

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

(21) **PI0609062-1 A2**



(22) Data de Depósito: 22/02/2006
(43) Data da Publicação: 17/02/2010
(RPI 2041)

(51) *Int.Cl.:*
C07D 211/96 (2010.01)
C07C 311/37 (2010.01)
A61P 3/10 (2010.01)

(54) Título: **COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, COMPOSTOS, MÉTODO PARA O TRATAMENTO TERAPÊUTICO E/OU PROFILÁTICO DE ENFERMIDADES QUE SÃO MODULADAS POR INIBIDORES DE DEIDROGENASE DE HIDROXIESTERÓIDE-11 β E UTILIZAÇÃO DOS COMPOSTOS**

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, COMPOSTOS, MÉTODO PARA O TRATAMENTO TERAPÊUTICO E/OU PROFILÁTICO DE ENFERMIDADES QUE SÃO MODULADAS POR INIBIDORES DE DEIDROGENASE DE HIDROXIESTERÓIDE-11 β E UTILIZAÇÃO DOS COMPOSTOS. Proporcionam-se compostos da fórmula (1) bem como seus sais farmacêuticamente aceitáveis, em que os substituintes são tais como aqueles expostos no relatório. Estes compostos, e as composições farmacêuticas que os contêm, são de utilidade para o tratamento de enfermidades tais como, por exemplo, diabetes mellitus do tipo II e síndrome metabólica.

(30) Prioridade Unionista: 03/03/2005 US 60/658,276

(73) Titular(es): F. Hofmann-La Roche AG

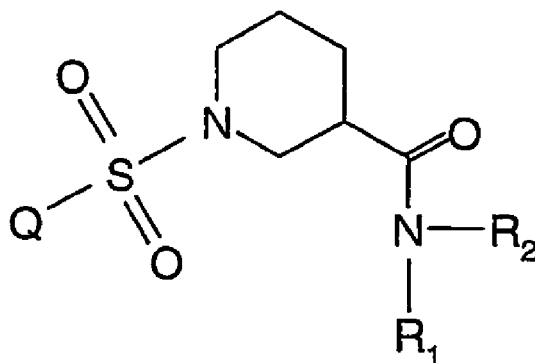
(72) Inventor(es): AGNIESZKA KOWALCZYK, PAUL GILLESPIE, QIANG ZHANG, ROBERT ALAN GOODNOW JR., SUNG-SAU SO

(74) Procurador(es): Vieira de Mello, Werneck Alves - Advogados S/C

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006001603 de 22/02/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/094633 de 14/09/2006

(I)



COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, COMPOSTOS, MÉTODO PARA O
TRATAMENTO TERAPÊUTICO E/OU PROFILÁTICO DE ENFERMIDADES
QUE SÃO MODULADAS POR INIBIDORES DE DEIDROGENASE DE HI-
DROXIESTERÓIDE-11 β E UTILIZAÇÃO DOS COMPOSTOS

5 Refere-se a presente invenção a inibidores
de deidrogenase de hidroxisteróide-11 β da fórmula (I)
tal como descrita adiante. Os inibidores incluem, por
exemplo, piperidinas de aril sulfonil e são de utilida-
de para o tratamento de enfermidades tais como diabetes
10 mellitus do tipo II e síndrome metabólica. Portanto, a
invenção refere-se ainda a composições farmacêuticas
que compreendem deidrogenase de hidroxisteróide-11 β da
fórmula (I) tal como descrita adiante. Todos os docu-
mentos citados ou usados para informação ficam expres-
15 samente incorporados neste contexto por referência.

A diabetes mellitus é uma séria enfermida-
de que afeta um crescente número de pessoa pelo mundo.
A sua incidência está aumentando numa escala equivalen-
te à tendência ascendente da obesidade em muitos paí-
20 ses. As conseqüências sérias da diabetes inclui o ris-
co aumentando de colapso, doença do coração, danos re-
nais, cegueira e amputação.

A diabetes é caracterizada pela secreção
de insulina diminuída e/ou capacidade prejudicada de os
25 tecidos periféricos reagirem à insulina, resultando em
níveis de glicose de plasma aumentados. Existem duas
formas de diabetes: dependentes de insulina e não de-
pendentes de insulina, com a grande maioria dos diabé-

ticos sofrendo da forma de enfermidade não dependente de insulina, conhecida como diabetes do tipo 2 ou diabetes mellitus não dependente de insulina (NIDDM). Por causa das sérias conseqüências, existe uma necessidade urgente de controlar a diabetes.

O tratamento da NIDDM de uma maneira geral começa com perda de peso, uma dieta saudável e um programa de exercícios. Estes fatores são especialmente importantes quando se visam os riscos cardiovasculares aumentados associados com a diabetes, mas eles são ineficazes no controle da enfermidade propriamente dita. Existe um número de tratamentos com drogas disponíveis, incluindo insulina, metformina, sulfoniluréias, acarbose, e tiazolidinodionas. Entretanto, cada um destes tratamentos tem desvantagens e existe uma necessidade crescente quanto a novas drogas para tratar diabetes

A metformina é um agente efetivo que reduz os níveis de glicose de plasma de jejum e aumenta a sensibilidade a insulina do tecido periférico. A metformina tem um número de efeitos *in vivo*, incluindo um aumento na síntese de glicogênio, a forma polimérica em que é armazenado [R. A. De Fronzo *Drugs* **1999**, *58 Suppl. 1*, 29]. A metformina também tem efeitos benéficos no perfil de lípidos, com resultados favoráveis no tratamento na saúde cardiovascular - o tratamento com metformina conduz a reduções nos níveis de colesterol LDL e triglicerídeos [S. E. Inzucchi *JAMA* **2002**, *287*, 360]. Entretanto, durante um período de anos, a metformina

perde a sua eficiência [R. C. Turner et al. *JAMA* **1999**,
281, 2005] e existe conseqüentemente uma necessidade
quanto a novos tratamentos para diabetes.

As tiazolidinodionas são estimulantes do
5 receptor gama ativado de proliferador de peroxisome de
receptor nuclear. Eles são efetivos na redução dos ní-
veis de glicose do sangue, e a sua eficácia tem sido
atribuída principalmente à diminuição da resistência à
insulina no músculo esquelético [M. Tadayyon and S. A.
10 Smith *Expert Opin. Investig. Drugs* **2003**, 12, 307]. Uma
desvantagem associada com o uso de tiazolidinodionas é
o aumento de peso.

As sulfoniluréias ligam-se ao receptor de
sulfoniluréia nas células beta pancreáticas, estimulam
15 a secreção de insulina, e conseqüentemente reduzem os
níveis de glicose no sangue. Ganho de peso também está
associado com o uso de sulfoniluréias [S. E. Inzucchi
JAMA **2002**, 287, 360] e, da mesma forma que a metformi-
na, elas perdem a sua eficiência com o tempo [R. C.
20 Turner et al. *JAMA* **1999**, 281, 2005]. Um outro problema
freqüentemente encontrado em pacientes tratados com
sulfoniluréias é hipoglicemia [M. Salas J. J. and Caro
Adv. Drug React. Tox. Rev. **2002**, 21, 205-217].

A acarbose é uma inibidora da enzima alfa-
25 glicosidase, que decompõe os dissacarídeos e carboidra-
tos complexos no intestino. Ela tem eficácia mais bai-
xa do que a metformina ou as sulfoniluréias, e provoca
desconforto intestinal e diarreia que freqüentemente

conduz à interrupção do seu uso [S. E. Inzucchi *JAMA* **2002**, 287, 360]

Pelo fato de que nenhum destes tratamentos é efetivo a longo prazo sem sérios efeitos colaterais, existe uma necessidade quanto a novas drogas para o tratamento de diabetes do tipo 2.

A síndrome metabólica é uma condição na qual os pacientes exibem mais do que dois dos seguintes sintomas: obesidade, hipertrigliceridemia, baixos níveis de colesterol-HDL, alta pressão sanguínea, e níveis de glicose de jejum elevados. Esta síndrome é freqüentemente um precursor da diabete do tipo 2, e tem um alto predomínio avaliado nos Estados Unidos de 24% (E. S. Ford et al. *JAMA* **2002**, 287, 356). Um agente terapêutico que melhorasse a síndrome metabólica seria de utilidade em potencialmente retardar ou parar a progressão da diabete do tipo 2.

No fígado, a glicose é produzida por dois processos diferentes: gliconeogênese, onde nova glicose é gerada em uma série de reações enzimáticas a partir de piruvato, e glicólise, em que glicose é gerada pela decomposição do glicogen de polímero.

Duas das enzimas chave no processo de gliconeogênese são fosfoenolpiruvato carboxiquinase (PEPCK) que catalisa a conversão de oxalacetato para fosfoenolpiruvato, e glicose-6-fosfatase (G6Pase) que catalisa a hidrólise de glicose-6-fosfato para proporcionar glicose livre. A conversão de oxalacetato para

fosfoenolpiruvato, catalisada por PEPCK, é a etapa de
limtação de taxa na gliconeogênese. No jejum, tanto o
PEPCK quanto a G6Pase são regulados, permitindo que a
taxa de gliconeogênese aumente. Os níveis destas enzi-
5 mas são controlados em parte pelos hormônios corticos-
teróides (cortisol no ser humano e corticosterona no
camundongo). Quando o corticosteróide se aglutina ao
receptor de corticosteróide, é disparada uma cascata de
sinalização que resulta na regulação destas enzimas.

10 Os hormônios corticosteróides são encon-
trados no corpo junto com suas contra-partes 11-deidro
oxidadas (cortisona e 11-deidro corticosterona no ser
humano e camundongo, respectivamente), que não tem ati-
vidade no receptor glicocorticóide. As ações do hormô-
15 nio dependem da concentração local no tecido onde os
receptores corticosteróides são manifestados. Esta
concentração local pode diferir dos níveis circulató-
rios do hormônio no plasma, por causa das ações das en-
zimas redox nos tecidos. As enzimas que modificam o
20 estado de oxidação dos hormônios são as formas de dei-
drogenases 11beta-hidroxisteróides I e II. A forma I
(11 β -HSD1) é responsável pela redução de cortisona para
cortisol *in vivo*, enquanto que a forma II (11 β -HSD2) é
responsável pela oxidação de cortisol em cortisona. As
25 enzimas têm baixa homologia e são manifestadas em dife-
rentes tecidos. O 11 β -HSD1 é altamente manifestado em
um número de tecidos incluindo o fígado, tecido adiposo
e cérebro, enquanto que o 11 β -HSD2 is altamente mani-

festado em tecidos de alvo mineralocorticóide, tais como rim e cólon. O 11 β -HSD2 impede a vinculação do cortisol ao receptor mineralocorticóide, e defeitos nesta enzima mostraram estar associados com a síndrome do excesso de mineralocorticóides aparente (AME).

Uma vez que a vinculação dos 11 β -hidroxisteróides ao receptor de corticosteróides conduz a uma regulação superior de PEPCK e, conseqüentemente, a níveis de glicose no sangue aumentados, a inibição de 11 β -HSD1 constitui uma abordagem promissora para o tratamento de diabetes. Adicionalmente à discussão bioquímica anterior, existe uma evidência a partir de camundongos transgênicos e também a partir de estudos clínicos em seres humanos, que confirmam o potencial terapêutico da inibição de 11 β -HSD1.

Experências realizadas com camundongos transgênicos indicam que a modulação da atividade de 11 β -HSD1 poderá ter efeitos terapêuticos benéficos na diabete e na síndrome metabólica. Por exemplo, quando o gene de 11 β -HSD1 é derrubado em camundongos, o jejum não conduz ao aumento normal em níveis de G6Pase e PEPCK, e os animais não são suscetíveis a hiperglicemia relacionada com ou obesidade. Além disso, animais abatidos que são tornados obesos quando em uma dieta de alto teor de gordura têm níveis de glicose de jejum significativamente mais baixos do que os controles de peso coincidente (Y. Kotolevtsev et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, 94, 14924). Também foi constatado

que os camundongos de 11β -HSD1 derrubado tinham um perfil de lipídios, sensibilidade a insulina e tolerância a glicose aperfeiçoados (N. M. Morton et al. *J. Biol. Chem.* **2001**, 276, 41293). Estudou-se igualmente o efeito de sobre-manifestação do gene de 11β -HSD1 em camundongos. Estes camundongos transgênicos mostraram atividade de 11β -HSD1 aumentada em tecido adiposo, e eles também exibiram uma obesidade visceral que se encontra associada com a síndrome metabólica. Os níveis de corticosterona foram aumentados no tecido adiposo, mas não no soro, e os camundongos tiveram níveis de obesidade aumentados, especialmente em dieta de alto teor de gordura. Os camundongos alimentados com dietas de baixo teor de gordura foram hiperglicêmicos e hiperinsulinêmicos, e também mostraram intolerância a glicose e resistência a insulina (H. Masuzaki et al. *Science*, **2001**, 294, 2166).

Os efeitos da carbenoxolona inibidora de deidrogenase de 11β -hidroxisteróide não-seletiva foram estudados em um número de experiências em seres humanos. Em um estudo, constatou-se que a carbenoxolona conduziu a um aumento na sensibilidade a insulina em todo o corpo, e este aumento foi atribuído a uma diminuição na produção de glicose hepática (B. R. Walker et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **1995**, 80, 3155). Em um outro estudo, observou-se a produção de glicose e glicogênese diminuída na resposta a provocação de glicagon em diabéticos, mas não em indivíduos saudáveis (R. C.

Andrews et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2003**, *88*,
285). Finalmente, constatou-se que a carbenoxolona a-
perfeiçoou a função cognitiva em homens mais idosos
saudáveis, da mesma forma que em diabéticos do tipo 2
5 (T. C. Sandeep et al. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* **2004**,
101, 6734).

Foi identificado um número de inibidores
de 11 β -HSD1 e 11 β -HSD2 não específicos, os quais inclu-
em o ácido glicirretínico, o ácido abiético e a carbe-
10 noxolona. Adicionalmente, encontrou-se um número de
inibidores seletivos de 11 β -HSD1, os quais incluem o
ácido quenodeoxicólico, flavanona e 2'-hidroxiflavanona
(S. Diederich et al. *Eur. J. Endocrinol.* **2000**, *142*, 200
and R. A. S. Schweizer et al. *Mol. Cell. Endocrinol.*
15 **2003**, *212*, 41).

WO 2004089470, WO 2004089416 e WO
2004089415 (Novo Nordisk A/S) expõem compostos com um
número de diferentes tipos estruturais como inibidores
de 11 β HSD1 de utilidade para o tratamento de síndrome
20 metabólica e enfermidades e distúrbios relacionados.

WO 0190090, WO 0190091, WO 0190092, WO
0190093, WO 03043999 (Biovitrum AB) expõem compostos
como inibidores de 11 β -HSD1. Estes compostos são dife-
rentes na estrutura em relação aos compostos da presen-
25 te invenção. WO 2004112781 e WO 2004112782 expõem o
método de uso de alguns destes compostos para o estímulo
da cura de ferimentos.

WO 0190094, WO 03044000, WO 03044009, e WO 2004103980 (Biovitrum AB) expõem compostos como inibidores de 11 β -HSD1. Estes compostos são diferentes na estrutura em relação aos compostos da presente invenção. WO 2004112785 expõe o método de uso que é adequado para alguns destes compostos, para o estímulo da cura de ferimentos.

WO 03065983, WO 03075660, WO 03104208, WO 03104207, US20040133011, WO 2004058741, e WO 2004106294 (Merck & Co., Inc.) expõem compostos como inibidores de 11 β -HSD1. Estes compostos são diferentes na estrutura com os compostos da presente invenção. US2004122033 expõe a combinação de um supressor de apetite com inibidores de 11 β -HSD1 para o tratamento de obesidade, e distúrbios relacionados com obesidade.

WO 2004065351 (Novartis); WO 2004056744 e WO 2004056745 (Janssen Pharmaceutica N. V.); e WO 2004089367 e WO 2004089380 (Novo Nordisk A/S) expõem compostos como inibidores de 11 β -HSD1. Estes compostos são de estrutura diferente com relação aos compostos da presente invenção.

WO 2004089415 (Novo Nordisk A/S) expõe o uso de um inibidor de 11 β -HSD1 em combinação com um agonista do receptor de glicocorticóide para o tratamento de enfermidades que incluem câncer e enfermidades que envolvem inflamação. Estão expostas diferentes classes de inibidores de 11 β -HSD1 incluindo aminocetonas, benzimidazóis, carboxamidas, 2,3-

diidrobenzofuran-7-carboxamidas, indóis, metilendioxi-
fenil-carboxamidas, oxazol-4-carboxamidas, oxazol-5-
carboxamidas pirazolo[1,5-a]pirimidinas, pirazol-4-
carboxamidas, tiazol-4-carboxamidas, tiazol-5-
5 carboxamidas, e 1,2,4-triazóis. WO 2004089416 (Novo
Nordisk A/S) expõe o uso de um inibidor de 11 β -HSD1 em
combinação com um agente anti-hipertensivo para o tra-
tamento de enfermidades incluindo resistência a insuli-
na, dislipidemia e obesidade. WO 2004089470 (Novo Nor-
10 disk A/S) expõe amidas substituídas como inibidoras de
11 β -HSD1.

WO 2004089471 (Novo Nordisk A/S) expõe
discloses pirazolo[1,5-a]pirimidinas como inibidores de
11 β -HSD1; WO 2004089896 (Novo Nordisk A/S) expõe com-
15 postos como inibidores de 11 β -HSD1; WO 2004037251A1
(Sterix Limited) expõe sulfonamidas como inibidores de
11 β -HSD1; WO 2004027047A2 (Hartmut Hanauske-Abel) expõe
compostos como inibidores de 11 β -HSD1; e WO 2004011410,
WO 2004033427, e WO 2004041264 (AstraZeneca UK Limited)
20 expõem compostos como inibidores de 11 β -HSD1. Estes
compostos são diferentes na estrutura em relação aos
compostos da presente invenção.

WO 02076435A2 (The University of Edinbur-
gh) reivindica o uso de um agente que abaixa os níveis
25 de 11 β -HSD1 na manufatura de uma composição para o de-
senvolvimento de um perfil de lipídios ateroprotetores.
Os agentes mencionados como inibidores de 11 β -HSD1 in-
cluem carbenoxolona, 11-oxoprogesterona, 3 α ,17,21-

triidroxi-5 β -pregnan-3-ona, 21-hidroxi-pregn-4-ene-3,11,20-triona, androst-4-ene-3,11,20-triona e 3 β -hidroxiandrost-5-en-17-ona. Nenhum destes compostos é semelhante na estrutura aos compostos da presente invenção.

WO 03059267 (Rhode Island Hospital) reivindica um método para tratar um estado associado a glicocorticóide pela administração de um inibidor de 11 β -HSD1, tal como 11-cetotestosterona, 11-cetoandrosterona, 11-ceto-pregnenolona, 11-ceto-deidroepiandrostenodiona, 3 α ,5 α -reduzido-11-cetoprogesterona, 3 α ,5 α -reduzido-11-cetotestosterona, 3 α ,5 α -reduzido-11-ceto-androstenediona, ou 3 α ,5 α -tetraidro-11 β -deidrocorticosterona. Nenhum destes compostos é semelhante em estrutura aos compostos da presente invenção.

WO 9610022 (Zeneca Limited) expõe 1-[[1-(2-naftalenilsulfonil)-3-piperidinil]carbonil]-4-(4-piridinil)-piperazina como um agente antitrombótico ou anticoagulante.

WO 2004018428 (Pharmacia & Upjohn) expõe ácido 5-ciano-2-[[[4-[[3-[(dietilamino)carbonil]-1-piperidinil]sulfonil]-5-metil-2-tienil]carbonil]amino]-benzóico como um agente antibacteriano.

WO 2004018414 (Pharmacia & Upjohn) expõe ácido 5-ciano-2-[[3-[[3-[(dietilamino)carbonil]-1-piperidinil]sulfonil]benzoil]amino]-benzóico e ácido 5-ciano-2-[[4-[[3-[(dietilamino)carbonil]-1-piperidinil]

sulfonil]benzoil]amino]-benzóico como agentes antibacterianos.

WO 2002020015 (Merck & Co., Inc.) expõe N-[(1R)-1-(4-ciano-3-fluorofenil)-1-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etil]-1-[(3-metoxifenil)sulfonil]-3-piperidinocarboxamida e N-[(1R)-1-(4-ciano-3-fluorofenil)-1-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etil]-1-[(3-hidroxifenil)sulfonil]-3-piperidinocarboxamida na forma de intermediários na preparação de inibidores macrocíclicos de transferase de prenil-proteína.

US 2004029883 (Bayer, A. G., Germany) expõe compostos na forma de inibidores de enfermidades inflamatórias, de autoimunização e imunização. Estes compostos são diferentes na estrutura em relação aos compostos da presente invenção.

GB 2351733 e C. Zhou et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, 11, 415 expõem (β S)-N-[[1-[(4-fluorofenil)sulfonil]-3-piperidinil]carbonil]- β -metil-D-triptofil-L-Lysine, 1,1-dimetiletil éster, monoacetato, (β S)-N-[[1-[(3,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-piperidinil]carbonil]- β -metil-D-triptofil-L-Lysine, 1,1-dimetiletil éster, e (β S)- β -metil-N-[[1-(2-tienilsulfonil)-3-piperidinil]carbonil]-D-triptofil-L-Lysine, 1,1-dimetiletil éster na forma de agonistas 2 receptores de somatostatina para o tratamento e prevenção de diabetes, câncer, acromegalia, depressão, gastrite atrófica crônica, doença de Crohn, colite ulcerativa, retinopatia, artrites, dor tanto visceral quanto

neuropática e para prevenir restenose. Estes compostos são diferentes na estrutura em relação aos compostos da presente invenção.

WO 2001012186 (Biogen, Inc.) expõe ácido
5 (2S)-4-[[[(2S)-4-metil-2-[metil[[4-[[[(2-metilfenil)amino]carbonil]amino]fenil]acetil]amino]-1-oxopentil]amino]-2-[[[(3S)-1-(fenilsulfonyl)-3-piperidinil]carbonil]amino]-butanóico como um inibidor de adesão de células. Este composto é diferente na estrutura em relação aos
10 compostos da presente invenção.

WO 2001007440 (Boehringer Ingelheim Pharmaceuticas, Inc.) expõe 1-[[[(3R)-3-[(4-bromofenil)metil]-1-(3,5-diclorofenil)-2,3-dihidro-3-metil-2-oxo-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-5-il]sulfonyl]-N,N-dietil-3-
15 piperidinocarboxamida na forma de um agente anti-inflamatório.

WO 2000048623 (Kaken Pharmaceutical Co., Ltd) expõe N-[(1R)-2-[(3-aminopropil)amino]-1-(2-naftalenilmetil)-2-oxoetil]-1-(fenilsulfonyl)-3-piperidinocarboxamida, monoclóridato (9CI) na forma de um hormônio de crescimento.
20

US 5,817,678 (Merck & Co., Inc.) expõe
(3S)-N-[2-[1-[(4-cianofenil)metil]-1H-imidazol-5-il]etil]-1-(fenilsulfonyl)-3-piperidinocarboxamida,
25 (3S)-N-[2-[1-[(4-cianofenil)metil]-1H-imidazol-5-il]etil]-1-(naftalenosulfonyl)-3-piperidinocarboxamida,
(3S)-1-[(3-clorofenil)sulfonyl]-N-[2-[1-[(4-cianofenil)metil]-1H-imidazol-5-il]etil]-3-

piperidinocarboxamida, e (3S)-N-[2-[1-[(4-cianofenil)metil]-1H-imidazol-5-il]etil]-1-[(3,5-diclorofenil)sulfonil]-3-piperidinocarboxamida na forma de inibidores de transferase de farnesil-proteína.

5 WO 9910523, WO 9910524, WO 9910525 e WO 2000016626 (Merck & Co., Inc.) também expõem (3S)-N-[2-[1-[(4-cianofenil)metil]-1H-imidazol-5-il]etil]-1-[(3,5-diclorofenil)sulfonil]-3-piperidinocarboxamida na forma de um inibidor de transferases de prenil proteína para o tratamento de câncer.

10 Scozzafava et al. Eur. J. Med. Chem. 2000, 35, 31 expõem N-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-3-piperidinocarboxamida na forma de um estimulador de isoenzimas de anidrase carbônica I, II e IV.

15 DE 19827640 (Bayer A.-G.) expõe 1-[[3-(7-ciclopentil-1,4-diidro-5-metil-4-oxoimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-etoxifenil]sulfonil]-N,N-dietil-3-piperidinocarboxamida, 1-[[3-(7-cicloptil-20 1,4-diidro-5-metil-4-oxoimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-etoxifenil]sulfonil]-N,N-dietil-3-piperidinocarboxamida, e, 1-[[4-etoxi-3-(7-hexil-1,4-diidro-5-metil-4-oxoimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-il)fenil]sulfonil]-N,N-dietil-3-piperidinocarboxamida na forma de inibidores de fosfodiesterase.

25 WO 9964004 (Bristol-Myers Squibb Company) expõe 1-[[1-[[3-(5,8-diidro-8-oxo-1H-imidazo[4,5-g]quinazolin-6-il)-4-propoxifenil]sulfonil]-3-

piperidinil]carbonil]-4-metil-piperazina na forma de um inibidoro de cGMP fosfodiesterase.

Entretanto, existe uma necessidade para inibidores de 11 β -HSD1 adicionais que tenham eficácia para o tratamento de enfermidades tais como diabetes mellitus do tipo II e síndrome metabólica. Além disso, existe uma necessidade na técnica para inibidores de 11 β -HSD1 que sejam dotados de valores de IC50 menores do que cerca de 1 μ M.

Deverá ser compreendido que a terminologia empregada neste contexto é para o propósito de descrever concretizações particulares, e não pretende ser limitativa. Além disso, muito embora quaisquer métodos, dispositivos e materiais semelhantes ou equivalentes àqueles descritos neste contexto possam ser usados na prática ou no teste da invenção, serão descritos em seguida os métodos, dispositivos e materiais preferidos.

Neste relatório, o termo "arilo" é usado para significar um sistema de anel aromático mono- ou policíclico, em que os anéis podem ser carbocíclicos ou podem conter um ou mais átomos selecionados a partir de O, S, e N. Exemplos de grupos de arilo são fenil, piridil, benzimidazolil, benzofuranil, benzotiazolil, benzotiofenil, cinnolinil, furil, imidazo[4,5-c]piridinil, imidazolil, indolil, isoquinolinil, isoxazolil, naftil, [1,7]naftiridinil, oxadiazolil, oxazolil, ftalazinil, purinil, piazidinil, pirazolil, pirido[2,3-d]pirimidinil, pirimidinil, pirimido[3,2-

c]pirimidinil, pirrolo[2,3-d]pirimidinil, pirrolil, quinazolinil, quinolinil, quinoxalinil, tetrazolil, tiadiazolil, tiazolil, tiofenil, triazolil, e outros assemelhados.

5 Da maneira que é utilizado neste contexto, o termo "alquila" significa, por exemplo, um radical de hidrocarbíl saturado ou não-saturado, cíclico ou acíclico, ramificado ou não-ramificado, (por exemplo, alquenila ou alquinila), que pode ser substituído ou não-

10 substituído. Onde for cíclico, o grupo de alquila é preferentemente C₃ a C₁₂, com maior preferência C₅ a C₁₀, com maior preferência C₅ a C₇. Onde for acíclico, o grupo de alquila é preferentemente C₁ a C₁₀, com maior preferência C₁ a C₆, com maior preferência metil, etil,

15 propil (n-propil ou isopropil), butil (n-butil, isobutil ou butil terciário) ou pentil (incluindo n-pentil e isopentil), com maior preferência metil. Será apreciado, portanto, que o termo "alquila" quando usado neste contexto inclui alquila (ramificado ou não-ramificado),

20 alquila substituído (ramificado ou não-ramificado), alquenila (ramificado ou não-ramificado), alquenila substituído (ramificado ou não-ramificado), alquinila (ramificado ou não-ramificado), alquinila substituído (ramificado ou não-ramificado), cicloalquila, cicloalquila

25 substituído, cicloalquenila, cicloalquenila substituído, cicloalquinila e cicloalquinila substituído.

Da maneira que é utilizado neste contexto, o termo "alquila inferior" significa, por exemplo, um

radical de hidrocarbila ramificado ou não-ramificado, cíclico ou acíclico, saturado ou insaturado, (por exemplo, alquenila ou alquinila), em que o dito grupo de alquila inferior cíclico é C₅, C₆ ou C₇, e em que o dito grupo de alquila inferior acíclico é C₁, C₂, C₃ ou C₄, e é selecionado preferentemente a partir de metil, etil, propil (n-propil ou isopropil) ou butil (n-butil, isobutil ou butil terciário). Será apreciado portanto, que o termo "alquila inferior" da forma que é usado neste contexto inclui alquila inferior (ramificado ou não-ramificado), alquenila inferior (ramificado ou não-ramificado), alquinila inferior (ramificado ou não-ramificado), ciclo alquila inferior, ciclo alquenila inferior e ciclo alquinila inferior.

Os grupos de alquila e arilo podem ser substituídos ou não-substituídos. Onde forem substituídos, existirão de uma maneira geral, por exemplo, de 1 a 3 substituintes presentes, preferentemente 1 substituinte. Os substituintes podem incluir, por exemplo: grupos que contêm carbono, tais como alquila, arilo, arilalquila (por exemplo, fenilo substituído e não-substituído, benzilo substituído e não-substituído); grupos que contêm halogênio e átomos de halogêneo, tais como haloalquila (por exemplo, trifluorometil); grupos que contêm oxigênio, tais como álcoois (por exemplo, hidroxila, hidroxialquila, aril(hidroxil)alquila), éteres (por exemplo, alcoxila, ariloxila, alcoxialquila, ariloxialquila), aldeídos (por exemplo, carboxaldeído),

cetonas (por exemplo, alquilcarbonil, alquilcarbonilalquila, arilcarbonil, arilalquilacarbonil, aricarbonilalquila), ácidos (por exemplo, carboxi, carboxialquila), derivados de ácidos, tais como ésteres (por exemplo, alcoxycarbonil, alcoxycarbonilalquila, alquilcarboniloxi, alquilcarboniloxialquila), amidas (por exemplo, aminocarbonil, mono- ou di-alquilaminocarbonil, aminocarbonilalquil, mono-ou di-alquilaminocarbonilalquila, arilaminocarbonil), carbamatos (por exemplo, alcoxycarbonilamino, ariloxycarbonilamino, aminocarboniloxi, mono- ou di-alquilaminocarboniloxi, arilminocarboniloxi) e uréias (por exemplo, mono- ou di-alquilaminocarbonilamino ou arilaminocarbonilamino); grupos que contêm nitrogênio, tais como amins (por exemplo, amino, mono- ou di-alquilamino, aminoalquila, mono- ou di-alquilaminoalquila), azidas, nitrilos (por exemplo, ciano, cianoalquila), nitro; grupos que contêm enxofre tais como tióis, tioéteres, sulfóxidos e sulfonas (por exemplo, alquiltio, alquilsulfinil, alquilsulfonil, alquiltioalquila, alquilsulfinilalquila, alquilsulfonilalquila, ariltio, arilsulfinil, arilsulfonil, aritioalquila, arilsulfinilalquila, arilsulfonilalquila); e grupos heterocíclicos que contêm um ou mais, preferentemente um, heteroátomo, (por exemplo, tienil, furanil, pirrolil, imidazolil, pirazolil, tiazolil, isotiazolil, oxazolil, oxadiazolil, tiadiazolil, aziridinil, azetidil, pirrolidinil, pirrolinil, imidazolidinil, imidazolinil, pirazolidinil, tetraidrofuranil, piranil, pi-

ronil, piridil, pirazinil, piridazinil, piperidil, hexaidroazepinil, peperazinil, morfolinil, tianaftil, benzofuranil, isobenzofuranil, indolil, oxiindolil, isoindolil, indazolil, indolinil, 7-azaindolil, benzopirani-
5 ranil, cumarinil, isocumarinil, quinolinil, isoquinolinil, naftiridinil, cinolinil, quinazolinil, piridopiridil, benzoxazinil, quinoxalinil, cromenil, cromanil, isocromanil, ftalazinil e carbolinil).

A não ser que especificamente exposto de
10 outro modo, os anéis são carbocíclicos.

Os grupos de alquila inferior podem ser substituídos ou não-substituídos, preferentemente não-substituídos. Onde forem substituídos, existirá de uma maneira geral de 1 a 3 substituintes presentes, preferentemente 1 substituinte.
15

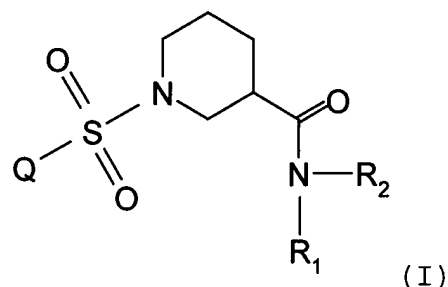
Da maneira que é utilizado neste contexto, o termo "alcoxila" significa alquila-O- e "alcoxila" significa alquila-CO-. Grupos substituintes de alcoxilo ou grupos substituintes que contêm alcoxilo podem
20 ser substituídos por um ou mais grupos de alquila.

Da maneira que é utilizado neste contexto, o termo "halogênio" significa um radical de flúor, cloro, bromo ou iodo, preferentemente um radical de flúor, cloro ou bromo, e com maior preferência um radical de
25 flúor ou cloro.

Da maneira que é utilizado neste contexto, o termo "sal farmacologicamente aceitável" significa qualquer sal farmacologicamente aceitável do composto da

fórmula (I). Os sais podem ser preparados a partir de ácidos e bases não-tóxicos farmacologicamente aceitáveis, incluindo ácidos inorgânicos e orgânicos. Esses ácidos incluem acético, benzenossulfônico, benzóico, canforsulfônico, cítrico, etenossulfônico, dicloroacético, 5 fórmico, fumárico, glucônico, glutâmico, hipúrico, bromídrico, clorídrico, isetiônico, láctico, maléico, málico, mandélico, metanossulfônico, mícico, nítrico, oxálico, pamóico, pantotênico, fosfórico, succínico, 10 co, sulfúrico, tartárico, oxálico, p-toluenossulfônico e assemelhados. Particularmente preferidos são os ácidos fumárico, clorídrico, bromídrico, fosfórico, succínico, sulfúrico e metanossulfônico. Os sais de bases aceitáveis incluem sais de metal alcalino (por exemplo, 15 sódio, potássio), metal alcalino-terroso (por exemplo, cálcio, magnésio) e de alumínio.

De maneira mais detalhada, a presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente efetiva de um 20 composto de acordo com a fórmula (I):



em que

Q é fenil não-substituído,

- fenil substituído que é fenil mono-, di-, ou tri-substituído com um grupo selecionado independentemente a partir do grupo que consiste de halogênio, alquila inferior, -COOA, -CF₃, -OA, -NC(=O)A, e fenil,
- 5 heterociclil não-substituído que é um anel heteroaromático de 5- ou 6-elementos que é conectado por um átomo de carbono de anel e que tem de 1 a 3 hetero átomos de anel selecionados a partir do grupo que consiste de enxofre, nitrogênio e oxigênio,
- 10 heterociclil substituído que é heterociclil que é substituído com -COOA ou halogênio, naftil, heterociclil não-saturado ou parcialmente não-saturado, bicíclico de 9- e 10-elementos, que é conectado por um
- 15 carbono de anel e que tem de 1 a 3 hetero átomos de anel selecionados a partir do grupo que consiste de enxofre, nitrogênio e oxigênio, heterociclil bicíclico substituído que é o heterociclil bicíclico de 9- ou 10-elementos mono-, bi- ou tri-
- 20 substituído com substituintes selecionados a partir de halogênio ou alquila inferior;
- um de R₁ ou R₂ é H e o outro é selecionado a partir do grupo que consiste de alquila inferior,
- 25 um anel carbocíclico de 5 a 10 elementos mono-, bi- ou tri-cíclicos, saturados mono-substituídos ou não-

substituídos, em que o anel carbocíclico mono-
substituído é substituído com alquila inferior,
um anel 9- ou 10-elementos bicíclico, parcialmente não-
saturado,

5 -CH₂B,

-D-fenil ou fenil D-substituído, em que fenil D-
substituído é D-fenil em que o fenil é mono- ou di-
substituído com -OA, halogênio, ou alquila inferior
substituído ou não-substituído,

10 -D-naftil,

-DE,

-DN(CH₃)_n-fenil,

-DNC(=O)A,

-DN(A)A,

15 -DOA; ou

R₁ e R₂, em conjunto com o átomo N ao qual eles estão
vinculados, formam um anel z substituído ou não-
substituído, em que Z é um anel monocíclico de 6- ou 7-
elementos, ou saturado bicíclico de 7- a 10-elementos,
20 não-saturado ou parcialmente não-saturado, heterocíclico
substituído ou não-substituído, que contém o átomo N
ao qual R₁ e R₂ estão vinculados, e opcionalmente um
outro hetero-átomo que é selecionado a partir de N, O e
S, em que o anel heterocíclico substituído é mono- ou
25 di- substituído com alquila inferior ou hidroxila ou
hidroxi-alquila;

A é alquila inferior que tem de 1 a 4 átomos de carbo-
no,

B é um anel saturado carbocíclico substituído ou não-substituído de 3- a 7-elementos,

D é a forma bivalente de A,

E é um anel heterocíclico saturado, não-saturado ou
5 parcialmente não-saturado de 5- ou 6-elementos dotado de 1 a 3 hetero-átomos selecionados a partir do grupo que consiste de S, N, e O,

n é zero ou 1,

a partir do momento em que onde R_1 ou R_2 é H e o outro
10 é alquila inferior, e em que Q é mono-substituído na posição *para* com halogênio, então o halogênio é cloro, a partir do momento em que onde R_1 ou R_2 é H e o outro é alquila inferior, e onde Q é mono-substituído na posição *para* com alquila inferior, então o alquila infe-
15 rior tem de 1 a 3 átomos de carbono,

a partir do momento em que onde R_1 ou R_2 é H e o outro é CH_2B , e onde Q é fenil substituído em que o anel de fenil é mono-substituído na posição *meta* com halogênio, o halogênio não é Cl,

20 a partir do momento em que onde R_1 ou R_2 é H e o outro é fenil D-substituído em que D é $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ e o fenil é mono-substituído na posição *orto* com F, e onde Q é fenil substituído em que fenil é mono-substituído com halogênio, o halogênio não é Cl na posição *meta*,

25 a partir do momento em que onde R_1 ou R^2 é H e o outro é fenil -D-substituído em que D é $-\text{CH}_2-$ e o fenil é mono-substituído com alquila inferior que é $-\text{CH}_3$ na posição *orto* e onde Q é fenil substituído que é fenil

substituído com halogênio, o halogênio não é Cl na posição *orto*,

ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, e um carreador farmacologicamente aceitável.

5 Em outra concretizaçãoda presente invenção, proporciona-se um método para o tratamento de diabetes do tipo II em um paciente com necessidade do mesmo, que compreende administrar ao referido paciente uma quantidade terapêuticamente efetiva de um composto de
10 acordo com a fórmula (I).

 Preferida é uma composição farmacêutica tal como descrita anteriormente, em que Q é fenil não-substituído, fenil substituído que é fenil mono-, di-, ou tri-
15 substituído com um grupo selecionado independentemente a partir do grupo que consiste de halogênio, alquila inferior, -COOA, -CF₃, -OA, -NC(=O)A, e fenil, e em que um de R₁ ou R₂ é H e o outro é selecionado a partir do grupo que consiste de
20 alquila inferior, um anel carbocíclico de 5 a 10 elementos mono-, bi- ou tri-cíclico saturado, mono-substituído ou não-substituído saturated, em que o anel carbocíclico mono-substituído é substituído com alquila inferior,
25 um anel de 9- ou 10-elementos parcialmente não-saturado, bicíclica,
-CH₂B,

- D-fenil ou fenil D-substituído, em que fenil D-substituído é D-fenil em que o fenil é mono- ou di-substituído com -OA, halogênio, ou alquila inferior substituído ou não-substituído
- 5 -D-naftílio,
-DE,
-DN(CH₃)_n-fenil,
-DNC(=O)A,
-DN(A)A, e
- 10 -DOA.

Igualmente preferida é uma composição farmacêutica tal como descrita anteriormente, em que Q é heterociclil não-substituído que é um anel heteroaromático de 5- ou 6-elementos que é conectado por um

15 átomo de carbono de anel e que tem de 1 a 3 hetero átomos de anel selecionados a partir do grupo que consiste de enxofre, nitrogênio e oxigênio,

heterociclil substituído que é heterociclil que é substituído com -COOA ou halogênio,

20 naftílio, e em que um de R₁ ou R₂ é H e o outro é selecionado a partir do grupo que consiste de alquila inferior,

um anel carbocíclico de 5 a 10 elementos mono-, bi- ou

25 tri-cíclicos saturado mono-substituído ou não-substituído, em que o anel carbocíclico mono-substituído é substituído com alquila inferior,

um anel bicíclico de 9- ou 10- elementos parcialmente não-saturado,

-CH₂B,

-D-fenil ou fenil D-substituído, em que fenil D-substituído é D-fenil em que o fenil é mono- ou di-substituído com -OA, halogênio, ou alquila inferior substituído ou não-substituído

-D-naftílio,

-DE,

10 -DN(CH₃)_n-fenil,

-DNC(=O)A,

-DN(A)A e

-DOA.

