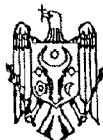




MD/EP 3344248 T2 2022.10.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3344248 (13) T2

(51) Int. Cl.: A61K 31/445 (2006.01.01)
C07D 211/00 (2006.01.01)
A61P 25/00 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2018 0679 (22) Data de depozit: 2016.08.30 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 16842832.4, 2016.08.30 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3344248, 2018.07.11 (31) Numărul cererii prioritare: 201562213203 P (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2015.09.02 (33) Țara cererii prioritare: US	(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 10/2022, 2022.10.31 (80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 12/2022, 2022.03.23 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 08/2018, 2018.08.31
(71) Solicitant: TREVENA, INC., US (72) Inventatori: SPEERSCHNEIDER Aimee Crombie, US; YAMASHITA Dennis Shinji, US; PITIS Philip Michael, US; HAWKINS Michael John, US; LIU Guodong, US; MISKOWSKI DAUBERT Tamara Ann, US; YUAN Catherine C.K., US; BORBO KARGBO Robert, US; HERR Robert Jason, US; ROMERO Donna, US; PACOFISKY Gregory J., US (73) Titular: TREVENA, INC., US (74) Mandatar autorizat: SOKOLOVA Sofia	

(54) Aza-heterociclic cu 6 elemente conținând compuși de modulare a receptorului delta-opioid, metode de utilizare și fabricare a acestora

(57) Rezumat:

1

Prezentele exemple de realizare sunt direcționate, parțial, către compuși sau săruri acceptabile farmaceutic ale acestora, sau compoziții farmaceutice ale acestora pentru modularea activității receptorului opioid delta, partinitor și/sau imparțial, și/sau metode de tratare a durerii, migrenelor, durerilor de cap,

2

depresiei, Bolii Parkinson, anxietății, și/sau vezicii hiperactive și a altor tulburări și afecțiuni descrise în prezenta sau orice combinație a acestora.

Revendicări: 16

Figuri: 5

MD/EP 3344248 T2 2022.10.31

(54) 6-Membered aza-heterocyclic containing delta-opioid receptor modulating compounds, methods of using and making the same

(57) Abstract:

1

The present embodiments are directed, in part, to compounds, or pharmaceutically acceptable salts thereof, or pharmaceutical compositions thereof for modulating the activity of delta opioid receptor, biased and/or unbiased, and/or methods for treating pain, migraines,

2

headaches, depression, Parkinsons Disease, anxiety, and/or overactive bladder, and other disorders and conditions described herein or any combination thereof.

Claims: 16

Fig.: 5

Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)****Domeniu**

Variantele de realizare dezvăluite în prezenta sunt îndreptate, parțial, către compuși, sau săruri acceptabile farmaceutic ale acestora, pentru modularea activității receptorului opioid delta și/sau metode pentru tratarea durerii, (*de exemplu*, durerea neuropată), migrenelor (*de exemplu* episodice, cronice sau acute), durerilor de cap (de exemplu, episodice, cronice, sau acute), depresiei, bolii Parkinson, PTSD, anxietății, și/sau vezicii hiperactive, sau a oricărei combinații a acestora.

Baze

Receptorii opioizi (OR-uri) mediază acțiunea morfinei și a opioidelor de tip morfină, incluzând cea mai mare parte a analgezicelor clinice. Au fost descrise trei tipuri de receptori opioizi distincte din punct de vedere molecular și farmacologic: δ , κ și μ . Mai departe, fiecare tip se crede că are subtipuri. Toate cele trei tipuri ale acestor receptori opioizi par să aibă în comun aceleași mecanisme funcționale la nivel celular. De exemplu, o anumită activare a receptorilor opioizi provoacă inhibarea adenilat ciclazei, și recrutează β -arestina.

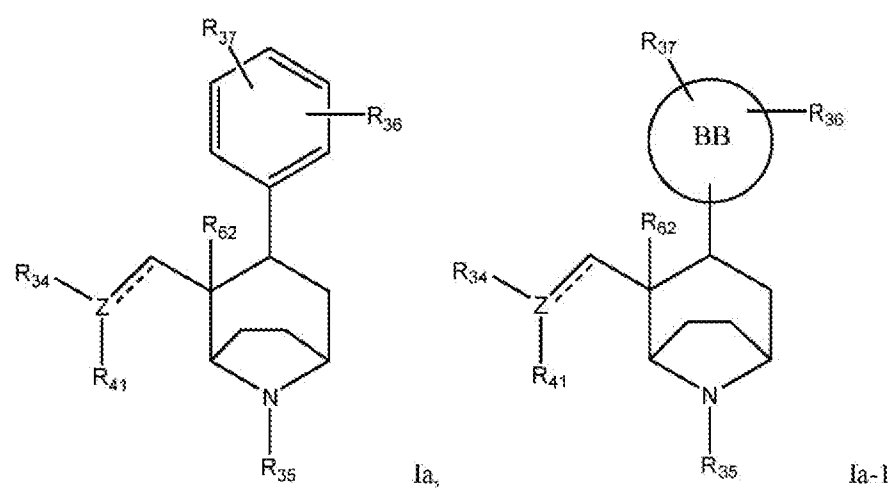
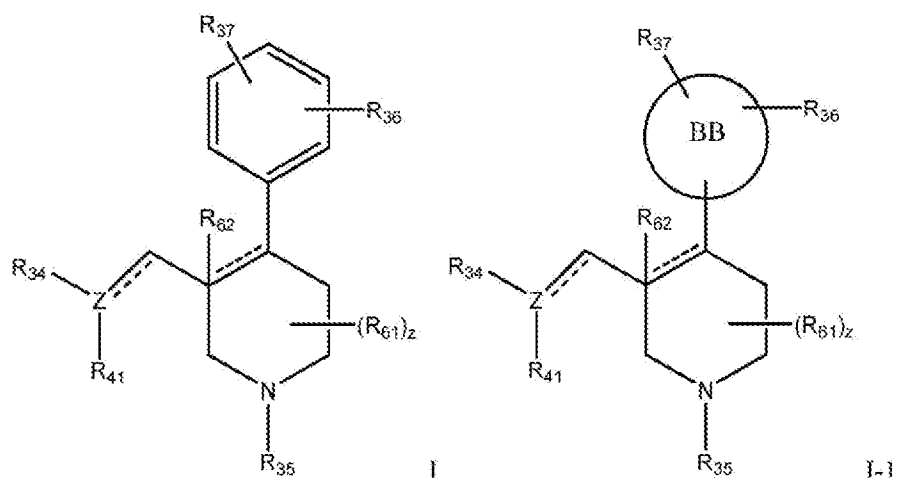
Receptorul opioid delta (DOR) a fost pentru mult timp de interes ca țintă pentru tratamentele cu potențial de a nu provoca dependență pentru o varietate de afecțiuni ale SNC. Dovezi recente sugerează faptul că activarea DOR poate fi benefică în tratamentul migrenei, durerii neuropate, bolii Parkinson, depresiei, anxietății și a o serie de alte indicații. Totuși, unii agoniști DOR au provocat convulsii la speciile preclinice, împiedicând dezvoltarea de medicamente selective care țintesc DOR. Există, așadar, o nevoie de a identifica un modulator al DOR pentru tratamentul acestor și altor condiții. Variantele de realizare curente descrise în prezenta răspund acestor nevoi, precum și altora.

Catherine Vilpoux și colab. (European Journal of Pharmacology, 443 (1-3), 2002, 85-93) descrie efectele diferențiale ale tratamentelor antidepresive cronice asupra receptorilor opioizi μ și δ din creierul de șobolan. WO 2016/210403 A1 descrie inhibitori ai GRK și metode pentru utilizarea acestora în tratarea sau prevenirea bolilor cardiace, cum ar fi insuficiența cardiacă, hipertrofia cardiacă, și hipertensiunea. US 2011/245232 A1 descrie potențiatori cu moleculă mică ai receptorilor metabotropici, în particular ai receptorului mGlu2 și utilizarea acestor compuși pentru prevenirea sau tratamentul afecțiunilor neurologice și psihiatrice asociate cu disfuncția glutamatului și al bolilor în care sunt implicați receptorii de glutamat metabotropici. WO 2009/062319 A1 descrie metode de tratare a durerii viscerale sau a unei afecțiuni a unui mamifer cauzată de acțiunea sintetazei oxidului nitric (NOS) sau de acțiunea receptorilor 5HT1D/1B de serotonină, prin administrarea la un pacient care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus indolic descris în prezenta sau un promedicament al acestuia. US 2014/335190 A1 descrie compoziții farmaceutice pentru tratamentul durerii, cuprinzând o cantitate eficientă farmacologic dintr-un analgezic opioid, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, prezentată sub formă de particule pe suprafețele unor particule purtătoare cuprinzând o cantitate eficientă farmacologic dintr-un antagonist opioid, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, particulele purtătoare având dimensiunea mai mare decât particulele analgezicului opioid. Journigan și colab. (Bioorg Med Chem, 22 (8), 2014, 2508-2516) descrie proiectarea liganzilor receptor NOP bifuncțional-receptor opioid mu din schelele selective de receptori NOP. US 8 173 678 B2 descrie antagoniști ai receptorului opioid kapa și utilizarea acestor antagoniști în tratamentul stărilor de boală care sunt ameliorate de legarea receptorului opioid kapa, cum ar fi dependența de heroină sau cocaină.

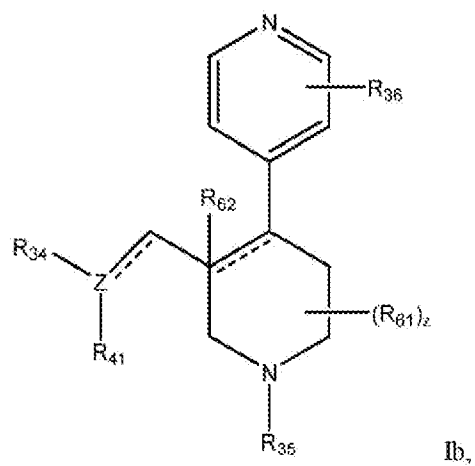
Descriere pe scurt a variantelor de realizare

Trimiterea la metode tratament trebuie înțelese drept compus/compuși pentru utilizare. Prezenta invenție furnizează un compus având Formula I, I-1, I-a, I-a1, I-b, Ib-1, sau Ib-2

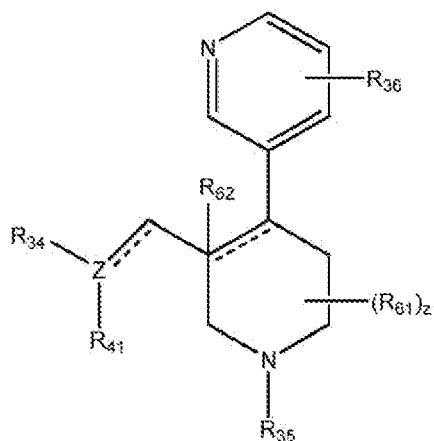
4



5

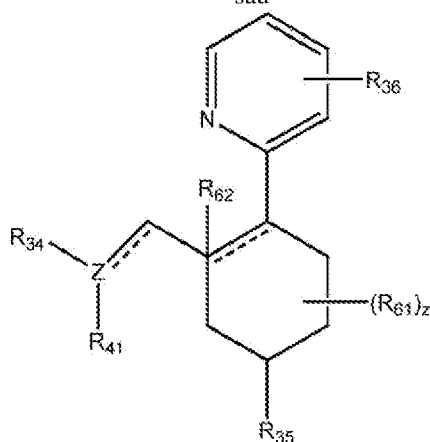


5



Ib-1,

sau



Ib-2

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:
BB este

5



Z este C, S, N, S(O)₂ sau O;

R₃₅ este o grupare protectoare, C(=O)OR_{81b}, H, sau aril substituit opțional, C₁-C₆ haloalchil, -R₆₃R₆₄, -NR₆₃R₆₄, C₁-C₆ alchil ramificat sau neramificat, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ haloalchenil -(CH₂)_nR₆₅, heterociclu, C₁-C₆ ester, cicloalchil, C₁-

10

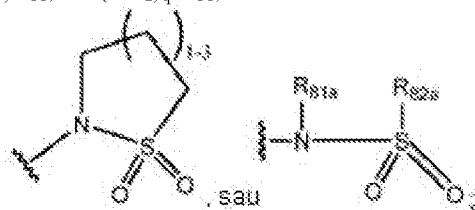
C₆ alcoxi, pirolinil, morfolinil, C₃-C₆ eter ciclic, sau piperidil;

R₃₆ este nul, H, halo, C₁-C₆ haloalchil sau C₁-C₆ alchil substituit opțional, SO₂C₁-C₆alchil, -OCF₃, sau -OR₇₅; în care R₇₅ este H sau C₁-C₆ alchil substituit opțional;

R₃₇ este, nul, H, halo, -SO₂C₁-C₆alchil, -OCF₃, C₁-C₆ haloalchil substituit opțional, sulfonamidă sau sulfonamidă ciclică, sau -(CH₂)_q-R₃₈, -NH-(CH₂)_q-R₃₈,

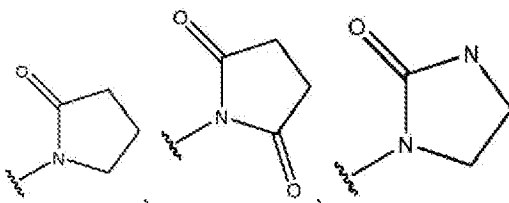
15

-S-(CH₂)_q-R₃₈, -C(=O)R₃₈, -O-(CH₂)_q-R₃₈,



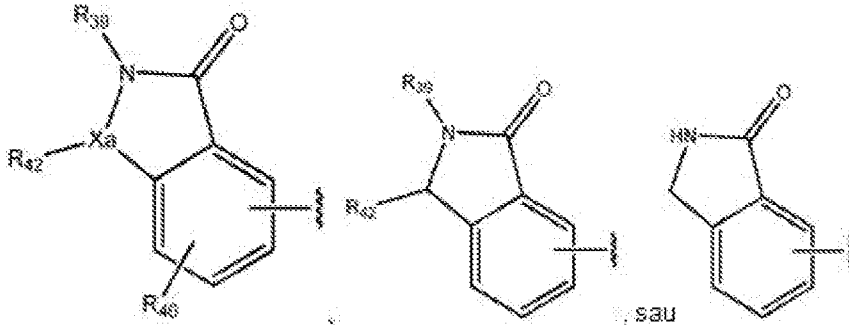
R₃₈ este H, C₁-C₆ alchil, halo, C₁-C₆ haloalchil, -C(=O)C₁-C₆ alchil, -OR₆₆,

$S(O)_2R_{67}$,



sau cicloalchil $-(CH_2)_pR_{65}$ substituit opțional sau heterociclu; sau R_{37} este $-(CH_2)_qR_{38}$ sau R_{36} și R_{37} formează un heterociclu care este fuzionat la inelul fenilic;

R_{41} este absent, H, sau C_1-C_6 alchil cu condiția că atunci când Z este S, O sau $S(O)_2$, R_{41} este absent; sau atunci când Z este C, legătura care unește Z cu carbonul adiacent este o legătură dublă și R_{41} este H, R_{34} este



R_{39} este H sau C_1-C_6 alchil;

R_{40} este H, C_1-C_6 alchil, halo, sau alcoxi;

R_{42} este absent, H, C_1-C_6 alchil, un element al unui carbociclu care include atomul la care acesta este atașat, $=O$;

X_a este C sau O, cu condiția că atunci când X_a este O, R_{42} este absent; R_{61} este H, C_1-C_6 alchil, C_1-C_6 haloalchil substituit opțional, gem-dimetil, ciclopropil spirociclu, sau CF_3 ; R_{62} este absent, H, sau C_1-C_6 alchil;

fiecare R_{63} și R_{64} sunt, în mod independent, H, $-OH$, sau aril substituit opțional, C_1-C_6 haloalchil, C_1-C_6 alchil ramificat sau neramificat, C_2-C_6 alchenil, $(CH_2)_vR_{65}$, cicloalchil, alcoxi, pirolinil, morfolinil, sau piperidil; sau R_{63} și R_{64} formează împreună un heterociclu cu 5-10 elemente substituit opțional sau un heteroaril cu 5-10 elemente substituit opțional cu atomul la care R_{63} și R_{64} sunt legați; fiecare R_{65} este, în mod independent, H, $-C(=O)R_{65A}$, $-OH$, sau C_1-C_6 haloalchil substituit opțional, azot, C_1-C_6 alchil ramificat sau neramificat, aril, heteroaril, C_2-C_6 alchenil, cicloalchil, heterociclu, alcoxi, pirolil, pirolinil, fenil, pirolidinil, imidazolidinil, morfolinil, sau piperidil;

R_{65A} este fenil sau C_1-C_6 alchil ramificat sau neramificat;

R_{66} este H, $-OH$, sau aril substituit opțional, C_1-C_6 haloalchil, $-R_{63}R_{64}$, $-NR_{63}R_{64}$, C_1-C_6 alchil ramificat sau neramificat, C_2-C_6 alchenil, $-(CH_2)_wR_{65}$, cicloalchil, alcoxi, pirolinil, morfolinil, sau piperidil;

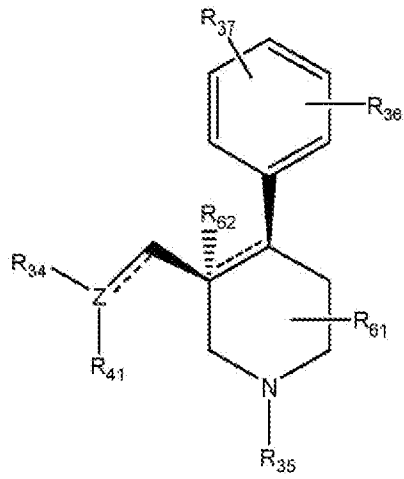
R_{67} este substituit opțional C_1-C_6 alchil ramificat sau neramificat sau C_1-C_6 haloalchil;

R_{81a} și R_{82a} sunt fiecare, în mod independent, H sau C_1-C_6 alchil substituit opțional;

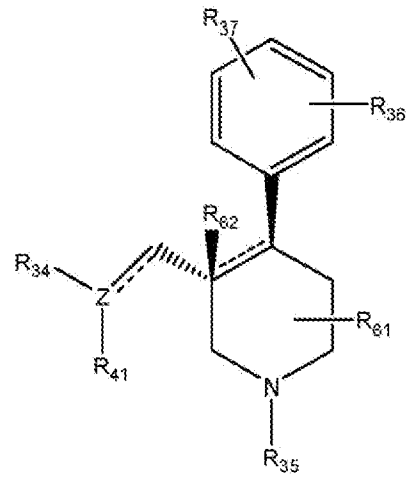
R_{81b} este H sau C_1-C_6 alchil ramificat sau neramificat substituit opțional; z este 1 sau 2, fiecare n, p, v, w, și q este, în mod independent, un număr întreg de la 0-6;

în care "substituit opțional" se referă la un substituent opțional selectat dintre C_1-C_6 alchil, C_1-C_6 alchenil, C_1-C_6 alchinil, C_5-C_6 aril, C_1-C_6 alcoxi, C_3-C_5 heteroaril, C_3-C_6 cicloalchil, C_5-C_6 ariloxi, $-CN$, $-OH$, oxo, halo, haloalchil, $-NO_2$, $-CO_2H$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_8alchil)$, $-N(C_1-C_8alchil)_2$, $-NH(C_6aril)$, $-N(C_5-C_6aril)_2$, $-CHO$, $-CO(C_1-C_6alchil)$, $CO((C_5-C_6)aril)$, $-CO_2((C_1-C_6)alchil)$, și $-CO_2((C_5-C_6)aril)$.

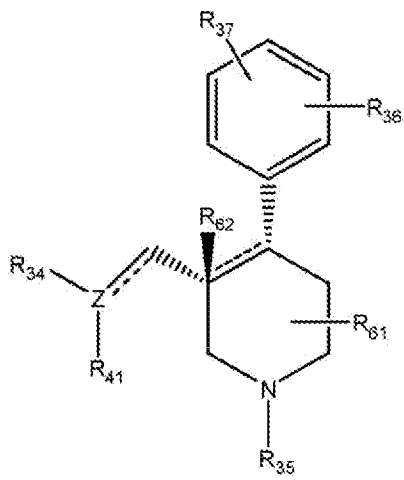
În unele variante de realizare, este furnizat un compus, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, având Formula II, III, IV, V, VI, VII, sau VIIa



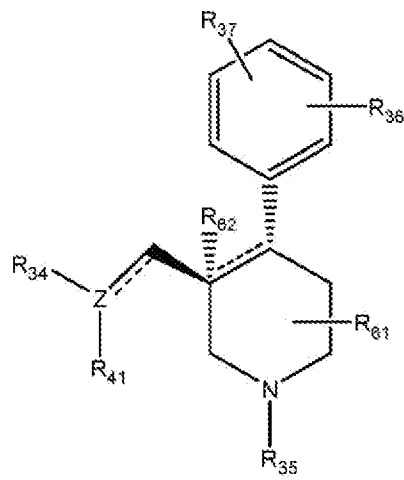
II,



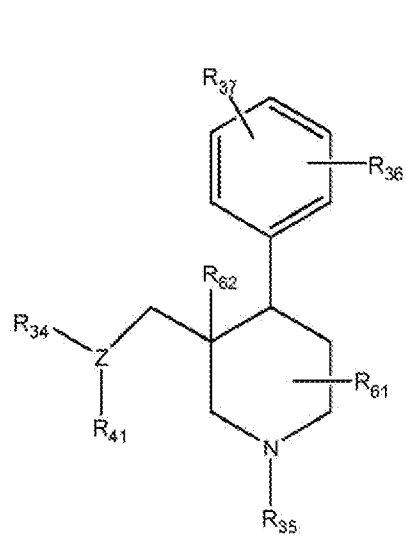
III,



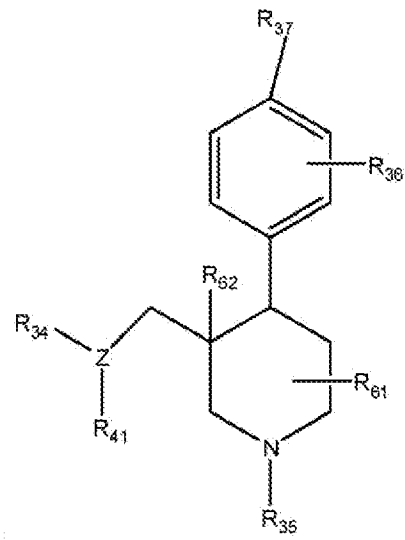
IV,



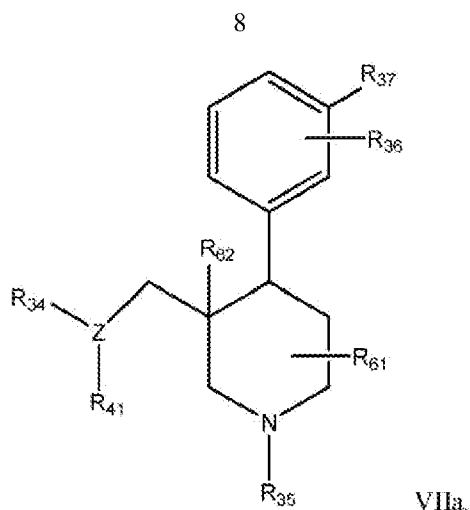
V,



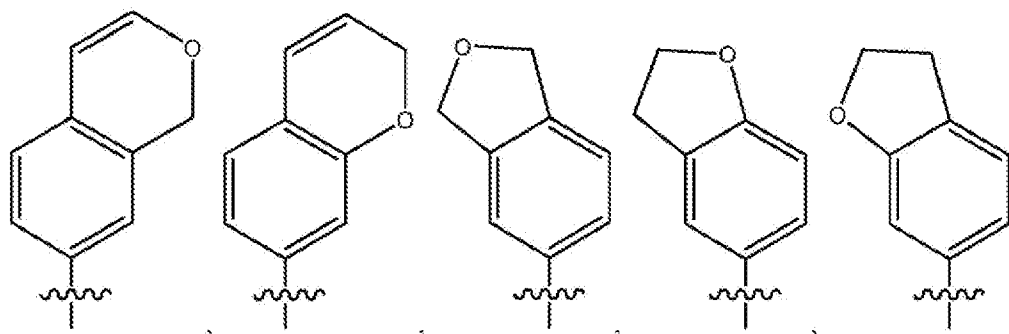
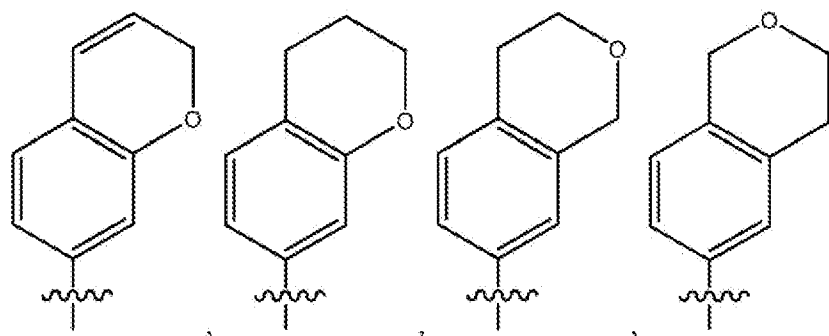
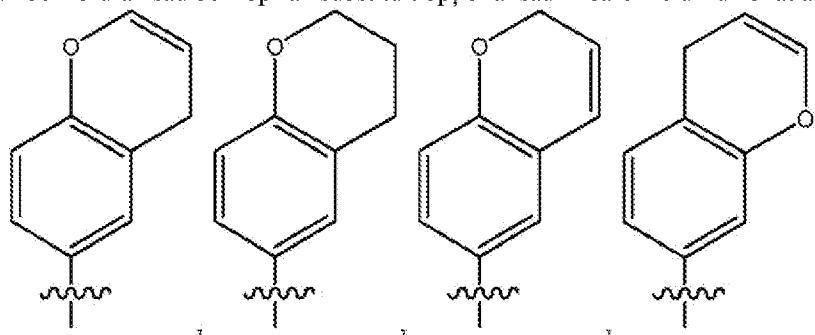
VI,



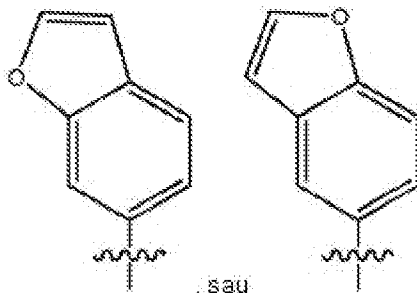
VII



În unele variante de realizare, R_{62} este H. În unele variante de realizare, fiecare R_{61} este metil sau este gem-dimetil. În unele variante de realizare, Z este O sau $S(O)_2$. În unele variante de realizare, R_{37} este alcoxi, halo, sau sulfonamidă substituită opțional, sulfonamidă ciclică. În unele variante de realizare, R_{36} și R_{37} formează un heterociclu care este fuzionat la inelul fenilic, preferabil în care structura inelului fuzionat este un benzofuran sau benzopiran substituit opțional sau în care inelul fuzionat are o formulă de:

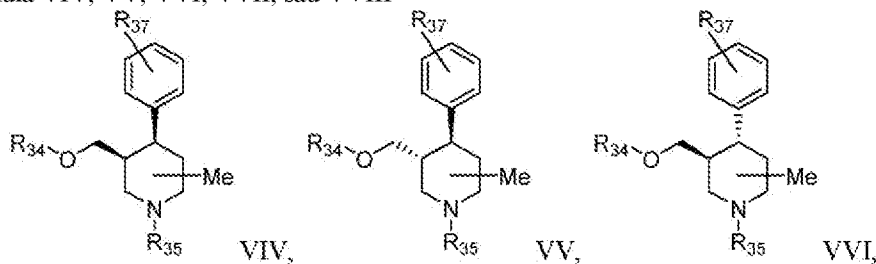


9

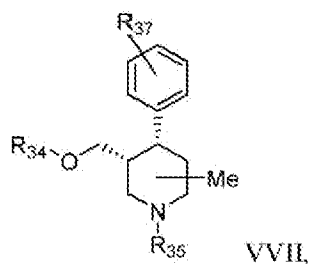


În unele variante de realizare, R_{37} este absent.

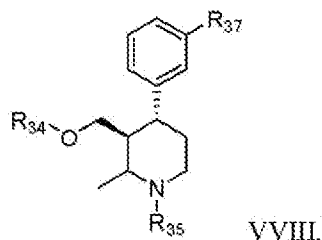
În unele variante de realizare este furnizat un compus, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, având Formula VIV, VV, VVI, VVII, sau VVIII



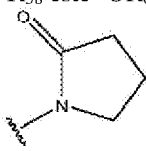
sau



preferabil



În unele variante de realizare, q este 0 sau 1-4. În unele variante de realizare, R_{38} este absent sau H. În unele variante de realizare, R_{38} este C_1 - C_6 haloalchil. În unele variante de realizare, R_{38} este $-C(=O)C_1$ - C_6 alchil. În unele variante de realizare, R_{38} este $-OR_{66}$, $-S(O)_2R_{67}$,



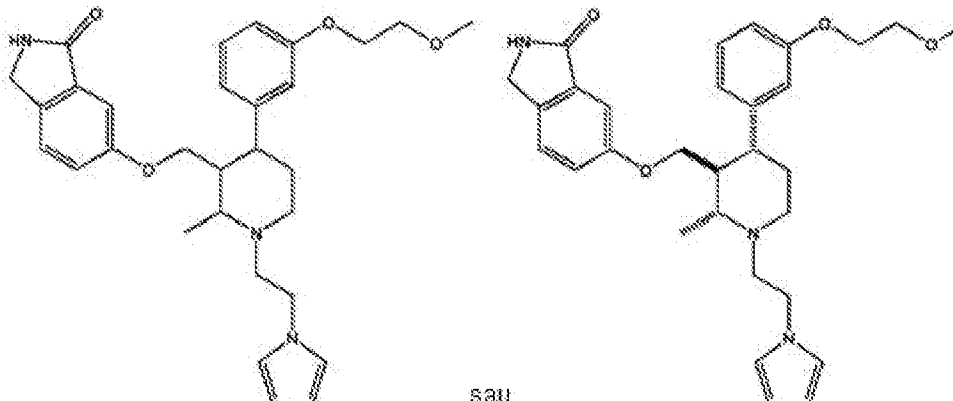
cicloalchil substituit opțional, $-(CH_2)_pR_{65}$ sau heterociclu.

În unele variante de realizare, R_{35} C_1 - C_6 alchil ramificat sau neramificat este substituit opțional, $-CH_2R_{76}$ sau $-CH_2CH_2R_{76}$, în care R_{76} este aril substituit opțional, ketonă, cicloalchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 haloalchenil, sau heteroaril. În unele variante de realizare, R_{76} este ciclopropil, difluorociclopropil, 2,2-difluorociclopropil, $-CH=CF_2$ sau pirol.

În unele variante de realizare, prezenta invenție furnizează compoziții farmaceutice cuprinzând unul sau mai mulți compuși descriși în prezenta sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

În unele variante de realizare, este furnizat un compus, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, selectat din grupul constând din: B1049, B0704, B0707, B0720, B0876, B1079, B1145, B1194, B1205, B1211, B1365, și B1401. În unele variante de realizare, este furnizată stereochemia opusă. În unele variante de realizare, este furnizat amestecul racemic.

În unele variante de realizare, este furnizat un compus, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, având formula de:



În unele variante de realizare, un compus, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau o compoziție farmaceutică descrisă în prezenta este pentru utilizare în tratarea sau prevenirea durerii, durerii neuropate, incluzând neuropatia diabetică periferică și durerea neuropată indusă de chimioterapie, migrenelor, durerilor de cap, depresiei, bolii Parkinson, anxietății, vezicii hiperactive, durerilor cauzate de abuzul de medicamente, hiperalgeziei, sensibilizării nociceptive în scădere scăderea sensibilității nociceptive, durerii la un subiect expus la opioide, PTSD la un subiect.

În unele variante de realizare, compusul, sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau compoziția farmaceutică este pentru utilizare în tratarea unei migrene la un subiect.

În unele variante de realizare, compușii descriși în prezenta sunt pentru utilizare în metode de tratare a durerii, migrenelor (*de exemplu*, episodice, cronice sau acute), durerilor de cap (*de exemplu*, episodice, cronice, sau acute), depresiei, anxietății, și/sau vezicii hiperactive la un subiect. În unele variante de realizare, metodele cuprind administrarea la subiect a unul sau mai mulți compuși descriși în prezenta, sau o sare a acestora sau o compoziție farmaceutică cuprinzând unul sau mai mulți compuși, sau sarea a acestora dintr-un compus descris în prezenta. În unele variante de realizare, compușii descriși în prezenta sunt pentru utilizare în metode de prevenire a afecțiunilor descrise în prezenta. În unele variante de realizare, compușii descriși în prezenta sunt pentru utilizare în metode pentru a trata și/sau preveni tulburarea depresivă majoră, anxietatea rezistentă la tratament, tulburarea de stres post-traumatic, durerea neuropată, incluzând, neuropatia diabetică periferică, nevralgia post-herpetică, durerea neuropată indusă de chimioterapie, prevenirea neuropatiei induse de chimioterapie, prevenirea durerii neuropate induse de chimioterapie, nevralgia de trigemen, durerea inflamatorie, incluzând, osteoartrita, artrita reumatoidă, sindromul Rett, tulburări din spectrul autist, migrene, cefalee histaminică, tratament abortiv acut, profilaxia migrenei intermitente acute, profilaxia migrenei cronice, tratamentul cefaleei histaminice episodice și cronice, tratamentul sau prevenirea cefaleei histaminice episodice și cronice, boala Charcot-Marie Tooth, leziuni cerebrale traumatiche, fibromialgie, accident vascular cerebral, sindrom ischemic acut, leziune de ischemie/reperfuzie, intervenție în cazul abuzului de substanțe, și/sau tratament al abuzului de alcool la un subiect sunt furnizate. În unele variante de realizare, metodele cuprind administrarea la subiect a unul sau mai mulți compuși descriși în prezenta, sau o sare a acestora sau o compoziție farmaceutică cuprinzând unul sau mai mulți compuși, sau sarea a acestora dintr-un compus descris în prezenta. În unele variante de realizare, subiectul este un mamifer. În unele variante de realizare, subiectul este un subiect care are nevoie de acestea.

În unele variante de realizare, sarea acceptabilă farmaceutic a compușilor descriși în prezenta este o sare clorhidrat.

Informațiile tehnice consemnate mai jos pot în anumite privințe să depășească obiectul revendicat în prezenta, care este definit în revendicările anexate. Informațiile tehnice suplimentare sunt furnizate pentru a plasa obiectul revendicat în prezenta într-un context tehnic mai larg și pentru a ilustra posibile evoluții tehnice asociate. Aceste informații tehnice suplimentare, care nu fac parte din domeniul de aplicare al revendicărilor anexate, nu fac parte din obiectul revendicat în prezenta.

Scurtă descriere a figurilor

Figura 1 ilustrează compușii preparați în conformitate cu exemplele, care includ datele LCMS.

Figura 2 ilustrează datele *in vitro* pentru compușii descriși în prezenta și la care se face referire în exemple.

Figura 3 ilustrează faptul că compușii conform prezentei dezvăluiri sunt eficienți în tratarea durerii de cap cauzată de consumul excesiv de medicamente și

Figura 4 ilustrează faptul că compușii conform prezentei dezvoltării sunt eficienți în tratarea hiperalgeziei induse de opioide.

Figura 5 ilustrează faptul că compușii conform prezentei dezvoltării nu provoacă durere de cap cauzată de consumul excesiv de medicamente.

5 Descrierea variantelor de realizare

Cu excepția cazului în care se definește altfel, toți termenii tehnici și științifici au același înțeles cu cel perceput în mod obișnuit de către o persoană având cunoștințe normale în domeniul căruia îi aparțin variantele de realizare dezvoltate. Astfel cum se utilizează în prezenta, termenii "un" sau "o" semnifică "cel puțin un/o" sau "unul/una sau mai mulți/multe" cu excepția cazului în care contextul indică în mod evident altceva.

10 Astfel cum se utilizează în prezenta, termenul "circa" semnifică faptul că valoarea numerică este aproximativă și că variații mici nu ar afecta în mod semnificativ punerea în practică a variantelor de realizare dezvoltate. Atunci când se utilizează o limitare numerică, dacă nu se indică altfel în context, "circa" semnifică faptul că valoarea numerică poate varia cu $\pm 10\%$ și rămâne în sfera de aplicare a variantelor de realizare dezvoltate.

15 Astfel cum se utilizează în prezenta, termenul "acilamino" semnifică o grupare amino substituită printr-o grupare acil (de exemplu, $-O-C(=O)-H$ sau $-O-C(=O)-\text{alchil}$). Un exemplu de acilamino este $-NHC(=O)H$ sau $-NHC(=O)CH_3$. Termenul "acilamino inferior" se referă la o grupare amino substituită cu o grupare acil inferior (de exemplu,

20 $-O-C(=O)-H$ sau $-O-C(=O)-C_{1-6}\text{alchil}$). Un exemplu de acilamino inferior este $NHC(=O)H$ sau $-NHC(=O)CH_3$.

25 Astfel cum se utilizează în prezenta, termenul "alchenil" semnifică o grupare alchil dreaptă sau ramificată având una sau mai multe legături duble carbon-carbon și 2-20 atomi de carbon, incluzând, dar fără a se limita la, etenil, 1-propenil, 2-propenil, 2-metil-1-propenil, 1-butenil, 2-butenil, și altele asemenea. În unele variante de realizare, lanțul alchenil are lungimea de 2 până la 10 atomi de carbon, are lungimea de 2 până la 8 atomi de carbon, are lungimea de 2 până la 6 atomi de carbon, sau are lungimea de 2 până la 4 atomi de carbon.

30 Termenii "alcoxi", "feniloxi", "benzoxi" și "pirimidiniloxi" se referă la o grupare alchil, grupare fenil, grupare benzil, sau grupare pirimidinil, respectiv, fiecare substituită opțional, care este legată printr-un atom de oxigen. De exemplu, termenul "alcoxi" semnifică o grupare O-alchil dreaptă sau ramificată cu 1 până la 20 atomi de carbon, incluzând, dar fără a se limita la, metoxi, etoxi, n-propoxi, izopropoxi, t-butoxi, și altele asemenea. În unele variante de realizare, lanțul alcoxi are lungimea de 1 până la 10 atomi de carbon, are lungimea de 1 până la 8 atomi de carbon, are lungimea de 1 până la 6 atomi de carbon, are lungimea de 1 până la 4 atomi de carbon, are lungimea de 2 până la 10 atomi de carbon, are lungimea de 2 până la 8 atomi de carbon, are lungimea de 2 până la 6 atomi de carbon, sau are lungimea de 2 până la 4 atomi de carbon.

40 Astfel cum se utilizează în prezenta, termenul "alchil" semnifică o grupare de hidrocarbură saturată care are catena dreaptă sau ramificată. O grupare alchil poate conține 1 până la 20, 2 până la 20, 1 până la 10, 2 până la 10, 1 până la 8, 2 până la 8, 1 până la 6, 2 până la 6, 1 până la 4, 2 până la 4, 1 până la 3, sau 2 sau 3 atomi de carbon. Exemple de grupări alchil includ, dar nu se limitează la, metil (Me), etil (Et), propil (de exemplu, n-propil și izopropil), butil (de exemplu, n-butil, t-butil, izobutil), pentil (de exemplu, n-pentil, izopentil, neopentil), hexil, izohexil, heptil, 4,4-dimetilpentil, octil, 2,2,4-trimetilpentil, nonil, decil, undecil, dodecil, 2-metil-1-propil, 2-metil-2-propil, 2-metil-1-butil, 3-metil-1-butil, 2-metil-3-butil, 2-metil-1-pentil, 2,2-dimetil-1-propil, 3-metil-1-pentil, 4-metil-1-pentil, 2-metil-2-pentil, 3-metil-2-pentil, 4-metil-2-pentil, 2,2-dimetil-1-butil, 3,3-dimetil-1-butil, 2-etil-1-butil, și altele asemenea. Astfel cum se utilizează în prezenta, termenul "alchilamino" semnifică o grupare amino substituită cu o grupare alchil având 1 până la 6 atomi de carbon. Un exemplu de alchilamino este $-NHCH_2CH_3$.

45 Astfel cum se utilizează în prezenta, termenul "alchilen" sau "alchilenil" semnifică o grupare alchil divalentă de legătură. Un exemplu de alchilen (sau alchilenil) este metilen sau metilenil ($-CH_2-$).

50 Astfel cum se utilizează în prezenta, termenul "alchiltio" semnifică o grupare -S-alchil având 1 până la 6 atomi de carbon. Un exemplu de grupare alchiltio este SCH_2CH_3 .

55 Astfel cum se utilizează în prezenta, termenul "alchinil" semnifică o grupare alchil dreaptă sau ramificată având una sau mai multe legături triple carbon-carbon și 2-20 atomi de carbon, incluzând, dar fără a se limita la, acetilenă, 1-propilenă, 2-propilenă, și altele asemenea. În unele variante de realizare, lanțul de alchinil are lungimea de 2 to 10 atomi de carbon, are lungimea de 2 până la 8 atomi de carbon, are lungimea de 2 până la 6 atomi de carbon, sau are lungimea de 2 până la 4 atomi de carbon.

60 Astfel cum se utilizează în prezenta, termenul "amidino" semnifică $-C(=NH)NH_2$. Astfel cum se utilizează în prezenta, termenul "amino" semnifică $-NH_2$. Astfel cum se utilizează în prezenta, termenul

"aminoalcoxi" semnifică o grupare alcoxi substituită cu o grupare amino. Un exemplu de an aminoalcoxi este $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$.

Astfel cum se utilizează în prezenta, termenul "aminoalchil" semnifică o grupare alchil substituită cu o grupare amino. Un exemplu de an aminoalchil este $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$. Astfel cum se utilizează în prezenta, termenul "aminosulfonil" semnifică $\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$.

Astfel cum se utilizează în prezenta, termenul "aminoalchiltio" semnifică o grupare alchiltio substituită cu o grupare amino. Un exemplu de aminoalchiltio este $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$.

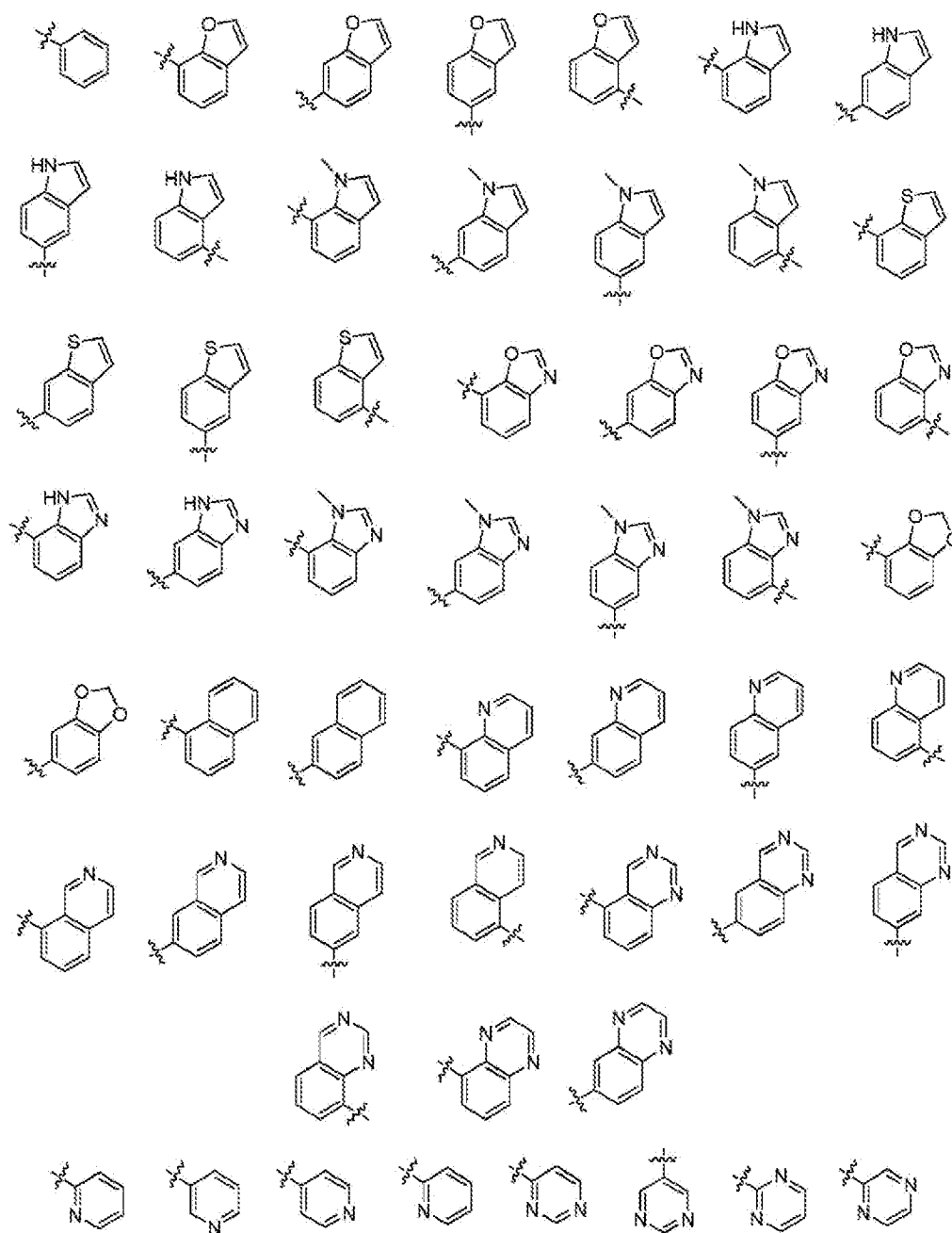
Astfel cum se utilizează în prezenta, termenul "amfifil" semnifică o structură tridimensională având regiuni hidrofobe și hidrofile discrete. Un compus amfifilic are în mod convenabil prezența ambelor elemente, hidrofob și hidrofil.

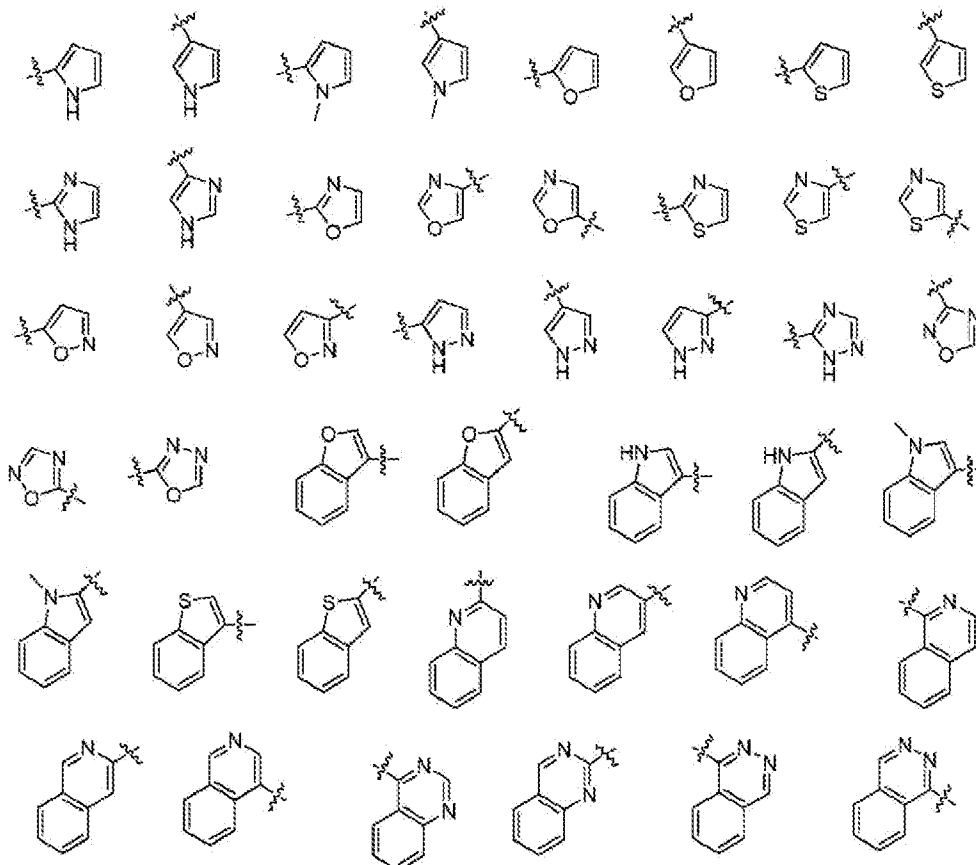
Astfel cum se utilizează în prezenta, termenul "animal" include, dar nu se limitează la, oameni și vertebrate non-umane cum ar fi animale sălbatice, domestice, și de fermă.

Astfel cum se utilizează în prezenta, termenul "antagonizează" sau "antagonizare" semnifică reducerea sau eliminarea completă a unui efect, cum ar fi o activitate a receptorului delta opioid.

Astfel cum se utilizează în prezenta, expresia "cantitate eficientă anti-receptor" dintr-un compus poate fi măsurată prin eficiența anti-receptor a compusului. În unele variante de realizare, o cantitate eficientă anti-receptor inhibă o activitate a receptorului cu cel puțin 10%, cu cel puțin 20%, cu cel puțin 30%, cu cel puțin 40%, cu cel puțin 50%, cu cel puțin 60%, cu cel puțin 70%, cu cel puțin 80%, cu cel puțin 90%, sau cu cel puțin 95%. În unele variante de realizare, o "cantitate eficientă anti-receptor" este de asemenea o "cantitate eficientă terapeutic" prin care compusul reduce sau elimină cel puțin un efect al unui receptor delta opioid. În unele variante de realizare, efectul este efectul de beta-arestină. În unele variante de realizare, efectul este efectul mediat de proteina G.

Astfel cum se utilizează în prezenta, termenul "aril" semnifică o hidrocarbură aromatică monociclică, biciclică, sau policiclică (de exemplu, având 2, 3 sau 4 inele fuzionate). În unele variante de realizare, grupările aril au de la 6 la 20 atomi de carbon sau de la 6 la 10 atomi de carbon. Exemple de grupări aril include, dar nu se limitează la, fenil, naftil, antracenil, fenantrenil, indanil, indenil, tetrahidronaftil, și altele asemenea. Exemple de grupări aril includ, dar nu se limitează la:





Astfel cum se utilizează în prezenta, termenul "arilamino" semnifică o grupare amino substituită cu o grupare aril. Un exemplu de arilamino este -NH(fenil).

