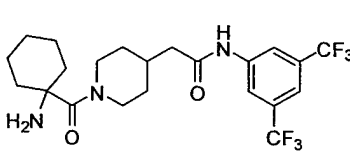
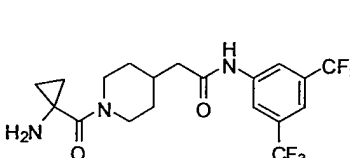
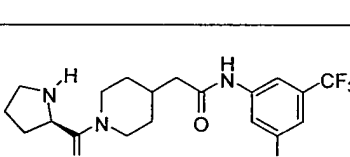
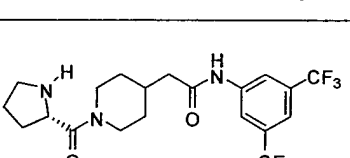
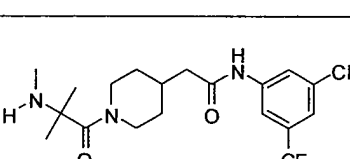
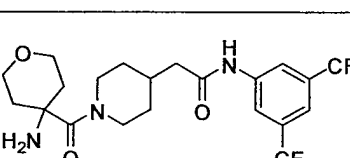
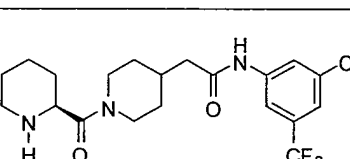
Composto N°	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
143	4-terc-buti1-N-((1-(2-(1-metiletillsulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		424,26
144	3,5-dimetóxi-N-((1-(2-(1-metiletillsulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		428,21
145	3,5-dicloro-N-((1-(2-(1-metiletillsulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		436,11
146	N-((1-(2-(1-metiletillsulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil)-3-(trifluorometil) benzamida		436,18
147	3-terc-butóxi-N-((1-(2-(1-metiletillsulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		440,25
148	N-((1-(2-(1-metiletillsulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil)-3-(trifluorometóxi) benzamida		452,18
149	3-metóxi-N-((1-(2-(1-metiletillsulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil)-5-(trifluorometil) benzamida		466,19
150	3-cloro-N-((1-(2-(1-metiletillsulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil)-5-(trifluorometil) benzamida		470,14
151	3-bromo-N-((1-(2-(1-metiletillsulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil)-5-(trifluorometil) benzamida		514,09

Composto Nº	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
152	N-((1-(2-(1-metiletillsulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil)-4-(trifluorometóxi) benzamida		452,18
153	N-(3,5-bis(trifluorometil) fenil)-2-(1-(2-hidróxi-3,3-dimetilbutil) piperidin-4-il) acetamida		455,21
154	N-(3,5-bis(trifluorometil) fenil)-2-(1-(2-hidróxi-2-metilpropanoil) piperidin-4-il) acetamida		441,15
155	(R)-N-(3,5-bis(trifluorometil) fenil)-2-(1-(2-hidróxi-3,3-dimetilbutanoil) piperidin-4-il) acetamida		469,18
156	N-(3,5-bis(trifluorometil) fenil)-2-(1-((4-hidroxipiperidin-4-il) metil) piperidin-4-il) acetamida		468,20
157	N-(3,5-bis(trifluorometil) fenil)-2-(1-(4-hidroxipiperidina-4-carbonil) piperidin-4-il) acetamida		482,18
158	2-(1-(2-amino-2-metilpropanoil) piperidin-4-il)-N-(3,5-bis(trifluorometil) fenil) acetamida		440,17
159	2-(1-((1-aminociclopentil) metil) piperidin-4-il)-N-(3,5-bis(trifluorometil) fenil) acetamida		452,21
160	N-(3,5-bis(trifluorometil) fenil)-2-(1-((1-(metilsulfonamido) ciclopentil) metil) piperidin-4-il) acetamida		530,18

Composto N°	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
161	N-((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il) metil)-2-(1-(2-hidróxi-3,3-dimetilbutil) piperidin-4-il) acetamida		351,27
162	2-(1-(2-hidróxi-3,3-dimetilbutil) piperidin-4-il)-N-((1-metil-1H-imidazol-4-il) metil) acetamida		337,25
163	N-(5-fluoropiridin-3-il)-2-(1-(2-hidróxi-3,3-dimetilbutil) piperidin-4-il) acetamida		338,22
164	2-(1-(2-hidróxi-3,3-dimetilbutil) piperidin-4-il)-N-(4-(morfolinometil) benzil) acetamida		432,31
165	2-(1-(2-hidróxi-3,3-dimetilbutil) piperidin-4-il)-N-((5-metilisoxazol-3-il) metil) acetamida		338,24
166	N-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(1-(2-hidróxi-3,3-dimetilbutil) piperidin-4-il) acetamida		359,24
167	2-(1-(2-hidróxi-3,3-dimetilbutil) piperidin-4-il)-N-(tiazol-2-ilmetil) acetamida		340,20
168	2-(1-(2-hidróxi-3,3-dimetilbutil) piperidin-4-il)-N-(4-(trifluorometil) piridin-2-il) acetamida		388,21
169	N-(3-fluoro-5-(trifluorometil) fenil)-2-(1-(2-hidróxi-3,3-dimetilbutil) piperidin-4-il) acetamida		405,21

Com- posto Nº	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
170	2-(1-(2-hidróxi-3,3-dimetilbutil) piperidin-4-il)-N-(2-hidroxipiridin-3 -il) acetamida		336,22
171	2-(1-(2-hidróxi-3,3- dimetilbutil) piperidin-4-il)-N-(4- (piridin-2-ilóxi) benzil) acetamida		426,27
172	2-(1-(2-hidróxi-3,3- dimetilbutil) piperidin-4-il)-N-(4-p- tolil-tiazo1-2-il) acetamida		416,23
173	N-(benzo[d]tiazol-2-il)-2-(1-(2-hidróxi-3,3 -dimetilbutil) piperidin-4-il) acetamida		376,20
174	2-(1-(2-hidróxi-3,3- dimetilbutil) piperidin-4-il)-N-(4- feno-xibenzil) acetamida		425,27
175	N-(3-(difluorometóxi) benzil)-2-(1- (2-hidróxi-3,3- dimetilbutil) piperidin-4- il) acetamida		399,24
176	N-((2,3-dihydrobenzofuran-5-il) metil)-2-(1-(2-hidróxi-3,3 -dimetilbutil) piperidin-4-il) acetamida		375,26
177	N-(4-fluorophenetil)-2-(1-(2-hidróxi-3,3-dimetilbutil) pipe-ridin- 4-il) acetamida		365,25
178	N-(3,5-bis(trifluorometil) fe-nil)-2-(1-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil) piperidin-4-il) acetamida		467,13

Composto N°	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
179	N-(3,5-bis(trifluorometil) fenil)-2-(1-((1-(ciclopropanossulfonamido) ciclopentil) metil) piperidin-4-il) acetamida		556,20
180	2-(4-(2-(3,5-bis(trifluorometil) fenilamino)-2-oxoetil) piperidina-1-carbonil)-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de (2S,4R)-terc-butila		568,22
181	1-(4-(2-(3,5-bis(trifluorometil) fenilamino)-2-oxoetil) piperidina-1-carbonil) ciclohexilcarbamato de terc-butila		580,25
182	1-(4-(2-(3,5-bis(trifluorometil) fenilamino)-2-oxoetil) piperidina-1-carbonil) ciclopropilcarbamato de terc-butila		538,21
183	2-(4-(2-(3,5-bis(trifluorometil) fenilamino)-2-oxoetil) piperidina-1-carbonil) pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila		552,22
184	2-(4-(2-(3,5-bis(trifluorometil) fenilamino)-2-oxoetil) piperidina-1-carbonil) pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butila		552,22
185	1-(4-(2-(3,5-bis(trifluorometil) fenilamino)-2-oxoetil) piperidin-1-il)-2-metil-1-oxopropan-2-il(metil) carbamato de terc-butila		554,24
186	4-(4-(2-(3,5-bis(trifluorometil) fenilamino)-2-oxoetil) piperidina-1-carbonil) tetra-hidro-2H-piran-4-ilcarbamato de terc-butila		582,23

Composto Nº	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
187	2-(4-(2-(3,5-bis(trifluorometil) fenilamino)-2-oxoetil) piperidina-1-carbonil) piperidina-1-carboxilato de terc-butila		566,24
188	N-(3,5-bis(trifluorometil) fenil)-2-(1-((2S,4R)-4-hidroxipirrolidina-2-carbonil) piperidin-4-il) acetamida		468,16
189	2-(1-(1-aminociclohexanocarbonil) piperidin-4-il)-N-(3,5-bis(trifluorometil) fenil) acetamida		480,20
190	2-(1-(1-aminociclopropanocarbonil) piperidin-4-il)-N-(3,5-bis(trifluorometil) fenil) acetamida		438,15
191	(R)-N-(3,5-bis(trifluorometil) fenil)-2-(1-(pirrolidina-2-carbonil) piperidin-4-il) acetamida		452,17
192	(S)-N-(3,5-bis(trifluorometil) fenil)-2-(1-(pirrolidina-2-carbonil) piperidin-4-il) acetamida		452,17
193	N-(3,5-bis(trifluorometil) fenil)-2-(1-(2-metil-2-(metilamino) propanoil) piperidin-4-il) acetamida		454,19
194	2-(1-(4-aminotetra-hidro-2H-piran-4-carbonil) piperidin-4-il)-N-(3,5-bis(trifluorometil) fenil) acetamida		482,18
195	(S)-N-(3,5-bis(trifluorometil) fenil)-2-(1-(piperidina-2-carbonil) piperidin-4-il) acetamida		466,19

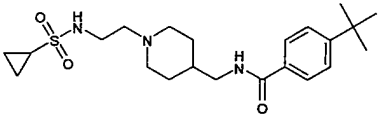
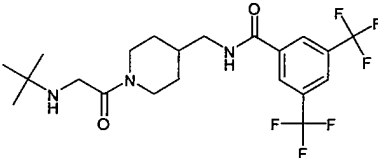
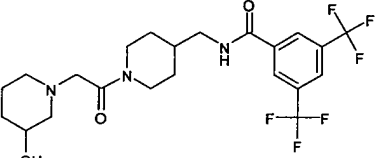
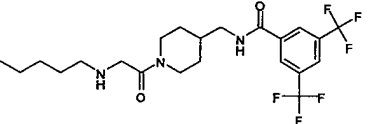
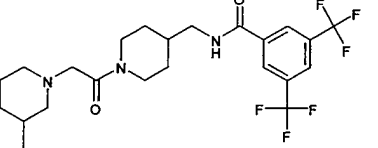
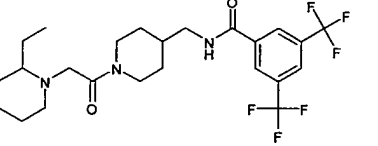
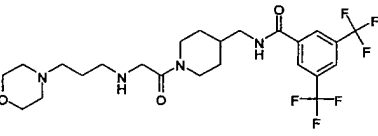
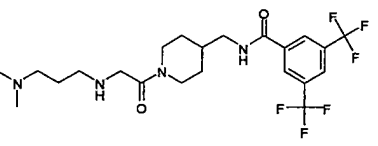
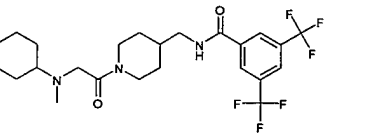
Composto N°	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
196	1-(4-(2-(2-(5-fluoro-1H-indol-3-il) etilamino)-2-oxoetil) piperidin-1-il)-3,3-dimetilbutan-2-ilcarbamato de terc-butila		503,33
197	1-(4-(2-(2-(1H-indol-3-il) etilamino)-2-oxoetil) piperidin-1-il)-3,3-dimetilbutan-2-ilcarbamato de terc-butila		485,34
198	1-(4-(2-(3,5-diclorobenzilamino)-2-oxoetil) piperidin-1-il)-3,3-dimetilbutan-2-ilcarbamato de terc-butila		500,24
199	2-(1-(2-amino-3,3-dimetilbutil) piperidin-4-il)-N-(2-(5-fluoro-1H-indol-3-il) etil) acetamida		403,28
200	N-(2-(1H-indol-3-il) etil)-2-(1-(2-amino-3,3-dimetilbutil) piperidin-4-il) acetamida		385,29
201	2-(1-(2-amino-3,3-dimetilbutil) piperidin-4-il)-N-(3,5-diclorobenzil) acetamida		400,18
202	2-(1-(3,3-dimetil-2-(metilsulfonamido) butil) piperidin-4-il)-N-(2-(5-fluoro-1H-indol-3-il) etil) acetamida		481,26
203	2-(1-(2-(etilsulfonamido)-3,3-dimetilbutil) piperidin-4-il)-N-(2-(5-fluoro-1H-indol-3-il) etil) acetamida		495,27
204	2-(1-(2-(ciclopropanossulfonamido)-3,3-dimetilbutil) piperidin-4-il)-		507,27

Composto N°	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
	N-(2-(5-fluoro-1H-indol-3-il) etil) acetamida		
205	2-(1-(3,3-dimetil-2-(trifluorometilsulfonamido) butil) piperidin-4-il)-N-(2-(5-fluoro-1H-indol-3-il) etil) acetamida		535,23
206	2-(1-(3,3-dimetil-2-(1-metiletillsulfonamido) butil) piperidin-4-il)-N-(2-(5-fluoro-1H-indol-3-il) etil) acetamida		509,29
207	N-(3,5-diclorobenzil)-2-(1-(3,3-dimetil-2-(metilsulfonamido) butil) piperidin-4-il) acetamida		478,16
208	N-(3,5-diclorobenzil)-2-(1-(2-(etillsulfonamido)-3,3-dimetilbutil) piperidin-4-il) acetamida		492,18
209	2-(1-(2-(ciclopropanossulfonamido)-3,3-dimetilbutil) piperidin-4-il)-N-(3,5-diclorobenzil) acetamida		504,18
210	N-(3,5-diclorobenzil)-2-(1-(3,3-dimetil-2-(trifluorometilsulfonamido) butil) piperidin-4-il) acetamida		532,13
211	N-(3,5-diclorobenzil)-2-(1-(3,3-dimetil-2-(1-metiletillsulfonamido) butil) piperidin-4-il) acetamida		506,19

Composto Nº	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
212	N-(2-(1H-indol-3-il) etil)-2-(1-(2-(ciclopropanossulfonamido)-3,3-dimetilbutil) piperidin-4-il) acetamida		489,28
213	N-(2-(1H-indol-3-il) etil)-2-(1-(3,3-dimetil-2-(metilsulfonamido) butil) piperidin-4-il) acetamida		463,27
214	N-(2-(1H-indol-3-il) etil)-2-(1-(3,3-dimetil-2-(trifluorometilsulfonamido) butil) piperidin-4-il) acetamida		517,24
215	N-(2-(1H-indol-3-il) etil)-2-(1-(3,3-dimetil-2-(1-metiletilsulfonamido) butil) piperidin-4-il) acetamida		491,30
216	1-(4-(2-(bis(3-fluorofenil) metilamino)-2-oxoetil) piperidin-1-il)-3,3-dimetilbutan-2-ilcarbamato de terc-butila		544,33
217	2-(1-(2-amino-3,3-dimetilbutil) piperidin-4-il)-N-(bis(3-fluorofenil) metil) acetamida		444,27
218	2-(1-(1-aminociclopentano-carbonil) piperidin-4-il)-N-(3,5-bis(trifluorometil) fenil) acetamida		466,19
219	N-(bis(3-fluorofenil) metil)-2-(1-(3,3-dimetil-2-(metilsulfonamido) butil) piperidin-4-il) acetamida		522,25
220	N-(bis(3-fluorofenil) metil)-2-(1-(2-(etilsulfonamido)-3,3-dimetilbutil) piperidin-4-il) acetamida		536,27

Composto Nº	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
221	N-(bis(3-fluorofenil) metil)-2-(1-(2-(ciclopropanossulfonamido)-3,3-dimetilbutil) piperidin-4-il) acetamida		548,27
222	N-(bis(3-fluorofenil) metil)-2-(1-(3,3-dimetil-2-(1-metiletilsulfonamido) butil) piperidin-4-il) acetamida		550,28
223	1-(4-(2-(3,5-diclorobenzilamino)-2-oxoetil) piperidin-1-il)-3,3-dimetilbutan-2-ilcarbamato de metila		458,19
224	1-(4-(2-(3,5-diclorobenzilamino)-2-oxoetil) piperidin-1-il)-3,3-dimetilbutan-2-ilcarbamato de etila		472,21
225	isobutil 1-(4-(2-(3,5-diclorobenzilamino)-2-oxoetil) piperidin-1-il)-3,3-dimetilbutan-2-ilcarbamato		500,24
226	N-((1-(2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il) acetil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		502,42
227	N-((1-(2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il) acetil) piperidin-4-il) metil)-3-fluoro-5-(trifluorometil) benzamida		452,41
228	N-((1-(2-(ciclopropanossulfonamido) etilil) piperidin-4-il) metil)-3-(trifluorometil) benzamida		434,49

Composto Nº	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
229	3-terc-butóxi-N-((1-(2-(ciclopropanossulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		438,60
230	N-((1-(2-(ciclopropanossulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil)-3-fluoro-5-(trifluorometil) benzamida		452,48
231	(E)-N-((1-(2-(ciclopropanossulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil)-3-(3,5-difluorofenil) acrilamida		428,51
232	N-((1-(2-(ciclopropanossulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil)-4-(trifluorometóxi) benzamida		450,49
233	N-((1-(2-(ciclopropanossulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil)-3,5-dimetilbenzamida		394,55
234	N-((1-(2-(ciclopropanossulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil)-3-(trifluorometóxi) benzamida		450,49
235	N-((1-(2-(ciclopropanossulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil)-3-metóxi-5-(trifluorometil) benzamida		464,52
236	3-cloro-N-((1-(2-(1-metiletill-sulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		402,96
237	N-((1-(2-(ciclopropanossulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil)-2-(3-fluorofenil) acetamida		398,51

Composto N°	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
238	4-terc-buti1-N-((1-(2-(ciclopropanossulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		422,60
239	N-((1-(2-(terc-butilamino) acetil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		468,45
240	N-((1-(2-(3-hidroxipiperidin-1-il) acetil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		496,46
241	N-((1-(2-(pentilamino) acetil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		482,48
242	N-((1-(2-(3-metilpiperidin-1-il) acetil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		494,49
243	N-((1-(2-(2-etilpiperidin-1-il) acetil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		508,52
244	N-((1-(2-(3-morfolinopropilamino) acetil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		539,53
245	N-((1-(2-(3-(dimetilamino) propilamino) acetil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		497,50
246	N-((1-(2-(ciclo-hexil (metil) amino) acetil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		508,52

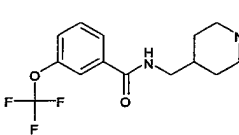
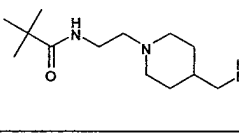
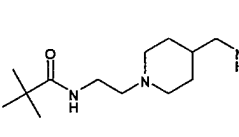
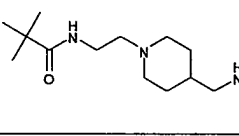
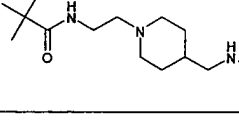
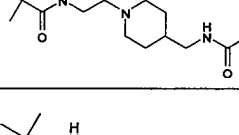
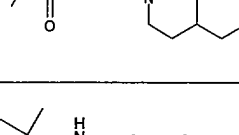
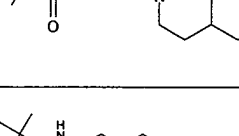
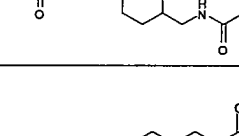
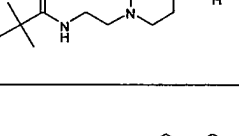
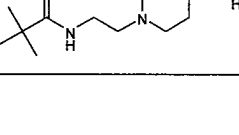
Com- posto Nº	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
247	N-((1-(2- (ciclopentilamino) acetil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benza- mida		480,46
248	N-((1-(2-(2-metilciclo- hexilamino) acetil) piperidin- 4-il) metil)-3,5- bis(trifluorometil) benzamida		480,46
249	N-((1-(2-(ciclo-hexilamino) acetil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benza- mida		508,52
250	N-((1-(2-(4-hidroxipiperidin-1- il) acetil) piperidin-4-il) metil)- 3,5- bis(trifluorometil) ben- zamida		494,49
251	N-((1-(2-(4-metoxipiperidin-1- il) acetil) piperidin-4-il) metil)- 3,5- bis(trifluorometil) ben- zamida		496,46
252	(R)-N-((1-(2-(2-metilpiperidin- 1-il) acetil) piperidin-4-il) me- til)-3,5- bis(trifluorometil) benzamida		510,49
253	N-((1-(2-(2-etilpirrolidin-1- il) acetil) piperidin-4-il) metil)-3,5- bis(trifluorometil) ben- zamida		494,49
254	N-((1-(2-(4-(hidroximetil) pi- peridin-1-il) acetil) piperidin- 4-il) metil)-3,5- bis(trifluorometil) benzamida		510,49
255	3,5-bis(trifluorometil)-N-((1- (2-(3-(trifluorometil) piperidin- 1 -il) acetil) piperidin-4-il) me- til) benzamida		548,46