Outra composição farmacêutica preferida tal como definida anteriormente é uma em que

15 Q é heterociclil não-saturado ou parcialmente não-saturado bicíclico de 9- e 10-elementos que é conectado por um anel de carbono e que tem de 1 a 3 hetero-átomos de anel selecionados a partir do grupo que consiste de enxofre, nitrogênio e oxigênio,

20 heterociclil bicíclico substituído que é o heterociclil bicíclico de 9- ou 10-elementos mono-, bi- ou tri-substituído com substituintes selecionados a partir de halogênio ou alquila inferior; e em que

25 um de R₁ ou R₂ é H e o outro é selecionado a partir do grupo que consiste de:

alquila inferior,

um anel carbocíclico de 5 a 10 elementos mono-, bi- ou tri-cíclico saturado mono-substituído ou não-substituído, em que o anel carbocíclico mono-substituído é substituído com alquila inferior,

5 um anel de 9- ou 10- elementos parcialmente não-saturado bicíclico,

-CH₂B,

-D-fenil ou fenil D-substituído, em que o fenil D-substituído é D-fenil em que o fenil é mono- ou di-

10 substituído com -OA, halogênio, ou alquila inferior substituído ou não-substituído

-D-naftílio,

-DE,

-DN(CH₃)_n-fenil,

15 -DNC(=O)A,

-DN(A)A e

-DOA.

Uma outra composição farmacêutica preferida tal como definida anteriormente é uma em que

20 Q é fenil não-substituído,

fenil substituído que é fenil mono-, di-, ou tri-substituído com um grupo selecionado independentemente a partir do grupo que consiste de halogênio, alquila inferior, -COOA, -CF₃, -OA, -NC(=O)A, e fenil; e em que

25 R₁ e R₂, em conjunto com o átomo de N atom ao qual eles estão vinculados, formam um anel de Z substituído ou não-substituído, em que Z é um anel heterocíclico substituído ou não-substituído saturado, parcialmente não-

saturado ou não-saturado bicíclico de 6- ou 7-elementos monocíclicos ou 7- a 10-elementos que contém o átomo de N ao qual R_1 e R_2 estão vinculados, e opcionalmente um outro hetero-átomo que é selecionado a partir de N, O e S, em que o anel heterocíclico substituído é mono- ou di- substituído com alquila inferior ou hidroxila ou hidroxila-alquila.

Uma outra composição farmacêutica preferida tal como definida anteriormente é uma em que Q é heterociclil não-substituído que é um anel heteroaromático de 5- ou 6-elementos que é conectado por um átomo de carbono de anel e que tem de 1 a 3 heteroátomos de anel selecionados a partir do grupo que consiste de enxofre, nitrogênio e oxigênio, heterociclil substituído que é heterociclil que é substituído com -COOA ou halogênio, naftílio; e em que R_1 e R_2 , em conjunto com o átomo de N ao qual eles estão vinculados, formam um anel de Z substituído ou não-substituído, em que Z é um anel heterocíclico substituído ou não-substituído saturado, parcialmente não-saturado ou não-saturado bicíclico de 6- ou 7-elementos monocíclicos ou 7- a 10-elementos que contém o átomo de N ao qual R_1 e R_2 estão vinculados, e opcionalmente um outro hetero-átomo o qual é selecionado a partir de N, O e S, em que o anel heterocíclico substituído é mono- ou di- substituído com alquila inferior ou hidroxila ou hidroxila-alquila.

Uma outra composição farmacêutica preferida tal como definida anteriormente é uma em que Q é heterociclil não-saturado ou parcialmente não-saturado bicíclico de 9- e 10-elementos, que é conectado por um átomo de anel e que tem de 1 a 3 heteroátomos de anel selecionados a partir do grupo que consiste de enxofre, nitrogênio e oxigênio, heterociclil bicíclico substituído, que é o heterociclil bicíclico de 9- ou 10-elementos mono-, bi- ou trisubstituído com substituintes selecionados a partir de halogênio ou alquila inferior; e em que, R₁ e R₂, em conjunto com o átomo de N ao qual estão vinculados, formam um anel Z substituído ou não-substituído, em que Z é um anel heterocíclico substituído ou não-substituído saturado, parcialmente não-saturado ou não-saturado bicíclico de 6- ou 7-elementos monocíclicos ou 7- a 10-elementos que contém o átomo de N ao qual R₁ e R₂ estão vinculados, e opcionalmente um outro hetero-átomo o qual é selecionado a partir de N, O e S, em que o anel heterocíclico substituído é mono- ou di- substituído com alquila inferior ou hidroxila ou hidroxila-alquila.

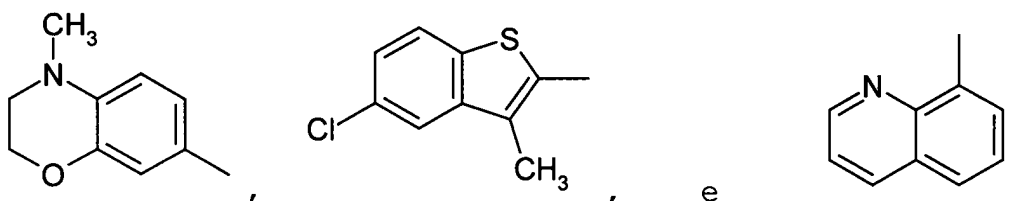
Uma outra composição farmacêutica preferida, tal como definida anteriormente, é uma na qual a referida quantidade terapeuticamente efetiva do referido composto varia entre cerca de 10mg até cerca de 1000 mg por dia.

Uma outra composição farmacêutica preferida tal como definida anteriormente é uma, wherein halogen is Cl or F.

Uma outra composição farmacêutica preferida tal como definida anteriormente é uma em que Q é tiorfeno não-substituído, ou heterociclil mono-substituído em um carbono de anel com $-COOCH_3$ ou Cl.

Uma outra composição farmacêutica preferida tal como definida anteriormente é uma, em que Q é heterociclil não-saturado ou parcialmente não-saturado bicíclico de 9- ou 10-elementos que é conectado por um carbono de anel e que tem 1 ou 2 hetero-átomos de anel selecionados a partir do grupo que consiste de enxofre, nitrogênio e oxigênio, ou heterociclil bicíclico substituído de qualis é heterociclil bicíclico de 9- ou 10-elementos com um ou mais substituintes selecionados a partir de halogênio ou alquila inferior.

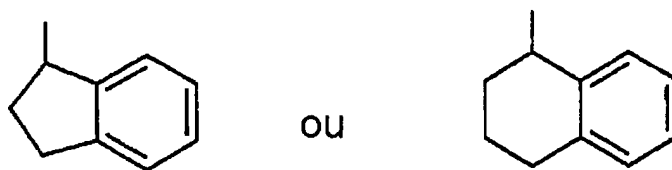
Uma outra composição farmacêutica preferida tal como definida anteriormente é uma, em que Q é selecionado a partir do grupo que consiste de



Uma outra composição farmacêutica preferida tal como definida anteriormente é uma, em que

quando um de R_1 ou R_2 é H e o outro é
a. anel carbocíclico saturado de 5 a 10 elementos mono-,
bi- ou tri-cíclico, mono-substituído ou não-
substituído, o referido anel carbocíclico saturado é um
5 anel monocíclico de cinco ou seis elementos ou um anel
tricíclico de 10 elementos, e em que o anel carbocíclico
mono-substituído é o referido anel carbocíclico sa-
turado mono-substituído com alquila inferior.

Uma outra composição farmacêutica preferi-
10 da tal como definida anteriormente, é uma em que, quan-
do um de R_1 ou R_2 é H e o outro é um anel 9- ou 10-
elementos bicíclico parcialmente não-saturado, o refe-
rido anel é



15 Uma outra composição farmacêutica preferi-
da tal como definida anteriormente é uma na qual
quando um de R_1 ou R_2 é H e o outro é $-CH_2B$, B é um anel
carboxílico saturado de 3- ou 6-elementos.

Uma outra composição farmacêutica preferi-
20 da tal como definida anteriormente é uma na qual um de
 R_1 ou R_2 é H e o outro é -D-fenil ou fenil D-
substituído, -D-fenil é $-CH_2CH(CH_3)$ -fenil, $-CH(CH_3)$ -
fenil, ou $-(CH_2)_n$ -fenil, e fenil D-substituído é -
CH(CH₃)-(fluoro-fenil), $-CH_2CH_2$ -(fluoro-fenil), $-CH_2$ -
25 (trifluorometil-fenil), $-CH_2$ -(metil-fenil), $-(CH_2)_p$ -

(cloro-fenil), $-(\text{CH}_2)_p$ -(metóxi-fenil), ou $-(\text{CH}_2)_p$ -(di-metóxi-fenil),

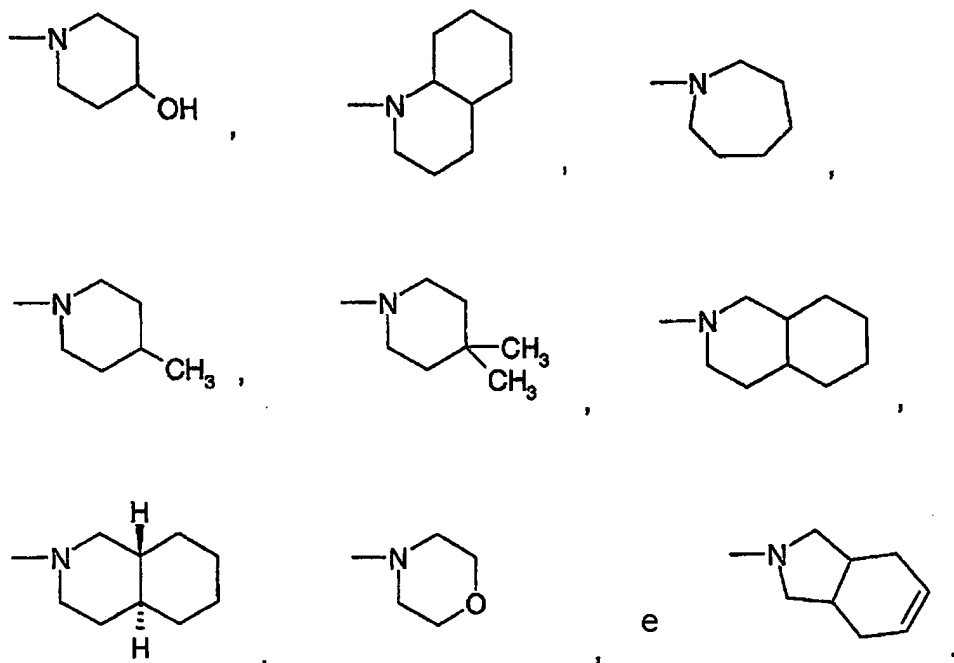
em que n é 1, 2, ou 3, e

p é 1 ou 2.

5 Uma outra composição farmacêutica preferida tal como definida anteriormente é uma na qual A compreende metil.

Uma outra composição farmacêutica preferida tal como definida anteriormente é uma na qual um de
10 R_1 ou R_2 é H e o outro é DE, em que D é $-\text{CH}_2-$ ou $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

Uma outra composição farmacêutica preferida tal como definida anteriormente é uma em que Z é selecionado a partir do grupo que consiste de:



15

Preferencialmente, Q é fenil substituído com cloro ou metil. Com maior preferência, Q é fenil

substituído na posição orto com cloro ou metil. Preferencialmente, Q é mono-substituído, com maior preferência Q é 2-metil-fenil. É igualmente preferido que Q seja 2-cloro-fenil.

5 Em uma outra concretização preferida, Q é fenil com dois ou três substituintes selecionados a partir de cloro ou metil. Preferencialmente, Q é 2-cloro-6-metil fenil ou 3-cloro-2-metil-fenil. Prefere-se igualmente que Q seja fenil não-substituído.

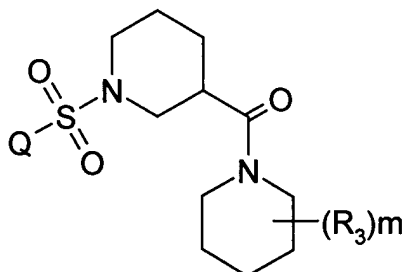
10 De acordo com uma outra concretização preferida, Q é tiofenil substituído ou não-substituído, ou quinolinil substituído ou não-substituído. Preferencialmente, Q é tiofen-2-il não-substituído ou quinolin-8-il não-substituído.

15 Em uma outra concretização preferida, Q é fenil substituído na posição-4 com halogênio. Preferencialmente, Q é 4-cloro-fenil ou 4-fluoro-fenil.

 Além disso, prefere-se que R₁ seja hidrogênio e R₂ seja adamantan-1-il. Prefere-se igualmente
20 que R₁ seja hidrogênio e R₂ seja cicloalquila.

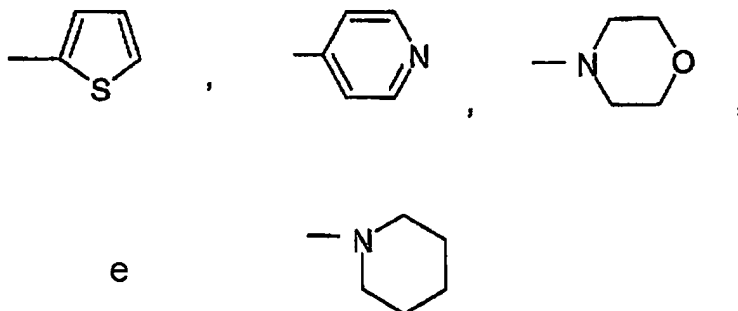
 Em uma outra concretização preferida, R₁, R₂ e o nitrogênio ao qual eles estão vinculados é peridroisoquinolin-2-il. Prefere-se igualmente que R₁, R₂ e o nitrogênio ao qual eles estão vinculados seja peridroquinolin-1-il. Prefere-se igualmente que R₁ seja
25 hidrogênio e R₂ seja 2-(tiofen-2-il)-etil.

Uma outra composição farmacêutica preferida tal como definida anteriormente é uma na qual o dito composto é:



5 em que R_3 é alquila inferior, e m é 1, 2, ou 3.

Além disso, prefere-se que R_1 seja hidrogênio e R_2 seja D-naftílio. Além disso, dá-se preferência a que um de R_1 ou R_2 seja H e o outro seja DE, E é selecionado a partir do grupo que consiste de:



10

B pode ser substituído tal como descrito anteriormente no contexto com o termo aril. Preferencialmente, B é um anel saturado carbocíclico não-substituído de 3- a 7-elementos.

15

Uma outra concretização da presente invenção relaciona-se com os compostos da fórmula (I) tal como definida anteriormente. Os compostos preferidos compreendem aqueles selecionados a partir do grupo que consiste de:

- (2-Metil-ciclopentil)-amida de ácido (3S)-1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- (3S)-([1-(2-Cloro-benzenossulfonil)-piperidin-3-il]-[(cis)-1,3,3a,4,7,7a-hexaidro-isoindol-2-il]-metanona,
- 5 (rac)-[1-(2-Cloro-benzenossulfonil)-piperidin-3-il]-morfolin-4-il-metanona,
- (3S)-(4aR,8aS)-rel-[1-(2-Cloro-benzenossulfonil)-piperidin-3-il]-(octaidro-quinolin-2-il)-metanona,
- (3S)-[1-(2-Cloro-benzenossulfonil)-piperidin-3-il]-
- 10 (octaidro-quinolin-2-il)-metanona,
- (3S)-(7-Aza-biciclo[2.2.1]hept-7-il)-[1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidin-3-il]-metanona,
- Adamantan-1-ilamida de ácido (3S)-1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 15 Ciclopentilamida de ácido (3S)-1-(2,4-dicloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- (rac)-[1-(2-Cloro-benzenossulfonil)-piperidin-3-il]-(4,4-dimetil-piperidin-1-il)-metanona,
- (rac)-[1-(2-Cloro-benzenossulfonil)-piperidin-3-il]-(4-
- 20 metil-piperidin-1-il)-metanona,
- (rac)-Azepan-1-il-[1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidin-3-il]-metanona,
- (rac)-[1-(2-Cloro-benzenossulfonil)-piperidin-3-il]-(octaidro-quinolin-1-il)-metanona,

- Ciclopentilamida de ácido (3S)-1-(4-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- Ciclopentilamida de ácido (3R)-1-(4-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 5 Ciclopentilamida de ácido (3S)-1-(tiofeno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- Ciclopentilamida de ácido (3R)-1-(tiofeno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- (rac)-[1-(2-Cloro-benzenossulfonil)-piperidin-3-il]-(4-
10 idróxi-piperidin-1-il)-metanona,
- (3-Metil-butil)-amida de ácido (3R)-1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- (3-Metil-butil)-amida de ácido (3S)-1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 15 Metal éster de ácido 2-[3-(2-fenil-propilcarbamoil)-piperidina-1-sulfonil]-benzóico,
- Metal ester de ácido 2-[3-(cicloexilmetil-carbamoil)-piperidina-1-sulfonil]-benzóico,
- [2-(2-Metóxi-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(2,4-
20 dicloro-5-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 2-Metóxi-benzilamida de ácido 1-(2,4-dicloro-5-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- Ciclopropilmetil-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-5-metil-
25 benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,

- [3-(Metil-fenil-amino)-propil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-5-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- (2-Tiofen-2-il-etil)-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-5-
5 metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 2-Metóxi-benzilamida de ácido 1-(4-cloro-2,5-dimetil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- Ciclopentilamida de ácido 1-(4-cloro-2,5-dimetil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 10 Ciclopropilmetil-amida de ácido 1-(4-cloro-2,5-dimetil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- (2-Tiofen-2-il-etil)-amida de ácido 1-(4-cloro-2,5-dimetil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- (2-Tiofen-2-il-etil)-amida de ácido 1-(2-cloro-4-
15 trifluorometil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 2-Metóxi-benzilamida de ácido 1-(2-cloro-5-trifluorometil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- (2-Tiofen-2-il-etil)-amida de ácido 1-(2-cloro-5-
20 trifluorometil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- [2-(2,3-Dimetóxi-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(2-cloro-6-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,

- [2-(2-Metóxi-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(2-cloro-6-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- (2-Morfolin-4-il-etil)-amida de ácido 1-(2-cloro-6-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico; com-
- 5 posto com ácido trifluoro-acético,
- 2-Metóxi-benzilamida de ácido 1-(2-cloro-6-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 1-(2-Cloro-6-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico de ácido ciclopropilmetil-amida,
- 10 [3-(Metil-fenil-amino)-propil]-amida de ácido 1-(2-cloro-6-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico; composto com ácido trifluoro-acético,
- (2-Tiofen-2-il-etil)-amida de ácido 1-(2-cloro-6-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 15 [1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- Indan-1-ilamida de ácido 1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 1-(2-Cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico
- 20 de ácido (naftalen-1-ilmetil)-amida,
- [2-(2-Fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- [2-(4-Fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,

- 2-Trifluorometil-benzilamida de ácido 1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 2-Cloro-benzilamida de ácido 1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 5 2-Metóxi-benzilamida de ácido 1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 2-Metil-benzilamida de ácido 1-(2-Cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- (2-Fenil-propil)-amida de ácido 1-(2-cloro-10 benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- (3-Fenil-propil)-amida de ácido 1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- Benzilamida de ácido 1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 15 Cicloexilmetil-amida de ácido 1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- Cicloexilamida de ácido 1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- Ciclopentilamida de ácido 1-(2-cloro-benzenossulfonil)-20 piperidina-3-carboxílico,
- Ciclopropilmetil-amida de ácido 1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- (1-Fenil-etil)-amida de ácido 1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,

- (3-Metil-butil)-amida de ácido 1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- Isobutil-amida de ácido 1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 5 Fenetil-amida de ácido 1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- (2-Tiofen-2-il-etil)-amida de ácido 1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- Metil éster de ácido 2-[3-(2-tiofen-2-il-etilcarbamoil)-piperidina-1-sulfonil]-benzóico,
- 10 Metil éster de ácido 3-[3-(2-metóxi-benzilcarbamoil)-piperidina-1-sulfonil]-tiofeno-2-carboxílico,
- Metil éster de ácido 3-[3-(2-tiofen-2-il-etilcarbamoil)-piperidina-1-sulfonil]-tiofeno-2-carboxílico,
- 15 [2-(2-Metóxi-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(tolueno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- (2-Acetilamino-etil)-amida de ácido 1-(tolueno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 2-Metóxi-benzilamida de ácido 1-(tolueno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 20 Ciclopentilamida de ácido 1-(tolueno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- (2-Tiofen-2-il-etil)-amida de ácido 1-(tolueno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,

- [2-(2-Fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(naftaleno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 2-Metil-benzilamida de ácido 1-(naftaleno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 5 (3-Fenil-propil)-amida de ácido 1-(naftaleno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- Cicloexilamida de ácido 1-(naftaleno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- (3-Metil-butil)-amida de ácido 1-(naftaleno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 10 [2-(2-Fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(3-cloro-2-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- [2-(2-Metóxi-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(3-cloro-2-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 15 [2-(4-Fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(3-cloro-2-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- (2-Morfolin-4-il-etil)-amida de ácido 1-(3-cloro-2-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico; composto com ácido trifluoro-acético,
- 20 2-Metil-benzilamida de ácido 1-(3-cloro-2-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- (3-Fenil-propil)-amida de ácido 1-(3-cloro-2-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- Ciclopentilamida de ácido 1-(3-cloro-2-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 25

- Ciclopropilmetil-amida de ácido 1-(3-cloro-2-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- [3-(Metil-fenil-amino)-propil]-amida de ácido 1-(3-cloro-2-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxí-
- 5 lico; composto com ácido trifluoro-acético,
- (2-Tiofen-2-il-etil)-amida de ácido 1-(3-cloro-2-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- [2-(2-Metóxi-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(3-cloro-4-fluoro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 10 (2-Pirrolidin-1-il-etil)-amida de ácido 1-(3-cloro-4-fluoro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico; composto com ácido trifluoro-acético,
- 2-Metóxi-benzilamida de ácido 1-(3-cloro-4-fluoro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 15 Ciclopentilamida de ácido 1-(3-cloro-4-fluoro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- Ciclopropilmetil-amida de ácido 1-(3-cloro-4-fluoro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- [3-(Metil-fenil-amino)-propil]-amida de ácido 1-(3-
- 20 cloro-4-fluoro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico; composto com ácido trifluoro-acético,
- 2-Metóxi-benzilamida de ácido 1-(3-cloro-4-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,

(2-Diisopropilamino-etil)-amida de ácido 1-(3-cloro-4-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico; composto com ácido trifluoro-acético,

(Piridin-4-ilmetil)-amida de ácido 1-(3-cloro-4-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico; composto com ácido trifluoro-acético,

(2-Tiofen-2-il-etil)-amida de ácido 1-(3-cloro-4-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,

Ciclopentilamida de ácido 1-(5-cloro-2-metóxi-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,

[2-(2-Fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(3-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,

[2-(4-Fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(3-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,

2-Metil-benzilamida de ácido 1-(3-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,

(3-Fenil-propil)-amida de ácido 1-(3-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,

Cicloexilmetil-amida de ácido 1-(3-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,

Cicloexilamida de ácido 1-(3-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,

[2-(2,3-Dimetóxi-fenil)-etil]-amida de ácido, 1-(3-fluoro-4-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico

- Ciclopentilamida de ácido 1-(3-fluoro-4-metil-benzenosulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- [2-(2-Metóxi-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(5-fluoro-2-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 5 2-Metóxi-benzilamida de ácido 1-(5-fluoro-2-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- Ciclopentilamida de ácido 1-(5-fluoro-2-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- Cicloexilmetil-amida de ácido 1-(4-acetilamino-
- 10 benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- Cicloexilamida de ácido 1-(4-acetilamino-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- (2-Morfolin-4-il-etil)-amida de ácido 1-(bifenil-4-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico; composto com ácido
- 15 trifluoro-acético,
- (2-Fenil-propil)-amida de ácido 1-(bifenil-4-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- Cicloexilmetil-amida de ácido 1-(bifenil-4-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 20 Cicloexilamida de ácido 1-(bifenil-4-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- Ciclopentilamida de ácido 1-(bifenil-4-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- (3-Metil-butil)-amida de ácido 1-(bifenil-4-sulfonil)-
- 25 piperidina-3-carboxílico,

- (1,2,3,4-Tetraidro-naftalen-1-il)-amida de ácido 1-(4-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 2-Trifluorometil-benzilamida de ácido 1-(4-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 5 (2-Fenil-propil)-amida de ácido 1-(4-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- Cicloexilmetil amida de ácido 1-(4-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- Cicloexilamida de ácido 1-(4-cloro-benzenossulfonil)-
- 10 piperidina-3-carboxílico,
- Ciclopentilamida de ácido 1-(4-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- (3-Metil-butil)-amida de ácido 1-(4-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 15 2-Metóxi-benzilamida de ácido 1-(4-fluoro-2-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- Ciclopentilamida de ácido 1-(4-fluoro-2-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- Ciclopropilmetil-amida de ácido 1-(4-fluoro-2-metil-
- 20 benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- (2-Tiofen-2-il-etil)-amida de ácido 1-(4-fluoro-2-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- [2-(2-Fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(4-fluoro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,

- [2-(4-Fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(4-fluoro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 2-Metil-benzilamida de ácido 1-(4-fluoro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 5 (3-Fenil-propil)-amida de ácido 1-(4-fluoro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- Cicloexilamida de ácido 1-(4-fluoro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- (3-Metil-butil)-amida de ácido 1-(4-fluoro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 10 [2-(2-Fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(4-isopropil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 2-Metil-benzilamida de ácido 1-(4-isopropil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 15 Cicloexilmetil-amida de ácido 1-(4-isopropil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- Cicloexilamida de ácido 1-(4-isopropil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- (Naftalen-1-ilmetil)-amida de ácido 1-(4-metóxi-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 20 (2-Fenil-propil)-amida de ácido 1-(4-Metóxi-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- Cicloexilmetil-amida de ácido 1-(4-metóxi-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,

- Cicloexilamida de ácido 1-(4-metóxi-benzenossulfonil)-
piperidina-3-carboxílico,
- (3-Metil-butil)-amida de ácido 1-(4-metóxi-benzenossul-
fonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 5 2-Metóxi-benzilamida de ácido 1-(4-metil-3,4-diidro-2H-
benzo[1,4]oxazine-7-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico;
composto com ácido trifluoro-acético,
- Ciclopropilmetil-amida de ácido 1-(4-metil-3,4-diidro-
2H-benzo[1,4]oxazine-7-sulfonil)-piperidina-3-
10 carboxílico; composto com ácido trifluoro-acético,
- (2-Tiofen-2-il-etil)-amida de ácido 1-(4-metil-3,4-
diidro-2H-benzo[1,4]oxazine-7-sulfonil)-piperidina-3-
carboxílico;composto com ácido trifluoro-acético,
- [2-(2-Fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(4-butil-
15 benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 2-Metil-benzilamida de ácido 1-(4-butil-benzenossul-
fonil)-piperidina-3-carboxílico,
- Cicloexilmetil-amida de ácido 1-(4-butil-benzenossul-
fonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 20 Isopropilamida de ácido 1-(4-butil-benzenossulfonil)-
piperidina-3-carboxílico,
- Metilamida de ácido 1-(4-butil-benzenossulfonil)-
piperidina-3-carboxílico,
- Ciclopentilamida de ácido 1-(5-cloro-3-metil-benzo[b]
25 tiofeno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,

- [2-(2-Metóxi-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(5-cloro-tiofeno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 2-Metóxi-benzilamida de ácido 1-(5-cloro-tiofeno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 5 Ciclopentilamida de ácido 1-(5-cloro-tiofeno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- (2-Tiofen-2-il-etil)-amida de ácido 1-(5-cloro-tiofeno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- Indan-1-ilamida de ácido 1-(quinolina-8-sulfonil)-
- 10 piperidina-3-carboxílico,
- (Naftalen-1-ilmetil)-amida de ácido 1-(quinolina-8-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- [2-(2-Fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido, 1-(quinolina-8-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico
- 15 [2-(3-Cloro-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(quinolina-8-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 2-Cloro-benzilamida de ácido 1-(quinolina-8-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- (2-Fenil-propil)-amida de ácido 1-(quinolina-8-sulfonil)-
- 20 piperidina-3-carboxílico,
- (4-tert-Butil-cicloexil)-amida de ácido 1-(quinolina-8-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- Cicloexilmetil-amida de ácido 1-(quinolina-8-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,

Cicloexilamida de ácido 1-(quinolina-8-sulfonil)-
piperidina-3-carboxílico,

Ciclopentilamida de ácido 1-(quinolina-8-sulfonil)-
piperidina-3-carboxílico,

5 (3-Metil-butyl)-amida de ácido 1-(quinolina-8-sulfonil)-
piperidina-3-carboxílico,

Isobutyl-amida de ácido 1-(quinolina-8-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,

Fenetil-amida de ácido 1-(quinolina-8-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,

[1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido 1-benzenosulfonil-piperidina-3-carboxílico,

(1,2,3,4-Tetraidro-naftalen-1-il)-amida de ácido 1-benzenosulfonil-piperidina-3-carboxílico,

15 Indan-1-ilamida de ácido 1-benzenosulfonil-piperidina-3-carboxílico,

(Naftalen-1-ilmetil)-amida de ácido 1-benzenosulfonil-piperidina-3-carboxílico,

[2-(2-Fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido 1-benzenosulfonil-piperidina-3-carboxílico,

2-Trifluorometil-benzilamida de ácido 1-benzenosulfonil-piperidina-3-carboxílico,

(1-Metóximetil-propil)-amida de ácido 1-benzenosulfonil-piperidina-3-carboxílico,

- 2-Cloro-benzilamida de ácido 1-benzenossulfonil-piperidina-3-carboxílico,
- 2-Metil-benzilamida de ácido 1-benzenossulfonil-piperidina-3-carboxílico,
- 5 (2-Fenil-propil)-amida de ácido 1-benzenossulfonil-piperidina-3-carboxílico,
- (3-Metóxi-propil)-amida de ácido 1-benzenossulfonil-piperidina-3-carboxílico,
- (3-Fenil-propil)-amida de ácido 1-benzenossulfonil-
10 piperidina-3-carboxílico,
- Cicloexilmetil-amida de ácido 1-benzenossulfonil-piperidina-3-carboxílico,
- Cicloexilamida de ácido 1-benzenossulfonil-piperidina-3-carboxílico,
- 15 Ciclopentilamida de ácido 1-benzenossulfonil-piperidina-3-carboxílico,
- (3-Metil-butil)-amida de ácido 1-benzenossulfonil-piperidina-3-carboxílico,
- Ciclopropilmetil-amida de ácido 1-(bifenil-4-sulfonil)-
20 piperidina-3-carboxílico,
- [3-(Metil-fenil-amino)-propil]-amida de ácido 1-(quinolina-8-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico; composto com ácido trifluoro-acético,
- (2-Tiofen-2-il-etil)-amida de ácido 1-(quinolina-8-
25 sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,

- [1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(tiofeno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- (1,2,3,4-Tetraidro-naftalen-1-il)-amida de ácido 1-(tiofeno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 5 Indan-1-ilamida de ácido 1-(tiofeno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- (Naftalen-1-ilmetil)-amida de ácido 1-(tiofeno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- [2-(2-Fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(tiofeno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 10 2-Trifluorometil-benzilamida de ácido 1-(tiofeno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 2-Cloro-benzilamida de ácido 1-(tiofeno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 15 2-Metóxi-benzilamida de ácido 1-(tiofeno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- (2-Fenil-propil)-amida de ácido 1-(tiofeno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- (4-*tert*-Butil-cicloexil)-amida de ácido 1-(tiofeno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 20 Cicloexilmetil-amida de ácido 1-(tiofeno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- Cicloexilamida de ácido 1-(tiofeno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,

Ciclopentilamida de ácido 1-(tiofeno-2-sulfonil)-
piperidina-3-carboxílico,

(1-Fenil-etil)-amida de ácido 1-(tiofeno-2-sulfonil)-
piperidina-3-carboxílico,

5 (3-Metil-butil)-amida de ácido 1-(tiofeno-2-sulfonil)-
piperidina-3-carboxílico,

Fenetil-amida de ácido 1-(tiofeno-2-sulfonil)-piperidi-
na-3-carboxílico,

(3,5,7-Trimetil-adamantan-1-il)-amida de ácido, (*rac*)-
10 1-(2-Cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico;
e

(3-Idróxi-adamantan-1-il)-amida de ácido (*rac*)-1-(2-
cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,

ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

15 Os compostos particularmente preferidos
compreendem aqueles que são selecionados a partir do
grupo que consiste de:

Cicloexilamida de ácido 1-benzenossulfonil-piperidina-
3-carboxílico,

20 Cicloexilmetil-amida de ácido 1-benzenossulfonil-
piperidina-3-carboxílico,

(2-Fenil-propil)-amida de ácido 1-benzenossulfonil-
piperidina-3-carboxílico,

Cicloexilamida de ácido 1-(quinolina-8-sulfonil)-
25 piperidina-3-carboxílico,

- Cicloexilmetil-amida de ácido 1-(quinolina-8-sulfonil)-
piperidina-3-carboxílico,
- Ciclopropilmetil-amida de ácido 1-(3-cloro-2-metil-
benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 5 (3-Fenil-propil)-amida de ácido 1-(naftaleno-2-sulfo-
nil)-piperidina-3-carboxílico,
- Ciclopentilamida de ácido 1-(2-cloro-benzenossulfonil)-
piperidina-3-carboxílico,
- Cicloexilamida de ácido 1-(2-cloro-benzenossulfonil)-
10 piperidina-3-carboxílico,
- Ciclopentilamida de ácido (3S)-1-(2,4-dicloro-benzenos-
sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- (rac)-Azepan-1-il-[1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperi-
din-3-il]-metanona,
- 15 (rac)-[1-(2-Cloro-benzenossulfonil)-piperidin-3-il]-
(octaidro-quinolin-1-il)-metanona,
- (3-Metil-butil)-amida de ácido (3R)-1-(2-cloro-benze-
nossulfonil)-piperidina-3-carboxílico, e
- (3-Metil-butil)-amida de ácido (3S)-1-(2-cloro-benze-
20 nossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Os compostos da fórmula (I) são indivi-
dualmente preferidos e os seus sais farmacêuticamente
aceitáveis são individualmente preferidos, com os com-
25 postos da fórmula (I) sendo particularmente preferidos.

Os compostos da fórmula (I) podem ter um ou mais átomos C assimétricos e podem, conseqüentemente, existir como uma mistura enantiomérica, mistura diastereomérica ou como compostos opticamente puros.

5 Será apreciado que os compostos da fórmula geral (I) nesta invenção podem ser derivados como grupos funcionais para proporcionarem derivados que são capazes de conversão de volta ao composto de origem *in vivo*.

10 Tal como descrito anteriormente, constatou-se que os novos compostos da presente invenção inibem a deidrogenase 11 β -hidroxiesteróide. Eles podem, portanto, ser usados no tratamento e profilaxia de enfermidades que são moduladas por inibidores de deidrogenase de 11 β -hidroxiesteróide. Essas enfermidades in-
15 cluem diabetes do tipo II e síndrome metabólica.

Portanto, a invenção também se refere a composições farmacêuticas que compreendem um composto tal como definido anteriormente e um carreador e/ou ad-
20 juvante farmacêuticamente aceitável.

De uma forma assemelhada, a invenção abrange compostos tais como descritos anteriormente para o uso como substâncias terapeuticamente ativas, especialmente como substâncias terapeuticamente ativas
25 para o tratamento e/ou profilaxia de enfermidades que são moduladas por inibidores de deidrogenase de 11 β -hidroxiesteróide, com particularidade como substâncias

terapeuticamente ativas próprias para o tratamento e/ou profilaxia de diabetes do tipo II e síndrome metabólica.

De acordo com uma outra concretização preferida, a invenção refere-se a um método para o tratamento terapêutico e/ou profilático de enfermidades que são moduladas por inibidores de deidrogenase de 11β -hidroxiesteróide, com particularidade para o tratamento terapêutico e/ou profilático de diabetes do tipo II ou síndrome metabólica, método esse que compreende administrar um composto tal como definido anteriormente a um ser humano ou animal.

A invenção também abrange o uso de compostos tais como definidos anteriormente para o tratamento terapêutico e/ou profilático de enfermidades que são moduladas por inibidores de deidrogenase de 11β -hidroxiesteróide, com particularidade para o tratamento terapêutico e/ou profilático de diabetes do tipo II ou síndrome metabólica.

A invenção também se refere ao uso de compostos tais como descritos anteriormente para a preparação de medicamentos para o tratamento terapêutico e/ou profilático de enfermidades que são moduladas por inibidores de deidrogenase de 11β -hidroxiesteróide, com particularidade para o tratamento terapêutico e/ou profilático de diabetes do tipo II ou

1. A primeira reação pode ser realizada mediante reação do composto da fórmula **2** com um cloreto de sulfonil da fórmula **3** em um solvente inerte, tal como um hidrocarboneto halogenado (tal como cloreto de metileno) ou um éter (tais como tetraidrofurano ou dioxana) ou um solvente de éster, tal como etil acetato. A reação é realizada convenientemente na presença de uma base orgânica (tais como trietilamina ou diisopropiletilamina) ou uma base inorgânica (tais como hidróxido de sódio ou carbonato de sódio). Quando se utilize uma base inorgânica, a reação é convenientemente realizada na presença adicional de água, e o co-solvente deverá ser estável para a base adequada. A reação pode ser realizada a uma temperatura entre cerca de 0 graus e a temperatura ambiente, preferentemente sob cerca da temperatura ambiente.

Adicionalmente, um número de derivados de ácido aril-sulfonil-nipecótico da fórmula **4** encontra-se disponível comercialmente, e alguns deles estão expostos na tabela:

Nome	Fornecedor
Ácido 1-[(2,4,6-trimetilfenil)sulfonil]-3-piperidinocarboxílico	AsInEx, Moscow, Russia
Ácido 1-[(2-nitrofenil)sulfonil]-3-piperidinocarboxílico	Ambinter, Paris, France

Nome	Fornecedor
Ácido 1-[(4-bromofenil)sulfonil]-3-piperidinocarboxílico	Interchim, Montluçon, France
Ácido 1-[(4-etoxifenil)sulfonil]-3-piperidinocarboxílico	Enamina, Kiev, Ukraine
Ácido 1-[(4-Fluorofenil)sulfonil]-3-piperidinocarboxílico	Interchim, Montluçon, France
Ácido 1-[(4-metoxifenil)sulfonil]-3-piperidinocarboxílico	ChemDiv, San Diego, USA
Ácido 1-[(4-metilfenil)sulfonil]-3-piperidinocarboxílico	AKos Consulting, Basel, Switzerland
Ácido 1-[(4-nitrofenil)sulfonil]-3-piperidinocarboxílico	Interchim, Montluçon, France
Ácido 1-[[4-(acetilamino)fenil]sulfonil]-3-piperidinocarboxílico	Enamina, Kiev, Ukraine

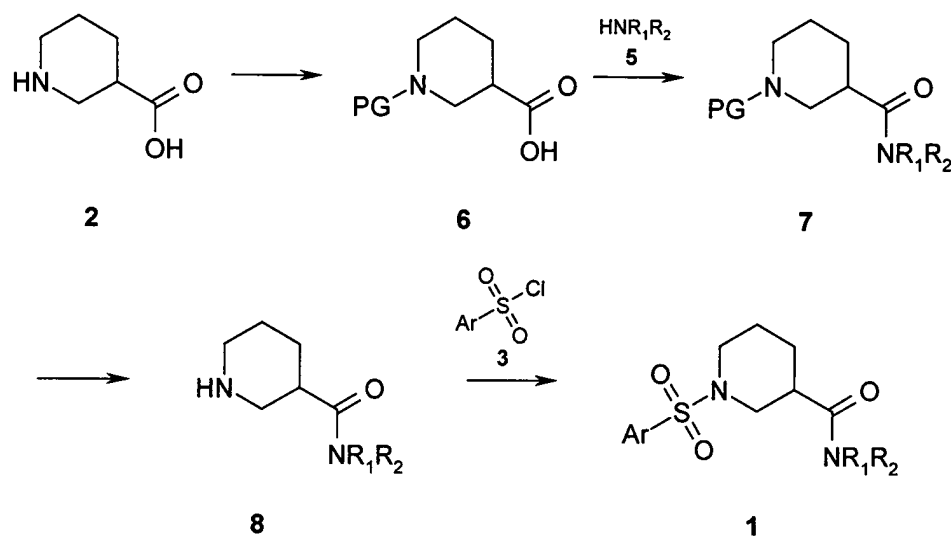
O acoplamento de ácidos carboxílicos da fórmula **4** com aminas da fórmula **5**, de acordo com o Esquema 1, pode ser alcançado utilizando-se métodos amplamente conhecidos daqueles normalmente vresados na

5 técnica. Por exemplo, a transformação pode ser realizada por reação dos ácidos carboxílicos da fórmula **4** ou de seus derivados apropriados, tais como ésteres ativados, com aminas da fórmula **5** ou seus correspondents sais de adição ácida (por exemplo, os sais de cloridra-

to) na presença, se necessário, de um agente de acoplamento, muitos exemplos dos quais são amplamente conhecidos por si na química de peptídios. A reação é realizada convenientemente por tratamento do ácido carboxílico da fórmula **4** com o cloridrato da amina da fórmula **5** na presença de uma base apropriada, tal como diisopropiletilamina, um agente de acoplamento tal como hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio, e na presença adicional, opcional, de uma substância que aumente a velocidade de reação, tal como 1-hidroxibenzotriazol ou 1-hidróxi-7-azabenzotriazol, em um solvente inerte, tal como um hidrocarboneto clorado (por exemplo, diclorometano) ou N,N-dimetilformamida ou N-metilpirrolidinona, sob uma temperatura entre cerca de 0 graus e cerca da temperatura ambiente, preferentemente cerca da temperatura ambiente. Alternativamente, a reação pode ser realizada por conversão do ácido carboxílico da fórmula **4** para um derivado de éster ativado, tal como o éster de N-hidroxissuccinimida, e subsequentemente fazendo reagir este com a amina da fórmula **5** ou um sal de adição ácida correspondente. Esta sequência de reações pode ser realizada mediante reação do ácido carboxílico da fórmula **4** com N-hidroxissuccinimida na presença de um agente de acoplamento, tal como N,N'-dicicloexilcarbodiimida em um solvente inerte, tal como tetraidrofurano sob uma temperatura entre cerca de 0 graus e cerca da temperatura ambiente. O éster de N-hidroxissuccinimida resul-

tante é então tratado com a amina da fórmula **5** ou um sal de adição ácida correspondente, na presença de uma base, tal como base orgânica (por exemplo, trietilamina ou diisopropiletilamina ou assemelhada) em um solvente inerte adequado, tal como N,N-dimetilformamida aproximadamente à temperatura ambiente.