10 Astfel cum se utilizează în prezenta, termenul "carbamoil" semnifică -C(=O)NH₂.

15 Astfel cum se utilizează în prezenta, termenul "purător" semnifică un diluant, adjuvant, sau
excipient cu care este administrat compusul. Purtătorii farmaceutici pot fi lichizi, cum ar fi apa și
uleiurile, incluzându-le pe cele de origine petrolieră, animală, vegetală su sintetică, cum ar fi ulei de
arahide, ulei de soia, ulei de susan și altele asemenea. Purtătorii farmaceutici pot de asemenea să fie
20 soluție salină, gumă acacia, gelatină, pastă de amidon, talc, cheratină, siliciu coloidal, uree, și altele
 asemenea. În plus, pot fi utilizați agenți auxiliari, stabilizatori, de îngroșare, lubrifianti și coloranți.

25 Astfel cum se utilizează în prezenta, termenii "cuprinzând" (și orice formă de a cuprinde, cum ar fi "cuprind", "cuprinde", și "cuprins"), "având" (și orice formă de a avea, cum ar fi "au" și "are"), "incluzând" (și orice formă de a include, cum ar fi "includ" și "include"), sau "conținând" (și orice formă de a conține, cum ar fi "conține" și "conțin"), sunt cuprinzătoare sau cu caracter deschis și nu excludes elemente sau etape de metodă suplimentare, ne-expuse.

30 cu un receptor δ -opioid cu o persoană sau un pacient sau o celulă include administrarea compusului la o persoană sau un pacient, cum ar fi un om, precum și, de exemplu, introducerea unui compus într-o probă

conținând un preparat celular sau purificat conținând receptorul δ -opioid. Astfel cum se utilizează în prezenta, termenul "ciano" semnifică -CN.

Astfel cum se utilizează în prezenta, termenul "cicloalchil" semnifică hidrocarburi ciclice nearomatice incluzând grupări alchil, alchenil, și alchinel ciclizate care conțin până la 20 atomi de carbon formatori de inel. Grupările cicloalchil pot include sisteme de inele mono sau policiclice cum ar fi sisteme de inele fuzionate, sisteme de inele cu punte, și sisteme de inele spiro. În unele variante de realizare, sistemele de inele policiclice includ 2, 3, sau 4 inele fuzionate. O grupare cicloalchil poate conține de la 3 la 15, de la 3 la 10, de la 3 la 8, de la 3 la 6, de la 4 la 6, de la 3 la 5, sau 5 sau 6 atomi de carbon formatori de inel. Atomii de carbon formatori de inel ai unei grupări cicloalchil pot fi substituiți opțional cu oxo sau sulfido. Exemple de grupări cicloalchil includ, dar nu se limitează la, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil, ciclooctil, ciclononil, ciclopentenil, ciclohexenil, ciclohexadienil, cicloheptatrienil, norbornil, norpinil, norcarnil, adamantil, și altele asemenea. În definiția cicloalchilului sunt de asemenea incluse resturi care au unul sau mai multe inele aromatice fuzionate (având o legătură în comun cu acesta) la inelul cicloalchil, de exemplu, derivați benzo sau tienil de pentan, penten, hexan, și altele asemenea (de exemplu, 2,3-dihidro-1H-inden-1-il, sau 1H-inden-2(3H)-onă-1-il).

Astfel cum se utilizează în prezenta, termenul "cicloalchilalchil" semnifică un C_{1-6} alchil substituit cu cicloalchil.

Astfel cum se utilizează în prezenta, termenul "dialchilamino" semnifică o grupare amino substituită cu două grupări alchil, fiecare având 1 până la 6 atomi de carbon.

Astfel cum se utilizează în prezenta, termenul "diazamino" semnifică $-N(NH_2)_2$. Astfel cum se utilizează în prezenta, termenul "amfil facial" sau "amfilitate facială" semnifică compuși cu catene laterale polare (hidrofile) și nepolare (hidrofobe) care adoptă conformație/conformații care conduc la segregarea catenelor laterale polare și nepolare pe fețe opuse sau regiuni separate ale structurii sau moleculei. Astfel cum se utilizează în prezenta, termenul "guanidino" semnifică $NH(=NH)NH_2$.

Astfel cum se utilizează în prezenta, termenul "halo" semnifică grupări halogen incluzând, dar fără a se limita la fluoro, cloro, bromo, și iodo.

Astfel cum se utilizează în prezenta, termenul "haloalcoxi" semnifică o grupare -O-haloalchil. Un exemplu de grupare haloalcoxi este OCF_3 .

Astfel cum se utilizează în prezenta, termenul "haloalchil" semnifică o grupare C_{1-6} alchil având unul sau mai mulți substituenți de halogen. Exemple de grupări haloalchil includ, dar nu se limitează la, CF_3 , C_2F_5 , CH_2F , CHF_2 , CCl_3 , $CHCl_2$, CH_2CF_3 , și altele asemenea.

Astfel cum se utilizează în prezenta, termenul "heteroaril" semnifică un heterociclu aromatic având până la 20 atomi formatori de inel (de exemplu, C) și având cel puțin un element de heteroatom în inel (atom formator de inel) cum ar fi sulf, oxigen, sau azot. În unele variante de realizare, gruparea heteroaril are cel puțin unul sau mai mulți atomi de heteroatom formatori de inel, fiecare dintre aceștia fiind, în mod independent, sulf, oxigen, sau azot. În unele variante de realizare, gruparea heteroaril are de la 3 la 20 atomi formatori de inel, de la 3 la 10 atomi formatori de inel, de la 3 la 6 atomi formatori de inel, sau de la 3 la 5 atomi formatori de inel. În unele variante de realizare, gruparea heteroaril conține 2 până la 14 atomi de carbon, 2 până la 7 atomi de carbon, sau 5 sau 6 atomi de carbon. În unele variante de realizare, gruparea heteroaril are 1 până la 4 heteroatomi, 1 până la 3 heteroatomi, sau 1 sau 2 heteroatomi. Grupările heteroaril includ sisteme monociclice și policiclice (de exemplu, având 2, 3 sau 4 inele fuzionate). Exemple de grupări heteroaril includ, dar nu se limitează la, grupări piridil, pirimidinil, pirazinil, piridazinil, triazinil, furil, chinolil, izochinolil, tienil, imidazolil, tiazolil, indolil (cum ar fi indol-3-il), piroil, oxazolil, benzofuril, benzotienil, benzotiazolil, izoxazolil, pirazolil, triazolil, tetrazolil, indazolil, 1,2,4-tiadiazolil, izotiazolil, benzotienil, purinil, carbazolil, benzimidazolil, indolinil, piranil, oxadiazolil, izoxazolil, triazolil, tiantrenil, pirazolil, indolizil, izoindolil, izobenzofuranil, benzoxazolil, xantenil, 2H-pirolil, pirolil, 3H-indolil, 4H-chinolizil, ftalazinil, naftiridinil, chinazolinil, fenantridinil, acridinil, perimidinil, fenantrolinil, fenazinil, izotiazolil, fenotiazinil, izoxazolil, furanil, fenoxazinil, și altele asemenea. Grupările heteroaril adecvate includ 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, 5-amino-1,2,4-triazol, imidazol, oxazol, izoxazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 3-amino-1,2,4-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, piridină, și 2-aminopiridină.

Astfel cum se utilizează în prezenta, termenul "heteroarilalchil" semnifică o grupare C_{1-6} alchil substituită cu o grupare heteroaril.

Astfel cum se utilizează în prezenta, termenul "heteroarilamino" semnifică o grupare amino substituită cu o grupare heteroaril. Un exemplu de heteroarilamino este $-NH(2\text{-piridil})$.

Astfel cum se utilizează în prezenta, termenul "heteroarilen" semnifică o grupare heteroaril de legătură, adică, o grupare heteroaril care leagă o grupare cu altă grupare într-o moleculă.

Astfel cum se utilizează în prezenta, termenul "heterociclu" sau "inel heterociclic" semnifică un sistem inelar heterociclic mono sau biciclic cu 5 până la 7 elemente sau biciclic cu 7 până la 10 elemente,

orice inel al acestuia putând fi saturat sau nesaturat, și care constă din atomi de carbon și de la unul până la trei heteroatomi selectați dintre N, O și S, și în care heteroatomii N și S pot fi opțional oxidați, și heteroatomul N poate fi opțional cuaternizat, și incluzând orice grupare biciclică în care oricare dintre inelele heterociclice definite mai sus este fuzionat cu un inel benzenic. Utile în mod particular sunt inelele conținând un oxigen sau sulf, unul până la trei atomi de azot, sau un oxigen sau sulf combinat cu unul sau doi atomi de azot. Inelul heterociclic poate fi atașat la orice heteroatom sau atom de carbon care conduce la crearea unei structuri stabile. Exemple de grupări heterociclice includ, dar nu se limitează la, piperidinil, piperazinil, 2-oxopiperazinil, 2-oxopiperidinil, 2-oxopirrolidinil, 2-oxoazepinil, azepinil, pirolil, 4-piperidonil, pirolidinil, pirazolil, pirazolidinil, imidazolil, imidazolinil, imidazolidinil, piridil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, oxazolil, oxazolidinil, izoxazolil, izoxazolidinil, morfolinil, tiazolil, tiazolidinil, izotiazolil, chinuclidinil, izotiazolidinil, indolil, chinolinil, izochinolinil, benzimidazolil, tiadiazolil, benzopirasil, benzotiazolil, benzoxazolil, furil, tetrahidrofuril, tetrahidropirasil, tienil, benzotienil, tiamorfolinil, tiamorfolinil sulfoxid, tiamorfolinil sulfonă, și oxadiazolil. Morfolino este același cu morfolinil.

Astfel cum se utilizează în prezenta, termenul "heterocicloalchil" semnifică heterocicluri nearomate având până la 20 atomi formatori de inel incluzând grupări alchil, alchenil, și alchinil ciclizate, în care unul sau mai mulți dintre atomii de carbon formatori de inel sunt înlocuiți cu un heteroatom cum ar fi un atom de O, N, sau S. Grupările heterocicloalchil pot fi mono sau policiclice (de exemplu, sisteme fuzionate, cu punte, sau spiro). În unele variante de realizare, gruparea heterocicloalchil are 1 până la 20 atomi de carbon, sau de la 3 la 20 atomi de carbon. În unele variante de realizare, gruparea heterocicloalchil conține 3 până la 14 atomi formatori de inel, 3 până la 7 atomi formatori de inel, sau 5 sau 6 atomi formatori de inel. În unele variante de realizare, gruparea heterocicloalchil are 1 până la 4 heteroatomi, 1 până la 3 heteroatomi, sau 1 sau 2 heteroatomi. În unele variante de realizare, gruparea heterocicloalchil conține 0 până la 3 legături duble. În unele variante de realizare, gruparea heterocicloalchil conține 0 până la 2 legături triple. Exemple de grupări heterocicloalchil includ, dar nu se limitează la, morfolino, tiamorfolino, piperazinil, tetrahidrofuranil, tetrahidrotienil, 2,3-dihidrobenzofuril, 1,3-benzodioxol, benzo-1,4-dioxan, piperidinil, pirolidinil, izoxazolidinil, oxazolidinil, izotiazolidinil, pirazolidinil, tiazolidinil, imidazolidinil, pirolidin-2-onă-3-il, și altele asemenea. În plus, atomii de carbon formatori de inel și heteroatomii unei grupări heterocicloalchil pot fi substituiți opțional cu oxo sau sulfido. De exemplu, un atom de S formator de inel poate fi substituit cu 1 sau 2 oxo (formează un S(O) sau S(O)₂). Ca alt exemplu, un atom de C formator de inel poate fi substituit cu oxo (formează carbonil). În definiția pentru heterocicloalchil sunt de asemenea incluse resturi care au unul sau mai multe inele aromatice fuzionate (având o legătură în comun cu acesta) cu inelul heterociclic nearomatic incluzând, dar fără a se limita la, derivați piridinil, tiofenil, ftalimidil, naftalimidil, și benzo ai heterociclicurilor precum grupări indolin, izoindolin, 4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridină-5-il, 5,6-dihidrotieno[2,3-c]piridin-7(4H)-onă-5-il, izoindolin-1-onă-3-il, și 3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă-3-il. Atomii de carbon formatori de inel și heteroatomii grupării heterocicloalchil pot fi substituiți opțional cu oxo sau sulfido.

Astfel cum se utilizează în prezenta, termenul "heterocicloalchilalchil" se referă la un C₁₋₆alchil substituit cu heterocicloalchil.

Astfel cum se utilizează în prezenta, termenul "hidroxi" sau "hidroxil" semnifică o grupare -OH.

Astfel cum se utilizează în prezenta, termenul "hidroxialchil" sau "hidroxilalchil" semnifică o grupare alchil substituită cu o grupare hidroxil. Exemple de hidroxilalchil includ, dar nu se limitează la, -CH₂OH și -CH₂CH₂OH.

Astfel cum se utilizează în prezenta, termenul "individ" sau "pacient," utilizate interschimbabil, semnifică orice animal, incluzând mamifere, cum ar fi șoareci, șobolani, alte rozătoare, iepuri, câini, pisici, porcine, bovine, oi, cai, sau primare, cum ar fi oameni.

Astfel cum se utilizează în prezenta, expresia "activitate inhibitoare," cum ar fi activitatea enzimatică sau receptoare semnifică reducerea prin orice cantitate măsurabilă a activității unei enzime sau a unui receptor, cum ar fi receptorul δ-opioid. Astfel cum se utilizează în prezenta, expresia "care are nevoie de aceasta" semnifică faptul că animalul sau mamiferul a fost identificat ca având o nevoie pentru metoda sau tratamentul particular. În unele variante de realizare, identificarea poate fi făcută prin orice mijloc de diagnosticare. În oricare dintre metodele și tratamentele descrise în prezenta, animalul sau mamiferul poate avea nevoie de acestea. În unele variante de realizare, animalul sau mamiferul se află într-un mediu sau se va deplasa într-un mediu în care o anumită boală, tulburare, sau afecțiune este prevalentă.

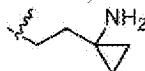
Astfel cum se utilizează în prezenta, expresia "gelificabil *in situ*" semnifică înglobarea nu numai a lichidelor de vâscozitate redusă care formează geluri la contactul cu ochiul sau cu fluidul lacrimal în exteriorul ochiului, dar și lichide mai vâscoase cum ar fi geluri semi-fluide și tixotropice care prezintă vâscozitate substanțial crescută fermitate a gelului la administrarea în ochi.

Astfel cum se utilizează în prezenta, expresia "număr întreg de la X to Y" semnifică orice număr întreg care include capetele. De exemplu, expresia "număr întreg de la X la Y" semnifică 1, 2, 3, 4, sau 5.

Astfel cum se utilizează în prezenta, termenul "izolat" semnifică faptul că compușii descriși în prezenta sunt separați de alte componente fie (a) din surse naturale, cum ar fi o plantă sau o celulă, (b) un amestec de reacție chimică organic sintetic, cum ar fi prin tehnici convenționale.

Astfel cum se utilizează în prezenta, termenul "mamifer" semnifică o rozătoare (adică, un șoarece, un șobolan, sau un porcușor de guineea), o maimuță, o pisică, un câine, o vacă, un cal, un porc, sau un om. În unele variante de realizare, mamiferul este un om.

Astfel cum se utilizează în prezenta, termenul "N-alchil" se referă la un lanț alchilic care este substituit cu o grupare amină. Exemple nelimitative includ, dar nu se limitează la



și altele asemenea. Lanțul alchilic poate fi liniar, ramificat, ciclic, sau orice combinație a acestora. În unele variante de realizare, alchilul cuprinde 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 15, 1-4, 1-3, sau 1-2 atomi de carbon.

Astfel cum se utilizează în prezenta, termenul "nitro" semnifică $-NO_2$.

Astfel cum se utilizează în prezenta, termenul "cu n elemente", unde n este un număr întreg, descrie în mod tipic numărul de atomi formatori de inel dintr-un rest, unde numărul de atomi formatori de inel este n. De exemplu, piridină este un exemplu de inel heteroaril cu 6 elemente și tiofen este un exemplu de inel heteroaril cu 5 elemente.

Astfel cum se utilizează în prezenta, expresia "acceptabil din punct de vedere oftalmic" semnifică a nu avea niciun efect dăunător persistent asupra ochiului tratat sau a funcționării acestuia, sau asupra stării generale de sănătate a subiectului care este tratat. Totuși, se va înțelege faptul că efecte tranzitorii cum ar fi iritație minoră sau o senzație de "usturime" sunt obișnuite în cazul administrării oftalmice topice a medicamentelor și existența unor astfel de efecte tranzitorii nu este în neconcordanță cu compoziția, formularea, sau ingredientul (de exemplu, excipientul) în discuție fiind "acceptabil din punct de vedere oftalmic" astfel cum se definește în prezenta.

Astfel cum se utilizează în prezenta, expresia "substituit opțional" semnifică faptul că aceea substituție este opțională și, prin urmare, include atomi și resturi atât nesubstituite, cât și substituite. Un atom sau rest "substituit" indică faptul că orice atom de hidrogen de pe atomul sau restul desemnat poate fi înlocuit cu o selecție din rândul grupărilor substituente indicate, cu condiția ca valența normală a atomului sau restului desemnat să nu fie depășită, și ca substituția să conducă la un compus stabil.

De exemplu, dacă o grupare metil este substituită opțional, atunci 3 atomi de hidrogen de pe atomul de carbon pot fi înlocuiți cu grupări substituente.

Astfel cum se utilizează în prezenta, expresia "acceptabil farmaceutic" semnifică acei compuși, acele materiale, compoziții, și/sau forme de dozare care sunt, în limitele judecății medicale rezonabile, adecvate pentru utilizare în contact cu țesuturile oamenilor și animalelor. În unele variante de realizare, "acceptabil farmaceutic" semnifică aprobat de către o agenție de reglementare a guvernului Federal sau al unui stat ori înscrisă în U.S. Pharmacopeia sau alte farmacopee recunoscute în general pentru utilizare la animale și, îndeosebi, la oameni.

În unele variante de realizare, sarea unui compus descris în prezenta este o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. Astfel cum se utilizează în prezenta, expresia

"sare/săruri acceptabilă/acceptabile farmaceutic," include, dar nu se limitează la, săruri ale grupărilor acide sau bazice. Compuși care sunt bazici în natură sunt capabili de formare a unei varietăți largi de săruri cu diverși acizi anorganici și organici. Acizii care pot fi utilizați pentru a prepara săruri de adiție acidă acceptabile farmaceutic ale unor astfel de compuși bazici sunt cei care formează săruri de adiție acidă netoxice, adică, săruri conținând anioni acceptabili farmacologic incluzând, dar fără a se limita la, săruri sulfurice, tiosulfurice, citrice, maleice, acetice, oxalice, clorhidrat, bromhidrat, iodhidrat, nitrat, sulfat, bisulfat, bisulfit, fosfat, acid fosfat, izonicotinat, borat, acetat, lactat, salicilat, citrat, acid citrat, tartrat, oleat, tanat, pantotemat, bitartrat, ascorbat, succinat, maleat, gentisinat, fumarat, gluconat, glucaronat, zaharat, formiat, benzoat, glutamat, metansulfonat, etansulfonat, benzensulfonat, p-toluensulfonat, bicarbonat, malonat, mesilat, esilat, napsidisilat, tosilat, besilat, ortofosfat, trifluoroacetat, și pamoat (adică, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoat)). Compuși care includ un rest amino pot forma săruri acceptabile farmaceutic cu diverși aminoacizi, în plus față de acizii menționați mai sus. Compuși care sunt de natură acidă sunt capabili să formeze săruri bazice cu diverși cationi acceptabili farmacologic. Exemple de astfel de săruri includ, dar nu se limitează la, săruri ale metalelor alcaline sau alcalino-pământoase și, în particular, săruri de calciu, magneziu, amoniu, sodiu, litiu, zinc, potasiu, și fier. Obiectul revendicat în prezenta include asemenea săruri de amoniu cuaternar ale compușilor descriși în prezenta, unde compușii au unul sau mai multe resturi de amină terțiară. Astfel cum se utilizează în

prezenta, termenul "fenil" semnifică $-C_6H_5$. O grupare fenil poate fi nesubstituită sau substituită cu unu, doi, sau trei substituenți adecvați. Astfel cum se utilizează în prezenta, termenul "promedicament" semnifică un derivat al unui medicament cu activitate directă cunoscut, derivat care a îmbunătățit caracteristicile de livrare și valoarea terapeutică comparativ cu medicamentul, și este transformat în medicamentul activ printr-un proces enzimatic sau chimic.

Astfel cum se utilizează în prezenta, termenul "purificat" semnifică faptul că, atunci când este izolat, izolatul conține cel puțin 90%, cel puțin 95%, cel puțin 98%, sau cel puțin 99% dintr-un compus descris în prezenta în greutate din izolat.

Astfel cum se utilizează în prezenta, expresia "săruri de amoniu cuaternar" semnifică derivați ai compușilor dezvăluiți cu unul sau mai multe resturi de amină terțiară în care cel puțin unul dintre resturile de amină terțiară din compusul mamă este modificat prin convertirea restului de amină terțiară într-un cation de amoniu cuaternar prin alchilare (iar cationii sunt echilibrați prin anioni cum ar fi Cl^- , CH_3COO^- , și CF_3COO^-), de exemplu metilare sau etilare.

Astfel cum se utilizează în prezenta, termenul "semicarbazonă" semnifică $=NNHC(=O)NH_2$.

Astfel cum se utilizează în prezenta, expresia "agent de solubilizare" semnifică agenți care au ca rezultat formarea unei soluții micelare sau a unei soluții reale a medicamentului.

Astfel cum se utilizează în prezenta, termenul "soluție/suspensie" semnifică o compoziție lichidă în care o primă porțiune a agentului activ este prezentă în soluție și o a doua porțiune a agentului activ este prezentă în formă de particule, în suspensie într-o matrice lichidă.

Astfel cum se utilizează în prezenta, expresia "substanțial izolat" semnifică un compus care este cel puțin parțial sau substanțial separat din mediul în care acesta este format sau detectat.

Astfel cum se utilizează în prezenta, expresia "substituent adecvat" sau

"substituent" semnifică o grupare care nu anulează utilitatea sintetică sau farmaceutică a compușilor descriși în prezenta sau a intermediarilor utili pentru prepararea acestora. Exemple de substituenți adecvați includ, dar nu se limitează la: C_1 - C_6 alchil, C_1 -

C_6 alchenil, C_1 - C_6 alchinil, C_5 - C_6 aril, C_1 - C_6 alcoxi, C_3 - C_5 heteroaril, C_3 - C_6 cicloalchil, C_5 -

C_6 ariloxi, $-CN$, $-OH$, oxo, halo, haloalchil, $-NO_2$, $-CO_2H$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_8alchil)$, $-N(C_1-$

$C_8alchil)_2$, $-NH(C_6aril)$, $-N(C_5-C_6aril)_2$, $-CHO$, $-CO(C_1-C_6alchil)$, $-CO((C_5-C_6)aril)$, $CO_2((C_1-C_6)alchil)$, și $-CO_2((C_5-C_6)aril)$. O persoană de specialitate în domeniu poate imediat să aleagă un substituent adecvat pe baza stabilității și activității farmacologice și sintetice a compușilor descriși în prezenta.

Astfel cum se utilizează în prezenta, expresia "cantitate eficientă terapeutică" semnifică cantitatea de compus activ sau agent farmaceutic care provoacă răspunsul biologic sau medical care este preconizat la un țesut, sistem, animal, individ sau om de către un cercetător, veterinar, doctor în medicină sau alt clinician. Efectul terapeutic este dependent de afecțiunea care este tratată sau de efectul biologic dorit. Ca atare, efectul terapeutic poate fi o scădere a severității simptomelor asociate cu afecțiunea și/sau inhibarea (parțială sau completă) a progresiei afecțiunii, sau tratament, însănătoșire, prevenire sau eliminare intensificată a afecțiunii sau efectelor secundare. Cantitatea necesară pentru a provoca răspunsul terapeutic poate fi determinată pe baza vârstei, stării de sănătate, dimensiunilor și sexului subiectului. Cantitățile optime pot de asemenea să fie determinate pe baza monitorizării răspunsului subiectului la tratament.

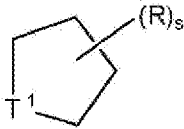
Astfel cum se utilizează în prezenta, termenii "trata," "tratat," sau "tratare" semnifică atât tratament terapeutic cât și măsuri profilactice în care obiectivul este acela de a încetini (reduce) o condiție fiziologică, afecțiune sau boală nedorită, sau de a obține rezultate clinice benefice sau dorite. În scopul obiectului revendicat în prezenta, rezultatele clinice benefice sau dorite include, dar nu se limitează la, ameliorarea simptomelor; diminuarea gradului afecțiunii, tulburării sau bolii; starea stabilizată (adică, neînrautățită) a afecțiunii, tulburării sau bolii; întârzierea declanșării sau încetinirea progresiei afecțiunii, tulburării sau bolii; ameliorarea stadiului afecțiunii, tulburării sau bolii sau remisie (fie parțială, fie totală), fie detectabilă, fie nedetectabilă; o ameliorare a cel puțin unui parametru fizic măsurabil, nu neapărat perceptibil de către pacient; sau ameliorare ori îmbunătățire a afecțiunii, tulburării sau bolii. Tratamentul include provocarea unui răspuns semnificativ clinic fără niveluri excesive de efecte secundare. Tratamentul include asemenea prelungirea supraviețuirii comparativ cu supraviețuirea preconizată dacă nu se primește tratament. Așadar, "tratamentul durerii" sau "tratarea durerii" semnifică o activitate care atenuează sau ameliorează oricare dintre fenomenele principale sau simptomele secundare asociate cu durerea sau altă afecțiune descrisă în prezenta.

Astfel cum se utilizează în prezenta, termenul "ureido" semnifică $-NHC(=O)NH_2$.

În diverse locuri din prezenta specificație, substituenții compușilor pot fi dezvăluiți în grupuri sau în intervale. Este preconizat în mod specific faptul că variante de realizare includ fiecare și orice

subcombinație individuală a elementelor acestor grupuri și intervale. De exemplu, termenul "C₁₋₆alchil" este destinat în mod specific să dezvăluie metil, etil, propil, C₄alchil, C₅alchil, și C₆alchil.

Pentru compușii în care o variabilă apare mai mult de o singură dată, fiecare variabilă poate fi un rest diferit selectat din grupările Markush care definesc variabilele. De exemplu, atunci când o structură este descrisă având două grupări R care sunt prezente simultan pe același compus, cele două grupări R pot reprezenta resturi diferite selectate dintre grupările Markush definite pentru R. Într-un alt exemplu, atunci când este desemnat un substituent multiplu opțional de forma, de exemplu,



atunci se înțelege că substituentul R poate apărea de un număr de n ori pe inel, și R poate fi un rest diferit la fiecare apariție. Mai departe, în exemplul de mai sus, atunci când variabila T¹ este definită ca incluzând atomi de hidrogen, cum ar fi atunci când T¹ este CH₂, NH, etc., orice H poate fi înlocuit cu un substituent.

Se va înțelege în continuare faptul că anumite caracteristici descrise în prezenta, care sunt, pentru claritate, descrise în contextul unor variante de realizare diferite, pot de asemenea să fie furnizate în combinație într-o singură variantă de realizare. Reciproc, diferite caracteristici care sunt, pentru concizie, descrise în contextul unei singure variante de realizare, pot de asemenea să fie furnizate separat sau în orice subcombinație adecvată.

Se înțelege faptul că obiectul revendicat în prezenta înglobează utilizarea, atunci când este cazul, a stereoizomerilor, diastereomerilor și a stereoizomerilor optici ai compușilor din obiectul revendicat în prezenta, precum și a amestecurilor acestora. În plus, se înțelege faptul că stereoizomerii, diastereomerii, și stereoizomerii optici ai compușilor din obiectul revendicat în prezenta, și amestecurile acestora, fac parte din domeniul de aplicare al obiectului revendicat în prezenta. Cu titlu de exemplu nelimitativ, amestecul poate fi un racemat sau amestecul poate cuprinde porțiuni inegale ale unui anumit stereoizomer față de altul. În plus, compușii pot fi furnizați ca stereoizomeri, diastereomeri și stereoizomeri (cum ar fi epimeri) substanțial puri. Compușii descriși în prezenta pot fi asimetrici (de exemplu, având unul sau mai multe stereocentre). Toți stereoizomerii, cum ar fi enantiomerii și diastereomerii, sunt considerați ca fiind incluși în domeniul de aplicare al obiectului revendicat în prezenta dacă nu se indică altfel. Compușii care conțin atomi de carbon substituiți asimetric pot fi izolați în forme racemice optic active sau racemice. Metodele de preparare a formelor active optic din materiale de pornire optic active sunt cunoscute în domeniu, cum ar fi prin descompunerea amestecurilor racemice sau prin sinteză stereoselectivă. Mulți izomeri geometrici ai olefinelor, legături duble C=N, și altele asemenea pot de asemenea să fie prezenți în compușii descriși în prezenta, și toți acești izomeri stabili sunt vizați în obiectul revendicat în prezenta. Izomerii geometrici *cis* și *trans* ai compușilor sunt de asemenea incluși în domeniul de aplicare al obiectului revendicat în prezenta și pot fi izolați ca un amestec de izomeri sau ca forme izometrice separate. Atunci când un compus capabil de stereoizomerism sau izomerism geometric este desemnat în structura sau denumirea lui fără trimitere la anume configurații R/S sau *cis/trans*, se intenționează ca toți acești izomeri să fie vizați.

Dizolvarea amestecurilor racemice ale compușilor poate fi realizată prin oricare dintre numeroasele metode cunoscute în domeniu, incluzând, de exemplu, HPLC chirală, recristalizare fracțională utilizând un acid de descompunere chirală care este un acid organic optic activ, formator de sare. Agenții de descompunere adecvați pentru metodele de recristalizare fracțională includ, dar nu se limitează la, acizi optic activi, cum ar fi formele D și L de acid tartaric, acid diacetiltartaric, acid dibenzoiltartaric, acid mandelic, acid malic, acid lactic, și diverșii acizi camforsulfonici activi optic cum ar fi acidul β-camforsulfonic. Alți agenți de descompunere adecvați pentru metodele de cristalizare fracțională includ, dar nu se limitează la, formele pure stereoizomerice ale unei α-metilbenzilamine (de exemplu, formele S și R, sau formele pure diastereomerice), 2-fenilglicinol, norefedrină, efedrină, N-metilefedrină, ciclohexiletilamină, 1,2-diaminociclohexan, și altele asemenea. Descompunerea amestecurilor racemice poate fi realizată de asemenea prin eluție pe o coloană încărcată cu un agent de descompunere activ optic (de exemplu, dinitrobenzoilfenilglicină). Compozițiile de solvent de eluție adecvate pot fi determinate de către o persoană de specialitate în domeniu.

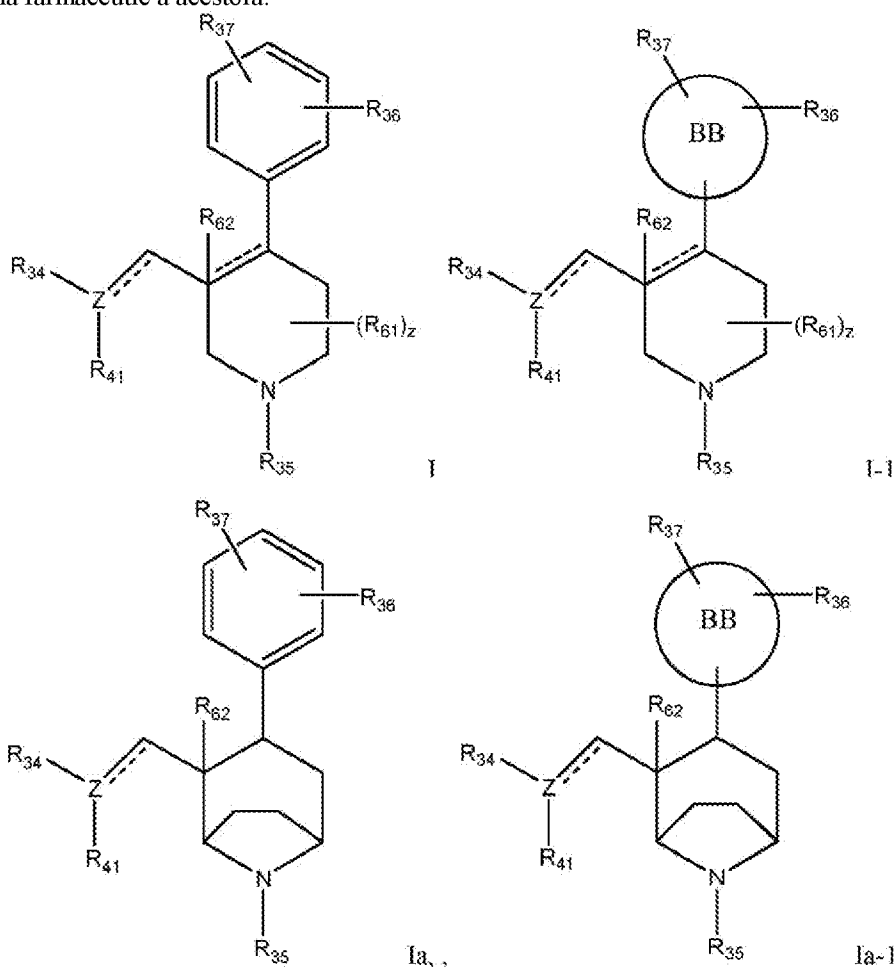
Compușii pot de asemenea să includă forme tautomerice. Formele tautomerice se obțin prin comutarea între o legătură simplă și o legătură dublă adiacentă împreună cu migrarea concomitentă a unui proton. Formele tautomerice includ tautomeri prototropici care sunt stări de protonare izomerice având aceeași formulă empirică și sarcină totală. Exemple de tautomeri prototropici includ, dar nu se limitează la, perechi ketonă-enol, perechi amidă-acid imidic, perechi lactam-lactim, perechi amide-acid imidic, perechi enamină-imină, și forme inelare în care un proton poate ocupa două sau mai multe poziții ale unui

Compușii pot de asemenea să includă hidrați și solvați, precum și forme anhidre și nesolvatate.

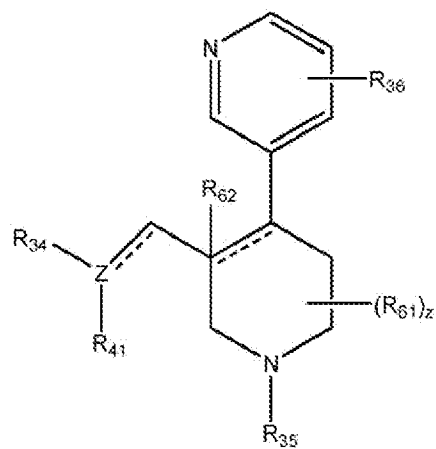
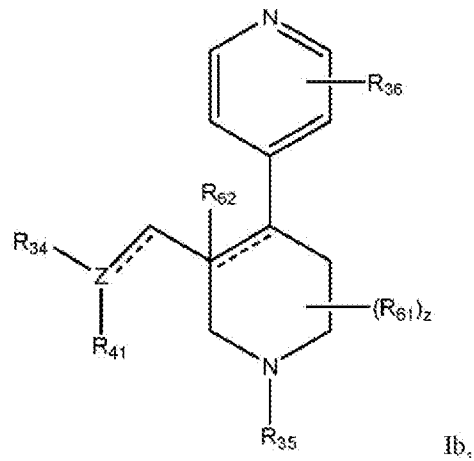
Compușii include asemenea derivați care nu aparțin invenției, denumiți promedicamente.

Sunt furnizate variante de realizare ale diversilor compuși și săruri ale acestora.

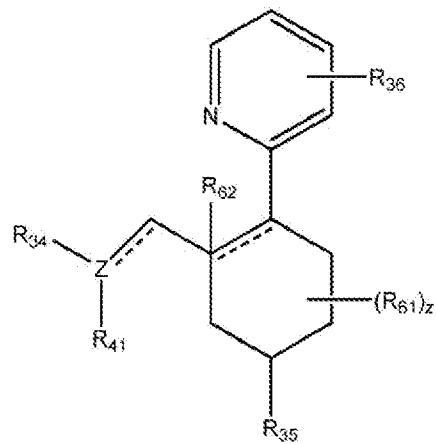
În prezența sunt dezvăluiți compuși având Formula I, I-1, I-a, I-a1 sau I-b, Ib-1, sau Ib-2 sau acceptabilă farmaceutic a acestora:



21



Ib-1,
sau

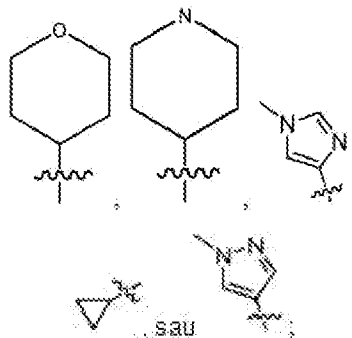


Ib-2

5

sau sare acceptabilă farmaceutic a acestora, în care: în care
BB este cicloalchil, heterociclu, imidazol, cum ar fi

22

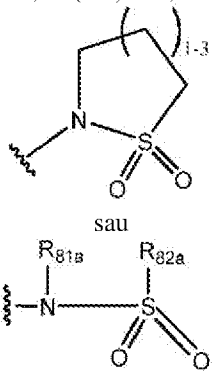


Z este C, S, N, S(O)₂ sau O;

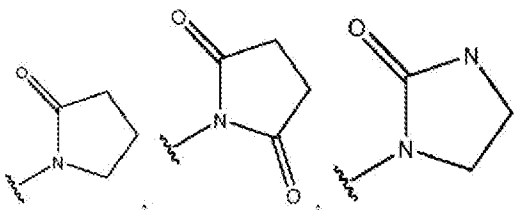
R₃₅ este o grupare protectoare, C(=O)OR_{81b}, H, aril substituit opțional, C₁-C₆ haloalchil substituit opțional, -R₆₃R₆₄, C₁-C₆ alchil ramificat sau neramificat substituit opțional, C₂-C₆ alchenil substituit opțional, C₂-C₆ haloalchenil - (CH₂)_nR₆₅ substituit opțional, heterociclu substituit opțional, C₁-C₆ ester substituit opțional, cicloalchil substituit opțional, C₁-C₆ alcoxi substituit opțional, pirolinil substituit opțional, morfolinil substituit opțional, C₃-C₆ eter ciclic substituit opțional, sau piperidil substituit opțional;

R₃₆ este nul, H, halo, C₁-C₆ haloalchil substituit opțional, -SO₂C₁-C₆alchil, OCF₃, C₁-C₆ alchil substituit opțional, sau -OR₇₅; în care R₇₅ este H sau C₁-C₆ alchil substituit opțional;

R₃₇ este, inexistent, H, halo, C₁-C₆ haloalchil substituit opțional, -SO₂C₁-C₆alchil, -OCF₃, sulfonamidă substituită opțional, sulfonamidă ciclică substituită opțional, -(CH₂)_q-R₃₈, -NH-(CH₂)_q-R₃₈, -S-(CH₂)_q-R₃₈, -C(=O)R₃₈, sau -O(CH₂)_q-R₃₈,



R₃₈ este H, C₁-C₆ alchil, halo, C₁-C₆ haloalchil, -C(=O)C₁-C₆ alchil, -OR₆₆, S(O)₂R₆₇



cicloalchil substituit opțional, -(CH₂)_pR₆₅, sau heterociclu substituit opțional; sau R₃₇ și -(CH₂)_q-R₃₈ sau R₃₆ și R₃₇ formează un heterociclu care este fuzionat la inelul fenilic;

R₄₁ este absent, H, sau C₁-C₆ alchil cu condiția că atunci când Z este S, O sau S(O)₂, R₄₁ este absent; sau atunci când Z este C, legătura care unește Z cu carbonul adiacent este o legătură dublă și R₄₁ este H,

R₃₄ este



R₃₉ este H sau C₁-C₆ alchil;

R₄₀ este H, C₁-C₆ alchil, halo, sau alcoxi;

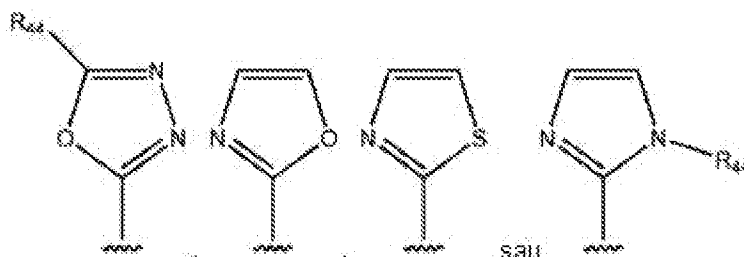
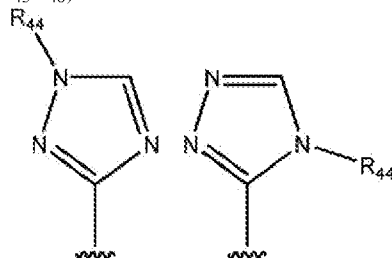
R₄₂ este absent, H, C₁-C₆ alchil, un element al unui carbociclu care include atomul la care acesta este atașat, sau =O;

5 X_a este C sau O, cu condiția că atunci când X_a este O, R₄₂ este absent;

X_b este S sau O;

X_c este C sau N;

R₄₃ este -OH, -CN, -C(=O)NR₄₅R₄₆,



10 în care: R₄₄ este H sau C₁-C₆ alchil; R₄₅ este H sau C₁-C₆ alchil; și R₄₆ este H sau C₁-C₆ alchil;

R₄₇ este H sau C₁-C₆ alchil; R₄₈ este H sau C₁-C₆ alchil;

fiecare R₄₉ este, în mod independent, H sau C₁-C₆ alchil;

R₅₀ este H sau C₁-C₆ alchil;

R₅₁ este H sau C₁-C₆ alchil;

15 R₅₂ este H sau C₁-C₆ alchil;

R₅₃ este H sau C₁-C₆ alchil;

R₅₅ este H sau C₁-C₆ alchil;

R₅₆ este H sau C₁-C₆ alchil;

R₅₇ este H sau C₁-C₆ alchil;

20 R₅₈ este absent sau H;

R₅₉ este H sau OH;

R₆₀ este H sau N(R₅₄)₂;

fiecare R₅₄ este, în mod independent, H sau C₁-C₆ alchil;

25 R₆₁ este H, C₁-C₆ alchil, C₁-C₆ haloalchil substituit opțional, gem-dimetil, ciclopropil spirociclu,

sau CF₃; R₆₂ este absent, H, sau C₁-C₆ alchil; fiecare R₆₃ și R₆₄ sunt, în mod independent, H, aril substituit

opțional, C₁-C₆ haloalchil substituit opțional, C₁-C₆ alchil ramificat sau neramificat substituit opțional,

C₂-C₆ alchenil substituit opțional, -(CH₂)_vR₆₅, cicloalchil substituit opțional, -OH, alcoxi substituit

opțional, pirolinil substituit opțional, morfolinil substituit opțional, sau piperidil substituit opțional; sau

R₆₃ și R₆₄ formează împreună un heterociclu cu 5-10 elemente substituit opțional sau un heteroaril cu 5-10

30 elemente substituit opțional cu atomul la care R₆₃ și R₆₄ sunt legați; fiecare R₆₅ este, în mod independent,

H, -C(=O)R_{65A}, C₁-C₆ haloalchil substituit opțional, azot substituit opțional, C₁-C₆ alchil ramificat sau

neramificat substituit opțional, aril substituit opțional, heteroaril substituit opțional, C₂-C₆ alchenil

substituit opțional, cicloalchil substituit opțional, heterociclu substituit opțional, OH, alcoxi substituit

35 substituit opțional, morfolinil substituit opțional, fenil substituit opțional, pirolidinil substituit opțional, imidazolidinil

substituit opțional, morfolinil substituit opțional, sau piperidil substituit opțional;

R_{65A} este fenil sau C₁-C₆ alchil ramificat sau neramificat;

R₆₆ este H, aril substituit opțional, C₁-C₆ haloalchil substituit opțional, -NR₆₃R₆₄, C₁-C₆ alchil

ramificat sau neramificat substituit opțional, C₂-C₆ alchenil substituit opțional, -(CH₂)_wR₆₅, cicloalchil

substituit opțional, -OH, alcoxi substituit opțional, pirolinil substituit opțional, morfolinil substituit

40 opțional, sau piperidil substituit opțional;

R₆₇ este C₁-C₆ alchil ramificat sau neramificat substituit opțional, C₁-C₆ haloalchil substituit

opțional;

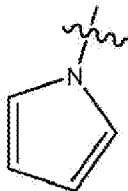
R_{81a} și R_{82a} sunt fiecare, în mod independent, H sau C₁-C₆ alchil substituit opțional;

R_{81b} este H sau C_1 - C_6 alchil ramificat sau neramificat substituit opțional; z este 1 sau 2, fiecare n , p , v , w , și q este, în mod independent, un număr întreg de la 0-6.

În unele variante de realizare, R_{81b} este *t*-butil. În unele variante de realizare, z este 1. În unele variante de realizare z este 2. În unele variante de realizare, atunci când z este 2, unul dintre R_{61} este H. În unele variante de realizare, atunci când z este 2, unul dintre R_{61} este metil. În unele variante de realizare, atunci când z este 2, fiecare dintre R_{61} este în mod independent, metil sau gem-dimetil. În unele variante de realizare, fiecare R_{61} este același.

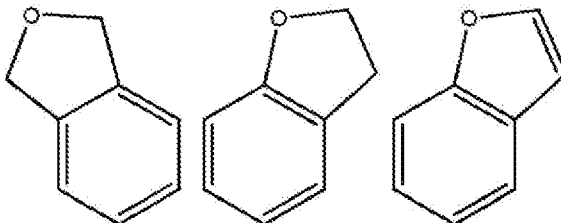
În unele variante de realizare, R_{35} este $-CH_2CH_2R_{76}$, în care R_{76} este un aril, heteroaril sau heterociclu substituit opțional. În unele variante de realizare, R_{76} este fenil. În unele variante de realizare, R_{35} este C_1 - C_6 alchil ramificat sau neramificat substituit opțional, $-CH_2R_{76}$ sau $-CH_2CH_2R_{76}$, în care R_{76} este aril substituit opțional, ketonă substituită opțional, cicloalchil substituit opțional, C_2 - C_6 alchenil substituit opțional, C_2 - C_6 haloalchenil substituit opțional, sau heteroaril substituit opțional. În unele variante de realizare, R_{76} este ciclopropil substituit opțional. În unele variante de realizare, R_{76} este difluorociclopropil. În unele variante de realizare, R_{76} este C_2 alchenil substituit cu halo.

Substituția poate fi mono- sau di-substituită. În unele variante de realizare, R_{76} este $C=CF_2$. În unele variante de realizare, R_{76} este pirol substituit opțional sau alchenil substituit opțional. În unele variante de realizare, R_{76} este

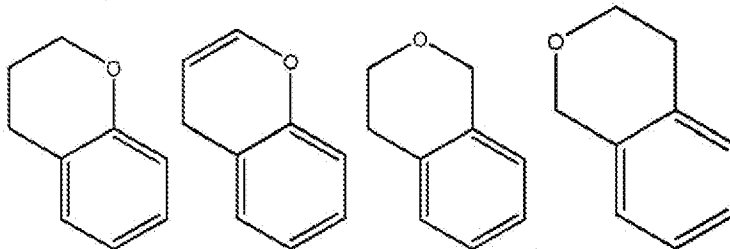


În unele variante de realizare, R_{76} este ciclopropil, ciclopropil substituit cu halo, fenil, $C(=O)R_{XA}$, în care R_{XA} este fenil substituit opțional sau C_1 - C_6 alchil ramificat sau neramificat substituit opțional.