Composto N°	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
256	N-((1-(2-(3,3-difluoropiperidin-1-il) acetil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		516,44
257	N-((1-(2-(ciclopropilamino) acetil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		452,41
258	N-((1-(2-(4-terc-butilpiperidin-1-il) acetil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		536,57
259	N-((1-(2-(4-cianopiperidin-1-il) acetil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		505,47
260	N-((1-(2-(4-morfolinopiperidin-1-il) acetil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		565,57
261	N-((1-(2-(2,6-dimetilmorfolino) acetil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		510,49
262	N-((1-(2-(2-morfolinoacetil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		482,44
263	(R)-N-((1-(2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il) acetil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		482,44
264	N-((1-(2-((1r,4r)-4-metilciclohexilamino) acetil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		508,52

Composto N°	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
265	N-((1-(2-(terc-butilamino) acetil) piperidin-4-il) metil)-3-fluoro-5-(trifluorometil) benzamida		418,45
266	3-fluoro-N-((1-(2-(3-hidroxipiperidin-1-il) acetil) piperidin-4-il) metil)-5-(trifluorometil) benzamida		446,46
267	3-fluoro-N-((1-(2-(pentilamino) acetil) piperidin-4-il) metil)-5-(trifluorometil) benzamida		432,47
268	3-fluoro-N-((1-(2-(3-metilpiperidin-1-il) acetil) piperidin-4-il) metil)-5-(trifluorometil) benzamida		444,48
269	N-((1-(2-(2-etilpiperidin-1-il) acetil) piperidin-4-il) metil)-3-fluoro-5-(trifluorometil) benzamida		458,51
270	3-fluoro-N-((1-(2-(3-morfolinopropilamino) acetil) piperidin-4-il) metil)-5-(trifluorometil) benzamida		489,53
271	N-((1-(2-(3-(dimetilamino) propilamino) acetil) piperidin-4-il) metil)-3-fluoro-5-(trifluorometil) benzamida		447,49
272	N-((1-(2-(ciclo-hexil(metil) amino) acetil) piperidin-4-il) metil)-3-fluoro-5-(trifluorometil) benzamida		458,51
273	N-((1-(2-(ciclopentilamino) acetil) piperidin-4-il) metil)-3-fluoro-5-(trifluorometil) benzamida		430,46

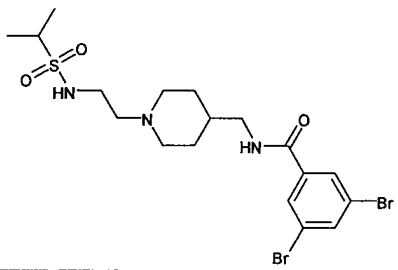
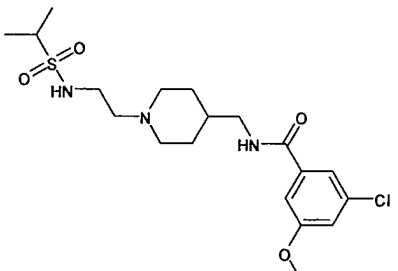
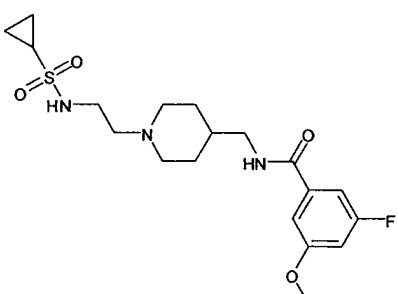
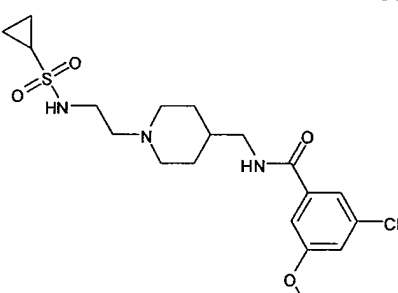
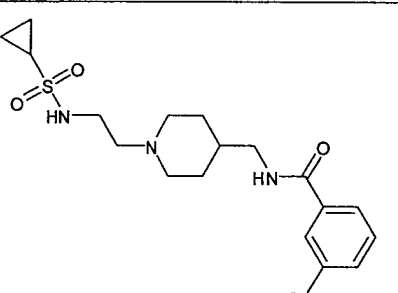
Composto N°	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
274	3-fluoro-N-((1-(2-(2-metilciclo-hexilamino) acetil) piperidin-4-il) metil)-5-(trifluorometil) benzamida		458,51
275	3-fluoro-N-((1-(2-(2-hidroxiciclo-hexilamino) acetil) piperidin-4-il) metil)-5-(trifluorometil) benzamida		460,48
276	N-((1-(2- (ciclo-hexilamino) acetil) piperidin-4-il) metil)-3 -fluoro-5-(trifluorometil) benzamida		444,48
277	3-fluoro-N-((1-(2-(4-hidroxipiperidin-1-il) acetil) piperidin-4-il) metil)-5-(trifluorometil) benzamida		446,46
278	3-fluoro-N-((1-(2-(4-metoxipiperidin-1 -il) acetil) piperidin-4-il) metil)-5-(trifluorometil) benzamida		460,48
279	(R)-3-fluoro-N-((1-(2-(2-metilpiperidin-1 -il) acetil) piperidin-4-il) metil)-5-(trifluorometil) benzamida		444,48
280	N-((1-(2-(2-etilpirrolidin-1 - il) acetil) piperidin-4-il) metil)-3-fluoro-5-(trifluorometil) benzamida		444,48
281	3-fluoro-N-((1-(2-(4-(hidroximetil) piperidin-1 -il) acetil) piperidin-4-il) metil)-5-(trifluorometil) benzamida		460,48
282	3-fluoro-5-(trifluorometil)-N-((1-(2-(3 -(trifluorometil) piperidin-1 -il) acetil) piperidin-4-il) metil) benzamida		498,45

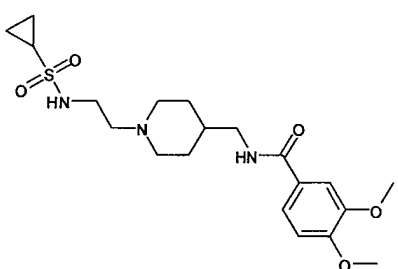
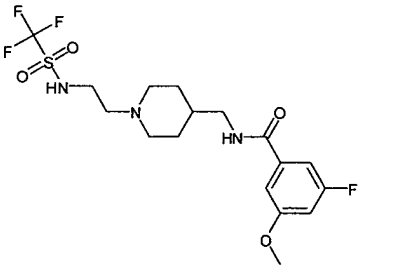
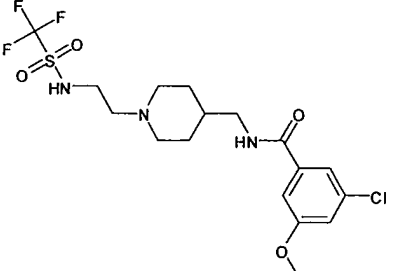
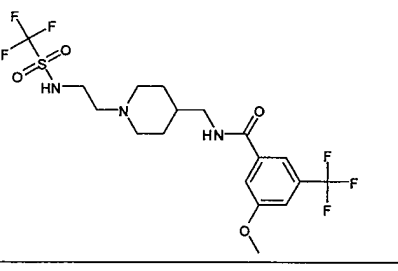
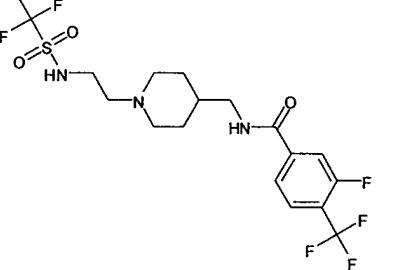
Composto N°	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
283	N-((1-(2-(3,3-difluoropiperidin-1-il) acetil) piperidin-4-il) metil)-3-fluoro-5-(trifluorometil) benzamida		466,44
284	N-((1-(2-(ciclopropilamino) acetil) piperidin-4-il) metil)-3-fluoro-5-(trifluorometil) benzamida		402,40
285	N-((1-(2-(4-terc-butilpiperidin-1-il) acetil) piperidin-4-il) metil)-3-fluoro-5-(trifluorometil) benzamida		486,57
286	N-((1-(2-(4-cianopiperidin-1-il) acetil) piperidin-4-il) metil)-3-fluoro-5-(trifluorometil) benzamida		455,47
287	3-fluoro-N-((1-(2-(4-morfolinopiperidin-1-il) acetil) piperidin-4-il) metil)-5-(trifluorometil) benzamida		515,56
288	N-((1-(2-(2,6-dimetilmorfolino) acetil) piperidin-4-il) metil)-3-fluoro-5-(trifluorometil) benzamida		460,48
289	3-fluoro-N-((1-(2-(morfolinoacetil) piperidin-4-il) metil)-5-(trifluorometil) benzamida		432,43
290	(R)-3-fluoro-N-((1-(2-(3-hidroxipirrolidin-1-il) acetil) piperidin-4-il) metil)-5-(trifluorometil) benzamida		432,43
291	3-fluoro-N-((1-(2-((1r,4r)-4-metilciclo-hexilamino) acetil) piperidin-4-il) metil)-5-(trifluorometil) benzamida		458,51

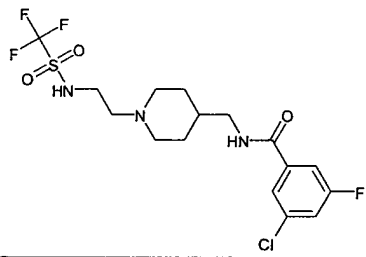
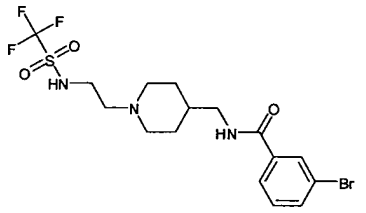
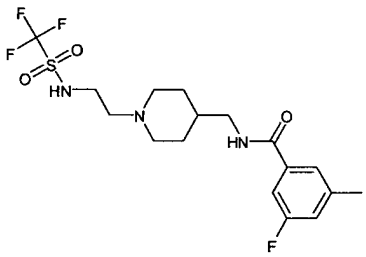
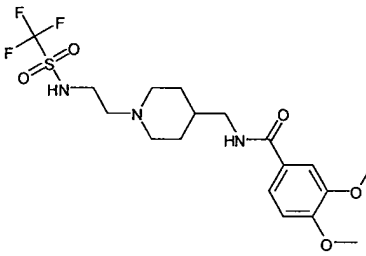
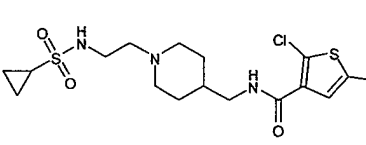
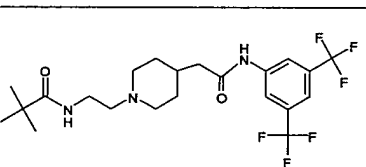
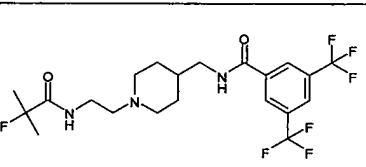
Composto Nº	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
292	N-((1-(2-pivalamidoetil) piperidin-4-il) metil)-3- (trifluorometóxi) benzamida		430,48
293	3,5-difluoro-N-((1-(2- pivalamidoetil) piperidin-4-il) metil) benzamida		382,47
294	3-fluoro-N-((1-(2- pivalamidoetil) piperidin-4-il) metil)-5-trifluorometil) benzamida		432,47
295	3,5-dimetil-N-((1-(2- pivalamidoetil) piperidin-4-il) metil) benzamida		374,54
296	N-((1-(2-pivalamidoetil) piperidin-4-il) metil)-3- (trifluorometil) benzamida		414,48
297	(E)-3-(3,5-difluorofenil)-N-((1-(2-pivalamidoetil) piperidin-4-il) metil) acrilamida		408,50
298	3,5-dicloro-N-((1-(2- pivalamidoetil) piperidin-4- il) metil) benzamida		415,38
299	3-cloro-N-((1-(2- pivalamidoetil) piperidin-4-il) metil) benzamida		380,93
300	(E)-3-(3,5-diclorofenil)-N-((1-(2- pivalamidoetil) piperidin-4-il) metil) acrilamida		441,41
301	3-cloro-N-((1-(2- pivalamidoetil) piperidin-4-il) metil)-5-(trifluorometil) benzamida		448,93
302	3-bromo-N-((1-(2- pivalamidoetil) piperidin-4-il) metil)-5-(trifluorometil) ben-		493,38

Composto N°	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
	zamida		
303	3-metóxi-N-((1-(2-pivalamidoetil) piperidin-4-il) metil)-5-(trifluorometil) benzamida		444,51
304	N-((1-(2-(2-cianopropan-2-ilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		479,44
305	N-((1-(2-(4-etoxipiperidin-1-il)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		524,52
306	N-((1-(2-(ciclobutanossulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil)-3-fluoro-5-(trifluorometil) benzamida		466,51
307	N-((1-(2-(ciclopentanossulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil)-3-fluoro-5-(trifluorometil) benzamida		480,54
308	3-fluoro-N-((1-(2-(3-fluoropropilsulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil)-5-(trifluorometil) benzamida		472,49
309	3-cloro-5-fluoro-N-((1-(2-(pivalamidoetil) piperidin-4-il) metil) benzamida		398,92
310	N-((1-(2-pivalamidoetil) piperidin-4-il) metil)-4-(trifluorometil) picolinamida		415,47

Composto N°	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
311	N-((1-(2-(4,4,4-trifluorobutanamido) etil) piperidin-4-il) metil)-3-(trifluorometóxi) benzamida		470,43
312	3,5-dimetil-N-((1-(2-(4,4,4-trifluorobutanamido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		414,48
313	N-((1-(2-(4,4,4-trifluorobutanamido) etil) piperidin-4-il) metil)-3-(trifluorometil) benzamida		454,43
314	(E)-N-(2-(4-((3-(3,5-difluorofenil) acrilamido) metil) piperidin-1-il) etil)-4,4,4-trifluorobutanamida		448,45
315	3-cloro-N-((1-(2-(4,4,4-trifluorobutanamido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		420,87
316	(E)-N-(2-(4-((3-(3,5-diclorofenil) acrilamido) metil) piperidin-1-il) etil)-4,4,4-trifluorobutanamida		481,36
317	3-metóxi-N-((1-(2-(4,4,4-trifluorobutanamido) etil) piperidin-4-il) metil)-5-(trifluorometil) benzamida		484,45
318	3-fluoro-5-metóxi-N-((1-(2-(1-metiletilsulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		416,53

Composto N°	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
319	3,5-dibromo-N-((1-(2-(1-metiletilsulfonamido) etil) piperid in-4-il) metil) benzamida		526,31
320	3-cloro-5-metóxi-N-((1-(2-(1-metiletilsulfonamido) etil) piperid in-4-il) metil) benza-mida		432,98
321	N-((1-(2- (ciclopropanossul-fonamido) etil) piperidin-4-il) metil)-3-fluoro-5-metoxibenzamida		414,51
322	3-cloro-N-((1-(2- (ciclopropanossulfonamido) etil) piperi-din-4-il) metil)-5-metoxibenzamida		430,97
323	3-bromo-N-((1-(2- (ciclopropanossulfonamido) etil) pipe-ridin-4-il) metil) benzamida		445,40

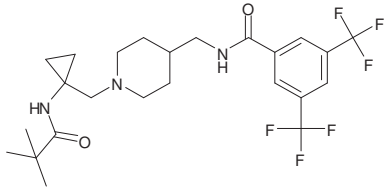
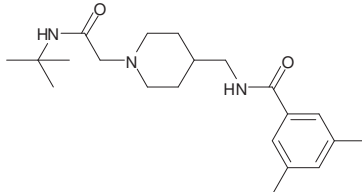
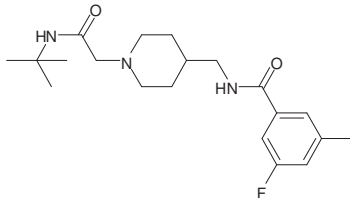
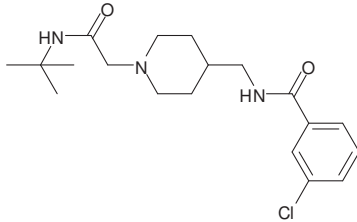
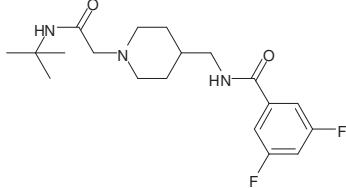
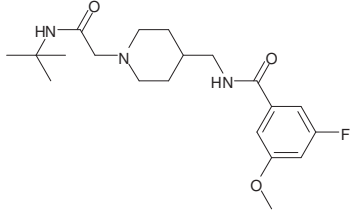
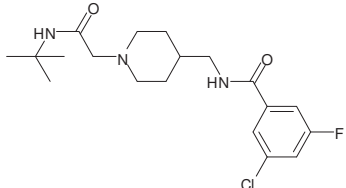
Composto N°	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
324	N-((1-(2- (ciclopropanossulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil)-3,4-dimetoxibenzamida		426,55
325	3-fluoro-5-metóxi-N-((1-(2-(trifluorometilsulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		442,44
326	3-cloro-5-metóxi-N-((1-(2-(trifluorometilsulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		458,90
327	3-metóxi-5-(trifluorometil)-N-((1-(2-(trifluorometilsulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		492,45
328	3-fluoro-4-(trifluorometil)-N-((1-(2-(trifluorometilsulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		480,41

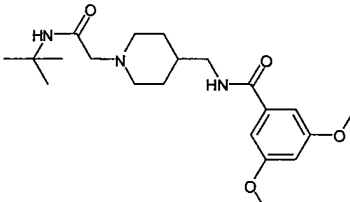
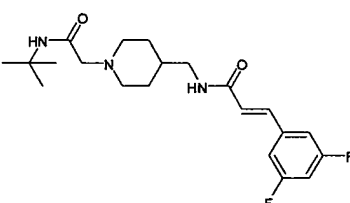
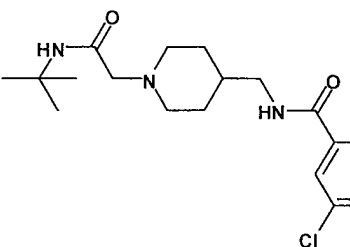
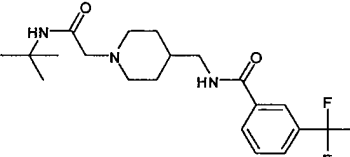
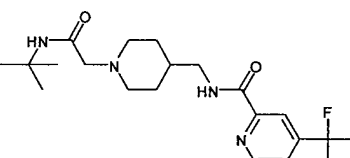
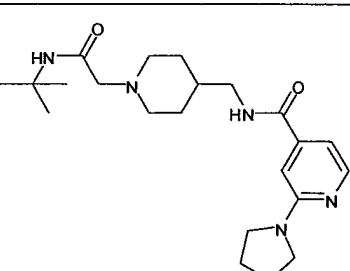
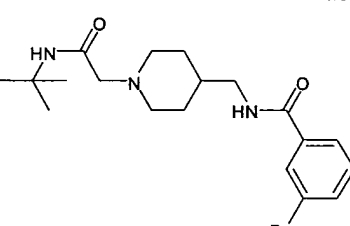
Composto N°	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
329	3-cloro-5-fluoro-N-((1-(2- (trifluorometilsulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		446,86
330	3-bromo-N-((1-(2- (trifluorometilsulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		473,33
331	3-fluoro-5-metil-N-((1-(2- (trifluorometilsulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		426,44
332	3,4-dimetóxi-N-((1-(2- (trifluorometilsulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		454,48
333	2,5-dicloro-N-((1-(2- (ciclopropanossulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil) tiofeno-3 -carboxamida		441,41
334	N-(2-(4-(2-(3,5-bis(trifluorometil) fenilamino)-2-oxoetil) piperidin-1 -il) etil) pivalamida		482,48
335	N-((1-(2-(2-fluoro-2-metilpropanamido) etil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		486,44