Preparação de Compostos da Invenção de Acordo Com o Esquema 2



10

Esquema 2

Os compostos da invenção da fórmula **1** também podem ser preparados de acordo com o Esquema 2, que difere do Esquema 1 na ordem da incorporação dos grupos de aril-sulfonil e amina na molécula. Neste processo, o nitrogênio do composto da fórmula **2** é protegido para proporcionar um composto da fórmula **6** onde PG representa um grupo de proteção, do qual muitos exemplos apropriados são conhecidos daquele versado na técnica, tal

15

como discutido adiante. O composto da fórmula **6** é então convertido para uma amide da fórmula **7**, o grupo de proteção é então clivado para proporcionar uma amina de fórmula **8** e este composto é então levado a reagir com um cloreto de sulfonil de fórmula **3** para proporcionar o composto da fórmula **1**. Será facilmente evidente para aquele versado na técnica que o Esquema 2 propicia a possibilidade de se prepararem os compostos da invenção em que um de R^1 ou R^2 representa hidrogênio em uma base sólida pela utilização de uma amina **5** de ligação de resina.

Muitos grupos de proteção PG são conhecidos daqueles versados na técnica de síntese orgânica. Por exemplo, diversos grupos de proteção adequados estão enumerados em "Grupos de proteção em Síntese Orgânica" [Greene, T. W. and Wuts, P. G. M., 2nd Edition, John Wiley & Sons, N.Y. 1991]. Grupos de proteção preferidos são aqueles compatíveis com as condições de reação usadas para se preparar os compostos da invenção. Exemplos desses grupos de proteção são tert-butoxicarbonil (Boc), benziloxicarbonil (Cbz), e 9-fluorenilmetoxicarbonil (Fmoc).

Alguns exemplos de intermediaries da fórmula **6** encontram-se disponíveis comercialmente, tais como ilustrados na tabela exposta em seguida. Outros exemplos de intermediaries da fórmula **6** podem ser preparados como descritos no parágrafo subsequente.

Nome do Composto	Fornecedor
Ácido (3R)-1-(9-fluorenilmetoxicarbonil)-3-piperidina carboxílico	Fluka Chemical Corp., Milwaukee, WI
Ácido (3R)-1-(tert-butoxicarbonil)-3-piperidina carboxílico	Fluka Chemical Corp., Milwaukee, WI
Ácido (3S)-1-(tert-butoxicarbonil)-3-piperidina carboxílico	Digital Specialty Chemicals, Dublin, NH
Ácido 1-(9-fluorenilmetoxicarbonil)-3-piperidina carboxílico	Fluka Chemical Corp., Milwaukee, WI
Ácido 1-(tert-butoxicarbonil)-3-piperidina carboxílico	Aldrich Chemical Company, Milwaukee, WI
Ácido 1-[(benziloxi)carbonil]-3-piperidina carboxílico	Maybridge plc, Tintagel, Cornwall, UK

Os intermediaries da fórmula 6 podem ser preparados por reação do composto da fórmula 2 com um reagente de alcóxicarbonilação, tal como di-tert-butil dicarbonato, 2-(tert-butoxicarboniloxiimino)-2-fenilacetoneitrilo, benzil cloroformato, 9-fluorenilmetil pentafluorofenil carbonato, N-(9-

fluorenilmetoxicarboniloxi)succinimida, ou assemelha-
dos, na presença de uma base que pode ser orgânica (por
exemplo, trietilamina) ou inorgânica (por exemplo, hi-
dróxido de sódio, carbonato de sódio ou potássio, ou
5 carbonato de sódio hidrogênio) em um solvente inerte,
tal como água ou dioxana ou tetraidrofurano, ou em uma
mistura de solvents inertes tais como água e acetona,
água e dioxana, ou água e tetraidrofurano. A reação é
realizada convenientemente a uma temperatura entre cer-
ca de 0 graus e cerca de temperatura ambiente, de pre-
10 ferência aproximadamente sob temperatura ambiente. On-
de o intermediário da fórmula **6** não é estável para con-
dições básicas, como no caso de um composto de fórmula
6 em que PG representa Fmoc (9-
15 fluorenilmetoxicarbonil), deve ser tomado cuidado para
que este intermediário não seja exposto a condições
fortemente básicas durante as tentativas de preparar o
mesmo. Será facilmente evidente para aquele versado na
técnica que a seleção do grupo de proteção depende da
20 natureza do composto visado **1**, de forma que, por exem-
plo, as funcionalidades presentes na metade NR1R2 sejam
compatíveis com as condições usadas para conseguir a
remoção do grupo de proteção na conversão do composto
da fórmula **7** para o composto da fórmula **8**. Uma vez que
25 existe um número de diferentes escolhas para o grupo de
proteção PG, com métodos de desproteção complementares,
não há dificuldade em se selecionar um grupo de prote-

ção para a síntese de qualquer um dos compostos da invenção de acordo com o Esquema 2.

O acoplamento de um ácido carboxílico da fórmula 6 com uma amina de fórmula 5, de acordo com o Esquema 2, pode ser conseguido utilizando-se métodos amplamente conhecidos daqueles normalmente versados na técnica. Por exemplo, a transformação pode ser realizada por reação de um ácido carboxílico da fórmula 6 ou de um derivado apropriado do mesmo, tal como um éster ativado, com uma amina de fórmula 5 ou seu correspondente sal de adição ácida (por exemplo, o sal de cloridrato) na presença, se necessário, de um agente de acoplamento, muitos exemplos dos quais são amplamente conhecido por sin a química de peptídios. A reação é convenientemente realizada por tratamento do ácido carboxílico da fórmula 6 com o cloridrato da amina de fórmula 5 na presença de uma base apropriada, tal como diisopropiletilamina, o agente de acoplamento tal como hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio, e na presença adicional opcional de uma substância que aumente a velocidade de uma reação, tal como 1-hidroxibenzotriazol ou 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, em um solvente inerte, tal como o hidrocarboneto clorado (por exemplo, diclorometano) ou N,N-dimetilformamida ou N-metilpirrolidinona, sob uma temperatura entre cerca de 0 graus e aproximadamente a temperatura ambiente, de preferência aproximadamente sob temperatura ambiente. Alternativamente, a reação

pode ser realizada por conversão do ácido carboxílico de fórmula **6** para um derivado de ester ativado, tal como o ester de N-hidroxissuccinimida, e subsequentemente fazendo-se reagir este com a amina de fórmula **5** ou um sal de adição ácida correspondente. Esta sequência de reações pode ser realizada por reação do ácido carboxílico de fórmula **6** com N-hidroxissuccinimida na presença de um agente de acoplamento, tal como N,N'-dicicloexilcarbodiimida em um solvente inerte, tal como tetraidrofurano sob uma temperatura entre cerca de 0 graus e cerca da temperatura ambiente. O éster de N-hidroxissuccinimida resultante é então tratado com a amina de fórmula **5** ou um sal de adição ácida correspondente, na presença de uma base, tal como base orgânica (por exemplo, trietilamina ou diisopropiletilamina ou assemelhada) em um solvente inerte adequado, tal como N,N-dimetilformamide aproximadamente sob temperatura ambiente.

A remoção do grupo de proteção na conversão do composto da fórmula **7** para a amina de fórmula **8** é realizada de acordo com procedimentos que são amplamente conhecidos nas técnicas de química sintética e química de peptídios e que dependerão da natureza do grupo de proteção PG. Muitos exemplos de procedimentos adequados encontram-se listados em "Grupos de Proteção em Síntese Orgânica" [Greene, T. W. and Wuts, P. G. M., 2nd Edition, John Wiley & Sons, N.Y. 1991]. Por exemplo, no caso onde o grupo de proteção é Fmoc (9-

fluorenilmetoxicarbonil), o grupo pode ser convenientemente removido por tratamento do composto da fórmula **7** com uma base orgânica (tal como piperidina, morfolina, ou etanolamina) em um solvente inerte, tal como N,N-
5 dimetilformamide ou diclorometano aproximadamente sob temperatura ambiente. No caso onde o grupo de proteção é benziloxicarbonil (Cbz), o grupo pode ser removido sob condições hidrogenolíticas, por exemplo, por hidrogenação na presença de um catalisador de metal nobre,
10 tal como paládio-em-carbono, ou negro de paládio, na presença de um solvente inerte (por exemplo, um álcool, tal como etanol) aproximadamente sob temperatura ambiente e sob pressão atmosférica, ou sob pressão elevada (tal como 344,7 kPa (50 PSI) de hidrogênio) se requerido.
15 Como um outro exemplo, no caso onde o grupo de proteção é tert-butoxicarbonil (Boc), o grupo pode ser removido mediante tratamento do composto da fórmula **7** com ácido (seja ele orgânico ou inorgânico) em um solvente inerte. Por exemplo, o grupo Boc pode ser removido
20 por tratamento do composto da fórmula **7** com ácido trifluoroacético em diclorometano aproximadamente sob temperatura ambiente, ou ele pode ser removido por tratamento do composto da fórmula **7** com ácido clorídrico em um solvente alcoólico (por exemplo, metanol ou etanol)
25 ou um éter (por exemplo, dioxana) ou etil acetato, também aproximadamente sob temperatura ambiente.

O composto da fórmula **8** é convenientemente convertido para o composto da invenção de fórmula **1** por

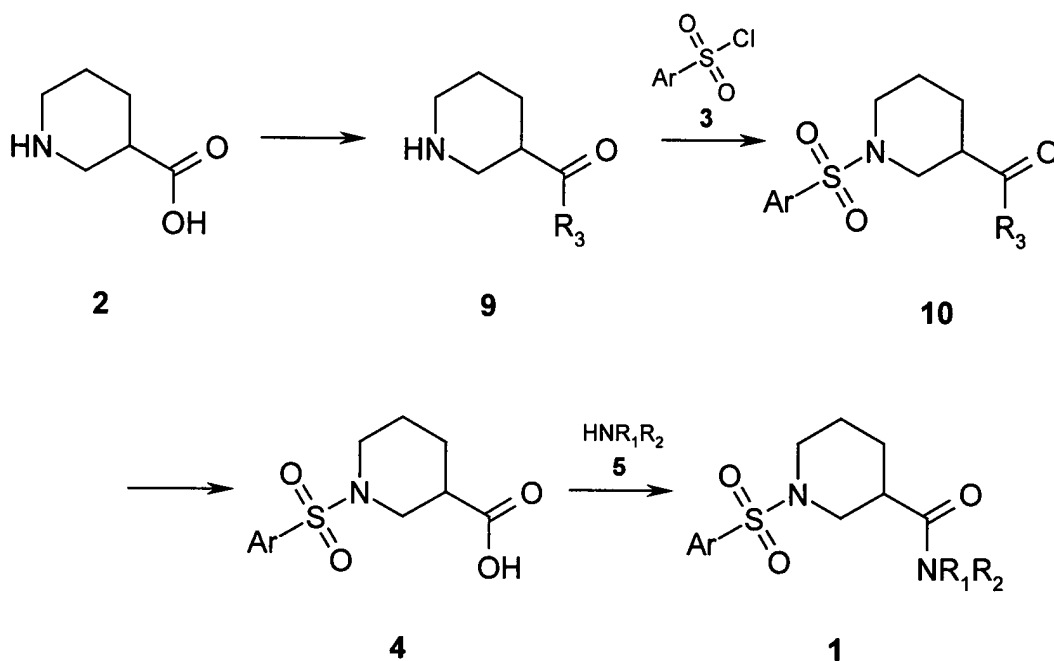
sulfonilação com um reagente de sulfonilação de fórmula **3**. A reação pode ser realizada por reação do composto da fórmula **8** com um cloreto de sulfonil de fórmula **3** em um solvente inerte, tal como a hidrocarboneto halogenado (tal como cloreto de metileno) ou um ether (tal como tetrahydrofuran or dioxane) or an solvente de ester, tal como etil acetato. A reação é convenientemente realizada na presença de uma base orgânica, (tal como trietilamina ou diisopropiletilamina) ou uma base inorgânica (tal como hidróxido de sódio ou carbonato de sódio). Quando se utiliza uma base inorgânica, a reação é convenientemente realizada na presença de água adicional, e o co-solvente deverá ser estável para a base aquosa. A reação pode ser realizada sob uma temperatura entre cerca de 0 graus e cerca da temperatura ambiente, de preferência cerca da temperatura ambiente. Muitos cloretos de sulfonilo de fórmula **3** encontram-se disponíveis comercialmente, ou podem ser sintetizados de acordo com os muitos processos diferentes tais como discutidos anteriormente.

No caso onde foi utilizada uma amina ligada por resina de fórmula **5**, é requerida uma etapa adicional para a conversão do composto de ligação de resina fórmula **1** no composto da invenção; ou seja, o composto da invenção deve ser separado da resina. Isto pode ser feito utilizando-se quaisquer condições convencionais, muitas das quais são conhecidas daqueles versados na técnica de síntese orgânica de fase sólida,

e cujas condições dependerão da natureza do ligante que vincula o produto ao suporte sólido. Por exemplo, no caso onde foi usada a resina de FMBP, a separação é convenientemente realizada mediante o tratamento do composto ligado por resina de fórmula **1** com um ácido orgânico, de preferência ácido trifluoroacético, em um solvente inerte, tal como diclorometano sob temperatura ambiente.

10 Preparação de Compostos da Invenção de Acordo

Com o Esquema 3



Esquema 3

15 Os compostos da invenção de fórmula **1** também podem ser preparados de acordo com o Esquema 3, o qual difere do Esquema 1 pelo fato de que existem duas

etapas adicionais na seqüência – uma etapa de proteção e uma etapa de desproteção. Neste processo, o grupo carboxila do composto da fórmula **2** é protegido para proporcionar um composto de fórmula **9** onde R_3 representa um grupo de proteção, dos quais muitos exemplos apropriados são conhecidas daqueles versados na técnica, como discutidos adiante. O composto da fórmula **9** é então convertido para a sulfonamida de fórmula **10**, o grupo de proteção é então dividido para proporcionar um ácido carboxílico de fórmula **4** e este composto é então acoplado com uma amina de fórmula **5** para proporcionar o composto da fórmula **1**. Será apreciado por aquele versado na técnica que o Esquema 3 propicia a possibilidade de realizar a reação de sulfonilação (a conversão de um composto de fórmula **9** para um composto de fórmula **10**) na fase sólida, pela utilização de um grupo R_3 suportado por polímero.

Muitos grupos de proteção R_3 são conhecidos daqueles versados na técnica da síntese orgânica. Por exemplo, diversos grupos de proteção adequados encontram-se enumerados em "Grupos de Proteção em Síntese Orgânica" [Greene, T. W. and Wuts, P. G. M., 2nd Edition, John Wiley & Sons, N.Y. 1991]. Grupos de proteção preferidos são aqueles compatíveis com as condições de reação usadas para se prepararem os compostos da invenção. Exemplos desses grupos de proteção são ésteres de cadeia normal ou ramificada de alquila inferior (por exemplo, metoxila ($R_3 = OCH_3$), etoxila ($R_3 = OCH_2CH_3$),

ou *tert*-butoxila ($R_3 = OC(CH_3)_3$ ésteres), ou o benzil éster ($R_3 = OCH_2C_6H_5$), ou uma resina comumente usada na síntese de fase sólida (por exemplo, resina de Wang ou resina de Rink), e estas podem ser preparadas por meio

5 de quaisquer métodos convencionais. Por exemplo, eles podem ser convenientemente preparados a partir do correspondente ácido carboxílico de fórmula **2** por meio de qualquer reação de esterificação, muitos dos quais são amplamente conhecidos daqueles versados na técnica.

10 Por exemplo, um composto de fórmula **9** em que R_3 representa metoxila pode ser preparado a partir de um composto de fórmula **2** por tratamento com uma solução etérea de diazometano. A reação é convenientemente realizada em um solvente inerte, tal como um éter (por exem-

15 plo, dietil éter ou tetraidrofurano) ou um álcool (por exemplo, metanol), sob uma temperatura entre cerca de 0 graus e cerca da temperatura ambiente, de preferência a cerca de 0 graus. No caso onde R_3 representa a resina de Wang, o composto da fórmula **9** é convenientemente

20 preparado por tratamento da resina com o composto da fórmula **2** na presença de um agente de acoplamento (tal como diisopropilcarbodiimida) e na presença de uma quantidade catalítica de *N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP) em um solvente inerte tal como *N,N*-

25 dimetilformamida, aproximadamente sob temperatura ambiente.

A reação de sulfonilação pode ser realizada por reação do composto da fórmula **9** com um cloreto

de sulfonil de fórmula **3** em um solvente inerte, tal como um hidrocarboneto halogenado (tal como cloreto de metileno) ou um éter (tal como tetraidrofurano ou dióxana) ou um solvente de éster, tal como etil acetato.

5 A reação é convenientemente realizada na presença de uma base orgânica (tal como trietilamina ou diisopropil-
letilamina) ou uma base inorgânica (tal como hidróxido de sódio ou carbonato de sódio). Quando se utilize uma base inorgânica, a reação é convenientemente realizada

10 na presença de água adicional, e o co-solvente e grupo de proteção deverão ser estáveis para a base aquosa. A reação pode ser realizada sob uma temperatura entre cerca de 0 graus e aproximadamente a temperatura ambiente, de preferência aproximadamente sob temperatura

15 ambiente. Muitos cloreto de sulfonil de fórmula **3** encontram-se disponíveis comercialmente, ou podem ser sintetizados de acordo com muitos diferentes processos tais como discutidos anteriormente.

Para a remoção do grupo de proteção em re-

20 lação a um composto de fórmula **10** para proporcionar o ácido carboxílico de fórmula **4**, poderá utilizar-se qualquer meio convencional. Por exemplo, no caso onde R_3 representa um grupo de alcoxila inferior não ramificado (por exemplo, metoxila), a reação pode ser reali-

25 zada por tratamento do composto da fórmula **10** com um hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de potássium, hidróxido de sódio ou hidróxido de lítio, de preferência hidróxido de lítio, em um solvente apropri-

ado, tal como uma mistura de tetraidrofurano, metanol e água. A reação é convenientemente realizada sob uma temperatura entre cerca de 0 graus e aproximadamente a temperatura ambiente, de preferência aproximadamente sob temperatura ambiente. No caso onde R₃ representa a resina de Wang ou a resina de Rink, a clivagem pode ser realizada utilizando-se ácido trifluoroacético em diclorometano aproximadamente sob temperatura ambiente.

O acoplamento de um ácido carboxílico de fórmula 4 com uma amina de fórmula 5 para proporcionar o composto da invenção de fórmula 1 de acordo com o Esquema 3, pode ser conseguido como mencionado anteriormente, utilizando-se métodos amplamente conhecidos daqueles normalmente versados na técnica. Por exemplo, a transformação pode ser realizada por reação de ácidos carboxílicos de fórmula 4 ou de seus derivados apropriados, tais como ésteres ativados, com aminas de fórmula 5 ou seus correspondentes sais de adição ácida (por exemplo, os sais de cloridrato) na presença, se necessário, de um agente de acoplamento, muitos exemplos dos quais são amplamente conhecidos por si na química de peptídios. A reação é convenientemente realizada por tratamento do ácido carboxílico de fórmula 4 com o cloridrato da amina de fórmula 5 na presença de uma base apropriada, tal como diisopropiletilamina, um agente de acoplamento tal como hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio, e na presença adicional opcional de uma substância que aumenta

a velocidade de reação, tal como 1-hidroxisbenzotriazol ou 1-hidroxis-7-azabenzotriazol, em um solvente inerte, tal como a hidrocarboneto clorado (por exemplo, diclorometano) ou N,N-dimetilformamida ou N-metilpirrolidinona, sob uma temperatura entre cerca de 0 5 graus e cerca da temperatura ambiente, de preferência aproximadamente sob temperatura ambiente. Alternativamente, a reação pode ser realizada por conversão do ácido carboxílico de fórmula **4** para um derivado de éster 10 ativado, tal como o éster de N-hidroxissuccinimida, e subsequentemente reação deste com a amina de fórmula **5** ou um sal de adição ácida correspondente. Esta sequência de reações pode ser realizada por reação do ácido carboxílico de fórmula **4** com N-hidroxissuccinimida na 15 presença de um agente de acoplamento, tal como N,N'-dicicloexilcarbodiimida em um solvente inerte, tal como tetraidrofurano sob uma temperatura entre cerca de 0 graus e cerca da temperatura ambiente. O éster de N-hidroxissuccinimida resultante é então tratado com a 20 amina de fórmula **5** ou um sal de adição ácida correspondente, na presença de uma base, tal como base orgânica (por exemplo, trietilamina or diisopropiletilamina ou assemelhada) em um solvente inerte adequado, tal como N,N-dimetilformamida em torno da temperatura ambiente.

25 Fontes de Ácido Nipecótico Racêmico ou Opticamente Ati-

vo da Fórmula 2

O ácido nipecótico racêmico é encontrado comercialmente a partir de fornecedores tais como Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI; TCI America, Portland, OR; e Lancaster Synthesis Ltd., Lancashire, UK. Os ácidos nipecóticos opticamente ativos também são encontrados disponíveis comercialmente. Por exemplo, tanto o ácido (R)-(-)-nipecótico quanto o ácido (S)-(+)-nipecótico encontram-se disponíveis a partir dos seguintes fornecedores:

- 10 ▪ Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
- Digital Specialty Chemicals, Dublin, NH
- TCI Japan, Tokyo, Japan
- Yamakawa Chemical Industry Co., Ltd., Tokyo, Japan.

15 Além disso, os enantiômeros individuais de ácido nipecótico podem ser preparados por meio de cromatografia quiral (vide J. S. Valsborg and C. Foged, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1997**, 39, 401) ou por decomposição. As publicações expostas em seguida descrevem métodos para a preparação por decomposição de ácido

20 (R)-(-)-nipecótico e ácido (S)-(+)-nipecótico ou seus sais de adição ácida:

- 25 ▪ M. Akkerman et al. *Recueil Trav. Chim. Pays-Bas* **1951**, 70, 899

- P. Magnus and L. S. Thurston *J. Org. Chem.* **1991**,
56, 1166
- X. Zheng et al. *Chirality* **1995**, 7, 90
- S. Schleich and G. Helmchen, *Eur. J. Org. Chem.*
5 **1999**, 2515
- Chung, Y. J. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122,
3995
- S. H. Gellman and B. R. Huck, US 6,710,186
- E. D. Moher et al, WO 2002068391
- 10 ▪ K. A. Ismail and S. C. Bergmaier, *Eur. J. Med.*
Chem. **2002**, 37, 469

Fontes de Cloretos de Sulfonil da Fórmula 3

Cloretos de sulfonil da fórmula 3 podem ser comprados ou eles podem ser preparados utilizando-se um de uma grande variedade de diferentes procedimen-
15 tos sintéticos amplamente conhecidos no campo da síntese orgânica, tais como salientados adiante. As abordagens sintéticas aos cloretos de sulfonil são frequentemente complementares e proporcionam acesso aos cloretos
20 de sulfonil com muitos padrões de substituição diferentes no sistema de anel de arilo.

Mais de 100 cloretos de sulfonil da fórmula 3 encontram-se disponíveis comercialmente a partir de fornecedores tais como Aldrich Chemical Company,
25 Inc. (Milwaukee, WI), Lancaster Synthesis Ltd. (Lancashire, UK), TCI America (Portland, OR), e Maybridge plc

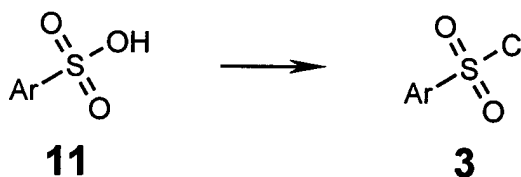
(Tintagel, Cornwall, UK). Para os propósitos de ilustração expõe-se na tabela seguinte um número de cloretos de sulfonil disponíveis comercialmente. Muitos outros exemplos podem ser encontrados pela consulta do

5 Available Chemicals Directory (MDL Information Systems, San Leandro, CA) ou SciFinder (Chemical Abstracts Service, Columbus, OH).

Nome	Fornecedor
Cloreto de 1-naftaleno-sulfonil	TCI America, Portland, OR
Cloreto de 2,4-difluorobenzeno-sulfonil	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
Cloreto de 2,5-diclorobenzeno-sulfonil	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
Cloreto de 2-cloro-6-metilbenzeno-sulfonil	Lancaster Synthesis Ltd., Lancashire, UK
Cloreto de 2-cloro-benzeno-sulfonil	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
Cloreto de 2-mesitileno-sulfonil	Lancaster Synthesis Ltd., Lancashire, UK
Cloreto de 3-cloro-2-metilbenzeno-sulfonil	Maybridge plc, Tintagel, Cornwall, UK
Cloreto de 3-nitro-benzeno-sulfonil	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
Cloridrato de cloreto de 3-	Combi-Blocks, LLC, San

Nome	Fornecedor
piridinossulfonil	Diego, CA
Cloreto de 4-metoxi-2,3,6-trimetil-benzeno-sulfonil	Lancaster Synthesis Ltd., Lancashire, UK
Cloreto de 8-Quinolinasulfonil	Maybridge plc, Tintagel, Cornwall, UK
Cloreto de O-tolueno-sulfonil	TCI America, Portland, OR

Cloretos de sulfonil da fórmula **3** também podem ser preparados por reações que são amplamente conhecidas no campo de síntese orgânica, tais como aqueles salientados adiante.



5

Esquema 4

Por exemplo, cloretos de sulfonil de fórmula **3** podem ser preparados a partir de um ácido sulfônico da fórmula **11** tal como ilustrada no Esquema 4. A cloração de um ácido arilsulfônico, ou de um sal do mesmo, da fórmula **11** pode ser realizada convenientemente por tratamento do mesmo com um agente de cloração, tal como cloreto de tionil ou oxicloreto fosforoso ou pentacloreto fosforoso, na presença adicional opcional de uma quantidade catalítica de N,N-dimetilformamide, sob uma temperatura entre cerca de 0 graus e cerca de 80 graus, na dependência da reatividade do agente de

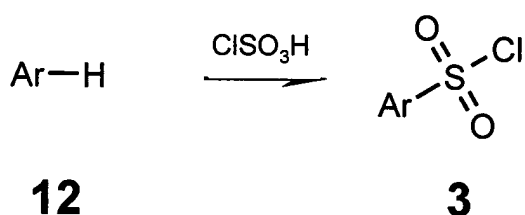
10

15

cloração. Muitos exemplos desta reação são conhecidos na literature, tais como aqueles listados na tabela exposta em seguida.

Cloreto de isoquinolina-5-sulfonil	A. Morikawa et al. <i>J. Med. Chem.</i> 1989 , 32, 42
Cloreto de 2-etoxicarbonil-benzeno-sulfonil	X. Baucherel et al. WO 2002100810
Cloreto de 4-n-butoxibenzeno-sulfonil	V. P. Sandanayaka et al. US 2002/0099035
Cloreto de benzotiazol-6-sulfonil	S. A. Kunda et al. US 6,140,505
Cloreto de 5-dimetilamino-2-metil-benzeno-sulfonil	C. Wu <i>J. Org. Chem.</i> 1998 , 63, 2348

5



Esquema 5

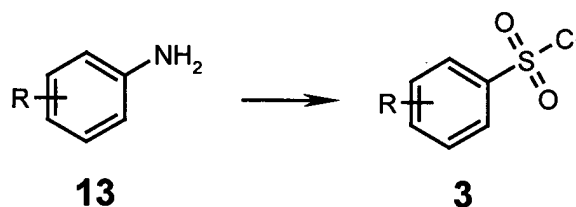
O cloreto de sulfonil da fórmula **3** pode ser preparado por substituição aromática eletrófila de um composto aromático de fórmula **12** tal como ilustrado no Esquema 5. Como é conhecido daquele versdado na técnica, este processo é adequado para a preparação de

10

arilcloreto de sulfonil com padrões de substituição particulares, tais como, por exemplo onde existe um substituinte de direção *orto/para* em um anel de benzeno *orto* ou *para*, para o local de introdução do grupo de sulfonil. A reação é convenientemente realizada por tratamento do composto aromático de fórmula **12** com ácido clorossulfônico na ausência de solvent e então aquecendo-se a mistura a uma temperatura entre cerca de 70 graus e cerca de 100 graus. Muitos exemplos desta reação são conhecidos na literatura, tais como aqueles listados na tabela seguinte.

Cloreto de 5-acetil-3-tiofenossulfonil	A. Arduini et al. <i>Tetrahedron Lett.</i> 2003 , 44, 5755
Cloreto de 3-bromo-5-isobutil-tiofeno-2-sulfonil	V. Derdau et al. <i>J. Org. Chem.</i> 2003 , 68, 5168
Cloreto de 2-cloro-4-etil-tiazol-5-sulfonil	R. Wischnat et al. WO 03002546
Cloreto de 4-(1,3-diidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-il)-benzenossulfonil	L. M. Lima et al. <i>Bioorg. Med. Chem.</i> 2002 , 10, 3067
Cloreto de 2,3-diidro-6-metoxi-1H-indeno-5-sulfonil	M. A. Aboud-Gharbia US 4,857,644

Cloreto de 5-(1,1-dimetiletil)-2-metil-benzenossulfonil	Y. Christidis US 4,948,827
Cloreto de 4-fluoro-2-metil-benzenossulfonil	M. Pal et al. <i>J. Med. Chem.</i> 2003 , 46, 3975
Cloreto de 1-metil-1H-pirazol-4-sulfonil	P. J. Dollings et al. US 6,103,708
Metil éster de ácido [4-(clorossulfonil)fenil]-carbâmico,	B. P. Clark US 6,482,824
Cloreto de 1,2,3,4-tetraidro-6-metil-2,4-dioxo-5-pirimidinassulfonil	V. V. Makarov et al. RU 2,204,555 (Chemical Abstracts CAN 140:93843)



Esquema 6

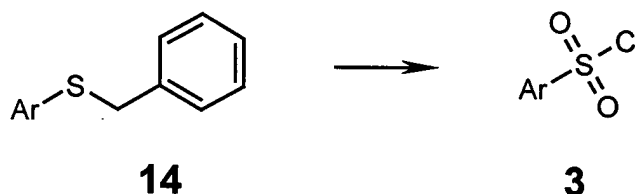
5 Cloreto de sulfonil de fórmula **3** também pode ser preparado a partir de anilinas da fórmula **13** por uma sequência de reações de diazotização/sulfonilação tais como ilustradas no Esquema 6. A reação de diazotização é convenientemente realizada por

10 tratamento da anilina de fórmula **13** ou um sal de adição

ácida da mesma (tal como o sal de cloridrato) em solução aquosa na presença de um ácido mineral tal como ácido clorídrico ou ácido sulfúrico com um sal de nitreto de metal alcalino, tal como nitreto de sódio a uma
5 temperatura menor do que 10 graus, de preferência em torno de 0 graus. O sal de diazônio obtido desta maneira pode ser convertido diretamente para o cloreto de sulfonil utilizando-se uma variedade de reagentes e condições que são conhecidas no campo da síntese orgânica.
10 Exemplos de reagents que são adequados incluem bióxido de enxofre e cloreto de cobre(I) ou cloreto de cobre(II) em ácido acético/água, ou cloreto de tionil e cloreto de cobre(I) ou cloreto de cobre(II) em água, de acordo com o procedimento de P. J. Hogan (US
15 6.531.605). Por exemplo, a reação de sulfonação pode ser realizada por adição da solução de sal de diazônio, preparada tal como descrita anteriormente, a uma mistura de bióxido de enxofre e cloreto de cobre(II) em um solvente inerte adequado, tal como ácido acético glacial,
20 al, sob uma temperatura em torno de 0 graus. Muitos exemplos desta reação são conhecidos na literatura, tais como aqueles listados na tabela seguinte.

Cloreto de 4-metil-benzenossulfonil	N. Ikemoto et al. <i>Tetrahedron</i> 2003 , 59, 1317
Cloreto de 3,4,5-trimetoxibenzenossulfonil	C. Binisti et al. <i>Eur. J. Med. Chem.</i> 2001 , 36, 809

Cloreto de 2-fluoro-6-trifluorometil-benzenossulfonil	M. A. Gonzalez and E. W. Otterbacher US 6,433,169
Cloreto de 2-metóxi-piridina-5-sulfonil	S. L. Gwaltney et al. <i>Bio-org. Med. Chem. Lett.</i> 2001 , 11, 871
Cloreto de 3-nitro-benzenossulfonil	M. Meier and R. Wagner US 5,436,370
Cloreto de 4-benzilóxi-2-nitro-benzenossulfonil	R. J. Cherney et al. <i>J. Med. Chem.</i> 2003 , 46, 1811
Cloreto de 4-acetil-benzenossulfonil	A. S. Wagman et al. <i>J. Org. Chem.</i> 2000 , 65, 9103

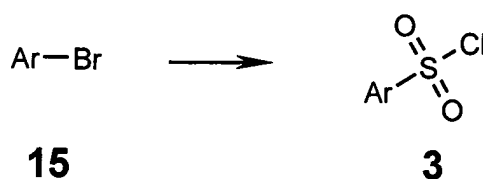


Esquema 7

Cloreto de sulfonil da fórmula **3** também
5 pode ser preparado a partir de um sulfureto de aril
benzil de fórmula **14** por meio de uma reação de cloração
oxidante tal como ilustrada no Esquema 7. A reação é
convenientemente realizada por borbulhamento de gás de
cloroem uma solução ou suspensão do sulfureto de aril
10 benzil da fórmula **14** em um solvente adequado, tal como

uma mistura de ácido acético e água a uma temperatura em torno da temperatura ambiente.

Metil ester de ácido 4-(clorossulfonil)-3-nitro-benzóico	S. P. Andrews et al. . <i>Org. Chem.</i> 2003 , <i>68</i> , 5525
Cloreto de 4,7-dicloro-quinolina-6-sulfonil	R. H. Baker et al. <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 1946 , <i>68</i> , 2636
Cloreto de 1,3-dioxo-2,3-diidro-2-metil-1H-isoindol-4-4-sulfonil	J. V. Hay et al. US 4,521,241
Cloreto de 2,3-diidro-1-oxo-1H-indeno-5-sulfonil	J. J. Howbert and T. A. Crowell <i>Synthetic Commun.</i> 1990 , <i>20</i> , 3193
Etil éster de ácido 5-(2-clorossulfonil-fenil)-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico	W. J. Barry and I. L. Finar <i>J. Chem. Soc.</i> 1954 , 138
Cloreto de 3-metil-4-nitro-benzenossulfonil	J. C. Baum et al. <i>Can. J. Chem.</i> 1990 , <i>68</i> , 1450

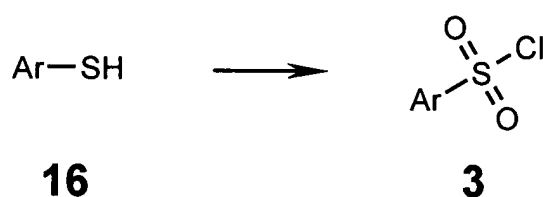


5

Esquema 8

Cloreto de sulfonil de fórmula **3** também pode ser preparado tal como ilustrado no Esquema 8 a partir de um brometo de aril de fórmula **15** por permuta de metal-halogênio, seguida por reação do intermediário organometálico com bióxido de enxofre para proporcionar um sal de arilsulfonato, seguida por reação com cloreto de sulfuril para proporcionar o arilcloreto de sulfonil. A reação pode ser realizada por tratamento do aril bromito com um reagente organometálico, tal como n-butyl lítio ou, de preferência, sec-butyl lítio, na presença adicional opcional de tetrametiletilenodiamina (TMEDA) em um solvente inerte adequado, tal como tetrahidrofurano (THF) ou dietil éter sob baixa temperatura (por exemplo, em torno de -78 graus) para proporcionar o intermediário de aril-lítio. Este pode ser então levado a reagir, sem isolamento, com uma mistura de bióxido de enxofre e um solvente, tal como dietil éter, novamente sob baixa temperatura, tal como por exemplo entre cerca de -78 graus e cerca de -60 graus. O sal de arilsulfonato resultante pode ser então convertido para o arilcloreto de sulfonil, novamente sem isolamento do intermediário, por tratamento com cloreto de sulfuril sob uma temperatura em torno de 0 graus. Muitos exemplos desta reação são conhecidos na literatura, tais como aqueles listados na tabela seguinte

Cloreto de 2-benziloxi-5-metil-benzenossulfonil	G. Papageorgiou et al. <i>Tetrahedron</i> 1999 , 55, 237
Cloreto de [2,2']bitiofenil-5-sulfonil	M. F. Chan et al. <i>Bioorg. Med. Chem.</i> 1998 , 6, 2301
Cloreto de 2'-metoxi-bifenil-4-sulfonil	W. R. Ewing et al. <i>J. Med. Chem.</i> 1999 , 42, 3557
Cloreto de 4-(2-fenil-2H-tetrazol-5-il)-benzenossulfonil	Y. Tamura et al. <i>J. Med. Chem.</i> 1998 , 41, 640
Cloreto de 3-(2-p-tolilvinil)-tiofeno-2-sulfonil	B. Raju et al. <i>Bioorg. Med. Chem. Lett.</i> 1997 , 7, 939
Cloreto de 3-trifluorometil-benzenossulfonil	T. Hamada and O. Yonemitsu <i>Synthesis</i> 1986 , 852



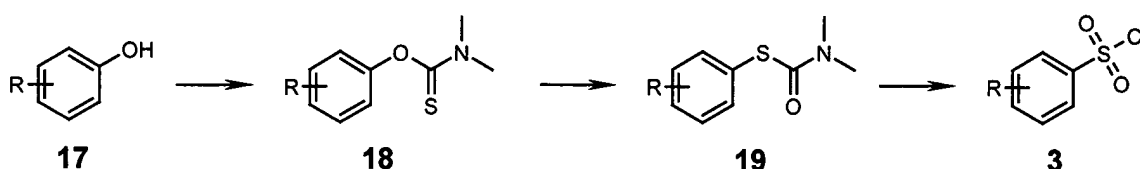
Esquema 9

5 Cloreto de sulfonil da fórmula **3** pode ser preparado a partir de um aril tiol de fórmula **16** por oxidação utilizando-se cloro como ilustrado no Esquema 9. Por exemplo, a reação pode ser realizada por tratamento do aril tiol da fórmula **16** com uma solução de

cloro em um solvente inerte, tal como ácido acético glacial sob uma temperatura em torno de 0 graus. Por exemplo, 4-(1H-tetrazol-1-il)fenil]cloreto de sulfonil poderá ser preparado utilizando-se este procedimento a partir de tiofenol 4-(1H-tetrazol-1-il)-benzenotiol que é known (W. V. Curran et al. US 3,932,440). Diversos exemplos desta reação são conhecidos na literatura, tais como aqueles listados na tabela seguinte

Cloreto de 2-benzotiazol sulfonil	E. Vedejs et al. <i>J. Org. Chem.</i> 2000 , 65, 2309
Etil éster de ácido 5-(clorossulfonil)-1-metil-1H-pirazol-4- carboxílico	F. Suzuki et al. JP 06056792 Chemical Abstracts CAN 122:31573
Cloreto de 5-amino-1H-1,2,4-triazol-3-sulfonil	R. B. Shankar US 4,937,350
Cloreto de 2-Metil-benzenossulfonil	G. E. Lepone US 4,454,135

10



Esquema 10

Cloreto de sulfonil de fórmula 3 pode ser preparado a partir de um fenol da fórmula 17 através de uma seqüência de reações salientadas no Esquema 10. O

15

fenol da fórmula **17** pode ser convertido para o O-aril-N,N'-dialquiltiocarbamato da fórmula **18** por reação com um cloreto de N,N'-dialquiltiocarbamoil em um solvente inerte na presença de uma base. O O-aril-N,N'-dialquiltiocarbamato resultante da fórmula **18** pode ser reordenado para o S-aril-N,N'-dialquiltiocarbamato da fórmula **19** por aquecimento limite a alta temperatura, tal como em torno de 250 graus. O S-aril-N,N'-dialquiltiocarbamato da fórmula **19** pode ser então convertido para o cloreto de sulfonil de fórmula **3** por oxidação utilizando-se cloro em um solvente inerte adequado, tal como a mistura de ácido fórmico e água sob uma temperatura em torno de 0 graus. Um exemplo do uso deste processo para a preparação de cloreto de sulfonil pode ser consultado em V. Percec et al. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2104.

Fontes de Aminas da Fórmula 5

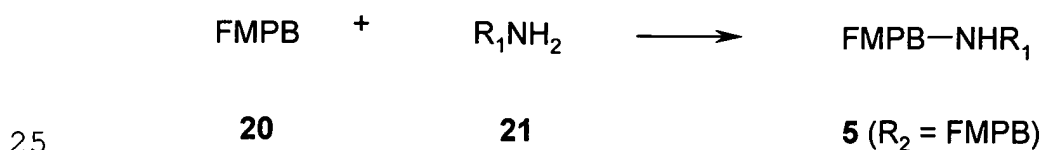
As aminas da fórmula **5** podem ser compradas ou podem ser preparadas utilizando-se um de uma grande variedade de diferentes procedimentos sintéticos amplamente conhecidos no campo da síntese orgânica, tais como salientados adiante.