Astfel cum se utilizează în prezenta, expresia " R_{36} și R_{37} formează un heterociclu care este fuzionat la inelul fenilic" se referă la o structură care are ca rezultat o structură de inel condensat. Exemple nelimitative ale unei astfel de structuri includ

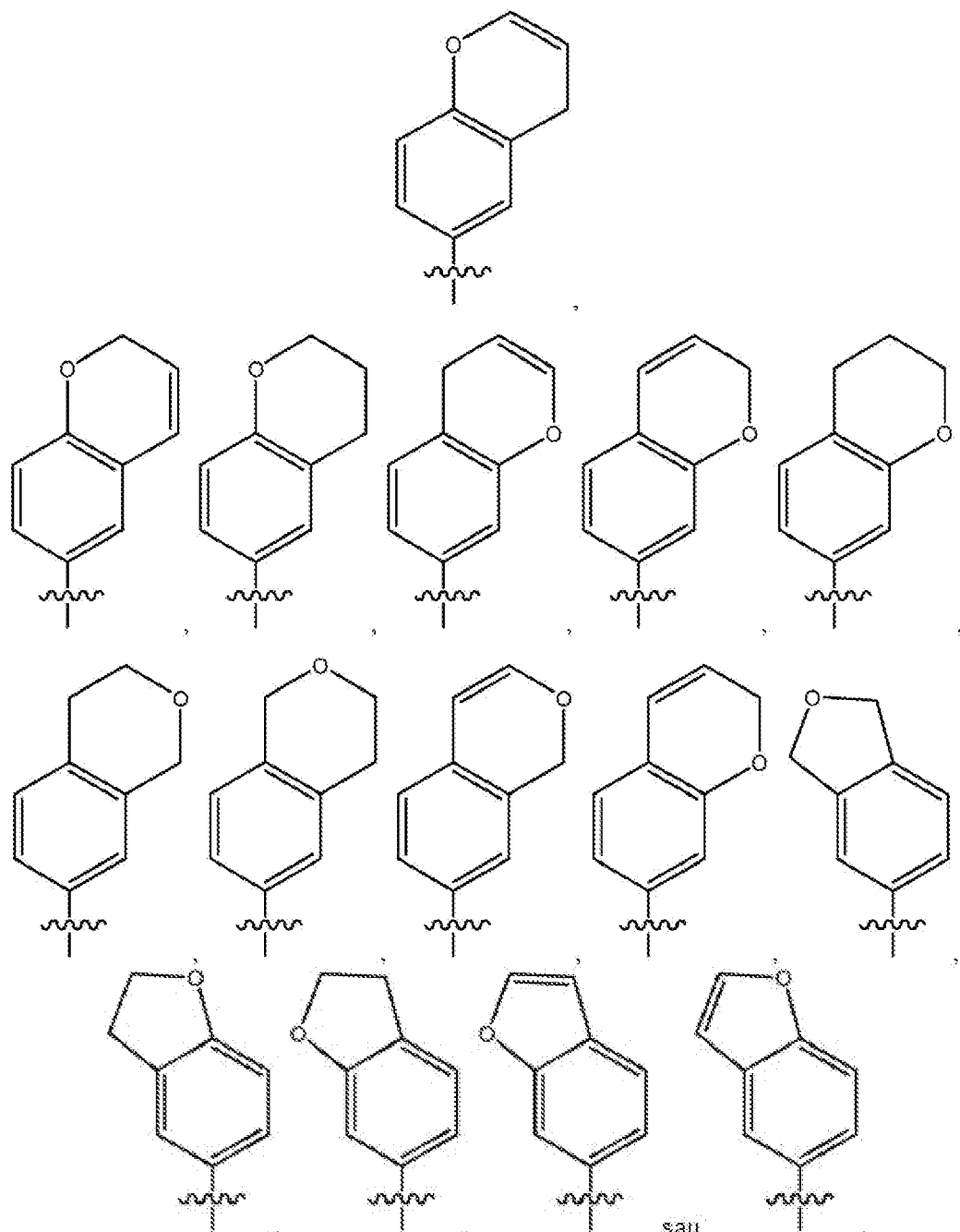


și altele asemenea. În unele variante de realizare, inelul fuzionat este un inel cu 6 elemente cu sau fără oxigenul arătat aici. În unele variante de realizare, inelul fuzionat este aromatic. În unele variante de realizare, inelul fuzionat nu este aromatic. De exemplu, inelul fuzionat poate forma o structură incluzând, dar fără a se limita la,



Alte exemple nelimitative includ benzofuran și benzopiran. Structura poate de asemenea să fie reprezentată utilizând următoarea formulă în context cu compusul rămas:

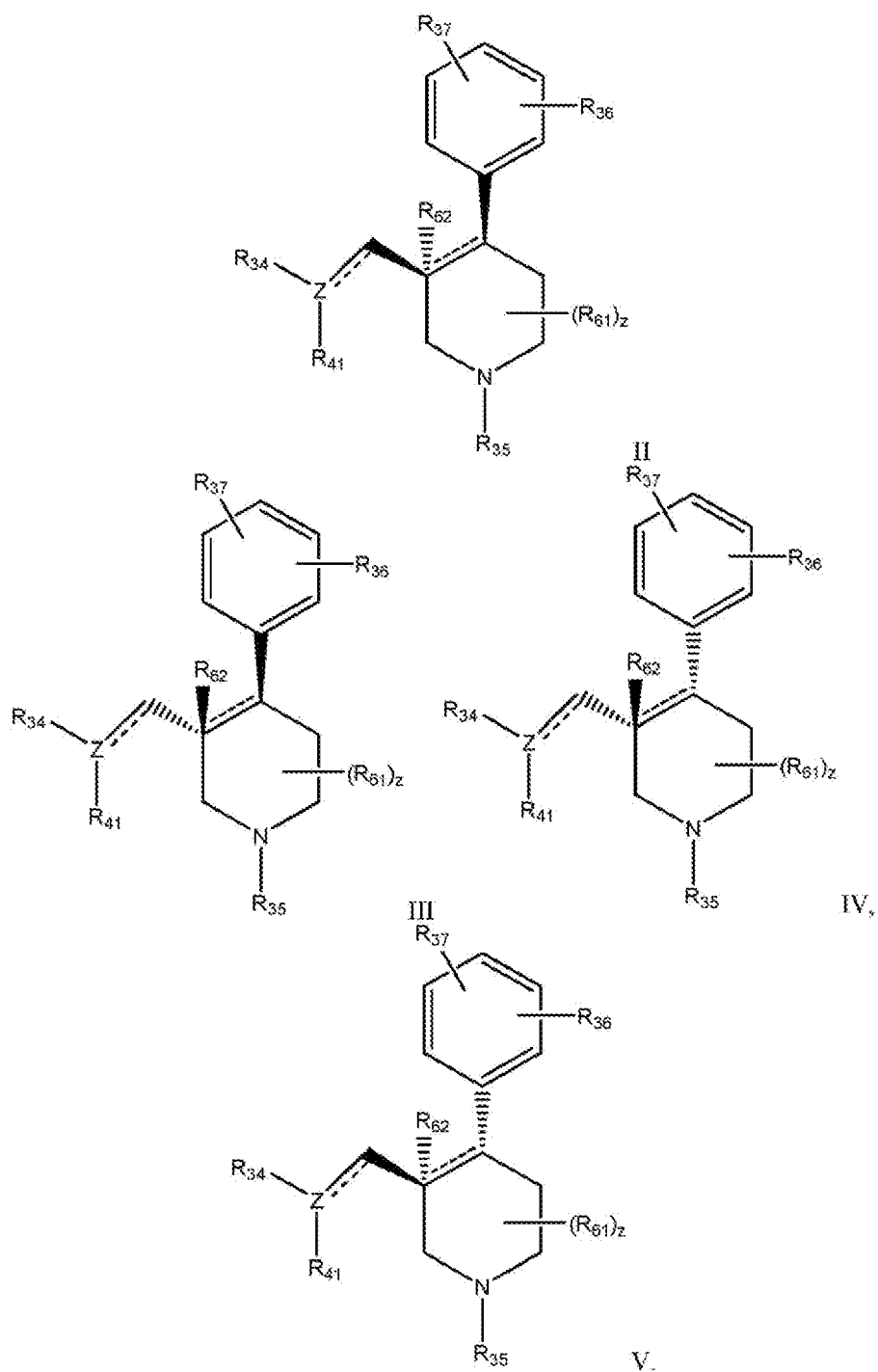
26



Acestea sunt exemple nelimitative. Exemple de astfel de structuri sunt de asemenea reprezentate în Figura 1. Locul fuziunii se poate schimba, după cum se poate schimba și heteroatomul. De exemplu, atomul de oxigen prezentat în acest exemplu poate fi de asemenea un azot. În plus, structurile inelare pot fi substituie.

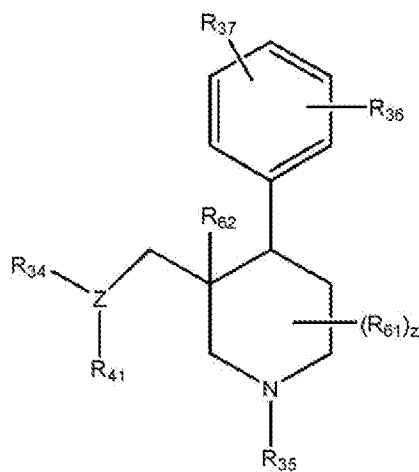
În unele variante de realizare, compuși cu Formula I, Ia sau Ib, sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestora, au o formulă dintre Formula II, III, IV, și V:

27

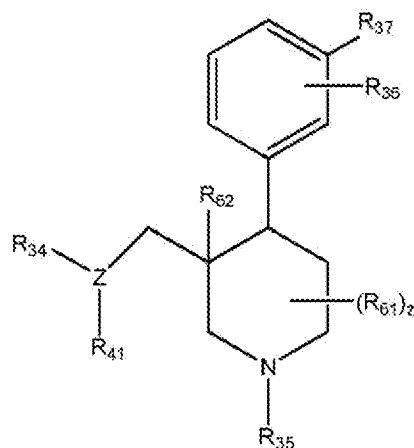
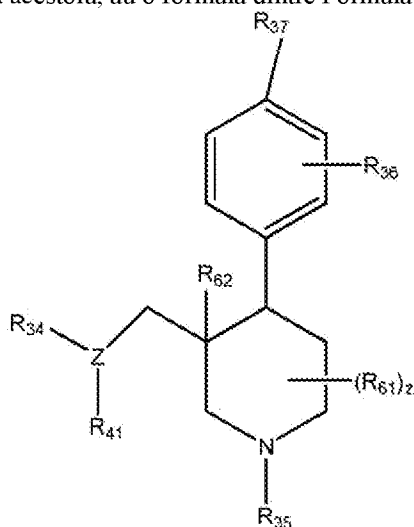


În unele variante de realizare, compușii cu Formula I, Ia sau Ib, sau sarea acceptabilă
 5 farmaceutic a acestora, au o formulă de VI:

28



În unele variante de realizare, compușii cu Formula I, Ia sau Ib, sau sarea acceptabilă farmaceutică a acestora, au o formulă dintre Formula VII sau VIIa:

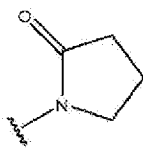


5 În unele variante de realizare a compușilor cu Formula I, Ia sau Ib, II, III, IV, V, VI, VII, VIIA, Z este O. În unele variante de realizare, Z este C sau N. În unele variante de realizare, Z este O și R₄₁ este absent.

10 În unele variante de realizare, În unele variante de realizare a compușilor cu Formula I, Ia sau Ib, II, III, IV, V, VI, VII, sau VIIa R₃₇ este halo. În unele variante de realizare, R₃₇ este absent. În unele variante de realizare, atunci când R₃₇ este halo, Z este O și R₄₁ este absent. În unele variante de realizare R₃₇ este alcoxi, care poate fi substituit opțional. În unele variante de realizare, z este 1.

În unele variante de realizare, În unele variante de realizare a compușilor cu Formula I, Ia sau Ib, II, III, IV, V, VI, VII, sau VIIa q este 0. În unele variante de realizare, q este 1-4.

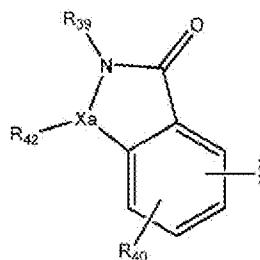
15 În unele variante de realizare, În unele variante de realizare a compușilor cu Formula I, Ia sau Ib, II, III, IV, V, VI, VII, sau VIIa R₃₈ este absent sau H. În unele variante de realizare, R₃₈ este haloalchil. În unele variante de realizare, R₃₈ este C(=O)C₁-C₆ alchil. În unele variante de realizare, R₃₈ este OR₆₆, S(O)₂ R₆₇,



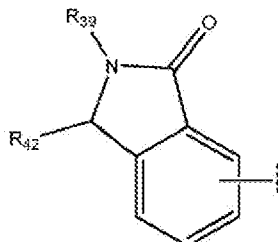
cicloalchil substituit opțional, -(CH₂)_pR₆₅, sau heterociclu substituit opțional.

20 În unele variante de realizare, În unele variante de realizare a compușilor cu Formula I, Ia sau Ib, II, III, IV, V, VI, VII, sau VIIa R₃₄ este

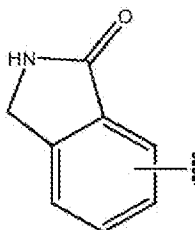
29



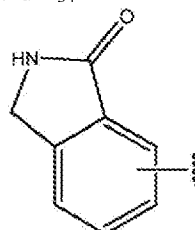
În unele variante de realizare, R₃₄ este



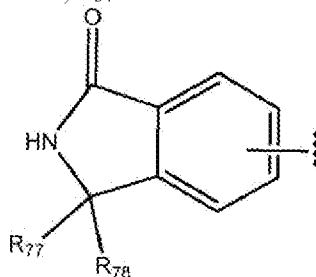
În unele variante de realizare, R₃₄ este



În unele variante de realizare, atunci când R₃₄ este



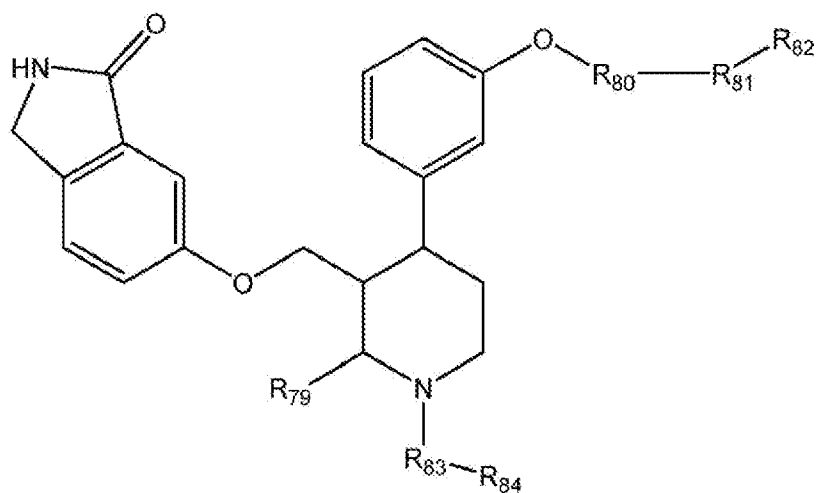
Z este O. În unele variante de realizare, R₃₄ este



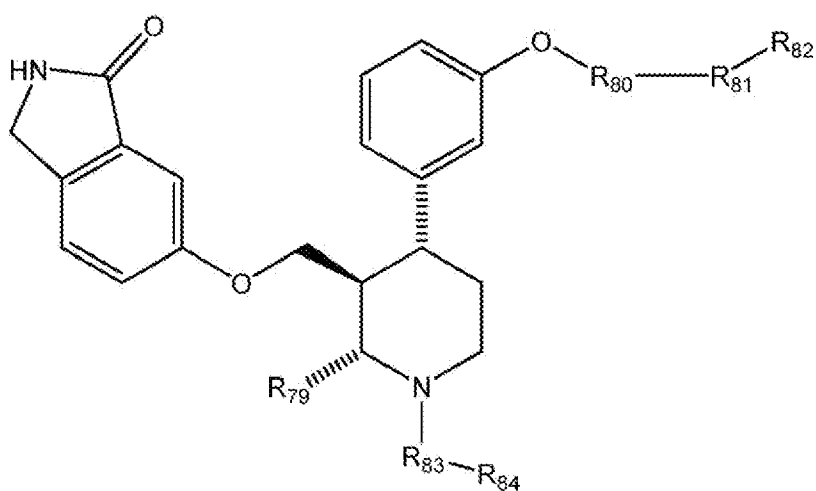
10 în care R₇₇ și R₇₈ sunt fiecare, în mod independent, H sau C₁-C₆ alchil, sau R₇₇ și R₇₈ formează un C₃-C₆ cicloalchil incluzând atomul de carbon la care sunt legați R₇₇ și R₇₈. În unele variante de realizare ale compușilor, sau sărurilor acceptabile farmaceutic ale acestora, cu Formula I, Ia sau Ib, II, III, IV, V, VI, VII, VIIa, sau orice altă formulă descrisă în prezenta, compusul este selectat din grupul constând din un compus descris în prezenta.

15 În unele variante de realizare este furnizat un compus, sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia, având o formulă conform cu Formula VIII, VIII-a, sau VIII-b:

30

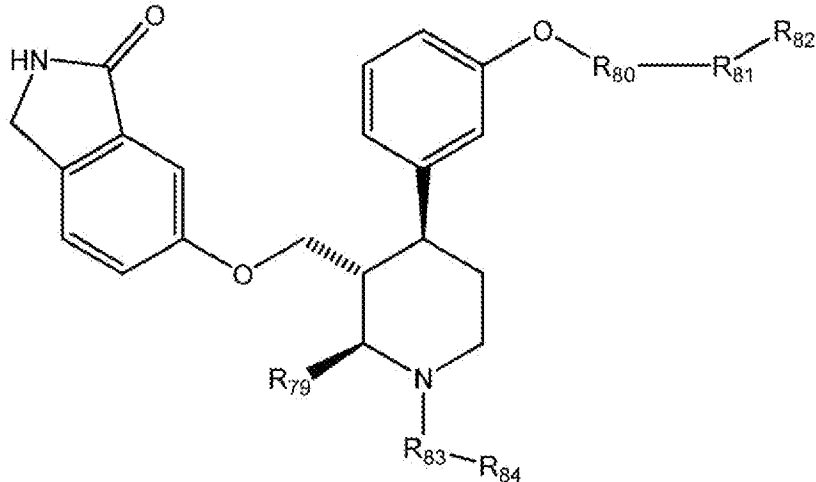


VIII,



VIII-a,

sau



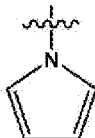
VIII-b

în care:

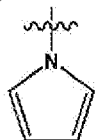
R₇₉ este C₁-C₆ alchil substituit opțional;R₈₀ este C₁-C₆ alchil substituit opțional;R₈₁ este O, NH, S, sau CH₂;R₈₂ este C₁-C₆ alchil substituit opțional;R₈₃ este C₁-C₆ alchil substituit opțional; șiR₈₄ este aril sau heteroaril substituit opțional.

În unele variante de realizare ale unui compus, sau ale unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia, având o formulă conform cu Formula VIII, VIII-a, sau VIII-b, R₇₉ este metil sau etil, celelalte variabile fiind conform celor descrise. În unele variante de realizare ale unui compus, sau ale unei sări

acceptabile farmaceutic a acestuia, având o formulă conform cu Formula VIII, VIII-a, sau VIII-b, R_{80} este C_2 , C_3 , sau C_4 alchil, celelalte variabile fiind conform celor descrise. În unele variante de realizare ale unui compus, sau ale unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia, având o formulă conform cu Formula VIII, VIII-a, sau VIII-b, R_{81} este O sau S, celelalte variabile fiind conform celor descrise. În unele variante de realizare ale unui compus, sau ale unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia, având o formulă conform cu Formula VIII, VIII-a, sau VIII-b, R_{82} este metil sau etil, celelalte variabile fiind conform celor descrise. În unele variante de realizare ale unui compus, sau ale unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia, având o formulă conform cu Formula VIII, VIII-a, sau VIII-b, R_{83} este C_2 alchil, celelalte variabile fiind conform celor descrise. În unele variante de realizare ale unui compus, sau ale unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia, având o formulă conform cu Formula VIII, VIII-a, sau VIII-b, R_{84} este un fenil substituit opțional, pirol substituit opțional, sau pirolidină substituită opțional, celelalte variabile fiind conform celor descrise în prezenta. În unele variante de realizare, R_{84} este



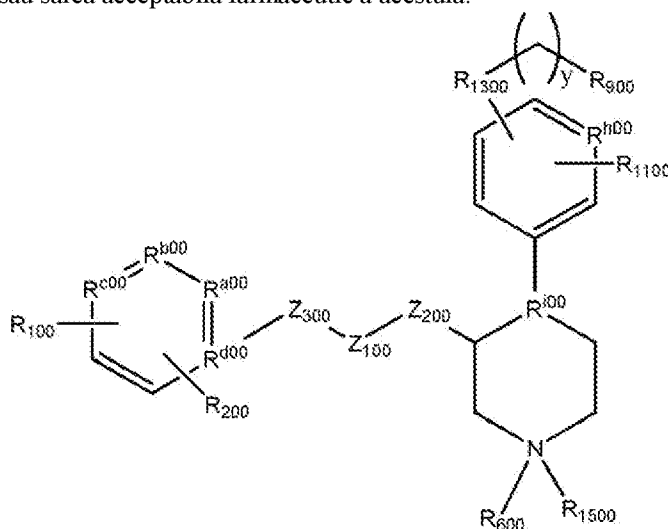
În unele variante de realizare ale unui compus, sau ale unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia, având o formulă conform cu Formula VIII, VIII-a, sau VIII-b, R_{79} este metil, R_{80} este C_2 alchil, R_{81} este O, R_{82} este metil, R_{83} este C_2 alchil, și R_{84} este

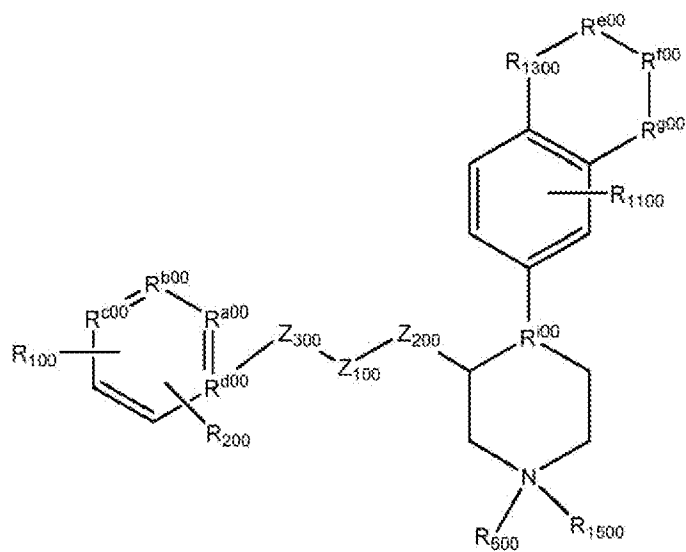


Compușii descriși în prezenta pot fi preparați în conformitate cu orice metodă. Exemple de metode utilizate pentru prepararea compușilor descriși în prezenta sunt furnizate în prezenta. Un specialist în domeniu poate modifica procedurile pentru a obține compuși care nu sunt exemplificați în mod specific în prezenta dezvăluire, fără experimentare neneesară.

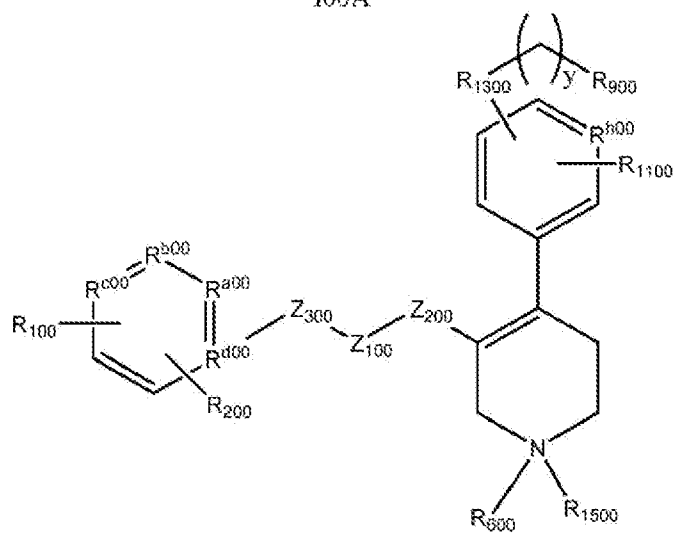
De asemenea, astfel cum se dezvăluie în prezenta, un compus sau o sare a acestuia este ales ca fiind un compus ilustrat și exemplificat în Figura 1 și descris în prezenta sau în tabelele din secțiunea de Exemple a prezentei dezvăluiri. Compușii descriși în prezenta pot fi sintetizați în conformitate cu schemele descrise în prezenta. Schemele pot de asemenea să fie imediat modificate, dacă este necesar, pentru a prepara un compus descris în prezenta.

De asemenea dezvăluit în prezenta este un compus având Formula 100, Formula I00A, Formula I00B, sau Formula I00C, sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia:

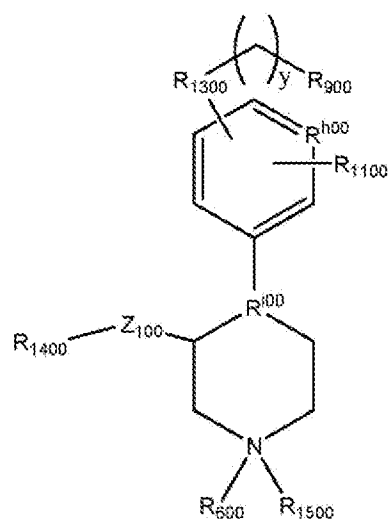




I00A

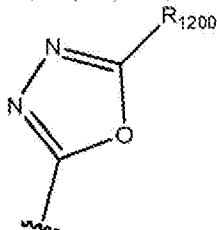


I00B



I00C.

asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R_{100} , R_{200} , și R_{1400} sunt fiecare, în mod independent, H, ciano, C_1 - C_6 alchil ramificat sau neramificat substituit opțional, C_1 - C_6 alcoxi substituit opțional, C_1 - C_6 haloalchil substituit opțional, C_2 - C_6 alchenil substituit opțional, pirimidină substituit opțional, piridil substituit opțional, pirazol substituit opțional, izoxazol substituit opțional, piridinonă substituită opțional, CH_2 -piridinonă substituită opțional, aril substituit opțional, halo, $-NC(=O)R_{300}$, $C(=O)NR_{300}R_{400}$, $-C(=O)OR_{300}$, $S(=O)_2NR_{300}R_{400}$, $-C(=O)R_{300}$, $-OR_{300}$, $-(CH_2)_nR_{500}$, $=O$, sau



De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R_{1500} este absent, C_2 - C_6 alchenil, o grupare protectoare, sau $C(=O)OR_{81b}$, în care R_{81b} este H sau C_1 - C_6 alchil ramificat sau neramificat substituit opțional. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R_{81b} este t-butil.

De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, atunci când R_{1500} este absent, R_{600} este H, aril substituit opțional, C_1 - C_6 haloalchil substituit opțional, $R_{700}R_{800}$, C_1 - C_6 alchil ramificat sau neramificat substituit opțional, C_2 - C_6 alchenil substituit opțional, $-(CH_2)_nR_{500}$, cicloalchil substituit opțional, $-OH$, C_1 - C_6 alcoxi substituit opțional, pirolinil substituit opțional, morfolinil substituit opțional, sau piperidil substituit opțional.

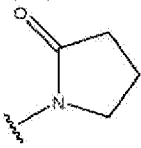
De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, atunci când R_{1500} este C_2 - C_6 alchenil, R_{600} este C_2 - C_6 alchenil.

De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R_{300} și R_{400} sunt fiecare, în mod independent, H, aril substituit opțional, C_1 - C_6 haloalchil substituit opțional, $R_{700}R_{800}$, C_1 - C_6 alchil ramificat sau neramificat substituit opțional, C_2 - C_6 alchenil substituit opțional, $-(CH_2)_nR_{500}$, cicloalchil substituit opțional, $-OH$, alcoxi substituit opțional, pirolinil substituit opțional, morfolinil substituit opțional, sau piperidil substituit opțional; sau R_{300} și R_{400} formează împreună un heterociclu cu 5-10 elemente substituit opțional sau heteroaril cu 5-10 elemente substituit opțional cu atomul la care R_{300} și R_{400} sunt legați.

asemenea dezvoltă în prezenta, R_{1200} este, în mod independent, H, aril substituit opțional, C_1 - C_6 haloalchil substituit opțional, $-R_{700}R_{800}$, C_1 - C_6 alchil ramificat sau neramificat substituit opțional, C_2 - C_6 alchenil substituit opțional, $-(CH_2)_nR_{500}$, cicloalchil substituit opțional, $-OH$, alcoxi substituit opțional, pirolinil substituit opțional, morfolinil substituit opțional, sau piperidil substituit opțional; sau R_{300} și R_{400} formează împreună un heterociclu cu 5-10 elemente substituit opțional sau heteroaril cu 5-10 elemente substituit opțional cu atomul la care R_{300} și R_{400} sunt legați.

De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, fiecare R_{500} este, în mod independent, H, C_1 - C_6 haloalchil substituit opțional, $-NR_{700}R_{800}$, C_1 - C_6 alchil ramificat sau neramificat substituit opțional, aril substituit opțional, heteroaril substituit opțional, C_2 - C_6 alchenil substituit opțional, cicloalchil substituit opțional, heterociclu substituit opțional, $-OH$, alcoxi substituit opțional, pirolinil substituit opțional, morfolinil substituit opțional, sau piperidil substituit opțional.

De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R_{700} și R_{800} sunt, fiecare, în mod independent, H, aril substituit opțional, C_1 - C_6 haloalchil substituit opțional, C_1 - C_6 alchil ramificat sau neramificat substituit opțional, C_2 - C_6 alchenil substituit opțional, $-(CH_2)_nR_{500}$, cicloalchil substituit opțional, $-OH$, alcoxi substituit opțional, pirolinil substituit opțional, morfolinil substituit opțional, sau piperidil substituit opțional; sau R_{700} și R_{800} formează împreună un heterociclu cu 5-10 elemente substituit opțional sau heteroaril cu 5-10 elemente substituit opțional cu atomul la care R_{700} și R_{800} sunt legați. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R_{900} este absent, H, haloalchil, $-OR_{300}$, sau



cicloalchil substituit opțional, $-(CH_2)_pR_{500}$, sau heterociclu substituit opțional. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R_{1100} este H, halo, sau C_1 - C_6 alchil substituit opțional.

De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R_{1300} este o legătură, C, N, S, sau O.

De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R_{1400} este o piridinonă substituită opțional sau $-CH_2$ -piridinonă substituită opțional.

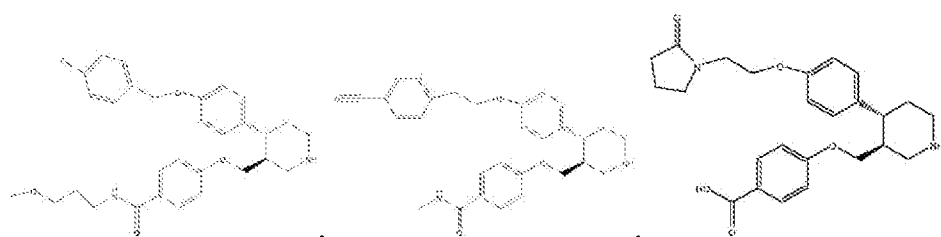
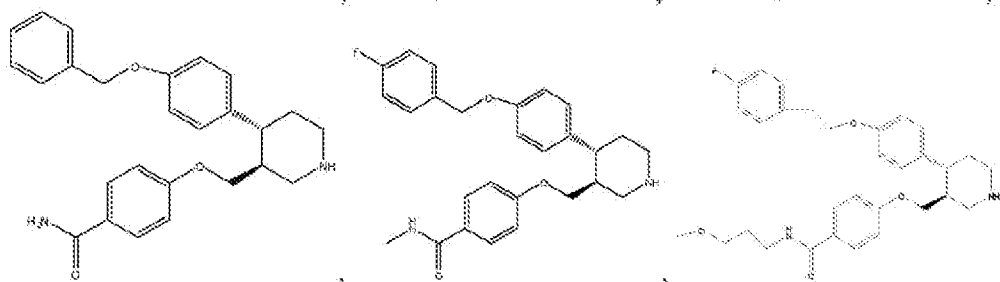
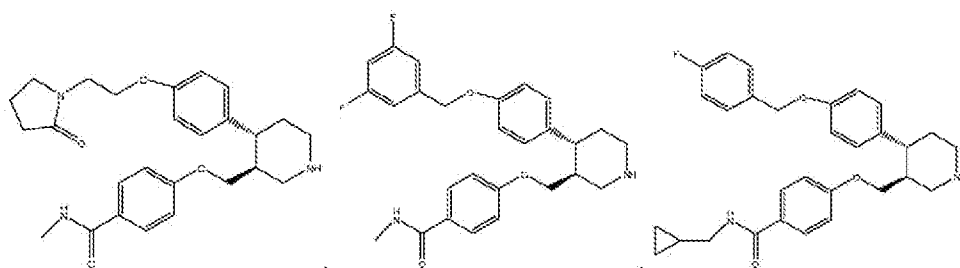
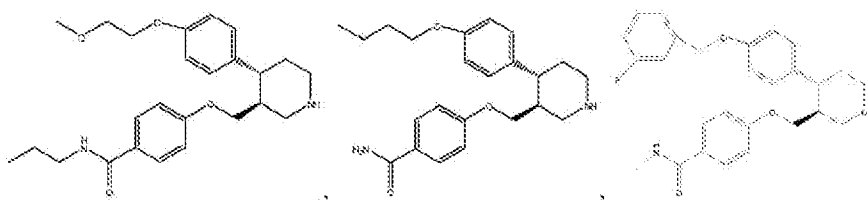
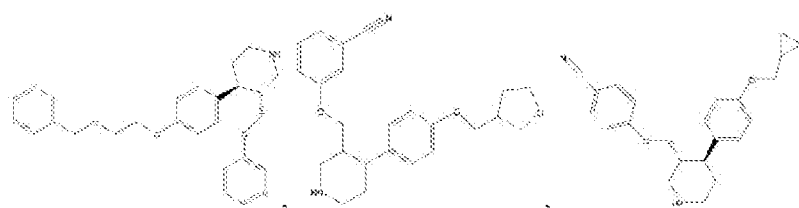
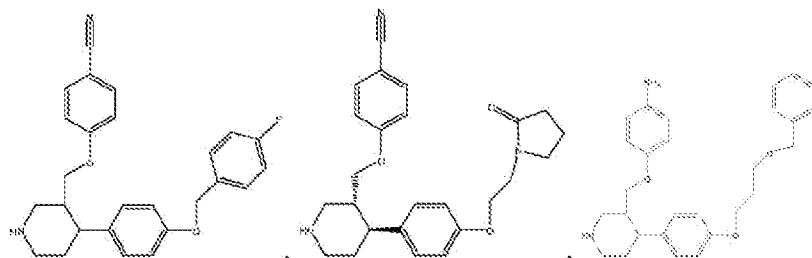
De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, fiecare n, p, și y este în mod independent, un număr întreg de la 0-6.

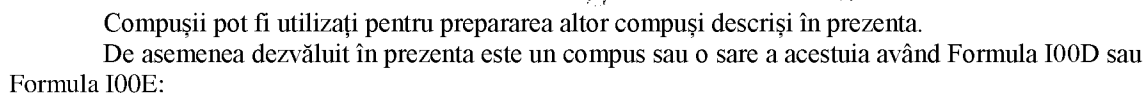
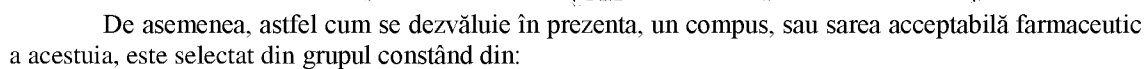
asemenea, astfel cum se dezvăluie în prezenta, fiecare R^{a00} , R^{b00} , R^{c00} , R^{d00} , R^{h00} , și R^{i00} , este, în mod independent, C, N, sau O.

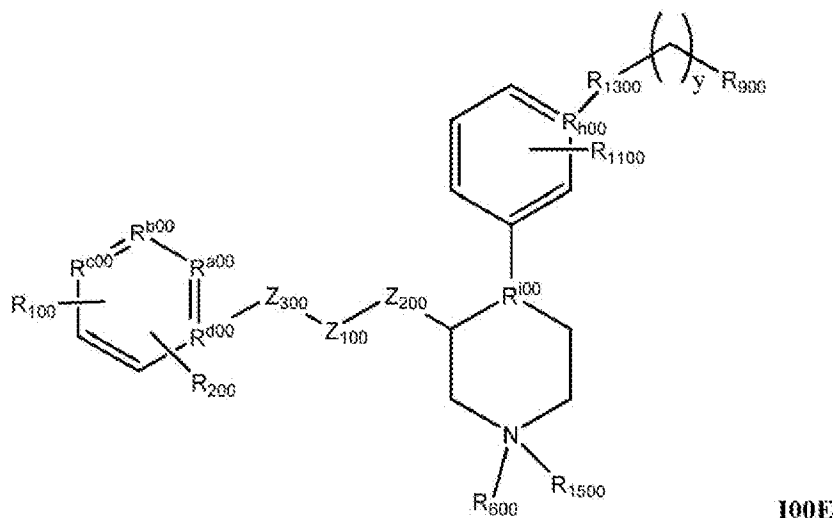
De asemenea, astfel cum se dezvăluie în prezenta, fiecare R^{e00} , R^{f00} , și R^{g00} , este, în mod independent, C, N, S, O, sau absent.

5 De asemenea, astfel cum se dezvăluie în prezenta, fiecare Z_{100} , Z_{200} , și Z_{300} , este, în mod independent, o legătură, $C(=O)$, C, N, S, sau O.

De asemenea, astfel cum se dezvăluie în prezenta, cu condiția că compusul sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia nu este





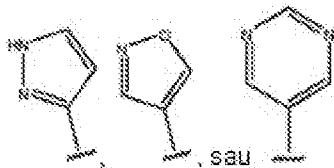


în care: R_{100} , R_{200} , R_{600} , R_{900} , și R_{1500} sunt astfel cum se descriu în prezenta, R^{a00} , R^{b00} , R^{c00} , R^{d00} , R^{h00} , și R^{i00} are C; R_{1100} este H; R_{1300} și Z_{100} este O; Z_{200} este C; Z_{300} este o legătură; și $y=2$.

5 Este dezvăluit un compus astfel cum este descris în prezenta în care R_{100} este $-C(=O)NR_{300}R_{400}$.

Este dezvăluit un compus sau o sare a acestuia astfel cum este descris în prezenta în care fiecare dintre R_{300} și R_{400} este, în mod independent, H, halo, C_1 - C_6 haloalchil substituit opțional, sau C_1 - C_6 alchil substituit opțional.

10 Este dezvăluit un compus sau o sare a acestuia, în care R_{100} este H, halo, $C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-COOH$, $-C(=O)OCH_3$, ciano, $S(=O)_2NH_2$, alcoxi substituit opțional, $-OCF_3$, CF_3 , $-NC(=O)CH_3$, piridil,



15 Este dezvăluit un compus sau o sare a acestuia, în care R_{100} și R_{200} sunt fiecare, în mod independent, H, halo, sau C_1 - C_6 haloalchil substituit opțional. Este dezvăluit un compus sau o sare a acestuia, în care R_{100} și R_{200} sunt în mod independent halo.

Este dezvăluit un compus sau o sare a acestuia, în care C_1 - C_6 haloalchil substituit opțional este trifluorometil.

20 Este dezvăluit un compus sau o sare a acestuia, în care R_{100} este fluoro și R_{200} este trifluorometil.

Este dezvăluit un compus sau o sare a acestuia, în care R_{100} și R_{200} sunt atașați la atomi diferiți din inel.

Este dezvăluit un compus sau o sare a acestuia, în care R_{200} este H.

Este dezvăluit un compus sau o sare a acestuia, în care: R_{600} este H, C_1 - C_6 alchil substituit opțional, sau $-C(=O)OR_{300}$; și R_{300} este un C_1 - C_6 alchil ramificat sau neramificat substituit opțional.

25 Este dezvăluit un compus sau o sare a acestuia, în care: R_{100} este $-C(=O)NH_2$ și R_{600} este H sau C_1 - C_6 alchil substituit opțional; sau R_{100} este $-C(=O)NR_{300}R_{400}$, în care R_{300} este H și R_{400} este C_1 - C_6 alchil ramificat sau neramificat substituit opțional sau C_2 - C_6 alchenil ramificat sau neramificat substituit opțional și R_{600} este H sau C_1 -

30 C_6 alchil substituit opțional; sau R_{100} este $-C(=O)NR_{300}R_{400}$, în care R_{300} și R_{400} sunt fiecare, în mod independent, C_1 - C_6 alchil ramificat sau neramificat substituit opțional, și R_{600} este H, C_1 - C_6 alchil substituit opțional, sau alchil substituit opțional.

Este dezvăluit un compus sau o sare a acestuia, în care R_{100} este -

35 $C(=O)NR_{300}R_{400}$, în care: R_{300} și R_{400} sunt H; R_{300} este H și R_{400} este C_1 - C_6 alchil ramificat sau neramificat substituit opțional; sau R_{300} este H și R_{400} este C_2 - C_6 alchenil ramificat sau neramificat substituit opțional; sau R_{300} este H și R_{400} este C_1 - C_6 cicloalchil substituit opțional; sau R_{300} este H și R_{400} este - $(CH_2)_nR_{500}$; în care n este

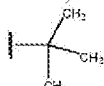
1-6 și R_{500} este un cicloalchil substituit opțional; sau R_{300} este H și R_{400} este $(CH_2)_nR_{500}$, în care n este 1-6 și R_{500} este un alcoxi substituit opțional; sau R_{300} și R_{400} sunt fiecare, în mod independent, C_1 - C_6 alchil substituit opțional.

Este dezvoltat un compus sau o sare a acestuia, în care R_{100} este -

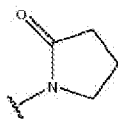
$C(=O)NR_{300}R_{400}$, în care R_{300} și R_{400} formează împreună un heterociclu cu 5-10 elemente substituit opțional sau heteroaril cu 5-10 elemente substituit opțional cu atomul la care R_{300} și R_{400} sunt legați.

- 5 Este dezvoltat un compus sau o sare a acestuia, în care R^{b00} este N. Este dezvoltat un compus sau o sare a acestuia, în care R^{a00} este N. Este dezvoltat un compus sau o sare a acestuia, în care R^{c00} este N. Este dezvoltat un compus sau o sare a acestuia, în care R^{d00} este N. Este dezvoltat un compus sau o sare a acestuia, în care R_{1100} este H, R_{1300} este O, R^{i00} este C, Z_{100} este O, Z_{200} este C, Z_{300} este o legătură, și $y=2$. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R_{100} , R_{200} , și R_{600} sunt fiecare H și Z este O. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R_{100} este =O și R_{200} este H.

- 10 Este dezvoltat un compus sau o sare a acestuia, în care R_{100} este -
 $C(=O)NR_{300}R_{400}$ și R_{600} este H, C_1-C_6 alchil, sau $-C(=O)OR_3$, în care R_{300} este un C_1C_6 alchil ramificat sau neramificat substituit opțional. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R_{300} este



- 15 Este dezvoltat un compus sau o sare a acestuia în care R_{600} este H, C_1-C_6 alchil substituit opțional, C_2-C_6 alchenil substituit opțional, $-OR_3$, sau $(CH_2)_n$ -aril, n este un număr întreg de la 0-6; R_{900} este



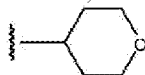
- 20 R_{1100} este H sau halo; R_{1300} este O; R^{i00} este C; $y=2$; și opțional R_{1500} este C_2-C_6 alchenil substituit opțional atunci când R_{600} este C_2-C_6 alchenil substituit opțional.

Este dezvoltat un compus sau o sare a acestuia în care R_{1100} este fluoro.

Este dezvoltat un compus sau o sare a acestuia, în care R_{100} este $-C(=O)NH_2$.

Este dezvoltat un compus sau o sare a acestuia, în care R_{100} este ciano.

- 25 Este dezvoltat un compus sau o sare a acestuia, în care: R^{a00} , R^{b00} , R^{c00} , R^{d00} , R^{h00} , și R^{i00} sunt C; Z_{100} este O, Z_{200} este C, Z_{300} este o legătură; $y=0$; R_{900} este C_1-C_6 alchil ramificat sau neramificat substituit opțional, haloalchil substituit opțional, cicloalchil substituit opțional, sau heterociclu substituit opțional; și R_{1300} este O. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R_{600} este H sau C_1-C_6 alchil ramificat sau neramificat substituit opțional. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R_{900} este



- 30 De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R_{100} este $-C(=O)NR_{300}R_{400}$ sau ciano. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R_{200} este H. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R_{1100} este H.

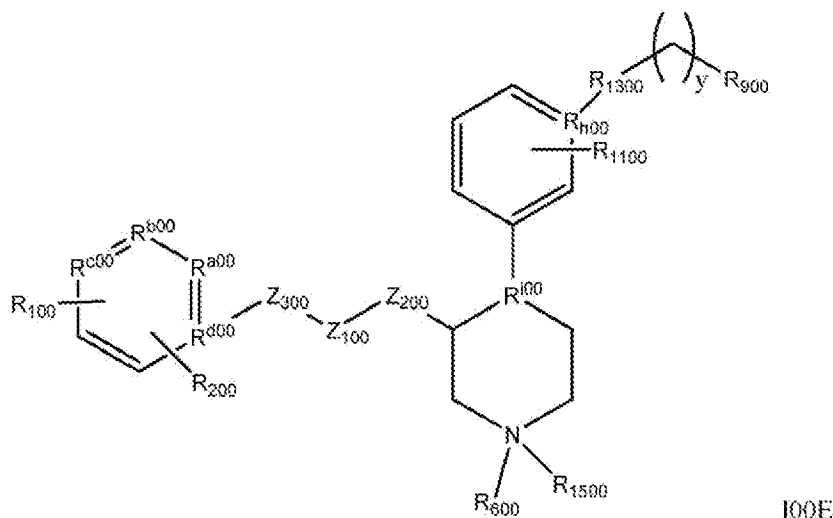
Este dezvoltat un compus sau o sare a acestuia, în care unul dintre R^{a00} , R^{b00} ,

R^{c00} , și R^{d00} este N; Z_{100} este o legătură sau O; Z_{200} este C, Z_{300} este o legătură, și $y=0$;

- 35 R^{h00} și R^{i00} sunt C; R_{100} este H, $-C(=O)NR_{300}R_{400}$ sau =O; R_{200} este H; R_{600} este H, C_1C_6 alchil, sau C_2-C_6 alchenil; R_{900} este C_1-C_6 alchil, haloalchil, sau cicloalchil; R_{1100} este H; și R_{1300} este O. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, Z_{100} este o legătură și R_{100} este =O. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R_{400} este H. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R^{d00} este N și R_{100} este =O.

- 40 Este dezvoltat un compus sau o sare a acestuia, în care R^{a00} , R^{b00} , R^{c00} , și R^{d00} sunt C; R^{h00} și R^{i00} sunt C; Z_{100} este O, Z_{200} este C, Z_{300} este o legătură; R_{1100} este halo sau C_1-C_6 alchil; $y=0$; R_{900} este H, haloalchil sau C_1-C_6 alchil; R_{1300} este O; R_{600} este H, C_1-C_6 alchil, sau C_2-C_6 alchenil; și R_{200} este H. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R_{100} este H, ciano sau $-C(=O)NR_{300}R_{400}$.

Este dezvoltat un compus sau o sare a acestuia având Formula I00E.



în care R_{100} , R_{200} , R_{600} , și R_{900} sunt astfel cum s-au definit conform descrierii din prezenta, R_{a00} , R_{b00} , R_{c00} , R_{d00} , R_{h00} și R_{i00} sunt C; R_{1300} este O; Z_{100} este O, Z_{200} este C, Z_{300} este o legătură; și $y=0$.
 5 De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R_{900} este H, haloalchil, sau C_1 - C_6 alchil. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R_{200} este H. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R_{1100} este H. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R_{600} este H, C_1 - C_6 alchil, sau C_2 - C_6 alchenil. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R_{100} este H, ciano, sau $C(=O)NR_{300}R_{400}$. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R_{900} este H sau C_1 - C_6 alchil.

10 Este dezvoltat un compus sau o sare a acestuia având structura din Formula

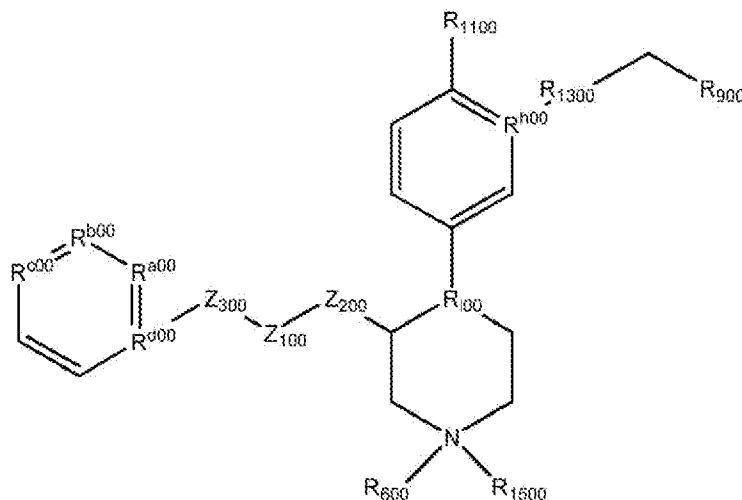
100A conform revendicării 1, în care R^{a00} , R^{b00} , R^{d00} , R^{e00} , și R^{i00} sunt C, R^{g00} este C sau O; R^{f00} este absent; R_{1300} este O; și Z_{100} este O, Z_{200} este C, și Z_{300} este o legătură. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R_{200} este H. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R_{1100} este H. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R_{600} este H, C_1 - C_6 alchil substituit opțional sau C_2 - C_6 alchenil substituit opțional. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R_{100} este H, ciano, - $C(=O)NR_{300}R_{400}$, sau C_1 - C_6 alchil. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R^{g00} este O.

Este dezvoltat un compus sau o sare a acestuia, în care $y=1$. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R_{900} este un C_1 - C_6 alchil substituit opțional sau cicloalchil substituit opțional.

20 De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R^{a00} , R^{b00} , R^{e00} , R^{d00} , R^{h00} , și R^{i00} sunt C. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R_{1300} este O. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, Z_{100} este O, Z_{200} este C, și Z_{300} este o legătură. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R_{200} și R_{1100} sunt H. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R_{100} este - $C(=O)NR_{300}R_{400}$. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R_{600} este H sau C_1 - C_6 alchil substituit opțional.

25 Este dezvoltat un compus sau o sare a acestuia în care R^{h00} este N. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R^{a00} , R^{b00} , R^{e00} , R^{d00} , R^{i00} sunt C. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R_{200} este H. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R_{1300} este O. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, Z_{100} este O, Z_{200} este C, și Z_{300} este o legătură. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R_{1100} este H. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R_{600} este C_2 - C_6 alchenil substituit opțional, C_1 - C_6 alchil substituit opțional, sau H. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R_{100} este H sau - $C(=O)NR_{300}R_{400}$.

30 Este dezvoltat un compus sau o sare a acestuia în care R_{1100} este H sau halo. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R^{a00} , R^{b00} , R^{e00} , R^{d00} , și R^{i00} sunt C. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, Z_{100} este O, Z_{200} este C, Z_{300} este o legătură. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R_{1300} este o legătură sau C. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, $y=1$. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R_{900} este H. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R_{600} este H, C_1 - C_6 alchil substituit opțional, sau C_2 - C_6 alchenil substituit opțional. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R_{200} este H. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R_{100} este H, - $C(=O)NR_{300}R_{400}$, sau ciano. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, $y=0$, R_{1300} este o legătură și R_{900} este H. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, compusul este de Formula 00X:



X, în care R_{100} , R_{200} , R_{600} , și R_{900} sunt astfel cum s-au definit în prezenta; Z_{100} este O, Z_{200} este C, Z_{300} este o legătură; R^{a00} , R^{b00} , R^{c00} , R^{d00} , R^{h00} , și R^{i00} sunt C; R_{200} este H; R_{1100} este halo; R_{1300} este O; $y=0-6$; și R_{900} este C_1-C_6 alchil. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R_{600} este H, C_1-C_6 alchil substituit opțional, sau C_2-C_6 alchenil substituit opțional. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R_{100} este H, ciano, sau $-C(=O)NR_{300}R_{400}$.