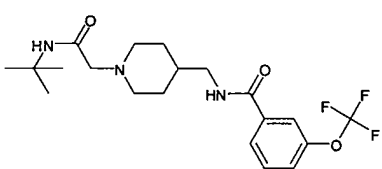
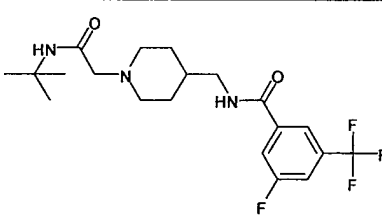
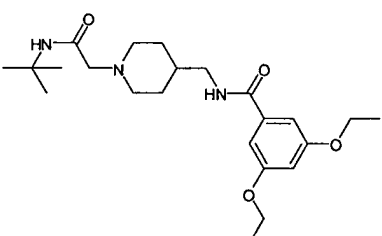
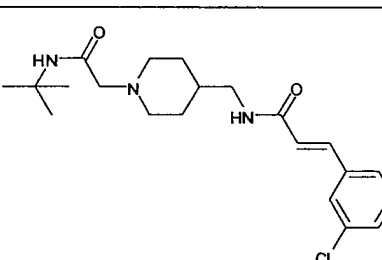
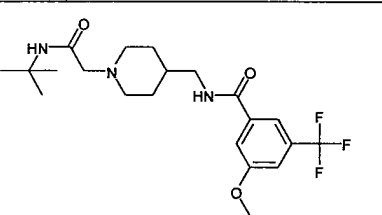
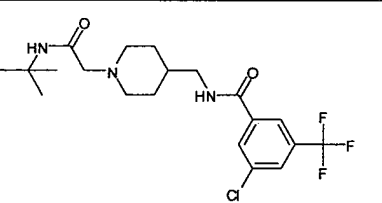
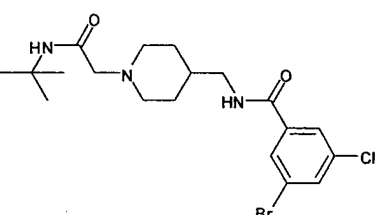
Composto Nº	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
336	3-fluoro-N-((1-(2-(2-fluoro-2-metilpropanamido) etil) piperidin-4-il) metil)-5-(trifluorometil) benzamida		436,44
337	N-((1-(2-(1-metilciclopropanocarboxamido) et il) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		480,46
338	N-((1-(2-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanamido) etil) piperidin -4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		536,45
339	3-fluoro-N-((1-(2-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanamido) etil) piperidin-4-il) metil)-5-(trifluorometil) benzamida		486,44
340	3,5-bis(trifluorometil)-N-((1-(2-(1-(trifluorometil) ciclopentanocarboxa mido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		562,49
341	3-fluoro-5-(trifluorometil)-N-((1-(2-(1-(trifluorometil) ciclopentanocarboxa mido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		512,48
342	3,5-bis(trifluorometil)-N-((1-(2-(1-(trifluorometil) ciclopropanocarboxa mido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		534,43
343	3-fluoro-5-(trifluorometil)-N-((1-(2-(1-(trifluorometil) ciclopropanocarboxa mido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		484,43

Composto N°	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
344	N-((1-(2-(isopropilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		454,43
345	N-((1-(2-oxo-2-(propilamino)etil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		454,43
346	N-((1-(2-oxo-2-(terc-pentilamino)etil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		482,48
347	N-((1-(2-(1,3-dimetoxipropan-2-ilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		514,48
348	(S)-N-((1-(2-oxo-2-(3-(trifluorometil) pirrolidin-1-il)etil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		534,43
349	N-((1-(2-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		498,45
350	3-fluoro-N-((1-(2-(isopropilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-5-(trifluorometil) benzamida		404,42
351	3-fluoro-N-((1-(2-oxo-2-(propilamino)etil) piperidin-4-il) metil)-5-(trifluorometil) benzamida		404,42
352	3-fluoro-N-((1-(2-(1-metilciclobutilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-5-(trifluorometil) benzamida		430,46

Composto Nº	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
353	3-fluoro-N-((1-(2-oxo-2-(terc-pentilamino) etil) piperidin-4-il) metil)-5-(trifluorometil) benzamida		432,47
354	N-((1-(2-(1,3-dimetoxipropan-2-ilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3-fluoro-5-(trifluorometil) benzamida		464,47
355	(S)-3-fluoro-N-((1-(2-oxo-2-(3-(trifluorometil) pirrolidin-1-il) etil) piperidin-4-il) metil)-5-(trifluorometil) benzamida		484,43
356	3-fluoro-N-((1-(2-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-5-(trifluorometil) benzamida		448,45
357	N-((1-((1-(metilsulfonamido) ciclopropil) metil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		502,49
358	N-((1-((1-(etilsulfonamido) ciclopropil) metil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		516,52
359	N-((1-((1-(ciclopropanossulfonamido) cicloprop il) metil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		528,53
360	3,5-bis(trifluorometil)-N-((1-((1-(3,3,3-trifluoropropilsulfonamido) cicloprop il) metil) piperidin-4-il) metil) benzamida		584,51

Composto Nº	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
361	N-((1-((1-pivalamidociclopropil) metil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		508,52
362	N-((1-(2-(terc-butilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3,5- dimetilbenzamida		360,51
363	N-((1-(2-(terc-butilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3- fluoro-5-metilbenzamida		364,48
364	N-((1-(2-(terc-butilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3- clorobenzamida		366,90
365	N-((1-(2-(terc-butilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3,5 -difluorobenzamida		368,44
366	N-((1-(2-(terc-butilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3- fluoro-5-metoxibenzamida		380,48
367	N-((1-(2-(terc-butilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3- cloro-5-fluorobenzamida		384,89

Composto Nº	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
368	N-((1-(2-(terc-butilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3,5- dimetoxibenzamida		392,51
369	(E)-N-((1-(2-(terc-butilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3-(3,5-difluorofenil) acrilamida		394,48
370	N-((1-(2-(terc-butilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3,5- diclorobenzamida		401,35
371	N-((1-(2-(terc-butilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3- (trifluorometil) benzamida		400,46
372	N-((1-(2-(terc-butilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-4- (trifluorometil) picolinamida		401,44
373	N-((1-(2-(terc-butilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-2-(pirrolidin-1 -il) isonicotina- mida		402,55
374	3 -bromo-N-((1-(2-(terc-butilamino)- 2-oxoetil) piperidin-4- il) metil) benzamida		411,36

Composto N°	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
375	N-((1-(2-(terc-butilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3- (trifluorometóxi) benzamida		416,46
376	N-((1-(2-(terc-butilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3-fluoro-5-(trifluorometil) benzamida		418,45
377	N-((1-(2-(terc-butilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3,5 -dietoxibenzamida		420,57
378	(E)-N-((1-(2-(terc-butilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3- (3,5-diclorofenil) acrilamida		427,39
379	N-((1-(2-(terc-butilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3-metóxi-5-(trifluorometil) benzamida		430,48
380	N-((1-(2-(terc-butilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3- cloro-5-(trifluorometil) benzamida		434,90
381	3 -bromo-N-((1-(2-(terc-butilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-5-clorobenzamida		445,81

Composto N°	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
382	3-bromo-N-((1-(2-(terc-butilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-5-(trifluorometil) benzamida		479,36
383	2-(3,5-bis(trifluorometil) fenil)-N-((1-(2-(terc-butilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil) acetamida		482,48
384	3,5-dibromo-N-((1-(2-(terc-butilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil) benzamida		490,26
385	3-cloro-5-fluoro-N-((1-(2-(1-metiletilsulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		420,95
386	3-bromo-N-((1-(2-(1-metiletilsulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		447,41
387	N-((1-(2-(ciclopropanossulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil)-3-fluoro-4-(trifluorometil) benzamida		452,48
388	3,5-dibromo-N-((1-(2-(trifluorometilsulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		552,23

Composto N°	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
389	4-(trifluorometóxi)-N-((1-(2-(trifluorometilsulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		478,42
390	3-cloro-N-((1-(2-(ciclopropanossulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil)-5-fluorobenzamida		418,93
391	N-(3-bromo-5-(trifluorometil) fenil)-2-(1-(2-(1-metiletilsulfonamido) etil) piperidin-4-il) acetamida		515,41
392	N-((1-(2-(ciclopentanocarboxamido) etil) piperidin-4-il) metil)-3,5-dimetilbenzamida		386,55
393	N-((1-(2-(ciclopentanocarboxamido) etil) piperidin-4-il) metil)-3-fluoro-5-metilbenzamida		390,51
394	3-cloro-N-((1-(2-(ciclopentanocarboxamido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		392,94
395	N-((1-(2-(ciclopentanocarboxamido) etil) piperidin-4-il) metil)-3,5-difluorobenzamida		394,48
396	N-((1-(2-(ciclopentanocarboxamido) etil) piperidin-4-il) metil)-3-fluoro-5-metoxibenzamida		406,51
397	3-cloro-N-((1-(2-(ciclopentanocarboxamido) etil) piperidin-4-il) metil)-5-fluorobenzamida		410,93

Composto Nº	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
398	N-((1-(2- (ciclopentanocarboxamido) etil) piperidin-4-il) metil)-3 -(trifluorometil) benzamida		426,49
399	N-((1-(2- (ciclopentanocarboxamido) etil) piperidin-4-il) metil)-2-(pirrolidin-1 -il) isonicotinamida		428,59
400	3-bromo-N-((1-(2- (ciclopentanocarboxamido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		437,40
401	N-((1-(2- (ciclopentanocarboxamido) etil) piperidin-4-il) metil)-3 -(trifluorometóxi) benzamida		442,49
402	N-((1-(2- (ciclopentanocarboxamido) etil) piperidin-4-il) metil)-3-fluoro-5-(trifluorometil) benzamida		444,48
403	N-((1-(2- (ciclopentanocarboxamido) etil) piperidin-4-il) metil)-3,5-dietoxibenzamida		446,60
404	N-((1-(2- (ciclopentanocarboxamido) etil) piperidin-4-il) metil)-3-metóxi-5-(trifluorometil) benzamida		456,52
405	3-cloro-N-((1-(2- (ciclopentanocarboxamido) etil) piperidin-4-il) metil)-5-(trifluorometil) benzamida		460,94
406	3-bromo-5-cloro-N-((1-(2- (ciclopentanocarboxamido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		471,84
407	3-bromo-N-((1-(2- (ciclopentanocarboxamido) etil) piperidin-4-il) metil)-5-(trifluorometil) benzamida		505,40

Composto N°	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
	(trifluorometil) benzamida		
408	N-(2-(4-((2-(3,5-bis(trifluorometil) fenil) acetamido) metil) piperidin-1-il) etil) ciclopentanocarboxamida		508,52
409	3,5-dibromo-N-((1-(2-(ciclopentanocarboxamido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		516,30
410	(S)-N-terc-butil-2-((4-((3-fluoro-5-(trifluorometil) benzamido) metil) piperidin-1-il) metil) pirrolidina-1-carboxamida		487,55
411	N-((1-(2-(3-terc-butilureido) etil) piperidin-4-il) metil)-3-fluoro-N-metil-5-(trifluorometil) benzamida		461,52
412	3-fluoro-N-metil-N-((1-(2-pivalamidoetil) piperidin-4-il) metil)-5-(trifluorometil) benzamida		446,50
413	N-((1-(2-(3,3-dimetilbutanamido) etil) piperidin-4-il) metil)-3-fluoro-N-metil-5-(trifluorometil) benzamida		460,53
414	N-((1-(2-(ciclopentanocarboxamido) etil) piperidin-4-il) metil)-3-fluoro-N-metil-5-(trifluorometil) benzamida		458,51
415	3-fluoro-N-metil-N-((1-(2-(4,4,4-trifluorobutanamido) etil) piperidin-4-il) metil)-5-(trifluorometil) benzamida		486,44

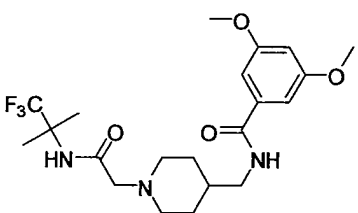
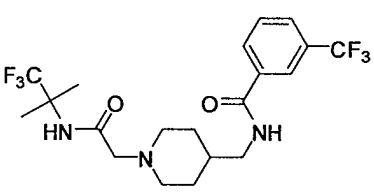
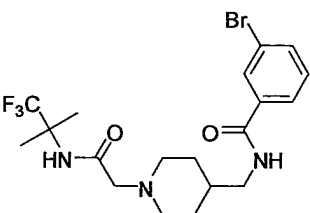
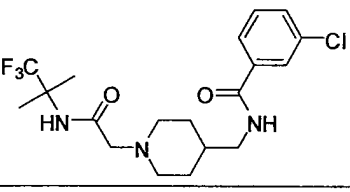
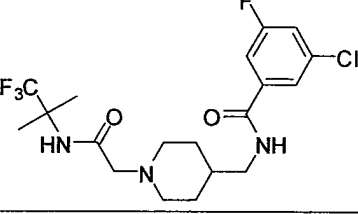
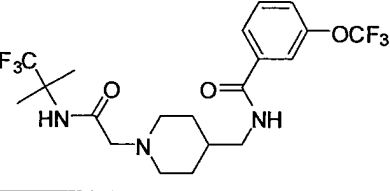
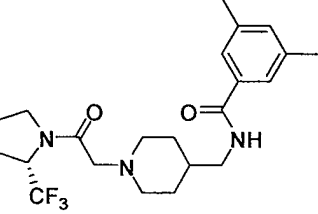
Composto N°	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
416	(S)-3-fluoro-N-((1-((1-(metilsulfonyl) pirrolidin-2-il) metil) piperidin-4-il) metil)-5-(trifluorometil) benzamida		466,51
417	(S)-N-((1-((1-(etilsulfonyl) pirrolidin-2-il) metil) piperidin-4-il) metil)-3-fluoro-5-(trifluorometil) benzamida		480,54
418	(S)-N-((1-((1-(ciclopropilsulfonyl) pirrolidin-2-il) metil) piperidin-4-il) metil)-3-fluoro-5-(trifluorometil) benzamida		492,55
419	(S)-N-((1-((1-(ciclobutilsulfonyl) pirrolidin-2-il) metil) piperidin-4-il) metil)-3-fluoro-5-(trifluorometil) benzamida		506,57
420	(S)-N-((1-((1-(ciclopentilsulfonyl) pirrolidin-2-il) metil) piperidin-4-il) metil)-3-fluoro-5-(trifluorometil) benzamida		520,60
421	(S)-N-((1-((1-(ciclopropilmetilsulfonyl) pirrolidin-2-il) metil) piperidin-4-il) metil)-3-fluoro-5-(trifluorometil) benzamida		506,57
422	(S)-3-fluoro-5-(trifluorometil)-N-((1-((1-(3,3,3-trifluoropropilsulfonyl) pirrolidin-2-il) metil) piperidin-4-il) metil) benzamida		548,53
423	(S)-3-fluoro-N-((1-((1-(pivaloil)pirrolidin-2-il) metil) piperidin-4-il) metil)-5-(trifluorometil) benzamida		472,54

Composto N°	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
424	(S)-N-((1-((1-(3,3-dimetilbutanoil) pirrolidin-2-il) metil) piperidin-4-il) metil)-3-fluoro-5-(trifluorometil) benzamida		486,57
425	(S)-N-((1-((1- (ciclopentano-carbonil) pirrolidin-2-il) metil) piperidin-4-il) metil)-3-fluoro-5-(trifluorometil) benzamida		484,55
426	(S)-3-fluoro-N-((1-((1-(4,4,4-trifluorobutanoil) pirrolidin-2-il) metil) piperidin-4-il) metil)-5-(trifluorometil) benzamida		512,48
427	N-(3-fluoro-5- (trifluorometil) fenil)-2-(1-(2-(2-metilpropilsulfonamido) etil) piperidin-4-il) acetamida		468,53
428	N-((1-(2-(terc-butilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-1-(4-clorofenil) ciclopentano-carboxamida		435,02
429	3-bromo-N-((1-(2-(terc-butilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-5-(trifluorometóxi) benzamida		495,36
430	N-((1-(2-(1-hidróxi-2-metilpropan-2-ilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		484,45
431	N-((1-(2-(1-metilciclohexilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		508,52
432	N-((1-(2-(terc-butilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-1-		400,58

Composto N°	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
	fenilciclopentanocarboxamida		
433	N-(2,6-dimetilfenil)-2-(1-(2-(1-metiletillsulfonamido) etil) piperidin-4-il) acetamida		396,57
434	3,5-bis(trifluorometil)-N-((1-(2-(1-(trifluorometil) ciclobutanocarboxamido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		548,19
435	3-fluoro-5-(trifluorometil)-N-((1-(2-(1-(trifluorometil) ciclobutanocarboxamido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		498,19
436	N-((1-(2-(isopropilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3,5- dimetilbenzamida		346,24
437	3-fluoro-N-((1-(2-(isopropilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-5- metilbenzamida		350,22
438	3-fluoro-N-((1-(2-(isopropilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-5- metoxibenzamida		366,21
439	N-((1-(2-(isopropilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3,5- dimetoxibenzamida		378,23
440	N-((1-(2-(isopropilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3- (trifluorometil) benzamida		386,20

Composto Nº	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
441	3-bromo-N-((1-(2-(isopropilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil) benzamida		396,12
442	3-cloro-N-((1-(2-(isopropilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil) benzamida		352,17
443	3-cloro-5-fluoro-N-((1-(2-(isopropilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil) benzamida		370,16
444	N-((1-(2-(isopropilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3-(trifluorometóxi) benzamida		402,19
445	3,5-dimetil-N-((1-(2-oxo-2-(propilamino) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		346,24
446	3-fluoro-5-metil-N-((1-(2-oxo-2-(propilamino) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		350,22
447	3-fluoro-5-metóxi-N-((1-(2-oxo-2-(propilamino) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		366,21
448	3,5-dimetóxi-N-((1-(2-oxo-2-(propilamino) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		378,23

Composto N°	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
449	N-((1-(2-oxo-2- (propilamino) etil) piperidin-4-il) metil)-3-(trifluorometil) benzamida		386,20
450	3-bromo-N-((1-(2-oxo-2- (propilamino) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		396,12
451	3-cloro-N-((1-(2-oxo-2- (propilamino) etil) piperidin-4- il) metil) benzamida		352,17
452	3-cloro-5-fluoro-N-((1-(2-oxo-2- (propilamino) etil) piperidin-4- il) metil) benzamida		370,16
453	N-((1-(2-oxo-2- (propilamino) etil) piperidin-4-il) metil)-3-(trifluorometóxi) benzamida		402,19
454	3,5-dimetil-N-((1-(2-oxo-2- (1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-ilamino) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		414,23
455	3-fluoro-5-metil-N-((1-(2-oxo-2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-ilamino) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		418,20
456	3-fluoro-5-metóxi-N-((1-(2-oxo-2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-ilamino) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		434,20

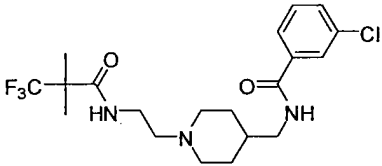
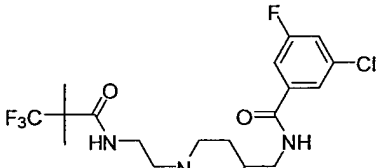
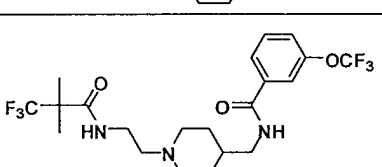
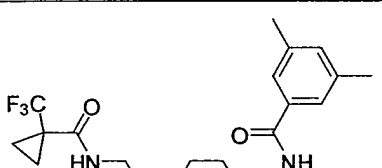
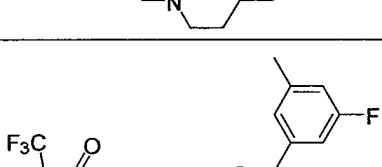
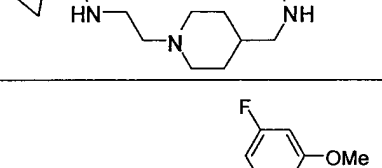
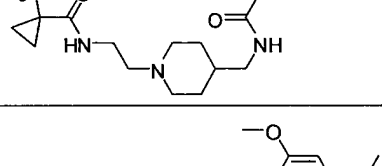
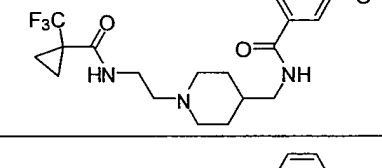
Composto Nº	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
457	3,5-dimetóxi-N-((1-(2-oxo-2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-ilamino) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		446,22
458	N-((1-(2-oxo-2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-ilamino) etil) piperidin-4-il) metil)-3-(trifluorometil) benzamida		454,19
459	3-bromo-N-((1-(2-oxo-2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-ilamino) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		464,11
460	3-cloro-N-((1-(2-oxo-2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-ilamino) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		420,16
461	3-cloro-5-fluoro-N-((1-(2-oxo-2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-ilamino) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		438,15
462	N-((1-(2-oxo-2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-ilamino) etil) piperidin-4-il) metil)-3-(trifluorometóxi) benzamida		470,18
463	(S)-3,5-dimetil-N-((1-(2-oxo-2-(2-(trifluorometil) pirrolidin-1-il) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		426,23