Várias centenas de aminas de fórmula **5** são encontradas disponíveis comercialmente a partir de fornecedores tais como Aldrich Chemical Company, Inc. (Milwaukee, WI), Lancaster Synthesis Ltd. (Lancashire, UK), TCI America (Portland, OR), e Maybridge plc (Tin-

tagel, Cornwall, UK). Outros exemplos de aminas são encontrados no Available Chemicals Directory (MDL Information Systems, San Leandro, CA) ou SciFinder (Chemical Abstracts Service, Columbus, OH).

5 As aminas de fórmula **5** também podem ser preparadas por meio de reações que são amplamente conhecidas no campo da síntese orgânica, tais como aquelas salientadas em "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" [R. C. Larock, VCH Publishers, Inc., N.Y. 1989, pages 385-438] e em "Advanced Organic Chemistry" [J. March, 3rd Edition, Wiley Interscience, NY, 1985].

15 Aminas ligadas por resina da fórmula **5** em que R₂ representa uma resina à qual uma amina pode ser vinculada, podem ser preparadas por reações que são familiares para aquele versado na técnica de síntese orgânica de fase sólida. Por exemplo, uma amina de fórmula **5** onde R₂ representa a resina FMPB podem ser preparada de acordo com o Esquema 11 por tratamento de resina FMPB (**20**) com uma amina primária de fórmula **21** na presença de um agente de redução, tal como triacetoxidreto de sódio em um solvente inerte, tal como um hidrocarboneto halogenado (tal como 1,2-dicloroetano) sob temperatura ambiente.



Esquema 11

Alguns exemplos de aminas que podem ser preparadas por métodos conhecidos estão ilustrados na tabela seguinte:

5

1,1-Dioxido de tetraidro-N-metil-3-tiofenamina	B. Loev <i>J. Org. Chem.</i> 1961 , 26, 4394
1,1-Dioxid de tetraidro-3-tiofenamina	Thomas P. Johnston et al. <i>J. Med. Chem.</i> 1971 , 14, 600
2-Cicloex-1-enil-etilamina	R. S. Coleman and J. A. Shah <i>Synthesis</i> 1999 , 1399
Cloridrato de N-[(4-fluorofenil)metil]-benzenoetanamina	S. Casadio <i>Bollettino Chimico Farmaceutico</i> 1978 , V117, P83-9 Chemical Abstracts CAN 90:16185
3-Isopropoxipropilamina	J. C. Little US 3,372,195
endo-Norbornilamina	R. F. Borch et al. <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 1971 , 93, 2897
N-Ciclopropil-N-(2-tienilmetil)-amina	N. R. Easton DE 1,568,438
Bis-(2-metoxi-etil)-amina	Monsanto Chm. Co. US 2,876,243

Adicionalmente, uma série de aminometilpirazóis podem ser preparados utilizando-se o procedimento de aminação redutora descrito por Borch et al (R. F. Borch et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 2897), partindo-se de pirazol-carboxaldeídos que são encontrados disponíveis, tais como ilustrados na tabela seguinte:

Amina	Aldeído	Fornecedor do aldeído
1,3,5-Trimetil-1H-pirazol-4-metilamina	1,3,5-Trimetil-1H-pirazol-4-carbaldeído	Maybridge plc, Tintagel, Cornwall, UK
1,5-Dimetil-1H-pirazol-4-metilamina	1,5-Dimetil-1H-pirazol-4-carbaldeído	Fluorochem Ltd., Old Glossop, Derbyshire, UK
1,3-Dimetil-1H-pirazol-4-metilamina	1,3-Dimetil-1H-pirazol-4-carbaldeído	Acros Organics USA, Morris Plains, NJ
5-Cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-metilamina	5-Cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbaldeído	Key Organics Limited/Bionet Research, Camelford, UK

Amina	Aldeído	Fornecedor do aldeído
4-Cloro-1-metil-1H-pirazol-3-metilamina	4-Cloro-1-metil-1H-pirazol-3-carbaldeído	Butt Park Ltd., Bath, UK
4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-metilamina	4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carbaldeído	Apollo Scientific Ltd., Stockport, UK
1-Metil-1H-pirazol-4-metilamina	1-metil-1H-pirazol-4-carbaldeído	Fluorochem Ltd., Old Glossop, Derbyshire, UK
1-Etil-5-metil-1H-pirazol-4-metilamina	1-Etil-5-metil-1H-pirazol-4-carbaldeído	Fluorochem Ltd., Old Glossop, Derbyshire, UK
1-Etil-3-metil-1H-pirazol-4-metilamina	1-Etil-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldeído	Fluorochem Ltd., Old Glossop, Derbyshire, UK
1-Etil-1H-pirazol-4-metilamina	1-Etil-1H-pirazol-4-carbaldeído	Fluorochem Ltd., Old Glossop, Derbyshire, UK

Amina	Aldeído	Fornecedor do aldeído
1-Etil-1H-pirazol-2,5-dimetil-4-metilamina	1-Etil-1H-pirazol-2,5-dimetil-4-carbaldeído	N.D. Zelinsky Institute, Moscow, Russia
1,3-Dimetil-1H-pirazol-5-metilamina	1,3-Dimetil-1H-pirazol-5-carbaldeído	Maybridge plc, Tintagel, Cornwall, UK
3-Metil-1-propil-1H-pirazol-4-metilamina	3-Metil-1-propil-1H-pirazol-4-carbaldeído	Ost-West Handelsservice, Zepernick, Germuitos
4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-5-metilamina	4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-5-carbaldeído	Maybridge plc, Tintagel, Cornwall, UK
5-Cloro-3-etil-1-metil-1H-pirazol-4-metilamina	5-Cloro-3-etil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxaldeído	Oakwood Products, Inc., West Columbia, SC

Síntese Geral de Adamantanaminas

As aminas da fórmula **5** em que R₁ representa hidrogênio e R₂ representa adamantano substituído ou não-substituído podem ser encontradas seja disponíveis

comercialmente ou podem ser preparadas por meio de métodos que são amplamente conhecidos daqueles normalmente versados na técnica. Exemplos de adamantan-1-il-aminas disponíveis comercialmente estão expostos na tabela seguinte.

Nome	Fornecedor
1-Adamantanamina	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
Cloridrato de 2-adamantanamina	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
3,5,7-Trimetil-1-adamantanamina	ChemDiv, Inc., San Diego, CA
Cloridrato de 3,5-Bis(1-metiletil)-1-adamantanamina	MicroChemistry Ltd., Moscow, Russia
3-Amino-1-adamantanol	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
Cloridrato de 3-cicloexil-1-adamantanamina	MicroChemistry Ltd., Moscow, Russia
Cloridrato de 3-etil-1-adamantanamina	Apin Chemicals Ltd., Abingdon, UK
Cloridrato de 3-etil-5,7-dimetil-1-adamantanamina	MicroChemistry Ltd., Moscow, Russia
Cloridrato de 3-etil-5-metil-1-adamantanamina	MicroChemistry Ltd., Moscow, Russia

Nome	Fornecedor
3-Isopropil-1-adamantanamina	Chembridge, San Diego, CA
Cloridrato de 3-metil-1-adamantanamina	Ambinter, Paris, France
3-n-Propil-1-adamantanamina	ChemDiv, Inc., San Diego, CA
Cloridrato de 3-trifluorometil-1-adamantanamina	Interchim, Montlucon, France
4-Amino-1-adamantanol	MicroChemistry Ltd., Moscow, Russia
5-Amino-2-adamantanol	MicroChemistry Ltd., Moscow, Russia
5-Amino-3,7-dimetil-adamantan-1-ol	MicroChemistry Ltd., Moscow, Russia
(5-Amino-3-metil-adamantan-1-il)-metanol	ChemDiv, Inc., San Diego, CA
Cloridrato de memantina	Sigma, St. Louis, MOI

Aminas de fórmula **5** em que R₁ representa hidrogênio e R₂ representa adamantano substituído or não-substituído que não são encontradas disponíveis comercialmente podem ser preparadas utilizando-se um número de diferentes reações conhecidas na literatura. Por exemplo, derivados de 2-adamantanamina podem ser preparados a partir dos correspondentes adamantan-2-onas por conversão da cetona para a oxima seguida por

redução para a amina. Essas reações podem ser realizadas utilizando-se os procedimentos descritos em K. Barnert et al. *Chem. Ber.* **1986**, *119*, 3826-3841. 2-Adamantanaminas também podem ser preparadas a partir de
5 4-alquila-4-protoadamantanóis por uma reação de Ritter com acetonitrilo na presença de ácido sulfúrico para proporcionar a acetamida que é então hidrolisada para proporcionar a 2-adamantanamina, tal como descrita em D. Lenoir et al. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1821-1826.

10 Aa adamantanaminas podem ser preparadas a partir das correspondentes 1-adamantano-carboxamidas utilizando-se uma reordenação de Hoffmann ou de uma reação assemelhada. Uma variedade de condições para efetuar esta reação são conhecidas na técnica, e existe
15 um número de publicações que expõem a aplicação desta reação para a preparação de 1-adamantanaminas. Entre estas encontram-se a reordenação de Hoffmann hipervolante mediada por iodo, descrita em R. M. Moriarty et al. *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 1179 and G. Loudon et al.
20 *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4272-4276, e a reação mediada por hipoclorito reportada em G. L. Anderson et al. *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 1967. As 1-adamantanaminas também podem ser preparadas utilizando-se a reação de Ritter partindo-se do correspondente 1-adamantanol e tratamento com cloro-acetonitrilo sob condições ácidas,
25 seguido por hidrólise da amida. A preparação de 1-adamantanamina utilizando-se esse processo foi descrita por A. Jirgensons et al. in *Synthesis* **2000**, 1709-1712.

Alternativamente, 1-adamantanaminas podem ser preparadas a partir dos correspondentes 1-bromo-adamantanos utilizando-se seja condições semelhantes a Ritter seguidas por hidrólise (vide K. Gerzon et al. *J. Med. Chem.* **1963**, 6, 760-763 ou O. Cervinka et al. *Collect. Czech Chem. Commun.* **1974**, 39, 1592-1588), ou por reação dos 1-bromo-adamantanos com acetamida seguida por hidrólise (vide K. Gerzon et al. *J. Med. Chem.* **1967**, 10, 603-606). Os 1-bromo-adamantanos são facilmente disponíveis por bromação dos hidroxí-adamantanos utilizando-se bromino/trifenilfosfina ou a partir do adamantano utilizando-se bromo (vide J. G. Henkel et al. *J. Med. Chem.* **1982**, 25, 51-56). As 1-adamantanaminas também podem ser preparadas a partir dos correspondentes 1-adamantanóis por deslocamento do grupo hidroxila por azidas sob condições ácidas, seguido por redução da azida (vide T. Sasaki et al. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3741-3743).

Na prática do método da presente invenção, uma quantidade efetiva de qualquer um dos compostos desta invenção ou uma combinação de qualquer um dos compostos desta invenção ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos, é administrada por meio de qualquer um dos métodos usuais e aceitáveis conhecidos na técnica, seja isoladamente ou em combinação. Os compostos ou composições podem deste modo ser administradas oralmente (por exemplo, cavidade bucal), sublingualmente, de forma parenteral (por exemplo, intramus-

cularmente, intravenosamente, ou subcutaneamente), rec-
talmente (por exemplo, por supositórios ou lavagens),
transdermicamente (por exemplo, eletroporação da pele)
ou por inalação (por exemplo, por aerossol), e na forma
5 de dsoagens ou sólidas, líquidas ou gasosas, incluindo
comprimidos e suspensões. A administração pode ser
conduzida na forma de uma dosagem de unidade única com
terapia contínua ou em terapia à vontade. A composição
terapêutica também pode estar na forma de uma emulsão
10 oleosa ou dispersão em conjunto com um sal lipófilo,
tal como ácido pamóico, ou na forma de uma composição
de desprendimento sustentado biodegradável, para admi-
nistração sub-cutânea ou intramuscular.

Carreadores farmacêuticos que são de uti-
15 lidade para a preparação das composições neste contexto
podem ser sólidos, líquidos ou gases; assim, as compo-
sições podem assumir a forma de comprimidos, pílulas,
cápsulas, supositórios, pós, formulações revestidas en-
tericamente ou outras protegidas (por exemplo, agluti-
20 nação em resinas permutadoras de íons ou acondiciona-
mento em vesículas de lipídios-proteínas), formulações
de liberação sustentada, soluções, suspensões, elixi-
res, aerossóis, e assemelhados. O carreador pode ser
selecionado a partir de vários óleos, incluindo aqueles
25 de origem de petróleo, animal, vegetal ou sintética,
por exemplo, óleo de amendoim, óleo de soja, óleo mine-
ral, óleo de gergelim, e assemelhados. Água, solução
salina, dextrose aquosa, e glicóis são carreadores lí-

quidos preferidos, particularmente (quando isotônicos com o sangue) para soluções injetáveis. Por exemplo, formulações para administração intravenosa compreendem soluções aquosas estéreis de ingredientes ativos que
5 são preparados por dissolvimento de ingredientes ativos sólidos em água para produzir uma solução aquosa, e a solução estéril. Os excipientes farmacêuticos adequados incluem amido, celulose, talco, glicose, lactose, gelatina, malte, arroz, farinha, giz, sílica, estearato
10 de magnésio, estearato de sódio, monoestearato de glicerol, cloreto de sódio, espuma de leite seca, glicerol, propileno glicol, água, etanol, e assemelhados. As composições podem ser submetidas a aditivos farmacêuticos convencionais, tais como preservativos, agen-
15 tes de estabilização, agentes de umedecimento ou emulsionamento, sais para ajustarem pressão osmótica, amortecedores e assemelhados. Carreadores farmacêuticos adequados encontram-se descritos em Remington's Pharmaceutical Sciences by E. W. Martin. Essas composições
20 conterão, em qualquer eventualidade, uma quantidade efetiva do composto ativo em conjunto com um carreador adequado, de maneira a preparar a forma de dosagem apropriada para administração adequada ao receptor.

A dose de um composto da presente invenção
25 depende de um número de fatores, tais como, por exemplo, a forma de administração, a idade e o peso corpóreo do paciente, e a condição do paciente a ser tratado, e por último será determinada pelo médico ou vete-

rinário atendente. Essa quantidade do composto ativo conforme determinada pelo médico ou veterinário atendente é referida neste contexto, e nas reivindicações, como uma "quantidade efetiva". Por exemplo, a dose de um composto de acordo com a presente invenção encontra-se tipicamente na faixa de 10 até cerca de 1000 mg por dia.

A invenção será agora mais bem descrita nos Exemplos adiante, os quais se destinam a ser meramente ilustrativos e não limitativos do escopo da presente invenção.

EXEMPLOS

PARTE I: INTERMEDIÁRIOS PREFERIDOS

Os reagentes expostos em seguida foram obtidos a partir dos fornecedores listados na tabela, a não ser que de outro modo indicado nas descrições experimentais.

Material de partida	Fornecedor
Cloreto de 4-acetamido-benzenossulfonil	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
1-Adamantanamina	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
1-Aminoindan	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
2-Amino-1-metoxibutano	TCI America, Portland, OR
Cloreto de benzenossulfonil	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI

Material de partida	Fornecedor
Benzilamina	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
Cloreto de 4- bibenzenossulfonil	Fluka Chemical Corp., Mil- waukee, WI
Cloreto de 4-n-butyl- benzenossulfonil	Maybridge plc, Tintagel, Cornwall, UK
4-tert- Butilcicloexilamina	TCI America, Portland, OR
Cloreto de 2- clorobenzenossulfonil	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
Cloreto de 2-cloro- benzenossulfonil	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
Cloreto de 3-cloro- benzenossulfonil	Lancaster Synthesis Ltd., Lancashire, UK
Cloreto de 4-cloro- benzenossulfonil	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
2-Cloro-benzilamina	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
Cloreto de 3-cloro-4- fluoro-benzenossulfonil	Alfa Aesar, Ward Hill, MA
Cloreto de 3-cloro-2- metil-benzenossulfonil	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
2-(3-Clorofenil)etilamina	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
Cicloexilamina	Eastman Kodak, Rochester, NY
Ciclopentilamina	Lancaster Synthesis Ltd., Lancashire, UK

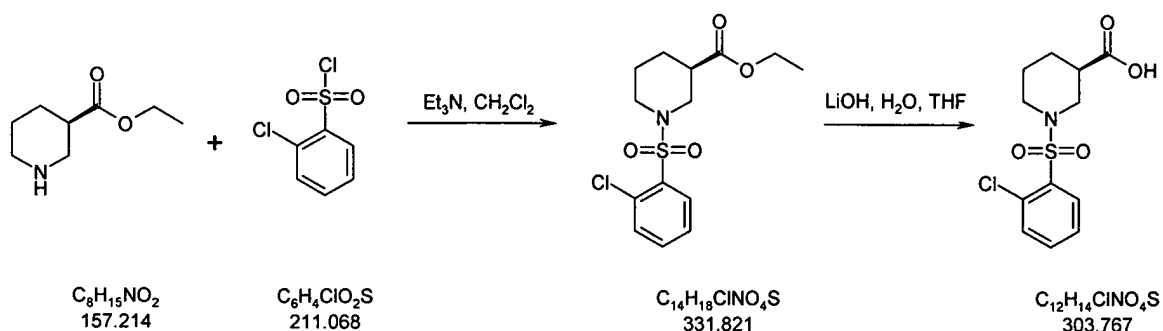
Material de partida	Fornecedor
Decaidroisoquinolina	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
trans- Decaidroisoquinolina	TCI America, Portland, OR
Decaidroquinolina	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
Decaidroquinolina	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
Cloreto de 2,4- diclorobenzenossulfonil	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
Cloreto de 2,4-dicloro- benzenossulfonil	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
Cloridrato de 1-(3- dimetilaminopropil)-3- etilcarbodiimida	Advanced ChemTech, Louisvil- le, KY
N,N-Dimetilaminopiridina	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
Cloreto de 4-fluoro- benzenossulfonil	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
1-(4- Fluorofenil)etilamina	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
2-(2- Fluorofenil)etilamina	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
2-(4- Fluorofenil)etilamina	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
Hexametilenoimina	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI

Material de partida	Fornecedor
Hexametilenoimina	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
Hidrato de 1-hidroxibenzotriazol	Acros Organics USA, Morris Plains, NJ
4-Hidroxipiperidina	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
4-Hidroxi-piperidina	Fluka Chemical Corp., Milwaukee, WI
Isoamilamina	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
Isoamilamina	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
Isobutilamina	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
Isopropilamina	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
Cloreto de 4-isopropil-benzenossulfonil	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
Monoidrato de hidróxido de lítio	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
Cloreto de 4-metóxi-benzenossulfonil	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
2-Metóxi-benzilamina	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
Cloreto de 2-(metoxicarboni)-benzenossulfonil	Alfa Aesar, Ward Hill, MA

Material de partida	Fornecedor
2-(2-Metoxifenil)etilamina	TCI America, Portland, OR
3-Metoxipropilamina	Lancaster Synthesis Ltd., Lancashire, UK
Metilamina	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
2-Metil-benzilamina	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
dl-alfa-Metilbenzilamina	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
4-Metilpiperidina	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
4-Metil-piperidina	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
Morfolina	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
2-(4-Morfolino)-etilamina	TCI America, Portland, OR
1-Naftalenometilamina	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
Cloreto de 2-naftilsulfonil	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
Etil ester de ácido nipe-cótico	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
Fenetilamina	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
2-Fenil-propilamina	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI

Material de partida	Fornecedor
3-Fenil-propilamina	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
Cloreto de 8-quinolinassulfonil	Lancaster Synthesis Ltd., Lancashire, UK
1,2,3,4-Tetraidro-1-naftilamina	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
Cloreto de tiofeno-2-sulfonil	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
Cloreto de tiofeno-2-sulfonil	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
Trietilamina	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI
2-(Trifluorometil)-benzilamina	Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI

Intermediário A1: Ácido (3R)-1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico



- 5 Etapa 1: Etil éster de ácido(3R)-1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico

Adicionou-se cloreto de clorobenzenossulfonil (0,25 ml, 1,8 mmol) a uma solução de etil éster

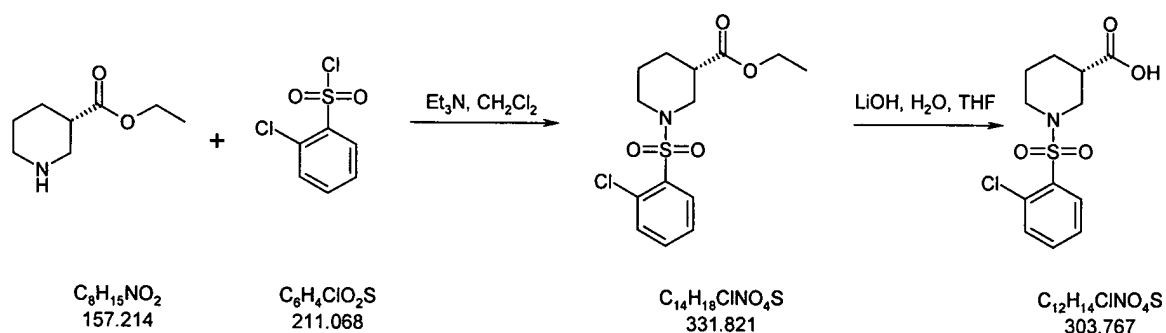
de ácido(R)-(+)-nipecótico (disponível a partir da Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI; 250 mg, 1,6 mmol) e trietilamina (0,5 ml, 3,6 mmol) em diclorometano (5 ml) sob argônio. Uma parte adicional de diclorometano (10 ml) foi acrescentada e a solução foi submetida a agitação durante cinco dias sob temperatura ambiente. A mistura de reação foi lavada com água e a camada de água foi extraída com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura saturada a 80%, secadas (sulfato de magnésio), filtradas e evaporadas para proporcionarem etil éster de ácido (3R)-1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico (561 mg) na forma de um óleo viscoso incolor, que foi usado diretamente na etapa seguinte. NMR indicou a presença do produto desejado juntamente com uma pequena quantidade de diclorometano.

Etapa 2: Ácido (3R)-1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico

Adicionou-se uma solução de hidróxido de lítio aquoso 1 M (3,5 ml) a uma solução de etil éster de ácido (3R)-1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico (proveniente da Etapa 1; 560 mg) em tetraidrofurano (10 ml). A mistura de reação foi submetida a agitação durante a noite sob temperatura ambiente, o solvente foi evaporado, o resíduo foi diluído com água e a solução foi acidulada para pH 1. A solução foi extraída três vezes com etil acetato, e as camadas

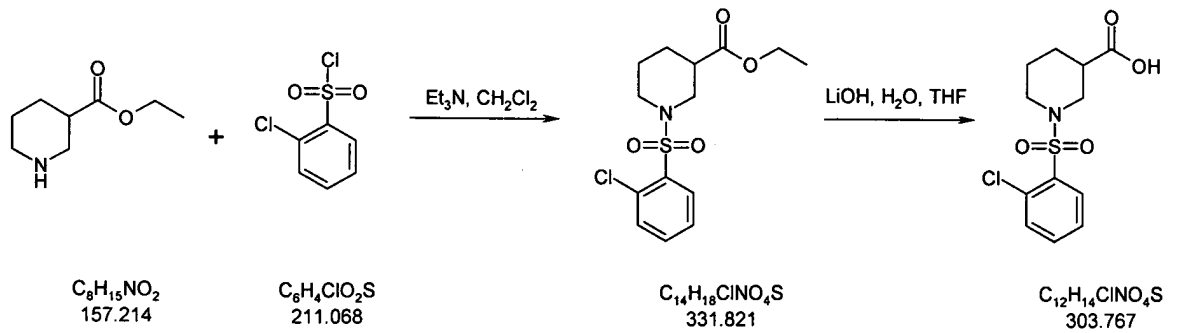
orgânicas combinadas foram lavadas com 80% salmoura saturada, secadas (sulfato de magnésio), filtradas e evaporadas para proporcionarem ácido (3R)-1-(2-clorobenzenossulfonyl)-piperidina-3-carboxílico (450 mg, 92%) na forma de um semi-sólido incolor.

Intermediário A2: Ácido (3S)-1-(2-Cloro-benzenossulfonyl)-piperidina-3-carboxílico



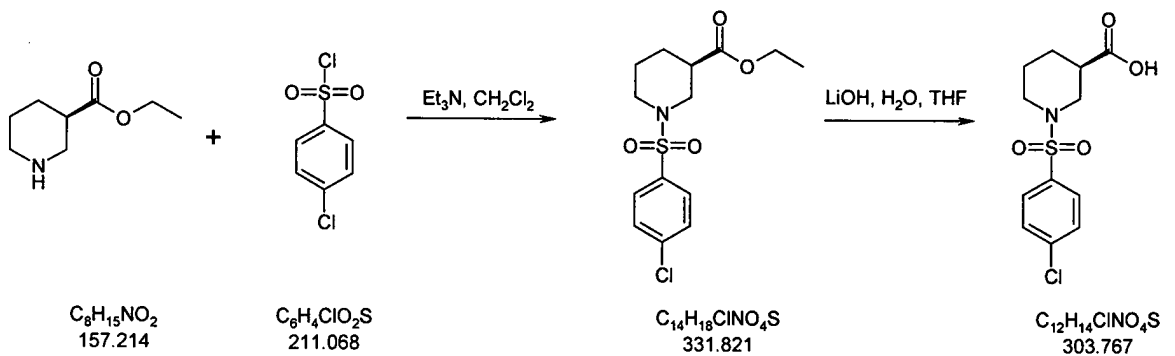
10 Preparou-se ácido (3S)-1-(2-cloro-benzenossulfonyl)-piperidina-3-carboxílico a partir de cloreto de 2-clorobenzenossulfonyl e etil éster de ácido (S)-(+)-nipecótico (disponível a partir da Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI; 166 mg, 1,1
15 mmol) utilizando-se o procedimento descrito para a preparação do Intermediário A1.

Intermediário A3: Ácido (rac)-1-(2-cloro-benzenossulfonyl)-piperidina-3-carboxílico



Preparou-se ácido (rac)-1-(2-cloro-benze-
nossulfonyl)-piperidina-3-carboxílico a partir de clo-
reto de 2-clorobenzenossulfonyl e de etil éster de áci-
do (rac)-nipecótico utilizando-se o procedimento des-
crito para a preparação do Intermediário A1.

**Intermediário A4: Ácido (3R)-1-(4-cloro-benzenossul-
fonyl)-piperidina-3-carboxílico**

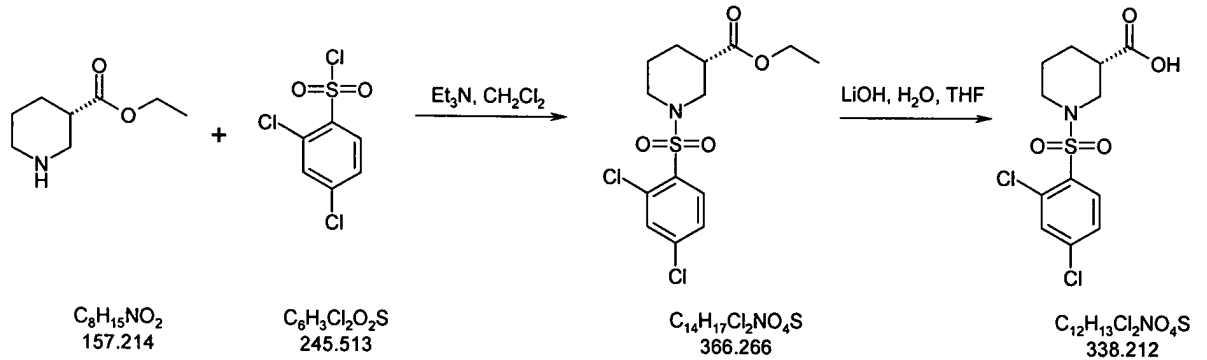


10

Preparou-se ácido (3R)-1-(4-cloro-benze-
nossulfonyl)-piperidina-3-carboxílico a partir de clo-
reto de 4-clorobenzenossulfonyl e de etil éster de áci-
do (R)-(+)-nipecótico (disponível a partir da Aldrich
Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) utilizando-se o
procedimento descrito para a preparação do Intermediário A1.

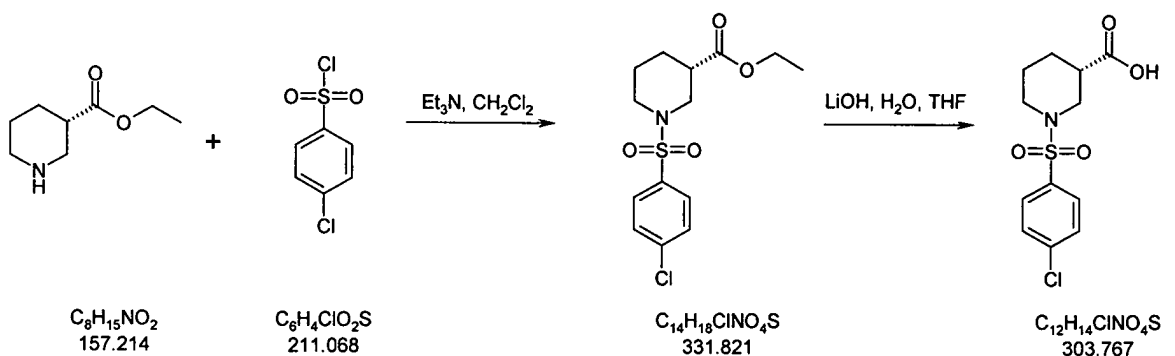
15

Intermediário A5: Ácido (3S)-1-(2,4-dicloro-benzeno-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico



Preparou-se ácido (3S)-1-(2,4-dicloro-
5 benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico a partir de
cloreto de 2,4-diclorobenzenossulfonil e de etil éster
de ácido (S)-(-)-nipecótico (disponível a partir da Al-
drich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) utilizan-
do-se o procedimento descrito para a preparação do In-
10 termediário A1.

**Intermediário A6: Ácido (3S)-1-(4-cloro-benzenossulfo-
nil)-piperidina-3-carboxílico**

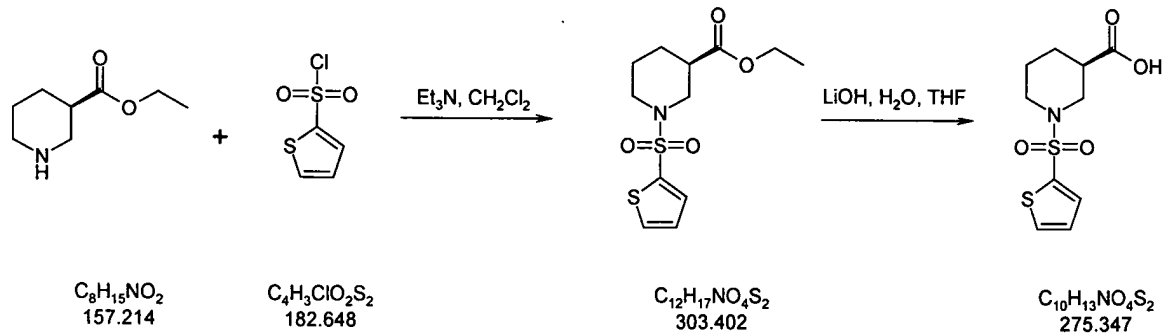


Preparou-se ácido (3S)-1-(4-cloro-
15 benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico a partir de
cloreto de 4-clorobenzenossulfonil e de etil éster
de ácido (S)-(-)-nipecótico (disponível a partir da Aldri-
ch Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) utilizando-se

o procedimento descrito para a preparação do Intermediário A1.

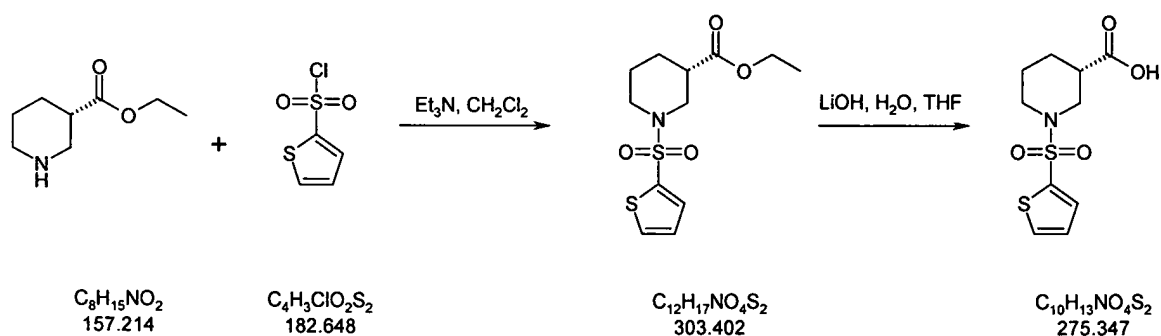
Intermediário A7: Ácido (3R)-1-(tiofeno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico

5



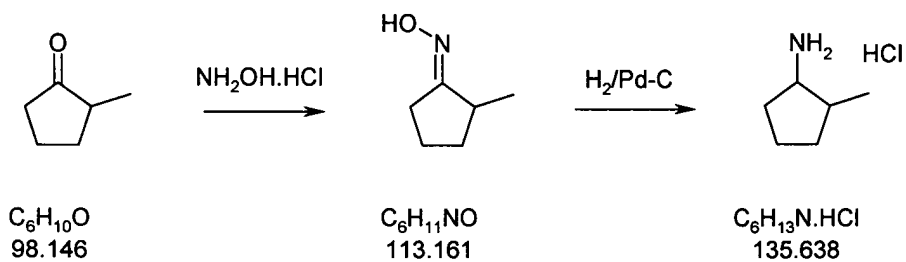
Preparou-se ácido (3R)-1-(tiofeno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico a partir de cloreto de tiofeno-2-sulfonil e de etil éster de ácido (R)-(+)-nipecótico (disponível a partir da Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI; 166 mg, 1,1 mmol) utilizando-se o procedimento descrito para a preparação do Intermediário A1, com a seguinte modificação. Adicionou-se um segundo equivalente de cloreto de tiofeno-2-sulfonil a partir de um frasco diferente e um Segundo equivalente de trietilamina a uma mistura de reação porque foi determinado por NMR que o cloreto de sulfonil tinha hidrolisado.

20 **Intermediário A8: Ácido (3S)-1-(tiofeno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico**



Preparou-se ácido (3S)-1-(tiofeno-2-sulfonyl)-piperidina-3-carboxílico a partir de cloreto de tiofeno-2-sulfonyl e de etil éster de ácido (S)-(+)-nipecótico (disponível a partir da Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI; 166 mg, 1,1 mmol) utilizando-se o procedimento descrito para a preparação do Intermediário A1, com a seguinte modificação. Um segundo equivalente de cloreto de tiofeno-2-sulfonyl a partir de um frasco diferente e um segundo equivalente de trietilamina foram adicionados à mistura de reação porque foi determinado por NMR que o cloreto de sulfonyl tinha hidrolisado.

15 **Intermediário B1: Cloridrato de 2-metil-ciclopentil-amina**



20 Etapa 1. 2-Metilciclopentanona oxima

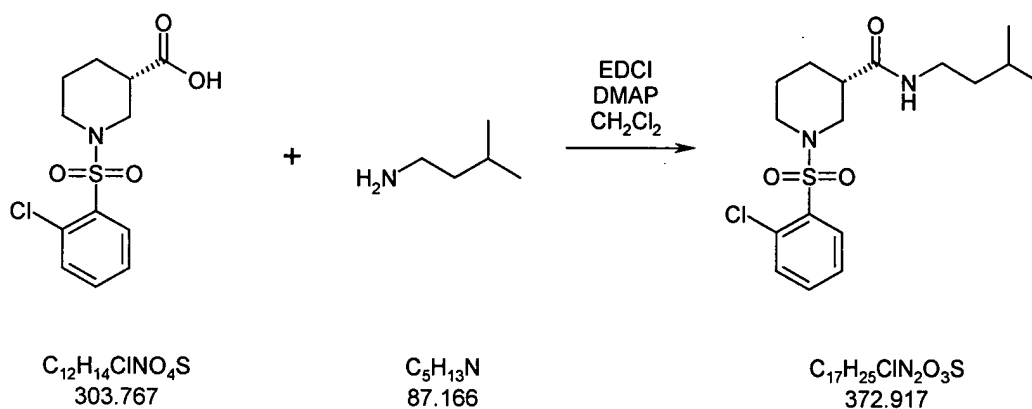
Uma solução de 2-metilciclopentanona (11 ml, 100 mmol), cloreto de hidroxilamina (17,76 g, 250 mmol), e trietilamina (42,5 ml, 300 mmol) em etanol (150 ml) foi aquecida sob refluxo durante a noite. O
5 solvente foi evaporado e o resíduo foi diluído com água e acidulado para pH 1. A mistura foi extraída três vezes com etil acetato, e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secadas (sulfato de magnésio), filtradas e evaporadas para proporcionarem
10 2-metilciclopentanona oxima (10 g, 88%) na forma de um óleo amarelo claro.

Etapa 2. Cloridrato de 2-metil-ciclopentilamina

Preparou-se uma solução de HCl etanólico
15 pela adição de cloreto de acetil (2 ml) a etanol (100 ml) a 5 graus, então removendo-se o banho de refrigeração e deixando-se a solução sob agitação durante 1 h sob temperatura ambiente. Adicionou-se 2-
20 metilciclopentanona oxima (proveniente da Etapa 1, 550 mg) a esta solução juntamente com paládio-em-carbono a 10% (duas espátulas plenas). A mistura foi hidrogenada durante a noite sob pressão atmosférica, e então filtrada através de Celite. A Celite foi bem lavada com etanol, e os solventes foram removidos sob vácuo. Re-
25 cristalização a partir de etil acetato proporcionou cloridrato de 2-metil-ciclopentilamina na forma de um sólido castanho (330 mg, 50%).

PARTE II: PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS PREFERIDOS

Exemplo 1: (3-Metil-butil)-amida de ácido (3S)-1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico

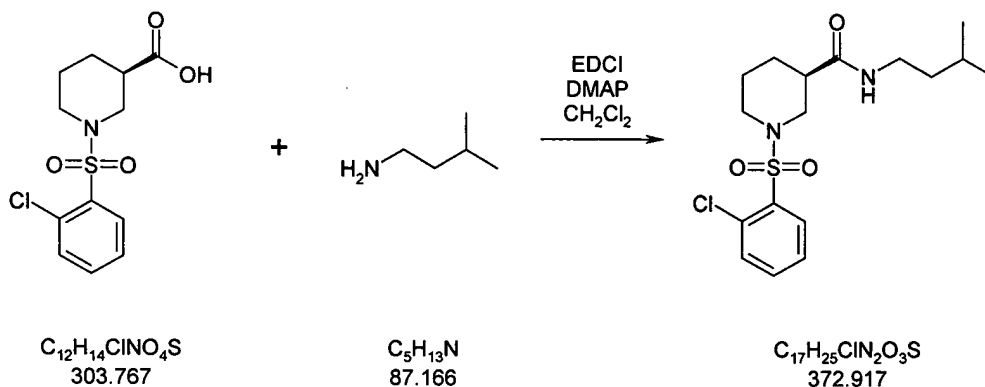


Adicionou-se isoamilamina (0,12 ml, 1,0 mmol) a uma solução de ácido (3S)-1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico (do Interme-
10 diário A1; 248 mg, 0,8 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (146 mg, 1 mmol), N,N-dimetilaminopiridina (202 mg, 1,7 mmol), e cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (205 mg, 1,1 mmol) em diclorometano (10 ml). A solução foi sub-
15 metida a agitação sob temperatura ambiente durante 5 dias, e então diluída com diclorometano, lavada com 1 M HCl (20 ml) e então salmoura (30 ml), secada (sulfato de magnésio), filtrada e evaporada. O produto bruto foi purificado utilizando-se uma coluna Isco Sg100c RS-
20 40, eluição com 15-50% etil acetato/hexanos para proporcionar (3-metil-butil)-amida de ácido (3S)-1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico (192

mg, 64%) na forma de um sólido branco. Espectro de massa (ES) $MH^+ = 373$.

Exemplo 2: (3-Metil-butil)-amida de ácido (3R)-1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico

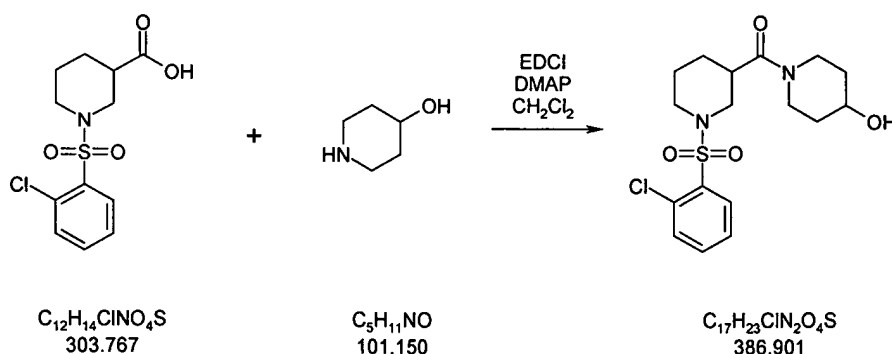
5



Preparou-se (3-metil-butil)-amida de ácido (3R)-1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico a partir de ácido (3R)-1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico (do Intermediário A2) e isoamilamina utilizando-se o procedimento descrito para a preparação do Exemplo 1. Sólido branco. Rendimento: 74%. Espectro de massa (ES) $MH^+ = 373$.