Este dezvoltat un compus sau o sare a acestuia, în care Z_{100} este O, Z_{200} și Z_{300} este C. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R^{i00} este C. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R_{200} și/sau R_{1100} sunt H. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R_{600} este H. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R_{100} este H, halo, ciano, $-C(=O)OR_3$, sau $-C(=O)NR_{300}R_{400}$. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R_{1300} este O; R_{900} este H sau $-OR_3$; și y este 0-6. Este dezvoltat un compus sau o sare a acestuia, în care Z_{100} este S sau O; Z_{300} este absent; Z_{200} este C; R_{200} și/sau R_{1100} sunt H; R^{i00} este C; R_{1300} este O; R_{900} este H sau $-OR_3$; și $y=0-6$. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R^{a00} , R^{b00} , R^{c00} , R^{d00} , R^{h00} , și R^{i00} sunt C. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R_{600} este H sau $-C(=O)OR_3$. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R_{100} este

H sau $-C(=O)NR_{300}R_{400}$.

Este dezvoltat un compus sau o sare a acestuia, în care R^{i00} este N; R_{200} și/sau R_{1100} sunt H; Z_{300} este o legătură sau C; Z_{100} este N sau O; și Z_{200} este C sau $C(=O)$.

De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R^{a00} , R^{b00} , R^{c00} , R^{d00} , R^{h00} sunt C. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R_{1300} este O. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R_{900} este H și $y=0-6$. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, în care R_{100} este halo, H, ciano, $-C(=O)NR_{300}R_{400}$, sau $-OR_3$. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R_{600} este H, C_1-C_6 alchil substituit opțional, sau $-(CH_2)_p$ -aril, în care p este un număr întreg de la 0-6. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, Z_{200} este $C(=O)$, Z_{100} este N, și Z_{300} este C.

Este dezvoltat un compus sau o sare a acestuia, în care Z_{200} este $C(=O)$ sau C; Z_{100} este N sau O; și Z_{300} este C sau absent. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R^{a00} , R^{b00} , R^{c00} , R^{d00} , și R^{h00} sunt C. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R_{200} este H. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R_{100} este H, halo, ciano, sau $-C(=O)NR_{300}R_{400}$. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R_{1100} este H. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R_{1300} este O; și R_{900} este H sau $-OR_3$. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R_{600} este H, C_1-C_6 alchil, sau $-(CH_2)_pR_{500}$. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, Z_{100} este O; Z_{300} este absent; și Z_{200} este C. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, compusul sau sare a acestora are o structură de Formula I00B. Este dezvoltat un compus sau o sare a acestuia de Formula I00C, în care Z_{100} este C și R_{1400} este o piridinonă. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, Z_{100} este O și R_{1400} este $-CH_2$ -piridinonă substituită opțional. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R_{600} este H. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R^{i00} și R^{h00} sunt C. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, R_{1300} este O. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, y este un număr întreg de la 1-6.

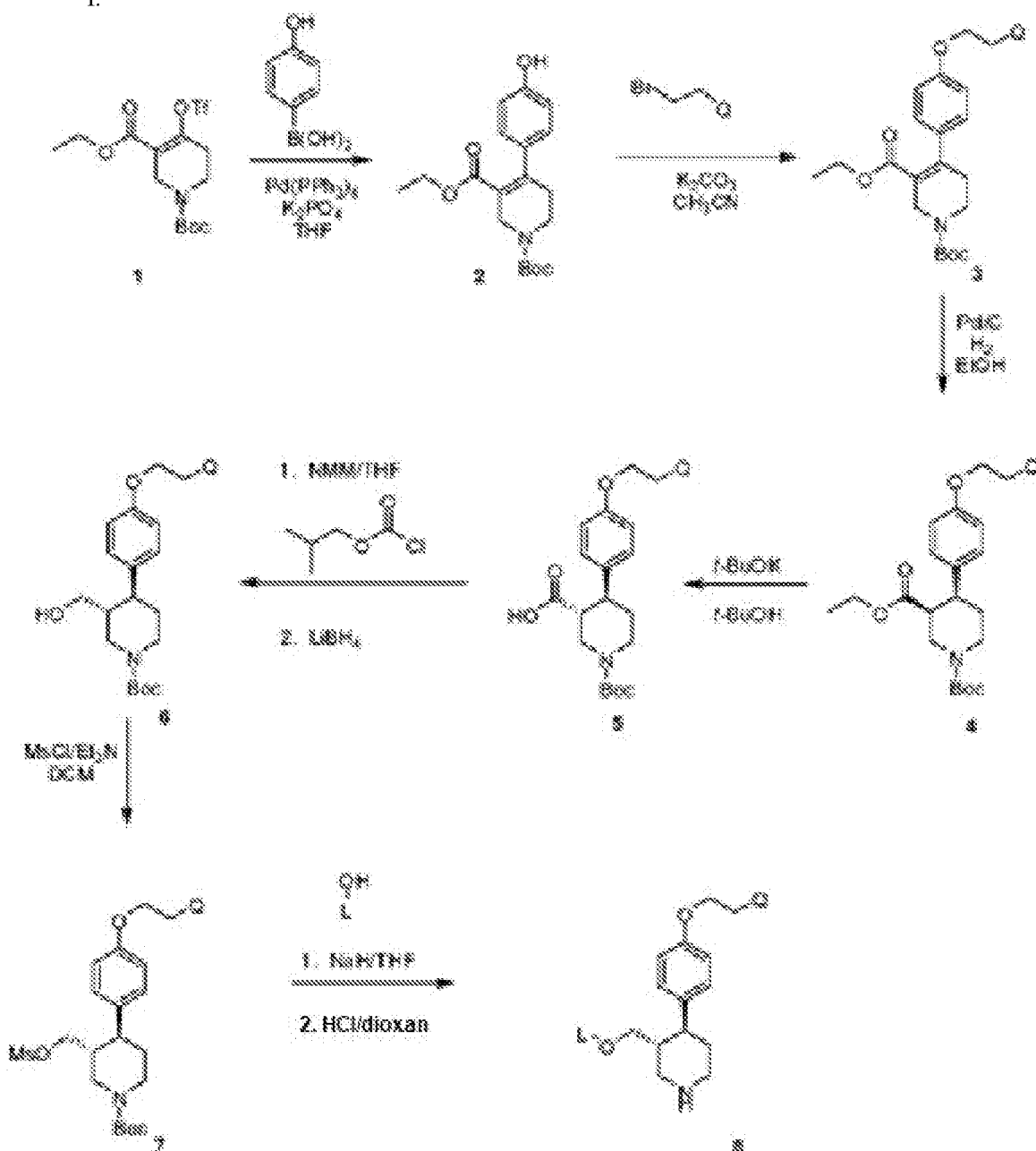
De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, un compus sau o sare a acestuia este ales dintre compușii reprezentați în Figura 1 și descriși în prezenta, incluzând în secțiunea de Exemple din prezenta dezvoltare. Datele pentru compuși pot fi găsite în Figura 2 și Exemple. Astfel cum este descris în prezenta, compușii pot fi preparați în conformitate cu schemele și metodele descrise în prezenta și mai jos.

Deși compușii descriși în prezenta pot fi reprezentați cu stereochemii specifice în jurul anumitor atomi, cum ar fi *cis* sau *trans*, compușii pot de asemenea să fie obținuți în orientarea opusă sau într-un amestec racemic. Acești izomeri sau amestecuri racemice sunt cuprinși în prezenta dezvoltare.

În unele variante de realizare, prezenta invenție furnizează compoziții farmaceutice cuprinzând un compus sau sare farmaceutică a acestora al oricărui compus descris în prezenta.

Compușii descriși în prezenta pot fi obținuți în conformitate cu metodele descrise în prezenta și în exemple. Metodele descrise în prezenta pot fi adaptate în funcție de compușii doriți și descriși în prezenta. În unele variante de realizare, metoda este realizată în conformitate cu următoarele scheme, în care Q și L sunt substituenții reprezentați și descriși în prezenta și care vor fi evidenți pentru un specialist în domeniu pe baza prezentei dezvoltării. În unele variante de realizare, această metodă poate fi utilizată pentru a obține unul sau mai mulți compuși astfel cum este descris în prezenta și va fi evident pentru un specialist în domeniu care compușii pot fi obținuți în conformitate cu metodele descrise în prezenta.

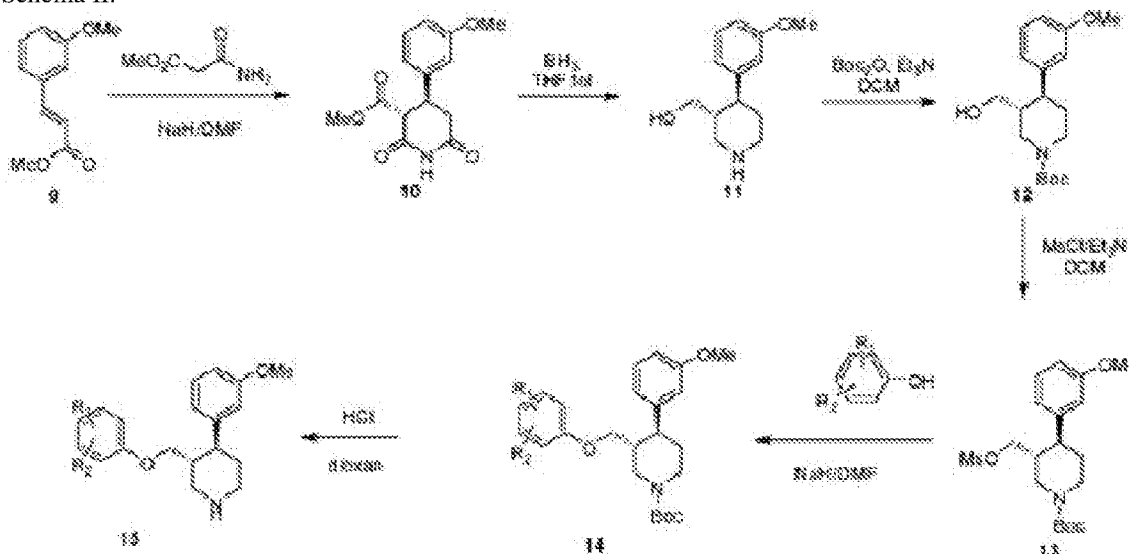
În unele variante de realizare, compușii sunt obținuți în conformitate cu Schema I



Schema I

Condițiile și temperaturile pot fi variate, sau sinteza poate fi efectuată în conformitate cu exemplele descrise în prezenta.

În unele variante de realizare, unul sau mai mulți compuși sunt obținuți în conformitate cu Schema II.



Schema II

Condițiile și temperaturile pot fi variate, cum ar fi cele arătate în exemplele descrise în prezenta. Aceste scheme sunt scheme sintetice nelimitative și căile sintetice pot fi modificate după cum ar fi evident pentru un specialist în domeniu care citește prezenta specificație. Compușii pot de asemenea să fie preparați în conformitate cu schemele descrise în exemple.

Compușii pot fi utilizați pentru a modula receptorul δ -opioid. Astfel, în unele variante de realizare, compușii pot fi denumiți compuși modulatori ai receptorului δ -opioid.

Deși compușii din tabelele de mai sus sau din secțiunea de exemple sunt reprezentați cu stereochemii specifice în jurul anumitor atomi, cum ar fi *cis* sau *trans*, compușii pot de asemenea să fie obținuți în orientarea opusă sau într-un amestec racemic.

În unele variante de realizare, prezenta invenție furnizează compoziții farmaceutice cuprinzând un compus sau sare farmaceutică a acestuia orice compus descris în prezenta.

Compușii descriși în prezenta pot fi obținuți în conformitate cu metodele descrise în prezenta și în exemple. Metodele descrise în prezenta pot fi adaptate în funcție de compușii doriți și descriși în prezenta. În unele variante de realizare, metoda este realizată în conformitate cu următoarele scheme, în care Q și L sunt substituenții reprezentați și descriși în prezenta și ar fi evidentă pentru un specialist în domeniu pe baza prezentei dezvăluiri. În unele variante de realizare, această metodă poate fi utilizată pentru a obține unul sau mai mulți compuși astfel cum sunt descriși în prezenta și va fi evident pentru un specialist în domeniu care compușii pot fi obținuți în conformitate cu metodele descrise în prezenta.

În unele variante de realizare, compușii sunt obținuți în conformitate cu schemele descrise în exemple. Schemele pot fi utilizate pentru prepararea compușilor și compozițiilor descrise în prezenta. Condițiile și temperaturile pot fi variate, sau sinteza poate fi efectuată în conformitate cu exemplele descrise în prezenta cu modificările care devin imediat evidente în funcție de compusul care este sintetizat. Condițiile și temperaturile pot fi variate, cum ar fi cele reprezentate în exemple descrise în prezenta. Aceste scheme sunt scheme sintetice nelimitative și căile sintetice pot fi modificate după cum ar fi evident pentru un specialist în domeniu care citește prezenta specificație.

Compușii descriși în prezenta pot fi administrați în orice manieră convențională prin orice cale în care aceștia sunt activi. Administrarea poate fi sistemică, topică, sau orală. De exemplu, administrarea poate fi făcută pe, dar nu se limitează la, cale parenterală, subcutanată, intravenoasă, intramusculară, intraperitoneală, transdermică, orală, bucală, sublinguală, sau oculară, sau intravaginal, prin inhalatii, prin injecții depot, sau prin implanturi. Modul de administrare poate depinde condițiile sau boala care sunt țintite sau tratate. Selectarea căii de administrare specifice poate fi făcută sau ajustată de către medicul clinician în conformitate cu metode cunoscute clinicianului ca fiind de natură a obține răspunsul clinic dorit.

În unele variante de realizare, se poate dori să se administreze unul sau mai mulți compuși, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, local într-o zonă care are nevoie de tratament. Aceasta se poate realiza, de exemplu, și nu în mod limitativ, prin infuzie locală în timpul operației chirurgicale, aplicare

topică, de exemplu, în combinație cu un pansament pentru răni după o intervenție chirurgicală, prin injecție, prin intermediul unui cateter, prin intermediul unui supozitor, sau prin intermediul unui implant, la care implantul este dintr-un material poros, neporos, sau gelatinos, incluzând membrane, cum ar fi membrane sialastice, sau fibre.

Compușii descriși în prezenta pot fi administrați fie singuri, fie în combinație (concomitent sau succesiv) cu alte substanțe farmaceutice. De exemplu, compușii pot fi administrați în combinație cu alte analgezice, antidepresive, compuși anti-anxietate, compuși împotriva vezicii supra-active, compuși pentru tratamentul Parkinson, și altele asemenea. În unele variante de realizare, compușii pot fi administrați în combinație cu alte terapeutice PTSD. Exemple de alte substanțe farmaceutice sau medicamente sunt cunoscute pentru un specialist în domeniu și le includ, dar nu se limitează la cele descrise în prezenta.

Mijloacele și metodele de administrare sunt cunoscute în domeniu și un specialist poate consulta diverse referințe farmacologice pentru îndrumare (a se vedea, de exemplu, Modern Pharmaceuticals, Banker & Rhodes, Marcel Dekker, Inc. (1979); și Goodman & Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, Ediția a 6a, MacMillan Publishing Co., New York (1980)).

Cantitatea de compus care trebuie administrată este aceea cantitate care este eficientă terapeutic. Doza care trebuie administrată va depinde caracteristicile subiectului care este tratat, de exemplu, animalul anume tratat, vârsta, greutatea, starea de sănătate, tipurile de tratamente concomitente, dacă este cazul, și frecvența tratamentelor, și poate fi ușor determinată de către un specialist în domeniu (de exemplu, de către clinician). Dozarea standard pentru protamine poate fi utilizată și ajustată (adică, crescută sau scăzută) în funcție de factorii descriși mai sus. Selectarea regimului de dozare specific poate fi făcută sau ajustată sau titrată de către clinician în conformitate cu metode cunoscute clinicianului ca fiind de natură să obțină răspunsul clinic dorit.

Cantitatea dintr-un compus descris în prezenta care va fi eficientă în tratarea și/sau prevenirea unei anumite boli, afecțiuni sau tulburări va depinde natura și gradul bolii, afecțiunii sau tulburării, și poate fi determinată prin tehnici clinice standard. În plus, testele *in vitro* sau *in vivo* pot fi utilizate opțional pentru a ajuta la identificarea intervalelor de dozare optime. Doza exactă care trebuie utilizată în compoziții va depinde asemenea de calea de administrare, și de gravitatea tulburării, și trebuie decisă în conformitate cu judecata practicianului și circumstanțele fiecărui pacient. Totuși, un interval de dozare adecvat pentru administrare orală este, în general, de la circa 0,001 miligrame până la circa 200 miligrame pe kilogram de greutate corporală, de la circa 0,01 miligrame până la circa 100 miligrame pe kilogram de greutate corporală, de la circa 0,01 miligrame până la circa 70 miligrame pe kilogram de greutate corporală, de la circa 0,1 miligrame până la circa 50 miligrame pe kilogram de greutate corporală, de la 0,5 miligrame până la circa 20 miligrame pe kilogram de greutate corporală, sau de la circa 1 miligram până la circa 10 miligrame pe kilogram de greutate corporală. În unele variante de realizare, doza orală este de circa 5 miligrame pe kilogram de greutate corporală.

În unele variante de realizare, intervalele de dozare adecvate pentru administrarea intravenoasă (*i.v.*) sunt de la circa 0,01 mg până la circa 500 mg pe kilogram de greutate corporală, de la circa 0,1 mg până la circa 100 mg pe kilogram de greutate corporală, de la circa 1 mg până la circa 50 mg pe kilogram de greutate corporală, sau de la circa 10 mg până la circa 35 mg pe kilogram de greutate corporală. Intervalele de dozare adecvate pentru alte moduri de administrare pot fi calculate pe baza dozelor menționate anterior astfel cum este cunoscut de către persoanele de specialitate în domeniu. De exemplu, dozele recomandate pentru administrarea intranasală, transmucozală, intradermică, intramusculară, intraperitoneală, subcutanată, epidurală, sublinguală, intracerebrală, intravaginală, transdermică sau administrarea prin inhalatii se situează în intervalul de la circa 0,001 mg până la circa 200 mg pe kilogram de greutate corporală, de la circa 0,01 mg până la circa 100 mg pe kilogram de greutate corporală, de la circa 0,1 mg până la circa 50 mg pe kilogram de greutate corporală, sau de la circa 1 mg până la circa 20 mg pe kilogram de greutate corporală. Dozele eficiente pot fi extrapolate din curbele de doză-răspuns derivate de la sistemele de testare *in vitro* sau pe modele de animal. Aceste modele de animal și sisteme sunt bine cunoscute în domeniu.

Compușii descriși în prezenta pot fi formulați pentru administrare parenterală prin injecție, cum ar fi prin injecție în bolus sau infuzie continuă. Compușii pot fi administrați prin infuzie continuă subcutanat pe parcursul unei perioade circa 15 minute până la circa 24 ore. Formulările pentru injectare pot fi prezentate în forma de doză unitară, cum ar fi în ampule sau recipiente multi-doză, cu un conservant adăugat opțional. Compozițiile pot lua forma de suspensii, soluții sau emulsii în vehicule uleioase sau apoase, și pot conține agenți de formulare cum ar fi agenți de suspensie, stabilizare și/sau dispersie. În unele variante de realizare, compoziția injectabilă este sub formă cu acționare scurtă, depot, sau implant injectabile este sub forma cu acționare scurtă, depot, sau implant și pelet injectat subcutanat sau intramuscular. În unele variante de realizare, forma de dozare parenterală este în formă de soluție, suspensie, emulsie, sau pulbere uscată.

Pentru administrarea orală, compușii descriși în prezenta pot fi formulați prin combinarea compușilor cu purtători acceptabili farmaceutic bine cunoscuți în domeniu. Acești purtători permit formularea compușilor ca tablete, pilule, drajeuri, capsule, emulsii, lichide, geluri, siropuri, cașete, pelete, pulberi, granule, șlamuri, pastile, suspensii apoase sau uleioase, și altele asemenea, pentru ingestie orală de către pacientul care trebuie tratat. Preparatele farmaceutice pentru uz oral pot fi obținute prin, de exemplu, adăugarea unui excipient solid, opțional măcinând amestecul rezultat, și procesând amestecul de granule, după adăugarea de substanțe auxiliare adecvate, dacă se dorește, pentru a obține miezuri de tablete sau drajeuri. Excipienții adecvați includ, dar nu se limitează la, agenți de umplere, cum ar fi zaharuri, incluzând, dar fără a se limita la, lactoză, sucroză, manitol, și sorbitol; preparate celulozice cum ar fi, dar fără a se limita la, amidon de porumb, amidon de grâu, amidon de orez, amidon de cartof, gelatină, gumă tragacant, metil celuloză, hidroxipropilmetil-celuloză, carboximetilceluloză sodică, și polivinilpirolidonă (PVP). Dacă se dorește, pot fi adăugați agenți de dezintegrare, cum ar fi, dar fără a se limita la, polivinilpirolidona reticulată, agar, sau acid alginic sau o sare a acestora cum ar fi alginat de sodiu.

Compozițiile administrate oral pot conține unul sau mai mulți agenți opționali, de exemplu, agenți îndulcitori cum ar fi fructoză, aspartan sau zaharină; agenți aromatizanți cum ar fi mentă, ulei de perișor, sau cireșe; agenți coloranți; și agenți conservanți, pentru a furniza un preparat palatabil farmaceutic. Mai mult, atunci când sunt prezentate sub formă de tablete sau pilule, compozițiile pot fi acoperite pentru a întârzia dezintegrarea și absorbția în tractul gastrointestinal, asigurând astfel o acțiune susținută pe parcursul unei perioade timp prelungite. Membranele permeabile selectiv care înconjoară un compus de dirijare osmotic activ sunt de asemenea adecvate pentru compușii administrați oral. Compozițiile orale pot include vehicule standard cum ar fi manitol, lactoză, amidon, stearat de magneziu, zaharină sodică, celuloză, carbonat de magneziu, etc. Aceste vehicule sunt în mod adecvat de calitate farmaceutică.

Miezurile drajeurilor pot fi prevăzute cu învelișuri adecvate. În acest scop, pot fi utilizate soluții zaharoase concentrate, care pot conține opțional gumă arabică, talc, polivinilpirolidonă, gel de carbopol, polietilen glicol, și/sau dioxid de titan, soluții de lac, și solvenți organici adecvați sau amestecuri de solvenți. Coloranți sau pigmenți se pot adăuga în învelișurile tabletelor sau drajeurilor pentru identificare sau pentru a caracteriza diferite combinații de doze ale compusului activ.

Preparatele farmaceutice care pot fi utilizate oral includ, dar nu se limitează la, capsule dure realizate din gelatină, precum și capsule moi, sigilate, realizate din gelatină și un plastifiant, cum ar fi glicerol sau sorbitol. Capsulele dure pot conține ingredientele active în amestec cu agent de umplutură cum ar fi lactoză, lianți cum ar fi amidonuri, și/sau lubrifianți cum ar fi talc sau stearat de magneziu și, opțional, stabilizatori. La capsulele moi, compușii activi pot fi dizolvați sau suspendați în lichide adecvate, cum ar fi uleiuri grase, parafină lichidă, sau polietilen glicoli lichizi. În plus, pot fi adăugați stabilizatori.

Pentru administrarea bucală, compozițiile pot fi prezentate sub formă de, cum ar fi, tablete sau pastile formulate în mod convențional.

Pentru administrare prin inhalatii, compușii descriși în prezenta pot fi livrați sub forma de prezentare ca spray cu aerosoli din ambalaje presurizate sau un nebulizator, cu utilizarea unui agent propulsant adecvat, cum ar fi diclorodifluorometan, trichlorofluorometan, diclorotetrafluoroetan, dioxid de carbon sau alt gaz adecvat. În cazul aerosolilor presurizați, doza unitară poate fi determinată prin asigurarea unei supape care să livreze o cantitate măsurată. Capsulele și cartușele de, cum ar fi gelatină pentru utilizare într-un inhalator sau insuflator pot fi formulate conținând un amestec de pulberi din compuși și o bază de pulbere cum ar fi lactoză sau amidon. Compușii descriși în prezenta pot de asemenea să fie formulați în compoziții rectale cum ar fi supozitoare sau clisme de retenție, cum ar fi conținând baze de supozitoare convenționale um ar fi unt de cacao sau alte gliceride. Compușii descriși în prezenta pot de asemenea să fie formulați în compoziții vaginale cum ar fi creme vaginale, supozitoare, pesarele, inele vaginale și dispozitive intrauterine.

La administrarea transdermică, compușii pot fi aplicați pe un plasture, sau pot fi aplicați prin sisteme terapeutice transdermice care sunt furnizate organismului în mod corespunzător. În unele variante de realizare, compușii sunt prezenți în creme, soluții, pulberi, emulsii fluide, suspensii fluide, semi-solide, unguente, paste, geluri, jeleuri, și spume, sau în plasturi conținând oricare dintre acestea.

Compușii descriși în prezenta pot de asemenea să fie formulați sub formă de preparat depot. Aceste formulări cu acțiune îndelungată pot fi administrate prin implantare (de exemplu subcutanat sau intramuscular) sau prin injecție intramusculară. Injecțiile depot pot fi administrate la intervale de circa 1 până la circa 6 luni sau mai mari. Așadar, de exemplu, compușii pot fi formulați cu materiale polimerice sau hidrofoabe adecvate (de exemplu ca o emulsie într-un ulei acceptabil) sau rășini cu schimb de ioni, sau ca derivați moderat solubili, de exemplu, ca sare moderat solubilă.

În unele variante de realizare, compușii pot fi livrați în cadrul unui sistem cu eliberare controlată. Într-o variantă de realizare, poate fi utilizată o pompă (a se vedea Langer, supra; Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng., 1987, 14, 201; Buchwald și colab., Surgery, 1980, 88, 507 Saudek și colab., N. Engl. J. Med., 1989, 321, 574). În unele variante de realizare, pot fi utilizate materiale polimerice (a se vedea

5 Medical Applications of Controlled Release, Langer și Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Fla. (1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, Smolen și Ball (eds.), Wiley, New York (1984); Ranger și colab., J. Macromol. Sci. Rev.

Macromol. Chem., 1983, 23, 61; a se vedea, de asemenea Levy și colab., Science, 1985, 228, 190; During și colab., Ann. Neurol., 1989, 25, 351; Howard și colab., J. Neurosurg., 1989, 71, 105). Într-o
10 altă variantă de realizare, un sistem cu eliberare controlată poate fi plasat în apropierea țintei pentru compușii descriși în prezenta, cum ar fi ficatul, aceasta necesitând doar o fracțiune a dozei sistemice (a se vedea, de exemplu, Goodson, în Medical Applications of Controlled Release, supra, vol. 2, pp. 115-138 (1984)). Pot fi utilizate și alte sisteme cu eliberare controlată discutate în recenzia scrisă de Langer, Science, 1990, 249, 1527-1533).

15 Este de asemenea cunoscut în domeniul faptul că compușii pot fi conținuți în aceste formulări cu diluanți, agenți de umplere, agenți de dezintegrare, lianți, lubrifianți, surfactanți, vehicule hidrofobe, vehicule solubile în apă, emulsifianți, agenți de tamponare, agenți de umectare, agenți de hidratare, agenți de solubilizare, conservanți și altele asemenea, acceptabile farmaceutic. Compozițiile farmaceutice pot de asemenea să cuprindă purtători sau excipienți în fază solidă sau de gel adecvați. Exemple de astfel de
20 purtători sau excipienți includ, dar nu se limitează la, carbonat de calciu, fosfat de calciu, diverse zaharuri, amidonuri, derivați de celuloză, gelatină, și polimeri cum ar fi polietilen glicoli. În unele variante de realizare, compușii descriși în prezenta pot fi utilizați cu agenți incluzând, dar fără a se limita la, analgezice topice (de exemplu, lidocaină), dispozitive de barieră (de exemplu, GelClair), sau clătiri (de exemplu, Caphosol).

25 În unele variante de realizare, compușii descriși în prezenta pot fi livrați într-o veziculă, în particular un lipozom (a se vedea, Langer, Science, 1990, 249, 1527-1533;

Treat și colab., în Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, LopezBerestein și Fidler (eds.), Liss, New York, pp. 353-365 (1989); Lopez-Berestein, ibid., pp. 317-327; a se vedea în general ibid.).

30 Compozițiile adecvate includ, dar nu se limitează la, compoziții neabsorbite oral. Compozițiile adecvate include asemenea, dar nu se limitează la soluție salină, apă, soluții de ciclodextrină, și soluții tamponate cu pH 3-9.

Compușii descriși în prezenta, sau sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora, pot fi formulați cu numeroși excipienți incluzând, dar fără a se limita la, apă purificată, propilen glicol, PEG 400, glicerină, DMA, etanol, alcool benzoic, acid citric/citrat de sodiu (pH3), acid citric/citrat de sodiu (pH5), tris(hidroximetil)amino metan HCl (pH7,0), soluție salină 0,9%, și soluție salină 1,2%, și orice combinație a acestora. În unele variante de realizare, excipientul este ales dintre propilen glicol, apă purificată, și glicerină.

În unele variante de realizare, formularea poate fi liofilizată la un solid și reconstituită cu, de
40 exemplu, apă înainte de utilizare.

Atunci când sunt administrați la un mamifer (de exemplu, la un animal pentru uz veterinar sau la un om pentru uz clinic) compușii pot fi administrați în formă izolată. Atunci când administrați la un om, compușii pot fi sterili. Apa este un purtător adecvat atunci când compusul cu Formula I este administrat intravenos. Soluțiile saline și soluțiile apoase de dextroză și glicerol pot fi de asemenea utilizate ca
45 purtători lichizi, în particular pentru soluțiile injectabile. Purtătorii farmaceutici adecvați includ de asemenea excipienți cum ar fi amidon, glucoză, lactoză, sucroză, gelatină, malț, orez, făină, cretă, silica gel, stearat de sodiu, glicerol monostearat, talc, clorură de sodiu, lapte degresat uscat, glicerol, propilenă, glicol, apă, etanol și altele asemenea.

Compozițiile din prezenta, dacă se dorește, pot de asemenea să conțină cantități mici de agenți de
50 umectare sau emulsifiere, sau agenți de tamponare a pH-ului.

Compozițiile descrise în prezenta pot fi sub formă de soluție, suspensie, emulsie, tabletă, pilulă, pelet, capsulă, capsule conținând un lichid, pulbere, formulare cu eliberare susținută, supozitor, aerosoli, spray, sau orice altă formă adecvată pentru utilizare. Exemple de purtători farmaceutici adecvați sunt descrise în Remington's Pharmaceutical Sciences, A.R. Gennaro (Editor) Mack Publishing Co.

55 În unele variante de realizare, compușii sunt formulați în conformitate cu proceduri de rutină sub formă de compoziție farmaceutică adaptată pentru administrare la oameni. În mod tipic, compuși sunt soluții în tampon apos izotonic steril. Atunci când este necesar, compozițiile pot de asemenea să includă un agent de solubilizare. Compozițiile pentru administrare intravenoasă pot include opțional un anestezic local cum ar fi lidocaină pentru a diminua durerea la locul injectării. În general, ingredientele sunt

furnizate fie separate, fie amestecate între ele sub formă de doză unitară, de exemplu, ca o pulbere uscată liofilizată sau concentrat fără conținut de apă într-un recipient închis ermetic cum ar fi o ampulă sau cașetă indicând cantitatea de agent activ. Atunci când compusul trebuie administrat prin infuzie, acesta poate fi eliberat, de exemplu, cu un flacon de infuzie conținând apă sterilă sau soluție salină de calitate farmaceutică. Atunci când compusul este administrat prin injecție, poate fi furnizată o ampulă de apă sterilă pentru injectare sau soluție salină, astfel încât ingredientele să poată fi amestecate înainte de administrare.

Compozițiile farmaceutice pot fi sub formă de dozare unitară. În această formă, compoziția poate fi împărțită în doze unitare conținând cantități adecvate din componenta activă. Forma de dozare unitară poate fi un preparat ambalat, ambalajul conținând cantități discrete ale preparatelor, de exemplu, tablete, capsule și pulberi ambalate în flacoane sau ampule. Forma de dozare unitară poate fi de asemenea o capsulă, cașetă, sau tabletă în sine, sau poate fi numărul corespunzător din oricare dintre aceste forme ambalate.

În unele variante de realizare, o compoziție din obiectul revendicat în prezenta este sub formă de lichid în care agentul activ (adică, unul dintre polimerii sau oligomerii amfifili facial dezvoltăți în prezenta) este prezentă într-o soluție, în suspensie, ca o emulsie, sau ca o soluție/suspensie. În unele variante de realizare, compoziția lichidă este sub forma unui gel. În alte variante de realizare, compoziția lichidă este apoasă.

În alte variante de realizare, compoziția este sub forma unui unguent.

În unele variante de realizare, compoziția este sub forma unui articol solid. De exemplu, în unele variante de realizare, compoziția oftalmică este un articol solid care poate fi introdus într-un loc adecvat în ochi, cum ar fi între ochi și pleoapă sau în sacul conjunctival, unde eliberează agentul activ astfel cum este descris, de exemplu, în Brevetul din S.U.A. nr. 3,863,633; Brevetul din S.U.A. nr. 3,867,519; Brevetul din S.U.A. nr. 3,868,445; Brevetul din S.U.A. nr. 3,960,150; Brevetul din S.U.A. nr.

3,963,025; Brevetul din S.U.A. nr. 4,186,184; Brevetul din S.U.A. nr. 4,303,637; Brevetul din S.U.A. nr. 5,443,505; și Brevetul din S.U.A. nr. 5,869,079. Eliberarea unui astfel de articol se face de obicei în corneea, fie prin fluidul lacrimal care menține suprafața corneei umedă, sau direct pe corneea însăși, cu care articolul solid este în general în contact intim. Articolele solide adecvate pentru implantare în ochi într-un astfel de mod sunt în general compuse în principal din polimeri și pot fi bioerodabile sau ne-bioerodabile. Polimerii bioerodabili care pot fi utilizați în prepararea implanturilor oculare care transportă unul sau mai mulți dintre agenții activi polimerici sau oligomerici amfifili facial în conformitate cu obiectul revendicat în prezenta includ, dar nu se limitează la, poliesteri alifatici cum ar fi polimeri și copolimeri de poli(glicolidă), poli(lactidă), poli(epsilon-caprolactonă), poli-(hidroxibutirat) și poli(hidroxivalerat), poliamino acizi, poliortoesteri, polianhidride, policarbonați alifatici și polieter lactone. Polimerii ne-bioerodabili adecvați include elastomeri siliconici.

Compoziția descrisă în prezenta poate conține conservanți. Conservanții adecvați includ, dar nu se limitează la, substanțe cu conținut de mercur cum ar fi săruri fenilmercurice (de exemplu, acetat, borat și nitrat fenilmercuric) și timerosal; dioxid de clor stabilizat; compuși amoniu cuaternar cum ar fi clorură de benalconiu, bromură de cetiltrimetilamoniu și clorură de cetilpiridiniu; imidazolidinil uree; parabeni cum ar fi metilparaben, etilparaben, propilparaben și butilparaben, și săruri ale acestora; fenoxietanol; clorofenoxietanol; fenoxipropanol; clorobutanol; clorocresol; alcool feniletic; EDTA disodic; și acid sorbic și săruri ale acestora.

Opțional, pot fi incluși în compoziții unul sau mai mulți stabilizatori pentru a crește stabilitatea chimică atunci când este necesar. Stabilizatorii adecvați includ, dar nu se limitează la, agenți chelatori sau agenți de complexare, cum ar fi, de exemplu, agentul de complexare a calciului acid etilen diamino tetraacetic (EDTA). De exemplu, o cantitate adecvată de EDTA sau sare a acestuia, de exemplu, sarea disodică, poate fi inclusă în compoziție pentru a complexa ionii de calciu în exces și a preveni formarea de gel pe durata depozitării. EDTA sau o sare a acestuia poate fi inclusă în mod adecvat într-o cantitate de circa 0,01% până la circa 0,5%. În acele variante de realizare care conțin un conservant, altul decât EDTA, EDTA sau o sare a acestuia, mai specific EDTA disodic, poate fi prezent într-o cantitate de circa 0,025% până la circa 0,1% în greutate.

Unul sau mai mulți antioxidanți poate fi de asemenea inclus în compoziții. Antioxidanții adecvați includ, dar nu se limitează la, acid ascorbic, metabisulfid de sodiu, bisulfid de sodiu, acetilcisteină, polieuaterniu-1, clorură de benalconiu, timerosal, clorobutanol, metil paraben, propil paraben, alcool feniletic, edetat disodic, acid sorbic, sau alți agenți cunoscuți persoanelor de specialitate în domeniu. Acești conservanți sunt utilizați în mod tipic la un nivel de la circa 0,001% până la circa 1,0% în greutate.

În unele variante de realizare, compușii sunt solubilizați cel puțin parțial printr-un agent de solubilizare adecvat. Anumiți surfactanți neionici acceptabili, de exemplu polisorbitat 80, pot fi utili ca

agenți de solubilizare, precum glicoli, poliglicoli acceptabili din punct de vedere oftalmic, de exemplu, polietilen glicol 400 (PEG-400), și eteri de glicol.

Agenții de solubilizare adecvați pentru compozițiile sub formă de soluție și soluție/suspensie sunt ciclodextrinele. Ciclodextrinele adecvate pot fi alese dintre α -ciclodextrină, β -ciclodextrină, γ -ciclodextrină, alchilciclodextrine (de exemplu, metil- β -ciclodextrină, dimetil- β -ciclodextrină, dietil- β -ciclodextrină), hidroxialchilciclodextrine (de exemplu, hidroxietil- β -ciclodextrină, hidroxipropil- β -ciclodextrină), carboxialchilciclodextrine (de exemplu, carboximetil- β -ciclodextrină), sulfoalchilele ciclodextrine (de exemplu, sulfobutileter- β -ciclodextrină), și altele asemenea. Aplicațiile oftalmice ale ciclodextrinelor au fost recenzate în Rajewski și colab., Journal of Pharmaceutical Sciences, 1996, 85, 1155-1159.

În unele variante de realizare, compoziția conține opțional un agent de suspendare. De exemplu, în acele variante de realizare în care compoziția este o suspensie sau soluție/suspensie apoasă, compoziția poate conține unul sau mai mulți polimeri ca agenți de suspendare. Polimerii utili includ, dar nu se limitează la, polimeri solubili în apă cum ar fi polimeri celulozici, de exemplu, hidroxipropil metilceluloză, și polimeri insolubili în apă cum ar fi polimeri reticulați care conțin carboxil.

Unul sau mai mulți agenți de reglare a pH-ului și/sau agenți de tamponare pot fi incluși în compoziții, incluzând acizi cum ar fi acid acetic, boric, citric, lactic, fosforic și clorhidric; baze cum ar fi hidroxid de sodiu, fosfat de sodiu, borură de sodiu, citrat de sodiu, acetat de sodiu, lactat de sodiu și tris-hidroximetilaminometan; și tamponare cum ar fi citrat/dextroză, bicarbonat de sodiu și clorură de amoniu. Acești acizi, aceste baze și tamponare sunt incluse într-o cantitate necesară pentru a menține pH-ul compoziției într-un interval acceptabil.

Una sau mai multe săruri acceptabile pot fi incluse în compozițiile din obiectul revendicat în prezenta într-o cantitate necesară pentru a aduce osmolalitatea compoziției într-un interval acceptabil. Aceste săruri includ, dar nu se limitează la, cele având cationi de sodiu, potasiu sau amoniu și anioni de clorură, citrat, ascorbat, borat, fosfat, bicarbonat, sulfat, tiosulfat sau bisulfid. În unele variante de realizare, sărurile includ clorură de sodiu, clorură de potasiu, tiosulfat de sodiu, bisulfid de sodiu și sulfat de amoniu. În unele variante de realizare, sarea este clorură de sodiu.

Opțional, unul sau mai mulți surfactanți, preferabil surfactanți neionici, sau cosolvenți pot fi incluși în compoziții pentru a crește solubilitatea componentelor compozițiilor sau pentru a conferi stabilitate fizică, sau în alte scopuri. Surfactanții neionici adecvați includ, dar nu se limitează la, gliceride polioxietilenice ale acizilor grași și uleiuri vegetale, de exemplu, ulei de ricin hidrogenat polioxietilenic (60); și alchileteri polioxietilenici și eteri alchilfenilici, de exemplu, octoxinol 10, octoxinol 40; polisorbitat 20, 60 și 80; surfactanți polioxietilenici/polioxipropilenici (de exemplu, Pluronic® F-68, F84 și P-103); ciclodextrină; sau alți agenți cunoscuți persoanelor de specialitate în domeniu. În mod tipic, acești cosolvenți sau surfactanți sunt utilizați în compoziții la un nivel de la circa 0,01% până la circa 2% în greutate.

Sunt de asemenea dezvăluite pachete sau kituri farmaceutice cuprinzând unul sau mai multe recipiente umplute cu unul sau mai mulți compuși descriși în prezenta. Asociate opțional cu astfel de recipient(e) pot fi o notificare sub forma prescrisă de o agenție guvernamentală de reglementare a fabricării, utilizării sau comercializării produselor farmaceutice sau biologice, notificare care reprezintă aprobarea de către agenție a fabricării, utilizării sau comercializării pentru administrare umană pentru tratarea unei afecțiuni, boli, sau tulburări descrise în prezenta. De asemenea, astfel cum se dezvăluie în prezenta, kitul conține mai mult de un compus descris în prezenta. De asemenea, astfel cum se dezvăluie în prezenta, kitul cuprinde un compus descris în prezenta într-o formă de dozare injectabilă unică, cum ar fi o singură doză în interiorul unui dispozitiv injectabil cum ar fi o seringă cu un ac.

Modularea receptorului δ -opioid s-a constatat a fi o țintă pentru tratamentul afecțiunilor creierului. (Trends Pharmacol Sci. 2011 Oct;32(10):581-90. Epub 2011 Sep 17). În mod specific, datele preclinice au confirmat faptul că activarea receptorului delta opioid reduce durerea persistentă și îmbunătățește stările emoționale negative. (*Id.*). Compușii modulatori ai receptorului δ -opioid s-au constatat de asemenea că au activități anxiolitice. (J Pharmacol Exp Ther. 2011 Jul;338(1):195-204. Epub 2011 Mar

28.) Ca atare, compușii descriși în prezenta pot fi utilizați pentru a trata afecțiunile creierului, cum ar fi depresia, Parkinson, sau anxietatea. Compușii pot fi de asemenea utilizați pentru a trata durerea. Compușii pot de asemenea să fie utilizați pentru a trata vezica hiperactivă.

Sunt, de asemenea, dezvăluite în prezenta, metode de tratare a durerii, incluzând, dar fără a se limita la durerea neuropată, migrene (cronice, episodice, sau acute), dureri de cap (de exemplu, episodice, cronice, acute, cefalee de tip cluster, și altele asemenea), Parkinson, depresie, anxietate, vezică hiperactivă, incluzând, dar fără a se limita la, tulburarea depresivă majoră, depresia rezistentă la tratament, anxietatea, tulburarea de stres post-traumatic, durerea neuropată, incluzând, neuropatia

diabetică periferică, nevralgia post-herpetică, durerea neuropată indusă de chimioterapie, prevenirea neuropatiei induse de chimioterapie, prevenirea durerii neuropate induse de chimioterapie, nevralgia de trigemen, durerea inflamatorie, incluzând, osteoartrita, artrita reumatoidă, sindromul Rett, tulburări din spectrul autist, migrene (cronice, episodice, sau acute), cefalee histaminică, (de exemplu, episodice, cronice, acute, de tip cluster, și altele asemenea), tratament abortiv acut, profilaxia migrenei intermitente acute, profilaxia migrenei cronice, tratamentul cefaleei histaminice episodice și cronice, prevenirea cefaleei de tip cluster episodice și cronice, boala Charcot-Marie Tooth, leziuni cerebrale traumatice, fibromialgie, accident vascular cerebral, sindrom ischemic acut, leziune de ischemie/reperfuzie, intervenție în cazul abuzului de substanțe, și/sau tratament al abuzului de alcool la un subiect cuprinzând administrarea la subiect a unul sau mai mulți compuși descriși în prezenta sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, sau o compoziție farmaceutică din acestea. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, subiectul este un subiect care are nevoie de un astfel de tratament. De asemenea, astfel cum se dezvoltă în prezenta, subiectul este un mamifer, cum ar fi, dar fără a se limita la, un om.

Prezenta invenție furnizează de asemenea unul sau mai mulți compuși descriși mai sus, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, sau o compoziție farmaceutică cuprinzând unul sau mai mulți compuși descriși mai sus, pentru tratamentul în metodele de tratare a durerii, incluzând, dar fără a se limita la durerea neuropată, migrene (cronice sau acute), durerile de cap (de exemplu, cronice, acute, de tip cluster, și altele asemenea), Parkinson, depresie, anxietate, vezică hiperactivă, incluzând, dar fără a se limita la, tulburarea depresivă majoră, depresia rezistentă la tratament, anxietatea, tulburarea de stres post-traumatic, durerea neuropată, incluzând, neuropatia diabetică periferică, nevralgia post-herpetică, durerea neuropată indusă de chimioterapie, prevenirea neuropatiei induse de chimioterapie, prevenirea durerii neuropate induse de chimioterapie, nevralgia de trigemen, durerea inflamatorie, incluzând, osteoartrita, artrita reumatoidă, sindromul Rett, tulburări din spectrul autist, migrene, cefalee histaminică, tratament abortiv acut, profilaxia migrenei intermitente acute, profilaxia migrenei cronice, tratamentul cefaleei histaminice episodice și cronice, prevenirea cefaleei de tip cluster episodice și cronice, boala Charcot-Marie Tooth, leziuni cerebrale traumatice, fibromialgie, accident vascular cerebral, sindrom ischemic acut, leziune de ischemie/reperfuzie, intervenție în cazul abuzului de substanțe, și/sau tratament al abuzului de alcool la un subiect, cum ar fi un mamifer sau om. În unele variante de realizare, compușii are pentru tratamentul din metodele de tratare a durerii, incluzând, dar fără a se limita la durerea neuropată, migrene (cronice sau acute), dureri de cap (de exemplu, cronice, acute, de tip cluster, și altele asemenea), Parkinson, depresie, anxietate, vezică hiperactivă, incluzând, dar fără a se limita la, tulburarea depresivă majoră, depresia rezistentă la tratament, anxietatea, tulburarea de stres post-traumatic, durerea neuropată, incluzând, neuropatia diabetică periferică, nevralgia post-herpetică, durerea neuropată indusă de chimioterapie, prevenirea neuropatiei induse de chimioterapie, prevenirea durerii neuropate induse de chimioterapie, nevralgia de trigemen, durerea inflamatorie, incluzând, osteoartrita, artrita reumatoidă, sindromul Rett, tulburări din spectrul autist, migrene, cefalee histaminică, tratament abortiv acut, profilaxia migrenei intermitente acute, profilaxia migrenei cronice, tratamentul cefaleei histaminice episodice și cronice, prevenirea cefaleei de tip cluster episodice și cronice, boala Charcot-Marie Tooth, leziuni cerebrale traumatice, fibromialgie, accident vascular cerebral, sindrom ischemic acut, leziune de ischemie/reperfuzie, intervenție în cazul abuzului de substanțe, și/sau tratament al abuzului de alcool la un subiect (de exemplu mamifer sau om și altele descrise în prezenta) care are nevoie aceasta.

Prezenta invenție furnizează de asemenea unul sau mai mulți compuși descriși mai sus, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, sau o compoziție farmaceutică cuprinzând unul sau mai mulți compuși descriși mai sus, pentru tratamentul hiperalgeziei la un subiect cuprinzând administrarea la subiect a unul sau mai mulți compuși, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, dintr-un compus descris în prezenta, sau o compoziție farmaceutică cuprinzând unul sau mai mulți compuși, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, dintr-un compus descris în prezenta. În unele variante de realizare, hiperalgezia este hiperalgezie indusă de opioide. În unele variante de realizare, hiperalgezia indusă de opioide este hiperalgezie indusă de morfină, oxycodonă, hidrocodonă, hidromorfonă, fentanil, meperidină, alfentanil, remifentanil, sufentanil, etorfină, buprenorfină, metadonă, și/sau heroină. În unele variante de realizare, subiectului i s-a administrat un opioid înainte de a i se administra unul sau mai mulți compuși, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, din compoziția farmaceutică cuprinzând respectivii unul sau mai mulți compuși, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

Prezenta invenție furnizează de asemenea unul sau mai mulți compuși descriși mai sus, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, sau o compoziție farmaceutică cuprinzând unul sau mai mulți compuși descriși mai sus, pentru scăderea sensibilizării nociceptive la un subiect cuprinzând administrarea la subiect a unul sau mai mulți compuși, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, dintr-un compus descris în prezenta, sau o compoziție farmaceutică cuprinzând unul sau mai mulți compuși, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, dintr-un compus descris în prezenta. În unele

variante de realizare, subiectul prezintă sensibilizare nociceptivă indusă de opioide. În unele variante de realizare, sensibilizarea nociceptivă indusă de opioide este sensibilizare nociceptivă indusă de morfină, oxycodonă, hidrocodonă, hidromorfonă, fentanil, meperidină, alfentanil, remifentanil, sufentanil, etorfină, buprenorfină, metadonă, și/sau heroină, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

Prezenta invenție furnizează de asemenea unul sau mai mulți compuși descriși mai sus, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, sau o compoziție farmaceutică cuprinzând unul sau mai mulți compuși descriși mai sus, pentru tratamentul durerii la un subiect cuprinzând administrarea la subiect a unul sau mai mulți compuși, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, dintr-un compus descris în prezenta, sau o compoziție farmaceutică cuprinzând unul sau mai mulți compuși, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, dintr-un compus descris în prezenta. În unele variante de realizare, metoda cuprinde administrarea unui agonist opioid la subiect până când opioidul crește sensibilizarea nociceptivă la subiect; și administrarea la subiect a unul sau mai mulți compuși, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, dintr-un compus descris în prezenta, sau o compoziție farmaceutică cuprinzând unul sau mai mulți compuși, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, dintr-un compus descris în prezenta. În unele variante de realizare, agonistul opioid este morfină, oxycodonă, hidrocodonă, hidromorfonă, fentanil, meperidină, alfentanil, remifentanil, sufentanil, etorfină, buprenorfină, metadonă, și/sau heroină, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

Prezenta invenție furnizează de asemenea unul sau mai mulți compuși descriși mai sus, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, sau o compoziție farmaceutică cuprinzând unul sau mai mulți compuși descriși mai sus, pentru tratamentul durerii la un subiect expus la opioide cuprinzând administrarea la subiect a unul sau mai mulți compuși, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, dintr-un compus descris în prezenta, sau o compoziție farmaceutică cuprinzând unul sau mai mulți compuși, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, dintr-un compus descris în prezenta. În unele variante de realizare, metodele cuprind: a) administrarea unui agonist opioid la subiect; și b) administrarea la subiectul din etapa a), în absența opioidului administrat în etapa a), a unul sau mai mulți compuși, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, dintr-un compus descris în prezenta, sau o compoziție farmaceutică cuprinzând unul sau mai mulți compuși, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, dintr-un compus descris în prezenta. În unele variante de realizare, opioidul care este administrat în etapa a) este morfină, oxycodonă, hidrocodonă, hidromorfonă, fentanil, meperidină, alfentanil, remifentanil, sufentanil, etorfină, buprenorfină, metadonă, și/sau heroină, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

Prezenta invenție furnizează de asemenea unul sau mai mulți compuși descriși mai sus, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, sau o compoziție farmaceutică cuprinzând unul sau mai mulți compuși descriși mai sus, pentru tratamentul durerilor de cap cauzate de consumul excesiv de medicamente la un subiect cuprinzând administrarea la subiect a unul sau mai mulți compuși, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, dintr-un compus descris în prezenta, sau o compoziție farmaceutică cuprinzând unul sau mai mulți compuși, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, dintr-un compus descris în prezenta. În unele variante de realizare, durerea de cap cauzată de consumul excesiv de medicamente este cauzată de acetaminofen, aspirină, un agonist miu-opioid, un medicament antiinflamator nesteroidian (NSAID), sau un triptan. În unele variante de realizare, triptanul este sumatriptan, rizatriptan, naratriptan, zolmitriptan, eletriptan, almotriptan, frovatriptan, avitriptan, sau donitriptan, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora. În unele variante de realizare, agonistul miu-opioid este morfină, oxycodonă, hidrocodonă, hidromorfonă, fentanil, meperidină, alfentanil, remifentanil, sufentanil, etorfină, buprenorfină, metadonă, sau heroină, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora.