Composto Nº	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
464	(S)-3-fluoro-5-metil-N-((1-(2-oxo-2-(2-(trifluorometil) pirrolidin-1-il) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		430,20
465	(S)-3-fluoro-5-metóxi-N-((1-(2-oxo-2-(2-(trifluorometil) pirrolidin-1-il) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		446,20
466	(S)-3,5-dimetóxi-N-((1-(2-oxo-2-(2-(trifluorometil) pirrolidin-1-il) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		458,22
467	(S)-N-((1-(2-oxo-2-(2-(trifluorometil) pirrolidin-1-il) etil) piperidin-4-il) metil)-3-(trifluorometil) benzamida		466,19
468	(S)-3-bromo-N-((1-(2-oxo-2-(2-(trifluorometil) pirrolidin-1-il) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		476,11
469	(S)-3-cloro-N-((1-(2-oxo-2-(2-(trifluorometil) pirrolidin-1-il) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		432,16
470	(S)-3-cloro-5-fluoro-N-((1-(2-oxo-2-(2-(trifluorometil) pirrolidin-1-il) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		450,15

Com- posto Nº	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
471	(S)-N-((1-(2-oxo-2-(2-(trifluorometil) pirrolidin-1-il) etil) piperidin-4-il) metil)-3-(trifluorometóxi) benzamida		482,18
472	3 -cloro-5-fluoro-N-((1-(2-(1-(trifluorometil) ciclopropano-carboxa mido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		450,15
473	3-(trifluorometil)-N-((1-(2-(1-(trifluorometil) ciclopropano-carboxa mido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		466,19
474	3 -(trifluorometóxi)-N-((1-(2-(1-(trifluorometil) ciclopropano-carboxa mido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		482,18
475	3,5-dimetil-N-((1-(2-(1-metilciclobutilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil) benzamida		372,26
476	3-fluoro-5-metil-N-((1-(2-(1-metilciclobutilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil) benzamida		376,23
477	3-fluoro-5-metóxi-N-((1-(2-(1-metilciclobutilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil) benzamida		392,23

Com- posto Nº	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
478	3,5-dimetóxi-N-((1-(2-(1-metilciclobutilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil) benzamida		404,25
479	N-((1-(2-(1-metilciclobutilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3- (trifluorometil) benzamida		412,21
480	3-bromo-N-((1-(2-(1-metilciclobutilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil) benzamida		422,14
481	3-cloro-N-((1-(2-(1-metilciclobutilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil) benzamida		378,19
482	3-cloro-5-fluoro-N-((1-(2-(1-metilciclobutilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil) benzamida		396,18
483	N-((1-(2-(1-metilciclobutilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3-(trifluorometóxi) benzamida		428,21
484	N-((1-(2-(2,5-dioxopirrolidin-1-il) etil) piperidin-4-il) metil)-3- fluoro-5-(trifluorometil) benzamida		430,17
485	N-((1-(2-(metoxiamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3,5- bis(trifluorometil) ben- zamida		442,15

Composto N°	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
486	N-((1-(2-(etoxiamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		456,16
487	3-fluoro-N-((1-(2-(2-oxopirrolidin-1-il) etil) piperidin-4-il) metil)-5-(trifluorometil) benzamida		416,19
488	3,5-dimetil-N-((1-(2-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanamido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		428,24
489	3-fluoro-5-metil-N-((1-(2-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanamido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		432,22
490	3-fluoro-5-metóxi-N-((1-(2-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanamido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		448,21
491	3,5-dimetóxi-N-((1-(2-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanamido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		460,23
492	N-((1-(2-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanamido) etil) piperidin-4-il) metil)-3-(trifluorometil) benzamida		468,20
493	3-bromo-N-((1-(2-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanamido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		478,12

Composto N°	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
494	3-cloro-N-((1-(2-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanamido) etil) piperidin -4-il) metil) benzamida		434,17
495	3-cloro-5-fluoro-N-((1-(2-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanamido) etil) piperidin -4-il) metil) benzamida		452,16
496	N-((1-(2-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanamido) etil) piperidin -4-il) metil)-3-(trifluorometóxi) benzamida		484,20
497	3,5-dimetil-N-((1-(2-(1-(trifluorometil) ciclopropano-carboxa mido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		426,23
498	3-fluoro-5-metil-N-((1-(2-(1-(trifluorometil) ciclopropano-carboxa mido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		430,20
499	3-fluoro-5-metóxi-N-((1-(2-(1-(trifluorometil) ciclopropano-carboxa mido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		446,20
500	3,5-dimetóxi-N-((1-(2-(1-(trifluorometil) ciclopropano-carboxa mido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		458,22
501	3-bromo-N-((1-(2-(1-(trifluorometil) ciclopropano-carboxa mido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		476,11

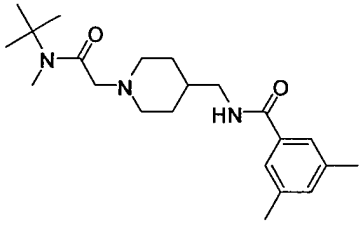
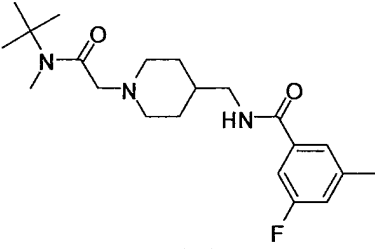
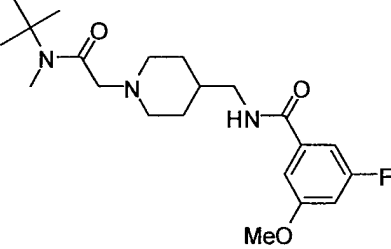
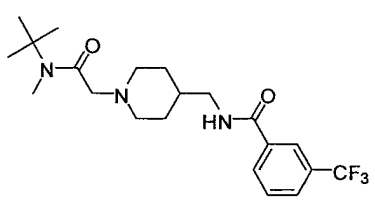
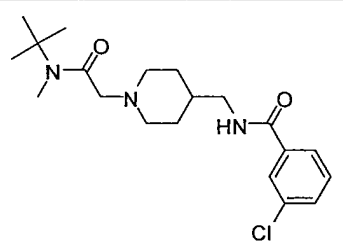
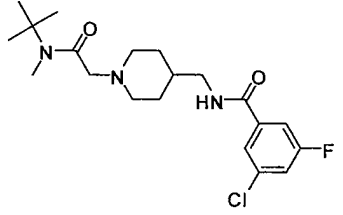
Composto N°	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
502	3-cloro-N-((1-(2-(1-(trifluorometil) ciclopropano-carboxa mido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		432,16
503	(Z)-N-((1-(2-(terc-butilamino)-2-(cianoimino) etil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		492,21
504	(R)-3-cloro-5-fluoro-N-((1-(2-oxo-2-(2-(trifluorometil) pirrolidin-1 -il) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		450,15
505	(R)-3-fluoro-5-metóxi-N-((1-(2-oxo-2-(2-(trifluorometil) pirrolidin-1 -il) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		446,20
506	(R)-3-fluoro-5-metil-N-((1-(2-oxo-2-(2-(trifluorometil) pirrolidin-1 -il) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		430,20
507	(R)-3-cloro-N-((1-(2-oxo-2-(2-(trifluorometil) pirrolidin-1-il) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		432,16
508	(R)-3-fluoro-N-((1-(2-oxo-2-(2-(trifluorometil) pirrolidin-1 -il) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		416,19

Composto N°	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
509	3-fluoro-N-((1-((1R,2R)-(2-pivalamidociclohexil) piperidin-4-il) metil) 5-(trifluorometil) benzamida		486,27
510	(Z)-N-((1-(2-(terc-butilamino)-2-(cianoimino) etil) piperidin-4-il) metil)-3-fluoro-5-(trifluorometil) benzamida		442,22
511	3-cloro-5-fluoro-N-((1-(2-(1-(trifluorometil) ciclobutano-carboxa mido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		464,16
512	3-cloro-N-((1-(2-(1-(trifluorometil) ciclobutano-carboxa mido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		446,17
513	3-fluoro-5-metóxi-N-((1-(2-(1-(trifluorometil) ciclobutano-carboxa mido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		460,21
514	N-((1-(2-(N-terc-butilsulfamoil) etil) piperidin-4-il) metil)-3-fluoro-5-(trifluorometil) benzamida		468,19
515	3-fluoro-N-((1-(2-(N-metilpivalamido) etil) piperidin-4-il) metil)-5-(trifluorometil) benzamida		446,24
516	3-fluoro-N-((1-(2-(N-metilciclopentanocarboxamido) etil) piperidin-4-il) metil)-5-(trifluorometil) benzamida		458,24

Composto N°	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
517	3-fluoro-N-((1-(2-(4,4,4-trifluoro-N-metilbutanamido) etil) piperidin-4-il) metil)-5-(trifluorometil) benzamida		486,19
518	N-((1-(2-(N,1-dimetilciclopropanocarboxamido) etil) piperidin-4-il) metil)-3-fluoro-5-(trifluorometil) benzamida		444,22
519	N-((1-(2-(N,4-dimetilciclohexanocarboxamido) etil) piperidin-4-il) metil)-3-fluoro-5-(trifluorometil) benzamida		486,27
520	3-fluoro-N-((1-(2-(N-metil-1-(trifluorometil) ciclopropanocarboxamido) etil) piperidin-4-il) metil)-5-(trifluorometil) benzamida		498,19
521	3-fluoro-N-((1-(2-(3,3,3-trifluoro-N,2,2-trimetilpropanamido) etil) piperidin-4-il) metil)-5-(trifluorometil) benzamida		500,21
522	3-fluoro-N-((1-(2-(N-metil-1-(trifluorometil) ciclopentanocarboxamido) etil) piperidin-4-il) metil)-5-(trifluorometil) benzamida		526,22
523	N-((1-(2-(3-terc-butil-1-metilureido) etil) piperidin-4-il) metil)-3-fluoro-5-(trifluorometil) benzamida		461,25

Composto Nº	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
524	N-((1-(2-(3-etil-1-metilureido) etil) piperidin-4-il) metil)-3-fluoro-5-(trifluorometil) benzamida		433,21
525	N-((1-(2-(3-ciclo-hexil-1-metilureido) etil) piperidin-4-il) metil)-3-fluoro-5-(trifluorometil) benzamida		487,26
526	3-fluoro-N-((1-(2-(1-metil-3-propilureido) etil) piperidin-4-il) metil)-5-(trifluorometil) benzamida		447,23
527	3-cloro-N-((1-(2-(1-oxo-2-(piperidin-1-ilamino) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		393,20
528	N-((1-(2-(1-metil ciclobutilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil) benzamida		344,23
529	4-fluoro-N-((1-(2-(1-metilciclobutilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil) benzamida		362,22
530	ciclo-hexilcarbamato de 2-(4-((3-fluoro-5-(trifluorometil) benzamido) metil) piperidin-1-il) etila		474,23
531	3-cloro-N-((1-(2-(ciclopentilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-5-fluorobenzamida		396,18

Composto Nº	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
532	N-((1-(2-(ciclopentilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3-fluoro-5-metoxibenzamida		392,23
533	N-((1-(2-(ciclopentilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3-fluoro-5-metilbenzamida		376,23
534	3-cloro-N-((1-(2-(ciclopentilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil) benzamida		378,19
535	N-((1-(2-(ciclopentilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3-fluorobenzamida		362,22
536	N-((1-(2-(ciclopentilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3-(trifluorometóxi) benzamida		428,21
537	N-((1-(2-(1,1-dimetileilsulfinamido) etil) piperidin-4-il) metil)-3-fluoro-5-(trifluorometil) benzamida		452,19
538	3-cloro-5-fluoro-N-((1-(2-(1-metóxi-2-metilpropan-2-ilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil) benzamida		414,19

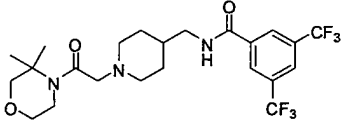
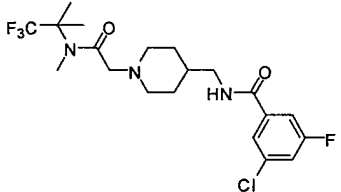
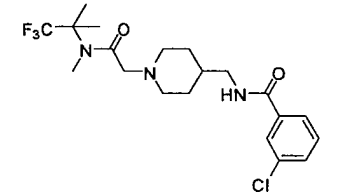
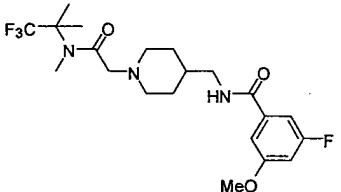
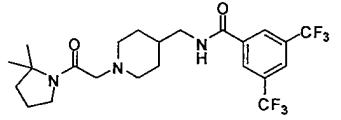
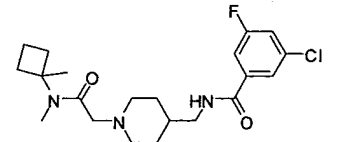
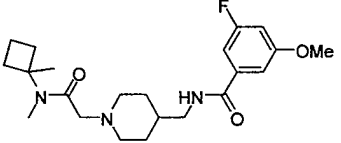
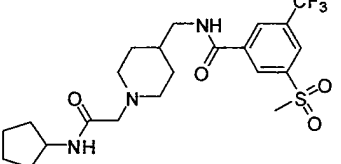
Composto N°	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
539	N-((1-(2-(terc-butil(metil) amino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3,5-dimetilbenzamida		374,27
540	N-((1-(2-(terc-butil(metil) amino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3-fluoro-5-metilbenzamida		378,25
541	N-((1-(2-(terc-butil(metil) amino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3-fluoro-5-metoxibenzamida		394,24
542	N-((1-(2-(terc-butil(metil) amino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3-(trifluorometil) benzamida		414,23
543	N-((1-(2-(terc-butil(metil) amino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3-clorobenzamida		380,20
544	N-((1-(2-(terc-butil(metil) amino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3-cloro-5-fluorobenzamida		398,19

Composto N°	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
545	N-((1-(2-(terc-butil(metil) amino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3-(trifluorometóxi) benzamida		430,22
546	N-((1-(1-(terc-butilamino)-1-oxopropan-2-il) piperidin-4-il) metil)-3-cloro-5-fluorobenzamida		398,19
547	3-cloro-5-fluoro-N-((1-(1-oxo-1-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-ilamino) propan-2-il) piperidin-4-il) metil) benzamida		452,16
548	3-cloro-5-fluoro-N-((1-(1-oxo-1-((S)-2-(trifluorometil) pirrolidin-1-il) propan-2-il) piperidin-4-il) metil) benzamida		464,16
549	3-cloro-N-((1-(1-(ciclopentilamino)-1-oxopropan-2-il) piperidin-4-il) metil)-5-fluorobenzamida		410,19
550	3-cloro-5-fluoro-N-((1-(1-(1-metilciclo-hexilamino)-1-oxopropan-2-il) piperidin-4-il) metil) benzamida		438,22
551	3-cloro-5-fluoro-N-((1-(1-(1-metóxi-2-metilpropan-2-ilamino)-1-oxopropan-2-il) piperidin-4-il) metil) benzamida		428,20
552	N-((1-(2-(terc-butil(metil) amino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3,5-diclorobenzamida		414,16

Composto N°	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
553	composto 3-cloro-5-fluoro-N-((1-(2-(2-fluoropropilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil) benzamida com etano (1:1)		388,15
554	3-cloro-N-((1-(2-(2-fluoro-2-metilpropilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil) benzamida		384,18
555	N-((1-(2-(2-fluoro-2-metilpropilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		486,19
556	3-fluoro-N-((1-(2-(2-fluoro-2-metilpropilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-5-(trifluorometil) benzamida		436,19
557	3-fluoro-N-((1-(2-(2-fluoro-2-metilpropilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-5-metoxibenzamida		398,22
558	3-cloro-5-fluoro-N-((1-(1-oxo-1-((R)-2-(trifluorometil) pirrolidin-1-il) propan-2-il) piperidin-4-il) metil) benzamida		464,16
559	3-cloro-5-fluoro-N-((1-(1-oxo-1-(tiiazolidin-3-il) propan-2-il) piperidin-4-il) metil) benzamida		414,13
560	N-((1-(2-(terc-butoxiamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		484,20
561	3-fluoro-N-((1-(2-oxo-2-(1-(tetra-hidro-2H-piran-4-il) ciclopropilamino) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		486,23

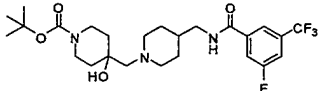
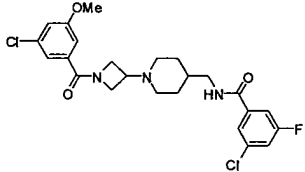
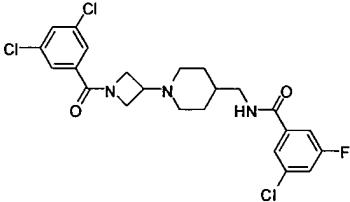
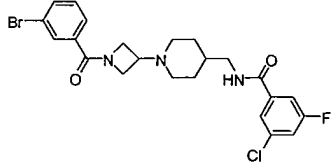
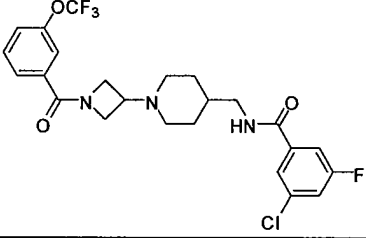
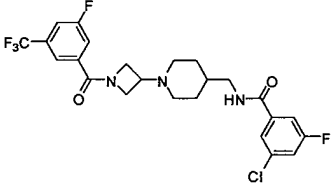
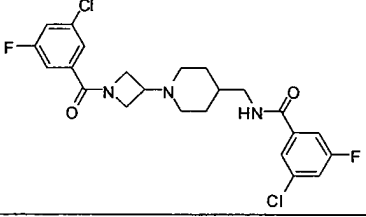
Composto N°	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
	ridin4-il) metil)-5-(trifluorometil) benzamida		
562	3-fluoro-5-metóxi-N-((1-(2-oxo-2-(1-(tetra-hidro-2H-piran-4-il) ciclopropilamino) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		448,25
563	3-cloro-5-fluoro-N-((1-(2-oxo-2-(1-(tetra-hidro-2H-piran-4-il) ciclopropilamino) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		452,20
564	3-fluoro-N-((1-(2-(1-metóxi-2-metilpropan-2-ilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-5-(trifluorometil) benzamida		448,21
565	3-cloro-N-((1-(2-(1,1-dimetiletillsulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil)-5-fluorobenzamida		434,16
566	3-cloro-N-((1-(2-(1-metóxi-2-metilpropan-2-ilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil) benzamida		396,20
567	3-fluoro-5-metóxi-N-((1-(2-(1-metóxi-2-metilpropan-2-ilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil) benzamida		410,24
568	N-((1-(2-(2,4-dioxo-1,3-diazaspiro [4.5] decan-3 -il) etil) piperidin-4-il) metil)-3-fluoro-5-(trifluorometil) benzamida		499,23
569	N-((1-(2-(6,8-dioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-il) etil) piperidin-4-il) metil)-3-fluoro-		471,19

Composto Nº	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
	5-(trifluorometil) benzamida		
570	N-((1-(2-(1-aminociclohexanocarboxamido) etil) piperidin-4-il) metil)-3-fluoro-5-(trifluorometil) benzamida		473,25
571	N-((1-(2-(1-aminociclobutanocarboxamido) etil) piperidin-4-il) metil)-3-fluoro-5-(trifluorometil) benzamida		445,21
572	1-(2-(4-((3-fluoro-5-(trifluorometil) benzamido) metil) piperidin-1-il) etilcarbamoil) ciclobutilcarbamato de terc-butila		545,27
573	3-cloro-N-((1-(2-(1,1-dimetiletillsulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		416,17
574	N-((1-(2-(1,1-dimetiletillsulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil)-3-(trifluorometóxi) benzamida		466,19
575	N-((1-(2-(1,1-dimetiletillsulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil)-3-fluoro-5-metilbenzamida		414,21
576	N-((1-(2-(1,1-dimetiletillsulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil)-3,5-dimetoxibenzamida		442,23
577	N-((1-(2-(1,1-dimetiletillsulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil)-3-fluoro-		430,21

Composto Nº	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
	5-metoxibenzamida		
578	N-((1-(2-(3,3-dimetilmorfolino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		510,21
579	3-cloro-5-fluoro-N-((1-(2-(metil(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il) amino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil) benzamida		452,16
580	3-cloro-N-((1-(2-(metil(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il) amino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil) benzamida		434,17
581	3-fluoro-5-metóxi-N-((1-(2-(metil(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il) amino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil) benzamida		448,21
582	N-((1-(2-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3,5-bis(trifluorometil) benzamida		494,22
583	3-cloro-5-fluoro-N-((1-(2-(metil(1-metilciclobutil) amino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil) benzamida		410,19
584	3-fluoro-5-metóxi-N-((1-(2-(metil(1-metil ciclobutil) amino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil) benzamida		406,24
585	N-((1-(2-(ciclopentilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil) benzamida		490,19