Exemplo 3: (rac)-[1-(2-Cloro-benzenossulfonil)-piperidin-3-il]-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona

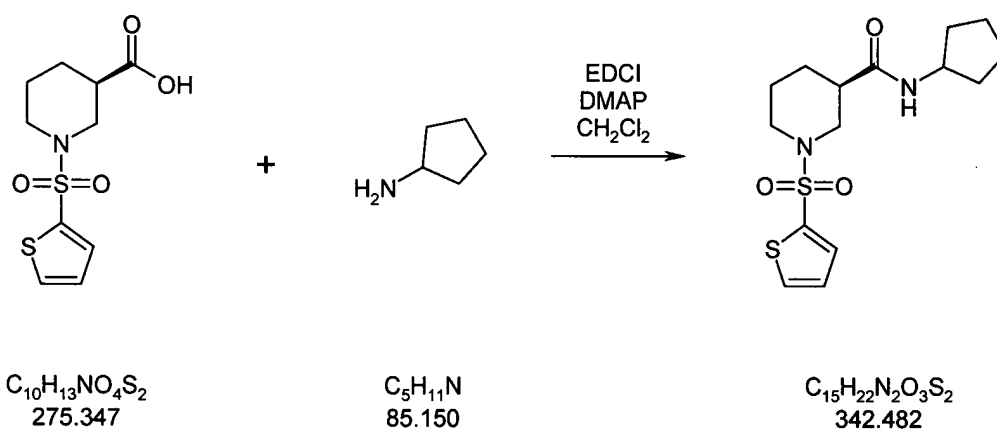
15



Preparou-se (3-metil-butil)-amida de ácido (3R)-1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico a partir de ácido (rac)-1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico (do Intermediário A3) e 4-hidroxipiperidina utilizando-se o procedimento descrito para a preparação do Exemplo 1. Sólido branco. Rendimento: 67%. Espectro de massa (ES) MH+ = 387.

10

Exemplo 4: Ciclopentilamida de ácido (3R)-1-(tiofeno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico

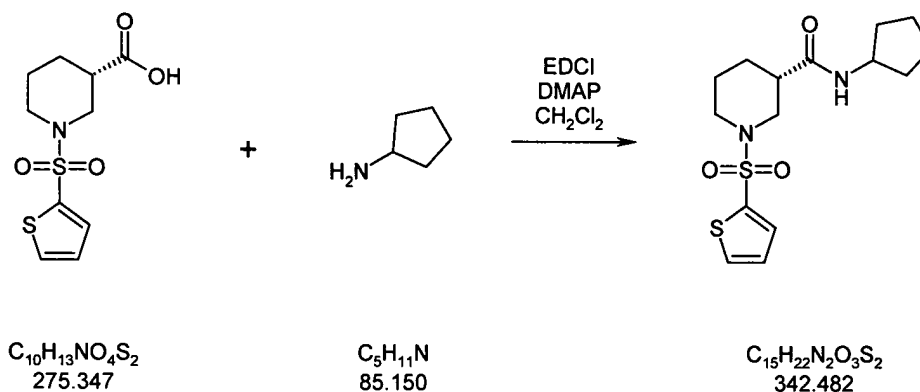


15

Preparou-se ciclopentilamida de ácido (3R)-1-(tiofeno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico a partir de ácido (3R)-1-(tiofeno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico (do Intermediário A7) e ciclopentilamina, utilizando-se o procedimento descrito para a preparação do Exemplo 1. Sólido não-branco. Rendimento: 73%. Espectro de massa (ES) MH+ = 343.

20

Exemplo 5: Ciclopentilamida de ácido (3S)-1-(tiofeno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico

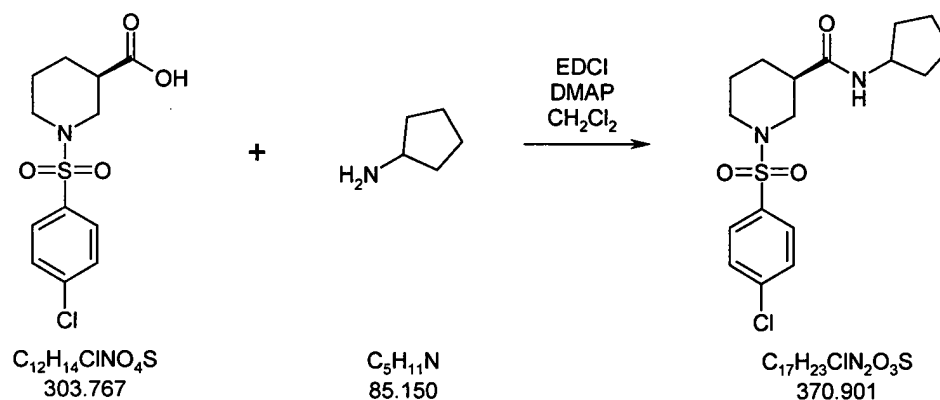


5

Preparou-se ciclopentilamida de ácido (3S)-1-(tiofeno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico a partir de ácido (3S)-1-(tiofeno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico (do Intermediário A8) e ciclopentilamina, utilizando-se o procedimento descrito para a preparação do Exemplo 1. Sólido não-branco. Rendimento: 73%. Espectro de massa (ES) $MH^+ = 343$.

10

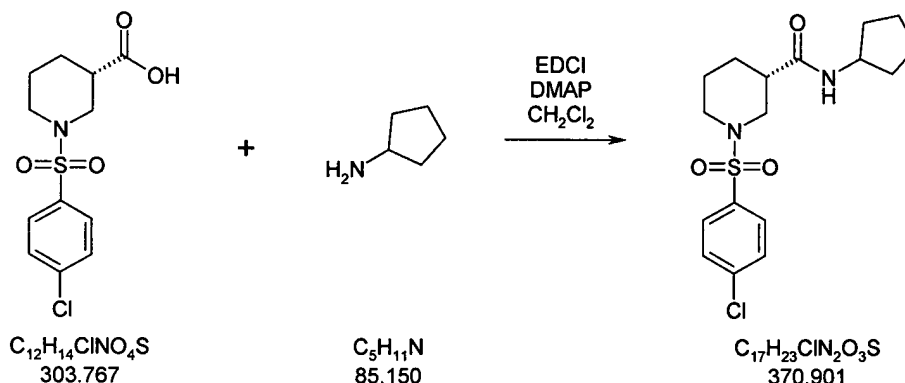
Exemplo 6: Ciclopentilamida de ácido (3R)-1-(4-clorobenzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico



15

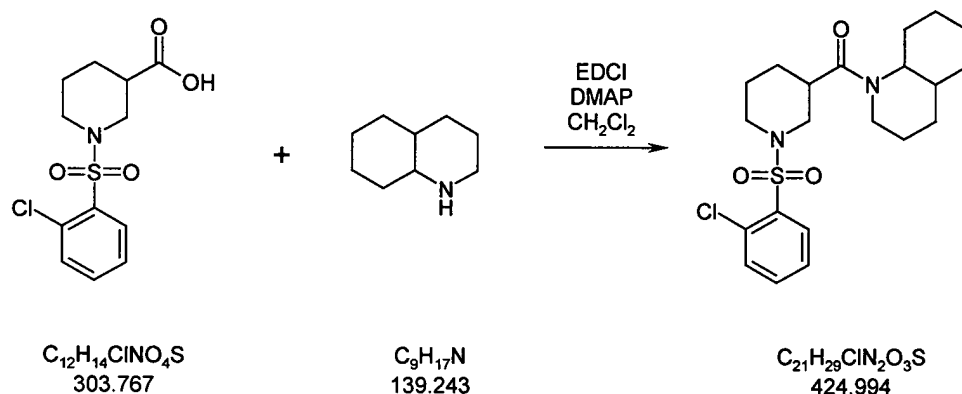
Preparou-se ciclopentilamida de ácido (3R)-1-(4-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico a partir de ácido (3R)-1-(4-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico (do Intermediário A4) e ciclopentilamina, utilizando-se o procedimento descrito para a preparação do Exemplo 1. Sólido branco. Rendimento: 80%. Espectro de massa (ES) MH+ = 371.

Exemplo 7: Ciclopentilamida de ácido (3S)-1-(4-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico



Preparou-se ciclopentilamida de ácido (3S)-1-(4-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico a partir de ácido (3S)-1-(4-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico (do Intermediário A4) e ciclopentilamina, utilizando-se o procedimento descrito para a preparação do Exemplo 1. Sólido branco. Rendimento: 69%. Espectro de massa (ES) MH+ = 371.

Exemplo 8: (rac)-[1-(2-Cloro-benzenossulfonyl)-piperidin-3-il]-(octaidro-quinolin-1-il)-metanona

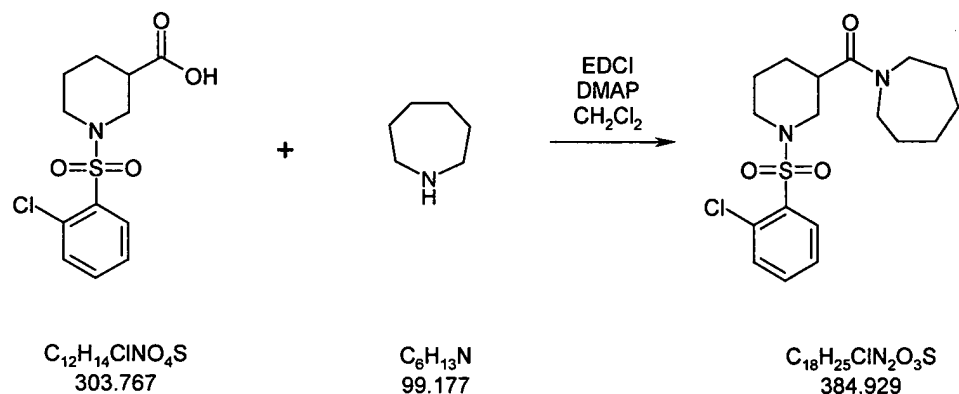


5

Preparou-se (rac)-[1-(2-cloro-benzenossulfonyl)-piperidin-3-il]-(octaidro-quinolin-1-il)-metanona a partir de ácido (rac)-1-(2-cloro-benzenossulfonyl)-piperidina-3-carboxílico (do Intermediário 10 A3) e decaidroquinolina, utilizando-se o procedimento descrito para a preparação do Exemplo 1. Sólido branco. Rendimento: 87%. Espectro de massa (ES) $MH^+ = 425$.

Exemplo 9: (rac)-Azepan-1-il-[1-(2-cloro-benzenossulfonyl)-piperidin-3-il]-metanona

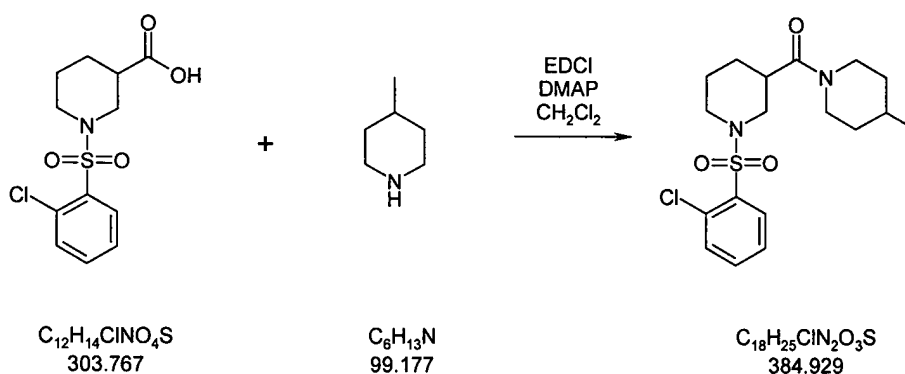
15



Preparou-se (rac)-azepan-1-il-[1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidin-3-il]-metanona a partir de ácido (rac)-1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico (do Intermediário A3) e hexametilenoimina utilizando-se o procedimento descrito para a preparação do Exemplo 1. Sólido branco. Rendimento: 65%. Espectro de massa (ES) MH+ = 385.

Exemplo 10: (rac)-[1-(2-Cloro-benzenossulfonil)-piperidin-3-il]-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona

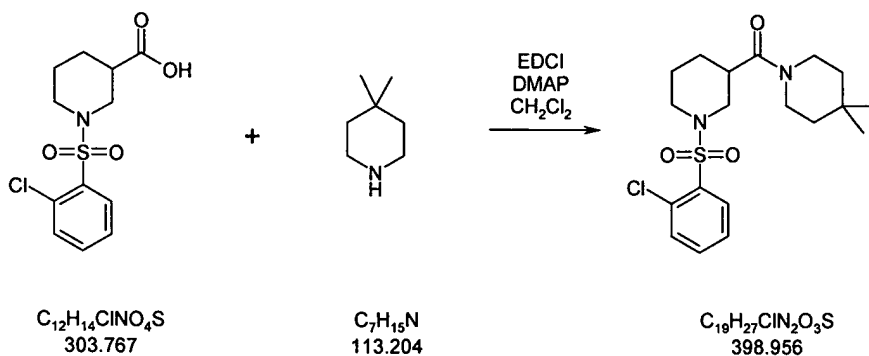
10



Preparou-se (rac)-[1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidin-3-il]-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona a partir de ácido (rac)-1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico (do Intermediário A3) e 4-metilpiperidina utilizando-se o procedimento descrito para a preparação do Exemplo 1. Sólido branco. Rendimento: 77%. Espectro de massa (ES) MH+ = 385.

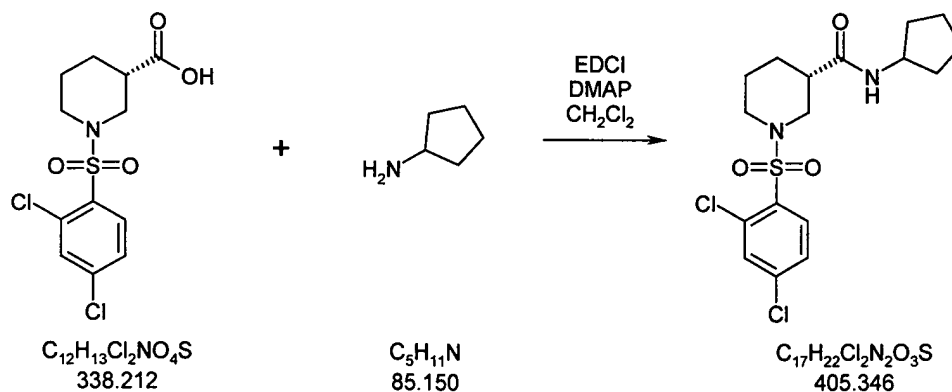
20

Exemplo 11: (rac)-[1-(2-Cloro-benzenossulfonil)-piperidin-3-il]-(4,4-dimetil-piperidin-1-il)-metanona



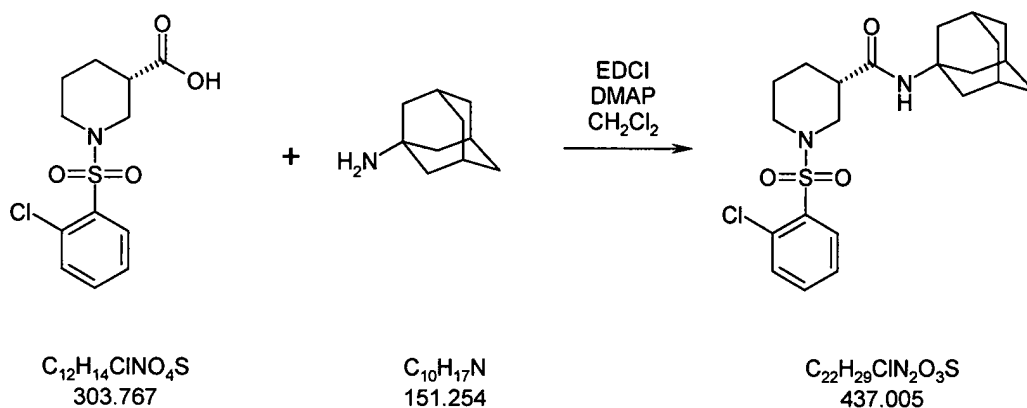
Preparou-se (rac)-[1-(2-cloro-benzenossul-
 5 fonil)-piperidin-3-il]-(4,4-dimetil-piperidin-1-il)-
 metanona a partir de ácido (rac)-1-(2-cloro-
 benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico (do Interme-
 diário A3) e 4,4-dimetilpiperidina (preparado pela re-
 dução de 3,3-dimetil-glutarimida utilizando-se hidreto
 10 de lítio alumínio; vide D. Hoch and P. Karrer Helv.
 Chim. Acta 1954, 37, 397) utilizando-se o procedimento
 descrito para a preparação do Exemplo 1. Sólido branco.
 Rendimento: 82%. Espectro de massa (ES) $MH^+ = 399$.

**Exemplo 12: Ciclopentilamida de ácido (3S)-1-(2,4-
 15 dicloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico**



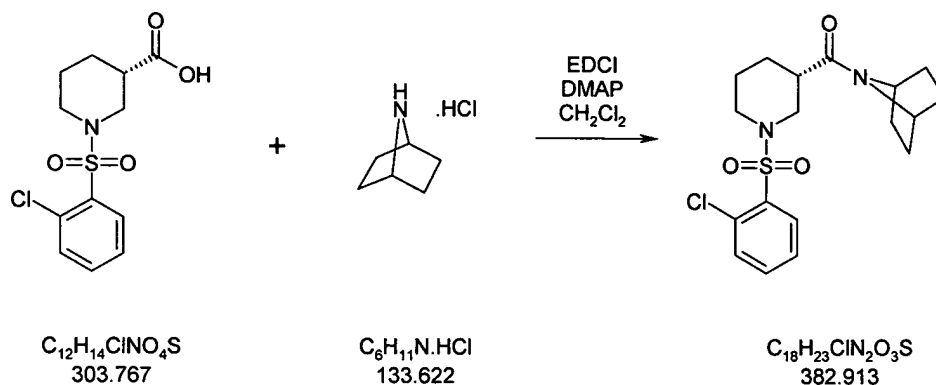
Preparou-se ciclopentilamida de ácido (3S)-1-(2,4-dicloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico a partir de ácido (3S)-1-(2,4-dicloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico (do Intermediário A5) e ciclopentilamina utilizando-se o procedimento descrito para a preparação do Exemplo 1. Sólido branco. Rendimento: 60%. Espectro de massa (ES) MH+ = 405.

Exemplo 13: Adamantan-1-ilamida de ácido (3S)-1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico



Preparou-se adamantan-1-ilamida de ácido (3S)-1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico a partir de ácido (3S)-1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico (do Intermediário A2) e 1-adamantanamina utilizando-se o procedimento descrito para a preparação do Exemplo 1. Sólido branco. Rendimento: 86%. Espectro de massa (ES) MH+ = 437.

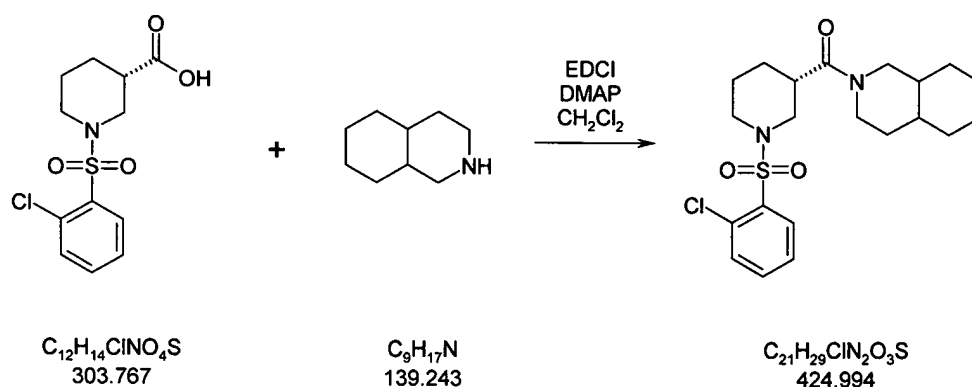
Exemplo 14: (3S)-(7-Aza-biciclo[2.2.1]hept-7-il)-[1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidin-3-il]-metanona



5

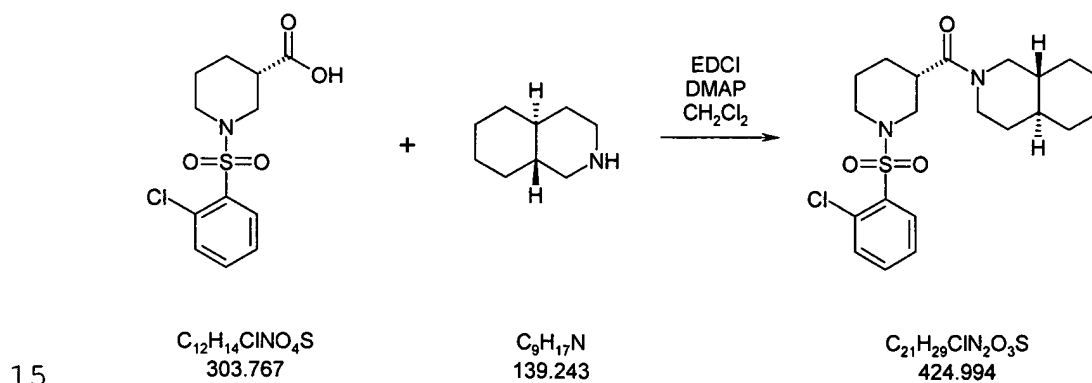
Preparou-se (3S)-(7-aza-biciclo[2.2.1] hept-7-il)-[1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidin-3-il]-metanona a partir de ácido (3S)-1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico (do Interme-
diário A2) e cloridrato de 7-aza-biciclo[2.2.1] heptano (Tyger Scientific Inc., Ewing, NJ) utilizando-se o pro-
cedimento descrito para a preparação do Exemplo 1. Só-
lido branco. Rendimento: 76%. Espectro de massa (ES)
MH+ = 383.

15 **Exemplo 15: (3S)-[1-(2-Cloro-benzenossulfonil)-piperidin-3-il]-(octaidro-quinolin-2-il)-metanona**



Preparou-se (3S)-[1-(2-Chloro-benzenosulfonil)-piperidin-3-yl]-(octaidro-quinolin-2-yl)-
 5 metanona a partir de ácido (3S)-1-(2-cloro-benzenosulfonil)-piperidina-3-carboxílico (do Intermediário A2) e decaidroisoquinolina, utilizando-se o procedimento descrito para a preparação do Exemplo 1. Sólido branco. Rendimento: 84%. Espectro de massa (ES)
 10 $MH^+ = 425$.

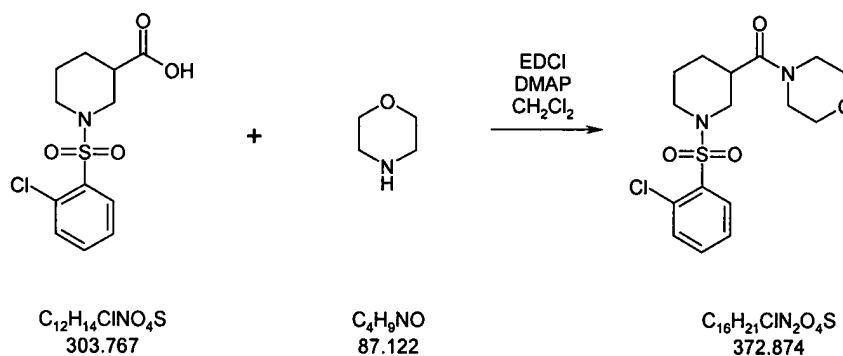
Exemplo 16: (3S)-(4aR,8aS)-rel-[1-(2-Chloro-benzenosulfonil)-piperidin-3-yl]-(octaidro-quinolin-2-yl)-metanona



15

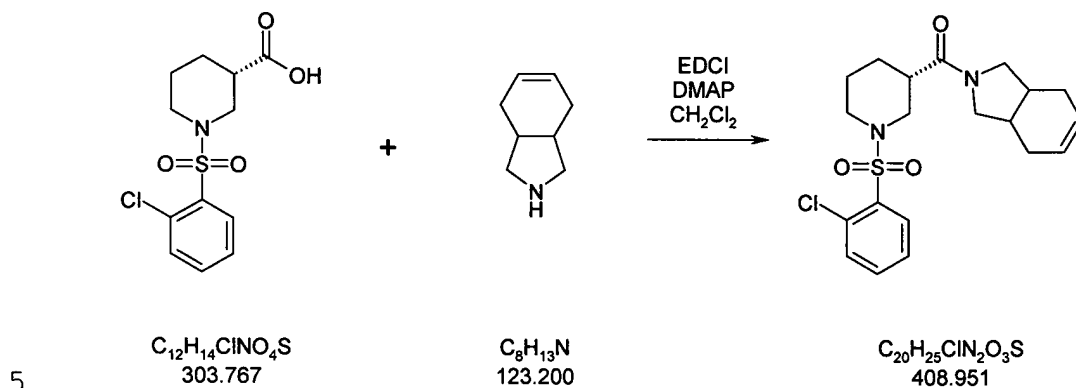
Preparou-se (3S)-(4aR,8aS)-rel-[1-(2-cloro-
-benzenossulfonil)-piperidin-3-il]-(octaidro-quinolin-
2-il)-metanona a partir de ácido (3S)-1-(2-cloro-
benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico (do Interme-
diário A2) e racemic-trans-decaidroisoquinolina (TCI
5 América, Portland, OR) utilizando-se o procedimento
descrito para a preparação do Exemplo 1. Sólido branco.
Rendimento: 90%. Espectro de massa (ES) MH+ = 425.

Exemplo 17: (rac)-[1-(2-Cloro-benzenossulfonil)-
10 **piperidin-3-il]-morfolin-4-il-metanona**



Preparou-se (rac)-[1-(2-Cloro-
15 benzenossulfonil)-piperidin-3-il]-morpholin-4-il-
metanona a partir de ácido (rac)-1-(2-cloro-
benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico (do Interme-
diário A2) e morfolina utilizando-se o procedimento
descrito para a preparação do Exemplo 1. Espuma branca.
20 Rendimento: 56%. Espectro de massa (ES) MH+ = 373.

Exemplo 18: (3S)-([1-(2-Cloro-benzenossulfonil)-piperidin-3-il]-[(cis)-1,3,3a,4,7,7a-hexaidro-isoindol-2-il]-metanona

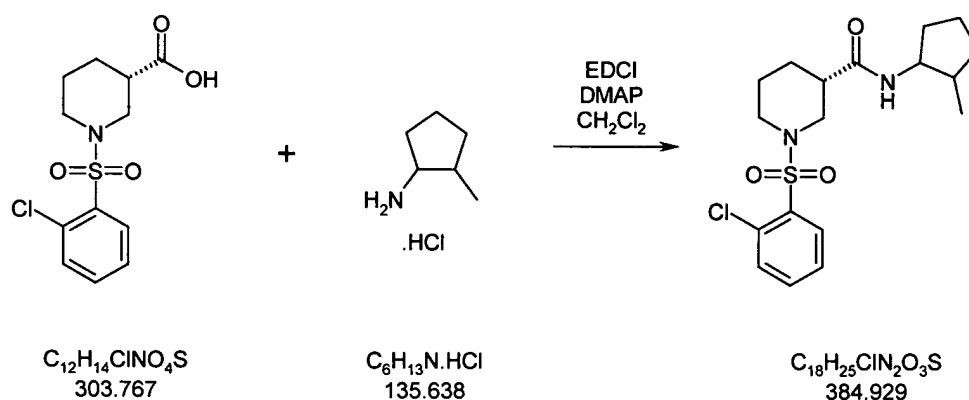


Preparou-se (3S)-([1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidin-3-il]-[(cis)-1,3,3a,4,7,7a-hexaidro-isoindol-2-il]-metanona a partir de ácido

10 (3S)-1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico (do Intermediário A2) e cis-2,3,3a,4,7,7a-hexahydro-1H-isoindol (preparado pelo procedimento descrito em R. D. Otzenberger et al. *J.Org. Chem.* **1974**,

15 preparação do Exemplo 1. Semi-sólido amarelo claro. Rendimento: 41%. Espectro de massa (ES) $MH^+ = 409$.

Exemplo 19: (2-Metil-ciclopentil)-amida de ácido (3S)-1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico

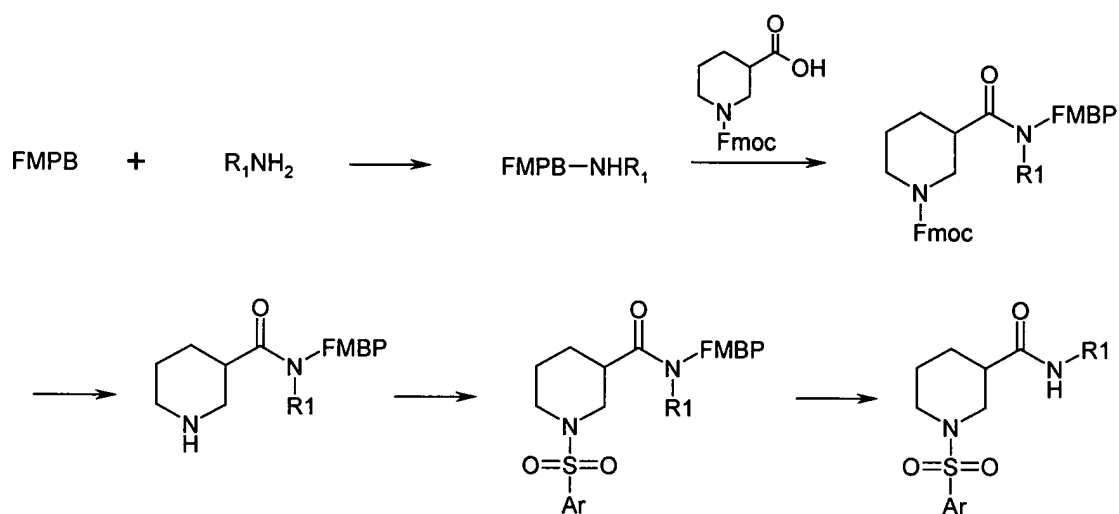


Preparou-se (2-metil-ciclopentyl)-amida de ácido (3S)-1-(2-Cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico a partir de ácido (3S)-1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico (do Intermediário A2) e cloridrato de 2-metil-ciclopentilamina (do Intermediário B1) utilizando-se o procedimento descrito para a preparação do Exemplo 1. Sólido branco pálido.

10 Rendimento: 35%. Espectro de massa (ES) $MH^+ = 385$.

Exemplos 20 até 201: Preparação de Compostos da Invenção utilizando-se Síntese de Fase Sólida

Procedimento Geral



Etapa 1: Carregamento de amina na resina de FMPB

Resina de FMPB (Calbiochem-NovaBiochem
5 Corp., San Diego, CA; resina AM 4-(4-formil-3-
metoxifenoxi)butiril, 50-100 malhas, carga 0,98 mmol/g)
foi carregada em IRORI MiniKans (Discovery Partners
International, San Diego, CA; 85 mg de resina por la-
ta). MiniKans para reagir com a mesma amina foram com-
10 binadas entre si em um vaso de reação e colocadas em
suspensão em uma mistura de 1,2-dicloroetano, triaceto-
xiboroidreto de sódio (7 eq.), e a amina apropriada (7
eq.) e deixada reagir durante a noite sob temperatura
ambiente. Depois que a solução de reação foi drenada a
15 partir de cada vaso de reação, MiniKans foram lavadas
duas vezes com metanol e uma vez com 10% (v/v) trieti-
lamina/diclorometano. Neste estágio todas as MiniKans
provenientes de diferentes vasos de reação (isto é, re-
agiram com diferentes aminas) foram combinadas entre si
20 e lavadas sucessivamente com DMF (uma vez), metanol (u-
ma vez), e diclorometano (uma vez), e então com DMF

(duas vezes), metanol (duas vezes), e diclorometano (duas vezes). As MiniKans foram secadas sob vácuo durante a noite.

Etapa 2: Acoplamento da Amina Ligada por Resina com ácido Fmoc-nipecótico

As MiniKans provenientes da etapa anterior foram colocadas em suspensão em uma mistura 50/50 de diclorometano e DMF, e então foram adicionados ácido N-Fmoc nipecótico (Chem-Impex International, Inc., Wood Dale, IL; 7 eq.), bromotris(pirrolidino)fosfônio hexafluoro-fosfato (PyBroP; Calbiochem-NovaBiochem Corp., San Diego, CA; 7 eq.) ou O-Benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-urônio-hexafluoro-fosfato (HBTU; Alfa Aesar, Ward Hill, MA; 7 eq.), e diisopropiletilamina (7 eq.). A reação foi executada sob temperatura ambiente durante a noite. Depois da reação a solução foi drenada do vaso de reação, as MiniKans foram lavadas e secadas tal como se descreveu anteriormente.

Etapa 3: Procedimento de Capeamento

As MiniKans foram colocadas em suspensão em solução de DMF de anidrido acético (3 eq.) e diisopropiletilamina (6 eq.) e deixadas reagir durante 2 horas sob temperatura ambiente. Depois de 2 horas a solução de capeamento foi drenada e as MiniKans foram lavadas e secadas tal como descrito anteriormente.

Etapa 4: Remoção do grupo de proteção de Fmoc

As MiniKans foram colocadas em suspensão em solução a 20% (v/v) de piperidina / DMF e deixadas reagir durante 2 horas sob temperatura ambiente. Depois de 2 horas a solução de reação foi drenada e as Mini-
5 Kans foram lavadas e secadas conforme descrito anteriormente.

Etapa 5: Sulfonilação

As MiniKans foram separadas no classificador IRORI para a reação de sulfonilação. As MiniKans
10 para reagir com o mesmo cloreto de sulfonil foram combinadas entre si em um vaso de reação e colocadas em suspensão em diclorometano. Então, o cloreto de sulfonil apropriado (7 eq.) e diisopropiletilamina (7 eq.) foram adicionados e a reação foi deixada prosseguir du-
15 rante a noite sob temperatura ambiente. Depois que a solução de reação foi drenada de cada vaso de reação, as MiniKans foram lavada com diclorometano em cada vaso de reação individual. Neste estágio todas as MiniKans provenientes de diferentes vasos de reação (isto é, le-
20 vadas a reagir com diferentes cloretos de sulfonil) foram combinadas entre si e lavadas tal como descrito anteriormente. As MiniKans foram então secadas sob vácuo durante a noite.

Etapa 6: Clivagem do produto em relação ao suporte sólido

As MiniKans foram separadas no classificador IRORI para clivagem. Os produtos finais foram cli-

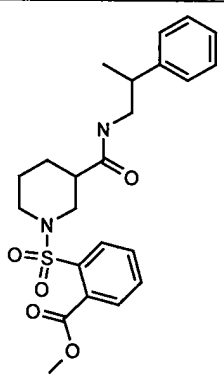
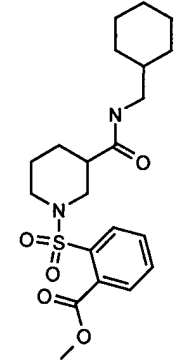
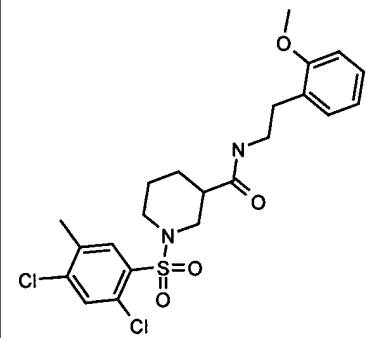
vados a partir do suporte sólido na estação de clivagem IRORI da forma exposta em seguida:

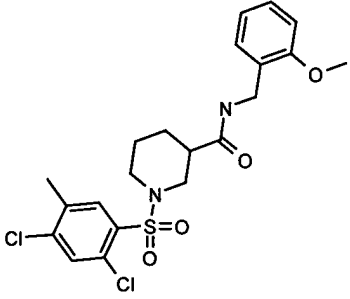
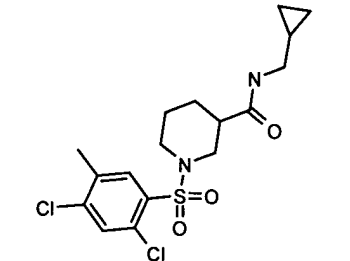
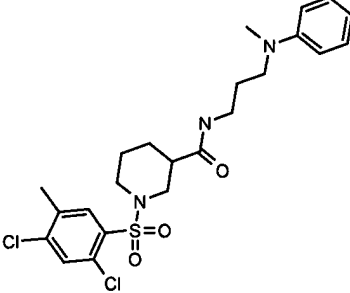
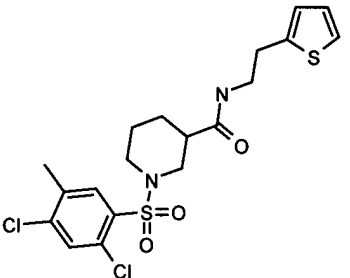
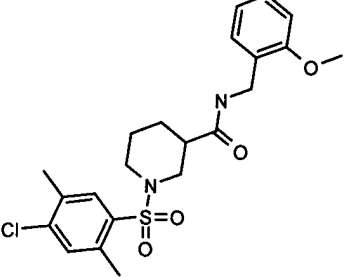
TFA/diclorometano (50/50, v/v; 3 ml) foi adicionado a cada cavidade. Depois de 3 horas a solução foi drenada e coletada, e cada cavidade que continha uma MiniKan
5 foi enxaguada com diclorometano (3 ml) durante 20 minutos. O enxaguamento foi combinado com a solução proveniente da etapa de clivagem e as soluções combinadas foram evaporadas para secagem no Genevac. Os produtos
10 foram analisados por LC-MS. Os compostos com pureza inferior a 85% foram purificados como se segue:

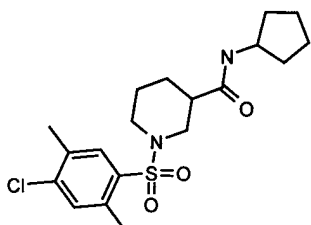
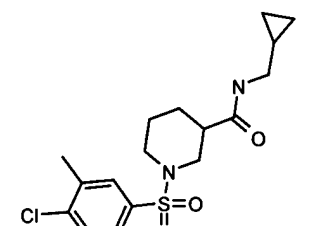
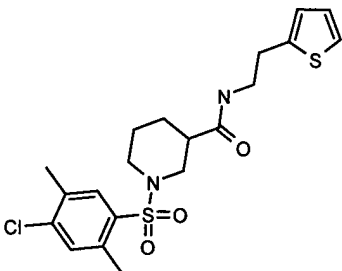
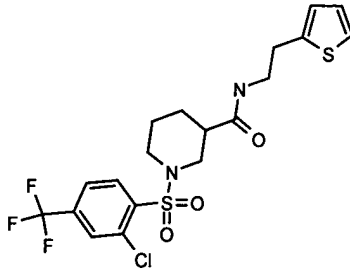
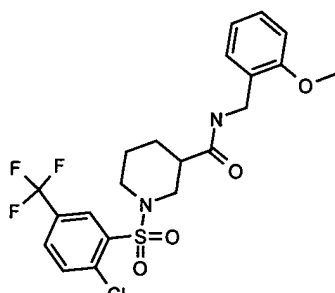
Descrição da purificação de HT

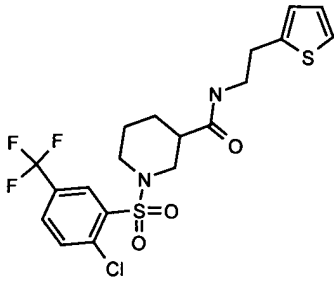
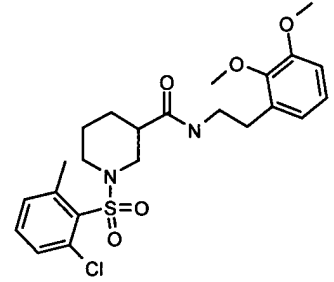
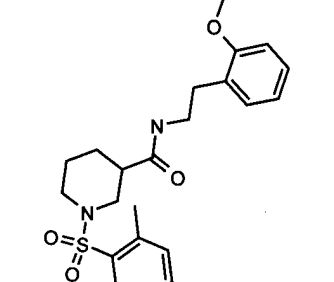
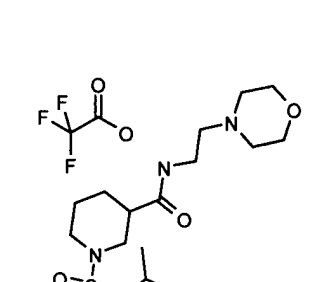
As amostras foram dissolvidas em misturas de Metanol, ACN e DMSO e purificadas utilizando-se os
15 seguintes instrumentos: Sciex 150 EX Mass Spec, Gilson 215 collector, Shimadzu prep HPLC system, Leap autoinjector. Todos os compostos foram purificados utilizando-se amortecedores TFA LC/MS na detecção de ions positivos: Solvente (A) 0,05% TFA/H₂O (B) 0,035% TFA/ACN,
20 utilizando-se a modalidade de gradiente linear apropriado em 10 minutos, com uma coluna C-18, 2,0 X 10 cm e eluição a 20 ml/min e coleta de massa dirigida.