Prezenta invenție furnizează de asemenea unul sau mai mulți compuși descriși mai sus, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, sau o compoziție farmaceutică cuprinzând unul sau mai mulți compuși descriși mai sus, pentru tratamentul migrenelor la un subiect cuprinzând administrarea unui triptan la un subiect; și administrarea la subiect a unul sau mai mulți compuși, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, dintr-un compus descris în prezenta, sau o compoziție farmaceutică cuprinzând unul sau mai mulți compuși, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, dintr-un compus descris în prezenta. În unele variante de realizare, respectivii unul sau mai mulți compuși, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, dintr-un compus descris în prezenta sunt administrați în absența triptanului. În unele variante de realizare, triptanul este sumatriptan, rizatriptan, naratriptan, zolmitriptan, eletriptan, almotriptan, frovatriptan, avitriptan, sau donitriptan, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora. În unele variante de realizare, subiectul dezvoltă durerile de cap cauzate de consumul excesiv de medicamente înainte de a li se administra respectivii unul sau mai mulți compuși, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, dintr-un compus descris în prezenta, sau o

compoziție farmaceutică cuprinzând unul sau mai mulți compuși, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, dintr-un compus descris în prezenta.

De asemenea sunt dezvăluți unul sau mai mulți compuși descriși mai sus, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, sau o compoziție farmaceutică cuprinzând unul sau mai mulți compuși descriși mai sus, pentru utilizare la fabricarea unui medicament pentru tratamentul din metodele de tratare a durerii, incluzând, dar fără a se limita la durerea neuropată, durerile de cap cauzate de consumul excesiv de medicamente, hiperalgezia, scăderea sensibilității nociceptive, durerea la un subiect expus la opioide, migrene (cronice sau acute), dureri de cap (de exemplu, cronice, acute, de tip cluster, și altele asemenea) Parkinson, depresie, anxietate, vezică hiperactivă, incluzând, dar fără a se limita la, tulburarea depresivă majoră, depresia rezistentă la tratament, anxietatea, tulburarea de stres post-traumatic, durerea neuropată, incluzând, neuropatia diabetică periferică, nevralgia post-herpetică, durerea neuropată indusă de chimioterapie, prevenirea neuropatiei induse de chimioterapie, prevenirea durerii neuropate induse de chimioterapie, nevralgia de trigemen, durerea inflamatorie, incluzând, osteoartrita, artrita reumatoidă, sindromul Rett, tulburări din spectrul autist, migrene, cefalee histaminică, tratament abortiv acut, profilaxia migrenei intermitente acute, profilaxia migrenei cronice, tratamentul cefaleei histaminice episodice și cronice, prevenirea cefaleei de tip cluster episodice și cronice, boala Charcot-Marie Tooth, leziuni cerebrale traumatice, fibromialgie, accident vascular cerebral, sindrom ischemic acut, leziune de ischemie/reperfuzie, intervenție în cazul abuzului de substanțe, și/sau tratament al abuzului de alcool la un subiect, cum ar fi cele descrise în prezenta. De asemenea, astfel cum se dezvăluie în prezenta, mamiferul este un mamifer care are nevoie de acestea.

Este de asemenea dezvăluită utilizarea a unul sau mai mulți compuși descriși mai sus, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, sau o compoziție farmaceutică cuprinzând unul sau mai mulți compuși descriși mai sus, în modularea unui receptor δ -opioid. În unele variante de realizare, compușii, sarea acceptabilă farmaceutic a acestora, sau o compoziție farmaceutică din acestea modulează calea modulată de beta-arestină a receptorului δ -opioid. În unele variante de realizare, compușii, acceptabil farmaceutic sare a acestora, sau o compoziție farmaceutică din acestea modulează calea modulată de proteina G a receptorului δ -opioid.

Astfel cum se utilizează în prezenta, "modulare" se poate referi fi la inhibarea, fie la intensificarea unei anumite activități. De exemplu, modularea receptorului δ -opioid se poate referi la inhibarea și/sau activarea căii mediate de proteina G a receptorului δ -opioid. În unele variante de realizare, modularea se referă la inhibarea sau activarea căii mediate de β -arestină a receptorului δ -opioid. Activitatea unui receptor δ -opioid poate fi măsurată prin orice metodă, incluzând, dar fără a se limita la metodele descrise în prezenta.

Compușii descriși în prezenta sunt agoniști sau antagoniști ai receptorilor delta opioizi (DOR-uri). Capacitatea compușilor de a stimula sau inhiba semnalizarea mediată de DOR poate fi măsurată utilizând orice test cunoscut în domeniu pentru detectarea semnalizării mediate de DOR sau activității DOR, sau absența unei astfel de semnalizări /activități. "Activitate DOR" se referă la capacitatea unui DOR de a transduce un semnal. Această activitate poate fi măsurată, de exemplu, într-o celulă heteroloagă, prin cuplarea unui DOR (sau a unui DOR himeric) la un efector din aval cum ar fi adenilat ciclaza.

O "activitate indusă de ligandul natural" astfel cum se utilizează în prezenta, se referă la activarea DOR de către un ligand natural al DOR. Activitatea poate fi testată utilizând orice număr de obiective pentru măsurarea activității DOR.

În general, analizele pentru testarea compușilor care modulează transducerea semnalului mediată de DOR includ determinarea oricărui parametru care este indirect sau direct sub influența unui DOR, de exemplu, un efect funcțional, fizic, sau chimic. Probele sau testele cuprinzând DOR-uri care sunt tratați cu un potențial activator, inhibitor sau modulator sunt comparate cu probe martor fără inhibitor, activator, sau modulator, pentru a examina gradul de inhibare. Probelor martor (netratate cu inhibitor) li se atribuie o valoare a activității DOR relative de 100%. Inhibarea unui DOR este atinsă atunci când valoarea activității DOR în raport cu martorul este de circa 80%, 50%, sau 25%. Activarea unui DOR este atinsă atunci când valoarea activității DOR în raport cu martorul (netratat cu activatori) este 110%, 150%, sau 200-500% (adică, de două până la cinci ori mai mare în raport cu martorul), sau 1000-3000% sau mai mare.

Efectele compușilor asupra funcției unui DOR pot fi măsurate prin examinarea oricăruia dintre parametrii descriși mai sus. Orice modificare fiziologică adecvată care afectează activitatea DOR poate fi utilizată pentru a evalua influența unui compus asupra receptorilor DOR și activitatea DOR mediată de ligand. Atunci când consecințele funcționale sunt determinate utilizând celule sau animale intacte, se poate măsura de asemenea o varietate de efecte cum ar fi modificările mesagerilor secunzi intracelulari cum ar fi cAMP

În unele variante de realizare, compusul sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia inhibă selectiv calea mediată de beta-arestină a receptorului delta-opioid. În unele variante de realizare, compusul sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia inhibă selectiv calea mediată de cAMP a receptorului delta-opioid. În unele variante de realizare, compusul sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia activează selectiv calea mediată de beta-arestină a receptorului delta-opioid. În unele variante de realizare, compusul sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia activează selectiv calea mediată de cAMP a receptorului delta-opioid.

Modulatorii activității DOR pot fi testați utilizând polipeptide DOR astfel cum este descris în prezenta, fie recombinante, fie aflate în stare naturală. Proteina poate fi izolată, exprimată într-o celulă, exprimată într-o membrană derivată dintr-o celulă, exprimată în țesut sau într-un animal. De exemplu, celulele neuronale, celulele sistemului imunitar, celule transformate, sau membrane pot fi utilizate pentru a testa polipeptidele GPCR descrise mai sus. Modularea este testată utilizând unul dintre testele în vitro sau în vivo descrise în prezenta. Transducerea semnalului poate fi de asemenea examinată în vitro prin reacții solubile sau în stare solidă, utilizând o moleculă himerică cum ar fi un domeniu extracelular al unui receptor covalent legat la un domeniu de transducere a semnalului heterolog, sau un domeniu extracelular heterolog covalent legat la transmembrana și/sau domeniul citoplasmatic al unui receptor. Mai departe, domeniile de legare a ligandului ale proteinei de interes pot fi utilizate în vitro în reacții solubile sau în stare solidă pentru a testa legarea ligandului. Legarea ligandului la un DOR, un domeniu, sau o proteină himerică poate fi testată într-un număr de formate. Legarea poate fi realizată în soluție, într-o membrană cu bistrat, atașată la o fază solidă, într-un monostrat lipidic, sau în vezicule. De exemplu, într-un test, legarea ligandului natural la receptorul său este măsurată în prezența unui modulator candidat, cum ar fi compusul descris în prezenta. Alternativ, legarea modulatorului candidat poate fi măsurată în prezența ligandului natural.

Adecea, sunt utilizate testele competitive care măsoară capacitatea unui compus de a concura cu legarea ligandului natural la receptor. Legarea poate fi testată prin măsurarea, de exemplu, a modificărilor la nivelul caracteristicilor spectroscopice (de exemplu, fluorescența, absorbanta, indicele de refracție), a modificărilor hidrodinamice (de exemplu, forma), sau a modificărilor la nivelul proprietăților cromatografice sau de solubilitate.

Activitatea compuşilor poate fi de asemenea măsurată utilizând teste care implică recrutarea β -arestinei. β -arestina are rol de proteină de reglare care este distribuită în citoplasmă în celulele neactivate. Legarea ligandului la un DOR adecvat este asociată cu redistribuirea β -arestinei din citoplasmă la suprafața celulară, unde se asociază cu DOR. Astfel, activarea receptorului și efectul modulatorilor candidați asupra activării receptorului indusă de ligand, pot fi evaluate prin monitorizarea recrutării β -arestinei la suprafața celulară. Aceasta se realizează frecvent prin transfectarea unei proteine de fuziune marcată a β -arestinei (*de exemplu*, proteina fluorescentă verde a β -arestinei (GFP)) în celule și monitorizarea distribuției acesteia utilizând microscopie confocală (a se vedea, *de exemplu*, Groarke și colab., J. Biol. Chem. 274(33):23263-69 (1999)).

O altă tehnologie care poate fi utilizată pentru a evalua interacțiunile DOR-proteină în celulele vii implică transferul de energie prin rezonanță bioluminescentă (BRET). O discuție detaliată cu privire la BRET poate fi găsită în Kroeger și colab., J. Biol. Chem., 276(16):12736-43 (2001).

Alte teste pot implica determinarea activității receptorilor care, atunci când sunt activați de legarea ligandului, au ca rezultat o modificare a nivelului de nucleotide ciclice intracelulare, de exemplu, cAMP, prin activarea sau inhibarea efectorilor din aval cum ar fi adenilat ciclaza. Într-o variantă de realizare, modificările din cAMP intracelular pot fi măsurate utilizând imunoteste. Metoda descrisă în Offermanns & Simon, J. Biol. Chem. 270:15175-15180 (1995) poate fi utilizată pentru a determina nivelul de cAMP. De asemenea, metoda descrisă în Felley-Bosco și colab., Am. J. Resp. Cell și Mol. Biol. 11:159-164 (1994) poate fi utilizată pentru a determina nivelul de cGMP. Mai departe, un kit pentru măsurarea cAMP a este descris în Brevetul din S.U.A. nr. 4,115,538.

Într-o altă variantă de realizare, nivelurile de transcripție pot fi măsurate pentru evaluarea efectelor unui compus de test asupra transducției semnalului indusă de ligand. O celulă gazdă conținând proteina de interes este pusă în contact cu un compus de test în prezența ligandului natural pentru o perioadă de timp suficientă pentru a efectua orice interacțiuni, iar apoi este măsurat nivelul de exprimare genetică. Cantitatea de timp necesară pentru efectuarea acestor interacțiuni poate fi determinată empiric, cum ar fi prin parcurgerea unei perioade timp și măsurarea nivelului de transcripție ca funcție de timp. Cantitatea de transcripție poate fi măsurată utilizând orice metodă cunoscută persoanelor de specialitate în domeniu ca fiind adecvată. De exemplu, expresia mRNA a proteinei de interes poate fi detectată utilizând teste northern blot sau produsele lor polipeptidice pot fi identificate utilizând imunoteste. Alternativ, pot

fi utilizate teste pe bază de transcripție utilizând gene raportor astfel cum se descrie în Brevetul din S.U.A. nr. 5,436,128. Genele raportor pot fi, *de exemplu*., cloramfenicol acetiltransferază, luciferază de licurici, luciferază bacteriană, β galactozidază și alcalin fosfatază. Mai departe, proteina de interes poate fi utilizată ca raportor indirect prin atașare la un al doilea raportor, cum ar fi proteina verde fluorescentă (a se vedea, *de exemplu*., Mistili & Spector, Nature Biotechnology 15:961 964 (1997)).

Cantitatea de transcripție este apoi comparată cu cantitatea de transcripție din aceeași celulă în absența compusului de test, sau poate fi comparată cu cantitatea de transcripție dintr-o celulă substanțial identică care nu conține proteina de interes. O celulă substanțial identică poate fi derivată din aceleași celule din care a fost preparată celula recombinantă, dar care nu au fost modificate prin introducerea de ADN heterolog. Orice diferență la cantitatea de transcripție indică faptul că compusul de test a modificat într-un anumit mod activitatea proteinei de interes.

Pot fi de asemenea utilizate și alte teste. De exemplu, activitatea compusului poate fi măsurată într-un test pe bază de celule. De exemplu, o moleculă de acid nucleic care codifică receptorul delta-opioid receptor (Acces NP_000902) poate fi încorporată într-un vector de expresie și transfectată sau transformată într-o celulă. În anumite variante de realizare, vectorul de expresie este o plasmidă sau un virus. În unele variante de realizare, expresia moleculei de acid nucleic este legată funcțională la un promotor. Promotorul poate fi constitutiv sau răspunde la un medicament sau alt element de răspuns astfel ca expresia să poată fi controlată. Tipul de vector de expresie nu este foarte important și orice vector de expresie poate fi utilizat dacă este adecvat pentru tipul de celulă. În unele variante de realizare, plasmida este pCMVProLink. În unele variante de realizare, celula este o celulă de mamifer. În unele variante de realizare, celula este o celulă ovariană de hamster chinezesc (CHO-1). În unele variante de realizare, celula este o celulă de CHO-1 din linia parentală de EArestină, care este disponibilă de la de la DiscoverX Corporation (Fremont, CA). Expresia receptorului poate fi stabilă, astfel încât să poată fi selectate linii celulare stabile. Selecția liniilor celulare de receptori cu expresie stabilă se poate face prin metode rutină, cum ar fi selectarea expresiei sub G418 (Geneticină). Expresia receptorului poate de asemenea să fie tranzitorie.

După ce receptorul este exprimat într-o celulă, celulele pot fi crescute într-un mediu adecvat în placa celulară adecvată. Celulele pot fi placate, de exemplu la 5000/10000 celule pe godeu într-o placă cu 384 de godeuri. În unele variante de realizare, celulele sunt placate la circa 1000, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000, 8000, 9000, sau 10000 celule/pe godeu. Plăcile pot avea orice număr de godeuri și numărul de celule poate fi modificat în consecință.

În unele variante de realizare, pentru a măsura activitatea cAMP care este mediată de receptor, răspunsurile pot fi determinate prin măsurarea modificărilor din cAMP intracelular utilizând. cAMP poate fi măsurat prin orice metodă sau kit cunoscute. Exemple de kit care poate fi utilizat includ, dar nu se limitează la, kitul HiRange cAMP CisBio HTRF (cat # 62AM6PEJ) pe bază de transfer de energie prin rezonanță fluorescentă rezolvată în timp (TR-FRET). Compușii (de exemplu de test sau martor) pot fi puși în contact cu celulele pentru o perioadă de timp și apoi poate fi măsurat cAMP.

În unele variante de realizare, este măsurat efectul unui compus asupra activității de beta-arestină a receptorului. Activitatea poate fi măsurată prin orice metodă sau kit. De exemplu, recrutarea sau activitatea beta-arestinei a fost determinată utilizând kitul de detecție PathHunter DiscoverX pentru beta-arestină (cat # 93-0001). În acest sistem, beta-arestina este fuzionată la un mutant cu deleție Nterminală al beta-galactozidazei (denumit acceptorul enzimatic al EA) și GPCR de interes este fuzionat la un fragment mai mic (42 aminoacizi), care completează slab, denumit ProLink™. În celulele care exprimă stabil aceste proteine de fuziune, stimularea ligandului conduce la interacțiunea beta-arestinei cu GPCR marcat cu ProLink, forțând completarea celor două fragmente de beta-galactozidază și având ca rezultat formarea unei enzime funcționale care convertește substratul în semnal detectabil. Compușii care intensifică această activitate vor conduce la o creștere a enzimelor funcționale și o creștere a semnalului detectabil. Compușii care inhibă această activitate vor scădea semnalul detectabil. Compușii pot de asemenea să nu aibă niciun efect asupra recrutării beta-arestinei.

Este de asemenea dezvăluită utilizarea a unul sau mai mulți compuși descriși mai sus, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, sau o compoziție farmaceutică cuprinzând unul sau mai mulți compuși descriși mai sus, în tratamentul din metodele de tratare a durerii, incluzând, dar fără a se limita la durerea neuropată, migrene (cronice sau acute), dureri de cap (de exemplu, cronice, acute, de tip cluster, și altele asemenea) Parkinson, depresie, anxietate, vezică hiperactivă, incluzând, dar fără a se limita la, tulburarea depresivă majoră, depresia rezistentă la tratament, anxietatea, tulburarea de stres post-traumatic, durerea neuropată, incluzând, neuropatia diabetică periferică, nevralgia post-herpetică, durerea neuropată indusă de chimioterapie, prevenirea neuropatiei induse de chimioterapie, prevenirea durerii neuropate induse de chimioterapie, nevralgia de trigemen, durerea inflamatorie, incluzând, osteoartrita, artrita reumatoidă, sindromul Rett, tulburări din spectrul autist, migrene, cefalee histaminică, tratament abortiv acut,

profilaxia migrenei intermitente acute, profilaxia migrenei cronice, tratamentul cefaleei histaminice episodice și cronice, prevenirea cefaleei de tip cluster episodice și cronice, boala Charcot-Marie Tooth, leziuni cerebrale traumatice, fibromialgie, accident vascular cerebral, sindrom ischemic acut, leziune de ischemie/reperfuzie, intervenție în cazul abuzului de substanțe, și/sau tratament al abuzului de alcool la un subiect sau un subiect care are nevoie de acestea, cum ar fi astfel cum se descrie în prezenta.

Orice medicament având utilitate într-o aplicație descrisă în prezenta poate fi utilizat în co-terapie, co-administrare sau co-formulare cu o compoziție descrisă mai sus. Aceste medicamente suplimentare includ, medicamente pentru Parkinson, cum ar fi dar fără a se limita la levodopa, carbidopa, inhibitori ai Catecol-O-metil transferazei

(de exemplu Entacaponă sau Tolcaponă), agoniști ai dopaminei, ropinirol, bromocriptină, pramipexol, inhibitori ai monoamin oxidazei (MAOI) (*de exemplu* rasagilină sau selegilină), anti-colinergice (*de exemplu* Benztropină sau Trihexifenidil), și amantadină. Exemple de medicamente pentru vezica hiperactivă includ, dar nu se limitează la, tolterodină (Detrol), oxibutinină (Ditropan), un platur de piele cu oxibutinină (Oxitol), trospium (Sanctura), solifenacin (Vesicare) și darifenacin (Enablex). Exemple de medicamente pentru tratamentul depresiei și/sau anxietății includ, dar nu se limitează la, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (SSRI), cum ar fi fluoxetină (Prozac), paroxetină (Paxil), și sertralină (Zoloft); antidepresive tricyclice și tetracyclice, cum ar fi doxepină (Sinequan) și nortriptilină (Aventil, Pamelor); alte anidepresive, cum ar fi bupropion (Wellbutrin, Wellbutrin SR), mirtazapină (Remeron) și trazodonă, și venlafaxină (Effexor, Effexor XR); inhibitori ai monoamin oxidazei (MAOI), cum ar fi izocarboxazid (Marplan), fenelzină sulfat (Nardil), și selegilină (Emsam), Ativan, Celexa, Cymbalta, Klonopin, Lexapro, Luvox CR, Norpramin, Paxil, Remeron, Tofranil, Valium, și Xanax.

Exemple de medicamente pentru durere includ, dar nu se limitează la agenți antiinflamatori nesteroidieni, opioide, analgezice non-narcotice, analgezice topice, anestezice topice. Exemple de agenți antiinflamatori nesteroidieni includ, dar nu se limitează la, inhibitori ai prostaglandin H sintetazei (Cos I sau Cox II), de asemenea denumiți inhibitori ai ciclooxigenazei de tip I și de tip II, cum ar fi diclofenac, flurbiprofen, ketorolac, suprofen, nepafenac, amfenac, indometacin, naproxen, ibuprofen, bromfenac, ketoprofen, meclofenamat, piroxicam, sulindac, acid mefanamic, diflusal, oxaprozină, tolmetină, fenoprofen, benoxaprofen, nabumetom, etodolac, fenilbutazonă, aspirină, oxifenbutazonă, tenoxicam și carprofen; inhibitori selectivi ai ciclooxigenazei de tip II, cum ar fi viox, celecoxib, etodolac; antagoniști PAF, cum ar fi apafant, bepafant, minopafant, nupafant și modipafant; inhibitori PDE II, cum ar fi ariflo, torbafilină, rolipram, filaminast, piclamilast, cipamfilină, și roflumilast; inhibitori ai producerii de citokine, cum ar fi inhibitori ai factorului de transcripție NFκB; sau alți agenți antiinflamatori cunoscuți persoanelor de specialitate în domeniu. Alte exemple de medicamente pentru durere includ, dar nu se limitează la, acetaminofen, buprenorfină, butorfanol, codeină, hidrocodonă, hidromorfonă, levorfanol, meperidină, metadonă, morfină, nalbufină, oxicondonă, oximorfonă, pentazocină, propoxifen, tramadol, butalbital, capsaicină, benzocaină, dibucaină, prilocaină și lidocaină. Medicamentele suplimentare pot fi administrate în co-terapie (incluzând coformulare) cu unul sau mai mulți dintre compușii descriși în prezenta.

În unele variante de realizare, răspunsul bolii sau afecțiunii la tratament este monitorizat și tratamentul este ajustat dacă este necesar în raport cu această monitorizare.

Frecvența administrării este în mod tipic de așa natură încât intervalul de dozare, de exemplu, perioada de timp dintre o doză și următoarea, pe durata perioadei de trezie este de la circa 2 până la circa 12 ore, de la circa 3 la circa 8 ore, sau de la circa 4 la circa 6 ore. Se va înțelege de către persoanele de specialitate în domeniu faptul că intervalul de dozare adecvat este dependent într-o oarecare măsură de lungimea perioadei de timp pentru care compoziția selectată este capabilă să menționeze o concentrație a compusului/compușilor la subiect și/sau în țesutul țintă (de exemplu, peste EC₅₀ (concentrația minimă a compusului care modulează activitatea receptorului cu 90%). În mod ideal, concentrația rămâne peste EC₅₀ timp de cel puțin 100% din intervalul de dozare. Atunci când ceasta nu se poate realiza, este de dorit ca concentrația să rămână peste EC₅₀ timp de cel puțin circa 60% din intervalul de dozare, sau trebuie să rămână peste EC₅₀ timp de cel puțin circa 40% din intervalul de dozare.

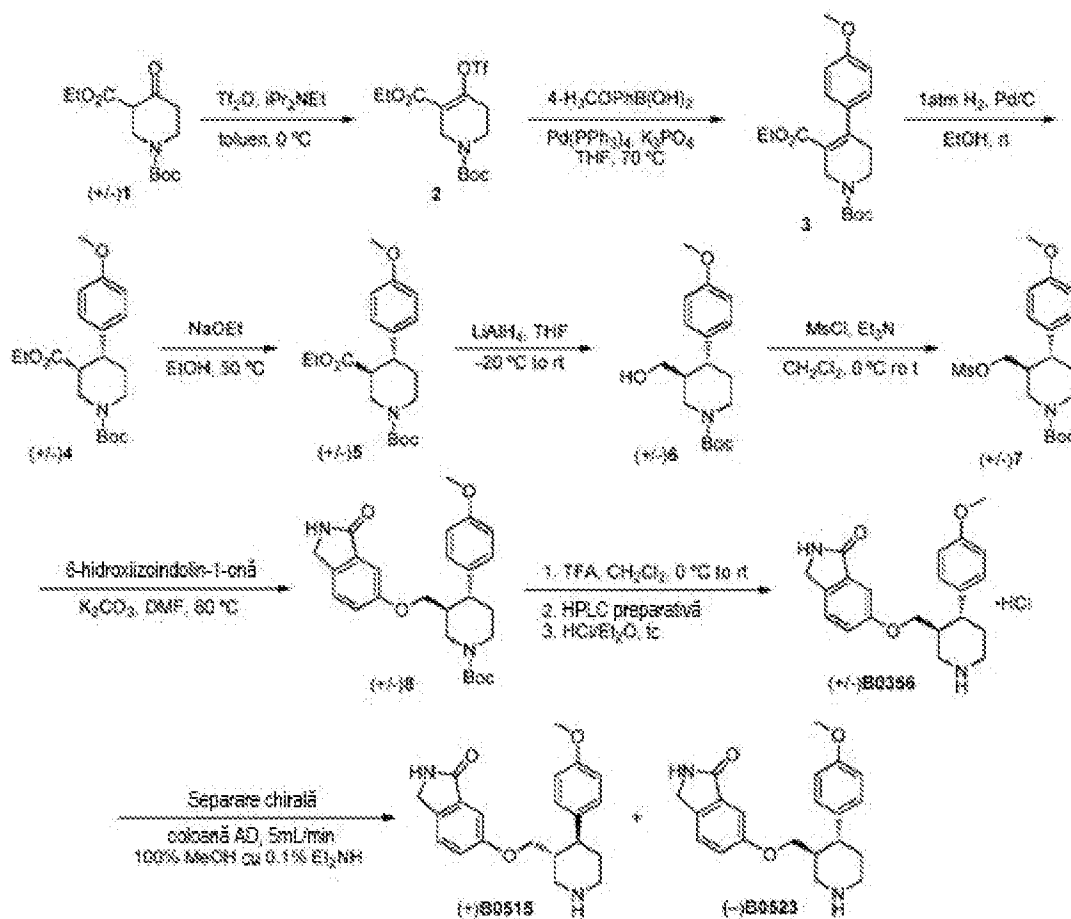
Pentru ca variantele de realizare dezvăluite în prezenta să poată fi înțelese în mod mai eficient, sunt furnizate mai jos exemple. Trebuie înțeles faptul că aceste exemple au exclusiv scop ilustrativ și nu sunt menite să limiteze variantele de realizare în niciun mod. Pe parcursul acestor exemple, pot fi reacții de clonare moleculară, și alte tehnici de ADN recombinant descrise, iar acestea au fost efectuate în conformitate cu metodele descrise în Maniatis și colab., Molecular Cloning - A Laboratory Manual, ed. a 2-a, Cold Spring Harbor Press (1989), utilizând reactivi disponibili comercial, cu excepția cazului în care se consemnează altfel.

Exemple Exemplu 1

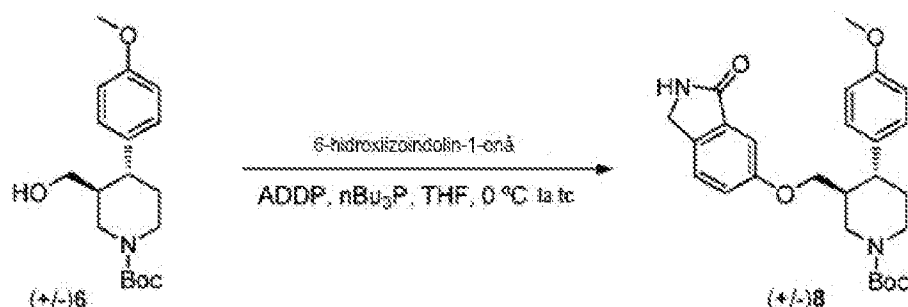
Exemplu 1:

Proceduri generale A1: Prepararea de analogi N-H de 3,4-piperidină

Schema 1



Schema 2



Prepararea de (+)-6-[[*trans*-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-il]metoxilizoindolin-1onă [(+)-B0515] și (-)-6-[[*trans*-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi]izoindolin-1onă [(-)-B0523] (Schema 1)

3-etil 4-(trifluorometilsulfoniloxi)-5,6-dihidropiridină-1,3(2*H*)-dicarboxilat de 1*terț*-butil (2)

Anhidridă trifluorometansulfonică (33,3 mL, 203 mmoli) s-a adăugat în porții la un amestec de 4-oxopiperidină-1,3-dicarboxilat de (+/-)-1-*terț*-butil 3-etil disponibil comercial [(+/-)-1, 50,0 g, 184 mmoli] și *N,N*-diizopropiletilamină (48,3 mL, 277 mmoli) în toluen anhidru (922 mL) la $0\text{ }^\circ\text{C}$ sub azot, la o rată care a menținut temperatura internă a reacției sub $40\text{ }^\circ\text{C}$. Amestecul s-a agitat la $0\text{ }^\circ\text{C}$ timp de 2 h după care acesta s-a încălzit la temperatura camerei și solidele s-au îndepărtat prin filtrare. Solvenții filtratului s-au îndepărtat sub presiune redusă pentru a furniza 2 brut sub forma unui ulei brun care s-a

utilizat în etapa următoare fără purificare (74 g, 99%). Datele spectrale ^1H RMN au fost în concordanță cu literatura (III. I. Elitzin, și colab. Org.

Process Res. Dev. 2010, 14, 912-917).

4-Fenil-5,6-dihidropiridină-1,3(2H)-dicarboxilat de 1-terț-butil 3-etil (3)

Tetrakis(trifenilfosfină)paladiu (4,2 g, 3,7 mmoli) s-a adăugat la un amestec degazificat de 4-(trifluorometilsulfonilo)-5,6-dihidropiridină-1,3(2H)-dicarboxilat de 1-terț-butil 3-etil brut (2, 74 g, 184 mmoli), acid 4-metoxifenilboronic (36,0 g, 239 mmoli) și fosfat de potasiu (48 g, 276 mmoli) în THF anhidru (915 mL) la temperatura camerei sub azot, după care amestecul s-a încălzit la 70 °C și s-a agitat timp de 12 h. Amestecul răcit s-a diluat cu acetat de etil (200 mL) și solidele s-au îndepărtat prin filtrare printr-un tampon de celită. Solvenții filtratului s-au îndepărtat sub presiune redusă până la jumătate din volum (circa 600 mL) și apoi s-a spălat cu apă (200 mL) și saramură (200 mL). Solvenții s-au îndepărtat sub presiune redusă și produsul brut s-a purificat prin cromatografie în coloană rapidă pe gel de silica, eluând cu hexani/acetat de etil (9:1), pentru a da 3 sub forma unui solid galben care a fost adecvat pentru utilizare fără altă purificare (63 g, 95%): LCMS (M+H) 362.

4-(4-Metoxifenil)piperidină-1,3-dicarboxilat de (+/-)-cis-1-terț-butil 3-etil [(+/-)4]

Un amestec de 4-fenil-5,6-dihidropiridină-1,3(2H)-dicarboxilat de 1-terț-butil 3etil (3, 60,0 g, 166 mmoli) și 10% paladiu pe cărbune (50% umed, 6,0 g) în etanol anhidru (60 mL) la temperatura camerei sub azot s-a transferat într-o atmosferă de hidrogen (balon) după care amestecul s-a agitat timp de 48 h. Atmosfera s-a modificat în azot, amestecul s-a diluat cu clorură de metilen (150 mL) și solidele s-au îndepărtat prin filtrare sub presiune redusă printr-un tampon de celită, eluând cu clorură de metilen (150 mL). Solvenții din extractul organic s-au îndepărtat sub presiune redusă pentru a furniza (+/-)4 sub forma unui solid albicios (56,6 g, 94%): LCMS (M+H) 364.

4-(4-Metoxifenil)piperidină-1,3-dicarboxilat de (+/-)-trans-1-terț-butil 3-etil [(+/-)5]

Etoxid de sodiu (36 mL, 21 % în greutate soluție în etanol) s-a adăugat la o soluție de 4-(4-metoxifenil)piperidină-1,3-dicarboxilat de (+/-)-cis-1-terț-butil 3-etil [(+/-)4, 10,0 g, 27,5 mmoli] în etanol anhidru (150 mL) la temperatura camerei sub azot, după care amestecul s-a încălzit la 50 °C și s-a agitat timp de 12 h. Amestecul răcit sa tratat cu soluție saturată de clorură de amoniu (100 mL) și s-a extras cu acetat de etil (3 x 100 mL). Extractele organice combinate s-au spălat cu soluție de saramură (100 mL), s-a uscat pe sulfat de sodiu și s-a filtrat. Solvenții s-au îndepărtat sub presiune redusă pentru a da (+/-)5 sub forma unui ulei galben care a fost adecvat pentru utilizare fără altă purificare (9,8 g, 98%): LCMS (M+H) 364.

3-(Hidroxitetil)-4-(4-metoxifenil)-piperidină-1-carboxilat de (+/-)-trans-terț-butil [(+/-)6]

Hidruură de litiu aluminiu (41,2 mL, 41,2 mmoli, 1 M în tetrahidrofuran) s-a adăugat în picături la o soluție de 4-(4-metoxifenil)piperidină-1,3-dicarboxilat de (+/-)-trans-1-terț-butil 3-etil [(+/-)5, 11,2 g, 27,5 mmoli] în tetrahidrofuran anhidru (225 mL) la -20 °C sub azot, după care amestecul s-a încălzit la 0 °C. Amestecul s-a agitat timp de 4 h și apoi s-a încălzit lent la temperatura camerei, agitând pentru o perioadă totală de 12 h. Amestecul s-a răcit la 0 °C și s-a tratat lent cu apă (2 mL) și apoi în soluție de hidroxid de sodiu (2 mL) și s-a agitat timp de încă 1 h. Solidele s-au îndepărtat prin filtrare sub presiune redusă și solvenții filtratului s-au îndepărtat sub presiune redusă. Reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană rapidă pe gel de silica, eluând cu hexani/acetat de etil (2:3), pentru a da (+/-)6 sub forma unui ulei incolor (3,8 g, 58%):

LCMS (M+H) 322.

4-(4-Metoxifenil)-3-[(metilsulfonil)oxi]-metil}piperidină-1-carboxilat de (+/-)-trans-terț-butil [(+/-)7]

Clorură de metansulfonil (1,4 mL, 18,1 mmoli) s-a adăugat în picături la o soluție de 3-(hidroximetil)-4-(4-metoxifenil)piperidină-1-carboxilat de (+/-)-trans-terț-butil [(+/-)6, 4,40 g, 13,7 mmoli] și trietilamină (2,3 mL, 16,5 mmoli) în clorură de metilen anhidră (150 mL) la 0 °C sub azot, după care amestecul s-a încălzit lent la temperatura camerei, agitând pentru o perioadă totală de 5 h. Amestecul s-a tratat cu soluție de saramură (100 mL) și s-a extras cu acetat de etil (2 x 150 mL). Extractele organice combinate s-au spălat cu soluție de saramură (100 mL), s-au uscat pe sulfat de sodiu și s-au filtrat. Solvenții s-au îndepărtat sub presiune redusă pentru a da (+/-)7 sub forma unui ulei galben care a fost adecvat pentru utilizare fără altă purificare (5,08 g, 88%).

4-(4-Metoxifenil)-3-[(3-oxoizindolin-5-il)oxi]metil}piperidină-1-carboxilat de (+/-)-trans-terț-butil [(+/-)8]

Carbonat de potasiu (727 mg, 5,3 mmoli) [Notă: O cantitate echivalentă de hidruură de sodiu poate de asemenea să fie utilizată interschimbabil] s-a adăugat la o soluție de 6-hidroxiizindolin-1-onă (523 mg, 3,5 mmoli) și 4-(4-metoxifenil)-3-

{[(metilsulfonil)oxi]metil}piperidină-1-carboxilat de (+/-)-trans-terț-butil [(+/-)7, 600 mg, 1,8 mmoli] în *N,N*-dimetilformamidă anhidră (30 mL) la temperatura camerei sub azot, după care amestecul

s-a încălzit la 80 °C și s-a agitat timp de 18 h. Amestecul răcit sa diluat cu acetat de etil (200 mL) și solidele s-au îndepărtat prin filtrare sub presiune redusă. Solvenții filtratului s-au îndepărtat sub presiune redusă și reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană rapidă pe gel de silica, eluând cu clorură de metilen/metanol (9:1), pentru a da (+/-)-**8** sub forma unui solid alb (240 mg, 35%): LCMS (M+H) 453.

Clorhidrat de (+/-)-6-[[trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi]izoindolin-1-onă [(+/-)B0356]

Acid trifluoroacetic (0,70 mL, 10 mmoli) s-a adăugat în picături la o soluție de 4-(4-metoxifenil)-3-[[[(3-oxoizoindolin-5-il)oxi]metil]piperidină-1-carboxilat de (+/-)-*trans-terț*-butil [(+/-)-**8**, 432 mg, 1,0 mmoli] în clorură de metilen anhidră (30 mL) la 0 °C sub azot, după care amestecul s-a încălzit lent la temperatura camerei, agitând pentru o perioadă totală de 5 h. Solvenții s-au îndepărtat sub presiune redusă și reziduul s-a dizolvat în metanol pentru purificare prin HPLC preparativă cu fază inversă, eluând cu 0,05% TFA în acetonitril/apă (gradient de la 2% la 60%, coloană Fenomenex Luna). Reziduul izolat s-a acidificat cu HCl (2 mL, 2M în dietil eter), s-a diluat cu acetonitril/apă și s-a liofilizat pentru a da (+/-)-**B0356** sub forma unui solid alb (91 mg, 24%): LCMS (M+H) 353; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 7,43 (dd, *J* = 8,5, 0,5 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 11,5 Hz, 2H), 7,12-7,09 (m, 2H), 6,88 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,82 (dd, *J* = 10,0, 3,0 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,72-3,69 (m, 2H), 3,56-3,49 (m, 1H), 3,21-3,15 (m, 2H), 2,96-2,90 (m, 1H), 2,46-2,40 (m, 1H), 2,08-2,00 (m, 2H).

Separarea [(+/-)B0356] în (+)-6-[[trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi]izoindolin-1-onă [(+)-B0515] și (-)-6-[[trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi]izoindolin-1-onă [(-)B0523]

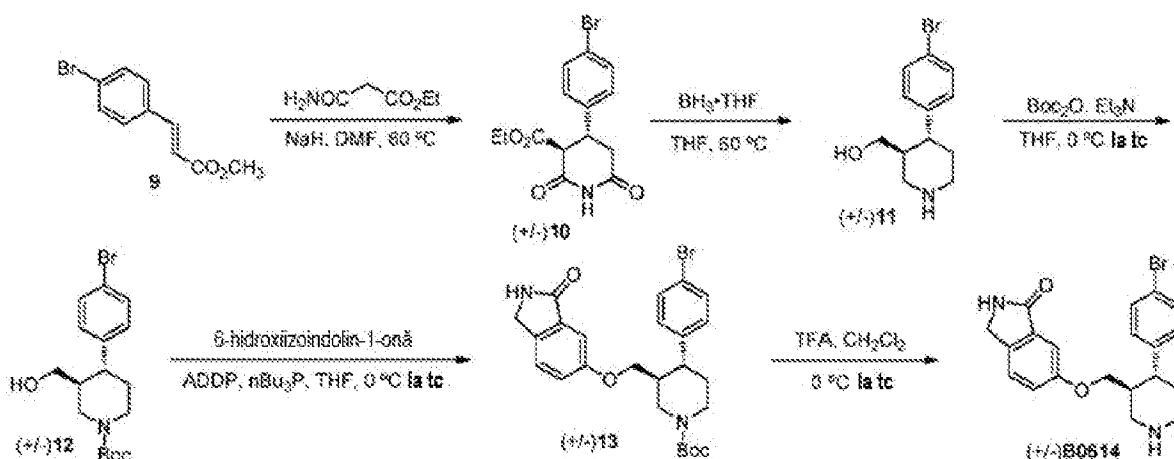
O soluție de (+/-)-6-[[trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi]izoindolin-1-onă [(+/-)-**B0356**, 48 mg] în metanol s-a separat prin HPLC preparativă chirală (10 μM CHIRALPAK AD, 2 cm x 25 cm, 5 mL/min debit, 3 mg/injecție), eluând cu 0,1% dietilamină în metanol, pentru a furniza (+)-**B0515** sub forma unui solid alb (12 mg, 25%), urmat de (-)-**B0523**, (11 mg, 23%) sub forma unui solid alb.

Prepararea alternativă de (+/-)-*trans-terț*-Butil 4-(4-Metoxifenil)-3-[[[(3-oxoizoindolin-5-il)oxi]metil]piperidină-1-carboxilat [(+/-)-8**] (Schema 2)**

1,1'-(Azodicarbonil)dipiperidină (5,9 g, 23,4 mmoli) s-a adăugat la o soluție de 3-(hidroximetil)-4-(4-metoxifenil)piperidină-1-carboxilat de (+/-)-*trans-terț*-butil [(+/-)-**6**, 3,75 g, 11,7 mmoli], 6-hidroxiizoindolin-1-onă (1,74 g, 11,7 mmoli) și tributilfosfină (4,73 g, 23,4 mmoli) în tetrahidrofuran anhidru (100 mL) la 0 °C sub azot, după care amestecul s-a încălzit lent la temperatura camerei, agitând pentru o perioadă totală de 12 h. Amestecul s-a răcit la 0 °C și solidele s-au îndepărtat prin filtrare sub presiune redusă. Solvenții filtratului s-au îndepărtat sub presiune redusă și reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană rapidă pe gel de silica, eluând cu clorură de metilen/metanol (9:1), pentru a da [(+/-)-**8**] sub forma unui solid alb (3,01 g, 57%).

Procedura generală A2: Prepararea alternativă de Analogi N-H de 3,4-Piperidină

Schema 3



Prepararea de (+/-)-6-[[trans-4-(4-Bromofenil)piperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro1*H*-izoindol-1-onă [(+/-) B0614]

4-(4-Bromofenil)-2,6-dioxopiperidină-3-carboxilat de (+/-)-*trans*-etil [(+/-)-10**]**
O soluție de 3-amino-3-oxopropanoat de etil (13,1 g, 100 mmoli) în DMF anhidră (100 mL) s-a adăugat la o suspensie de hidruură de sodiu (6,0 g, 150 mmoli, 60% în ulei mineral) în DMF anhidră (200

mL) la 0 °C sub azot. Amestecul s-a agitat la 0 °C timp de 30 min, după care s-a adăugat în porții 3-(4-bromofenil)acrilat de (*E*)metil disponibil comercial (**9**, 24,0 g, 100 mmoli), și amestecul s-a încălzit lent la temperatura camerei, agitând pentru o perioadă totală de 2 h. Amestecul s-a încălzit în continuare la 60 °C și s-a agitat timp de 5 h, după care amestecul s-a răcit la temperatura camerei și s-a tratat cu soluție saturată apoasă de clorură de amoniu (50 mL) și apoi cu HCl 2 N (200 mL). Amestecul s-a extras cu acetat de etil (3 x 200 mL) și extractele organice combinate s-au uscat pe sulfat de sodiu și s-au filtrat. Solvenții s-au îndepărtat sub presiune redusă pentru a furniza (+/-)**10** sub forma unui solid albicios care s-a utilizat în etapa următoare fără purificare (26,2 g): LCMS (M-H) 338.

(+/-)-[*trans*-4-(4-Bromofenil)piperidin-3-il]metanol [(+/-)11**]**

Boran (269 mL, 269 mmoli, soluție 1,0 M în THF) s-a adăugat lent la o soluție de 4-(4-bromofenil)-2,6-dioxopiperidină-3-carboxilat de (+/-)-(3*S*,4*R*)-etil brut [(+/-)**10**, 26,2 g, 67,2 mmoli] în THF anhidru (400 mL) la temperatura camerei sub azot, după care amestecul s-a încălzit la 60 °C și s-a agitat timp de 16 h. Amestecul răcit s-a tratat cu metanol anhidru (30 mL) urmat de 2 N HCl (250 mL), după care stratul organic s-a colectat. Solventul s-a îndepărtat sub presiune redusă to (+/-)**11** sub forma unui solid alb care s-a utilizat în etapa următoare fără purificare (25,6 g): LCMS (M+H) 270.

4-(4-Bromofenil)-3-(hidroximetil)-piperidină-1-carboxilat de (+/-)-*trans*-terț-butil [(+/-)12**]**

Trietilamină (47 mL, 335 mmoli) s-a adăugat la o soluție de (+/-)-[*trans*-4-(4bromofenil)piperidin-3-il]metanol brut [(+/-)**11**, 25,6 g, 83,8 mmoli] în THF anhidru (200 mL) la temperatura camerei sub azot, după care amestecul s-a răcit la 0 °C. O soluție de dicarbonat de di-terț-butil (18,3 g, 83,8 mmoli) în THF anhidru (100 mL) s-a adăugat lent, după care amestecul s-a agitat la 0 °C timp de 4 h. Amestecul s-a încălzit la temperatura camerei, s-a spălat cu apă (300 mL) și stratul organic s-a colectat. Solventul s-a îndepărtat sub presiune redusă și reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană rapidă pe gel de silica, eluând cu hexani/acetat de etil (2:3), pentru a da (+/-)**12** sub forma unui solid alb (15,8 g, 50% pe parcursul a trei etape): LCMS (M+H) 370.

4-(4-Bromofenil)-3-[(3-oxoizindolin-5-il)oxil]metil]piperidină-1-carboxilat de (+/-)-*trans*-terț-butil [(+/-)13**]**

Preparat în conformitate cu Procedura generală A1 pentru a da (+/-)**13** sub forma unui solid albicios care s-a utilizat în etapa următoare fără altă purificare (700 mg): LCMS (M+H) 501.

(+/-)-6-[[*trans*-4-(4-Bromofenil)piperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-1-onă [(+/-)B0614**]**

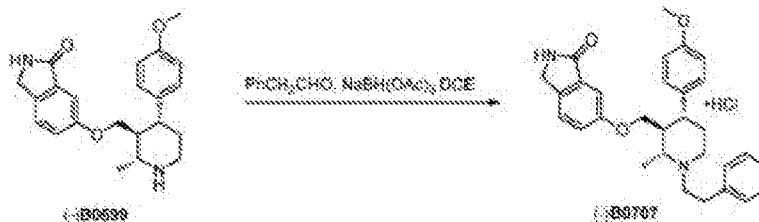
Preparat în conformitate cu Procedura generală A1 pentru a da (+/-)**B0614** sub forma unui solid alb (87 mg, 54% pe parcursul a două etape): LCMS (M+H) 401; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 7,49 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,21 (d,

J = 8,5 Hz, 2H), 7,14 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,11 (dd, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 4,37 (s, 2H),

3,83 (dd, *J* = 9,5, 3,0 Hz, 1H), 3,74-3,70 (m, 2H), 3,54 (m, 1H), 3,23-3,16 (m, 2H), 3,02 (dt, *J* = 12,0, 4,0 Hz, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,11-2,00 (m, 2H).