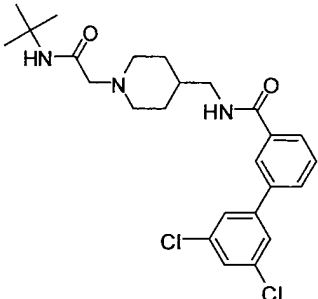
Composto Nº	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
586	3-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)-N-((1-(2-(1-(trifluorometil) ciclobutano-carboxa mido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		558,18
587	3-(metilsulfonil)-N-((1-(2-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanamido) etil) piperidin-4-il) metil)-5-(trifluorometil) benzamida		546,18
588	N-((1-(2-(ciclopropanossulfonamido) etil) piperidin-4-il) metil)-3-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil) benzamida		512,14
589	(R)-3-(metilsulfonil)-N-((1-(2-oxo-2-(2-(trifluorometil) pirrolidin-1-il) etil) piperidin-4-il) metil)-5-(trifluorometil) benzamida		544,16
590	3-cloro-5-metóxi-N-((1-(2-(1-(trifluorometil) ciclopropano-carboxa mido) etil) piperidin-4-il) metil) benzamida		462,17
591	3-cloro-5-metóxi-N-((1-(2-(metil(1-metil ciclobutil) amino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil) benz amida		422,21

Composto N°	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
592	3,5-dicloro-N-((1-(2-(metil(1-metilciclobutil) amino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil) benzamida		426,16
593	3-bromo-N-((1-(2-(metil(1-metilciclobutil) amino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil) benzamida		436,15
594	3-fluoro-N-((1-(2-(metil(1-metilciclobutil) amino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-5-(trifluorometil) benzamida		444,22
595	3-bromo-5-cloro-N-((1-(2-(metil(1-metil ciclobutil) amino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil) benzamida		470,11
596	N-((1-(2-(terc-butil(metil) amino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3-cloro-5-metoxibenzamida		410,21
597	3-(4-((3-cloro-5-fluorobenzamido) metil) piperidin-1-il) azetidina-1-carboxilato de terc-butila		426,19
598	4-((4-((3-cloro-5-fluorobenzamido) metil) piperidin-1-il) metil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butila		484,23

Composto N°	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
599	4-((4-((3-fluoro-5-(trifluorometil) benzamido) metil) pi peridin-1-il) metil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butila		518,26
600	3-cloro-N-((1-(1-(3-cloro-5-metoxibenzoil) azetidin-3 -il) piperidin-4-il) metil)-5-fluorobenzamida		494,13
601	3-cloro-N-((1-(1-(3,5-diclorobenzoil) azetidin-3 -il) piperidin-4-il) metil)-5-fluorobenzamida		498,08
602	N-((1-(1-(3 -bromobenzoil) azetidin-3 -il) piperidin-4-il) metil)-3-cloro-5-fluorobenzamida		508,07
603	3-cloro-5-fluoro-N-((1-(1-(3-(trifluorometóxi) benzoil) aze- tidin-3- il) piperidin-4-il) metil) ben- zamida		514,14
604	3-cloro-5-fluoro-N-((1-(1-(3-fluoro- 5-(trifluorometil) benzoil) aze- tidin- 3-il) piperidin-4-il) metil) ben- zamida		516,14
605	3-cloro-N-((1-(1-(3-cloro-5-fluorobenzoil) azetidin-3-il) piperidin- 4-il) metil)-5-fluorobenzamida		482,11

Composto N°	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
606	3-cloro-N-((1-(1-(3-clorobenzoil) azetidin-3-il) piperidin-4-il) metil)-5-fluorobenzamida		464,12
607	3-cloro-5-fluoro-N-((1-(1-pivaloilazetidin-3-il) piperidin-4-il) metil) benzamida		410,19
608	3-cloro-5-fluoro-N-((1-(1-(1-metilciclopropanocarbonil) azetidin -3-il) piperidin-4-il) metil) benzamida		408,18
609	3-cloro-5-fluoro-N-((1-(1-(1-(trifluorometil) ciclopropano-carbonil) azetidin-3-il) piperidin-4-il) metil) benzamida		462,15
610	3-cloro-5-fluoro-N-((1-(1-(1-(trifluorometil) ciclobutano-carbonil) azetidin-3-il) piperidin-4-il) metil) benzamida		476,16
611	3-cloro-N-((1-(1-(4,4-difluoro-1-metilciclo-hexanocarbonil) azetidin-3-il) piperidin-4-il) metil)-5-fluorobenzamida		486,21
612	N-terc-butil-3-(4-((3-cloro-5-fluorobenzamido) metil) piperidin-1 -il) azetidina-1-carboxamida		425,20
613	N-((1-(2-(terc-butilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-2'-clorobifenil-3 -carboxamida		442,22

Composto N°	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
614	N-((1-(2-(terc-butilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-2',3'-diclorobifenil-3-carboxamida		476,18
615	N-((1-(2-(terc-butilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3'-clorobifenil-3-carboxamida		442,22
616	N-((1-(2-(terc-butilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-2',4'-diclorobifenil-3-carboxamida		476,18
617	N-((1-(2-(terc-butilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-4'-clorobifenil-3-carboxamida		442,22
618	N-((1-(2-(terc-butilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3',4'-diclorobifenil-3-carboxamida		476,18
619	N-((1-(2-(terc-butilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3'-(trifluorometil) bifenil-3-carboxamida		476,24

Composto Nº	Nome	Estrutura	Espec. Massa (m/z)
620	N-((1-(2-(terc-butilamino)-2-oxoetil) piperidin-4-il) metil)-3',5'-diclorobifenil-3-carboxamida		476,18

Exemplo 17

Atividades de bloqueio de canal tipo T de vários Compostos da Invenção

5 A. Transformação de células HEK:

A atividade de bloqueio de canal de cálcio tipo T foi testada em células de rim embrionário humano, HEK 293, estavelmente transfectadas com as subunidades de canal de cálcio tipo T. Resumidamente, as células foram cultivadas em meio eagle modificado por Dulbecco (DMEM) suplementado com 10% de soro bovino fetal, 200 U/ml de penicilina e 0,2 mg/ml de estreptomicina a 37°C com 5% de CO₂. Em 85% células de confluência foram divididas com 0,25% de tripsina/ EDTA a 1 mM e semeadas a 10% de confluência em lamínulas de vidro. Em 12 horas o meio foi colocado e as células estavelmente transfectadas empregando-se um protocolo de fosfato de cálcio padrão e os cDNA's de canal de cálcio apropriados. DMEM fresco foi fornecido e as células transferidas a 28°C/5% de CO₂. As células foram incubadas durante 1 a 2 dias antes do registro de célula total.

As técnicas de patch-clamp padrão foram empregadas para identificar os bloqueadores de correntes tipo T. Resumidamente, as linhagens celulares de HEK previamente descritas estavelmente expressando os canais tipo T α_{1G} , α_{1H} e α_{1I} foram empregadas para todos os registros (passagem #: 4-20, 37°C, 5% de CO₂). Todos os experimentos de grampo de remendo de célula foram realizados empregando-se um amplificador Axopatch 200B (Axon Instruments, Burlingame, Calif.) ligado a um computador pessoal equipado com o software pCLAMP. Os dados foram analisados empregando-se Clampfit (Axon Instruments) e SigmaPlot 4.0 (Jandel Scienti-

fic). Para obter correntes tipo T, os pratos plásticos contendo células semi-confluentes foram posicionados em um estágio de um microscópio ZEISS AXIOVERT S100 após substituir o meio de cultura com solução externa (vide abaixo). Todos os remendos celulares foram obtidos empregando-se

5 pipetas (vidro de borossilicato com filamento, O.D.: 1,5 mm, I.D.: 0,86 mm, 10 cm de comprimento), fabricadas em um puchador SUTTER P-97 com valores de resistência de ~5 MΩ (vide abaixo para solução interna).

Tabela 2

Solução Externa 500 ml – pH 7,4, 265,5 mOsm

Sal	Final mM	Estoque M	Final ml
CsCl	142	1	71
CaCl ₂	2	1	1
MgCl ₂	1	1	0,5
HEPES	10	0,5	10
Glicose	10	-----	0,9 gramas

Tabela 3

Sal	Final mM	Estoque M	Final ml
Cs- Metanossufonato	126,6	-----	1,442 gr/50 ml
MgCl ₂	2	1	0,1
HEPES	10	0,5	1
EGTA-Cs	11	0,25	2,2
ATP	2	0,2	0,025 (1 aliquota / 2,5 ml)

as correntes tipo T foram seguramente obtidas empregando-se dois protocolos de voltagem:

- (1) não inativação; e
- (2) inativação.

15 No protocolo de não inativação, o potencial de manutenção é estabelecido em -110 mV e com um pré-pulso a -100 mV durante 1 segundo antes do pulso teste a -40 mV durante 50 ms. No protocolo de inativação, o pré-pulso está em aproximadamente -85 mV durante 1 segundo, que inativa cerca de 15% do canais tipo T (vide figura 1).

Os compostos de teste foram dissolvidos em solução externa, 0,1-0,01% de DMSO. Após ~10 minutos de repouso, eles foram aplicados por gravidade junto à célula empregando-se um tubo de WPI microfil. O pré-pulso "não inativado" foi empregado para examinar o bloco em repouso de um composto. O protocolo "inativado" foi empregado para estudar o bloco dependente de voltagem. Entretanto, os dados iniciais mostrados abaixo foram principalmente obtidos empregando-se apenas o protocolo não inativado. Os valores de IC₅₀ são mostrados para vários compostos da invenção na tabela 4 para o fármaco de interesse. Os valores são mostrados em μM e os valores acima 10 μM são simplesmente representados como 10 μM . Similarmente, os valores de IC₅₀ para α_{1G} abaixo de 0,30 μM são simplesmente representados como 0,30 μM .

Tabela 4

Bloqueio de canal de cálcio tipo T

Composto	α_{1G} (μM)	α_{1H} (μM)
1	1,01	0,37
2	0,30	0,54
3	0,30	0,55
6		1,32
7		4,33
8		2,42
11	1,89	3,80
12	0,48	1,66
13	0,63	1,87
14	0,30	1,17
15	1,03	3,04
16	0,30	0,19
17	0,30	0,12
18	0,30	0,08
19	1,74	0,74
20	0,30	0,40
21	3,66	0,59
26		0,20

Composto	α_{1G} (μM)	α_{1H} (μM)
27		0,19
35	0,41	0,16
36	4,30	1,70
37	0,30	0,17
39	1,31	1,17
40	0,30	0,16
41	0,30	0,15
42	1,64	0,76
43	0,30	0,15
44	0,62	0,32
45	10,00	
47	3,11	0,88
48	1,57	0,79
49	0,34	7,30
50	8,97	
51	10,00	
53	10,00	
55	10,00	
57	1,05	10,00
58		4,01
59		1,66
60		0,22
61		10,00
62		0,23
63		0,43
64		0,20
65		6,37
66		0,37
68		7,56
76	7,62	
85	10,00	
86	10,00	

Composto	α_{1G} (μM)	α_{1H} (μM)
88	10,00	10,00
89	4,10	10,00
90	4,27	
91	10,00	
92		0,06
93		0,09
94		0,06
95		10,00
96		10,00
97		0,10
98		3,60
99		0,21
100		0,10
101		0,14
102		10,00
103		1,21
104		0,14
105		0,28
106		5,56
107		0,16
108		0,25
115		0,23
116		10,00
153	0,30	0,07
154	6,71	
157		10,00
159	0,31	3,36
160	0,02	0,50
166	10,00	
169	0,30	0,23
172	1,62	10,00
174	2,48	10,00

Composto	α_{1G} (μM)	α_{1H} (μM)
175	10,00	
176	10,00	
177	10,00	
178	0,72	5,10
179	0,002	0,08
190	10,00	
191	10,00	
194	10,00	
195	4,78	1,97
196	10,00	10,00
197	10,00	
198	0,40	1,30
201	10,00	
206	10,00	
207	10,00	
208	10,00	
209	8,60	
217	5,82	
219	10,00	
220	6,91	
221	4,08	10,00
222	2,03	10,00
223	8,15	
224	3,76	6,19
225	0,52	0,77
226	10,00	10,00
228	1,67	2,35
229	10,00	10,00
230	4,76	0,85
231	10,00	10,00
232	5,01	2,87
233	2,04	1,38

Composto	α_{1G} (μM)	α_{1H} (μM)
234	1,45	0,97
235	0,30	0,44
236	0,86	1,72
238	10,00	10,00
239	0,30	1,73
240	10,00	10,00
241	0,30	0,52
242	2,48	1,19
243	0,53	0,81
244	7,19	10,00
246	1,31	1,13
247	0,30	0,50
248	0,30	0,48
249	0,30	0,58
251	10,00	10,00
252	2,43	2,34
253	0,48	1,31
255	0,57	2,34
256	5,57	10,00
257	3,21	2,42
258	1,18	3,24
259	10,00	
263		10,00
264	0,30	0,53
265	2,06	3,76
267	0,39	0,87
268	10,00	10,00
269	1,40	3,14
270	10,00	
272	2,84	10,00
273	0,36	1,42
274	0,30	0,66

Composto	α_{1G} (μM)	α_{1H} (μM)
275	1,99	10,00
276	0,31	1,09
279	10,00	10,00
280	9,70	5,59
282	2,50	7,16
284		10,00
285	4,94	10,00
291	0,30	0,51
292	0,36	0,74
293	5,18	4,07
294	0,57	0,81
295	1,34	1,26
296	0,61	1,10
297	10,00	10,00
298	0,30	0,28
299	1,21	1,98
300	2,81	3,25
301	0,30	0,45
302	0,30	0,30
303	0,30	0,60
304	0,30	0,37
305	7,42	4,45
306	0,34	0,39
307	0,30	0,34
308	1,23	0,88
309	0,85	0,35
310	10,00	10,00
311	2,65	0,33
312	4,26	0,75
313	6,31	0,62
314	10,00	9,24
315	9,90	1,47

Composto	α_{1G} (μM)	α_{1H} (μM)
316	10,00	5,83
317	0,66	0,56
318	0,50	0,87
319	0,30	0,15
320	0,76	1,62
321	1,33	1,92
322	4,05	2,14
323	1,87	2,66
324	10,00	10,00
325	6,58	3,39
326	10,00	6,99
327	0,30	0,74
328	1,03	1,55
329	3,24	4,05
330	10,00	10,00
331	10,00	10,00
332	10,00	
333	0,80	2,42
334	0,30	0,22
335	0,33	0,31
336	1,75	1,16
337	0,27	0,37
338	0,30	0,16
339	0,30	0,13
340	0,30	0,12
341	0,30	0,12
342	0,30	0,07
343	0,33	0,13
344	0,30	0,12
345	0,30	0,11
346	0,30	0,05
347	0,30	0,24

Composto	α_{1G} (μM)	α_{1H} (μM)
348	0,30	0,11
349	0,30	0,30
350	0,91	0,75
351	1,72	1,30
352	0,30	0,08
353	0,30	0,06
354	1,84	2,14
355	0,30	0,16
356	0,55	0,83
357	2,15	1,27
358	0,52	0,53
359	0,38	0,49
360	0,30	0,25
361	0,70	0,60
362	0,30	0,17
363	0,30	0,20
364	0,30	0,23
365	0,80	0,56
366	0,30	0,12
367	0,30	0,05
368	0,30	0,17
369	6,91	7,01
370	0,30	0,04
371	0,30	0,14
372	10,00	10,00
373	10,00	10,00
374	0,30	0,09
375	0,30	0,07
376	0,30	0,16
377	0,30	0,45
378	1,60	1,44
379	0,30	0,13

Composto	α_{1G} (μM)	α_{1H} (μM)
380	0,30	0,11
381	0,30	0,08
382	0,30	0,09
383	1,22	1,35
384	0,30	0,09
385	0,58	0,80
386	0,87	0,49
387	0,99	0,72
388	0,30	0,16
389	10,00	10,00
390	0,30	
391	0,30	
392	2,01	
393	6,04	
394	4,61	
395	10,00	
396	2,91	
397	1,78	
398	3,53	
400	1,50	
401	0,91	
402	0,54	
403	1,11	
404	0,38	
405	0,30	
406	0,30	
407	0,30	
408	3,36	
409	0,30	
410	1,15	
411	10,00	
412	10,00	

Composto	α_{1G} (μM)	α_{1H} (μM)
413	10,00	
416	10,00	
417	9,49	
418	2,17	
419	1,63	
420	0,70	
421	4,04	
422	1,93	
423	2,08	
424	0,44	
425	0,30	
426	0,30	
427	0,30	
428	0,30	
429	0,30	
430	0,30	
431	0,30	
432	0,30	
433	10,00	
434	0,300	0,06
435	0,300	0,09
436	10,00	10,00
437	10,00	10,00
438	3,91	1,71
439	3,28	2,17
440	10,00	10,00
441	9,48	10,00
442	10,00	10,00
443	3,31	2,81
444	7,40	10,00
445	10,00	10,00
446	10,00	10,00

Composto	α_{1G} (μM)	α_{1H} (μM)
447	9,15	3,08
448	9,73	4,64
449	10,00	10,00
450	8,88	10,00
451	10,00	10,00
452	4,24	7,92
453	8,24	10,00
454	0,30	0,04
455	0,30	0,03
456	0,30	0,02
457	0,30	0,05
458	0,30	0,04
459	0,30	0,02
460	0,30	0,03
461	0,30	0,02
462	0,30	0,03
463	0,30	0,21
464	0,30	0,14
465	0,30	0,17
466	0,30	0,27
467	0,30	0,17
468	0,30	0,09
469	0,30	0,12
470	0,30	0,07
471	0,30	0,06
472	0,30	0,04
473	0,68	0,13
474	0,30	0,04
475	0,30	0,17
476	0,30	0,14
477	0,30	0,06
478	0,30	0,11

Composto	α_{1G} (μM)	α_{1H} (μM)
479	0,30	0,15
480	0,30	0,18
481	0,30	0,25
482	0,30	0,08
483	0,30	0,11
486	10,00	10,00
487		10,00
488	0,42	0,13
489	0,37	0,12
490	0,30	0,15
491	0,30	0,19
492	0,30	0,09
493	0,30	0,06
494	0,30	0,16
495	0,30	0,09
496	0,30	0,09
497	0,77	0,16
498	0,77	0,22
499	0,30	0,14
500	0,30	0,18
501	0,30	0,12
502	0,59	0,23
503	1,55	7,20
504	0,42	0,42
505	0,77	0,58
506	5,36	1,48
507	2,98	1,48
508	10,00	9,22
510	3,97	10,00
511	0,30	0,09
512	0,30	0,19
513	0,30	0,09

Composto	α_{1G} (μM)	α_{1H} (μM)
514	0,30	0,31
515	0,31	0,31
516	0,46	0,22
517	1,10	0,42
518	1,31	0,81
519	0,30	0,24
520	0,30	0,19
522	0,30	0,14
523	5,74	0,91
524	10,00	10,00
525	2,36	0,77
526	10,00	3,24
527	2,65	2,84
528	10,00	8,54
529	5,44	2,51
530	0,59	0,86
531	0,30	0,08
532	0,30	0,13
533	0,43	0,40
534	0,38	0,42
535	3,62	2,14
536	0,30	0,12
537	2,47	0,36
538	0,30	0,06
539	1,68	0,51
540	1,40	0,55
541	0,31	0,41
542	0,98	0,45
543	0,58	0,41
544	0,30	0,17
545	0,47	0,21
546	0,30	0,13

Composto	α_{1G} (μM)	α_{1H} (μM)
547	0,30	0,03
548	0,30	0,16
549	0,30	0,11
550	0,30	0,02
551	0,37	0,14
552	0,30	0,06
553	2,52	1,73
554	10,00	10,00
555	0,53	0,89
556	1,37	1,77
557	3,58	1,31
558	0,30	0,46
559	9,06	10,00
560	0,47	0,59
561	0,30	0,27
562	0,40	0,66
563	0,30	0,31
564	0,30	0,10
565	0,31	0,22
566	0,76	0,82
567	0,30	0,35
568	1,36	0,89
579	3,79	4,35
570	2,06	2,36
571	10,00	10,00
572	0,49	1,56
573	1,27	1,01
574	0,30	0,20
575	1,25	1,04
576	0,43	0,93
577	0,30	0,45
578	0,30	0,16

Composto	α_{1G} (μM)	α_{1H} (μM)
579	0,30	0,05
580	0,30	0,22
581	0,30	0,21
583	0,30	0,15
584	0,30	0,28
585	10,00	10,00
586	10,00	4,80
587	10,00	3,59
589		10,00
590	0,30	0,07
591		0,17
592		0,08
593		0,26
594		0,16
595		0,08
596		0,16
597		6,52
598		1,65
599		1,47
600		2,05
601		1,87
602		2,41
603		0,81
604		1,90
605		3,58
606		3,30
607		3,17
608		10,00
609		3,05
610		0,77
611		0,29
612		10,00

Tabela 5Bloqueio de canal de hERG K⁺

Composto	hERG (μM)
26	2,60
59	2,80
115	8,30
153	2,80
159	1,30
160	0,19
178	1,60
179	0,33
334	0,92
343	6,20
344	9,10
362	8,30
363	8,30
364	8,30
366	8,30
367	8,30
368	8,30
371	14,70
374	7,80
375	8,80
376	11,00
391	0,63
427	0,45
457	16,60
460	6,90
461	7,40
462	4,10

Composto	hERG (μM)
468	4,20
469	9,50
470	2,60
471	2,30
472	2,80
473	2,20
476	16,60
477	16,60
478	16,60
482	7,90
489	8,80
490	10,90
492	4,70
493	2,50
495	4,10
499	11,10
500	5,50
501	5,60
511	2,90
513	16,60
531	2,40
537	17,00
538	13,00
541	17,00
542	6,40
543	5,20
544	6,00
545	6,60
552	1,80
567	17,00

Composto	hERG (μM)
574	4,10
577	17,00
578	5,40
580	8,30
581	11,00
583	1,70
594	17,00
590	2,20

Exemplo 18

Ligação do Nervo Espinhal L5/L6 (SNL) – Modelo de Dor Chung

A ligação do nervo espinhal é um modelo animal representando lesão de nervo periférico gerando uma síndrome de dor neuropática. Neste modelo, animais experimentais desenvolvem os sintomas clínicos de alodinia tátil e hiperalgesia. A lesão de ligação do nervo espinhal L5/L6 (SNL) pode ser induzida empregando-se o procedimento de Kim e Chung (Kim, S.H., *et al.*, *Pain* (1992) 50:355-363) em ratos Sprague-Dawley machos (Harlan; Indianapolis, IN) pesando de 200 a 250 gramas.