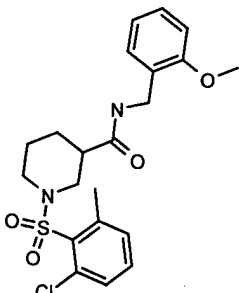
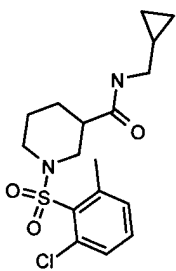
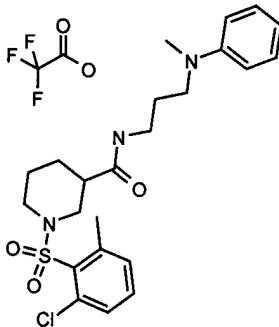
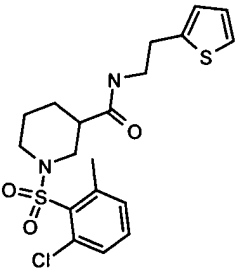
Os compostos seguintes foram preparados por síntese de fase sólida, utilizando-se as aminas e Cloretos de sulfonil indicados:

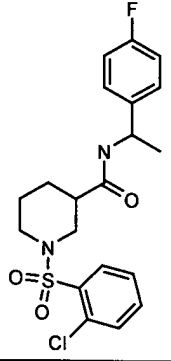
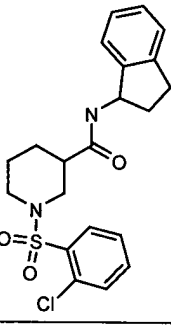
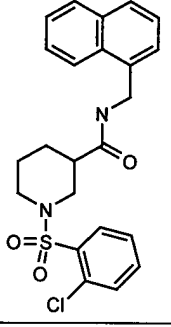
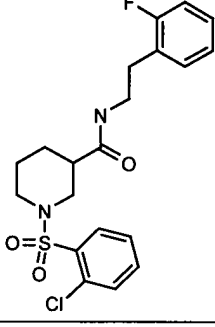
Exemplo	Estrutura	Cloreto de sulfonil	Amina	Nome	M+H Observado
20		Cloreto de 2-(metoxycarbonyl)-benzenossulfonil	2-Fenil-propilamina	Metil éster de ácido 2-[3-(2-Fenil-propilcarbamoil)-piperidina-1-sulfonil]-benzóico	445
21		Cloreto de 2-(Metoxycarbonyl)-benzenossulfonil	Cicloexil-metilamina	metil éster de ácido 2-[3-(Cicloexil-metilcarbamoil)-piperidina-1-sulfonil]-benzóico	423
22		Cloreto de 2,4-Dicloro-5-metil-benzenossulfonil	2-(2-Metoxifenil)-etilamina	[2-(2-metoxifenil)-etil]-amida de ácido 1-(2,4-Dicloro-5-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico	485

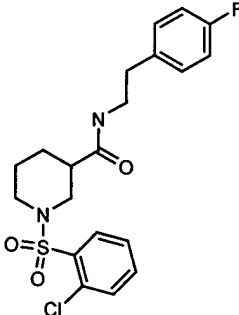
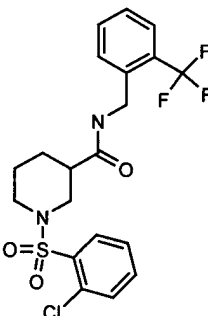
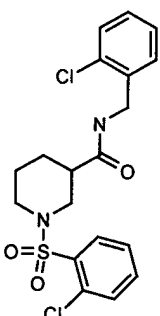
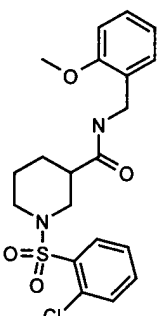
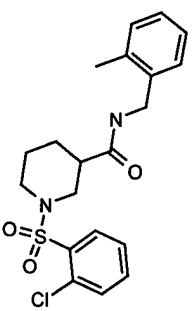
Exemplo	Estrutura	Cloreto de sulfonil	Amina	Nome	M+H Observado
23		Cloreto de 2,4-Dicloro-5-metil-benzenossulfonil	2-Metoxi-benzilamina	2-metoxi-benzilamida de ácido 1-(2,4-Dicloro-5-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico	471
24		Cloreto de 2,4-Dicloro-5-metil-benzenossulfonil	Ciclopropil-metilamina	Ciclopropil-metil-amida de ácido 1-(2,4-Dicloro-5-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico	405
25		Cloreto de 2,4-Dicloro-5-metil-benzenossulfonil	N-(3-Aminopropil)-n-metil-anilina	[3-(metil-fenil-amino)-propil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-5-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico	498
26		Cloreto de 2,4-Dicloro-5-metil-benzenossulfonil	Tiofeno-2-etilamina	(2-tiofeno-2-il-etil)-amida de ácido 1-(2,4-Dicloro-5-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico	461
27		Cloreto de 2,5-Dimetil-4-cloro-benzenossulfonil	2-Metoxi-benzilamina	2-Metoxi-benzilamida de ácido 1-(4-Cloro-2,5-dimetil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico	451

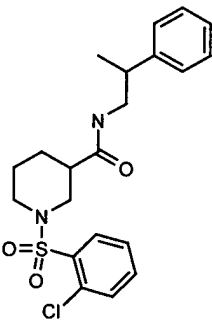
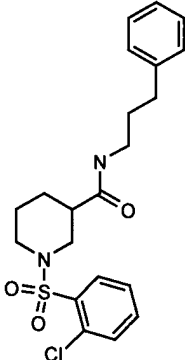
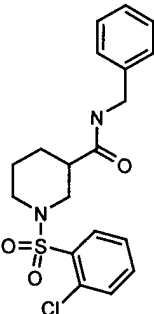
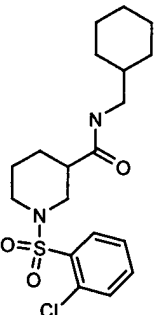
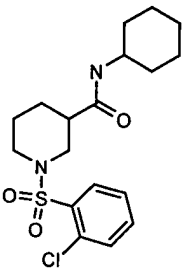
Exemplo	Estrutura	Cloreto de sulfonil	Amina	Nome	M+H Observado
28		Cloreto de 2,5-Dimetil-4-cloro-benzenossulfonil	Ciclopentilamina	ciclopentilamida de ácido 1-(4-Cloro-2,5-dimetil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico	399
29		Cloreto de 2,5-Dimetil-4-cloro-benzenossulfonil	Ciclopropilmetilamina	ciclopropilmetilamida de ácido 1-(4-Cloro-2,5-dimetil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico	385
30		Cloreto de 2,5-Dimetil-4-cloro-benzenossulfonil	Tiofeno-2-etilamina	(2-tiofeno-2-il-etil)-amida de ácido 1-(4-Cloro-2,5-dimetil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico	441
31		Cloreto de 2-Cloro-4-trifluorometil-benzenossulfonil	Tiofeno-2-etilamina	(2-tiofeno-2-il-etil)-amida de ácido 1-(2-Cloro-4-trifluorometil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico	481
32		Cloreto de 2-Cloro-5-trifluorometil-benzenossulfonil	2-Metoxibenzilamina	2-Metoxibenzilamida de ácido 1-(2-Cloro-5-trifluorometil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico	491

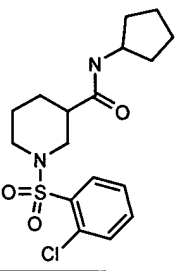
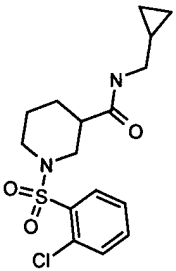
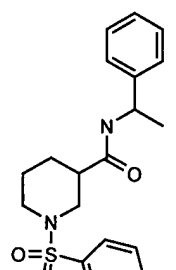
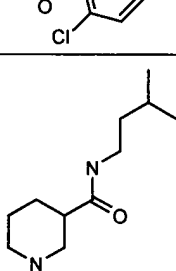
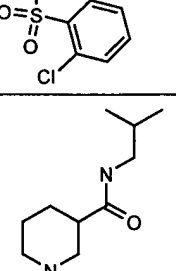
Exemplo	Estrutura	Cloreto de sulfonil	Amina	Nome	M+H Observado
33		Cloreto de 2-Cloro-5-trifluorometil-benzenossulfonil	Tiofeno-2-etilamina	(2-tiofen-2-il-etil)-amida de ácido 1-(2-Cloro-5-trifluorometil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico	481
34		Cloreto de 2-Cloro-6-metil-benzenossulfonil	2-(2,3-Dimetoxifenil)-etilamina	[2-(2,3-dimetoxifenil)-etil]-amida de ácido 1-(2-Cloro-6-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico	481
35		Cloreto de 2-cloro-6-metil-benzenossulfonil	2-(2-Metoxifenil)-etilamina	[2-(2-Metoxifenil)-etil]-amida de ácido 1-(2-Cloro-6-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico	451
36		Cloreto de 2-cloro-6-metil-benzenossulfonil	2-(Morfolin-4-il)-etilamina	(2-morfolin-4-il-etil)-amida de ácido 1-(2-cloro-6-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico; composto com ácido trifluoroacético	430

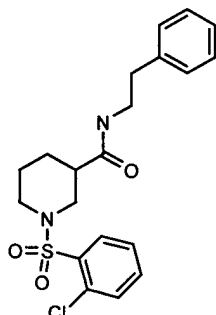
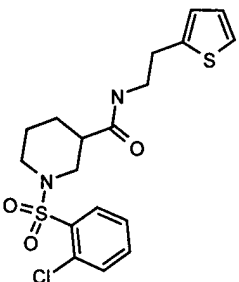
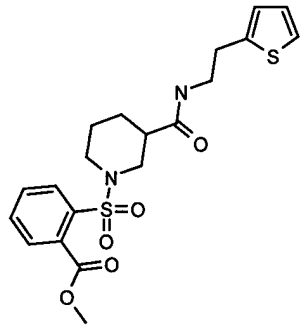
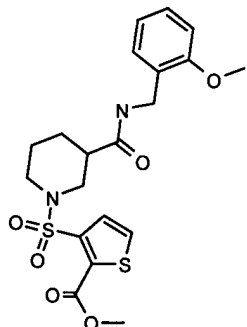
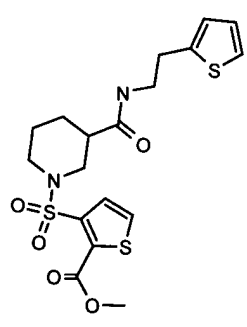
Exem- plo	Estrutura	Cloreto de sulfonil	Amina	Nome	M+H Obs- vado
37		Cloreto de 2- cloro-6-metil- benzenossul- fonil	2-Metoxi- benzilami- na	2-metoxi- benzilamida de ácido 1- (2-Cloro-6- metil- benzenos- sulfonil)- piperidina-3- carboxílico	437
38		Cloreto de 2- cloro-6-metil- benzenossul- fonil	Ciclopropil- metilamina	Ciclopropil- metil-amida de ácido 1- (2-Cloro-6- metil- benzenos- sulfonil)- piperidina-3- carboxílico	371
39		Cloreto de 2- cloro-6-metil- benzenossul- fonil	N-(3- Aminopro- pil)-n- metilanilina	[3-(metil- fenil-amino)- propil]- amida de ácido 1-(2- cloro-6- metil- benzenos- sulfonil)- piperidina-3- carboxílico; composto com ácido trifluoro- acético	464
40		Cloreto de 2- cloro-6-metil- benzenossul- fonil	Tiofeno-2- etilamina	(2-tiofen-2- il-etil)-amida de ácido 1- (2-cloro-6- metil- benzenos- sulfonil)- piperidina-3- carboxílico	427

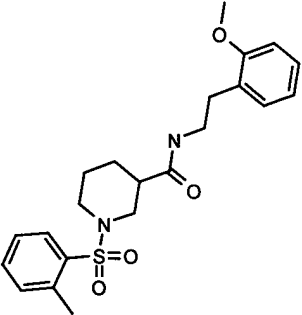
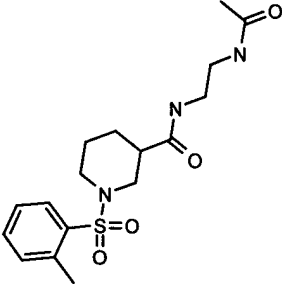
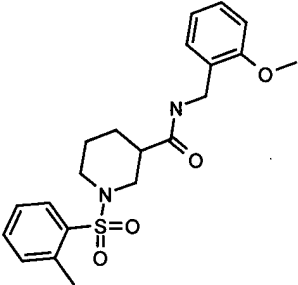
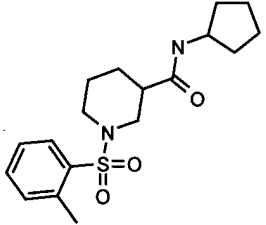
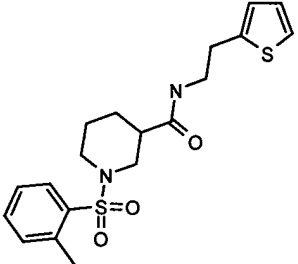
Exemplo	Estrutura	Cloreto de sulfonil	Amina	Nome	M+H Observado
41		Cloreto de 2-clorobenzenossulfonil	1-(4-Fluorofenil)etilamina	[1-(4-fluorofenil)-etil]-amida de ácido 1-(2-clorobenzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico	425
42		Cloreto de 2-clorobenzenossulfonil	1-Aminoindan	Indan-1-ilamida de ácido 1-(2-clorobenzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico	419
43		Cloreto de 2-clorobenzenossulfonil	1-Naftalenemetilamina	(Naftalen-1-ilmetil)-amida de ácido 1-(2-clorobenzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico	443
44		Cloreto de 2-clorobenzenossulfonil	2-(2-Fluorofenil)etilamina	[2-(2-fluorofenil)-etil]-amida de ácido 1-(2-clorobenzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico	425

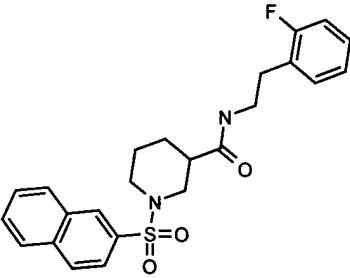
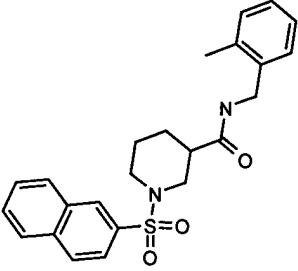
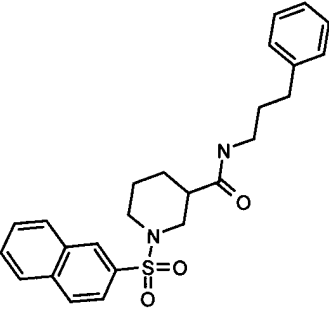
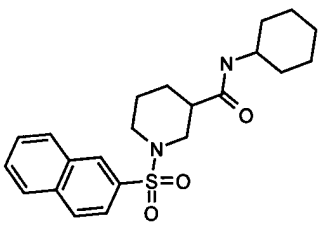
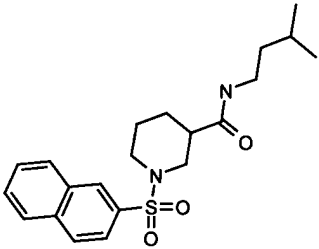
Exemplo	Estrutura	Cloreto de sulfonil	Amina	Nome	M+H Observado
45		Cloreto de 2-cloro-benzenossulfonil	2-(4-Fluorofenil)etilamina	[2-(4-fluorofenil)-etil]-amida de ácido 1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico	425
46		Cloreto de 2-cloro-benzenossulfonil	2-(Trifluorometil)-benzilamina	2-trifluorometil-benzilamida de ácido 1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico	461
47		Cloreto de 2-cloro-benzenossulfonil	2-Cloro-benzilamina	2-Cloro-benzilamida de ácido 1-(2-Cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico	427
48		Cloreto de 2-cloro-benzenossulfonil	2-Metoxi-benzilamina	2-Metoxi-benzilamida de ácido 1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico	423
49		Cloreto de 2-cloro-benzenossulfonil	2-Metil-benzilamina	2-metil-benzilamida de ácido 1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico	407

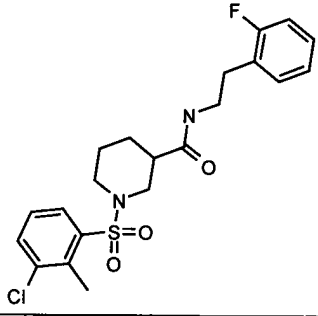
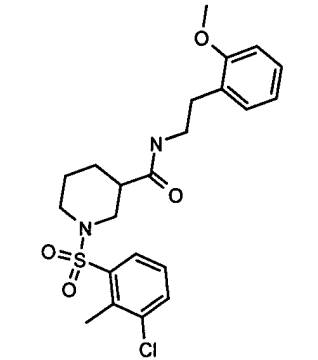
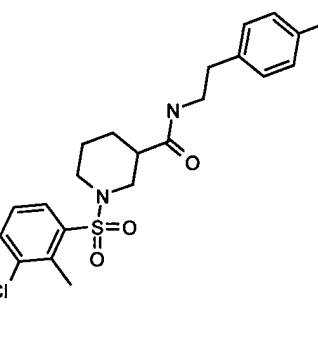
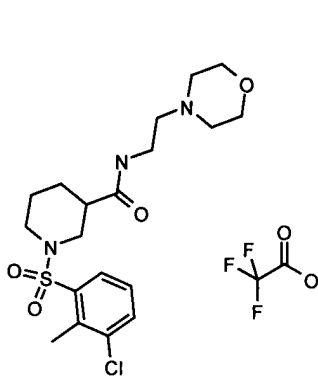
Exemplo	Estrutura	Cloreto de sulfonil	Amina	Nome	M+H Observado
50		Cloreto de 2-cloro-benzenossulfonil	2-Fenil-propilamina	(2-Fenil-propil)-amida de ácido 1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico	421
51		Cloreto de 2-cloro-benzenossulfonil	3-Fenil-propilamina	(3-Fenil-propil)-amida de ácido 1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico	421
52		Cloreto de 2-cloro-benzenossulfonil	Benzilamina	Benzilamida de ácido 1-(2-Cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico	393
53		Cloreto de 2-cloro-benzenossulfonil	Cicloexil-metilamina	Cicloexilmetil-amida de ácido 1-(2-Cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico	399
54		Cloreto de 2-cloro-benzenossulfonil	Cicloexilamina	cicloexilamida de ácido 1-(2-Cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico	385

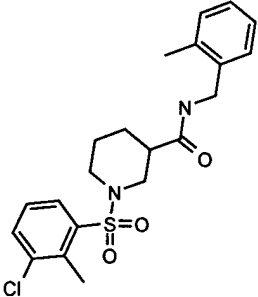
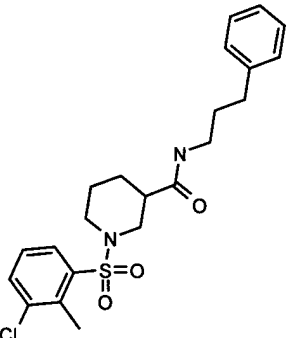
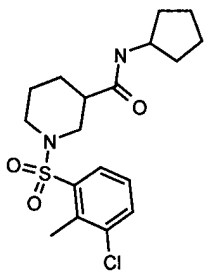
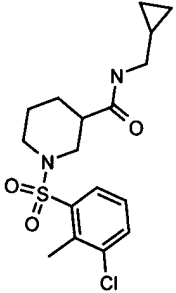
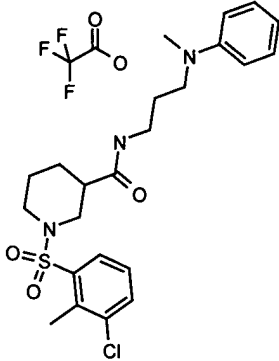
Exemplo	Estrutura	Cloreto de sulfonil	Amina	Nome	M+H Observado
55		Cloreto de 2-cloro-benzenossulfonil	Ciclopentamina	Ciclopentilamida de ácido 1-(2-Cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico	371
56		Cloreto de 2-cloro-benzenossulfonil	Ciclopropilmetilamina	Ciclopropilmetilamida de ácido 1-(2-Cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico	357
57		Cloreto de 2-cloro-benzenossulfonil	dl-alpha-Metilbenzilamina	(1-Fenil-etil)-amida de ácido 1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico	407
58		Cloreto de 2-cloro-benzenossulfonil	Isoamila-mina	(3-metil-butil)-amida de ácido 1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico	373
59		Cloreto de 2-cloro-benzenossulfonil	Isobutila-mina	isobutilamida de ácido 1-(2-Cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico	359

Exemplo	Estrutura	Cloreto de sulfonil	Amina	Nome	M+H Observado
60		Cloreto de 2-cloro-benzenossulfonil	Feneilamina	Feneilamida de ácido 1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico	407
61		Cloreto de 2-cloro-benzenossulfonil	Tiofeno-2-etilamina	(2-Tiofeno-2-il-etil)-amida de ácido 1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico	413
62		Cloreto de 2-Metoxicarbonil-benzenossulfonil	Tiofeno-2-etilamina	Metil éster de ácido 2-[3-(2-Tiofeno-2-il-etilcarbamoil)-piperidina-1-sulfonil]-benzóico	437
63		Cloreto de 2-Metoxicarbonil-tiofeno-3-sulfonil	2-Metoxibenzilamina	Metil éster de ácido 3-[3-(2-metoxibenzilcarbamoil)-piperidina-1-sulfonil]-tiofeno-2-carboxílico	453
64		Cloreto de 2-Metoxicarbonil-tiofeno-3-sulfonil	Tiofeno-2-etilamina	Metil éster de ácido 3-[3-(2-Tiofeno-2-il-etilcarbamoil)-piperidina-1-sulfonil]-tiofeno-2-carboxílico	443

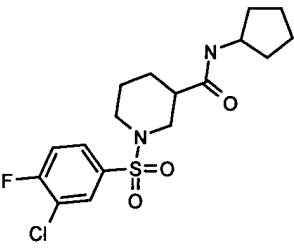
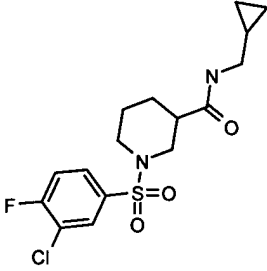
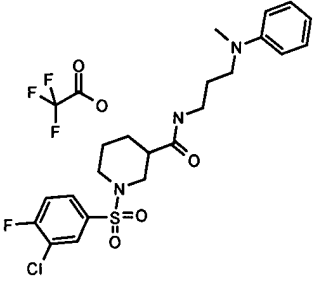
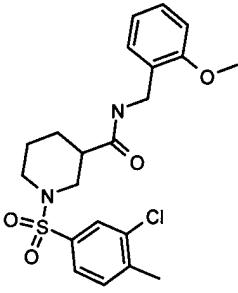
Exemplo	Estrutura	Cloreto de sulfonil	Amina	Nome	M+H Observado
65		Cloreto de 2-Metil-benzenossulfonil	2-(2-Metoxifenil)-etilamina	[2-(2-Metoxifenil)-etil]-amida de ácido 1-(Tolueno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico	417
66		Cloreto de 2-Metil-benzenossulfonil	2-(Acetamido)-etilamina	(2-Acetilaminoetil)-amida de ácido 1-(tolueno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico	368
67		Cloreto de 2-Metil-benzenossulfonil	2-Metoxibenzilamina	2-Metoxibenzilamida de ácido 1-(Tolueno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico	403
68		Cloreto de 2-Metil-benzenossulfonil	Ciclopentilamina	Ciclopentilamida de ácido 1-(tolueno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico	351
69		Cloreto de 2-Metil-benzenossulfonil	Tiofeno-2-etilamina	(2-Tiofen-2-il-etil)- de ácido amida 1-(tolueno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico	393

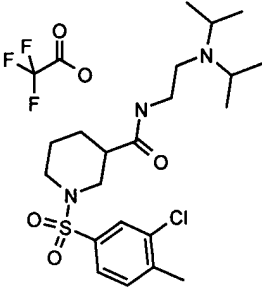
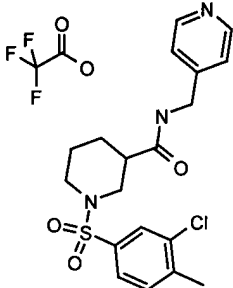
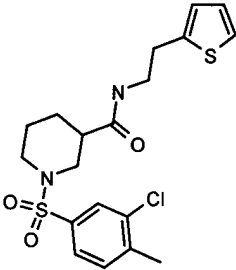
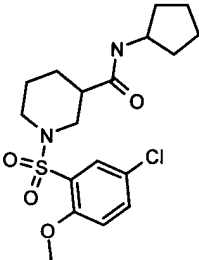
Exemplo	Estrutura	Cloreto de sulfonil	Amina	Nome	M+H Observado
70		Cloreto de 2-Naftil sulfonil	2-(2-Fluorofenil)etilamina	1-(Naftalene-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido [2-(2-fluoro-fenil)-etil]-amida	441
71		Cloreto de 2-Naftil sulfonil	2-Metil-benzilamina	1-(Naftalene-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido 2-metil-benzilamida	423
72		Cloreto de 2-Naftil sulfonil	3-Fenil-propilamina	1-(Naftalene-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido (3-fenil-propil)-amida	437
73		Cloreto de 2-Naftil sulfonil	Cicloexilamina	1-(Naftalene-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido cicloexilamida	401
74		Cloreto de 2-Naftil sulfonil	Isoamilamina	1-(Naftalene-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido (3-metil-butil)-amida	389

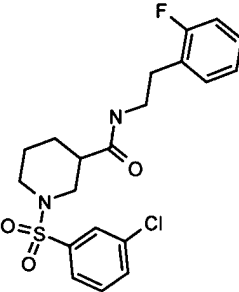
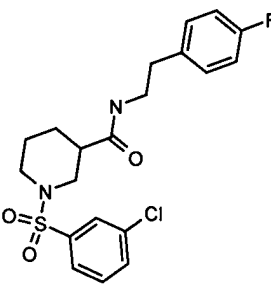
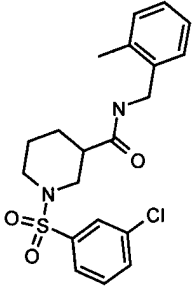
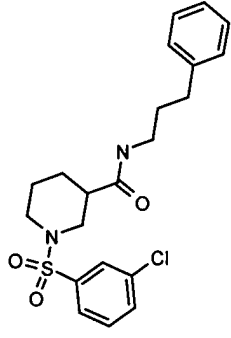
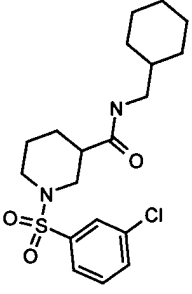
Exemplo	Estrutura	Cloreto de sulfonil	Amina	Nome	M+H Observado
75		Cloreto de 3-Cloro-2-metil-benzenossulfonil	2-(2-Fluorofenil)etilamina	1-(3-Cloro-2-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido [2-(2-fluoro-fenil)-etil]-amida	439
76		Cloreto de 3-Cloro-2-metil-benzenossulfonil	2-(2-Metoxifenil)etilamina	1-(3-Cloro-2-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido [2-(2-metoxifenil)-etil]-amida	451
77		Cloreto de 3-cloro-2-metil-benzenossulfonil	2-(4-Fluorofenil)etilamina	1-(3-Cloro-2-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido [2-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida	439
78		Cloreto de 3-cloro-2-metil-benzenossulfonil	2-(Morfolin-4-il)etilamina	1-(3-Cloro-2-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido (2-morfolin-4-il-etil)-amida; composto com ácido trifluoroacético	430

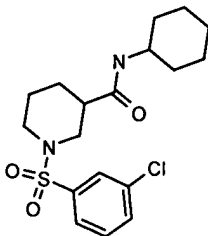
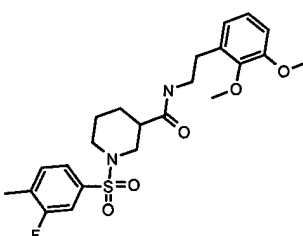
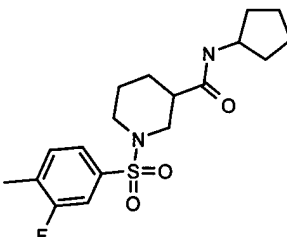
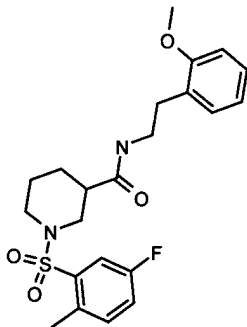
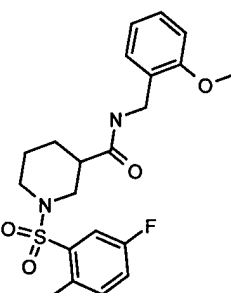
Exemplo	Estrutura	Cloreto de sulfonil	Amina	Nome	M+H Observado
79		Cloreto de 3-Cloro-2-metil-benzenossul-fonil	2-Metil-benzilami-na	1-(3-Cloro-2-metil-benzenos-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido 2-metil-benzilamida	421
80		Cloreto de 3-Cloro-2-metil-benzenossul-fonil	3-Fenil-propilami-na	1-(3-Cloro-2-metil-benzenos-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido (3-fenil-propil)-amida	435
81		Cloreto de 3-Cloro-2-metil-benzenossul-fonil	Ciclopenti-lamina	1-(3-Cloro-2-metil-benzenos-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido ciclo-pentilamida	385
82		Cloreto de 3-cloro-2-metil-benzenossul-fonil	Ciclopropil-metilamina	Ciclopropil-metil-amida de ácido 1-(3-Cloro-2-metil-benzenos-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico	371
83		Cloreto de 3-cloro-2-metil-benzenossul-fonil	N-(3-Aminopro-pil)-n-metilani-lina	1-(3-Cloro-2-metil-benzenos-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico [3-(metil-fenil-amino)-propil]-amida de ácido; com-	464

Exemplo	Estrutura	Cloreto de sulfonil	Amina	Nome	M+H Observado
				posto com ácido trifluoro-acético	
84		Cloreto de 3-cloro-2-metil-benzenossulfonil	Tiofeno-2-etilamina	(2-tiofen-2-il-etil)-amida de ácido 1-(3-Cloro-2-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico	427
85		Cloreto de 3-Cloro-4-fluoro-benzenossulfonil	2-(2-Metoxifenil)etilamina	1-(3-Cloro-4-fluoro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido [2-(2-metoxifenil)-etil]-amida	455
86		Cloreto de 3-Cloro-4-fluoro-benzenossulfonil	2-(Pyrrolidin-1-il)-etilamina	1-(3-Cloro-4-fluoro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido (2-pyrrolidin-1-il-etil)-amida; composto com ácido trifluoro-acético	418
87		Cloreto de 3-Cloro-4-fluoro-benzenossulfonil	2-Metoxibenzilamina	1-(3-Cloro-4-fluoro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido 2-metoxibenzilamida	441

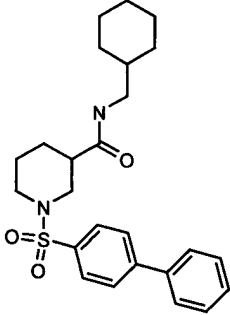
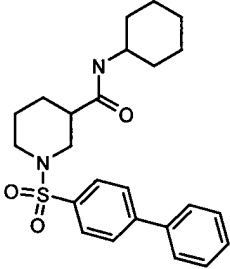
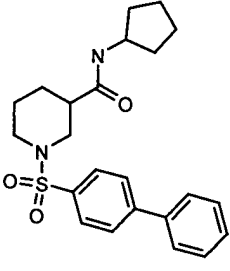
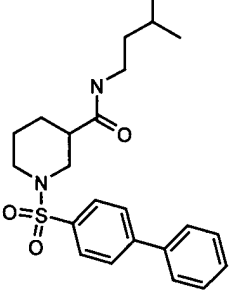
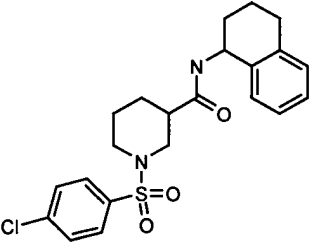
Exemplo	Estrutura	Cloreto de sulfonil	Amina	Nome	M+H Observado
88		Cloreto de 3-Cloro-4-fluorobenzenossulfonil	Ciclopentilamina	1-(3-Cloro-4-fluorobenzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido ciclopentilamida	389
89		Cloreto de 3-Cloro-4-fluorobenzenossulfonil	Ciclopropilmetilamina	1-(3-Cloro-4-fluorobenzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido ciclopropilmetilamida	375
90		Cloreto de 3-Cloro-4-fluorobenzenossulfonil	N-(3-Aminopropil)-n-metilanelina	1-(3-Cloro-4-fluorobenzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido [3-(metil-fenilamino)-propil]-amida; composto com ácido trifluoroacético	468
91		Cloreto de 3-Cloro-4-metilbenzenossulfonil	2-Metoxibenzilamina	1-(3-Cloro-4-metilbenzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido 2-metoxibenzilamida	437

Exemplo	Estrutura	Cloreto de sulfonil	Amina	Nome	M+H Observado
92		Cloreto de 3-Cloro-4-metil-benzenossulfonil	3-(N,N-Diisopropilamino)-propilamina	1-(3-Cloro-4-metil-benzenosulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido (2-diisopropilamino-etil)-amida; composto com ácido trifluoroacético	444
93		Cloreto de 3-Cloro-4-metil-benzenossulfonil	Pyridine-4-metilamina	1-(3-Cloro-4-metil-benzenosulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido (pyridin-4-ilmetil)-amida; composto com ácido trifluoroacético	408
94		Cloreto de 3-Cloro-4-metil-benzenossulfonil	Tiofeno-2-etilamina	1-(3-Cloro-4-metil-benzenosulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido (2-tiofen-2-il-etil)-amida	427
95		Cloreto de 3-Cloro-6-metoxi-benzenossulfonil	Ciclopentilamina	1-(5-Cloro-2-metoxi-benzenosulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido ciclopentilamida	401

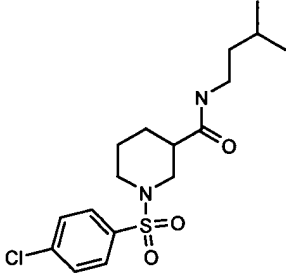
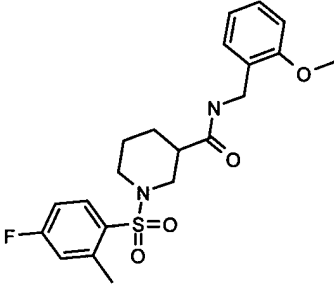
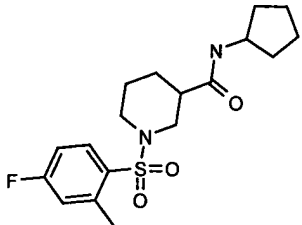
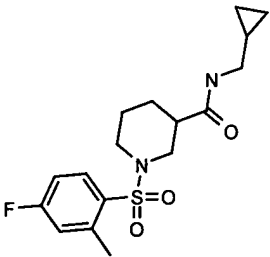
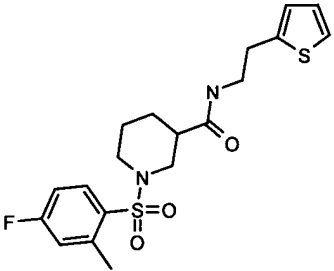
Exemplo	Estrutura	Cloreto de sulfonil	Amina	Nome	M+H Observado
96		Cloreto de 3-Cloro-benzenossulfonil	2-(2-Fluorofenil)etilamina	1-(3-Cloro-benzenosulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido [2-(2-fluoro-fenil)-etil]-amida	425
97		Cloreto de 3-Cloro-benzenossulfonil	2-(4-Fluorofenil)etilamina	1-(3-Cloro-benzenosulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido [2-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida	425
98		Cloreto de 3-Cloro-benzenossulfonil	2-Metil-benzilamina	1-(3-Cloro-benzenosulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido 2-metil-benzilamida	407
99		Cloreto de 3-Cloro-benzenossulfonil	3-Fenil-propilamina	1-(3-Cloro-benzenosulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido (3-fenil-propil)-amida	421
100		Cloreto de 3-Cloro-benzenossulfonil	Cicloexil-metilamina	1-(3-Cloro-benzenosulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido cicloexilmetil-amida	399

Exem- plo	Estrutura	Cloreto de sulfonil	Amina	Nome	M+H Obs- vado
101		Cloreto de 3- Cloro- benzenossul- fonil	Cicloexi- lamina	1-(3-Cloro- benzenos- sulfonil)- piperidina-3- carboxílico ácido ciclo- exilamida	385
102		Cloreto de 3- fluoro-4- metil- benzenossul- fonil	2-(2,3- Dimetoxi- fenil)- etilamina	1-(3-Fluoro- 4-metil- benzenos- sulfonil)- piperidina-3- carboxílico ácido [2- (2,3- dimetoxi- fenil)-etil]- amida	465
103		Cloreto de 3- fluoro-4- metil- benzenossul- fonil	Ciclopenti- lamina	1-(3-Fluoro- 4-metil- benzenos- sulfonil)- piperidina-3- carboxílico ácido ciclo- pentilamida	369
104		Cloreto de 3- fluoro-6- metil- benzenos- sulfonil	2-(2- Metoxi- fenil)- etilamina	1-(5-Fluoro- 2-metil- benzenos- sulfonil)- piperidina-3- carboxílico ácido [2-(2- metoxi- fenil)-etil]- amida	435
105		Cloreto de 3- fluoro-6- metil- benzenos sulfonil	2-Metoxi- benzilami- na	1-(5-Fluoro- 2-metil- benzenos- sulfonil)- piperidina-3- carboxílico ácido 2- metoxi- benzilamida	421

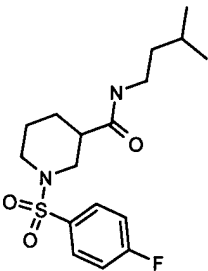
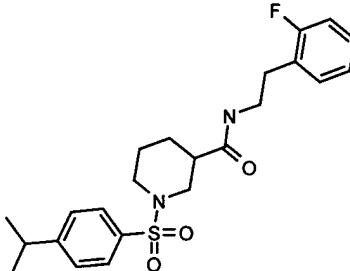
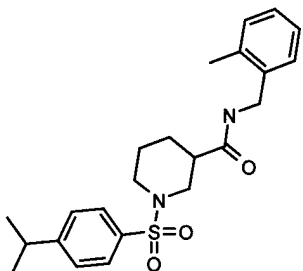
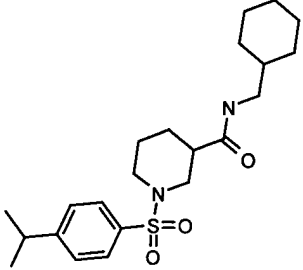
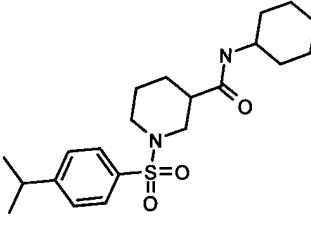
Exemplo	Estrutura	Cloreto de sulfonil	Amina	Nome	M+H Observado
106		Cloreto de 3-fluoro-6-metil-benzenossulfonil	Ciclopentilamina	1-(5-Fluoro-2-metil-benzenosulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido ciclo-pentilamida	369
107		Cloreto de 4-acetamido-benzenossulfonil	Cicloexilmetilamina	1-(4-Acetylami-no-benzenosulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido ciclo-exilmetil-amida	422
108		Cloreto de 4-acetamido-benzenossulfonil	Cicloexilamina	1-(4-Acetylami-no-benzenosulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido ciclo-exilamida	408
109		Cloreto de 4-bi-benzenossulfonil	2-(4-Morfolino)-etilamina	1-(Bifenil-4-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido (2-morfolin-4-il-etil)-amida; composto com ácido trifluoro-acético	458
110		Cloreto de 4-bi-benzenossulfonil	2-Fenil-propilamina	1-(Bifenil-4-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido (2-fenil-propil)-amida	463

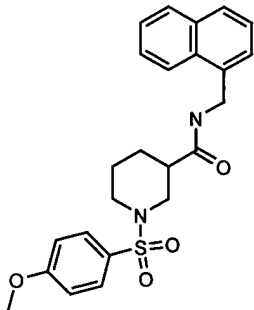
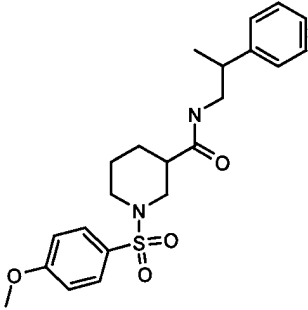
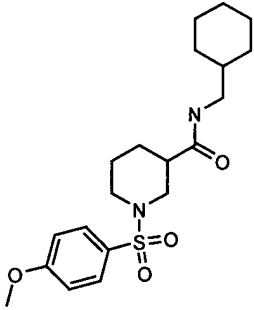
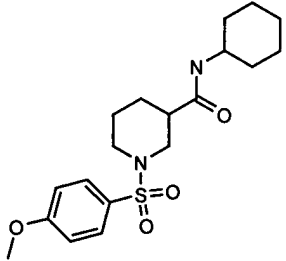
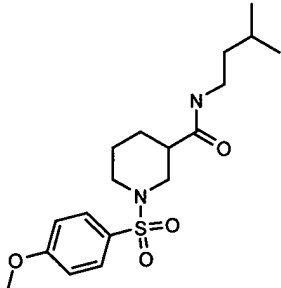
Exemplo	Estrutura	Cloreto de sulfonil	Amina	Nome	M+H Observado
111		Cloreto de 4-bi-benzenossulfonil	Cicloexilmetilamina	1-(Bifenil-4-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido cicloexilmetilamida	441
112		Cloreto de 4-bi-benzenossulfonil	Cicloexilamina	1-(Bifenil-4-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido cicloexilamida	427
113		Cloreto de 4-bi-benzenossulfonil	Ciclopentamina	1-(Bifenil-4-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido ciclopentilamida	413
114		Cloreto de 4-bi-benzenossulfonil	Isoamilamina	1-(Bifenil-4-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido (3-metil-butil)-amida	415
115		Cloreto de 4-cloro-benzenossulfonil	1,2,3,4-Tetraidro-1-naftilamina	1-(4-Cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido (1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida	433