Procedura generală A3: Prepararea de Analogi N-Alchil

Schema 4



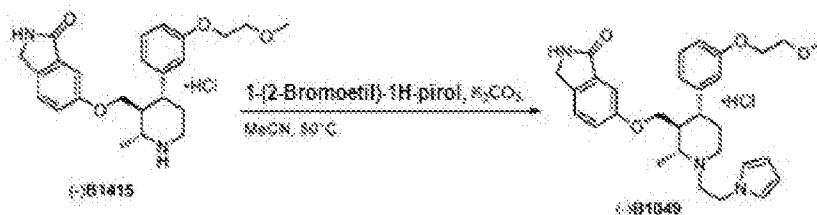
Prepararea de (-)-6-[[(*trans*, *trans*)-4-(4-metoxifenil)-2-metil-1-(2feniletil)piperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-1-onă [(-)B0707**]**

O soluție de (-)-6-[[(*trans*, *trans*)-4-(4-metoxifenil)-2-metilpiperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-1-onă [(-)**B0699**, 2,6 g, 7,09 mmoli] și triacetoxiborohidru de sodiu (4,5 g, 21,3 mmoli) în DCE (80 mL) s-a lăsat sub agitare la tc timp de 30 min. La aceasta s-a adăugat fenilacetaldehidă (1,3 mL, 10,6 mmoli). După agitare timp de trei zile, LCMS a indicat că nu a existat material de pornire rămas. Reacția s-a stins cu adăugarea de metanol (~10 mL) și s-a concentrat. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie cu fază inversă (coloană C18 Fenomenex Luna de 5μ, 10% - 50% MeCN/apă/0,1% TFA. Frațiile conținând produsul s-au combinat și s-au concentrat.

Concentratul s-a tratat cu soluție sat de NaHCO₃ până a devenit bazic și s-a extras cu DCM (X3). Extractele combinate s-au trecut printr-o frită hidrofoabă și s-au concentrat pentru a da 2,6 g (71%) de [(-)**B0707**]. Sarea clorhidrat se poate forma prin dizolvarea bazei libere în MeCN/apă, adăugând 1,05 ech de

în HCl și liofilizând pentru a da o pulbere albă. LCMS (M+H) 471,2; sare HCl ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,52 - 7,37 (m, 5H), 7,37 - 7,25 (m, 1H), 7,23 - 7,10 (m, 4H), 6,86 (dd, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,10 (d, 1H), 3,99 - 3,42 (m, 9H), 3,29 - 3,02 (m, 3H), 2,45 - 1,97 (m, 3H), 1,68 - 1,44 (m, 3H).

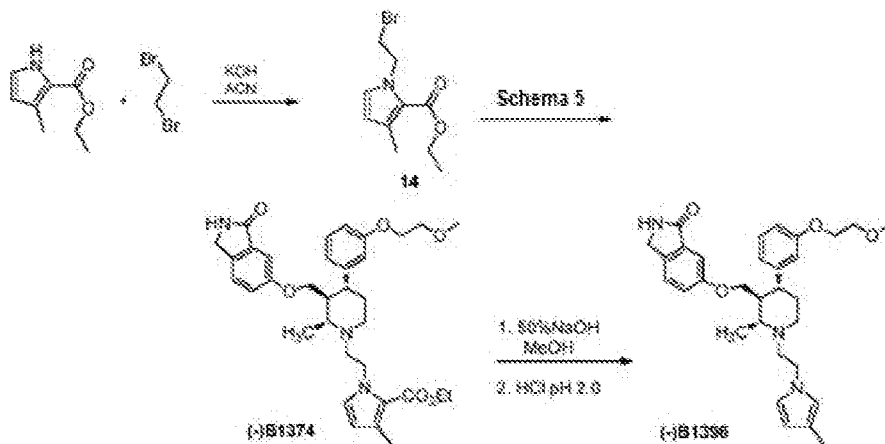
Schema 5a



Prepararea de (-)-6-[[[(trans, trans)-4-[3-(2-metoxietoxi)fenil]-2-metil-1-[2-(1H-pirol-1-il)etil]piperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă [(-)B1049] La o soluție de (-)-6-[[[(trans, trans)-4-[3-(2-metoxietoxi)fenil]-2-metilpiperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă [(-)B1415, 5,10 g, 12,42 mmoli] în acetonitril anhidru (25 mL) s-a adăugat carbonat de potasiu (3,43 g, 24,85 mmoli, 2,0 ech) și 1-piroletilbromură (4,32 g, 24,85 mmoli, 2,0 ech) și reacția s-a încălzit la 50 °C timp de 168 hr. Reacția s-a răcit până la tc, s-a filtrat de anorganice, și s-a concentrat. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie cu fază inversă (coloană C18 Fenomenex Luna de 5 μ , 30% - 50 % MeCN/apă/0,1% TFA. Frațiile de produs s-au concentrat, și reziduul s-a dizolvat în 25 mL DCM și s-a spălat cu 1N NaOH (asigurându-se ca fiind bazic apos prin hârtie de pH). Straturile s-au separat, și cel apos s-a extras 3X 10 mL DCM. Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură, s-au filtrat prin bumbac și s-au concentrat pentru a da 6,4 g (84%) de [(-)B1049] sub forma unui solid alb. Sarea clorhidrat se poate forma prin dizolvarea bazei libere în MeCN/apă, adăugând 1,05 ech. 1N HCl, și liofilizând pentru a da o pulbere albă. LCMS (M+H) 504,3; HCl salt ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11,15 - 10,65 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,48 - 7,42 (m, 1H),

7,25 - 7,08 (m, 2H), 7,07 - 6,96 (m, 3H), 6,95 - 6,67 (m, 3H), 6,10 - 6,05 (m, 2H), 4,55 - 4,31 (m, 2H), 4,27 (s, 2H), 4,09 (d, $J = 8,7$, 1H), 4,03 - 3,82 (m, 3H), 3,76 - 3,62 (m, 1H), 3,61 - 3,48 (m, 5H), 3,27 - 3,23 (m, 3H), 3,22 - 2,96 (m, 2H), 2,46 - 2,12 (m, 2H), 1,95 - 1,71 (m, 1H), 1,48 - 1,37 (m, 3H).

Schema 5b



Prepararea de (-)-6-[[[(trans, trans)-4-[3-(2-metoxietoxi)fenil]-2-metil-1-[2-(3-metil-1H-pirol-1-il)etil]piperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă [(-)14]

1-(2-Bromoetil)-3-metil-1H-pirol-2-carboxilat de etil (14)

La un amestec de hidroxid de potasiu (431 mg, 7,84 mmoli) și 1,2-dibromoetan (2453 mg, 13,06 mmoli) în 5 mL de acetonitril, s-a adăugat lent pe parcursul a 2 h o soluție de 3-metil-1-H-pirol carboxilat de etil (727 mg, 5,22 mmoli) în 20 mL de acetonitril. După 1h, amestecul de reacție s-a stins cu apă și s-a extras cu hexani (3x10 mL). Straturile organice s-au combinat, s-au concentrat și s-au supus la purificare cu

Biotage sub cromatografie rapidă (45 g coloană de silica gel, eluată cu EtOAc în hexan:

2% - 20%, 10CV; 100% EtOAc, 10CV) pentru a da 316 mg de 14 în 23% randament.

LCMS (M+H = 262,0).

1-(2-bromoetil)-5-metil-1H-pirol-2-carboxilat de etil s-a obținut de asemenea prin procedura de mai sus în 7% randament. LCMS (M+H = 262,2).

1-{2-[(trans, trans)-4-[3-(2-Metoxietoxi)fenil]-2-metil-3-{[(3-oxo-2,3-dihidro-1H-izindol-5-il)oxi]metil]piperidin-1-il]etil}-3-metil-1H-pirol-2-carboxilat de (-)-etil [(-)B1374]

Compusul din titlu s-a preparat din 1-(2-bromoetil)-3-metil-1H-pirol-2-carboxilat de etil (**14**) în conformitate cu Schema 5. LCMS (M+H = 590,2).

(-)-6-{[(trans, trans)-4-[3-(2-metoxietoxi)fenil]-2-metil-1-[2-(3-metil-1H-pirol-1il)etil]piperidin-3-il]metoxi}-2,3-dihidro-1H-izindol-1-onă [(-)B1396]

La o suspensie de 1-{2-[(trans, trans)-4-[3-(2-metoxietoxi)fenil]-2-metil-3-{[(3-oxo-2,3-dihidro-1H-izindol-5-il)oxi]metil]piperidin-1-il]etil}-3-metil-1H-pirol-2-carboxilat de (-)-etil [(-)B1374, 94 mg, 0,13 mmoli] în MeOH (6,69 mL) s-a adăugat 50% NaOH(aq) (1,5 mL) și reacția s-a încălzit la 50 °C timp de 30 minute. Reacția s-a răcit la temperatura camerei, s-a acidificat la pH 2 apoi s-a încălzit la 50 °C timp de 4 ore. Amestecul de reacție s-a filtrat și s-a supus la purificare prin HPLC. Metoda de purificare prin HPLC: s-a utilizat coloană cu mediu acid Luna, 5% - 55% acetonitril în H₂O pe parcursul a 15 min, urmat de 100% acetonitril, 0,1% modificator TFA. Liofilizarea fracțiilor combinate a dat 26,93 mg de **(-)-B1396** sub forma unui solid roz deschis. LCMS (M+H = 518,2); ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ 7,43 (d, J = 8,3, 1H), 7,20 (t, J = 7,8, 1H), 7,11 (dd, J = 8,3, 2,4, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,77 (dd, J = 16,2, 8,1, 5H), 6,62 (s, 1H), 5,99 - 5,93 (m, 1H), 4,43 - 4,33 (m, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,06 (d, J = 9,9, 1H), 4,02 - 3,80 (m, 3H), 3,70 - 3,39 (m, 7H), 3,31 (s, 3H), 3,10 (dd, J = 20,2, 10,9, 2H), 2,37 (d, J = 11,2, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,45 (dd, J = 28,0, 6,1, 3H).

Următorii compuși s-au preparat prin Procedura generală A1 și A3: (-)-6-{[trans, trans-4-(1-benzofuran-6-il)-2-metil-1-[2-(1H-pirol-1il)etil]piperidin-3-il]metoxi}-2,3-dihidro-1H-izindol-1-onă [(-)B1400] LCMS (MH+ = 471,2); ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,88 - 9,68 (m, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,57 - 7,32 (m, 1H), 7,27 - 7,46 (m, 1H), 7,14 - 7,08 (m, 1H), 7,05 - 7,01 (m, 1H), 7,00 - 6,95 (m, 2H), 6,94 - 6,46 (m, 3H), 6,12 - 6,06 (m, 2H), 5,16 - 5,01 (m, 1H), 4,88 - 4,80 (m, 1H), 4,80 - 4,69 (m, 1H), 4,66 - 4,31 (m, 5H), 4,28 (s, 2H), 4,13 - 3,14 (m, 8H), 3,10 - 2,97 (m, 1H), 2,28 - 1,70 (m, 4H), 1,45 - 1,30 (m, 3H).

(+/-)-6-{[(trans, trans)-4-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-metil-1-(2feniletil)piperidin-3-il]metoxi}-2,3-dihidro-1H-izindol-1-onă [(+/-)B1413] LCMS (MH+ = 490,2); ¹H RMN (400MHz,CD₃OD): 7,53 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,277,38 (m, 7H), 4,61 (t, J=13,2Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,27-4,38 (m, 2H), 3,97 (t, J=12,4Hz, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,10 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 1,90-2,20 (m, 7H), 1,70 (m, 2H), 1,56 (d, J=6,0Hz, 3H), 1,40-1,50 (m, 2H), 1,20-1,40 (m, 1H).

(+/-)-6-{[(trans, trans)-4-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-metil-1-[2-(1H-pirol-1il)etil]piperidin-3-il]metoxi}-2,3-dihidro-1H-izindol-1-onă [(+/-)B1413] LCMS (MH+ = 490,2); ¹H RMN (400MHz,CD₃OD): 7,53 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,27 (d, J=7,6Hz, 1H), 6,88 (s, 2H), 6,17 (s, 2H), 4,60 (t, J=12,0Hz, 1H), 4,30-4,50 (m, 5H), 4,10-4,30 (m, 1H), 3,96 (t, J=14,0Hz, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,54 (m, 1H), 1,88-2,15 (m, 7H), 1,60-1,85 (m, 2H), 1,35-1,55 (m, 5H), 1,10-1,35 (m, 1H).

(-)-6-{[trans, trans-4-(3-hidroxifenil)-2-metil-1-[2-(1H-pirol-1il)etil]piperidin-3-il]metoxi}-2,3-dihidro-1H-izindol-1-onă [(-)B1416] LCMS (MH+ = 446,2); ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,53 (s, 1H), 9,35 - 9,20 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,46 - 7,28 (m, 1H), 7,05 - 6,86 (m, 5H), 6,68 - 6,45 (m, 3H), 6,01 (s, 2H), 4,40 - 4,23 (m, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,98 (d, J = 10,0, 1H), 3,89 - 3,12 (m, 15H), 2,95 - 2,81 (m, 1H), 2,15 - 1,65 (m, 4H), 1,34 - 1,24 (m, 3H).

(-)-6-{[trans, trans-4-[3-(2-hidroxi)fenil]-2-metilpiperidin-3-il]metoxi}-2,3-dihidro-1H-izindol-1-onă [(-)B1417] LCMS (MH+ = 397,1); ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,80 (d, J = 10,0, 1H), 8,65 - 8,46 (m, 2H), 7,44 (d, J = 8,3, 1H), 7,21 (t, J = 7,9, 1H), 7,09 (dd, J = 8,3, 2,3, 1H), 7,02 (d, J = 2,2, 1H), 6,79 (dd, J = 8,1, 2,0, 1H), 6,73 (d, J = 7,6, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,02 (d, J = 8,7, 1H), 3,93 - 3,86 (m, 1H), 3,82 - 3,74 (m, 1H), 3,64 (t, J = 4,9, 2H), 3,51 (dd, J = 10,2, 2,3, 1H), 3,48 - 3,35 (m, 2H), 3,14 (d, J = 9,1, 1H), 3,07 - 2,98 (m, 1H), 2,11 (t, J = 11,1, 1H), 2,04 - 1,86 (m, 2H), 1,35 (d, J = 6,4, 3H).

(-)-6-{[trans, trans-4-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-il)-2-metil-1-[2-(1H-pirol-1-il)etil]piperidin-3-il]metoxi}-2,3-dihidro-1H-izindol-1-onă [(-)B1365] LCMS (MH+ = 486,2); ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,93 - 10,45 (m, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 1H), 7,17 - 7,07 (m, 1H), 7,05 - 7,01 (m, 1H), 7,00 - 6,88 (m, 3H), 6,78 - 6,49 (m, 2H), 6,15 - 6,00 (m, 2H), 4,54 - 4,31 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 4,19 - 3,80 (m, 8H), 3,77 - 3,61 (m, 1H), 3,60 - 3,43 (m, 4H), 3,39 - 2,85 (m, 3H), 2,67 (t, J = 6,0, 2H), 2,41 - 2,04 (m, 3H), 1,96 - 1,66 (m, 4H), 1,46 - 1,33 (m, 3H).

(-)-6-[[trans, trans-4-(4-metoxifenil)-2-metil-1-[2-(1H-pirol-1il)etil]piperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă [(-)B0876] LCMS (MH+ = 460,3); ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,36 (d, J = 9,1, 1H), 7,17 - 6,92

(m, 4H), 6,81 (t, J = 2,1, 2H), 6,74 (d, J = 8,8, 2H), 6,08 (t, J = 2,1, 2H), 4,47 -

4,13 (m, 4H), 4,02 - 3,32 (m, 9H), 3,06 - 2,86 (m, 1H), 2,32 - 1,69 (m, 4H), 1,53 - 1,05 (m, 4H).

(-)-6-[[trans, trans-4-[3-fluoro-4-(2-metoxietoxi)fenil]-2-metil-1-[2-(1H-pirol-1il)etil]piperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă [(-)B1205]

LCMS (MH+ = 522,2); ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,49 (d, J = 9,1, 1H), 7,25

- 6,80 (m, 7H), 6,20 (s, 2H), 4,63 - 4,31 (m, 4H), 4,19 - 3,36 (m, 13H), 3,30 - 3,04 (m, 2H), 2,40

- 1,85 (m, 3H), 1,67 - 1,31 (m, 3H).

(-)-6-[[trans, trans-4-[3-fluoro-4-(2-metoxietoxi)fenil]-2-metil-1-(2fenilet)il]piperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă [(-)B1194] LCMS (MH+ = 533,2); ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,41 - 7,15 (m, 6H), 7,06

(d, J = 7,9, 2H), 7,03 - 6,79 (m, 3H), 4,28 (s, 2H), 4,02 (dd, J = 5,4, 3,7, 3H), 3,95 - 3,32 (m, 8H), 3,29 (s, 3H), 3,19 - 2,89 (m, 3H), 2,39 - 1,81 (m, 3H), 1,62 - 1,25 (m, 3H).

[(+/-)-6-[[trans, trans)-4-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-metil-1-[2-(1H-pirol-1il)etil]piperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă [(+/-)B1274] LCMS (MH+ = 478,3); ¹H RMN (300MHz,CD₃OD): 7,48 (m, 1H), 7,18 (m, 2H),

6,91 (t, J=2,1Hz, 2H), 6,58 (m, 3H), 6,19 (t, J=2,1Hz, 2H), 4,49 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,65-3,80 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,55 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,00-2,40 (m, 3H), 1,20-1,28 (m, 3H).

(-)-6-[[trans, trans-1-(4,4-difluorobut-3-en-1-il)-4-(4-metoxifenil)-2metilpiperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă [(-)B1145] LCMS (MH+ = 457,2); ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,75 - 10,40 (m, 1H), 8,53 (s,

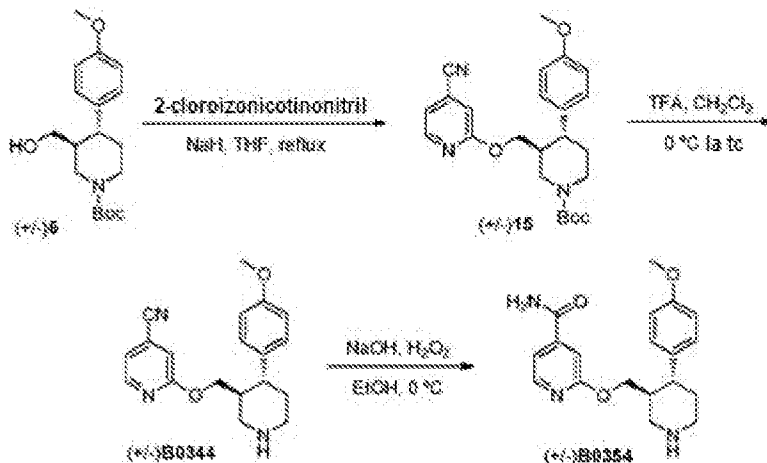
1H), 7,45 (d, J = 8,3, 1H), 7,27 - 7,06 (m, 3H), 7,04 - 7,00 (m, 1H), 6,91 - 6,80

(m, 2H), 4,68 (dt, J = 26,6, 7,6, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,11 - 3,88 (m, 1H), 3,72 -

3,68 (m, 3H), 3,64 - 3,45 (m, 3H), 3,42 - 3,12 (m, 3H), 3,06 - 2,96 (m, 1H), 2,40 - 2,08 (m, 2H), 1,97 - 1,75 (m, 1H), 1,50 - 1,35 (m, 3H).

Procedura generală A4: Prepararea de Analogi N-H de 3,4-Piperidină: Exemplu de cuplare inversă și hidroliză

Schema 6



Prepararea de (+/-)-2-[[trans-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi]izonicotinamidă [(+/-)B0354]

3-[[4-(4-Cianopiridin-2-il)oxi]metil]-4-(4-metoxifenil)piperidină-1-carboxilat de (+/-)-trans-terț-butil [(+/-)15]

O soluție de 3-(hidroximetil)-4-(4-metoxifenil)piperidină-1-carboxilat de (+/-)-trans-terț-butil [(+/-)-6, 500 mg, 1,6 mmoli, preparată astfel cum se descrie în Procedura generală A1, Schema 1] în tetrahidrofuran anhidru (2 mL) s-a adăugat în picături la o soluție de hidrură de sodiu (73 mg, 1,8 mmoli, 60% dispersie în ulei mineral) în tetrahidrofuran anhidru (8 mL) la 0 °C sub azot, după care amestecul s-a agitat timp de 15 min. O soluție de 2-cloroizonicotinonitril (251 mg, 1,8 mmoli) în tetrahidrofuran anhidru (2 mL) s-a adăugat, după care amestecul s-a încălzit la reflux și s-a agitat timp de 3 h. Amestecul răcit s-a tratat cu apă (0,5 mL), s-a diluat cu acetat de etil (60 mL), s-a uscat pe sulfat de sodiu și s-a

filtrat. Solvenții filtratului s-au îndepărtat sub presiune redusă și reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană rapidă pe gel de silica, eluând cu hexani/acetat de etil (1:1), pentru a da (+/-)**15** sub forma unui solid alb (132 mg, 52%): LCMS (M+H) 424.

(+/-)-2-{{trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-il}metoxi}-izonicotinonitril [(+/-)B0344]

Preparat în conformitate cu Procedura generală A2, pentru a furniza (+/-)**B0344** sub forma unui solid albicios (95 mg, 92%): LCMS (M+H) 324; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 8,23 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 5,0, 1,0 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 9,0 Hz,

2H), 7,11 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 4,17 (dd, *J* = 11,0, 3,0 Hz, 1H),

3,99 (dd, *J* = 11,0, 7,0 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,66 (dd, *J* = 12,5, 3,0 Hz, 1H), 3,54-3,48 (m, 1H),

3,17-3,07 (m, 2H), 2,84 (dt, *J* = 12,0, 4,5 Hz, 1H), 2,47-2,43 (m, 1H), 2,061,96 (m, 2H).

(+/-)-2-{{trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-il}metoxi}-izonicotinamidă [(+/-)B0354]

O soluție de (+/-)-2-{{trans-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-il}metoxi}izonicotinonitril [(+/-)**B0344**, 100 mg, 0,31 mmoli] în etanol (1 mL) s-a adăugat la un amestec de peroxid de hidrogen (0,2 mL, soluție 30% în apă) și soluție 2N de hidroxid de sodiu (0,2 mL) la 0 °C, după care amestecul s-a agitat timp de 1 h. O soluție de 1M fosfat de potasiu monobazic s-a adăugat (1 mL), după care solvenții s-au îndepărtat sub presiune redusă. Reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană rapidă pe gel de silica, eluând cu clorură de metilen/metanol/clorură de amoniu concentrată (6:3:1), pentru a da (+/-)**B0354** sub forma unui solid alb (31 mg, 29%). LCMS (M-H) 340; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 8,15 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 5,0, 1,0 Hz, 1H), 7,19

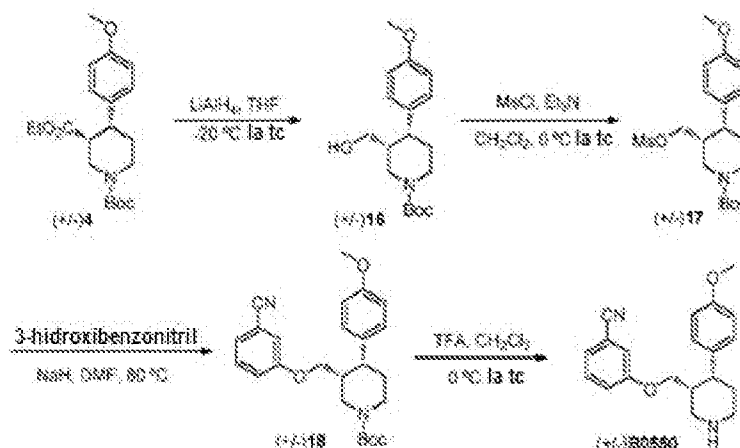
(d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,14 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 4,08 (dd, *J* = 11,0,

3,0 Hz, 1H), 3,90 (dd, *J* = 11,0, 2,5 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,41 (dd, *J* = 12,5, 3,5 Hz, 1H), 3,18

(m, 1H), 2,81-2,62 (m, 3H), 2,25-2,21 (m, 1H), 1,83-1,78 (m, 2H).

Procedura generală A5: Prepararea de Analogi de syn-3,4-Piperidină

Schema 7



Prepararea de (+/-)-3-{{cis-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-il}metoxi}-benzonitril [(+/-)B0550]

3-(Hidroxitimetil)-4-(4-metoxifenil)-piperidină-1-carboxilat de (+/-)-cis-terț-butil [(+/-)16]

Preparat în conformitate cu Procedura generală A1 pentru a furniza (+/-)**16** sub forma unui ulei galben deschis (3,56 g, 80%): LCMS (M+H) 322.

4-(4-Metoxifenil)-3-{{[(metilsulfoni)oxi]-metil}piperidină-1-carboxilat de (+/-)-cisterț-butil [(+/-)17]

Preparat în conformitate cu Procedura generală A1 pentru a furniza (+/-)**17** sub forma unui ulei galben (1,2 g, 99%).

3-[(3-Cianofenoxi)metil]-4-(4-metoxifenil)piperidină-1-carboxilat de (+/-)-cis-terțbutil [(+/-)18]

O soluție de 3-hidroxi-benzonitril (268 mg, 2,2 mmoli) în *N,N*-dimetilformamidă anhidră (4 mL) s-a adăugat în picături la o soluție de hidruură de sodiu (90 mg, 2,2 mmoli, 60% dispersie în ulei mineral) în *N,N*-dimetilformamidă anhidră (4 mL) la 0 °C sub azot, după care amestecul s-a agitat timp de 15 min. O soluție de 4-(4-metoxifenil)-3-{{[(metilsulfoni)oxi]-metil}piperidină-1-carboxilat de (+/-)-cis-terț-butil [(+/-)**17**, 300 mg, 0,75 mmoli] în *N,N*-dimetilformamidă anhidră (4 mL) s-a adăugat, după care amestecul s-a încălzit la 80 °C și s-a agitat timp de 3 h. Amestecul răcit s-a tratat cu apă (0,5 mL), s-a diluat cu acetat de etil (60 mL), s-a uscat pe sulfat de sodiu și s-a filtrat. Solvenții filtratului s-au îndepărtat sub presiune redusă și reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană rapidă pe gel de silica, eluând cu

clorură de metilen/metanol (9:1), pentru a da (+/-)**18** sub forma unui ulei galben deschis (116 mg, 29%): LCMS (M+H) 423.

(+/-)-3-[[*cis*-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi]-benzonitril [(+/-)B0550].

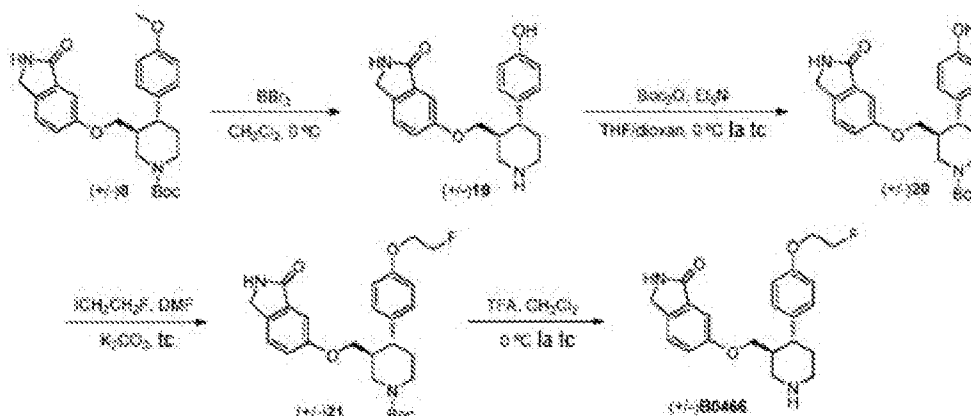
Preparat în conformitate cu Procedura generală A2 pentru a furniza (+/-)B0550 sub forma unui solid albicios (40 mg, 87%): LCMS (M+H) 323; ¹H RMN (500 MHz,

CD₃OD) δ 7,42-7,40 (m, 1H), 7,29 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,147,13 (m, 2H), 6,92 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,06 (dd, *J* = 9,5, 3,0 Hz, 1H), 3,81-3,78 (m,

4H), 3,71-3,67 (m, 1H), 3,57-3,53 (m, 1H), 3,37-3,32 (m, 2H), 3,16 (dt, *J* = 13,0, 3,5 Hz, 1H), 2,58-2,54 (m, 1H), 2,35 (ddd, *J* = 27,0, 13,0, 4,0 Hz, 1H), 2,02-1,98 (m, 1H).

Procedura generală A6: Prepararea de Analogi N-H de 3,4-Piperidină O-Substituiți

Schema 8



Prepararea de (+/-)-6-[[*trans*-4-[4-(2-Fluoroetoxi)fenil]piperidin-3-il]metoxi]izoindolin-1-onă [(+/-)B0466]

(+/-)-6-[[*trans*-4-(4-Hidroxifenil)piperidin-3-il]metoxi]izoindolin-1-onă [(+/-)19] Tribromură de bor (1,3 mL, 13,3 mmoli) s-a adăugat în picături la o soluție de 4-(4-metoxifenil)-3-[[3-(3-oxoizoindolin-5-il)oxi]metil]-piperidină-1-carboxilat de (+/-)-*trans*-*terț*-butil [(+/-)8, 2,0 g, 4,4 mmoli] în clorură de metilen anhidră (80 mL) la 0 °C sub azot, după care amestecul s-a agitat timp de 2 h. Amestecul s-a diluat lent cu soluție 10% apoasă de carbonat de potasiu (50 mL) și s-a încălzit la temperatura camerei. Stratul organic s-a colectat și solventul s-a îndepărtat sub presiune redusă. Reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană rapidă pe gel de silica, eluând cu clorură de metilen/metanol (1:1), pentru a da (+/-)19 sub forma unui solid alb (748 mg, 50%): LCMS (M+H) 339; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 7,44 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,14

(d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,74 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,82 (dd, *J* = 9,5, 3,0 Hz, 1H), 3,75-3,69 (m, 2H), 3,54-3,50 (m, 1H), 3,20-3,13 (m, 2H), 2,88 (dt, *J* = 11,5, 4,5 Hz, 1H), 2,41-2,37 (m, 1H), 2,071,99 (m, 2H).

4-(4-Hidroxifenil)-3-[[3-(3-oxoizoindolin-5-il)oxi]metil]piperidină-1-carboxilat de (+/-)-*trans*-*terț*-butil [(+/-)20]

Trietilamină (1,4 mL, 10,0 mmoli) s-a adăugat la o soluție de 6-[[*trans*-4-(4hidroxifenil)piperidin-3-il]metoxi]izoindolin-1-onă [(+/-)19, 672 mg, 2,0 mmoli] în THF anhidru (10 mL) și dioxan (10 mL) la temperatura camerei sub azot, după care amestecul s-a răcit la 0 °C. Dicarbonat de di-*terț*-butil (434 mg, 2,0 mmoli) s-a adăugat, după care amestecul s-a agitat la 0 °C timp de 3 h. Amestecul s-a încălzit la temperatura camerei, s-a diluat cu soluție 10% apoasă de acid citric (30 mL) și s-a extras cu acetat de etil (2 x 70 mL). Extractele organice combinate s-au uscat pe sulfat de sodiu, s-au filtrat și solvenții s-au îndepărtat sub presiune redusă. Reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană rapidă pe gel de silica, eluând cu clorură de metilen/metanol (4:1), pentru a da (+/-)20 sub forma unui solid alb (643 mg, 74%):

LCMS (M+H) 439.

4-[4-(2-Fluoroetoxi)fenil]-3-[[3-(3-oxoizoindolin-5-il)oxi]metil]piperidină-1carboxilat de (+/-)-*trans*-*terț*-butil [(+/-)21].

1-Fluoro-2-iodoetan (16 mg, 0,091 mmoli) s-a adăugat la un amestec de carbonat de potasiu (38 mg, 0,27 mmoli) și 4-(4-hidroxifenil)-3-[[3-(3-oxoizoindolin-5-il)oxi]metil]piperidină-1-carboxilat de (+/-)-*trans*-*terț*-butil [(+/-)20, 40 mg, 0,091 mmoli] în *N,N*-dimetilformamidă anhidră (2 mL) la temperatura camerei sub azot, după care amestecul s-a agitat timp de 24 h. Amestecul s-a diluat cu apă (30 mL) și s-a

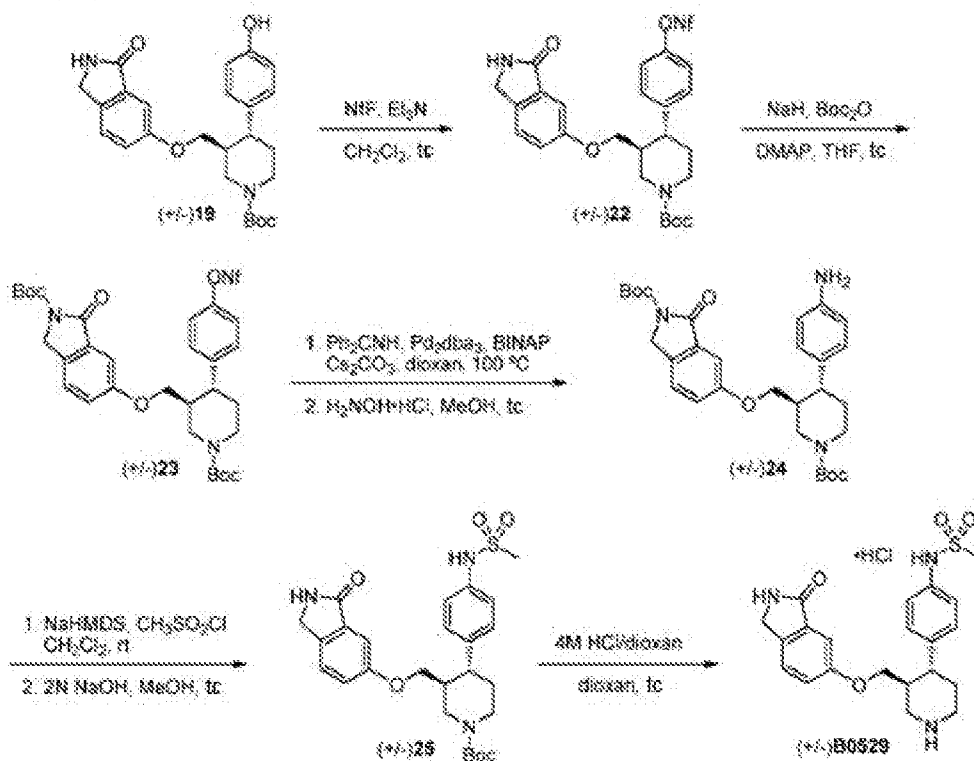
extras cu acetat de etil (3 x 40 mL). Extractele organice combinate s-au spălat cu soluție 10% apoasă de clorură de litiu (30 mL), s-au uscat pe sulfat de sodiu și s-au filtrat. Solvenții filtratului s-au îndepărtat sub presiune redusă și reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană rapidă pe gel de silica, eluând cu clorură de metilen/metanol (4:1), pentru a da (+/-)**21** sub forma unui semisolid incolor (36 mg, 87%): LCMS (M+H) 485.

(+/-)-6-[[*trans*-4-[4-(2-Fluoroetoxi)fenil]piperidin-3-il]metoxi]-izoindolin-1-onă [(+/-)B0466]

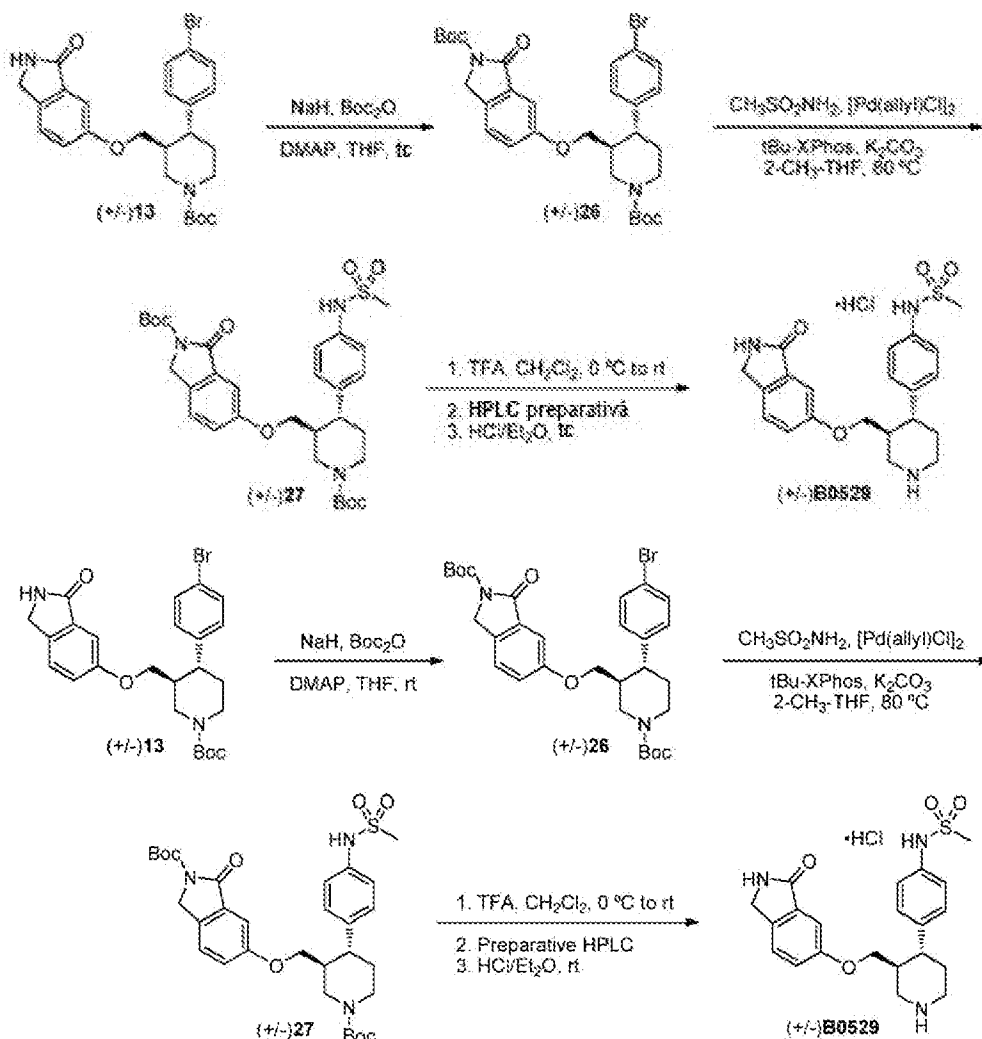
Preparat în conformitate cu Procedura generală A2 pentru a furniza (+/-)B0466 sub forma unui solid alb (10 mg, 35%): LCMS (M+H) 385; ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,34 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,03 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J = 8,5, 2,0$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 4,63 (t, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,54 (t, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,11 (t, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,05 (t, $J = 4,0$ Hz, 1H), 3,73 (dd, $J = 9,5, 4,0$ Hz, 1H), 3,65-3,59 (m, 2H), 3,45-4,41 (m, 1H), 3,10-3,05 (m, 2H), 2,83 (dt, $J = 11,5, 4,0$ Hz, 1H), 2,33-2,29 (m, 1H), 1,96-1,90 (m, 2H).

Procedura generală A7: Prepararea de Analogi N-H de 3,4-Piperidină N-Substituiți

Schema 9



Schema 10



Prepararea de clorhidrat de (+/-)-N-[4-(trans-3-[(3-Oxoisoindolin-5-il)oxi]metil]piperidin-4-il)fenil]metansulfonamidă [(+/-)-B0529] (Schema 9)

3-[[[(3-Oxoisoindolin-5-il)oxi]metil]-4-(4-

[(perfluorobutil)sulfonil]oxi]fenil]piperidină-1-carboxilat de (+/-)-trans-terț-butil [(+/-)-22]

Fluorură de perfluorobutansulfonil (fluorură de nonafluorobutansulfonil, 0,42 mL, 2,4 mmoli) s-a adăugat la o soluție de 4-(4-hidroxifenil)-3-[[[(3-oxoisoindolin-5-il)oxi]metil]piperidină-1-carboxilat de (+/-)-trans-terț-butil [(+/-)-19, 870 mg, 2,0 mmoli] și trietilamină (0,33 mL, 2,4 mmoli) în clorură de metilen anhidră (20 mL) la temperatura camerei sub azot, după care amestecul s-a agitat timp de 24 h. Amestecul s-a spălat cu 2N NaOH (30 mL) și apă (20 mL) și s-a uscat pe sulfat de sodiu și s-a filtrat. Solvenții s-au îndepărtat sub presiune redusă și reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană rapidă pe gel de silica, eluând cu hexani/acetat de etil (gradient de la 1:1 la 0:100), pentru a da (+/-)-22 sub forma unui solid alb (1,24 g, 87%): LCMS (M+H) 721.

6-[[trans-1-(terț-Butoxicarbonil)-4-(4-[(perfluorobutil)sulfonil]oxi]fenil]piperidin-3-il]metoxi]-1-oxoisoindolin-2carboxilat de (+/-)-terț-butil [(+/-)-23]

O soluție de 3-[[[(3-oxoisoindolin-5-il)oxi]metil]-4-[(perfluorobutil)sulfonil]oxi]fenil]piperidină-1-carboxilat de (+/-)-trans-terț-butil [(+/-)-22, 1,24 g, 1,72 mmoli] în THF anhidru (10 mL) s-a adăugat la o suspensie de hidruură de sodiu (83 mg, 2,1 mmoli, 60% dispersie în ulei mineral) în THF anhidru (30 mL) la temperatura camerei sub azot, după care amestecul s-a agitat timp de 5 min. Dicarbonat de di-terț-butil (752 mg, 3,4 mmoli) s-a adăugat urmat de 4-dimetilaminopiridină (201 mg, 1,7 mmoli), după care amestecul s-a agitat timp de 12 h. Apă (0,5 mL) s-a adăugat și solvenții s-au îndepărtat sub presiune redusă. Reziduul s-a purificat prin cromatografie în

coloană rapidă pe gel de silica, eluând cu hexani/acetat de etil (gradient de la 1:1 la 0:100), pentru a da (+/-)23 sub forma unui solid galben deschis (1,28 g, 91%): LCMS (M+H) 821.

6-[[4-(4-Aminofenil)-1-(terț-butoxicarbonil)piperidin-3-il]metoxi]-1-oxoizindolin-2-carboxilat de (+/-)-trans-terț-butil [(+/-)24]

5 Un amestec de 6-[[trans-1-(terț-butoxicarbonil)-4-(4-
 {[(perfluorobutil)sulfonil]oxi}fenil)piperidin-3-il]metoxi]-1-oxoizindolin-2-carboxilat de (+/-)-
 terț-butil [(+/-)23, 400 mg, 0,49 mmoli], benzofenon imină (132 mg, 0,75 mmoli),
 tris(dibenzilidenacetona)dipaladiu(O) (45 mg, 10 mol%), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil (BINAP, 60
 10 mg, 20 mol%) și carbonat de cesiu (318 mg, 2,0 mmoli) în dioxan anhidru (20 mL) s-a încălzit la 100 °C
 sub azot timp de 3 h. Amestecul răcit s-a diluat cu acetat de etil (120 mL), s-a uscat pe sulfat de sodiu și s-a
 filtrat. Solvenții s-au îndepărtat sub presiune redusă și reziduul s-a dizolvat în metanol (5 mL) și s-a
 agitat la temperatura camerei sub azot. S-a adăugat clorhidrat de hidroxilamină (170 mg, 2,4 mmoli) și
 amestecul s-a agitat timp de 3 h. Solventul s-a îndepărtat sub presiune redusă și reziduul s-a purificat prin
 cromatografie în coloană rapidă pe gel de silica, eluând cu hexani/acetat de etil (gradient de la 1:1 la
 15 0:100), pentru a da (+/-)24 sub forma unui ulei galben (121 mg, 41% pe parcursul a două etape): LCMS
 (M+H) 538.

4-[4-(Metilsulfonamido)fenil]-3-[[3-oxoizindolin-5-il]oxi]metil}piperidin-1-carboxilat de (+/-)-trans-terț-butil [(+/-)25]

Bis(trimetilsilil)amidă sodică (0,45 mL, 0,45 mmoli, 1,0 M în THF) s-a adăugat la o soluție de 6-
 20 {4-(4-aminofenil)-1-(terț-butoxicarbonil)piperidin-3-il]metoxi}-1-oxoizindolin-2-carboxilat de (+/-)-
 trans-terț-butil [(+/-)24, 120 mg, 0,23 mmoli] în clorură de metilen anhidră (5 mL) și amestecul s-a agitat
 timp de 15 min. S-a adăugat clorură de metansulfonil (93 mg, 0,81 mmoli) după care amestecul s-a agitat
 timp de încă 3 h. Amestecul s-a tratat cu apă (0,5 mL), s-a diluat cu clorură de metilen (50 mL), s-a uscat
 25 pe sulfat de sodiu și s-a filtrat. Solvenții s-au îndepărtat sub presiune redusă și reziduul s-a dizolvat în
 metanol (5 mL) la temperatura camerei. S-a adăugat soluție 2N de NaOH (2 mL) și amestecul s-a agitat
 timp de 2 h. Solvenții s-au îndepărtat sub presiune redusă și reziduul s-a diluat cu clorură de metilen (50
 mL), s-a spălat cu soluție 10% de acid citric (20 mL), s-a uscat pe sulfat de sodiu și s-a filtrat. Solventul s-a
 îndepărtat sub presiune redusă și reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană rapidă pe alumina
 neutră, eluând cu clorură de metilen/metanol (gradient de la 19:1 to 4:1), pentru a da (+/-)25 sub forma
 30 unui solid galben (59 mg, 51% pe parcursul a două etape): LCMS (M+H) 516.

Clorhidrat de (+/-)-N-[4-(trans-3-[[3-oxoizindolin-5-il]oxi]metil}piperidin-4-il)fenil]metansulfonamidă [(+/-)B0529]

Acid clorhidric (0,30 mL, 4M în dioxan) s-a adăugat la o soluție de 4-
 [4(metilsulfonamido)fenil]-3-[[3-oxoizindolin-5-il]oxi]metil}-piperidin-1-carboxilat de (+/-)-trans-
 35 terț-butil [(+/-)25, 39 mg, 0,076 mmoli] în dioxan anhidru (2 mL) la temperatura camerei sub azot, după
 care amestecul s-a agitat timp de 2 h. Solvenții s-au îndepărtat sub presiune redusă și reziduul s-a dizolvat
 în metanol pentru purificare prin HPLC preparativă cu fază inversă, eluând cu 0,05% TFA în
 acetonitril/apă (gradient de la 2% la 60%, coloană Fenomenex Luna). Reziduul izolat s-a acidificat cu
 HCl (2 mL, 2M în dietil eter), s-a diluat cu acetonitril/apă și s-a liofilizat pentru a da (+/-)B0529 sub forma
 40 unui solid galben (28 mg, 82%): LCMS (M+H) 416; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 7,43 (d, J = 8,5 Hz, 1H),
 7,27-7,21 (m, 4H), 7,12-7,01 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,84 (dd, J = 9,5, 3,0 Hz, 1H), 3,76-3,65 (m, 3H),
 3,60-3,53 (m, 2H), 3,22-3,18 (m, 1H), 2,99 (dt, J = 11,5, 4,0 Hz, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,47-2,43 (m, 1H),
 2,11-2,03 (m, 2H).

Prepararea alternativă de (+/-)-N-[4-(trans-3-[[3-Oxoizindolin-5-il]oxi]metil}piperidin-4-il)fenil]metansulfonamidă clorhidrat [(+/-)B0529] (Schema 10)

6-[[trans-4-(4-Bromofenil)-1-(terț-butoxicarbonil)-piperidin-3-il]metoxi]-1-oxoizindolin-2-carboxilat de (+/-)-terț-butil [(+/-)26]

Preparat în conformitate cu Procedura generală A7, Schema 9 pentru a furniza (+/-)26 sub forma
 unui solid alb (645 mg, 53%): LCMS (M+H) 601.

6-[[trans-1-(terț-Butoxicarbonil)-4-(4-[metilsulfonamido]fenil)piperidin-3-il]metoxi]-1-oxoizindolin-2-carboxilat de (+/-)-terț-butil [(+/-)27]

Un amestec de 6-[[trans-4-(4-bromofenil)-1-(terț-butoxicarbonil)-piperidin-3-il]metoxi]-1-
 oxoizindolin-2-carboxilat de (+/-)-terț-butil [(+/-)26, 150 mg, 0,25 mmoli], metansulfonamidă (29 mg,
 0,30 mmoli), dimer de clorură de alilpaladiu(II) (2,3 mg, 5 mol%), 2-di-terț-butilfosfino-2',4',6'-
 55 triizopropilbifenil (tBu-XPhos, 21 mg, 20 mol%) și carbonat de potasiu (69 mg, 0,50 mmoli) în 2-
 metiltetrahidrofuran anhidru (5 mL) s-a încălzit la 80 °C sub azot timp de 12 h. Amestecul răcit s-a diluat
 cu acetat de etil (120 mL), s-a uscat pe sulfat de sodiu și s-a filtrat. Solventul s-a îndepărtat sub presiune
 redusă și reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană rapidă pe gel de silica, eluând cu

hexani/acetat de etil (gradient de la 1:1 la 0:100), pentru a da (+/-)**27** sub forma unui ulei galben (91 mg, 59%): LCMS (M+H) 616.

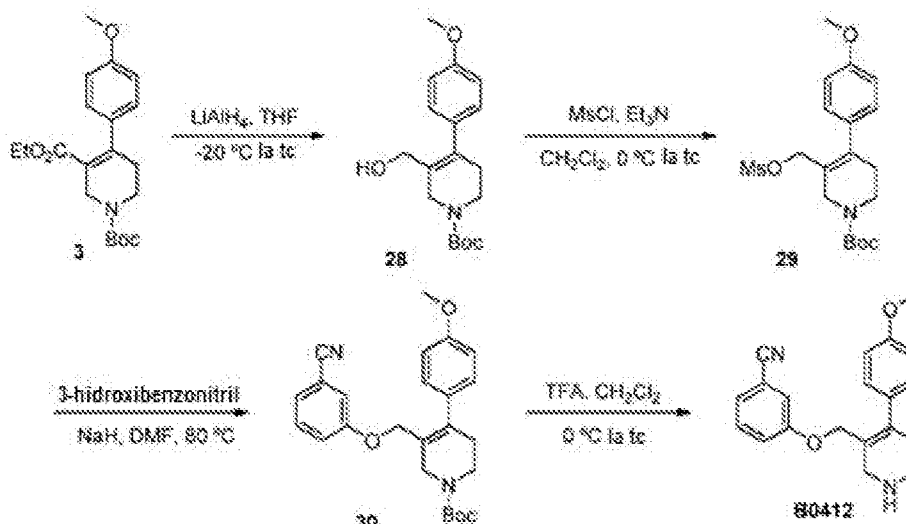
Clorhidrat de (+/-)-N-[4-(trans-3-[(3-oxoizindolin-5-il)oxi]metil]piperidin-4-il)fenil]metansulfonamidă [(+/-)B0529]

Preparat în conformitate cu Procedura generală A1 pentru a da (+/-)**B0529** sub forma unui solid galben (54 mg, 61%): LCMS (M+H) 416; ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,43 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,27-7,21 (m, 4H), 7,12-7,01 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,84 (dd,

$J = 9,5, 3,0$ Hz, 1H), 3,76-3,65 (m, 3H), 3,60-3,53 (m, 2H), 3,22-3,18 (m, 1H), 2,99 (dt, $J = 11,5, 4,0$ Hz, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,47-2,43 (m, 1H), 2,11-2,03 (m, 2H).