A anestesia pode ser induzida com 2% de isoflurano em O₂ em 2 L/minuto e mantida com 0,5% de isoflurano em O₂. Os ratos podem em seguida ser raspados e assepticamente preparados para cirurgias. Uma incisão para-espinhal de 2 cm pode ser feita no nível de L4-S2. L4/L5 pode ser exposta removendo-se o processo transversal acima dos nervos com um pequeno rongeur. O nervo espinhal L5 é o maior dos dois nervos visíveis abaixo do processo transversal e encontra-se mais próximo da espinha. O nervo espinhal L6 está localizado abaixo do canto do declive do osso. Uma vareta Chung de vidro feita em casa pode ser empregada para fisgar L5 ou L6 e um nó deslizante pré-feito de fio de sutura de seda 4,0 pode ser colocado na extremidade da vareta logo acima do nervo e puxada a parte inferior para permitir que a ligação esteja firme. Os nervos espinais L5 e L6 podem ser firmemente ligados distal ao gânglio da raiz dorsal. A incisão pode ser fechada, e os animais deixados recuperar durante 5 dias. Os ratos que exi-

biram deficiência motora (tal como arrastando a pata) ou insuficiência para exibir subsequente alodinia tátil devem ser excluídos do outro teste.

Os ratos de controle de simulação podem passar pela mesma operação e o manuseio como os animais experimentais, porém sem SNL.

- 5 Antes de iniciar a liberação de fármaco, os dados do teste comportamental de referência devem ser obtidos. Em momentos selecionados após a infusão dos dados comportamentais de artigo de controle ou de teste podem em seguida ser coletados novamente.

A. Avaliação de alodinia tátil- Von Frey

- 10 A avaliação da alodinia tátil consiste em medir o limiar de retirada da pata ipsilateral ao sítio da lesão do nervo em resposta à sondagem com uma série de filamentos von Frey calibrados (estímulos inócuos). Os animais devem ser aclimatados nas gaiolas de malha de arame suspensas durante 30 minutos antes do teste. Cada filamento von Frey pode ser apli-
- 15 cado perpendicularmente à superfície plantar da pata ligada dos ratos durante 5 segundos. Uma resposta positiva é indicada por uma retirada brusca da pata. Para ratos, o primeiro filamento de teste é 4,31. As medições podem ser tiradas antes e após a administração de artigos de teste. O limiar de retirada de pata é determinado pelo método não paramétrico de Dixon (Dixon,
- 20 W., Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. (1980) 20:441-462.), no qual os estímulos são incrementalmente aumentados até uma resposta positiva ser obtida, e em seguida diminuídos até um resultado negativo ser observado. O protocolo pode ser repetido até três mudanças no comportamento serem determinadas (método "up and down" (Chaplan, S.R., *et al.*, J. Neuroscience Me-
- 25 thods (1994) 53:55-63.). O limiar de retirada de pata de 50% pode ser determinado como $(10^{X_f+k\delta})/10.000$, em que X_f = o valor do último filamento von Frey empregado, k = valor Dixon para o padrão positivo/negativo, e δ = a diferença logarítmica entre os estímulos. Os valores de corte para os ratos não podem ser menores do que 0,2 g e nem maiores do que 15 g (filamento
- 30 de 5,18); para camundongos não menos do que 0,03 g e não mais do que 2,34 g (filamento de 4,56). Uma queda significativa do limiar de retirada de pata comparada com o parâmetro de pré-tratamento é considerada alodinia

tátil.

B. Avaliação de Hipersensibilidade térmica - Hargreaves

O método de Hargreaves e colegas (Hargreaves, K., *et al.*, Pain (1988) 32:77-8) pode ser empregado para avaliar a latência de retirada de pata para estímulos térmicos nocivos.

Os ratos podem ser deixados aclimar dentro de um cercado Plexiglas em uma placa de vidro claro durante 30 minutos. Uma fonte de calor radiante (isto é, bulbo halógeno acoplado a um filtro infravermelho) pode em seguida ser ativada com um temporizador e focada na superfície plantar da pata afetada dos ratos tratados. A latência de retirada de pata pode ser determinada por uma fotocélula que para ambos lâmpada e temporizador quando a pata é retirada. A latência para a retirada da pata da fonte de calor radiante pode ser determinada antes de L5/L6 SNL, 7-14 dias após L5/L6 SNL, porém antes do fármaco, bem como após a administração do fármaco. Um corte máximo de 33 segundos é empregado para prevenir dano ao tecido. A latência de retirada de pata pode assim ser determinada próxima a 0,1 segundo. Uma queda significativa da latência de retirada de pata da referência indica o estado da hiperalgesia térmica. Antinocicepção é indicada por uma reversão de hiperalgesia térmica à referência de pré-tratamento ou um significativo ($p < 0,05$) aumento na latência de retirada de pata acima desta referência. Os dados são convertidos a % anti-hiperalgesia ou % antinocicepção pela fórmula: $(100 \times (\text{latência de teste} - \text{latência de referência}) / (\text{corte} - \text{latência de referência}))$ onde o corte é 21 segundos para determinar a anti-hiperalgesia e 40 segundos para determinar antinocicepção.

Exemplo 19

Modelo de epilepsia de teste de limiar de choque eletroconvulsivo (ECS)

A atividade proconvulsivante ou anticonvulsivante dos compostos pode ser avaliada empregando-se o teste de limiar de choque eletroconvulsivo seguindo-se o método descrito por Swinyard *et al.*, (J. Pharmacol. Exp. Ther, 106, 319-330, 1952).

Para eliciar convulsões tônicas, um choque eletroconvulsivo re-

tangular é administrado aos camundongos OF1 durante 0,4 segundo a 50 Hz, por meio de eletrodos corneais conectados a um gerador de choque de corrente constante (Ugo Basile: Tipo 7801). O limiar para convulsões tônicas é determinado como segue: o primeiro animal é exposto a 30 mA. Se o primeiro animal não exibe convulsões tônicas dentro de 5 segundos, o segundo animal é exposto a 40 mA, e assim por diante (incrementos de 10 mA) até a primeira convulsão ser observada. Uma vez que a primeira convulsão tônica for observada, a intensidade de ECS é diminuída por 5 mA para o próximo animal e em seguida a intensidade é diminuída ou aumentada por 5 mA de animal para animal dependendo se o animal anterior teve convulsão ou não. A intensidade mínima fornecida é 5 mA e a intensidade máxima fornecida é 95 mA.

Cada grupo de tratamento consiste em um número de camundongos que são todos expostos a ECS, porém apenas os 3 primeiros animais são empregados para estimar a corrente inicial e não são incluídos na análise.

Para resultados ideais, cada substância de teste é avaliada em doses múltiplas, administrada i.p. ou p.o., antes de ECS para coincidir com os tempos de efeito ideal de pico (Tmax), e comparado com um grupo de controle de veículo. Diazepam administrado sob as mesmas condições experimentais pode ser empregado como substância de referência e o veículo sozinho pode ser administrado como um controle de veículo.

Os resultados são reportados como a intensidade média administrada, número de mortes e porcentagem de mudança do controle para cada grupo de tratamento durante aproximadamente 30 minutos após o animal receber o ECS. Uma porcentagem de mudança positiva indica um efeito anticonvulsivante à medida que uma porcentagem de mudança negativa indica um efeito pró-convulsivante. Para as substâncias de teste, os dados (intensidade) podem ser analisados empregando-se ANOVA unidirecional seguido pelo teste de Dunnett no caso de um efeito de grupo significativo. Os efeitos da substância de referência (diazepam) podem ser analisados empregando-se um teste de Student.

Exemplo 20**Modelo de epilepsia GAERS (Ratos de epilepsia de ausência genética de Strasbourg)**

Os GAERS (Ratos de epilepsia de ausência genética de Strasbourg) são notados por sua longa e frequentemente recorrente ausência de episódios de convulsão. Os investigadores determinaram, empregando-se registros eletrofisiológicos de neurônios dentro do tálamo, que a atividade e a expressão dos canais de cálcio de baixa voltagem seja significativamente aumentada em GAERS. Os oito ratos GAERS fêmea, criados no Instituto Ludwig para pesquisa de câncer, foram empregados para este estudo. Os ratos pesando entre 180 e 250 g e com idade entre 18 e 26 semanas no início do experimento.

Os eletrodos foram feitos em laboratório soldando-se junto com encaixes chapeados de ouro (220-S02 Ginder Scientific, VA, Canadá), arame revestido com teflon de aço inoxidável (tecnologia clínica SDR, NSW, Austrália) e um pequeno parafuso de aço inoxidável (1,4 x 3 mm, Mr. Specks, Austrália). Os animais foram anestesiados com inalação de Isoflurano em partes iguais de oxigênio e ar medicinais (5% de indução, 2,5 – 1,5% de manutenção) ou alternativamente por injeção intraperitoneal com xilazina (10 mg/kg) e cetamina (75 mg/kg). Os animais foram fixados em uma estrutura estereotáxica por meio de barras de ouvido. Uma incisão mediana no couro cabeludo foi feita, a pele e o tecido conectivo foram ranhurados e estendidos lateralmente para expor o crânio subjacente. 6 buracos foram furados bilateralmente, 2 no osso frontal e 4 no osso parietal, aproximadamente 2 mm anterior ao bregma, e 4 e 10 mm posterior ao bregma. 6 eletrodos foram implantados nos buracos, e encaixes chapeados de ouro foram recortados em tampão ABS com 9 alfinetes (GS09PLG-220, Ginder Scientific, Canadá). 2 parafusos ancorando as duas laterais foram colocados lateralmente no crânio para melhorar o poder de fixação da tampa, em seguida as tampas foram mantidas no lugar com cimento dental.

Aos animais pós-operativamente foi fornecido o analgésico Rimadil (4 mg/kg), colocado em suas gaiolas em uma esteira térmica, e obser-

vados até a recuperação. Os ratos foram engaiolados separadamente durante todo o estudo, pesados e diariamente checada sua saúde, e foram deixados 7 dias para recuperar antes do começo dos procedimentos experimentais. Os ratos foram deixados com acesso livre à comida de roedor (marca, alimentador de estoque WA) e água sob condições de luz-escuro 12:12 no Biological Research Facility do Departamento de Medicina (RMH).

Antes do primeiro tratamento com fármaco, os ratos foram testados para convulsões tipo ausência, que são acompanhados por pico generalizado e descargas de onda (SWD) em um registrador de EEG. O teste e todos os outros experimentos foram realizados em uma sala silenciosa e bem iluminada com ratos em suas gaiolas domésticas. Os ratos foram conectados por meio de cabos de arame de 6 canais, os quais foram cortados e soldados a 6 alfinetes chapeados de ouro inseridos em um encaixe de 9 alfinetes. Os cabos foram conectados a um computador funcionando com software de aquisição Compumedics™ EEG (Melbourne, Austrália). 3 ratos que não tinham convulsões de parâmetro adequado no início do estudo começaram na semana 2 e seus tratamentos foram compensados no fim de acordo com o quadro (vide tabela 2). Na semana 1, 1 dia após o período de aclimação seguindo a implantação cirúrgica de eletrodos subdurais, 4 animais (#1-4) foram habituados com o cabo conectado durante 15 minutos, em seguida tiveram seus SWDs registrados durante 60 minutos como parâmetro. Imediatamente após o parâmetro, os ratos forneceram um do teste, artigos de controle ou referência de acordo com o plano de tratamento, e o período-alvo foi registrado de 15 após a injeção durante 120 minutos. Os animais foram monitorados durante todo o procedimento, e foram mantidos calmamente acordados durante os períodos-alvo e de referência.

A expressão de convulsão durante o registro de EEG 60 minutos pré-injeção e 120 minutos pós-injeção (iniciando 15 minutos após a administração do fármaco) foi quantificada marcando-se o início e o fim da ruptura dos SWDs. Isto foi feito com a assistência do software SWCFinder®, o qual foi de costume designado para quantificar as convulsões dos GAERS, e os pesquisadores estavam cegos para a natureza do fármaco administrado,

pelo qual a análise foi realizada às cegas. Os critérios-padrão para as convulsões dos GAERS são a ruptura de SWD de amplitude de mais do que três vezes a referência, uma frequência de 7 a 12 Hz, e uma duração de maior do que 0,5 segundo. A partir disto, a porcentagem de tempo total gasto na convulsão durante os 120 minutos de registro de EEG pós-injeção foi determinada (porcentagem de tempo em convulsão) como a primeira variável de resultado.

A tabela 6 mostra a porcentagem de tempo média em convulsão de veículo, compostos 365 e 368 administrados IP com uma dose de 30 mg/kg comparada com a referência. Ambos compostos 365 e 368 demonstraram uma significativa diminuição na porcentagem de tempo na atividade de convulsão comparada igualmente com a referência e o veículo.

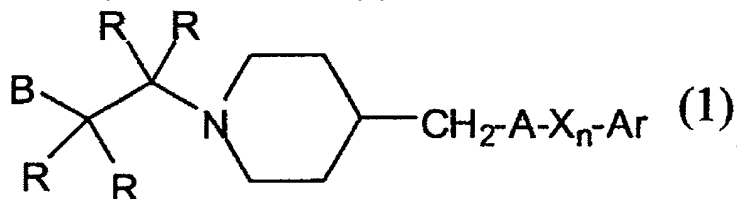
Tabela 6

Registro de porcentagem de tempo na atividade de convulsão

Composto Nº	Referência	Pós-injeção
Veículo	13,85 ± 2,89	9,67 ± 1,92
364	12,12 ± 1,82	0,45 ± 0,20
367	9,99 ± 2,07	0,87 ± 0,44

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto de fórmula (1):



ou um conjugado ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em mistura

5 com um excipiente farmaceuticamente aceitável, em que

A é C(O)NR' ou NR'C(O) em que R' é H ou metila;

X é um alquilenos opcionalmente substituído (1-4C), heteroalquilenos (2-4C), alquenilenos (2-4C), ou heteroalquenilenos (2-4C);

n é 0 ou 1;

10 Ar é uma fenila substituída ou pirazolila, imidazolila, piridinila, isoxazolila, tiazolila, tiofenila, benzotiazolila, ou indolila opcionalmente substituídas;

B é OH ou NY₂, em que cada Y é independentemente H, SR", SOR", SO₂R", ou cada Y é um grupo opcionalmente substituído selecionado
15 de alquila (1-10C), alquenila (2-10C), alquinila (2-10C), heteroalquila (2-10C), heteroalquenila (2-10C), heteroalquinila (2-10C); ou dois Y podem juntos formar um anel heterocíclico opcionalmente substituído (4-6 membros de anel);

cada R é independentemente H, halo, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, COOR", CONR"₂, OR", SR", SOR", SO₂R", NR"₂, NR"(CO)R", e NR"SO₂R";
20 ou cada R é independentemente grupos opcionalmente substituídos selecionados de alquila (1-6C), alquenila (2-6C), alquinila (2-6C), heteroalquila (2-6C), heteroalquenila (2-6C), heteroalquinila (2-6C); ou dois R no mesmo átomo de carbono considerados juntos =O, =NOR" ou =NCN; ou dois R juntos
25 formam um anel heterocíclico ou cíclico opcionalmente substituído (3-6 membros de anel); ou se B for NY₂, um R e um Y juntos formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído (4-6 membros de anel), ou dois Y juntos formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído (4-6 mem-

bros de anel);

cada R" é independentemente H ou um grupo opcionalmente substituído selecionado de alquila (1-6C), alquenila (2-6C), alquinila (2-6C), heteroalquila (2-6C) heteroalquenila (2-6C), heteroalquinila (2-6C);

5 em que os substituintes opcionais em Y, R e R" podem ser um ou mais halo, =O, =NOR", CN, NO₂, CF₃, OCF₃, COOR", CONR"₂, OR", SR", SOR", SO₂R", NR"₂, NR"(CO)R", e NR"SO₂R", alquila (1-6C), alquenila (2-6C), alquinila (2-6C), heteroalquila (2-6C), heteroalquenila (2-6C), heteroalquinila (2-6C);

10 em que os substituintes opcionais em X e Ar podem ser um ou mais halo, CN, CF₃, OCF₃, COOR", CONR"₂, OR", SR", SOR", SO₂R", alquila (1-6C), alquenila (2-6C), alquinila (2-6C), heteroalquila (2-6C), heteroalquenila (2-6C), heteroalquinila (2-6C); arila (6-10C), heteroarila (5-12 membros de anel), O-arila (6-10C), O-
15 heteroarila (5-12 membros de anel), arila (6-12C)-alquila (1-6C) ou heteroarila (5-12 membros de anel)-alquila (1-6C); e em que os substituintes opcionais em X podem ser adicionalmente selecionados de =O, =NOR", NO₂, NR"₂, NR"(CO)R", e NR"SO₂R"; e em que dois substituintes em Ar podem formar um anel heterocíclico ou cíclico (4-
20 7 membros de anel).

2. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que Ar é uma fenila opcionalmente substituída.

25 3. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que n é 0.

4. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que os substituintes opcionais em Ar são independentemente selecionados de flúor, bromo, cloro, trifluorometila, metila, difluorometóxi, trifluorometóxi, metilsulfonila, t-butila, t-butilóxi, metóxi, fenóxi,
30 pirrolidinila, piridinilóxi morfolinometila, hidróxi, (CH₃)₃COC(O) ou em que dois substituintes opcionais juntos formam um anel heterocíclico de cinco membros com Ar, em que os dois substituintes juntos formam -O-CH₂O-, -

O-CF₂-O- ou -O-CH₂CH₂-.

5. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que B é NY₂.

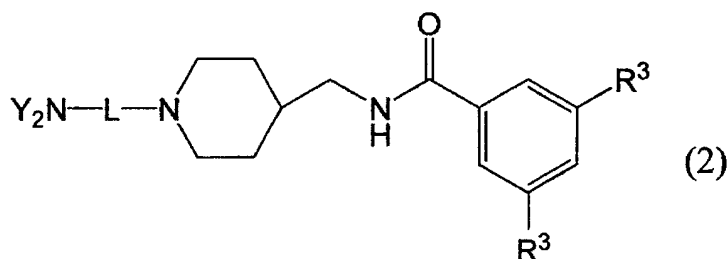
6. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que pelo menos um Y é H ou metila.

7. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que pelo menos um Y é uma alquila ou heteroalquila.

8. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que uma carbonila é imediatamente adjacente ao N em B.

9. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que cada R é H, ou dois R no mesmo átomo de carbono juntos formam =O.