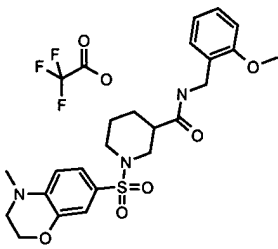
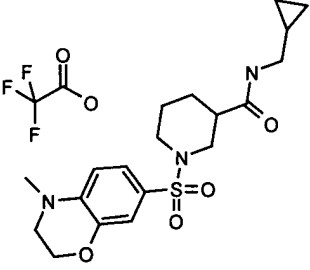
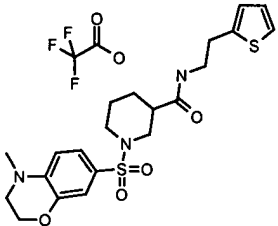
Exemplo	Estrutura	Cloreto de sulfonil	Amina	Nome	M+H Observado
116		Cloreto de 4-cloro-benzenossul-fonil	2-(Trifluoro-metil)-benzilami-na	1-(4-Cloro-benzeno-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido 2-trifluorome-til-benzilamida	461
117		Cloreto de 4-cloro-benzenossul-fonil	2-Fenil-propilami-na	1-(4-Cloro-benzeno-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido (2-fenil-propil)-amida	421
118		Cloreto de 4-cloro-benzenossul-fonil	Cicloexil-metilamina	1-(4-Cloro-benzeno-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido ciclo-exilmetil-amida	399
119		Cloreto de 4-cloro-benzenossul-fonil	Cicloexi-lamina	1-(4-Cloro-benzeno-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido ciclo-exilamida	385
120		Cloreto de 4-cloro-benzenossul-fonil	Ciclopentamina	1-(4-Cloro-benzeno-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido ciclo-pentilamida	371

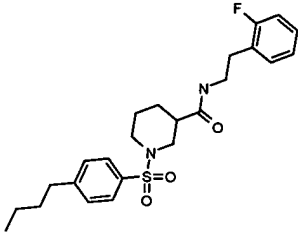
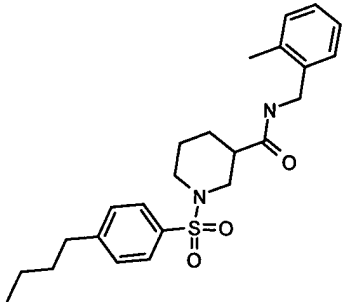
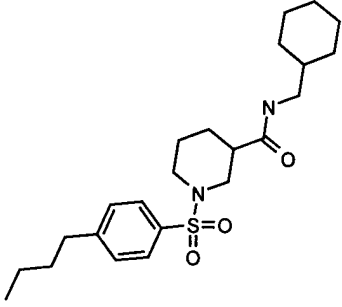
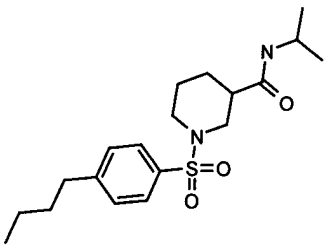
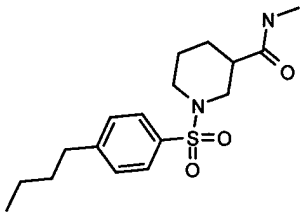
Exemplo	Estrutura	Cloreto de sulfonil	Amina	Nome	M+H Observado
121		Cloreto de 4-cloro-benzenossulfonil	Isoamila-mina	1-(4-Cloro-benzenosulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido (3-metil-butil)-amida	373
122		Cloreto de 4-fluoro-2-metil-benzenossulfonil	2-Metoxi-benzilamina	1-(4-Fluoro-2-metil-benzenosulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido 2-metoxi-benzilamida	421
123		Cloreto de 4-fluoro-2-metil-benzenossulfonil	Ciclopentilamina	Ciclopentilamida de ácido 1-(4-Fluoro-2-metil-benzenosulfonil)-piperidina-3-carboxílico	369
124		Cloreto de 4-fluoro-2-metil-benzenossulfonil	Ciclopropilmetilamina	Ciclopropilmetil-amida de ácido 1-(4-Fluoro-2-metil-benzenosulfonil)-piperidina-3-carboxílico	355
125		Cloreto de 4-Fluoro-2-metil-benzenossulfonil	Tiofeno-2-etilamina	1-(4-Fluoro-2-metil-benzenosulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido (2-tiofen-2-il-etil)-amida	411

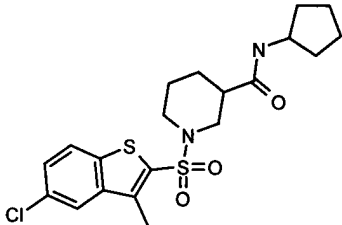
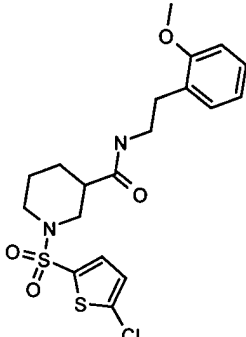
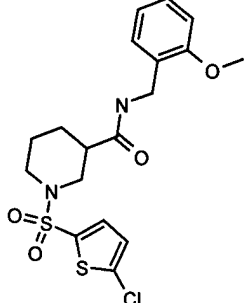
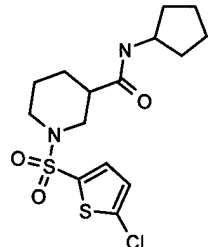
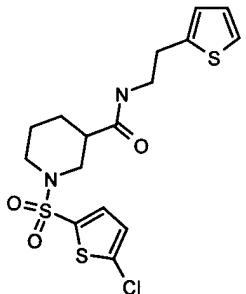
Exemplo	Estrutura	Cloreto de sulfonil	Amina	Nome	M+H Observado
126		Cloreto de 4-Fluorobenzenossulfonil	2-(2-Fluorofenil)etilamina	1-(4-Fluorobenzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido [2-(2-fluorofenil)etil]-amida	409
127		Cloreto de 4-Fluorobenzenossulfonil	2-(4-Fluorofenil)etilamina	1-(4-Fluorobenzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido [2-(4-fluorofenil)etil]-amida	409
128		Cloreto de 4-Fluorobenzenossulfonil	2-Metilbenzilamina	1-(4-Fluorobenzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido 2-metilbenzilamida	391
129		Cloreto de 4-Fluorobenzenossulfonil	3-Fenilpropilamina	1-(4-Fluorobenzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido (3-fenilpropil)-amida	405
130		Cloreto de 4-Fluorobenzenossulfonil	Cicloexilamina	1-(4-Fluorobenzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido cicloexilamida	369

Exemplo	Estrutura	Cloreto de sulfonil	Amina	Nome	M+H Observado
131		Cloreto de 4-Fluorobenzenossulfonil	Isoamila- mina	1-(4-Fluorobenzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido (3-metil-butil)-amida	357
132		Cloreto de 4-Isopropilbenzenossulfonil	2-(2-Fluorofenil)etilamina	1-(4-Isopropilbenzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido [2-(2-fluorofenil)etil]-amida	433
133		Cloreto de 4-Isopropilbenzenossulfonil	2-Metilbenzilamina	1-(4-Isopropilbenzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido 2-metilbenzilamida	415
134		Cloreto de 4-Isopropilbenzenossulfonil	Cicloexilmetilamina	1-(4-Isopropilbenzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido cicloexilmetilamida	407
135		Cloreto de 4-Isopropilbenzenossulfonil	Cicloexilamina	1-(4-Isopropilbenzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido cicloexilamida	393

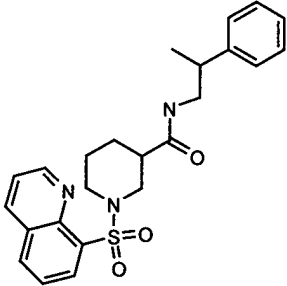
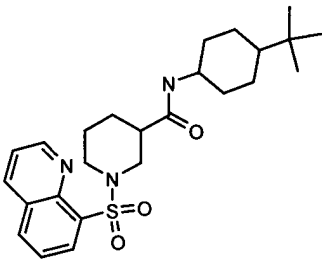
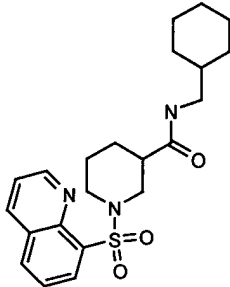
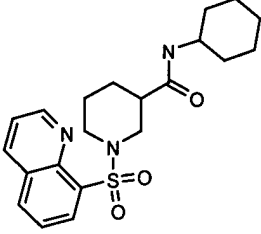
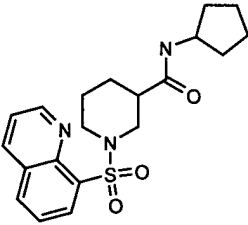
Exemplo	Estrutura	Cloreto de sulfonil	Amina	Nome	M+H Observado
136		Cloreto de 4-Metoxibenzenossulfonil	1-Naftalenemetilamina	1-(4-Metoxibenzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido (naftalen-1-ilmetil)-amida	439
137		Cloreto de 4-Metoxibenzenossulfonil	2-Fenilpropilamina	1-(4-Metoxibenzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido (2-fenil-propil)-amida	417
138		Cloreto de 4-Metoxibenzenossulfonil	Cicloexilmetilamina	1-(4-Metoxibenzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido cicloexilmetilamida	395
139		Cloreto de 4-Metoxibenzenossulfonil	Cicloexilamina	1-(4-Metoxibenzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido cicloexilamida	381
140		Cloreto de 4-Metoxibenzenossulfonil	Isoamilamina	1-(4-Metoxibenzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido (3-metil-butil)-amida	369

Exemplo	Estrutura	Cloreto de sulfonil	Amina	Nome	M+H Observado
141		4-Metil-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin e-7-sulfonil	2-Metoxi-benzilamina	1-(4-Metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazine-7-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido 2-metoxi-benzilamida; composto com ácido trifluoroacético	460
142		4-Metil-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin e-7-sulfonil	Ciclopropil-metilamina	1-(4-Metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazine-7-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido ciclopropilmetilamida; composto com ácido trifluoroacético	394
143		4-Metil-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin e-7-sulfonil	Tiofeno-2-etilamina	1-(4-Metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazine-7-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido (2-tiofeno-2-il-etil)-amida; composto com ácido trifluoroacético	450

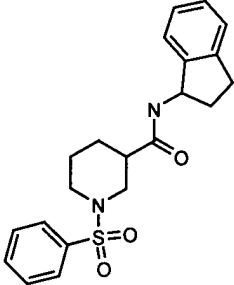
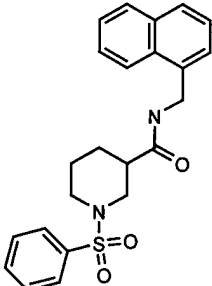
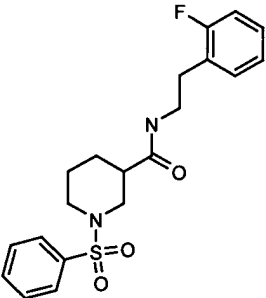
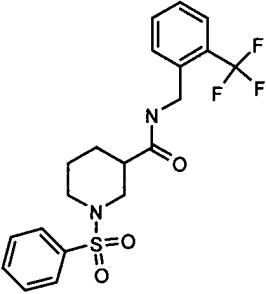
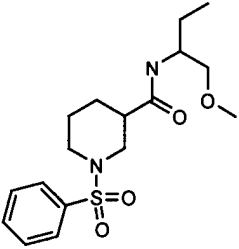
Exemplo	Estrutura	Cloreto de sulfonil	Amina	Nome	M+H Observado
144		Cloreto de 4-n-Butil-benzenossulfonil	2-(2-Fluorofenil)etilamina	1-(4-Butil-benzenosulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido [2-(2-fluoro-fenil)-etil]-amida	447
145		Cloreto de 4-n-Butil-benzenossulfonil	2-Metil-benzilamina	1-(4-Butil-benzenosulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido 2-metil-benzilamida	429
146		Cloreto de 4-n-Butil-benzenossulfonil	Cicloexil-metilamina	1-(4-Butil-benzenosulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido cicloexilmetilamida	421
147		Cloreto de 4-n-Butil-benzenossulfonil	Isopropilamina	1-(4-Butil-benzenosulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido isopropilamida	367
148		Cloreto de 4-n-Butil-benzenossulfonil	Metilamina	1-(4-Butil-benzenosulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido metilamida	339

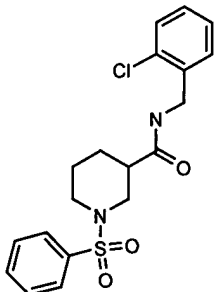
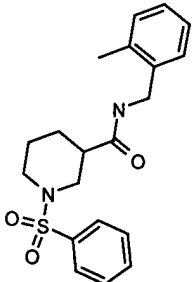
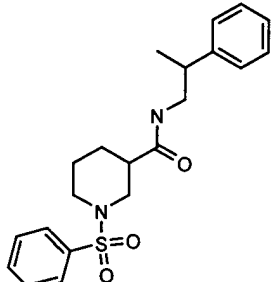
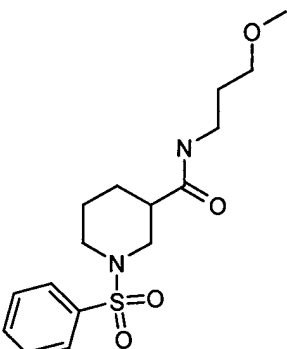
Exemplo	Estrutura	Cloreto de sulfonil	Amina	Nome	M+H Observado
149		Cloreto de 5-Cloro-3-metil-benzo[b]tiofeno-2- sulfonil	Ciclopentilamina	1-(5-Cloro-3-metil-benzo[b]tiofeno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido ciclo-pentilamida	441
150		Cloreto de sulfonil 5-Cloro-tiofeno-	2-(2-Metoxifenil)-etilamina	1-(5-Cloro-tiofeno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido [2-(2-metoxifenil)-etil]-amida	443
151		Cloreto de sulfonil 5-Cloro-tiofeno-	2-Metoxibenzilamina	1-(5-Cloro-tiofeno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido 2-metoxibenzilamida	429
152		Cloreto de 5-Cloro-tiofeno-sulfonil	Ciclopentilamina	1-(5-Cloro-tiofeno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido ciclo-pentilamida	377
153		Cloreto de 5-Cloro-tiofeno-sulfonil	Tiofeno-2-etilamina	1-(5-Cloro-tiofeno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido (2-tiofeno-2-il-etil)-amida	419

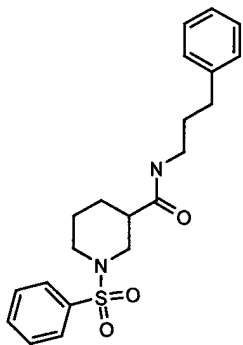
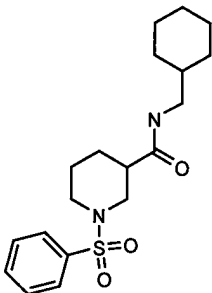
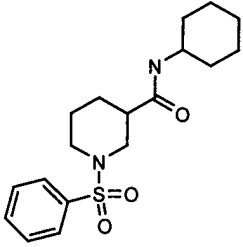
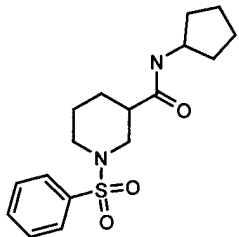
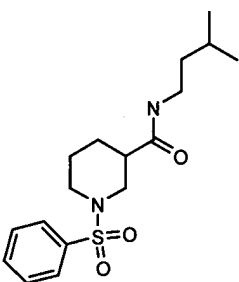
Exemplo	Estrutura	Cloreto de sulfonil	Amina	Nome	M+H Observado
154		Cloreto de 8-Quinolinosulfonil	1-Aminoindan	1-(Quinoline-8-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido indan-1-ilamida	436
155		Cloreto de 8-Quinoline sulfonil	1-Naftalenemetilamina	1-(Quinoline-8-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido (naftalen-1-ilmetil)-amida	460
156		Cloreto de 8-Quinoline sulfonil	2-(2-Fluorofenil)etilamina	1-(Quinoline-8-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido [2-(2-fluoro-fenil)-etil]-amida	442
157		Cloreto de 8-Quinoline sulfonil	2-(3-Clorofenil)etilamina	1-(Quinoline-8-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido [2-(3-cloro-fenil)-etil]-amida	458
158		Cloreto de 8-Quinoline sulfonil	2-Cloro-benzilamina	1-(Quinoline-8-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido 2-cloro-benzilamida	444

Exemplo	Estrutura	Cloreto de sulfonil	Amina	Nome	M+H Observado
159		Cloreto de 8-Quinoline sulfonil	2-Fenil-propilamina	1-(Quinoline-8-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido (2-fenil-propil)-amida	438
160		Cloreto de 8-Quinoline sulfonil	4-tert-Butilcicloexilamina	1-(Quinoline-8-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido (4-tert-butil-cicloexil)-amida	458
161		Cloreto de 8-Quinoline sulfonil	Cicloexilmetilamina	1-(Quinoline-8-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido cicloexilmetilamida	416
162		Cloreto de 8-Quinoline sulfonil	Cicloexilamina	1-(Quinoline-8-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido cicloexilamida	402
163		Cloreto de 8-Quinoline sulfonil	Ciclopentamina	1-(Quinoline-8-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido ciclopentilamida	388

Exemplo	Estrutura	Cloreto de sulfonil	Amina	Nome	M+H Observado
164		Cloreto de 8-Quinoline sulfonil	Isoamila-mina	1-(Quinoline-8-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido (3-metil-butil)-amida	390
165		Cloreto de 8-Quinoline sulfonil	Isobutila-mina	1-(Quinoline-8-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido isobutil-amida	376
166		Cloreto de 8-Quinoline sulfonil	Feneilamina	1-(Quinoline-8-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido feneil-amida	424
167		Cloreto de Benzenossulfonil	1-(4-Fluorofenil)etilamina	1-Benzenossulfonil-piperidina-3-carboxílico ácido [1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida	391
168		Cloreto de Benzenossulfonil	1,2,3,4-Tetrahydro-1-naftilamina	1-Benzenossulfonil-piperidina-3-carboxílico ácido (1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-amida	399

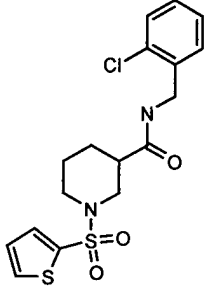
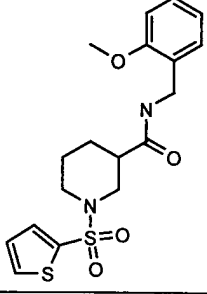
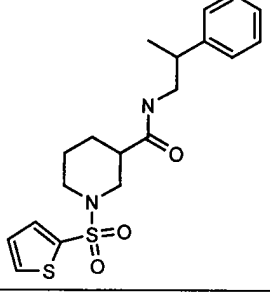
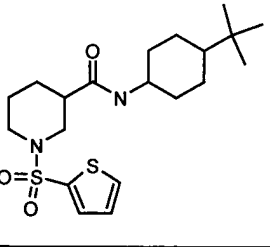
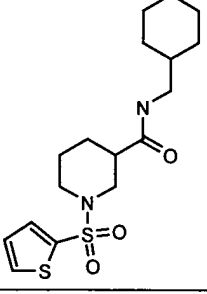
Exemplo	Estrutura	Cloreto de sulfonil	Amina	Nome	M+H Observado
169		Cloreto de Benzenossulfonil	1-Aminoin-dan	1-Benzenosulfonil-piperidina-3-carboxílico ácido indan-1-ilamida	385
170		Cloreto de Benzenossulfonil	1-Naftalenemetilamina	1-Benzenosulfonil-piperidina-3-carboxílico ácido (naftalen-1-ilmetil)-amida	409
171		Cloreto de Benzenossulfonil	2-(2-Fluorofenil)etilamina	1-Benzenosulfonil-piperidina-3-carboxílico ácido [2-(2-fluoro-fenil)-etil]-amida	391
172		Cloreto de Benzenossulfonil	2-(Trifluorometil)-benzilamina	1-Benzenosulfonil-piperidina-3-carboxílico ácido 2-trifluorometil-benzilamida	427
173		Cloreto de Benzenossulfonil	2-Amino-1-metoxibutane	1-Benzenosulfonil-piperidina-3-carboxílico ácido (1-metoximetilpropil)-amida	355

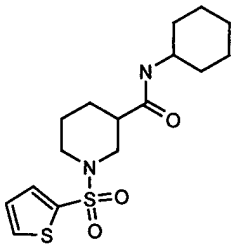
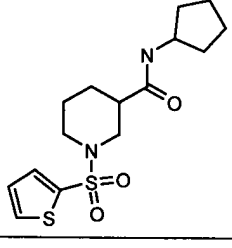
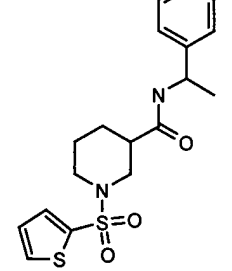
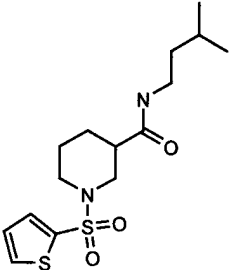
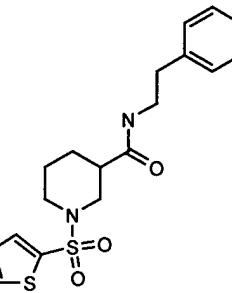
Exemplo	Estrutura	Cloreto de sulfonil	Amina	Nome	M+H Observado
174		Cloreto de Benzenossulfonil	2-Cloro-benzilamina	1-Benzenosulfonil-piperidina-3-carboxílico ácido 2-cloro-benzilamida	393
175		Cloreto de Benzenossulfonil	2-Metil-benzilamina	1-Benzenosulfonil-piperidina-3-carboxílico ácido 2-metil-benzilamida	373
176		Cloreto de Benzenossulfonil	2-Fenil-propilamina	1-Benzenosulfonil-piperidina-3-carboxílico ácido (2-fenil-propil)-amida	387
177		Cloreto de Benzenossulfonil	3-Metoxipropilamina	1-Benzenosulfonil-piperidina-3-carboxílico ácido (3-metoxi-propil)-amida	341

Exemplo	Estrutura	Cloreto de sulfonil	Amina	Nome	M+H Observado
178		Cloreto de Benzenossulfonil	3-Fenil-propilamina	1-Benzenossulfonil-piperidina-3-carboxílico ácido (3-fenil-propil)-amida	387
179		Cloreto de Benzenossulfonil	Cicloexilmetilamina	1-Benzenossulfonil-piperidina-3-carboxílico ácido cicloexilmetilamida	365
180		Cloreto de Benzenossulfonil	Cicloexilamina	1-Benzenossulfonil-piperidina-3-carboxílico ácido cicloexilamida	351
181		Cloreto de Benzenossulfonil	Ciclopentamina	1-Benzenossulfonil-piperidina-3-carboxílico ácido ciclopentilamida	337
182		Cloreto de Benzenossulfonil	Isoamila-mina	1-Benzenossulfonil-piperidina-3-carboxílico ácido (3-metil-butil)-amida	339

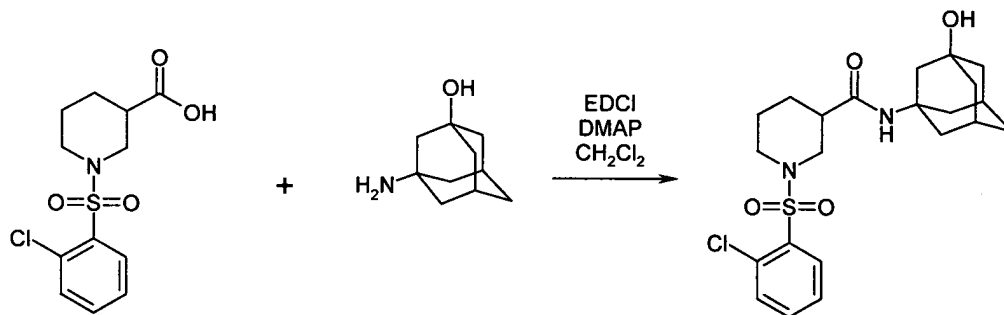
Exemplo	Estrutura	Cloreto de sulfonil	Amina	Nome	M+H Observado
183		Bifenil-4-sulfonil	Ciclopropilmetilamina	1-(Bifenil-4-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido ciclopropilmetilamida	399
184		Cloreto de Quinoline-8-sulfonil	N-(3-Aminopropil)-n-metilanilina	1-(Quinoline-8-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido [3-(metil-fenil-amino)-propil]-amida; composto com ácido trifluoroacético	467
185		Cloreto de Quinoline-8-sulfonil	Tiofeno-2-etilamina	1-(Quinoline-8-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido (2-tiofen-2-il-etil)-amida	430
186		Cloreto de Tiofeno-2-sulfonil	1-(4-Fluorofenil)etilamina	1-(Tiofeno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido [1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida	397

Exemplo	Estrutura	Cloreto de sulfonil	Amina	Nome	M+H Observado
187		Tiofeno-2-Cloreto de sulfonil	1,2,3,4-Tetrahydro-1-naftilamina	1-(Tiofeno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido (1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-il)-amida	405
188		Cloreto de Tiofeno-2-sulfonil	1-Aminoin-dan	1-(Tiofeno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido indan-1-ilamida	391
189		Cloreto de Tiofeno-2-sulfonil	1-Naftale-nemetila-mina	1-(Tiofeno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido (naftalen-1-ilmetil)-amida	415
190		Cloreto de Tiofeno-2-sulfonil	2-(2-Fluorofe-nil)etilamina	1-(Tiofeno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido [2-(2-fluoro-fenil)-etil]-amida	397
191		Cloreto de Tiofeno-2-sulfonil	2-(Trifluorometil)-benzilamina	1-(Tiofeno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido 2-trifluorometil-benzilamida	433

Exemplo	Estrutura	Cloreto de sulfonil	Amina	Nome	M+H Observado
192		Cloreto de Tiofeno-2-sulfonil	2-Cloro-benzilamina	1-(Tiofeno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido 2-cloro-benzilamida	399
193		Cloreto de Tiofeno-2-sulfonil	2-Metoxi-benzilamina	1-(Tiofeno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido 2-metoxi-benzilamida	395
194		Cloreto de Tiofeno-2-sulfonil	2-Fenil-propilamina	1-(Tiofeno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido (2-fenil-propil)-amida	393
195		Cloreto de Tiofeno-2-sulfonil	4-tert-Butilcicloexilamina	1-(Tiofeno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido (4-tert-butil-cicloexil)-amida	413
196		Cloreto de Tiofeno-2-sulfonil	Cicloexil-metilamina	1-(Tiofeno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico ácido cicloexilmetil-amida	371

Exem- plo	Estrutura	Cloreto de sulfonil	Amina	Nome	M+H Obs- vado
197		Cloreto de Tiofeno-2- sulfonil	Cicloexi- lamina	1-(Tiofeno- 2-sulfonil)- piperidina-3- carboxílico ácido ciclo- exilamida	357
198		Cloreto de Tiofeno-2- sulfonil	Ciclop- tamina	1-(Tiofeno- 2-sulfonil)- piperidina-3- carboxílico ácido ciclo- pentilamida	343
199		Cloreto de Tiofeno-2- sulfonil	dl-alpha- Metilbenzi- lamina	1-(Tiofeno- 2-sulfonil)- piperidina-3- carboxílico ácido (1- fenil-etil)- amida	379
200		Cloreto de Tiofeno-2- sulfonil	Isoamila- mina	1-(Tiofeno- 2-sulfonil)- piperidina-3- carboxílico ácido (3- metil-butyl)- amida	345
201		Cloreto de Tiofeno-2- sulfonil	Feneilami- na	1-(Tiofeno- 2-sulfonil)- piperidina-3- carboxílico ácido feneil- amida	379

(rac)- 1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico



Amino-1-adamantanol (Aldrich Chemical Com-
5 pany, Inc., Milwaukee, WI) (aprox. 1,0 equiv) é adicio-
nado a uma solução de ácido (rac)-1-(2-cloro-benze-
nossulfonil)-piperidina-3-carboxílico (do Intermediário
A1; aprox. 0,8 equiv.), hidrato de 1-hidroxibenzo-
triazol (1,1 equiv), N,N-dimetilaminopiridina (aprox.
10 1,7 equiv), e cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-
etilcarbodiimida (aprox. 1,1 equiv) em diclorometano
(aprox. 10 ml por equivalente). A solução é submetida
a agitação durante 24 h, e então diluída com diclorome-
tano, lavada com 1 M HCl e então salmoura, secada (sul-
15 fato de magnésio), filtrada e evaporada. O produto
bruto é purificado por cromatografia de coluna, eluição
com etil acetato/hexanos para proporcionar (3-hidróxi-
adamantan-1-il)-amida de ácido (rac)-1-(2-cloro-
benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico.

20 **Exemplo 204: Teste dos Compostos da Invenção *in vitro***

A inibição *in vitro* de 11 β -HSD1 pelos com-
postos da presente invenção foi demonstrada por meio do
teste seguinte:

Diluiu-se HSD1 humano purificado em 50 mM de Tris-HCl, 100 mM NaCl, 0,1 mg/ml BSA, 0,02% Lubrol, 20 mM MgCl₂, 10 mM glicose 6-fosfato, 0,4 mM NADPH, 60 U/ml glicose 6-fosfato desidrogenase para uma concentração de 1,5 ug/ml (Solução de Enzimas). Cortisona (100 uM) em DMSO foi diluída para 1 uM com 50 mM de Tris-HCl, 100 mM NaCl (Solução de Substrato). Compostos de teste (40 uM) em DMSO foram diluídos 3 vezes em série em DMSO e ainda diluídos 20 vezes em solução de substrato. Solução de Enzimas (10 ul/cavidade) foi adicionada em placas de microtitulação de 384 cavidades seguida por soluções de compostos diluídas (10 ul/cavidade) e bem misturadas. As amostras foram incubadas a 37°C durante 30 minutos. Solução de ED-TA/biotin-cortisol (10 ul/cavidade) em 28 mM EDTA, 100 nM biotin-cortisol, 50 mM Tris-HCl, 100 mM NaCl, foi então adicionada seguida por 5 ul/cavidade de anticorpo de anti-cortisol (3,2 ug/ml) em 50 mM de Tris-HCl, 100 mM NaCl, 0,1 mg/ml BSA e a solução foi incubada a 37°C durante 30 minutos. Cinco ul por cavidade de anti-camundongo Eu-conjugado IgG (16 nM) e streptavidin APC-conjugado (160 nM) em 50 mM de Tris-HCl, 100 mM NaCl, 0.1 mg/ml BSA foram adicionados e a solução foi incubada sob temperatura ambiente durante 2 horas. Sinais foram quantificados por leitura de fluorescência decomposto em tempo em uma leitora Victor 5 (Wallac).

A percentagem de inibição de atividade de HSD1 por um agente sob várias concentrações foi calcu-

lada pela fórmula

% Inibição = $100 * [1 - (F_s - F_b) / (F_t - F_b)]$, onde:

F_s é o sinal de fluorescência da amostra que incluía o agente,

5 F_b é o sinal de fluorescência na ausência de HSD1 e agente,

F_t é o sinal de fluorescência na presença de HSD1, mas não agente.

As atividades inibidoras dos compostos de teste foram determinadas pelo IC₅₀s, ou pela concentração de composto que proporcionou 50% de inibição. Os compostos da presente invenção preferentemente exibem valores de IC₅₀ abaixo de 15µM, com maior preferência entre 10 µM e 1 nM, com maior preferência entre 1 µM e 15 1 nM.

Os resultados da inibição *in vitro* de 11β-HSD1 por compostos representativos da presente invenção estão ilustrados na tabela seguinte:

Composto	hHSD1 IC₅₀ (µM)
Exemplo 2	0,29
Exemplo 43	0,025
Exemplo 50	0,031
Exemplo 73	0,047
Exemplo 80	12
Exemplo 128	3
Exemplo 135	0,39
Exemplo 157	0,91

Composto	hHSD1 IC₅₀ (µM)
Exemplo 169	0,39
Exemplo 173	0,94
Exemplo 175	3
Exemplo 187	0,19

Exemplo 205: Teste dos Compostos da Invenção *in vivo*

A inibição *in vivo* de 11β-HSD1 pelos compostos da presente invenção pode ser demonstrada por meio do seguinte teste:

O composto da invenção é formulado em Gelatina Modificada a 7,5% em água e é administrado IP a 100 mg/kg a camundongos (machos C57Bl/6J, idade ~97 dias). Depois de 30 minutos, cortisona formulada em gelatina é administrada por injeção s.c. a 1 mg/kg. Depois de outros 40 minutos, recolhem-se amostras de sangue a partir dos camundongos e são analisadas utilizando-se LC-MS para as concentrações de cortisona, cortisol, e droga.

A inibição percentual de atividade de HSD1 por meio do inibidor é calculada por meio da seguinte fórmula:

$$\% \text{ Inibição} = 100 * [1 - (C_{inh}/C_{veh})]$$

onde:

C_{veh} é a conversão de cortisona para cortisol quando o animal é dosado com veículo, e C_{inh} é a conversão de cortisona para cortisol quando o animal é dosado com inibidor, onde a

conversão C é dada pela fórmula $C = \frac{[Cortisol]}{([Cortisol] + [Cortisona])}$.

Deve ser compreendido que a invenção não fica limitada às concretizações particulares da invenção descritas anteriormente retro, uma vez que variações das concretizações particulares podem ser realizadas e ficarem ainda situadas dentro do escopo das reivindicações anexas.

Exemplo A

10 Comprimidos revestidos de película contendo os ingredientes expostos em seguida podem ser manufaturados de uma maneira convencional:

Ingredientes	Por Comprimido	
Núcleo:		
Composto da formula (I)	10,0 mg	200,0 mg
Celulose microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
Lactose hídrica	60,0 mg	70,0 mg
Povidone K30	12,5 mg	15,0 mg
Glicolato de amido de sódio	12,5 mg	17,0 mg
Estearato de magnésio	1,5 mg	4,5 mg
(Peso do Núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
Revestimento de película:		
Hidroxipropil metil celulose	3,5 mg	7,0 mg
Polyethylene glycol 6000	0,8 mg	1,6 mg
Talco	1,3 mg	2,6 mg
Óxido de ferro (amarelo)	0,8 mg	1,6 mg
Bióxido de titânio	0,8 mg	1,6 mg

O ingrediente ativo é peneirado e misturado com celulose micro-cristalina e a mistura é granulada com uma solução de polivinil-pirrolidona em água. O granulado é misturado com glicolato de amido de sódio e estearato de magnésio e comprimido para se proporcionarem núcleos de 120 ou de 350 mg, respectivamente. Os núcleos são laqueados com uma solução / suspensão do revestimento de película mencionado anteriormente.

Exemplo B

10 Cápsulas que contém os ingredientes expostos em seguida podem ser manufaturadas de uma maneira convencional:

<u>Ingredientes</u>	<u>Por cápsula</u>
Composto da fórmula (I)	25,0 mg
Lactose	150,0 mg
Amido de milho	20,0 mg
Talco	5,0 mg

Os componentes são peneirados e misturados e preenchidos em cápsulas de tamanho 2.

15

Exemplo C

Soluções para injeção podem ter a composição exposta em seguida:

Composto da fórmula (I)	3,0 mg
Polyethylene Glycol 400	150,0 mg
Ácido Acético	para um pH final de 5,0
Água para soluções de injeção	aj. 1,0 ml

O ingrediente ativo é dissolvido em uma

mistura Polyethylene Glycol 400 e água para injeção (parte). O pH é ajustado para 5,0 por meio de Ácido Acético. O volume é ajustado para 1,0 ml mediante adição da quantidade residual de água. A solução é filtrada, vazada em frascos utilizando uma cobertura apropriada e esterilizada.

Exemplo D

Cápsulas de gelatina macia que contêm os ingredientes seguintes podem ser manufaturadas de uma maneira convencional:

Conteúdo da cápsula

Composto da fórmula (I)	5,0 mg
Cera amarela	8,0 mg
Óleo de soja hidrogenado	8,0 mg
Óleos vegetais parcialm. hidrogenados	34,0 mg
Óleo de soja	110,0 mg
Peso do conteúdo da cápsula	165,0 mg

Cápsula de gelatina

Gelatina	75,0 mg
Glycerol 85 %	32,0 mg
Karion 83	8,0 mg (mat seco)
Bióxido de titânio	0,4 mg
Óxido de ferro amarelo	1,1 mg

O ingrediente ativo é dissolvido em um fundido morno dos outros ingredientes e a mistura é vazada em cápsulas de gelatina macia de dimensão apropri-

ada. As cápsulas de gelatina macia enchidas são tratadas de acordo com os procedimentos tipicamente usados na técnica.

Exemplo E

5 Sachês contendo os seguintes ingredientes podem ser manufaturados de uma maneira convencional:

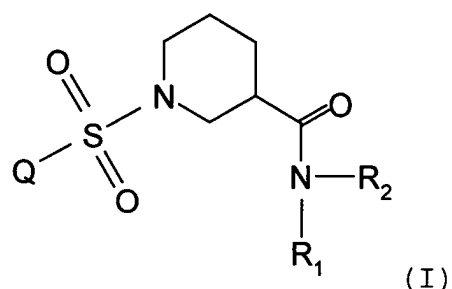
Composto da fórmula (I)	50,0 mg
Lactose, pó fino	1015,0 mg
Celulose microcrist. (AVICEL PH 102)	1400,0 mg
Carboximetil celulose de sódio	14,0 mg
Polyvinylpirrolidone K 30	10,0 mg
Estearato de magnésio	10,0 mg
Aditivos aromatizantes	1,0 mg

O ingrediente ativo é misturado com lactose, celulose microcristalina e carboximetil celulose de sódio e então granulado com uma mistura de polivinilpirrolidona em água. O granulado é misturado com estearato de magnésio e os aditivos aromatizantes e vazado em sachês.

10

REIVINDICAÇÕES

1 - Composição farmacêutica, **caracterizada pelo fato de** compreender uma quantidade terapêuticamente efetiva de um composto de acordo com a fórmula (I):



5

em que

Q é fenil não-substituído,
fenil substituído que é fenil mono-, di-, ou tri-
substituído com um grupo selecionado independentemente
10 a partir do grupo que consiste de halogênio, alquila
inferior, -COOA, -CF₃, -OA, -NC(=O)A, e fenil,
heterociclil não-substituído que é um anel heteroaromá-
tico de 5- ou 6-elementos que é conectado por um átomo
de carbono de anel e que tem de 1 a 3 hetero átomos de
15 anel selecionados a partir do grupo que consiste de en-
xofre, nitrogênio e oxigênio,
heterociclil substituído que é heterociclil que é subs-
tituído com -COOA ou halogênio,
naftil,
20 heterociclil não-saturado ou parcialmente não-saturado,
bicíclico de 9- e 10-elementos, que é conectado por um
carbono de anel e que tem de 1 a 3 hetero átomos de a-
nel selecionados a partir do grupo que consiste de en-
xofre, nitrogênio e oxigênio,

- heterociclil bicíclico substituído que é o heterociclil bicíclico de 9- ou 10-elementos mono-, bi- ou tri-substituído com substituintes selecionados a partir de halogênio ou alquila inferior;
- 5 um de R_1 ou R_2 é H e o outro é selecionado a partir do grupo que consiste de
- alquila inferior,
- um anel carbocíclico de 5 a 10 elementos mono-, bi- ou tri-cíclicos, saturados mono-substituídos ou não-
- 10 substituídos, em que o anel carbocíclico mono-substituído é substituído com alquila inferior,
- um anel 9- ou 10-elementos bicíclico, parcialmente não-saturado,
- CH₂B,
- 15 -D-fenil ou fenil D-substituído, em que fenil D-substituído é D-fenil em que o fenil é mono- ou di-substituído com -OA, halogênio, ou alquila inferior substituído ou não-substituído,
- D-naftil,
- 20 -DE,
- DN(CH₃)_n-fenil,
- DNC(=O)A,
- DN(A)A,
- DOA; ou
- 25 R_1 e R_2 , em conjunto com o átomo N ao qual eles estão vinculados, formam um anel z substituído ou não-substituído, em que Z é um anel monocíclico de 6- ou 7-elementos, ou saturado bicíclico de 7- a 10-elementos,

não-saturado ou parcialmente não-saturado, heterocíclico substituído ou não-substituído, que contém o átomo N ao qual R_1 e R_2 estão vinculados, e opcionalmente um outro hetero-átomo que é selecionado a partir de N, O e S, em que o anel heterocíclico substituído é mono- ou di- substituído com alquila inferior ou hidroxila ou hidroxi-alquila;

A é alquila inferior que tem de 1 a 4 átomos de carbono,

10 B é um anel saturado carbocíclico substituído ou não-substituído de 3- a 7-elementos,

D é a forma bivalente de A,

E é um anel heterocíclico saturado, não-saturado ou parcialmente não-saturado de 5- ou 6-elementos dotado de 1 a 3 hetero-átomos selecionados a partir do grupo que consiste de S, N, e O,

n é zero ou 1,

a partir do momento em que onde R_1 ou R_2 é H e o outro é alquila inferior, e em que Q é mono-substituído na posição *para* com halogênio, então o halogênio é cloro, a partir do momento em que onde R_1 ou R_2 é H e o outro é alquila inferior, e onde Q é mono-substituído na posição *para* com alquila inferior, então o alquila inferior tem de 1 a 3 átomos de carbono,

25 a partir do momento em que onde R_1 ou R_2 é H e o outro é CH_2B , e onde Q é fenil substituído em que o anel de fenil é mono-substituído na posição *meta* com halogênio, o halogênio não é Cl,

a partir do momento em que onde R_1 ou R_2 é H e o outro é fenil D-substituído em que D é $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ e o fenil é mono-substituído na posição orto com F, e onde Q é fenil substituído em que fenil é mono-substituído com ha-
5 logênio, o halogênio não é Cl na posição meta,
a partir do momento em que onde R_1 ou R^2 é H e o outro é fenil -D-substituído em que D é $-\text{CH}_2-$ e o fenil é mono-substituído com alquila inferior que é $-\text{CH}_3$ na posição orto e onde Q é fenil substituído que é fenil
10 substituído com halogênio, o halogênio não é Cl na posição orto,
ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo,
e um carreador farmacêuticamente aceitável.