Procedura generală A8: Prepararea de Analogi N-H de 3,4-Tetrahidropiridină

Schema 11



Prepararea de 3-1[4-(4-Metoxifenil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il]metoxi]benzonitril [B0412]

terț-Butil 3-(hidroximetil)-4-(4-metoxifenil)-5,6-dihidropiridină-1(2H)-carboxilat [28]

Preparat în conformitate cu Procedura generală A1 pentru a da **28** sub forma unui ulei incolor (1,9 g, 71%): LCMS (M+H) 320.

terț-Butil 4-(4-metoxifenil)-3-[(metilsulfonil)oxi]metil]-5,6-dihidropiridină-1(2H)carboxilat [29]

Preparat în conformitate cu Procedura generală A1 pentru a da **29** sub forma unui ulei galben deschis care a fost adecvat pentru utilizare fără altă purificare (2,4 g, 99%): LCMS (M+H) 398.

terț-Butil 3-[(3-cianofenoxi)metil]-4-(4-metoxifenil)-5,6-dihidropiridină-1(2H)carboxilat [30]

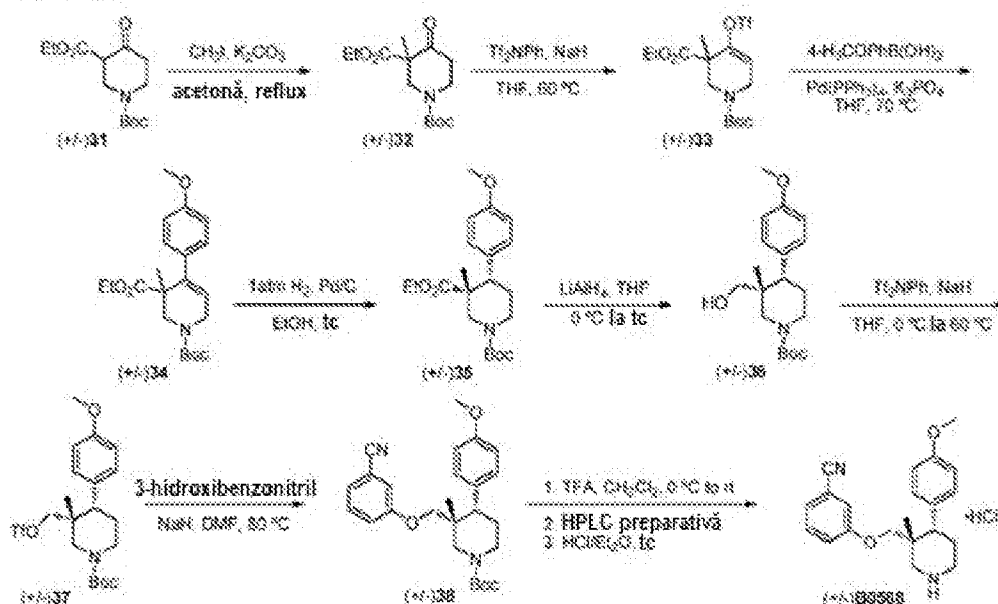
Preparat în conformitate cu Procedura generală A5 pentru a da **30** sub forma unui ulei galben (506 mg, 97%): LCMS (M+H) 421. **3-[[4-(4-Metoxifenil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il]metoxi]benzonitril [B0412]**

Preparat în conformitate cu Procedura generală A2 pentru a da **B0412** sub forma unui solid alb (51 mg, 61%): LCMS (M+H) 321; ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,41 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,12 (dd, $J =$

7,5, 2,5 Hz, 1H), 7,09-7,05 (m, 1H), 6,95 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,36 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,68 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H).

Procedura generală A9: Prepararea de Analogi N-H de 3-Metil-3,4-Piperidină

Schema 12



Prepararea de clorhidrat de 3-[[(+/-)-*cis*-4-(4-Metoxifenil)-3-metilpiperidin-3il]metoxi]benzonitril [(+/-)-B0568].

3-Metil-4-oxopiperidină-1,3-dicarboxilat de (+/-)-1-*terț*-butil 3-etil [(+/-)-32]

Un amestec de iodometan (4,6 mL, 73,7 mmoli), carbonat de potasiu (10,2 g, 73,7 mmoli) și 4-oxopiperidină-1,3-dicarboxilat de (+/-)-1-*terț*-butil 3-etil disponibil comercial [(+/-)-31, 10,0 g, 36,9 mmoli] în acetonă anhidră (150 mL) s-a încălzit la reflux sub azot timp de 12 h. Amestecul răcit s-a filtrat și solventul filtratului s-a îndepărtat sub presiune redusă pentru a furniza (+/-)-32 sub forma unui ulei galben deschis (8,6 g, 82%): LCMS (M+H) 286. **3-Metil-4-[[trifluorometil)sulfonil]oxi]-2,3-dihidropiridină-1,3(6*H*)-dicarboxilat de**

(+/-)-1-*terț*-butil 3-etil [(+/-)-33]

Hidruură de sodiu (2,3 g, 60,3 mmoli, 60% în ulei mineral) s-a adăugat în porții la o soluție de 3-metil-4-oxopiperidină-1,3-dicarboxilat de (+/-)-1-*terț*-butil 3-etil [(+/-)-32, 8,6 g, 30,1 mmoli] în THF anhidru (100 mL) la 0 °C sub azot. Amestecul s-a agitat la 0 °C timp de 5 min,

după care s-a adăugat în porții *N*-fenilbis(trifluorometansulfonamidă) (16,2 g, 45,2 mmoli). Amestecul s-a încălzit la temperatura camerei și apoi s-a încălzit în continuare la 60 °C și s-a agitat timp de 1 h. Amestecul răcit s-a tratat cu soluție saturată apoasă de clorură de sodiu (150 mL) și s-a extras cu acetat de etil (3 × 100 mL). Extractele organice combinate s-au uscat pe sulfat de sodiu și s-au filtrat, și solvenții s-au îndepărtat sub presiune redusă pentru a furniza (+/-)-33 sub forma unui ulei de culoarea chihlimbarului închis la culoare (7,2 g, 57%): LCMS (M+H) 418.

4-(4-Metoxifenil)-3-metil-2,3-dihidropiridină-1,3(6*H*)-dicarboxilat de (+/-)-1-*terț*-butil 3-etil [(+/-)-34]

Preparat în conformitate cu Procedura generală A1 pentru a furniza (+/-)-34 sub forma unui solid de culoarea chihlimbarului închis la culoare (5,8 g, 89%): LCMS (M+H) 376.

***cis*-4-(4-Metoxifenil)-3-metilpiperidină-1,3-dicarboxilat de (+/-)-1-*terț*-butil 3-etil [(+/-)-35]**

Preparat în conformitate cu Procedura generală A1 pentru a furniza (+/-)-35 sub forma unui ulei brut de culoarea chihlimbarului (4,6 g) care a fost adecvat pentru utilizare în etapa următoare fără purificare: LCMS (M+H) 377.

***cis*-3-(Hidroximetil)-4-(4-metoxifenil)-3-metilpiperidină-1-carboxilat de (+/-)-1-*terț*-butil [(+/-)-36]**

Preparat în conformitate cu Procedura generală A1 pentru a furniza (+/-)-36 sub forma unui ulei galben deschis (2,5 g, 62% pe parcursul a două etape): LCMS (M+H) 336. ***cis*-4-(4-Metoxifenil)-3-metil-3-[[trifluorometil)sulfonil]oxi]metilpiperidină-1-carboxilat de (+/-)-1-*terț*-butil [(+/-)-37]**

Preparat în conformitate cu Procedura generală A9 pentru a furniza (+/-)-37 sub forma unui solid de culoarea chihlimbarului închis la culoare (1,4 g, 43%): LCMS (M+H) 468.

3-[(3-Cianofenoxi)metil]-4-(4-metoxifenil)-3-metilpiperidină-1-carboxilat de (+/-)-*terț*-butil [(+/-)-38]

Preparat în conformitate cu Procedura generală A5 pentru a furniza (+/-)38 sub forma unui ulei de culoarea chihlimbarului brut (120 mg) care a fost adecvat pentru utilizare în etapa următoare fără purificare: LCMS (M+H) 437.

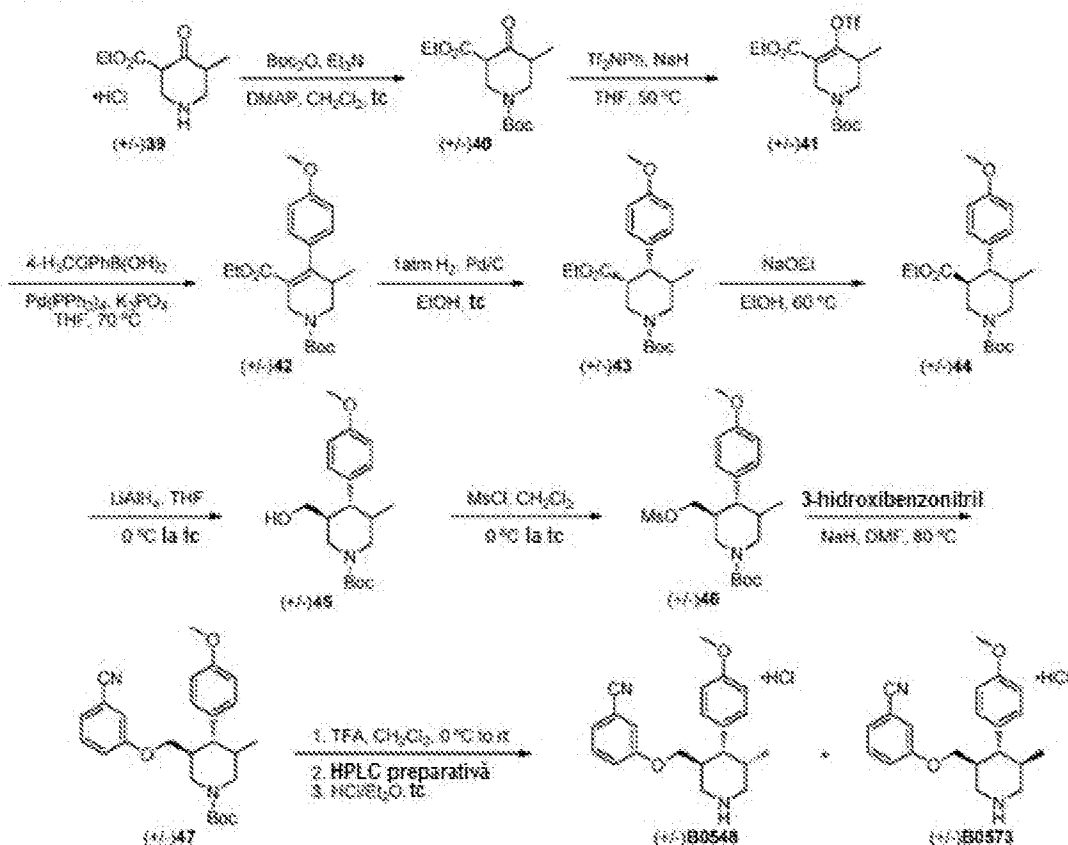
Clorhidrat de 3-[(+/-)-*cis*-4-(4-Metoxifenil)-3-metilpiperidin-3il]metoxi]benzonitril [(+/-)B0568]

Preparat în conformitate cu Procedura generală A1 pentru a furniza (+/-)B0568 sub forma unui solid alb (84 mg, 40% pe parcursul a două etape): LCMS (M+H) 337; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ

7,51-7,48 (m, 1H), 7,41-7,40 (m, 1H), 7,38-7,33 (m, 2H), 7,16 (d, *J* = 9,5 Hz, 2H), 6,88 (d, *J* = 9,5 Hz, 2H), 4,17 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,74-3,70 (m, 2H), 3,62-3,59 (m, 1H), 2,34-3,16 (m, 1H), 3,07 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 2,96 (dd, *J* = 13,5, 3,5 Hz, 1H), 1,94-1,90 (m, 1H), 1,00 (m, 3H).

Procedura generală A10: Prepararea de Analogi N-H de 5-Metil-3,4-Piperidină

Schema 13



Prepararea de clorhidrat de 3-[(+/-)-*trans*,*cis*-4-(4-Metoxifenil)-5-metilpiperidin-3-il]metoxi]benzonitril [(+/-)B0548] și 3-[(+/-)-*trans*,*trans*-4-(4-Metoxifenil)-5-metilpiperidin-3-il]metoxi]benzonitril [(+/-)B0573].

5-Metil-4-oxopiperidină-1,3-dicarboxilat de (+/-)-1-*terț*-Butil 3-Etil [(+/-)40]

Trietilamină (2,2 mL, 13,8 mmoli) s-a adăugat la o soluție de clorhidrat de (+/-)-etil 5-metil-4-oxopiperidină-3-carboxilat disponibilă comercial [(+/-)39, 2,5 g, 9,2 mmoli] și 4-dimetilaminopiridină (DMAP, 20 mg) în clorură de metilen anhidră (10 mL) la temperatura camerei sub azot, după care s-a adăugat lent o soluție de di-*terț*-butil dicarbonat (3,0 g, 13,8 mmoli) în clorură de metilen anhidră (10 mL). Amestecul s-a agitat timp de 4 h, după care s-a diluat cu apă (30 mL) și stratul organic s-a colectat. Solventul s-a îndepărtat sub presiune redusă și reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană rapidă pe gel de silica, eluând cu hexani/acetat de etil (2:3), to (+/-)40 sub forma unui solid alb (3,0 g, 87%): LCMS (M+H) 286.

5-Metil-4-[(trifluorometil)sulfonil]oxi]-5,6-dihidropiridină-1,3(2H)-dicarboxilat de (+/-)-1-*terț*-Butil 3-Etil [(+/-)41]

Preparat în conformitate cu Procedura generală A9 pentru a furniza (+/-)41 sub forma unui ulei de culoarea chihlimbarului închis la culoare (3,8 g, 86%): LCMS (M+H) 418.

4-(4-Metoxifenil)-5-metil-5,6-dihidropiridină-1,3(2H)-dicarboxilat de (+/-)-1-terțButil 3-Etil [(+/-)-42]

Preparat în conformitate cu Procedura generală A1 pentru a furniza (+/-)42 sub forma unui ulei brut de culoarea chihlimbarului (2,9 g) care s-a utilizat fără altă purificare în etapa următoare: LCMS (M+H) 376.

cis,cis/trans-4-(4-Metoxifenil)-5-metilpiperidină-1,3-dicarboxilat de (+/-)-1-terțButil 3-Etil [(+/-)-43]

Preparat în conformitate cu Procedura generală A1 pentru a furniza (+/-)43 sub forma unui ulei de culoarea chihlimbarului (1,6 g, 53% pe parcursul a două etape):

LCMS (M+H) 378.

trans,cis/trans-4-(4-Metoxifenil)-5-metilpiperidină-1,3-dicarboxilat de (+/-)-1-terțButil 3-Etil [(+/-)-44]

Preparat în conformitate cu Procedura generală A1 pentru a furniza (+/-)44 sub forma unui ulei brut de culoarea chihlimbarului (1,6 g) care s-a utilizat fără altă purificare în etapa următoare: LCMS (M+H) 378.

trans,cis/trans-3-(Hidroximetil)-4-(4-metoxifenil)-5-metilpiperidină-1-carboxilat de (+/-)-1-terț-Butil [(+/-)-45]

Preparat în conformitate cu Procedura generală A1 pentru a furniza (+/-)45 sub forma unui ulei brut de culoarea chihlimbarului (900 mg) care s-a utilizat fără altă purificare în etapa următoare: LCMS (M+H) 336.

trans,cis/trans-4-(4-Metoxifenil)-3-metil-5-[(metilsulfonil)oxi]metil}piperidină-1-carboxilat de (+/-)-1-terț-Butil [(+/-)-46]

Preparat în conformitate cu Procedura generală A1 pentru a furniza (+/-)46 sub forma unui ulei galben deschis (600 mg, 56% pe parcursul a trei etape): LCMS (M+H) 414.

trans,cis/trans-3-[(3-Cianofenoxi)metil]-4-(4-metoxifenil)-5-metilpiperidină-1-carboxilat de (+/-)-1-terț-Butil [(+/-)-47]

Preparat în conformitate cu Procedura generală A5 pentru a furniza (+/-)47 sub forma unui ulei brut de culoarea chihlimbarului (155 mg) care a fost adecvat pentru utilizare în etapa următoare fără purificare: LCMS (M+H) 437.

Clorhidrat de 3-[[[(+/-)-trans,cis-4-(4-Metoxifenil)-5-metilpiperidin-3-il]metoxi]benzonitril [(+/-)B0548] și Clorhidrat de 3-[[[(+/-)-trans,trans-4-(4-Metoxifenil)-5-metilpiperidin-3-il]metoxi]benzonitril [(+/-)B0573].

Preparat în conformitate cu Procedura generală A1 (+/-)B0548 s-a izolat sub forma unui solid alb (15 mg, 16% pe parcursul a două etape): LCMS (M+H) 337; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 7,40-7,37 (m, 1H), 7,27-7,25 (m, 1H), 7,18-7,14 (m, 2H),

7,11-7,09 (m, 2H), 6,91 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 3,96 (dd, J = 10,0, 3,0 Hz, 1H), 3,84-3,79

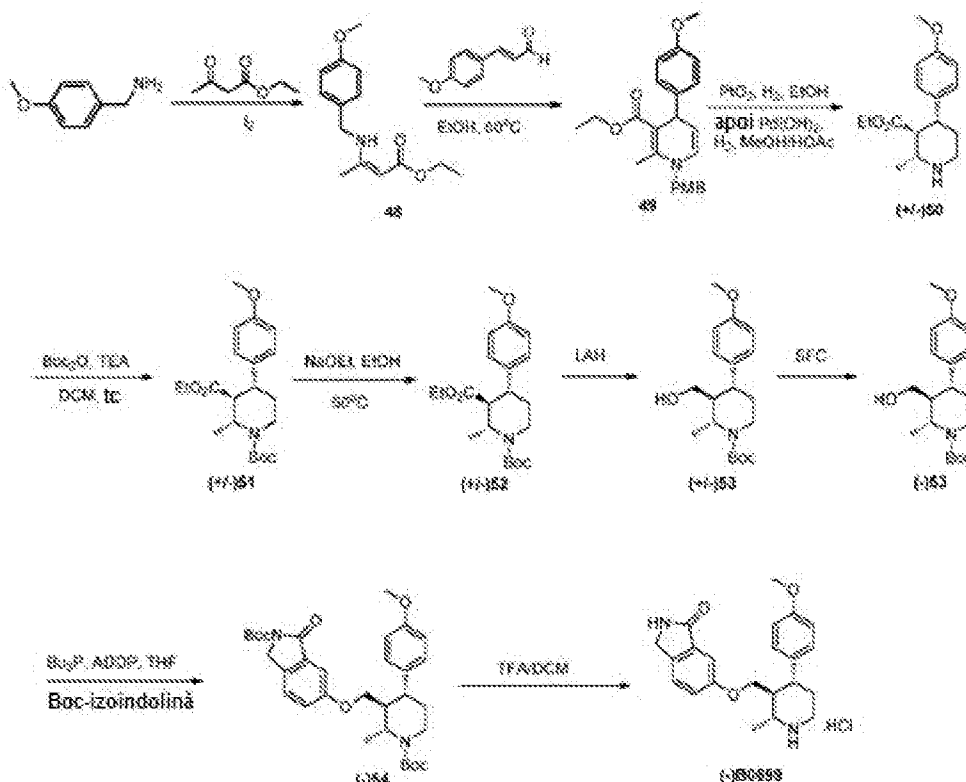
(m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,67 (dd, J = 12,5, 4,0 Hz, 1H), 3,38 (d, J = 2,9 Hz, 2H), 3,193,12 (m, 2H), 2,91-2,84 (m, 1H), 2,27-2,22 (m, 1H), 0,99 (d, J = 7,5 Hz, 3H). De asemenea, (+/-)B0573 s-a izolat sub forma unui solid alb (17 mg, 18% pe parcursul a două etape): LCMS (M+H) 337; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 7,40 (t, J = 8,0 Hz, 1H),

7,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,16-7,08 (m, 4H), 6,92-6,90 (m, 1H), 3,77-3,73 (m, 4H), 3,673,62 (m, 2H), 3,49-3,44 (m, 1H), 3,38-3,33 (m, 1H), 3,18-3,12 (m, 1H), 2,85 (t, J = 12,5

Hz, 1H), 2,51 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 2,48-2,34 (m, 1H), 2,10-2,07 (m, 1H), 0,76 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Procedura generală A11: Prepararea de Analogi N-H de 3,4-Piperidină 2-Substituiți

Schema 14a



Prepararea de (-)-6-[(trans,trans)-4-(4-metoxifenil)-2-metilpiperidin-3-il]metoxi]2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă [(-)-B0699]

(2Z)-3-[(4-metoxifenil)metil]amino]but-2-enoat de etil (48)

Într-un vas de 100 mL cu fund rotund, s-a introdus un amestec de 3oxobutanoat de etil (1 g, 7,68 mmoli, 1,00 echiv), (4-metoxifenil)metanamină (1,05 g, 7,65 mmoli, 1,00 echiv), iod (195 mg, 0,77 mmoli, 0,10 echiv). Amestecul rezultat s-a agitat timp de 1 h la temperatura camerei. Amestecul s-a diluat cu 20 mL de DCM.

Soluția rezultată s-a spălat cu 2×30 mL de H₂O. Soluția organică s-a uscat pe sulfat de sodiu și s-a concentrat sub vid. Aceasta a avut ca rezultat 2 g (brut) de **48** sub forma unui ulei galben.

4-(4-Metoxifenil)-1-[(4-metoxifenil)metil]-2-metil-1,4-dihidropiridină-3-carboxilat de etil (49)

Într-un vas de 100 mL cu fund rotund, s-a introdus o soluție de (2Z)-3-[(4-metoxifenil)amino]but-2-enoat de etil (**48**, 1 g, 4,25 mmoli, 1,00 echiv) și (3E)-4-(4-metoxifenil)but-3-en-2-onă (1,54 g, 8,74 mmoli, 2,06 echiv) în etanol (20 mL). Soluția rezultată s-a agitat peste noapte la 60°C. Soluția rezultată s-a concentrat sub vid.

Aceasta a avut ca rezultat 2,4 g (brut) de **49** sub forma unui ulei galben.

(cis, cis)-4-(4-Metoxifenil)-2-metilpiperidină-3-carboxilat de (+/-)-etil [(+/-)-50]

Într-un reactor de 2000 mL cu rezervor sub presiune s-a introdus o soluție de 4-(4-metoxifenil)-1-[(4-metoxifenil)metil]-2-metil-1,4-dihidropiridină-3-carboxilat de etil (**49**, 77 g, 195,69 mmoli, 1,00 echiv) și PtO₂ (7 g) în etanol (1000 mL). Soluția rezultată s-a hidrogenat la 1,5 MPa și s-a agitat peste noapte la temperatura camerei. Solidele s-au filtrat. Filtratul s-a concentrat sub vid. Reziduul s-a dizolvat în MeOH (700 mL), apoi s-au adăugat la soluție Pd(OH)₂ (77 g) și AcOH (70 mL). Amestecul rezultat s-a hidrogenat la 50 psi și s-a agitat la tc timp de 3h. Solidele s-au filtrat. Filtratul s-a concentrat sub vid. Aceasta a avut ca rezultat 60 g (77%) de (+/-)-**50** sub forma unui ulei galben deschis.

(cis,cis)-4-(4-Metoxifenil)-2-metilpiperidină-1,3-dicarboxilat de (+/-)-3-etil [(+/-)-51]

Într-un vas de 100 mL cu fund rotund, s-a introdus o soluție de (2S,3S,4S)-4-(4-metoxifenil)-2-metilpiperidină-3-carboxilat de etil [(+/-)-**50**, 200 mg, 0,72 mmoli, 1,00 echiv], Boc₂O (318,4 mg, 1,46 mmoli, 2,02 echiv) și TEA (145,8 mg, 1,44 mmoli, 2,00 echiv) în DCM (10 mL). Soluția rezultată s-a agitat timp de 2 h la temperatura camerei. Amestecul rezultat s-a concentrat sub vid. Reziduul s-a purificat prin HPLC prep rapidă cu următoarele condiții (IntelFlash-1): Coloană, silica gel; faza mobilă, EA:PE=05 crescând la EA:PE=60% în decurs de 30 min; Detector, UV 254 nm. S-au obținut 100 mg de produs. Aceasta a avut ca rezultat 100 mg (37%) de (+/-)-**51** sub forma unui ulei galben.

((trans, trans)-4-(4-Metoxifenil)-2-metilpiperidină-1,3-dicarboxilat de (+/-)-1-terțbutil 3-etil [(+/-)52]

Într-un balon de 500 mL cu fund rotund, s-a introdus o soluție de (cis, cis)-4-(4-metoxifenil)-2-metilpiperidină-1,3-dicarboxilat de (+/-)-1-terțbutil 3-etil [(+/-)51, 10 g, 26,49 mmoli, 1,00 echiv) și etoxid de sodiu (3,6 g, 52,90 mmoli, 2,00 echiv) în etanol

(200 mL). Soluția rezultată s-a agitat timp de 2 h la 60°C. Soluția rezultată s-a extras cu 2x200 mL de DCM și straturile organice s-au combinat. Soluția organică s-a spălat cu 2x200 mL de H₂O și s-a concentrat sub vid. Aceasta a avut ca rezultat 10 g (100%) de (+/-)52 sub forma unui ulei galben.

((trans, trans)-3-(hidroximetil)-4-(4-metoxifenil)-2-metilpiperidină-1-carboxilat de (+/-)-terțbutil [(+/-)53]

Într-un balon de 100 mL cu fund rotund și 3 gâturi, s-a introdus un amestec de 3-etil (trans, trans)-4-(4-metoxifenil)-2-metilpiperidină-1,3-dicarboxilat de (+/-)-1-terțbutil [(+/-)52, 5 g, 13,25 mmoli, 1,00 echiv) și LiAlH₄ (680 mg, 17,89 mmoli, 1,51 echiv) în THF (50 mL). Amestecul rezultat s-a agitat timp de 2 h la 0°C. Reacția s-a stins apoi prin adăugarea a 100 mL de apă. Soluția rezultată s-a extras cu 2x100 mL de diclorometan și straturile organice s-au combinat, apoi s-au concentrat sub vid. Reziduul s-a purificat prin HPLC prep rapidă cu următoarele condiții (IntelFlash-1): coloană, silica gel; faza mobilă, EA:PE=0% crescând la EA:PE=100% în decurs de 50 min; Detector, UV 254 nm. S-au obținut 2,8675 g de produs. Aceasta a avut ca rezultat 2,86 g (64%) de (+)53 sub forma unui solid alb. LC-MS (ES, *m/z*): 280[M-55]; ¹H-RMN (400MHz,

CD₃OD, *ppm*): 7,17 (d, *J*=8,8Hz, 2H), 7,85 (m, *J*=8,4Hz, 2H), 4,39 (t, *J*=4,4Hz, 1H), 4,14 (t, *J*=6,4Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,62~3,57 (m, 1H), 3,34~3,21 (m, 2H), 3,07~3,01 (m, 1H), 2,52~2,45 (m, 1H), 1,89~1,74 (m, 2H), 1,73~1,60 (m, 1H), 1,55~1,53 (m, 9H), 1,15 (d, *J*=6,4Hz, 3H)

((trans, trans)-3-(Hidroximetil)-4-(4-metoxifenil)-2-metilpiperidină-1-carboxilat de (-)-terțbutil [(-)53]

11,04 g de (trans, trans)-3-(hidroximetil)-4-(4-metoxifenil)-2-metilpiperidină-1-carboxilat de (+/-)-terțbutil [(+/-)53] s-a purificat prin cromatografie cu fluide supercritice (SFC preparativă Thar 350, ChiralPak AD-10μ 300x50mm, 25% izopropanol/0,05% DEA/CO₂) pentru a da 4,42 g de (-)53 sub forma unui solid alb. LCMS (ES, *m/z*): 280[M-55]; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,25 - 7,03 (m, *J* = 8,6, 2H), 6,86 (d, *J* = 8,6, 2H), 4,37 (s, 1H), 4,13 (p, *J* = 6,6, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,64 - 3,52 (m, 1H), 3,33 (s, 4H), 3,22 (dt, *J* = 13,4, 6,8, 2H), 3,04 (d, *J* = 4,7, 1H), 2,48 - 2,41 (m, 1H), 1,91 - 1,67 (m, 2H), 1,61 (tt, *J* = 10,0, 5,0, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,17 (d, *J* = 6,7, 3H); sau = -40,3° (5,4 mg/mL în MeOH).

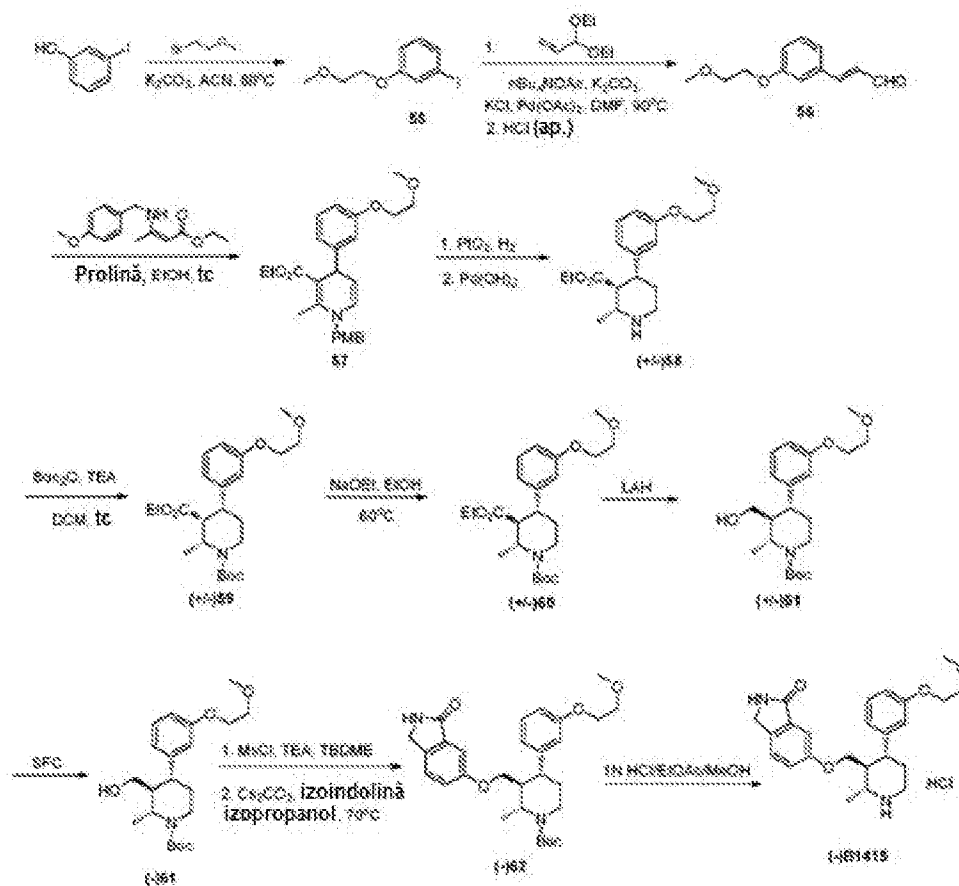
6-[[((trans, trans)-1-[(terț-butoxi)carbonil]-4-(4-metoxifenil)-2-metilpiperidin-3-il)metoxi]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-izoidol-2-carboxilat de (-)-terțbutil [(-)54]

Un balon uscat în cuptor a fost adus la temperatura camerei sub vid, apoi purjat cu azot. (trans, trans)-3-(Hidroximetil)-4-(4-metoxifenil)-2-metilpiperidină-1-carboxilat de (-)-terțbutil [(-)53, uscat în prealabil într-un cuptor cu vid la 50°C peste noapte, 4,5 g, 13,4 mmoli) s-a dizolvat în THF uscat (100 mL) și s-a răcit pe o baie de gheață. Sa adăugat tri-*n*-butil fosfină (5,0 mL, 20,1 mmoli, 1,5 ech, urmată de 1,1'(azodicarbonil)dipiperidină (5,1 g, 20,1 mmoli, 1,5 ech) și amestecul rezultat s-a agitat rece timp de două ore. S-a adăugat 6-hidroxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-izoidol-2-carboxilat de terțbutil (4,0 g, 16,1 mmoli, 1,2 ech), baia de gheață s-a îndepărtat, și reacția s-a agitat la tc peste noapte. Amestecul s-a filtrat și s-a concentrat. Reziduul sa preluat într-o cantitate minimă de EtOAc, și s-a purificat prin cromatografie în coloană rapidă (5% - 40% EtOAc/hexani) pentru a da 7,4 g de (-)54 sub forma unui solid alb (97%). LCMS (M-Boc-tBu) 411.

(-)-6-[[((trans, trans)-4-(4-metoxifenil)-2-metilpiperidin-3-il)metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoidol-1-onă [(-)B0699]

La o soluție de 6-[[((trans, trans)-1-[(terț-butoxi)carbonil]-4-(4-metoxifenil)-2-metilpiperidin-3-il)metoxi]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-izoidol-2-carboxilat de (-)-terțbutil [054, 1,7 g, 3,0 mmoli] în DCM (20 mL) s-a adăugat TFA (10 mL). După 90 minute, reacția s-a concentrat și reziduul s-a dizolvat în DCM (20 mL) și s-a scuturat cu NaOH 1 N (10 mL). Straturile s-au separat, și cel apos s-a extras de încă două ori cu DCM. Straturile organice combinate s-au spălat cu saramură, s-au filtrat prin bumbac, și sau concentrat pentru a da 0,86 g (78%) de (-)B0699 sub forma unui solid alb. LCMS (MH+) 367. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,88 - 8,71 (m, *J* = 9,5, 1H), 8,70 - 8,45 (m, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,3, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,5, 3H), 7,00 (d, *J* = 2,2, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,6, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,99 (d, *J* = 8,5, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,52 (d, *J* = 7,7, 1H), 3,48 - 3,34 (m, 2H), 3,20 - 3,05 (m, 1H), 3,00 (dt, *J* = 16,5, 8,4, 1H), 2,06 (t, *J* = 11,0, 1H), 2,0 - 1,85 (m, 2H), 1,34 (d, *J* = 6,4, 3H).

Schema 14b



Prepararea de (-)-6-[[[(trans)-4-[3-(2-metoxietoxi)fenil]-2-metilpiperidin-3il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă [(-)B1415]

1-Iodo-3-(2-metoxietoxi)benzen (55)

Într-un balon de 2000 mL cu fund rotund, s-a introdus o soluție de 3-iodofenol (50 g, 227,26 mmoli, 1,00 echiv), carbonat de potasiu (94,1 g, 680,85 mmoli, 3,00 echiv) și 1-bromo-2-metoxietan (94,1 g, 677,02 mmoli, 3,00 echiv) în ACN (1000 mL).

Soluția rezultată s-a agitat peste noapte la 80°C. Soluția rezultată s-a diluat cu 500 mL de apă.

Soluția rezultată s-a extras cu 3x200 mL de acetat de etil și straturile organice s-au combinat, apoi s-au uscat pe sulfat de magneziu anhidru și s-au concentrat sub vid. Aceasta a avut ca rezultat 50 g (79%) de 55 sub forma unui ulei galben deschis.

(2E)-3-[3-(2-metoxietoxi)fenil]prop-2-enal (56)

Într-un balon de 2000 mL cu fund rotund, care s-a purtat și menținut cu o atmosferă inertă de azot, s-a introdus o soluție de 1-iodo-3-(2-metoxietoxi)benzen (55, 63 g, 226,55 mmoli, 1,00 echiv), $n\text{-BuNOAc}$ (136,5 g, 451,99 mmoli, 2,00 echiv), carbonat de potasiu (46,8 g, 338,62 mmoli, 1,50 echiv), KCl (16,84 g, 226,04 mmoli, 1,00 echiv), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1,52 g, 6,77 mmoli, 0,03 echiv) și 3,3-dietoxiprop-1-enă (88,4 g, 679,03 mmoli, 3,00 echiv) în DMF (500 mL). Soluția rezultată s-a agitat peste noapte la 90°C. Amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei cu o baie de apă/gheață. Valoarea pH-ului soluției s-a reglat la 4 cu clorură de hidrogen 1N. Amestecul s-a agitat la tc timp de 20 min. Soluția rezultată s-a extras cu 3x200 mL de acetat de etil și straturile organice s-au combinat, apoi s-au uscat pe sulfat de magneziu anhidru și s-au concentrat sub vid. Reziduul s-a aplicat pe o coloană de silica gel cu acetat de etil/eter de petrol (1:2) ca eluent. Aceasta a avut ca rezultat 30 g (64%) de 56 sub forma unui semisolid galben.

4-[4-(2-Metoxietoxi)fenil]-1-[(4-metoxifenil)metil]-2-metil-1,4-dihidropiridină-3carboxilat de etil (57)

Într-un balon de 1000 mL cu fund rotund, s-a introdus o soluție de (2E)-3-[4-(2metoxietoxi)fenil]prop-2-enal (56, 35 g, 169,71 mmoli, 1,00 echiv), prolină (3,4 g, 29,53 mmoli, 0,17 echiv) și (2E)-3-[[[4-(metoxifenil)metil]amino]but-2-enoat de etil (50,8 g, 203,77 mmoli, 1,20 echiv) în

etanol (500 mL). Soluția rezultată s-a agitat timp de 3 h la temperatura camerei. Reacția s-a stins apoi prin adăugarea a 200 mL de apă. Soluția rezultată s-a extras cu 3×100 mL de acetat de etil și straturile organice s-au combinat, apoi s-au uscat pe sulfat de magneziu anhidru și s-au concentrat. Reziduul s-a aplicat pe o coloană de silica gel cu acetat de etil/eter de petrol (1:2). Aceasta a avut ca rezultat 44 g (59%) de 57 sub forma unui ulei galben.

(cis, cis)-4-[3-(2-Metoxietoxi)fenil]-2-metilpiperidină-3-carboxilat de (+/-)-etil [(+/-)58]

Într-un reactor cu rezervor sub presiune de 2 L, s-a introdus un amestec de 4[3-(2-metoxietoxi)fenil]-1-[(4-metoxifenil)metil]-2-metil-1,4-dihidropiridină-3-carboxilat de etil (57, 50 g, 114,28 mmoli, 1,00 echiv) și PtO₂ (4 g) în etanol (1000 mL). Soluția rezultată s-a hidrogenat la 1,5 MPa și s-a agitat peste noapte la temperatura camerei. Solidele s-au filtrat. Filtratul s-a concentrat și reziduul s-a dizolvat în MeOH (500 mL), apoi s-au adăugat Pd(OH)₂ (50 g) și AcOH (50 mL). Amestecul rezultat s-a hidrogenat la 50 psi și s-a agitat timp de 3 h la temperatura camerei. Solidele s-au filtrat. Filtratul s-a concentrat sub vid. Aceasta a avut ca rezultat 23 g (63%) de (+/-)58 sub forma unui ulei galben.

4-(3-(2-Metoxietoxi)fenil)-2-metilpiperidină-1,3-dicarboxilat de (+/-)-1-terț-butil 3etil (cis, cis)-1-terț-butil 3-etil [(+/-)59]

Într-un balon de 1000 mL cu fund rotund, s-a introdus o soluție de (cis, cis)-4[3-(2-metoxietoxi)fenil]-2-metilpiperidină-3-carboxilat de (+/-)-etil [(+/-)58, 23 g, 71,56 mmoli, 1,00 echiv], (Boc)₂O (31,24 g, 143,30 mmoli, 2,00 echiv) și TEA (21,3 g, 210,47 mmoli, 3,00 echiv) în DCM (300 mL). Soluția rezultată s-a agitat timp de 3 h la temperatura camerei, apoi s-a concentrat sub vid. Reziduul s-a aplicat pe o coloană de silica gel cu acetat de etil/eter de petrol (1:2) ca eluent. Aceasta a avut ca rezultat 26 g (86%) de (+/-)59 sub forma unui ulei galben.

(trans, trans)-4-[3-(2-Metoxietoxi)fenil]-2-metilpiperidină-1,3-dicarboxilat de (+/-)-1-terț-Butil 3-etil [(+/-)60]

Într-un balon de 500 mL cu fund rotund, s-a introdus o soluție de 4-(3-(2-metoxietoxi)fenil)-2-metilpiperidină-1,3-dicarboxilat de (+/-)-1-terț-butil 3-etil (cis, cis)-1-terț-butil 3-etil [(+/-)59, 22 g, 52,19 mmoli, 1,00 echiv] în etanol proaspăt distilat (100 mL). EtONa (104 mL, 1 mol/L, 2,00 echiv) s-a adăugat la 60°C. Soluția rezultată s-a agitat timp de 2 h la 60°C, apoi s-a răcit până la tc cu o baie de apă/gheață. Reacția s-a stins apoi prin adăugarea a 300 mL de NH₄Cl saturată. Soluția rezultată s-a extras cu 3×100 mL de acetat de etil și straturile organice s-au combinat. Soluția organică s-a spălat cu saramură (3×200 mL) și s-a uscat pe sulfat de magneziu anhidru, apoi s-a concentrat sub vid. Aceasta a avut ca rezultat 19,8 g (90%) de (+/-)60 sub forma unui ulei galben deschis.

(trans, trans)-3-(Hidroximetil)-4-[3-(2-metoxietoxi)fenil]-2-metilpiperidină-1carboxilat de (+/-)-terț-butil [(+/-)61]

Într-un balon de 1000 mL cu fund rotund și 3 găuri purjat și menținut cu o atmosferă inertă de azot, s-a introdus o suspensie de LAH (5,59 g, 147 mmoli, 2,00 echiv) în THF (200 mL). Aceasta a fost urmată de adăugarea unei soluții de (trans, trans)-4-[3-(2-metoxietoxi)fenil]-2-metilpiperidină-1,3-dicarboxilat de (+/-)-1-terț-butil 3-etil [(+/-)60, 31 g, 73,54 mmoli, 1,00 echiv] în THF (300 mL) în picături cu agitare la 0°C.

Soluția rezultată s-a agitat timp de 30 min la temperatura camerei. Amestecul de reacție s-a răcit la 0°C cu o baie de apă/gheață. Reacția s-a stins apoi prin adăugarea a 5,9 mL de apă (0,04 mL apă per mmol de LAH) și s-a agitat la tc timp de 15 min. Apoi s-au adăugat 5,9 mL de NaOH 15% (0,04 mL de NaOH 15% per mmol LAH) și s-a agitat la tc timp de 15 min. La aceasta s-a adăugat 14,7 mL de apă (0,1 mL apă per mmol de LAH) și amestecul s-a agitat la tc timp de 15 min. Solidele s-au filtrat prin celiță. Filtratul s-a extras cu 3×100 mL de acetat de etil și straturile organice s-au combinat. Soluția organică s-a spălat cu saramură (3×200 mL) și s-a uscat pe sulfat de magneziu anhidru, apoi s-a concentrat sub vid. Reziduul s-a aplicat pe o coloană de silica gel cu acetat de etil/eter de petrol (1:1). Aceasta a avut ca rezultat 23 g (82%) de (+/-)61 sub forma unui semisolid roz. LCMS (ES, *m/z*): 380 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD, *ppm*): 7,2 (t, *J*=8,0 Hz, 1H), 6,8 (d, *J*=6,4 Hz, 2H), 6,7 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 4,4 (t, *J*=4,4 Hz, 1H), 4,1 (m, 3H), 3,6 (m, 3H), 3,3 (s, 3H), 3,2 (m, 2H), 3,0 (m, 1H), 2,5 (s, 1H), 1,8 (m, 2H), 1,7 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,6 (s, 9H), 1,1 (d, *J*=6,0 Hz, 3H).

(trans, trans)-3-(Hidroximetil)-4-[3-(2-metoxietoxi)fenil]-2-metilpiperidină-1carboxilat de (-)-terț-butil [(-)61]

14,7 g de (trans, trans)-3-(hidroximetil)-4-[3-(2-metoxietoxi)fenil]-2-metilpiperidină-1-carboxilat de terț-butil [(+/-)61] s-au purificat prin cromatografie cu fluide supercritice (SFC preparativă Thar 200, ChiralPak AD-10μ 300×50 mm, 25% izopropanol/0,05% DEA/CO₂) pentru a da 6,3 g de (-)61 sub forma unui solid alb. LCMS (ES, *m/z*, M-tBu): 324,1; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,24 (t, *J*=8,1, 1H), 6,88 - 6,82 (m, 2H), 6,80 (dd, *J*=7,9, 2,0, 1H), 4,24 - 4,16 (m, 1H), 4,16 - 4,10 (m, 2H), 3,91 - 3,80 (m, 1H), 3,78 (dd, *J*=5,4, 3,9, 2H), 3,51 (dd, *J*=11,3, 3,6, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,39 (dd, *J*=11,4, 4,7, 1H), 3,34 - 3,23 (m, 1H), 2,69 - 2,59 (m, 1H), 2,14 - 1,99 (m,

1H), 1,92 - 1,80 (m, 1H), 1,78 - 1,69 (m, 1H), 1,51 (s, 9H), 1,29 (d, $J = 6,8$, 3H); sau = -33,1 (4,1 mg/mL în MeOH)

(trans, trans)-4-[3-(2-Metoxietoxi)fenil]-2-metil-3-[(3-oxo-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il)oxi]metil]piperidină-1-carboxilat de (-)-terț-butil [(-)62]

La o soluție rece gheață de (trans, trans)-3-(Hidroximetil)-4-[3-(2-metoxietoxi)fenil]-2-metilpiperidină-1-carboxilat de (-)-terț-butil [(-)61, 5,3 g, 14,0 mmoli] în terț-butilmetileter (25 mL) s-a adăugat trimetilamină (2,5 mL, 18,2 mmoli, 1,3 ech) urmată de clorură de mesil în picături (1,4 mL, 18,2 mmoli, 1,3 ech) pentru a da o suspensie groasă albă. Baia de gheață s-a îndepărtat, și reacția s-a agitat la tc timp de 2 hr. La reacție s-au adăugat 25 mL de apă rece gheață, și amestecul s-a agitat vigoros timp de 45 minute, și apoi timp de încă 15 minute într-o baie de gheață. Amestecul s-a filtrat și s-a spălat 3X 20 mL apă și s-a uscat sub vid în pâlnia de filtrare, apoi într-un cuptor cu vid la tc timp de 24 ore pentru a da 5,5 g de mesilat sub forma unui solid alb. Un balon de 250 mL cu 2 gături s-a uscat în cuptor, s-a adus până la tc sub vid, și s-a purjat cu azot. S-au adăugat carbonat de cesiu (7,8 g, 24,0 mmoli, 2,0 ech) și 6-hidroxi-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă (2,2 g, 15,0 mmoli, 1,25 ech), urmate de alcool izopropilic (uscat în prealabil pe site moleculare de 3 angstromi, 75 mL). Amestecul rezultat s-a agitat cu un agitator mecanic superior sub azot timp de 2,5 ore, și apoi s-a adăugat mesilatul (5,5 g, 12,0 mmoli). Amestecul s-a încălzit la 70°C peste noapte. Reacția s-a răcit până la tc, s-a filtrat de anorganice, și s-a concentrat. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie cu fază normală (coloană Biotage de 120 g Zip Sphere; 8% - 70% acetonă/hexani) pentru a da 3,7 g (60%) de (-)62 sub forma unui solid alb. LC-MS (ES, m/z , M-tBu): 455,3.

(-)-6-[(trans, trans)-4-[3-(2-metoxietoxi)fenil]-2-metilpiperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă [(-)B1415]

La o soluție de (trans, trans)-4-[3-(2-metoxietoxi)fenil]-2-metil-3-[(3-oxo-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il)oxi]metil]piperidină-1-carboxilat de (-)-terț-butil [(-)62, 6,2 g, 12,1 mmoli] în metanol (20 mL) s-a adăugat în HCl/EtOAc (61 mL, 61 mmoli, 5 ech) și soluția rezultată s-a agitat la tc peste noapte. Reacția s-a concentrat până la o spumă albă, care s-a triturat cu dietil eter, apoi s-a uscat sub vid înalt peste noapte pentru a da 5,8 g (cant.) (-)B1415 sub forma unui solid alb. LCMS

(ES, m/z , MH⁺): 411,2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,93 (d, $J = 20,5$, 2H),

8,54 (s, 1H), 7,44 (d, $J = 8,3$, 1H), 7,21 (t, $J = 7,9$, 1H), 7,10 (dd, $J = 8,3$, 2,3, 1H), 7,02

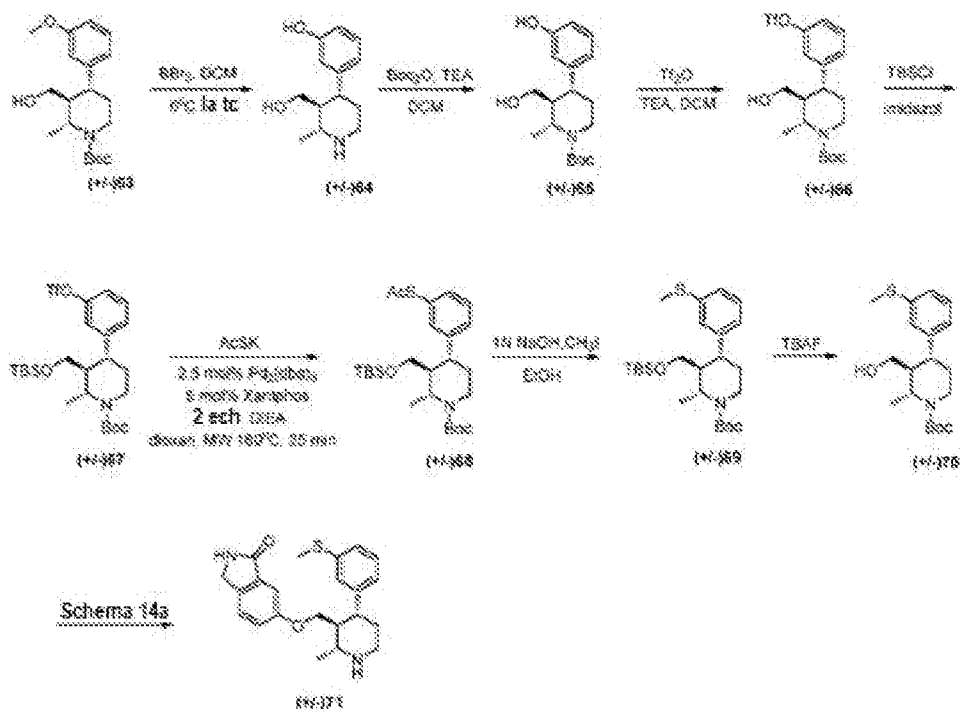
(d, $J = 2,2$, 1H), 6,79 (dd, $J = 8,2$, 2,1, 1H), 6,75 (d, $J = 7,6$, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,26 (s,

2H), 4,07 - 3,92 (m, 2H), 3,91 - 3,79 (m, 1H), 3,56 (t, $J = 4,5$, 2H), 3,50 (d, $J = 7,8$, 1H),

3,25 (s, 3H), 3,18 - 2,93 (m, 2H), 2,18 (t, $J = 10,9$, 1H), 2,06 (ddd, $J = 16,0$, 13,3, 3,4, 1H), 1,92

(d, $J = 12,3$, 1H), 1,37 (d, $J = 6,4$, 3H).