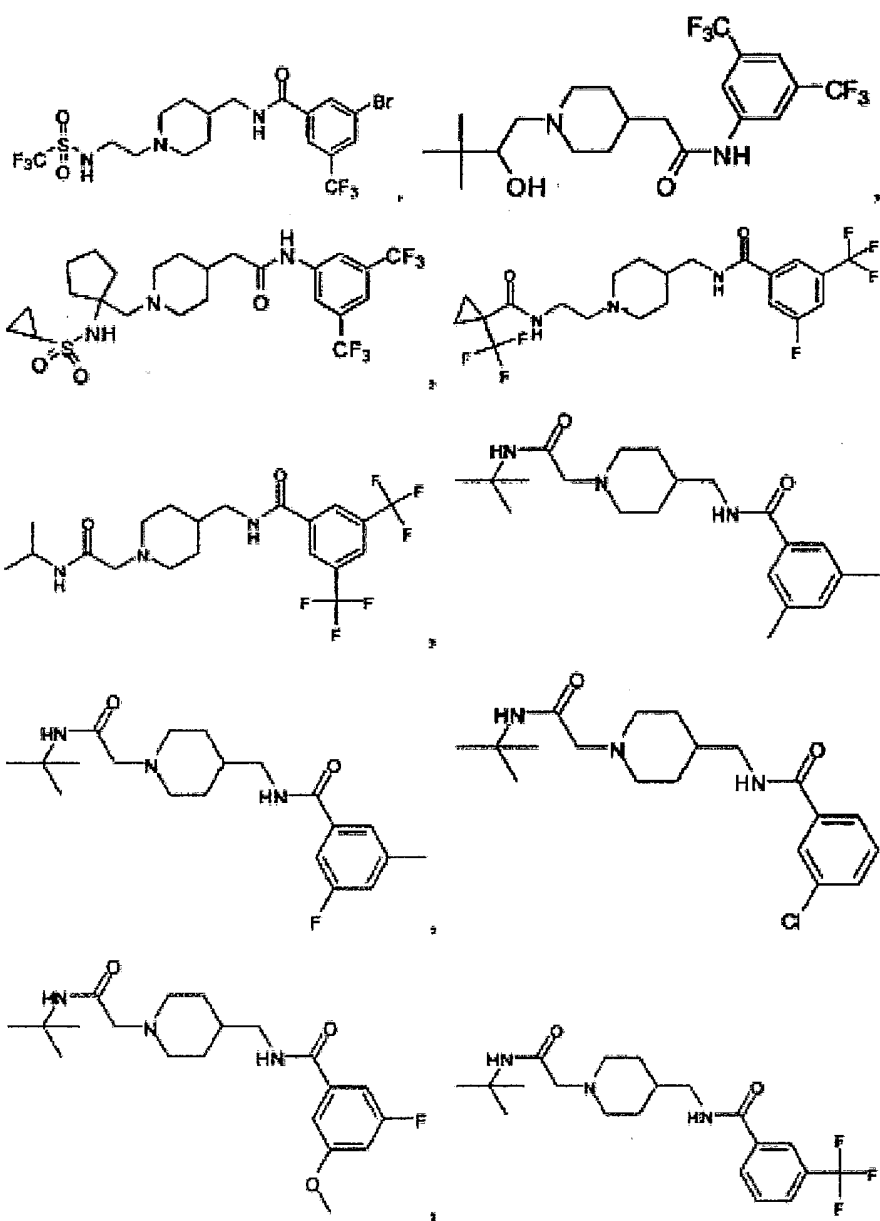
10. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o composto é de fórmula (2):

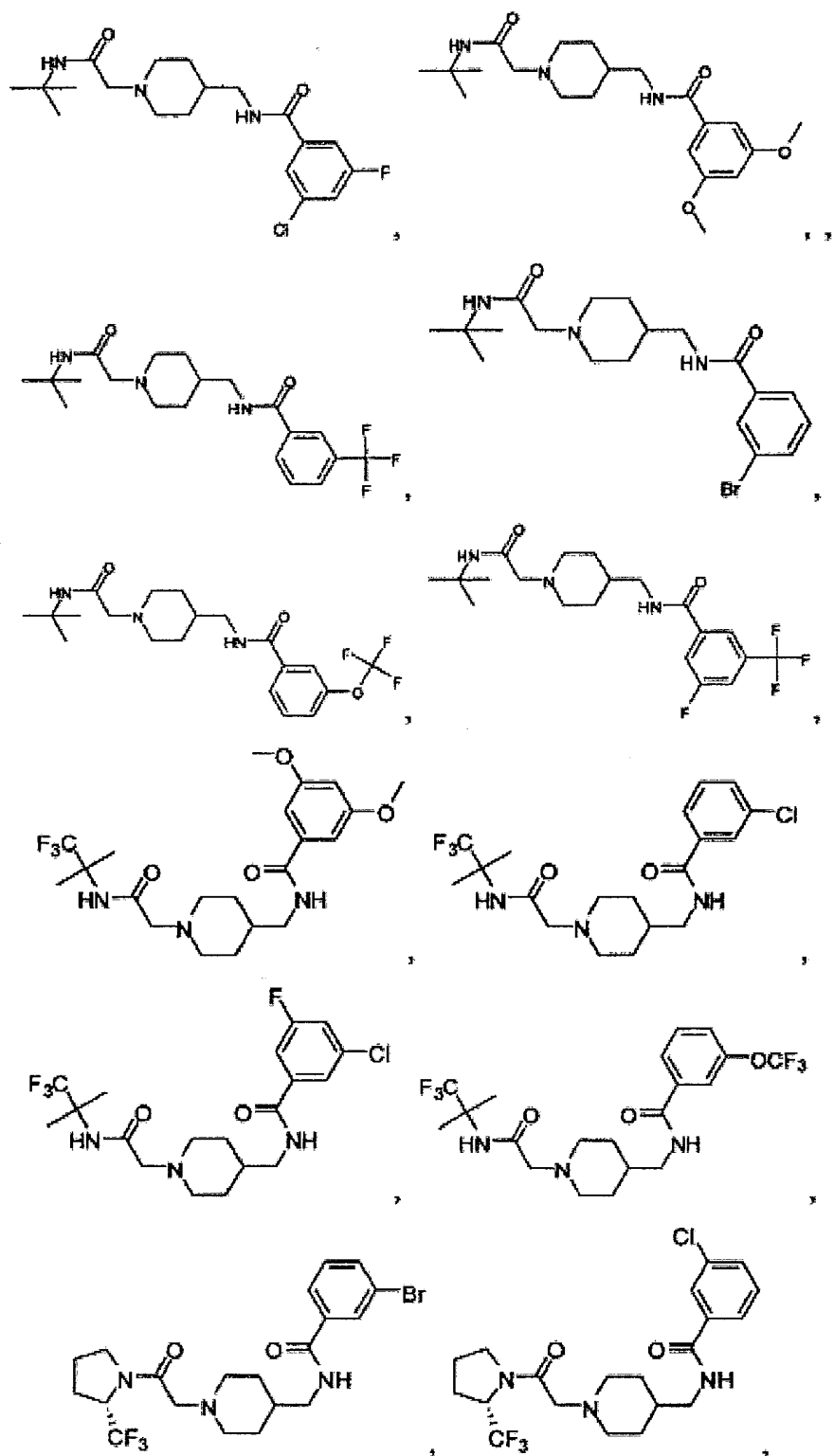


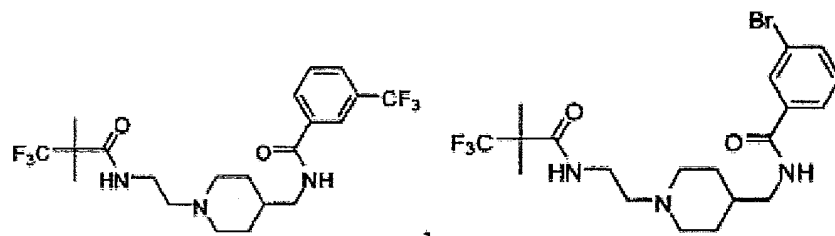
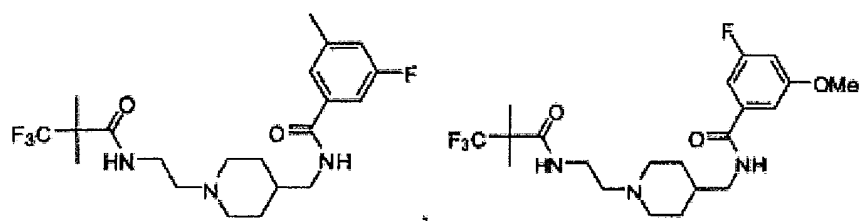
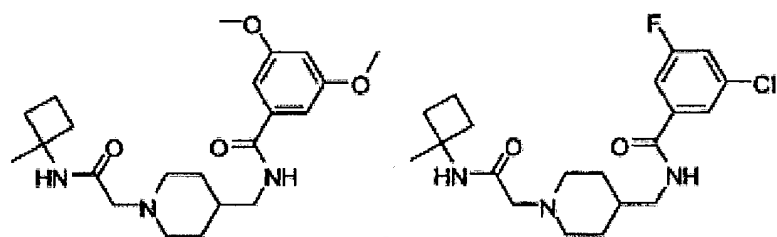
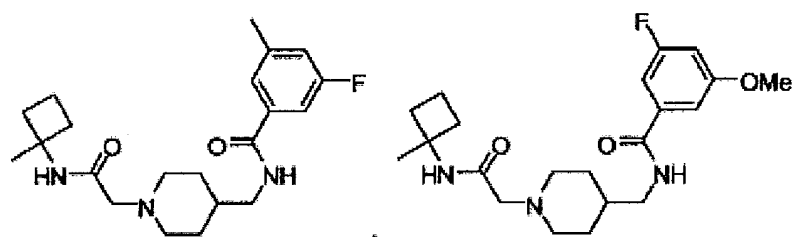
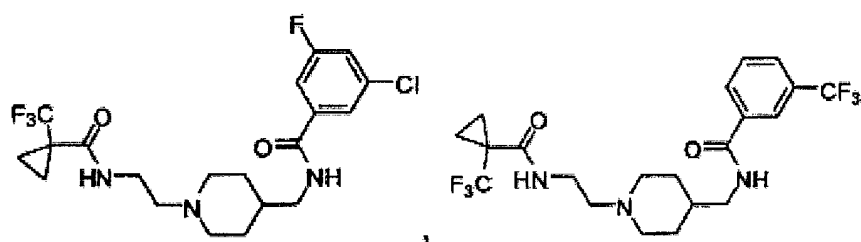
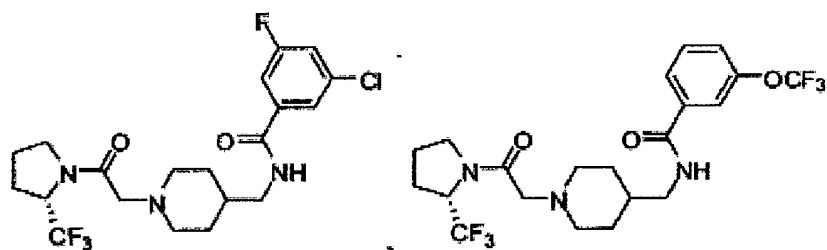
ou um conjugado ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que Y é como definido na reivindicação 18, L é C(O)CH₂ ou CH₂CH₂ e R³ é H, halo, CF₃, CH₃, OCH₃ ou OCF₃.

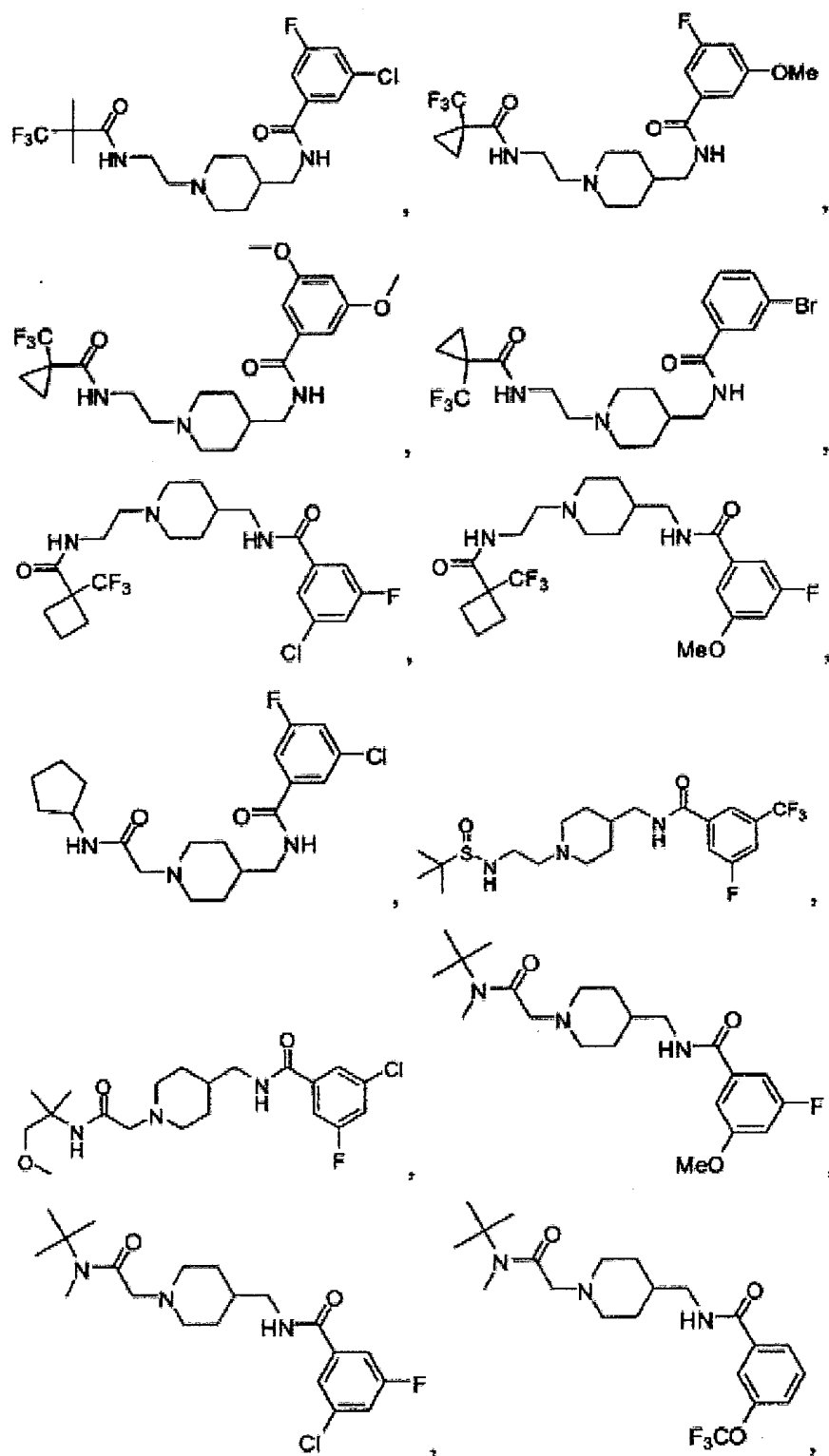
11. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que um Y é H ou metila e um Y é uma alquila opcionalmente substituída (1-6C) ou SO₂R⁴, em que R⁴ é uma alquila opcionalmente substituída (1-5C).

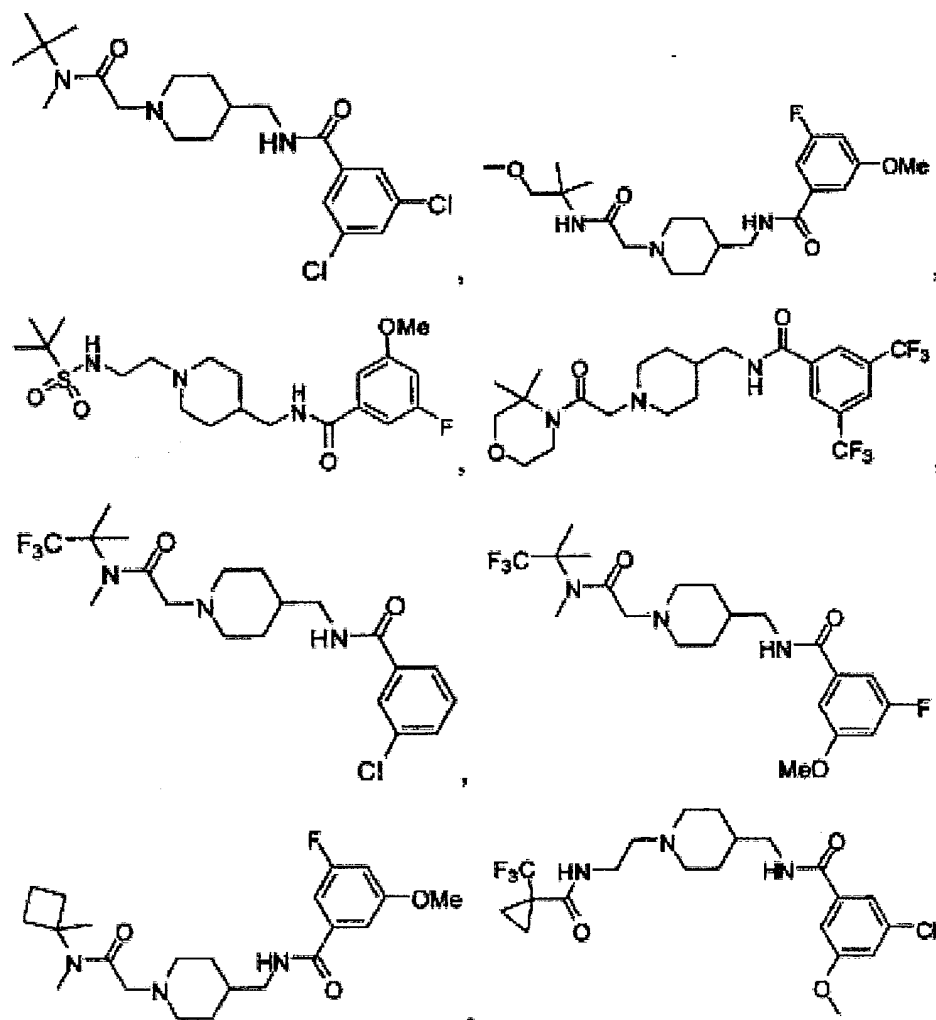
12. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o composto é:





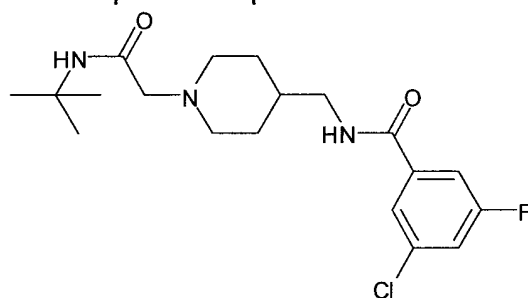






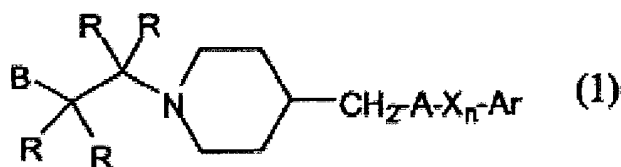
ou um sal farmacêuticamente aceitável de um destes.

13. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o composto é:



ou um sal farmacêuticamente aceitável deste.