2 - Composição farmacêutica de acordo com
15 a reivindicação 1, **caracterizada pelo fato de** que Q é fenil não-substituído,
fenil substituído que é fenil mono-, di-, ou tri-substituído com um grupo selecionado independentemente a partir do grupo que consiste de halogênio, alquila
20 inferior, $-\text{COOA}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OA}$, $-\text{NC}(=\text{O})\text{A}$, e fenil, e em que um de R_1 ou R_2 é H e o outro é selecionado a partir do grupo que consiste de alquila inferior,
um anel carbocíclico de 5 a 10 elementos mono-, bi- ou tri-cíclico, saturado, mono-substituído ou não-
25 substituído, em que o anel carbocíclico mono-substituído é substituído com alquila inferior,
um anel de 9- ou 10-elementos parcialmente não-saturado, bicíclico,

- CH₂B,
- D-fenil ou fenil D-substituído, em que fenil D-substituído é D-fenil em que o fenil é mono- ou di-substituído com -OA, halogênio, ou alquila inferior
- 5 substituído ou não-substituído
- D-naftílio,
- DE,
- DN(CH₃)_n-fenil,
- DNC(=O)A,
- 10 -DN(A)A, e
- DOA.

3 - Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pelo fato de** que Q é heterociclil não-substituído que é um anel heteroaromático de 5- ou 6-elementos que é conectado por um

15 átomo de carbono de anel e que tem de 1 a 3 hetero átomos de anel selecionados a partir do grupo que consiste de enxofre, nitrogênio e oxigênio, heterociclil substituído que é heterociclil que é substituído com -COOA ou halogênio,

20 naftílio, e em que um de R₁ ou R₂ é H e o outro é selecionado a partir do grupo que consiste de alquila inferior,

25 um anel carbocíclico de 5 a 10 elementos mono-, bi- ou tri-cíclicos saturado mono-substituído ou não-substituído, em que o anel carbocíclico mono-substituído é substituído com alquila inferior,

um anel bicíclico de 9- ou 10- elementos parcialmente não-saturado,

-CH₂B,

-D-fenil ou fenil D-substituído, em que fenil D-substituído é D-fenil em que o fenil é mono- ou di-substituído com -OA, halogênio, ou alquila inferior substituído ou não-substituído

-D-naftílio,

-DE,

10 -DN(CH₃)_n-fenil,

-DNC(=O)A,

-DN(A)A e

-DOA.

4 - Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pelo fato de** que Q é heterociclil não-saturado ou parcialmente não-saturado bicíclico de 9- e 10-elementos que é conectado por um anel de carbono e que tem de 1 a 3 hetero-átomos de anel selecionados a partir do grupo que consiste de enxofre, nitrogênio e oxigênio, heterociclil bicíclico substituído que é o heterociclil bicíclico de 9- ou 10-elementos mono-, bi- ou tri-substituído com substituintes selecionados a partir de halogênio ou alquila inferior; e em que um de R₁ ou R₂ é H e o outro é selecionado a partir do grupo que consiste de: alquila inferior,

- um anel carbocíclico de 5 a 10 elementos mono-, bi- ou tri-cíclico saturado mono-substituído ou não-substituído, em que o anel carbocíclico mono-substituído é substituído com alquila inferior,
- 5 um anel de 9- ou 10- elementos parcialmente não-saturado bicíclico,
- CH₂B,
- D-fenil ou fenil D-substituído, em que o fenil D-substituído é D-fenil em que o fenil é mono- ou di-
- 10 substituído com -OA, halogênio, ou alquila inferior substituído ou não-substituído
- D-naftílio,
- DE,
- DN(CH₃)_n-fenil,
- 15 -DNC(=O)A,
- DN(A)A e
- DOA.

- 5 - Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pelo fato de** que
- 20 Q é fenil não-substituído,
- fenil substituído que é fenil mono-, di-, ou tri-substituído com um grupo selecionado independentemente a partir do grupo que consiste de halogênio, alquila inferior, -COOA, -CF₃, -OA, -NC(=O)A, e fenil; e em que
- 25 R₁ e R₂, em conjunto com o átomo de N ao qual eles estão vinculados, formam um anel de Z substituído ou não-substituído, em que Z é um anel heterocíclico substituído ou não-substituído saturado, parcialmente não-

saturado ou não-saturado bicíclico de 6- ou 7-elementos monocíclicos ou 7- a 10-elementos que contém o átomo de N ao qual R_1 e R_2 estão vinculados, e opcionalmente um outro hetero-átomo que é selecionado a partir de N, O e S, em que o anel heterocíclico substituído é mono- ou di- substituído com alquila inferior ou hidroxila ou hidroxila-alquila.

6 - Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pelo fato de** que Q é heterociclil não-substituído que é um anel heteroaromático de 5- ou 6-elementos que é conectado por um átomo de carbono de anel e que tem de 1 a 3 heteroátomos de anel selecionados a partir do grupo que consiste de enxofre, nitrogênio e oxigênio, heterociclil substituído que é heterociclil que é substituído com -COOA ou halogênio, naftílio; e em que R_1 e R_2 , em conjunto com o átomo de N ao qual eles estão vinculados, formam um anel de Z substituído ou não-substituído, em que Z é um anel heterocíclico substituído ou não-substituído saturado, parcialmente não-saturado ou não-saturado bicíclico de 6- ou 7-elementos monocíclicos ou 7- a 10-elementos que contém o átomo de N ao qual R_1 e R_2 estão vinculados, e opcionalmente um outro hetero-átomo o qual é selecionado a partir de N, O e S, em que o anel heterocíclico substituído é mono- ou di- substituído com alquila inferior ou hidroxila ou hidroxila-alquila.

7 - Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pelo fato de** que Q é heterociclil não-saturado ou parcialmente não-saturado bicíclico de 9- e 10-elementos, que é conectado por um átomo de anel e que tem de 1 a 3 hetero-
5 átomos de anel selecionados a partir do grupo que consiste de enxofre, nitrogênio e oxigênio, heterociclil bicíclico substituído, que é o heterociclil bicíclico de 9- ou 10-elementos mono-, bi- ou tri-
10 substituído com substituintes selecionados a partir de halogênio ou alquila inferior; e em que, R₁ e R₂, em conjunto com o átomo de N ao qual estão vinculados, formam um anel Z substituído ou não-substituído, em que Z é um anel heterocíclico substitu-
15 ído ou não-substituído saturado, parcialmente não-saturado ou não-saturado bicíclico de 6- ou 7-elementos monocíclicos ou 7- a 10-elementos que contém o átomo de N ao qual R₁ e R₂ estão vinculados, e opcionalmente um outro hetero-átomo o qual é selecionado a partir de N,
20 O e S, em que o anel heterocíclico substituído é mono- ou di- substituído com alquila inferior ou hidroxila ou hidroxila-alquila.

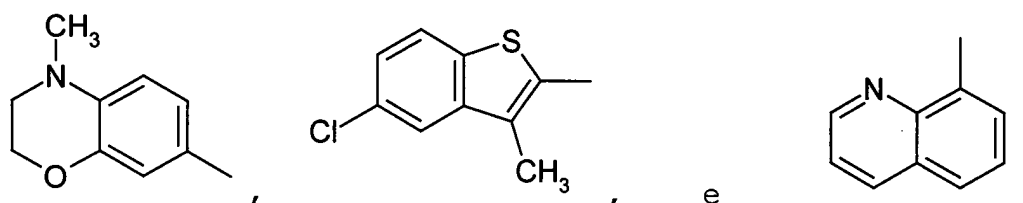
8 - Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pelo fato de** que a re-
25 ferida quantidade terapeuticamente efetiva do referido composto varia entre cerca de 10mg até cerca de 1000 mg por dia.

9 - Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pelo fato de** que halogênio é Cl ou F.

10 - Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pelo fato de** que Q é tiofeno não-substituído, ou heterociclil mono-substituído em um carbono de anel com $-COOCH_3$ ou Cl.

11 - Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pelo fato de** que Q é heterociclil não-saturado ou parcialmente não-saturado bicíclico de 9- ou 10-elementos que é conectado por um carbono de anel e que tem 1 ou 2 hetero-átomos de anel selecionados a partir do grupo que consiste de enxofre, nitrogênio e oxigênio, ou heterociclil bicíclico substituído que é o heterociclil bicíclico de 9- ou 10-elementos com um ou mais substituintes selecionados a partir de halogênio ou alquila inferior.

12 - Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 11, **caracterizada pelo fato de** que Q é selecionado a partir do grupo que consiste de



13 - Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pelo fato de** que quando um de R_1 ou R_2 é H e o outro é a anel carbocíclico saturado de 5 a 10 elementos mono-,
5 bi- ou tri-cíclico, mono-substituído ou não-substituído, o referido anel carbocíclico saturado é um anel monocíclico de cinco ou seis elementos ou um anel tricíclico de 10 elementos, e em que o anel carbocíclico mono-substituído é o referido anel carbocíclico saturado mono-substituído com alquila inferior.
10

14 - Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pelo fato de** que, quando um de R_1 ou R_2 é H e o outro é um anel de 9- ou 10-elementos bicíclico parcialmente
15 não-saturado, o referido anel é



15 - Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pelo fato de** que quando um de R_1 ou R_2 é H e o outro é $-CH_2B$, B é um anel
20 carboxílico saturado de 3- ou 6-elementos.

16 - Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pelo fato de** que onde um de R_1 ou R_2 é H e o outro é -D-fenil ou fenil D-substituído, -D-fenil é $-CH_2CH(CH_3)$ -fenil, $-CH(CH_3)$ -
25 fenil, ou $-(CH_2)_n$ -fenil, e fenil D-substituído é -

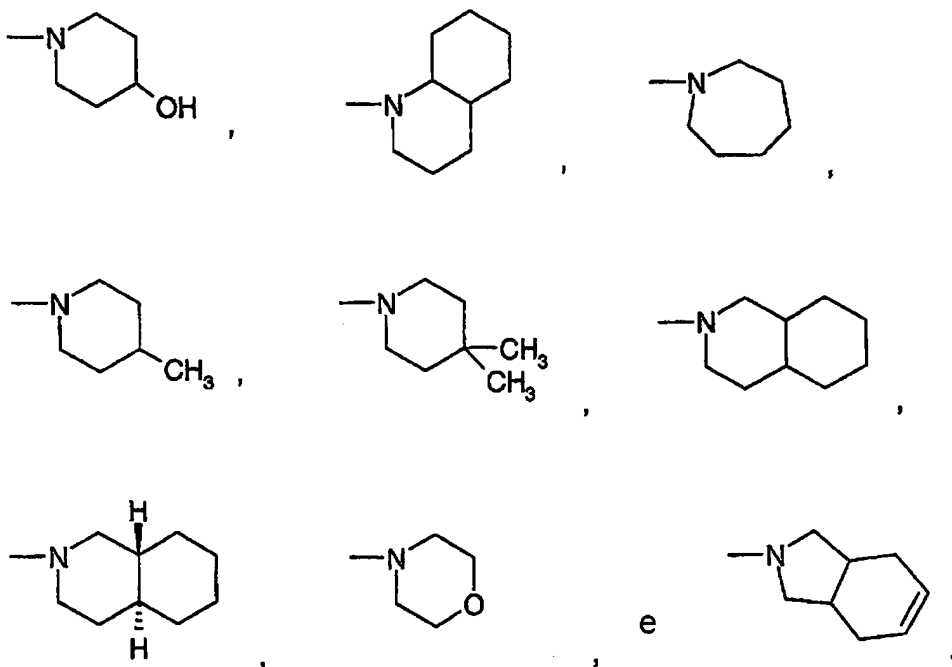
CH(CH₃)-(fluoro-fenil), -CH₂CH₂-(fluoro-fenil), -CH₂-
(trifluorometil-fenil), -CH₂-(metil-fenil), -(CH₂)_p-
(cloro-fenil), -(CH₂)_p-(metóxi-fenil), ou -(CH₂)_p-(di-
metóxi-fenil),

5 em que n é 1, 2, ou 3, e
p é 1 ou 2.

17 - Composição farmacêutica de acordo com
a reivindicação 1, **caracterizada pelo fato de** que A é
metil.

10 18 - Composição farmacêutica de acordo com
a reivindicação 1, **caracterizada pelo fato de** que um de
R₁ ou R₂ é H e o outro é DE, em que D é -CH₂- ou -
CH₂CH₂-.

15 19 - Composição farmacêutica de acordo com
a reivindicação 1, **caracterizada pelo fato de** que Z é
selecionado a partir do grupo que consiste de:



20 - Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pelo fato de** que Q é fenil substituído com cloro ou metil.

21 - Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 20, **caracterizada pelo fato de** que Q é fenil substituído na posição *orto* com cloro ou metil.

22 - Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 21, **caracterizada pelo fato de** que Q é mono-substituído.

23 - Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 22, **caracterizada pelo fato de** que Q é 2-metil-fenil.

24 - Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 21, **caracterizada pelo fato de** que Q é 2-cloro-fenil.

25 - Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 21, **caracterizada pelo fato de** que Q é fenil com dois ou três substituintes selecionados a partir de cloro ou metil.

26 - Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 25, **caracterizada pelo fato de** que Q é 2-cloro-6-metil fenil ou 3-cloro-2-metil-fenil.

27 - Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pelo fato de** que Q é fenil não-substituído.

28 - Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação de acordo com a reivindicação 1, **carac-**

terizada pelo fato de que Q é tiofenil substituído ou não-substituído, ou quinolinil substituído ou não-substituído.

29 - Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação de acordo com a reivindicação 28, **ca-**
5 **racterizada pelo fato de** que Q é tiofen-2-il não-substituído ou quinolin-8-il não-substituído.

30 - Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pelo fato de** que Q é
10 fenil substituído na posição-4 com halogênio.

31 - Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 30, **caracterizada pelo fato de** que Q é 4-cloro-fenil ou 4-fluoro-fenil.

32 - Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 13, **caracterizada pelo fato de** que R₁ é
15 hidrogênio e R₂ é adamantan-1-il.

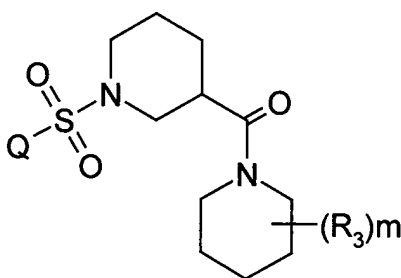
33 - Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 13, **caracterizada pelo fato de** que R₁ é hidrogênio e R₂ é cicloalquila.

20 34 - Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 19, **caracterizada pelo fato de** que R₁, R₂ e o nitrogênio ao qual eles estão vinculados é peridroisoquinolin-2-il.

25 35 - Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 19, **caracterizada pelo fato de** que R₁, R₂ e o nitrogênio ao qual eles estão vinculados seja peridroquinolin-1-il.

36 - Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 18, **caracterizada pelo fato de** que R_1 é hidrogênio e R_2 é 2-(tiofen-2-il)-etil.

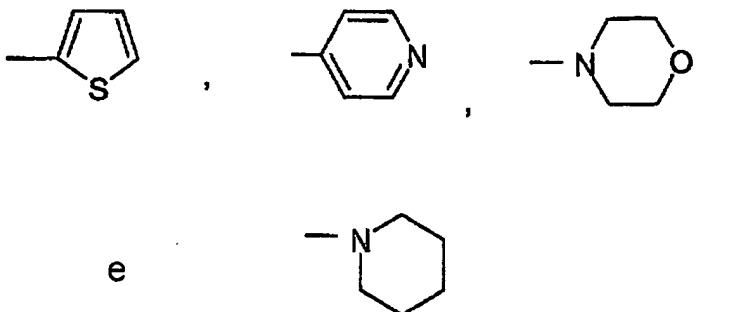
37 - Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pelo fato de** que o dito composto é:



em que R_3 é alquila inferior, e m é 1, 2, ou 3.

38 - Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pelo fato de** que R_1 é hidrogênio e R_2 é D-naftílio.

39 - Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pelo fato de** que um de R_1 ou R_2 é H e o outro é DE, E é selecionado a partir do grupo que consiste de:



40 - Compostos **caracterizados pelo fato de** serem selecionados a partir do grupo que consiste de

- (2-Metil-ciclopentil)-amida de ácido (3S)-1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- (3S)-([1-(2-Cloro-benzenossulfonil)-piperidin-3-il]-[(cis)-1,3,3a,4,7,7a-hexaidro-isoindol-2-il]-metanona,
- 5 (rac)-[1-(2-Cloro-benzenossulfonil)-piperidin-3-il]-morfolin-4-il-metanona,
- (3S)-(4aR,8aS)-rel-[1-(2-Cloro-benzenossulfonil)-piperidin-3-il]-(octaidro-quinolin-2-il)-metanona,
- (3S)-[1-(2-Cloro-benzenossulfonil)-piperidin-3-il]-
- 10 (octaidro-quinolin-2-il)-metanona,
- (3S)-(7-Aza-biciclo[2.2.1]hept-7-il)-[1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidin-3-il]-metanona,
- Adamantan-1-ilamida de ácido (3S)-1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 15 Ciclopentilamida de ácido (3S)-1-(2,4-dicloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- (rac)-[1-(2-Cloro-benzenossulfonil)-piperidin-3-il]-(4,4-dimetil-piperidin-1-il)-metanona,
- (rac)-[1-(2-Cloro-benzenossulfonil)-piperidin-3-il]-(4-
- 20 metil-piperidin-1-il)-metanona,
- (rac)-Azepan-1-il-[1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidin-3-il]-metanona,
- (rac)-[1-(2-Cloro-benzenossulfonil)-piperidin-3-il]-(octaidro-quinolin-1-il)-metanona,

- Ciclopentilamida de ácido (3S)-1-(4-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- Ciclopentilamida de ácido (3R)-1-(4-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 5 Ciclopentilamida de ácido (3S)-1-(tiofeno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- Ciclopentilamida de ácido (3R)-1-(tiofeno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- (rac)-[1-(2-Cloro-benzenossulfonil)-piperidin-3-il]-(4-
10 idróxi-piperidin-1-il)-metanona,
- (3-Metil-butil)-amida de ácido (3R)-1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- (3-Metil-butil)-amida de ácido (3S)-1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 15 Metil éster de ácido 2-[3-(2-fenil-propilcarbamoil)-piperidina-1-sulfonil]-benzóico,
- Metil ester de ácido 2-[3-(cicloexilmetil-carbamoil)-piperidina-1-sulfonil]-benzóico,
- [2-(2-Metóxi-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(2,4-
20 dicloro-5-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 2-Metóxi-benzilamida de ácido 1-(2,4-dicloro-5-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- Ciclopropilmetil-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-5-metil-
25 benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,

[3-(Metil-fenil-amino)-propil]-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-5-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,

(2-Tiofen-2-il-etil)-amida de ácido 1-(2,4-dicloro-5-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,

2-Metóxi-benzilamida de ácido 1-(4-cloro-2,5-dimetil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,

Ciclopentilamida de ácido 1-(4-cloro-2,5-dimetil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,

10 Ciclopropilmetil-amida de ácido 1-(4-cloro-2,5-dimetil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,

(2-Tiofen-2-il-etil)-amida de ácido 1-(4-cloro-2,5-dimetil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,

(2-Tiofen-2-il-etil)-amida de ácido 1-(2-cloro-4-trifluorometil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,

2-Metóxi-benzilamida de ácido 1-(2-cloro-5-trifluorometil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,

(2-Tiofen-2-il-etil)-amida de ácido 1-(2-cloro-5-trifluorometil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,

[2-(2,3-Dimetóxi-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(2-cloro-6-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,

- [2-(2-Metóxi-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(2-cloro-6-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- (2-Morfolin-4-il-etil)-amida de ácido 1-(2-cloro-6-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico; com-
- 5 posto com ácido trifluoro-acético,
- 2-Metóxi-benzilamida de ácido 1-(2-cloro-6-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 1-(2-Cloro-6-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico de ácido ciclopropilmetil-amida,
- 10 [3-(Metil-fenil-amino)-propil]-amida de ácido 1-(2-cloro-6-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico; composto com ácido trifluoro-acético,
- (2-Tiofen-2-il-etil)-amida de ácido 1-(2-cloro-6-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 15 [1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- Indan-1-ilamida de ácido 1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 1-(2-Cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico
- 20 de ácido (naftalen-1-ilmetil)-amida,
- [2-(2-Fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- [2-(4-Fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,

- 2-Trifluorometil-benzilamida de ácido 1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 2-Cloro-benzilamida de ácido 1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 5 2-Metóxi-benzilamida de ácido 1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 2-Metil-benzilamida de ácido 1-(2-Cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- (2-Fenil-propil)-amida de ácido 1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 10 (3-Fenil-propil)-amida de ácido 1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- Benzilamida de ácido 1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 15 Cicloexilmetil-amida de ácido 1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- Cicloexilamida de ácido 1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- Ciclopentilamida de ácido 1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 20 Ciclopropilmetil-amida de ácido 1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- (1-Fenil-etil)-amida de ácido 1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,

(3-Metil-butil)-amida de ácido 1-(2-cloro-benzenossul-
fonil)-piperidina-3-carboxílico,

Isobutil-amida de ácido 1-(2-cloro-benzenossulfonil)-
piperidina-3-carboxílico,

5 Fenetil-amida de ácido 1-(2-cloro-benzenossulfonil)-
piperidina-3-carboxílico,

(2-Tiofen-2-il-etil)-amida de ácido 1-(2-cloro-benze-
nossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,

Metil éster de ácido 2-[3-(2-tiofen-2-il-etilcarba-
10 moil)-piperidina-1-sulfonil]-benzóico,

Metil éster de ácido 3-[3-(2-metóxi-benzilcarbamoil)-
piperidina-1-sulfonil]-tiofeno-2-carboxílico,

Metil éster de ácido 3-[3-(2-tiofen-2-il-etilcarbamoil)
-piperidina-1-sulfonil]-tiofeno-2-carboxílico,

15 [2-(2-Metóxi-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(tolueno-2-
sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,

(2-Acetilamino-etil)-amida de ácido 1-(tolueno-2-
sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,

2-Metóxi-benzilamida de ácido 1-(tolueno-2-sulfonil)-
20 piperidina-3-carboxílico,

Ciclopentilamida de ácido 1-(tolueno-2-sulfonil)-
piperidina-3-carboxílico,

(2-Tiofen-2-il-etil)-amida de ácido 1-(tolueno-2-
sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,

- [2-(2-Fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(naftaleno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 2-Metil-benzilamida de ácido 1-(naftaleno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 5 (3-Fenil-propil)-amida de ácido 1-(naftaleno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- Cicloexilamida de ácido 1-(naftaleno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- (3-Metil-butil)-amida de ácido 1-(naftaleno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 10 [2-(2-Fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(3-cloro-2-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- [2-(2-Metóxi-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(3-cloro-2-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 15 [2-(4-Fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(3-cloro-2-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- (2-Morfolin-4-il-etil)-amida de ácido 1-(3-cloro-2-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico; composto com ácido trifluoro-acético,
- 20 2-Metil-benzilamida de ácido 1-(3-cloro-2-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- (3-Fenil-propil)-amida de ácido 1-(3-cloro-2-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- Ciclopentilamida de ácido 1-(3-cloro-2-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 25

- Ciclopropilmetil-amida de ácido 1-(3-cloro-2-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- [3-(Metil-fenil-amino)-propil]-amida de ácido 1-(3-cloro-2-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxí-
- 5 lico; composto com ácido trifluoro-acético,
- (2-Tiofen-2-il-etil)-amida de ácido 1-(3-cloro-2-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- [2-(2-Metóxi-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(3-cloro-4-fluoro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 10 (2-Pirrolidin-1-il-etil)-amida de ácido 1-(3-cloro-4-fluoro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico; composto com ácido trifluoro-acético,
- 2-Metóxi-benzilamida de ácido 1-(3-cloro-4-fluoro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 15 Ciclopentilamida de ácido 1-(3-cloro-4-fluoro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- Ciclopropilmetil-amida de ácido 1-(3-cloro-4-fluoro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- [3-(Metil-fenil-amino)-propil]-amida de ácido 1-(3-
- 20 cloro-4-fluoro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxí-
- lico; composto com ácido trifluoro-acético,
- 2-Metóxi-benzilamida de ácido 1-(3-cloro-4-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,

(2-Diisopropilamino-etil)-amida de ácido 1-(3-cloro-4-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico; composto com ácido trifluoro-acético,

(Piridin-4-ilmetil)-amida de ácido 1-(3-cloro-4-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico; composto com ácido trifluoro-acético,

(2-Tiofen-2-il-etil)-amida de ácido 1-(3-cloro-4-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,

Ciclopentilamida de ácido 1-(5-cloro-2-metóxi-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,

[2-(2-Fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(3-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,

[2-(4-Fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(3-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,

2-Metil-benzilamida de ácido 1-(3-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,

(3-Fenil-propil)-amida de ácido 1-(3-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,

Cicloexilmetil-amida de ácido 1-(3-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,

Cicloexilamida de ácido 1-(3-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,

[2-(2,3-Dimetóxi-fenil)-etil]-amida de ácido, 1-(3-fluoro-4-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-

carboxílico

- Ciclopentilamida de ácido 1-(3-fluoro-4-metil-benzeno-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- [2-(2-Metóxi-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(5-fluoro-2-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 5 2-Metóxi-benzilamida de ácido 1-(5-fluoro-2-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- Ciclopentilamida de ácido 1-(5-fluoro-2-metil-benzeno-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- Cicloexilmetil-amida de ácido 1-(4-acetilamino-
10 benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- Cicloexilamida de ácido 1-(4-acetilamino-benzenossulfo-
nil)-piperidina-3-carboxílico,
- (2-Morfolin-4-il-etil)-amida de ácido 1-(bifenil-4-
sulfonil)-piperidina-3-carboxílico; composto com ácido
15 trifluoro-acético,
- (2-Fenil-propil)-amida de ácido 1-(bifenil-4-sulfonil)-
piperidina-3-carboxílico,
- Cicloexilmetil-amida de ácido 1-(bifenil-4-sulfonil)-
piperidina-3-carboxílico,
- 20 Cicloexilamida de ácido 1-(bifenil-4-sulfonil)-
piperidina-3-carboxílico,
- Ciclopentilamida de ácido 1-(bifenil-4-sulfonil)-
piperidina-3-carboxílico,
- (3-Metil-butil)-amida de ácido 1-(bifenil-4-sulfonil)-
25 piperidina-3-carboxílico,

- (1,2,3,4-Tetraidro-naftalen-1-il)-amida de ácido 1-(4-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 2-Trifluorometil-benzilamida de ácido 1-(4-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 5 (2-Fenil-propil)-amida de ácido 1-(4-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- Cicloexilmetil amida de ácido 1-(4-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- Cicloexilamida de ácido 1-(4-cloro-benzenossulfonil)-
- 10 piperidina-3-carboxílico,
- Ciclopentilamida de ácido 1-(4-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- (3-Metil-butil)-amida de ácido 1-(4-cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 15 2-Metóxi-benzilamida de ácido 1-(4-fluoro-2-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- Ciclopentilamida de ácido 1-(4-fluoro-2-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- Ciclopropilmetil-amida de ácido 1-(4-fluoro-2-metil-
- 20 benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- (2-Tiofen-2-il-etil)-amida de ácido 1-(4-fluoro-2-metil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- [2-(2-Fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(4-fluoro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,

- [2-(4-Fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(4-fluoro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 2-Metil-benzilamida de ácido 1-(4-fluoro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 5 (3-Fenil-propil)-amida de ácido 1-(4-fluoro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- Cicloexilamida de ácido 1-(4-fluoro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- (3-Metil-butil)-amida de ácido 1-(4-fluoro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 10 [2-(2-Fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(4-isopropil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 2-Metil-benzilamida de ácido 1-(4-isopropil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 15 Cicloexilmetil-amida de ácido 1-(4-isopropil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- Cicloexilamida de ácido 1-(4-isopropil-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- (Naftalen-1-ilmetil)-amida de ácido 1-(4-metóxi-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 20 (2-Fenil-propil)-amida de ácido 1-(4-Metóxi-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- Cicloexilmetil-amida de ácido 1-(4-metóxi-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,

Cicloexilamida de ácido 1-(4-metóxi-benzenossulfonil)-
piperidina-3-carboxílico,

(3-Metil-butil)-amida de ácido 1-(4-metóxi-benzenossul-
fonil)-piperidina-3-carboxílico,

5 2-Metóxi-benzilamida de ácido 1-(4-metil-3,4-diidro-2H-
benzo[1,4]oxazine-7-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico;
composto com ácido trifluoro-acético,

Ciclopropilmetil-amida de ácido 1-(4-metil-3,4-diidro-
2H-benzo[1,4]oxazine-7-sulfonil)-piperidina-3-
10 carboxílico; composto com ácido trifluoro-acético,

(2-Tiofen-2-il-etil)-amida de ácido 1-(4-metil-3,4-
diidro-2H-benzo[1,4]oxazine-7-sulfonil)-piperidina-3-
carboxílico;composto com ácido trifluoro-acético,

[2-(2-Fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(4-butil-
15 benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,

2-Metil-benzilamida de ácido 1-(4-butil-benzenossul-
fonil)-piperidina-3-carboxílico,

Cicloexilmetil-amida de ácido 1-(4-butil-benzenossul-
fonil)-piperidina-3-carboxílico,

20 Isopropilamida de ácido 1-(4-butil-benzenossulfonil)-
piperidina-3-carboxílico,

Metilamida de ácido 1-(4-butil-benzenossulfonil)-
piperidina-3-carboxílico,

Ciclopentilamida de ácido 1-(5-cloro-3-metil-benzo[b]
25 tiofeno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,

- [2-(2-Metóxi-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(5-cloro-tiofeno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 2-Metóxi-benzilamida de ácido 1-(5-cloro-tiofeno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 5 Ciclopentilamida de ácido 1-(5-cloro-tiofeno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- (2-Tiofen-2-il-etil)-amida de ácido 1-(5-cloro-tiofeno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- Indan-1-ilamida de ácido 1-(quinolina-8-sulfonil)-
- 10 piperidina-3-carboxílico,
- (Naftalen-1-ilmetil)-amida de ácido 1-(quinolina-8-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- [2-(2-Fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido, 1-(quinolina-8-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico
- 15 [2-(3-Cloro-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(quinolina-8-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 2-Cloro-benzilamida de ácido 1-(quinolina-8-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- (2-Fenil-propil)-amida de ácido 1-(quinolina-8-sulfonil)-
- 20 nil)-piperidina-3-carboxílico,
- (4-*tert*-Butil-cicloexil)-amida de ácido 1-(quinolina-8-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- Cicloexilmetil-amida de ácido 1-(quinolina-8-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,

Cicloexilamida de ácido 1-(quinolina-8-sulfonil)-
piperidina-3-carboxílico,

Ciclopentilamida de ácido 1-(quinolina-8-sulfonil)-
piperidina-3-carboxílico,

5 (3-Metil-butyl)-amida de ácido 1-(quinolina-8-sulfonil)-
piperidina-3-carboxílico,

Isobutyl-amida de ácido 1-(quinolina-8-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,

Fenetil-amida de ácido 1-(quinolina-8-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,

[1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido 1-benzenosulfonil-piperidina-3-carboxílico,

(1,2,3,4-Tetraidro-naftalen-1-il)-amida de ácido 1-benzenosulfonil-piperidina-3-carboxílico,

15 Indan-1-ilamida de ácido 1-benzenosulfonil-piperidina-3-carboxílico,

(Naftalen-1-ilmetil)-amida de ácido 1-benzenosulfonil-piperidina-3-carboxílico,

[2-(2-Fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido 1-benzenosulfonil-piperidina-3-carboxílico,

2-Trifluorometil-benzilamida de ácido 1-benzenosulfonil-piperidina-3-carboxílico,

(1-Metóximetil-propil)-amida de ácido 1-benzenosulfonil-piperidina-3-carboxílico,

- 2-Cloro-benzilamida de ácido 1-benzenossulfonil-piperidina-3-carboxílico,
- 2-Metil-benzilamida de ácido 1-benzenossulfonil-piperidina-3-carboxílico,
- 5 (2-Fenil-propil)-amida de ácido 1-benzenossulfonil-piperidina-3-carboxílico,
- (3-Metóxi-propil)-amida de ácido 1-benzenossulfonil-piperidina-3-carboxílico,
- (3-Fenil-propil)-amida de ácido 1-benzenossulfonil-piperidina-3-carboxílico,
- 10 Cicloexilmetil-amida de ácido 1-benzenossulfonil-piperidina-3-carboxílico,
- Cicloexilamida de ácido 1-benzenossulfonil-piperidina-3-carboxílico,
- 15 Ciclopentilamida de ácido 1-benzenossulfonil-piperidina-3-carboxílico,
- (3-Metil-butil)-amida de ácido 1-benzenossulfonil-piperidina-3-carboxílico,
- Ciclopropilmetil-amida de ácido 1-(bifenil-4-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 20 [3-(Metil-fenil-amino)-propil]-amida de ácido 1-(quinolina-8-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico; composto com ácido trifluoro-acético,
- (2-Tiofen-2-il-etil)-amida de ácido 1-(quinolina-8-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 25

- [1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(tiofeno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- (1,2,3,4-Tetraidro-naftalen-1-il)-amida de ácido 1-(tiofeno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 5 Indan-1-ilamida de ácido 1-(tiofeno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- (Naftalen-1-ilmetil)-amida de ácido 1-(tiofeno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- [2-(2-Fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(tiofeno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 10 2-Trifluorometil-benzilamida de ácido 1-(tiofeno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 2-Cloro-benzilamida de ácido 1-(tiofeno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 15 2-Metóxi-benzilamida de ácido 1-(tiofeno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- (2-Fenil-propil)-amida de ácido 1-(tiofeno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- (4-*tert*-Butil-cicloexil)-amida de ácido 1-(tiofeno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 20 Cicloexilmetil-amida de ácido 1-(tiofeno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- Cicloexilamida de ácido 1-(tiofeno-2-sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,

Ciclopentilamida de ácido 1-(tiofeno-2-sulfonil)-
piperidina-3-carboxílico,

(1-Fenil-etil)-amida de ácido 1-(tiofeno-2-sulfonil)-
piperidina-3-carboxílico,

5 (3-Metil-butil)-amida de ácido 1-(tiofeno-2-sulfonil)-
piperidina-3-carboxílico,

Fenetil-amida de ácido 1-(tiofeno-2-sulfonil)-piperidi-
na-3-carboxílico,

(3,5,7-Trimetil-adamantan-1-il)-amida de ácido, (*rac*)-
10 1-(2-Cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico;
e

(3-Idróxi-adamantan-1-il)-amida de ácido (*rac*)-1-(2-
cloro-benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,

ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

15 41 - Compostos, **caracterizados por** serem
selecionados a partir do grupo que consiste de:

Cicloexilamida de ácido 1-benzenossulfonil-piperidina-
3-carboxílico,

Cicloexilmetil-amida de ácido 1-benzenossulfonil-
20 piperidina-3-carboxílico,

(2-Fenil-propil)-amida de ácido 1-benzenossulfonil-
piperidina-3-carboxílico,

Cicloexilamida de ácido 1-(quinolina-8-sulfonil)-
piperidina-3-carboxílico,

- Cicloexilmetil-amida de ácido 1-(quinolina-8-sulfonil)-
piperidina-3-carboxílico,
- Ciclopropilmetil-amida de ácido 1-(3-cloro-2-metil-
benzenossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- 5 (3-Fenil-propil)-amida de ácido 1-(naftaleno-2-sulfo-
nil)-piperidina-3-carboxílico,
- Ciclopentilamida de ácido 1-(2-cloro-benzenossulfonil)-
piperidina-3-carboxílico,
- Cicloexilamida de ácido 1-(2-cloro-benzenossulfonil)-
10 piperidina-3-carboxílico,
- Ciclopentilamida de ácido (3S)-1-(2,4-dicloro-benzenos-
sulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- (rac)-Azepan-1-il-[1-(2-cloro-benzenossulfonil)-piperi-
din-3-il]-metanona,
- 15 (rac)-[1-(2-Cloro-benzenossulfonil)-piperidin-3-il]-
(octaidro-quinolin-1-il)-metanona,
- (3-Metil-butil)-amida de ácido (3R)-1-(2-cloro-benze-
nossulfonil)-piperidina-3-carboxílico, e
- (3-Metil-butil)-amida de ácido (3S)-1-(2-cloro-benze-
20 nossulfonil)-piperidina-3-carboxílico,
- ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

42 - Composições farmacêuticas, **caracteri-
zadas pelo fato de** compreenderem um composto de acordo
com a reivindicação 40 ou 41 e um carreador e/ou adju-
vante farmacêuticamente aceitável.

25

43 - Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 41, **caracterizados pelo fato de** se destinarem ao uso como substâncias ativas terapêuticas.

5 44 - Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 41, **caracterizados pelo fato de** se destinarem ao uso como substâncias ativas terapêuticas para o tratamento e/ou profilaxia de enfermidades que são moduladas por inibidores de deidrogenase de hidroxiesteróide-11 β .
10

45 - Método para o tratamento terapêutico e/ou profilático de enfermidades que são moduladas por inibidores de deidrogenase de hidroxiesteróide-11 β , particularmente para o tratamento terapêutico e/ou pro-
15 filático de diabetes do tipo II ou síndrome metabólica, **caracterizado pelo fato de** que o método compreende administrar um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 41 a um ser humano ou animal.

46 - Utilização de compostos de acordo com
20 qualquer uma das reivindicações 1 a 41, **caracterizada pelo fato de** se destinar ao tratamento terapêutico e/ou profilático de enfermidades que são moduladas por inibidores de deidrogenase de hidroxiesteróide-11 β .

47 - Utilização de compostos de acordo com
25 qualquer uma das reivindicações 1 a 41, **caracterizada pelo fato de** se destinar ao tratamento terapêutico e/ou

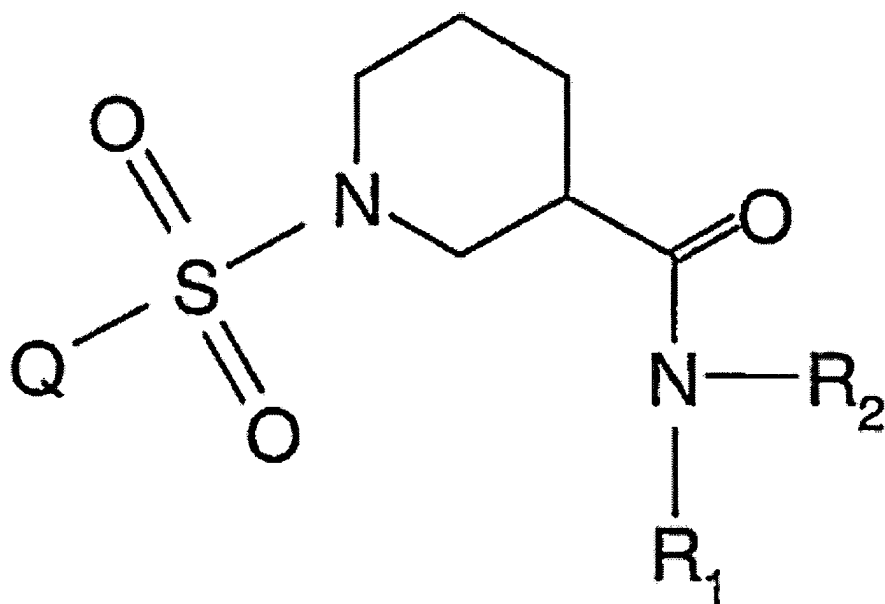
profilático de diabetes do tipo II ou síndrome metabólica.

48 - Utilização de compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 41, **caracterizada**
5 **pelo fato de** se destinar à preparação de medicamentos para o tratamento terapêutico e/ou profilático de enfermidades que são moduladas por inibidores de deidrogenase de hidroxisteróide-11 β .

49 - Utilização de compostos de acordo com
10 qualquer uma das reivindicações 1 a 41, **caracterizada**
pelo fato de se destinar à preparação de medicamentos para o tratamento terapêutico e/ou profilático de diabetes do tipo II ou síndrome metabólica.

PI 0609062-1

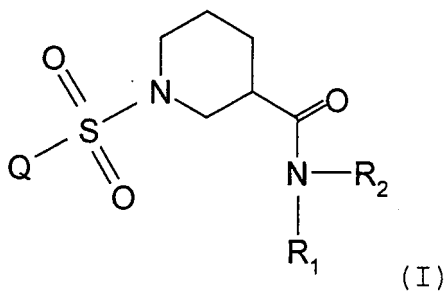
(I)



RESUMO

COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, COMPOSTOS, MÉTODO PARA O
TRATAMENTO TERAPÊUTICO E/OU PROFILÁTICO DE ENFERMIDADES
QUE SÃO MODULADAS POR INIBIDORES DE DEIDROGENASE DE HI-
 5 DROXIESTERÓIDE-11 β E UTILIZAÇÃO DOS COMPOSTOS

Proporcionam-se compostos da fórmula (I):



10 bem como seus sais farmacêuticamente aceitáveis, em que os substituintes são tais como aqueles expostos no relatório. Estes compostos, e as composições farmacêuticas que os contêm, são de utilidade para o tratamento de enfermidades tais como, por exemplo, diabetes mellitus do tipo II e síndrome metabólica.