- 5 14. Composto de fórmula (1), caracterizado pelo fato de que é para uso no tratamento de uma condição modulada pela atividade de canal de íon de cálcio, onde o composto é da fórmula:



ou um conjugado ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em mistura com um excipiente farmaceuticamente aceitável, em que

A é C(O)NR' ou NR'C(O) em que R' é H ou metila;

X é um alquilenos opcionalmente substituído (1-4C), heteroalquilenos (2-4C), alquenileno (2-4C), ou heteroalquenileno (2-4C);
n é 0 ou 1;

Ar é uma fenila substituída ou pirazolila, imidazolila, piridinila, isoxazolila, tiazolila, tiofenila, benzotiazolila, ou indolila opcionalmente substituídas;

B é OH ou NY₂, em que cada Y é independentemente H, SR", SOR", SO₂R", ou cada Y é um grupo opcionalmente substituído selecionado de alquila (1-10C), alquenila (2-10C), alquinila (2-10C), heteroalquila (2-10C), heteroalquenila (2-10C), heteroalquinila (2-10C); ou dois Y podem juntos formar um anel heterocíclico opcionalmente substituído (4-6 membros de anel);

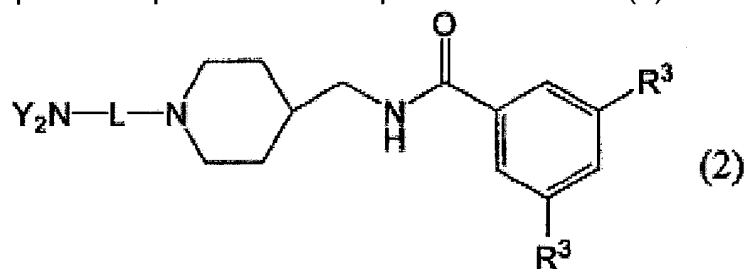
cada R é independentemente H, halo, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, COOR", CONR"₂, OR", SR", SOR", SO₂R", NR"₂, NR"(CO)R", e NR"SO₂R"; ou cada R é independentemente grupos opcionalmente substituídos selecionados de alquila (1-6C), alquenila (2-6C), alquinila (2-6C), heteroalquila (2-6C), heteroalquenila (2-6C), heteroalquinila (2-6C); ou dois R no mesmo átomo de carbono considerados juntos =O, =NOR" ou =NCN; ou dois R juntos formam um anel heterocíclico ou cíclico opcionalmente substituído (3-6 membros de anel); ou se B for NY₂, um R e um Y juntos formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído (4-6 membros de anel), ou dois Y juntos formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído (4-6 membros de anel);

cada R" é independentemente H ou um grupo opcionalmente substituído selecionado de alquila (1-6C), alquenila (2-6C), alquinila (2-6C), heteroalquila (2-6C) heteroalquenila (2-6), heteroalquinila (2-6C);

em que os substituintes opcionais em Y, R e R" podem ser um ou mais halo, =O, =NOR", CN, NO₂, CF₃, OCF₃, COOR", CONR"₂, OR", SR", SOR", SO₂R", NR"₂, NR"(CO)R", e NR"SO₂R", alquila (1-6C), alquenila (2-6C), alquinila (2-6C), heteroalquila (2-6C), heteroalquenila (2-6C), heteroalquinila (2-6C);

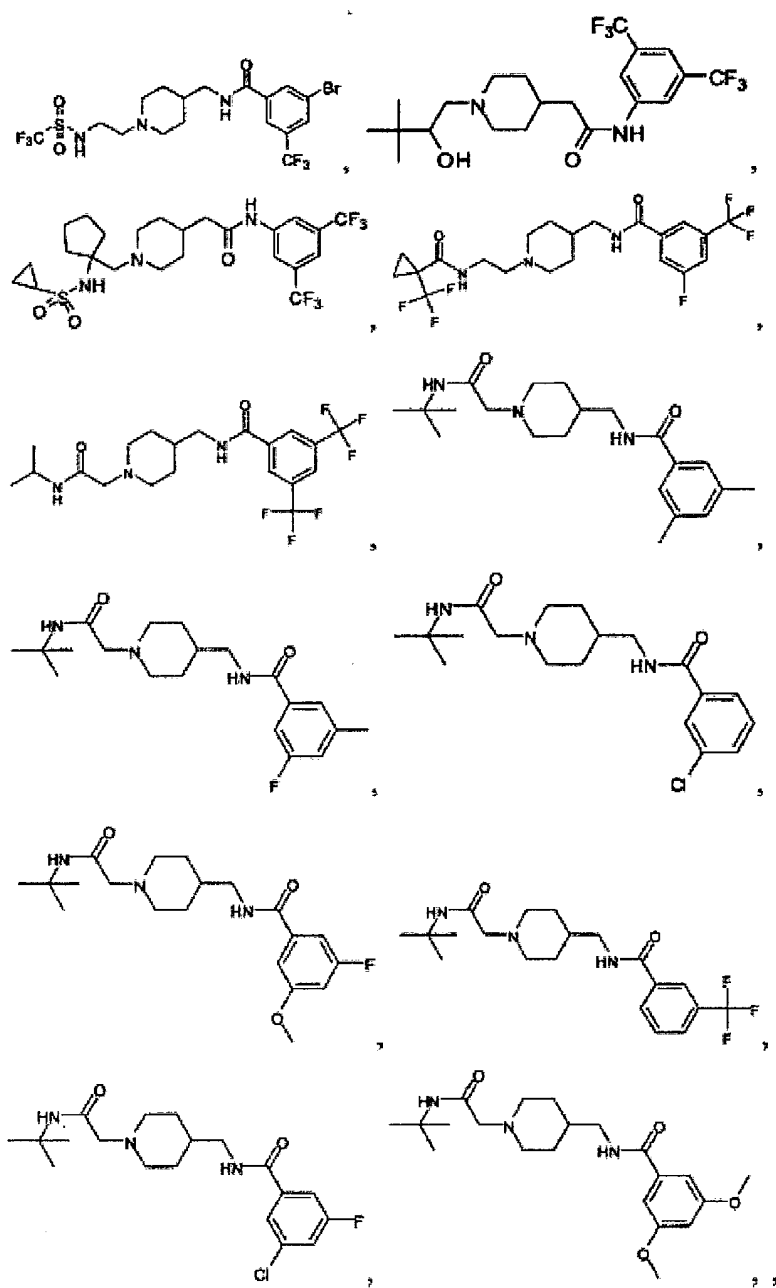
em que os substituintes opcionais em X e Ar podem ser um ou mais halo, CN, CF₃, OCF₃, COOR", CONR"₂, OR", SR", SOR", SO₂R", alquila (1-6C), alquenila (2-6C), alquinila (2-6C), heteroalquila (2-6C), heteroalquenila (2-6C), heteroalquinila (2-6C); arila (6-10C), heteroarila (5-12 membros de anel), O-arila (6-10C), O-heteroarila (5-12 membros de anel), arila (6-12C)-alquila (1-6C) ou heteroarila (5-12 membros de anel)-alquila (1-6C); e em que os substituintes opcionais em X podem ser adicionalmente selecionados de =O, =NOR", NO₂, NR"₂, NR"(CO)R", e NR"SO₂R"; e em que dois substituintes em Ar podem formar um anel heterocíclico ou cíclico (4-7 membros de anel).

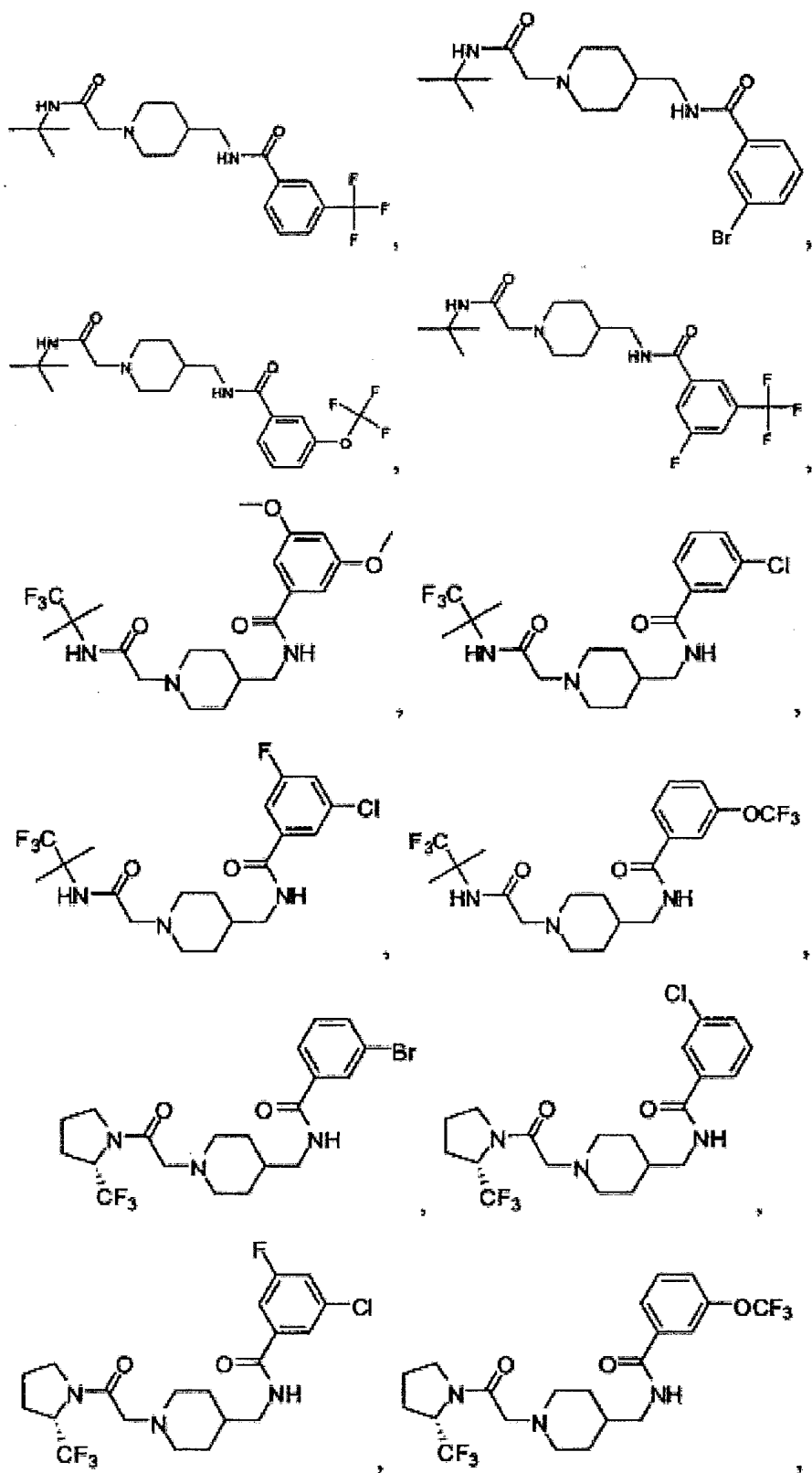
15. Composto de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que o composto é um composto de fórmula (2):

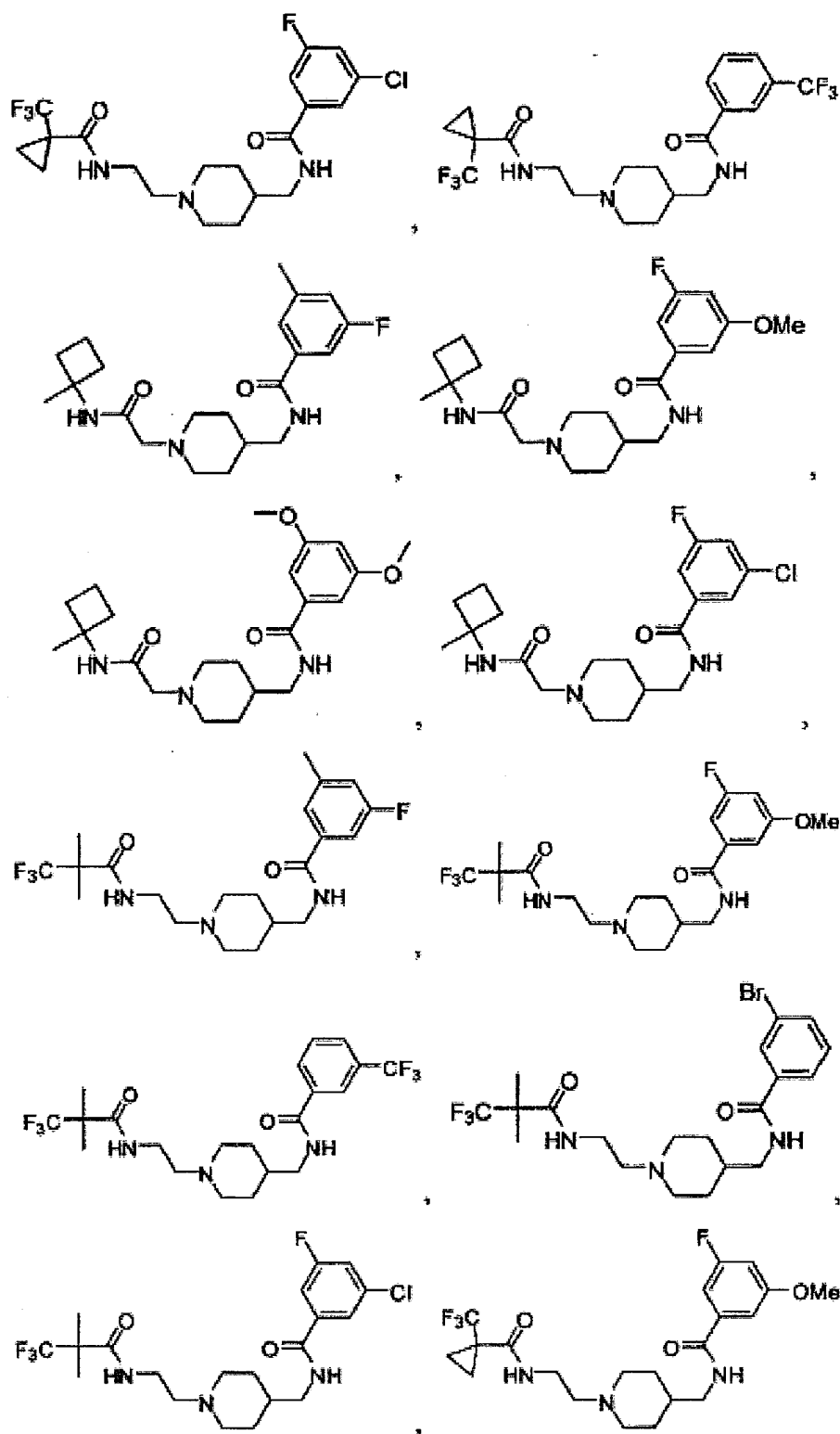


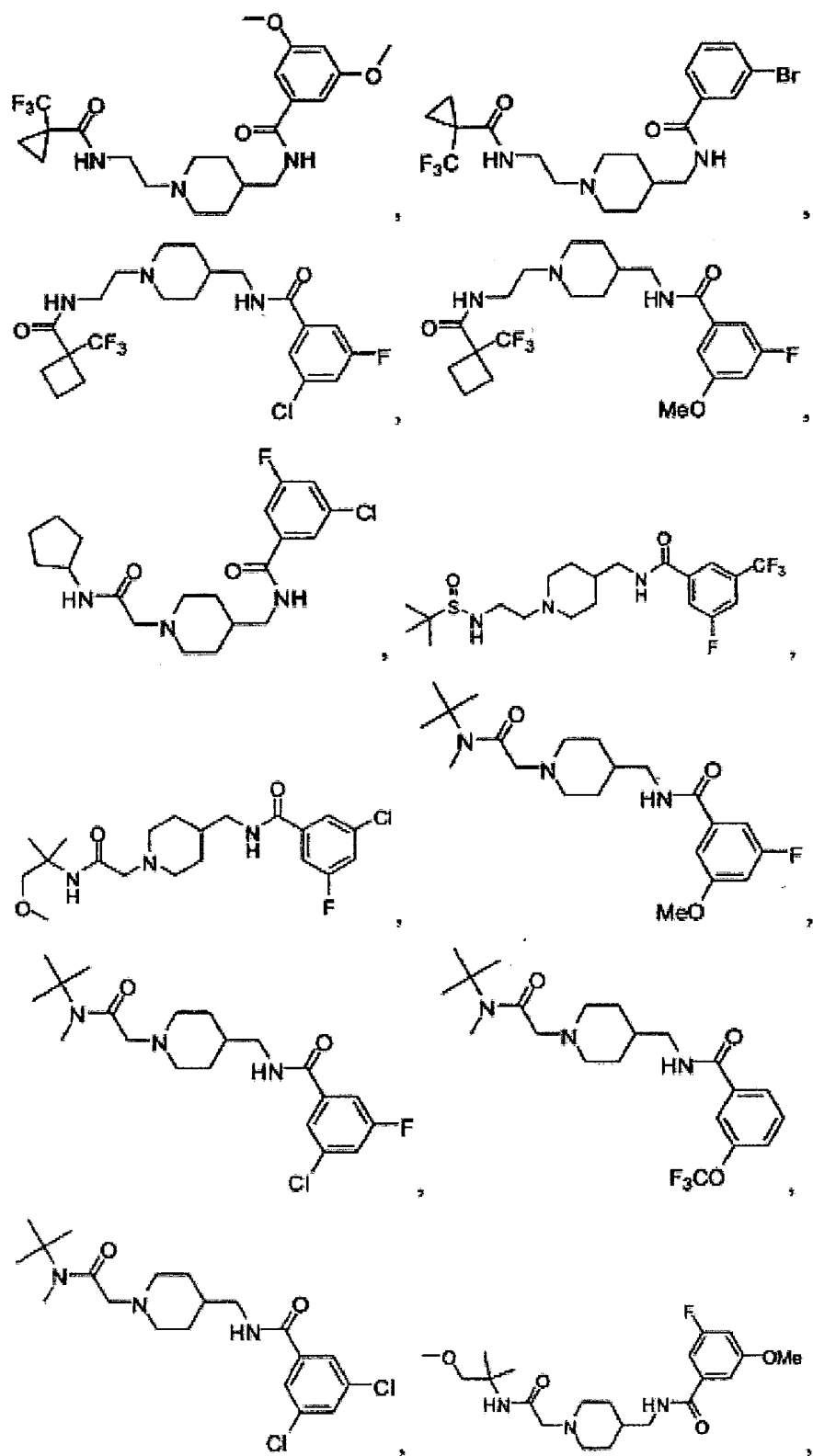
ou um conjugado ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que Y é como definido na reivindicação 1, L é C(O)CH₂ ou CH₂CH₂ e R³ é H, halo, CF₃, CH₃, OCH₃ ou OCF₃.

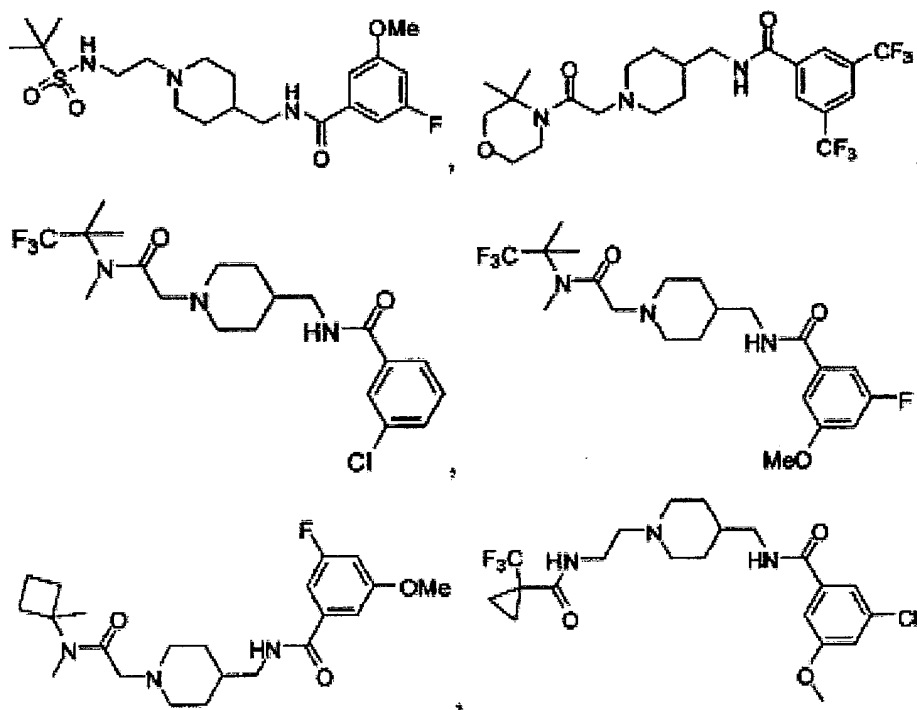
16. Composto de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que o composto é selecionado do grupo que consiste em:











ou um sal farmaceuticamente aceitável de um destes.

17. Composto de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que a referida condição é modulada pela atividade de canal de cálcio tipo T.

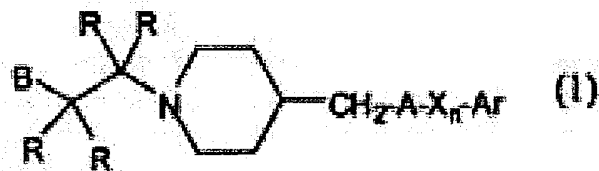
5 18. Composto de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que a referida condição é doença cardiovascular, epilepsia, diabetes, câncer, dor aguda ou crônica, distúrbios do sono, doença de Parkinson, psicose, bexiga superativa, doença renal, vício, obesidade, neuroproteção ou controle de nascimento de macho.

10 19. Composto de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que a referida condição é doença cardiovascular, epilepsia, obesidade, câncer ou dor aguda ou crônica.

RESUMO

Patente de Invenção: "**COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E COMPOSTOS DERIVADOS DE N-PIPERIDINIL ACETAMIDA COMO BLOQUEADORES DE CANAL DE CÁLCIO**".

- 5 A presente invenção refere-se aos métodos e compostos eficazes em melhorar condições caracterizadas pela atividade de canal de cálcio indesejada, particularmente atividade de canal de cálcio tipo T indesejada. Especificamente, uma série de compostos, os quais são derivados de N-piperidinil acetamida como mostrado na fórmula (1),



- 10 é descrita como moduladores de ativação do canal de íon de cálcio. Composições compreendendo estes compostos e o uso destes compostos no tratamento ou prevenção de condições tal como obesidade são também descritos.