Schema 14c



Prepararea de (+/-)-6-[[trans, trans)-2-metil-4-[3-(metilsulfanil)fenil]piperidin-3il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoidol-1-onă [(+/-)71]

(+/-)-3-[(trans, trans)-3-(hidroximetil)-2-metilpiperidin-4-il]fenol [(+/-)64]

Într-un balon de 500 mL cu fund rotund și 3 găuri purjat și menținut cu o atmosferă inertă de azot, s-a introdus o soluție de (trans, trans)-3-(hidroximetil)-4-(3-metoxifenil)-2-metilpiperidină-1-carboxilat de (+/-)-terț-butil [(+/-)63, preparat în conformitate cu Schema 14a, 10,5 g, 31,30 mmoli, 1,00 echiv] în DCM (100 mL).

Aceasta a fost urmată de adădirea de BBr₃ (19,59 g, 78,36 mmoli, 2,50 echiv) în picături cu agitare la 0°C. Soluția rezultată s-a agitat timp de 1h la temperatura camerei. Reacția s-a stins apoi prin adădirea de apă. Valoarea pH-ului amestecului s-a reglat la 8 cu IN hidroxid de sodiu. Amestecul rezultat s-a extras cu 100 mL de DCM. Soluția organică s-a concentrat sub vid. Aceasta a avut ca rezultat 6 g (87%) de (+/-)64 sub forma unui solid albicios.

(trans, trans)-3-(Hidroximetil)-4-(3-hidroxifenil)-2-metilpiperidină-1-carboxilat de (+/-)-terț-butil [(+/-)65]

Într-un balon de 500 mL cu fund rotund, s-a introdus o soluție de (+/-)-3-[(trans, trans)-3-(hidroximetil)-2-metilpiperidin-4-il]fenol [(+/-)64, 6,85 g, 30,95 mmoli, 1,00 echiv] și TEA (9,58 g, 94,67 mmoli, 3,00 echiv) în DCM (200 mL). Aceasta a fost urmată de adădirea de dicarbonat de terț-butil (8,78 g, 40,23 mmoli, 1,30 echiv) la 0°C. Soluția rezultată s-a agitat timp de 2 h la temperatura camerei și s-a diluat cu 100 mL de apă. Amestecul rezultat s-a extras cu 3x60 mL de DCM și straturile organice s-au combinat, apoi s-au concentrat sub vid. Aceasta a avut ca rezultat 9 g (90%) de (+/-)65 sub forma unui solid albicios.

(trans, trans)-3-(Hidroximetil)-2-metil-4-[3[(trifluorometan)sulfoniloxi]fenil]piperidină-1-carboxilat de (+/-)-terț-butil [(+/-)66]

Într-un balon de 200 mL cu fund rotund, s-a introdus o soluție de (trans, trans)-3-(hidroximetil)-4-(3-hidroxifenil)-2-metilpiperidină-1-carboxilat de (+/-)-terț-butil [(+/-)65, 9 g, 28,00 mmoli, 1,00 echiv] și TEA (8,57 g, 84,69 mmoli, 3,00 echiv) în DCM (200 mL). Aceasta a fost urmată de adădirea de (trifluorometan)sulfonil trifluorometansulfonat (15,82 g, 56,07 mmoli, 2,00 echiv) în picături cu agitare la 0°C. Soluția rezultată s-a agitat timp de 2 h la temperatura camerei. Reacția s-a stins apoi prin adădirea a 100 mL de apă. Soluția rezultată s-a extras cu 3x100 mL de diclorometan și straturile organice s-au combinat, apoi s-au uscat pe sulfat de magneziu anhidru și s-au concentrat sub vid. Reziduul s-a aplicat pe o coloană de silica gel cu acetat de etil/eter de petrol (1:5). Aceasta a avut ca rezultat 6 g (47%) de (+/-)66 sub forma unui ulei galben.

(trans, trans)-3-[[terț-Butildimetilsilil]oxi]metil]-2-metil-4-[3[(trifluorometan)sulfoniloxi]fenil]piperidină-1-carboxilat de (+/-)-terț-butil [(+/-)67]

Într-un vas de 250 mL cu fund rotund, s-a introdus o soluție de (trans, trans)-3-(hidroximetil)-2-metil-4-[3-[(trifluorometan)sulfoniloxi]fenil]piperidină-1-carboxilat de (+/-)-terț-butil [(+/-)66, 3 g, 6,62 mmoli, 1,00 echiv], imidazol (1,35 g, 19,85 mmoli, 3,00 echiv) și terț-butil(cloro)dimetilsilan (2,99 g, 19,84 mmoli, 3,00 echiv) în DCM (80 mL). Soluția rezultată s-a agitat timp de 3 h la temperatura camerei. Reacția s-a stins apoi prin adădirea a 100 mL de apă. Soluția rezultată s-a extras cu 3x100 mL de diclorometan și straturile organice s-au combinat, apoi s-au uscat pe sulfat de magneziu anhidru și s-au concentrat sub vid. Reziduul s-a aplicat pe o coloană de silica gel cu acetat de etil/eter de petrol (1:5). Aceasta a avut ca rezultat 3 g (80%) de (+/-)67 sub forma unui ulei galben.

(trans, trans)-4-[3-(Acetilsulfanil)fenil]-3-[[terț-butildimetilsilil]oxi]metil]-2-metilpiperidină-1-carboxilat de (+/-)-terț-butil [(+/-)68]

Într-un flacon de 5 mL purjat și menținut cu o atmosferă inertă de argon, s-a introdus o soluție de (trans, trans)-3-[[terț-butildimetilsilil]oxi]metil]-2-metil-4-[3-

[(trifluorometan)sulfoniloxi]fenil]piperidină-1-carboxilat de (+/-)-terț-butil [(+/-)67, 1 g, 1,76 mmoli, 1,00 echiv], Pd₂(dba)₃.CHCl₃ (45,54 mg, 0,04 mmoli, 0,03 echiv), 1(potasiusulfanil)etan-1-onă (300,96 mg, 2,64 mmoli, 1,50 echiv), Xantphos (59,92 mg,

0,10 mmoli, 0,05 echiv) și DIEA (454,93 mg, 3,52 mmoli, 2,00 echiv) în dioxan (3 mL). Amestecul de reacție final s-a iradiat cu radiații cu microunde timp de 30 min la 160°C. Reacția s-a stins apoi cu apă. Soluția rezultată s-a extras cu 3x30 mL de acetat de etil și straturile organice s-au combinat. Soluția organică s-a spălat cu 2x100 mL de saramură și s-a uscat pe sulfat de magneziu anhidru, apoi s-a concentrat sub vid. Reziduul s-a aplicat pe o coloană de silica gel cu acetat de etil/eter de petrol (1:10).

Aceasta a avut ca rezultat 260 mg (30%) de (+/-)68 sub forma unui ulei galben.

(trans, trans)-3-[[terț-Butildimetilsilil]oxi]metil]-2-metil-4-[3(metilsulfanil)fenil]piperidină-1-carboxilat de (+/-)-terț-butil [(+/-)69]

Într-un balon de 50 mL cu fund rotund purjat și menținut cu o atmosferă inertă de azot, s-a introdus o soluție de (trans, trans)-4-[3-(acetilsulfanil)fenil]-3-[[terț-butildimetilsilil]oxi]metil]-2-

metilpiperidină-1-carboxilat de (+/-)-terț-butil [(+/-)**68**, 600 mg, 1,22 mmoli, 1,00 echiv] și CH₃I (205,9 mg, 1,45 mmoli, 1,20 echiv) în etanol (6 mL), apoi s-a adăugat la soluție hidroxid de sodiu 1N (1,46 mL, 1,20 echiv). Soluția rezultată s-a agitat timp de 1 h la 0°C. Reacția s-a stins apoi cu apă. Soluția rezultată s-a extras cu 3x30 mL de acetat de etil și straturile organice s-au combinat. Soluția organică s-a spălat cu 3x60 mL de saramură și s-a uscat pe sulfat de magneziu anhidru, apoi s-a concentrat sub vid. Aceasta a avut ca rezultat 450 mg (80%) de (+/-)**69** sub forma unui ulei galben.

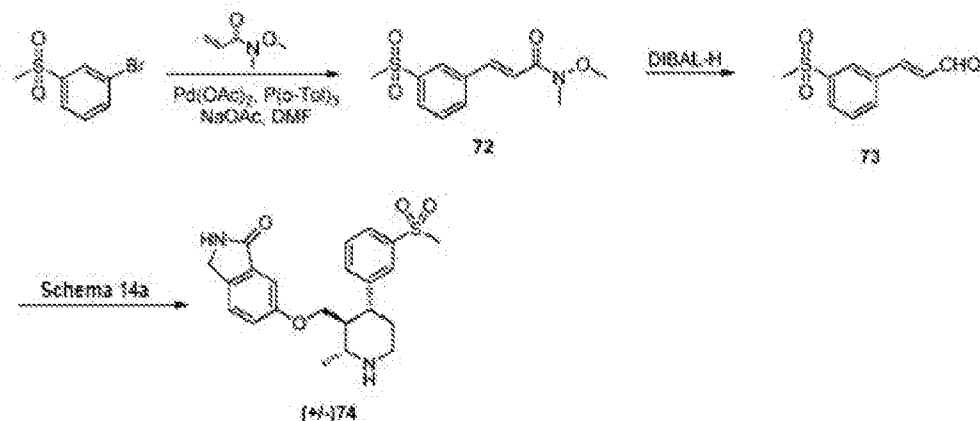
(trans, trans)-3-(Hidroximetil)-2-metil-4-[3-(metilsulfanil)fenil]piperidină-1-carboxilat de (+/-)-terț-butil [(+/-)70**]**

Într-un balon de 50 mL cu fund rotund purjat și menținut cu o atmosferă inertă de azot, s-a introdus o soluție de (trans, trans)-3-[[terțbutildimetilsilil]oxi]metil]-2-metil-4-[3-(metilsulfanil)fenil]piperidină-1-carboxilat de terț-butil (+/-)-terț-butil [(+/-)**69**, 465 mg, 1,00 mmoli, 1,00 echiv] în THF (5 mL). Aceasta a fost urmată de adăugarea de TBAF (1mol/L în tetrahidrofuran) (2 mL, 2,00 echiv) în picături cu agitare la 0°C. Soluția rezultată s-a agitat peste noapte la temperatura camerei. Reacția s-a stins apoi cu apă/gheață. Soluția rezultată s-a extras cu 3x30 mL de acetat de etil și straturile organice s-au combinat. Soluția organică s-a spălat cu 3x50 mL de saramură și s-a uscat pe sulfat de magneziu anhidru, apoi s-a concentrat sub vid. Reziduul s-a aplicat pe o coloană de silica gel cu acetat de etil/eter de petrol (1:3). Aceasta a avut ca rezultat 320 mg (91%) de (+/-)**70** sub forma unui ulei galben.

(+/-)-6-[[trans, trans)-2-metil-4-[3-(metilsulfanil)fenil]piperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă [(+/-)71**]**

(+/-)**71** poate fi preparat din (trans, trans)-3-(hidroximetil)-2-metil-4-[3-(metilsulfanil)fenil]piperidină-1-carboxilat de (+/-)-terț-butil [(+/-)**70**] în conformitate cu Schema 14a. LCMS (M+H) 383,1.

Schema 14d



Prepararea de (+/-)-6-[[trans, trans)-4-(3-metansulfonilfenil)-2-metilpiperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă (74) (2E)-3-(3-metansulfonilfenil)-N-metoxi-N-metilprop-2-enamidă (72)

Într-un balon de 1000 mL cu fund rotund purjat și menținut cu o atmosferă inertă de azot, s-a introdus o soluție de 1-bromo-3-metansulfonilbenzen (40 g, 170,14 mmoli, 1,00 echiv), N-metoxi-N-metilprop-2-enamidă (29,52 g, 256,40 mmoli, 1,50 echiv) și acetat de sodiu (27,88 g, 339,86 mmoli, 2,00 echiv) în DMF (500 mL). Soluția rezultată s-a agitat timp de 30 min. Apoi s-au adăugat la soluție P(o-Tol)₃ (5,175 g, 17,00 mmoli, 0,10 echiv) și Pd(OAc)₂ (1,9 g, 8,46 mmoli, 0,05 echiv). Soluția rezultată s-a agitat peste noapte la 120°C. Reacția s-a stins apoi prin adăugarea a 500 mL de apă. Amestecul rezultat s-a extras cu 3x200 mL de acetat de etil și straturile organice s-au combinat.

Soluția organică s-a spălat cu 3x500 mL de saramură și s-a uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Solidele s-au filtrat. Filtratul s-a concentrat sub vid. Reziduul s-a recristalizat din acetat de etil:hexan în raportul de 1:20. Aceasta a avut ca rezultat 36,6 g (80%) de **72** sub forma unui solid galben.

(2E)-3-(3-metansulfonilfenil)prop-2-enal (73)

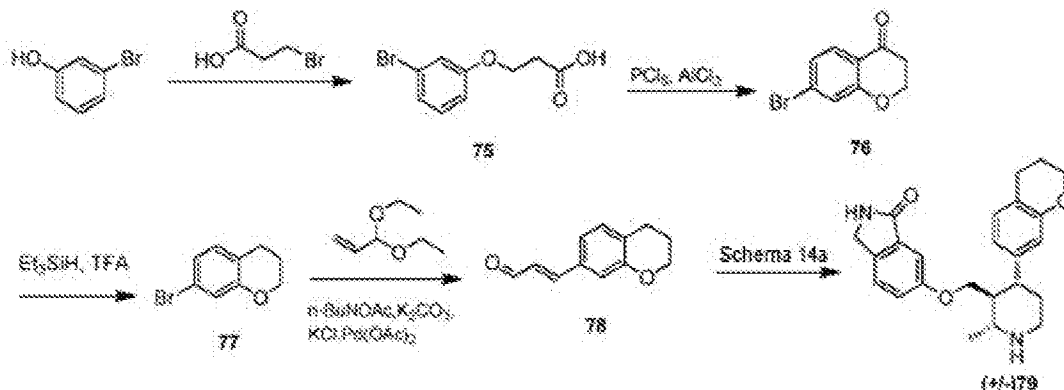
Într-un vas de 100 mL cu fund rotund purjat și menținut cu o atmosferă inertă de azot, s-a introdus o soluție de (2E)-3-(3-metansulfonilfenil)-N-metoxi-N-metilprop-2-enamidă (**72**, 2,69 g, 9,99 mmoli, 1,00 echiv) și DIBAL-H (1N în hexan, 20 mL, 2,00 echiv) în THF (30 mL, distilat). Soluția rezultată s-a agitat timp de 2 h la -78°C. Reacția s-a stins apoi prin adăugarea a 50 mL de în clorură de hidrogen la -78°C. Amestecul rezultat s-a extras cu 3x20 mL de acetat de etil și straturile organice s-au combinat, apoi s-au uscat pe sulfat de magneziu anhidru și s-au concentrat sub vid. Reziduul s-a aplicat pe

o coloană de silica gel cu acetat de etil/eter de petrol (1:1). Aceasta a avut ca rezultat 1,6 g (76%) de **73** sub forma unui solid galben.

(+/-)-6-[[trans, trans-4-(3-metansulfonilfenil)-2-metilpiperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă [(+/-)-74]

(+/-)-74 poate fi preparat din (2E)-3-(3-metansulfonilfenil)prop-2-enal (**73**) în conformitate cu Schema 14a. LCMS (M+H) 415,1.

Schema 14e



Prepararea de (+/-)-6-[[2R,3S)-4-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-il)-2-metilpiperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă [(+/-)-79]

Acid 3-(3-bromofenoxi)propanoic (75**)**

Într-un balon de 2 L cu fund rotund și 3 găuri, s-a introdus o soluție de NaOH (120 g) în apă (2000 mL), 3-bromofenol (519 g, 3,00 mol, 1,00 echiv). Aceasta a fost urmată de adăugarea unei soluții de acid 3-bromopropanoic (459 g, 3,00 mol, 1,00 echiv) și NaOH (120 g) în apă (3000 mL) în picături cu agitare la 100°C. Soluția rezultată s-a agitat timp de 48 h la 100°C. Amestecul de reacție s-a răcit la 0°C cu o baie de apă/gheață. Valoarea pH-ului soluției s-a reglat la 1 cu clorură de hidrogen (12 mol/L). Solidele s-au colectat prin filtrare. Produsul brut s-a spălat cu apă și n-pentan. Aceasta a avut ca rezultat 110 g (15%) de **75** sub forma unui solid albicios.

7-Bromo-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-onă (76**)**

Într-un balon de 250 mL cu fund rotund și 3 găuri purtat și menținut cu o atmosferă inertă de azot, s-a introdus acid 3-(3-bromofenoxi)propanoic (**75**, 20 g, 81,61 mmoli, 1,00 echiv), PCl₅ (25,57 g, 122,79 mmoli, 1,50 echiv). Amestecul s-a agitat timp de 30 min la temperatura camerei. Aceasta a fost urmată de adăugarea de triclوروaluminii, (21,89 g, 164,17 mmoli, 2,00 echiv). Soluția rezultată s-a agitat timp de 1 h la 130°C. Amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei. Reacția s-a stins apoi prin adăugarea de gheață. Soluția rezultată s-a extras cu 3x60 mL de acetat de etil și straturile organice s-au combinat. Reziduul s-a aplicat pe o coloană de silica gel cu acetat de etil/eter de petrol (1:5). Aceasta a avut ca rezultat 9,3 g (50%) de **76** sub forma unui solid galben.

7-Bromo-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran (77**)**

Într-un balon de 1000 mL cu fund rotund, s-a introdus o soluție de 7-bromo-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-onă (**76**, 60 g, 264,25 mmoli, 1,00 echiv) în acid trifluoroacetic (600 mL), trietilsilan (154,2 g, 1,33 mol, 5,00 echiv). Soluția rezultată sa agitat peste noapte la 65°C. Amestecul rezultat s-a concentrat sub vid. Valoarea pH-ului soluției s-a reglat la 8 cu bicarbonat de sodiu. Soluția rezultată s-a extras cu 3x100 mL de diclorometan și straturile organice s-au combinat. Reziduul s-a aplicat pe o coloană de silica gel cu acetat de etil/eter de petrol (1:15). Aceasta a avut ca rezultat 35 g (62%) de **77** sub formă de ulei incolor.

(2E)-3-(3,4-Dihidro-2H-1-benzopiran-7-il)prop-2-enal (78**)**

Într-un balon de 1000 mL cu fund rotund purtat și menținut cu o atmosferă inertă de azot, s-a introdus o soluție de 7-bromo-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran (**77**, 35 g, 164,26 mmoli, 1,00 echiv) în N,N-dimetilformamidă (500 mL), n-Bu₄NOAc (99,7 g,

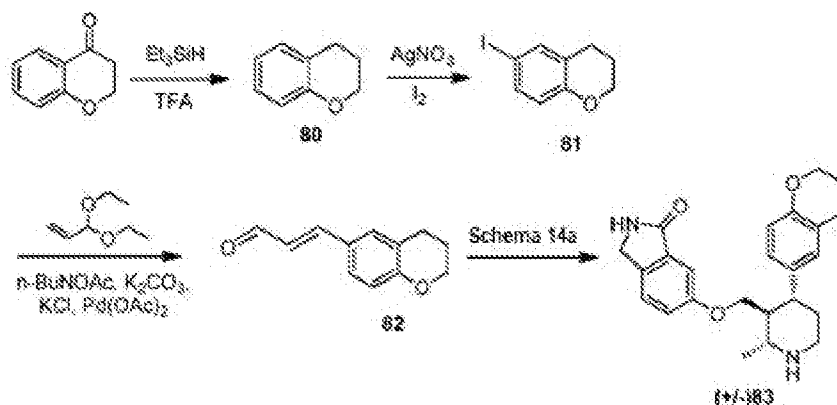
330,13 mmoli, 2,00 echiv), carbonat de potasiu (34,15 g, 247,09 mmoli, 1,50 echiv), KCl (12,3 g, 165,10 mmoli, 1,00 echiv), Pd(OAc)₂ (1,1 g, 4,90 mmoli, 0,03 echiv), 3,3-dietoxiprop-1-enă (64,38 g, 494,53 mmoli, 3,00 echiv). Soluția rezultată s-a agitat peste noapte la 90°C. Amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei cu o baie de apă/gheață. Valoarea pH-ului soluției s-a reglat la 4 cu clorură de hidrogen (2 mol/L). Amestecul s-a agitat timp de 30 min la temperatura camerei. Soluția rezultată s-a extras cu 3x100 mL de acetat de etil și straturile organice s-au combinat. Amestecul rezultat s-a spălat cu 3x500 mL de saramură. Amestecul s-a uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Reziduul s-a aplicat pe o

coloană de silica gel cu acetat de etil/eter de petrol (1:5). Aceasta a avut ca rezultat 9,3 g (30%) de 78 sub forma unui ulei galben.

(-)-6-[[[(2R,3S)-4-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-il)-2-metilpiperidin-3-il]metoxi]2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă [(+/-)79]

(+/-)79 poate fi preparat din (2E)-3-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-il)prop-2-enal (78) în conformitate cu Schema 14a. LCMS (M+H) 393,1.

Schema 14f



Prepararea de (+/-)-6-[[[(trans, trans)-4-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-2-metilpiperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă [(+/-)83]

3,4-Dihidro-2H-1-benzopiran (80)

Într-un balon de 1000 mL cu fund rotund, s-a introdus o soluție de 3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-onă (45 g, 303,73 mmoli, 1,00 echiv) și Et₃SiH (176,63 g, 1,52 mol,

5,00 echiv) în acid trifluoroacetic (450 mL). Soluția rezultată s-a agitat peste noapte la

65°C. Reacția s-a stins apoi prin adăugarea de apă (500 mL). Soluția rezultată s-a extras cu 2×300 mL de DCM și straturile organice s-au combinat, apoi s-au concentrat sub vid. Reziduul s-a aplicat pe o coloană de silica gel cu acetat de etil/eter de petrol (1:10).

Aceasta a avut ca rezultat 28,77 g (71%) de 80 sub forma unui ulei incolor.

6-Iodo-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran (81)

Într-un balon de 1000 mL cu fund rotund, s-a introdus un amestec de 3,4-dihidro-2H-1-benzopiran (80, 40,7 g, 303,33 mmoli, 1,00 echiv) și AgNO₃ (51,6 g, 303,89 mmoli, 1,12 echiv), I₂ (85,3 g, 335,83 mmoli, 1,00 echiv) în metanol (400 mL). Amestecul rezultat s-a agitat timp de 1 h la temperatura camerei. Reacția s-a stins apoi prin adăugarea de tiosulfat de sodiu saturat (400 mL). Soluția rezultată s-a extras cu 3×200 mL de diclorometan și straturile organice s-au combinat, apoi s-au uscat și s-au concentrat sub vid. Reziduul s-a aplicat pe o coloană de silica gel cu diclorometan/eter de petrol (1:1). Aceasta a avut ca rezultat 39 g (49%) de 81 sub forma unui ulei galben.

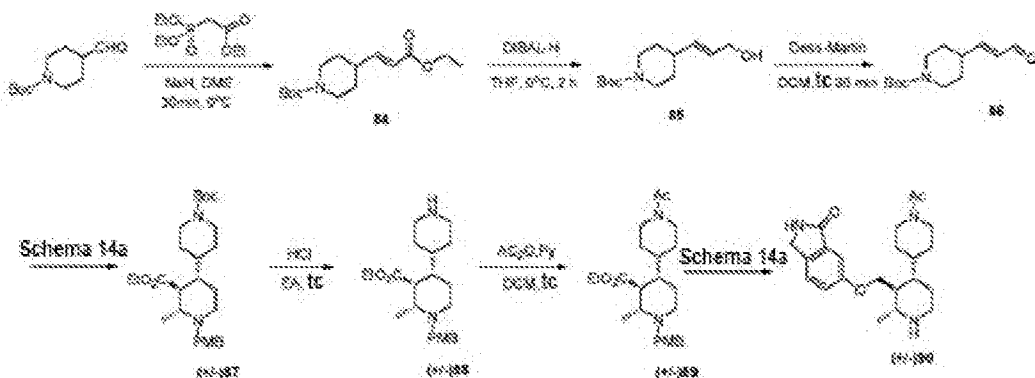
(2E)-3-(3,4-Dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)prop-2-enal (82)

Într-un balon de 2 L cu fund rotund purjat și menținut cu o atmosferă inertă de azot, s-a introdus o soluție de 6-iodo-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran (81, 52 g, 199,94 mmoli, 1,00 echiv), n-BuNOAc (120,8 g, 400,00 mmoli, 2,00 echiv), carbonat de potasiu (41,4 g, 299,54 mmoli, 1,50 echiv), KCl (14,9 g, 200,00 mmoli, 1,00 echiv), Pd(OAc)₂ (1,35 g, 6,01 mmoli, 0,03 echiv) și 3,3-dietoxiprop-1-enă (78 g, 599,15 mmoli, 3,00 echiv) în DMF (500 mL). Soluția rezultată s-a agitat peste noapte la 90°C. Reacția soluție s-a răcit la temperatura camerei cu o baie de apă/gheață. Valoarea pHului soluției s-a reglat la 4 cu clorură de hidrogen 2N. Soluția rezultată s-a extras cu 3×200 mL de acetat de etil și straturile organice s-au combinat. Amestecul rezultat s-a spălat cu 3×500 mL de apă. Amestecul s-a uscat pe sulfat de magneziu anhidru și s-a concentrat sub vid. Reziduul s-a aplicat pe o coloană de silica gel cu acetat de etil/eter de petrol (1:5). Aceasta a avut ca rezultat 24 g (64%) de 82 sub forma unui solid galben.

(+/-)-6-[[[(trans, trans)-4-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-2-metilpiperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă [(+/-)83]

(+/-)83 poate fi preparat din (2E)-3-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)prop-2-enal (82) în conformitate cu Schema 14a. LCMS (M+H) 393,3.

Schema 14g



Prepararea de (+/-)-6-[[[(trans, trans)-4-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-metilpiperidin-3il]metoxil-2,3-dihidro-1H-izoidol-1-onă [(+/-)-90]

4-[(1E)-3-Etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il]piperidină-1-carboxilat de terț-butil (84)

Într-un balon de 1000 mL cu fund rotund și 3 gâturi purjat și menținut cu o atmosferă inertă de azot, s-a introdus o soluție de hidru de sodiu (18,24 g, 760,00 mmoli, 1,80 echiv) în etilen glicol dimetil eter (300 mL). Aceasta a fost urmată de adăugarea de 2-(di-etoxi-fosforil)acetat de etil (102,22 g, 455,95 mmoli, 1,80 echiv) în picături cu agitare la 0°C. Soluția rezultată s-a agitat timp de 15 min la 0°C. La aceasta s-a adăugat o soluție de 4-formilpiperidină-1-carboxilat de terț-butil (54 g, 253,20 mmoli, 1,00 echiv) în etilen glicol dimetil eter (200 mL) în picături cu agitare la 0°C. Soluția rezultată s-a agitat timp de 10 min la 0°C. Reacția s-a stins apoi prin adăugarea de apă/gheață. Soluția rezultată s-a extras cu 3×300 mL de acetat de etil și straturile organice s-au combinat. Amestecul rezultat s-a spălat cu 1×300 mL de saramură. Amestecul s-a uscat pe sulfat de magneziu anhidru. Aceasta a avut ca rezultat 71 g (99%) de **84** sub forma unui ulei galben.

4-[(1E)-3-Hidroxi-3-oxoprop-1-en-1-il]piperidină-1-carboxilat de terț-butil (85)

Într-un balon de 2000 mL cu fund rotund și 3 gâturi purjat și menținut cu o atmosferă inertă de azot, s-a introdus o soluție de 4-[(1E)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il]piperidină-1-carboxilat de terț-butil (**84**, 65,1 g, 229,74 mmoli, 1,00 echiv) în tetrahidrofuran (distilat) (600 mL). Aceasta a fost urmată de adăugarea de DIBAL-H (1M în hexan, 460 mL, 2,00 echiv) în picături cu agitare la 0°C. Soluția rezultată s-a agitat timp de 1h la 0°C. Reacția s-a turnat în apă/gheață și s-a filtrat prin celită. Produsul s-a extras cu 3×100 mL de acetat de etil și straturile organice s-au combinat, apoi s-au spălat cu 2×300 mL de saramură. Soluția organică s-a uscat pe sulfat de magneziu anhidru și s-a concentrat sub vid. Reziduul s-a aplicat pe o coloană de silica gel cu acetat de etil/eter de petrol (1:1). Aceasta a avut ca rezultat 32 g (58%) de **85** sub forma unui ulei galben deschis.

4-[(1E)-3-Oxoprop-1-en-1-il]piperidină-1-carboxilat de terț-butil (86)

Într-un balon de 1000 mL cu fund rotund purjat și menținut cu o atmosferă inertă de azot, s-a introdus o soluție de 4-[(1E)-3-hidroxi-3-oxoprop-1-en-1-il]piperidină-1-carboxilat de terț-butil (**85**, 18 g, 74,59 mmoli, 1,00 echiv) în DCM (500 mL). Aceasta a fost urmată de adăugarea de Dess-Martin (38 g, 89,62 mmoli, 1,20 echiv), în porții la 0°C. Soluția rezultată s-a agitat timp de 30 min la temperatura camerei. Reacția s-a stins apoi prin adăugarea de bicarbonat de sodiu saturat. Soluția rezultată s-a extras cu 3×100 mL de acetat de etil și straturile organice s-au combinat. Amestecul rezultat s-a spălat cu 3×100 mL de saramură. Soluția organică s-a uscat pe sulfat de magneziu anhidru și s-a concentrat sub vid. Reziduul s-a aplicat pe o coloană de silica gel cu acetat de etil/eter de petrol (1:2). Amestecul rezultat s-a concentrat sub vid. Aceasta a avut ca rezultat 14,3 g (80%) de **86** sub forma unui ulei incolor.

4-[1-[(terț-Butoxi)carbonil]piperidin-4-il]-1-[(4-metoxifenil)metil]-2-metilpiperidină-3-carboxilat de (+/-)-etil [(+/-)-87]

(+/-)-**87** poate fi preparat din 4-[(1E)-3-oxoprop-1-en-1-il]piperidină-1-carboxilat de terț-butil (**86**) în conformitate cu Schema 14a.

1-[(4-Metoxifenil)metil]-2-metil-4-(piperidin-4-il)piperidină-3-carboxilat de (+/-)-etil [(+/-)-88]

Într-un balon de 50 mL cu fund rotund, s-a introdus o soluție de 4-[1-[(terțbutoxi)carbonil]piperidin-4-il]-1-[(4-metoxifenil)metil]-2-metilpiperidină-3-carboxilat de (+/-)-etil [(+/-)-**87**, 474 mg, 1,00 mmoli, 1,00 echiv] în acetat de etil (10 mL). HCl (gaz) s-a introdus în soluția rezultată și s-a agitat timp de 2 h la temperatura camerei. Amestecul rezultat s-a concentrat sub vid. Aceasta a avut ca rezultat 340 mg (91%) de (+/-)-**88** sub forma unui solid albicios.

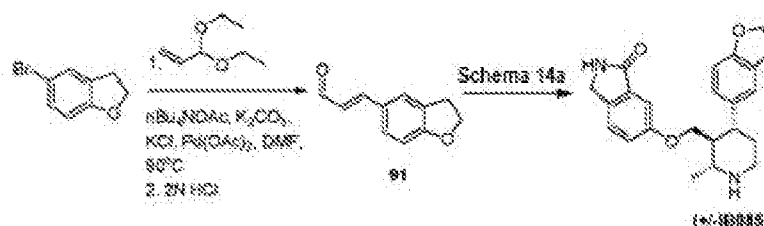
4-(1-Acetilpiperidin-4-il)-1-[(4-metoxifenil)metil]-2-metilpiperidină-3-carboxilat de (+/-)-etil [(+/-)89]

Într-un balon de 250 mL cu fund rotund și 3 gâturi purjat și menținut cu o atmosferă inertă de azot, s-a introdus o soluție de 1-[(4-metoxifenil)metil]-2-metil-4(piperidin-4-il)piperidină-3-carboxilat de (+/-)-etil [(+/-)88, 5 g, 13,35 mmoli, 1,00 echiv] și piridină (2,11 g, 26,68 mmoli, 2,00 echiv) în DCM (100 mL). Aceasta a fost urmată de adăugarea de anhidridă acetică (2,7 g, 26,47 mmoli, 1,98 echiv) în picături cu agitare la 0°C. Soluția rezultată s-a agitat timp de 2 h la temperatura camerei. Amestecul rezultat s-a concentrat sub vid pentru a îndepărta piridina. Aceasta a avut ca rezultat 3,8 g (68%) de (+/-)89 sub forma unui ulei galben.

(+/-)-6-[[trans, trans)-4-(1-Acetilpiperidin-4-il)-2-metilpiperidin-3-il]metoxil-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă [(+/-)90]

(+/-)90 poate fi preparat din 4-(1-acetilpiperidin-4-il)-1-[(4-metoxifenil)metil]-2-metilpiperidină-3-carboxilat de (+/-)-etil [(+/-)89] prin Schema 14a. LCMS (M+H) 386,1.

Schema 14h



Sinteza compusului (+/-)-6-[[trans, trans)-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-metilpiperidin-3-il]metoxil-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă [(+/-)B0856]

(2E)-3-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)prop-2-enal (91)

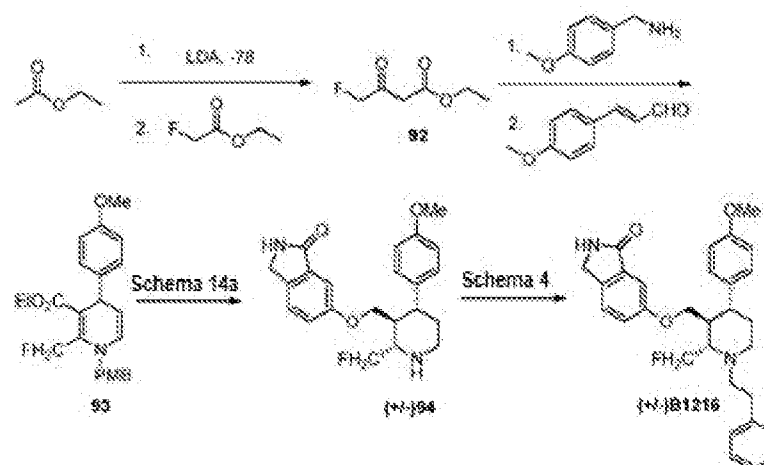
Într-un balon de 1000 mL cu fund rotund, s-a introdus o soluție de 5-bromo-2,3dihidro-1-benzofuran (70 g, 351,68 mmoli, 1,00 echiv) în N,N-dimetilformamidă (500 mL), nBu4NOAc (213,5 g, 706,95 mmoli, 2,01 echiv), K₂CO₃ (73,2 g, 529,63 mmoli, 1,51 echiv), KCl (26,3 g, 353,02 mmoli, 1,00 echiv), Pd(OAc)₂ (2,35 g, 10,47 mmoli, 0,03 echiv), 1,1-dietoxipropan (137,8 g, 1,04 mol, 2,96 echiv). Soluția rezultată s-a agitat peste noapte la 90°C. Valoarea pH-ului soluției s-a reglat la 4 cu clorură de hidrogen (2 M). Soluția rezultată s-a extras cu 3x200 mL de acetat de etil și straturile organice s-au combinat și s-a concentrat sub vid. Produsul brut (25 g) s-a purificat prin

HPLC prep rapidă cu următoarele condiții (IntelFlash-1): coloană, silica gel; faza mobilă, EA/PE(0~50%) în decurs de 50 min; Detector, UV 254 nm. 18 g de produs sau obținut. Aceasta a avut ca rezultat 18 g (29%) de (2E)-3-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)prop-2-enal (91) sub forma unui ulei galben.

(+/-)-6-[[trans, trans)-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-metilpiperidin-3-il]metoxil-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă [(+/-)B0856]

(+/-)B0856 poate fi preparat din (2E)-3-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)prop-2-enal (91) în conformitate cu Schema 14a. LCMS (M+H) 379,2.

Schema 14i



Sinteza compusului (+/-)-6-[[trans, trans)-2-(fluorometil)-4-(4-metoxifenil)-1-(2feniletil)piperidin-3-il]metoxil-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă [(+/-)B1216]

4-Fluoro-3-oxobutanoat de etil (92)

Într-un balon de 500 mL cu fund rotund și 3 găuri purjat și menținut cu o atmosferă inertă de azot, s-a introdus o soluție de acetat de etil (16 g, 181,60 mmoli, 1,10 echiv) în tetrahidrofuran (100 mL). Aceasta a fost urmată de adăugarea de LDA (proaspăt preparat) (120 mL, 1,20 echiv) în picături cu agitare la -78°C. Soluția rezultată s-a agitat timp de 0,5 la -78°C. La aceasta s-a adăugat 2-fluoroacetat de etil (18 g, 169,66 mmoli, 1,00 echiv) în picături cu agitare la -78°C. Soluția rezultată s-a agitat peste noapte la t.c. Reacția s-a stins apoi prin adăugarea a 200 mL de clorură de hidrogen 10%. Soluția rezultată s-a extras cu 3x500 mL de acetat de etil și straturile organice s-au combinat și s-au uscat pe sulfat de sodiu anhidru și s-au concentrat sub vid. Reziduul s-a aplicat pe o coloană de silica gel cu acetat de etil/eter de petrol (1:10).

Aceasta a avut ca rezultat 17,6 g (70%) de (92) sub forma unui lichid brun.

(2E)-4-Fluoro-3-[[4-(4-metoxifenil)metil]amino]but-2-enoat de etil

Într-un vas de 250 mL cu fund rotund purjat și menținut cu o atmosferă inertă de azot, s-a introdus 4-(4-metoxifenil)metanamină (16,3 g, 118,82 mmoli, 1,00 echiv), diclorometan (100 mL), 92 (17,6 g, 118,81 mmoli, 1,00 echiv), I₂ (3,1 g, 0,10 echiv). Soluția rezultată s-a agitat peste noapte la temperatura camerei. Amestecul rezultat sa spălat cu 2x300 mL de H₂O. Amestecul s-a uscat pe sulfat de sodiu anhidru și s-a concentrat sub vid. Reziduul s-a aplicat pe o coloană de silica gel cu acetat de etil/eter de petrol (1:20). Aceasta a avut ca rezultat 17,5 g (55%) de (2E)-4-fluoro-3-[[4-(4-metoxifenil)metil]amino]but-2-enoat de etil sub formă de ulei galben deschis.

2-(Fluorometil)-4-(4-metoxifenil)-1-[(4-metoxifenil)metil]-1,4-dihidropiridină-3-carboxilat de etil (93)

Într-un balon de 500 mL cu fund rotund, s-a introdus (2E)-3-(4-metoxifenil)prop-2-enal (17,5 g, 107,90 mmoli, 1,00 echiv), (2E)-4-fluoro-3-[[4-(4-metoxifenil)metil]aminobut-2-enoat de etil (10,6 g, 39,66 mmoli, 1,00 echiv), etanol (200 mL). Soluția rezultată s-a agitat timp de 3 zile la 60°C. Amestecul rezultat s-a concentrat sub vid. Reziduul s-a aplicat pe o coloană de silica gel cu acetat de etil/eter de petrol (1:15). Aceasta a avut ca rezultat 12 g (27%) de 93 sub forma unui ulei brun.

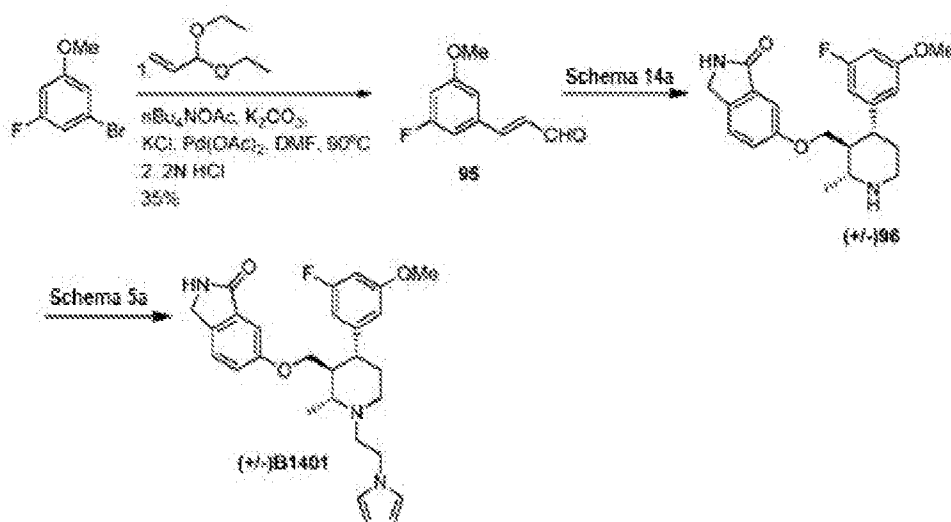
(+/-)-6-[[trans, trans)-2-(fluorometil)-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă [(+/-)94]

(+/-)94 poate fi preparat din 2-(fluorometil)-4-(4-metoxifenil)-1-[(4-metoxifenil)metil]-1,4-dihidropiridină-3-carboxilat de etil (93) în conformitate cu Schema 14a.

(+/-)-6-[[trans, trans)-2-(fluorometil)-4-(4-metoxifenil)-1-(2-feniletil)piperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă [(+/-)B1216]

(+/-)B1216 poate fi preparat din (+/-)94 în conformitate cu Schema 4. LCMS (M+H) 489,1.

Schema 14j



Sinteza compusului (-)-6-[[trans, trans)-4-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-metil-1-[2(1H-pirol-1-il)etil]piperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă [(+/-)B1401]

(2E)-3-(3-fluoro-5-metoxifenil)prop-2-enal (95)

Într-un balon de 2 L cu fund rotund purjat și menținut cu o atmosferă inertă de azot, s-au introdus 1-bromo-3-fluoro-5-metoxibenzen (45 g, 219,49 mmoli, 1,00 echiv), nBu₄NOAc (132,9 g, 2,00 echiv), carbonat de potasiu (45,5 g, 329,21 mmoli, 1,50 echiv), KCl (16,4 g, 1,00 echiv), Pd(OAc)₂ (1,32 g, 5,88 mmoli, 0,03 echiv), N,N-dimetilformamidă (1 L), 3,3-dietoxiprop-1-enă (85,8 g, 659,06 mmoli, 3,00 echiv). Soluția rezultată s-a agitat peste noapte la 90°C. Reacția s-a stins apoi prin adăugarea a 500 mL de 2N

clorură de hidrogen. Soluția rezultată s-a extras cu 3×1 L de acetat de etil și straturile organice s-au combinat. Amestecul rezultat s-a spălat cu 3×1 L de H₂O. Amestecul s-a uscat pe sulfat de sodiu anhidru și s-a concentrat sub vid. Produsul brut s-a recristalizat din hexan. Aceasta a avut ca rezultat 13 g (33%) de 95 sub forma unui solid galben.

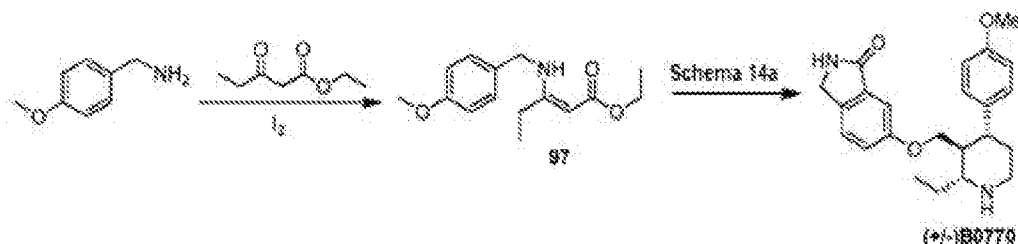
(+/-)-6-[[trans, trans-4-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-metilpiperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă [(+/-)96]

(+/-)96 poate fi preparat din (2E)-3-(3-fluoro-5-metoxifenil)prop-2-enal (95) în conformitate cu Schema 14a.

(-)-6-[[trans, trans-4-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-metil-1-[2-(1H-pirol-1il)etil]piperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă [(+/-)B1401]

(-)B1401 poate fi preparat din (+/-)96 în conformitate cu Schema 5a. LCMS (M+H) 478,2.

Schema 14k



Sinteza compusului (+/-)-6-[[trans, trans-2-etil-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă [(+/-)B0770]

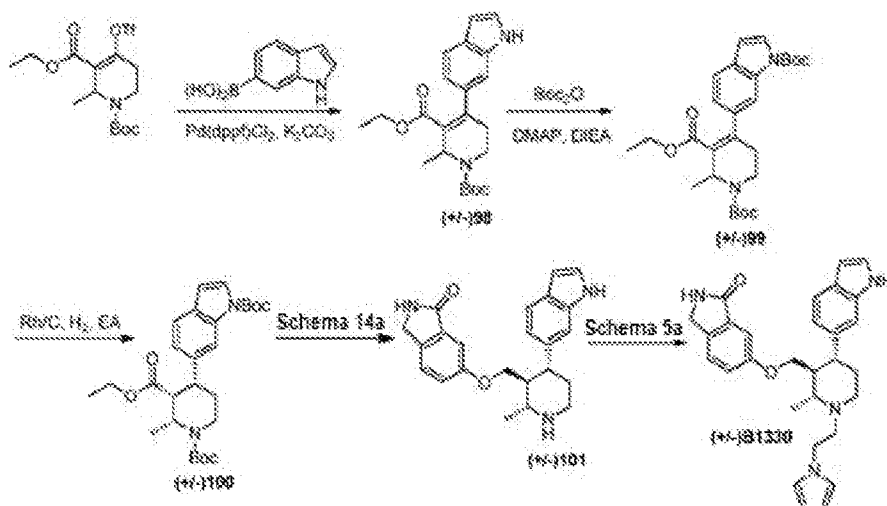
(2Z)-3-[[4-Metoxifenil]metil]amino}pent-2-enoat de etil (97)

Într-un vas de 100 mL cu fund rotund, s-a introdus (4-metoxifenil)metanamină (10 g, 72,90 mmoli, 1,00 echiv), 3-oxopentanoat de etil (10,5 g, 72,83 mmoli, 1,00 echiv), iod (1,9 g, 7,49 mmoli, 0,20 echiv). Soluția rezultată s-a agitat timp de 20 min la 25°C. Soluția rezultată s-a diluat cu 50 mL de saramură. Soluția rezultată s-a extras cu 3x50 mL de diclorometan și straturile organice s-au combinat și s-au concentrat sub vid. Aceasta a avut ca rezultat 20 g (brut) de 97 sub forma unui ulei roșu.

(+/-)-6-[[trans, trans-2-etil-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă [(+/-)B0770]

(+/-)B0770 poate fi preparat din (2Z)-3-[[4-metoxifenil]metil]amino}pent-2-enoat de etil (97) în conformitate cu Schema 14a. LCMS (M+H) 381,2

Schema 14l



Sinteza compusului (+/-)-6-[[2(2R,3S,4R)-4-(1H-indol-6-il)-2-metil-1-[2-(1H-pirol-1il)etil]piperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă [(+/-)B1330]

4-(1H-Indol-6-il)-2-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridină-1,3-dicarboxilat de (+/-)-1-terțbutil 3-etil [(+/-)98]

Într-un vas de 250 mL cu fund rotund, s-a introdus 2-metil-4-[(trifluorometan)sulfoniloxi]-1,2,5,6-tetrahidropiridină-1,3-dicarboxilat de 1-terț-butil 3-etil (7,5 g, 17,97 mmoli, 1,00 echiv), CH₃COOK (5,25 g, 53,50 mmoli, 3,00 echiv), o soluție de dioxan (75 mL) în apă (75 mL), Pd(dppf)Cl₂ (680 mg, 0,93 mmoli, 0,05 echiv), (1H-indol-5-il)boronic acid (2,88 g, 17,89

mmoli, 1,00 echiv). Soluția rezultată s-a agitat timp de 1 h la 100°C într-o baie de ulei. Apoi aceasta s-a extras cu 3x50 mL de DCM și straturile organice s-au combinat. Amestecul rezultat s-a spălat cu 2x50 mL de clorură de sodiu. Soluția s-a uscat și s-a concentrat sub vid. Aceasta a avut ca rezultat 5,5 g (80%) de (+/-)98 sub forma unui solid alb.

4-[1-[(terț-Butoxi)carbonil]-1H-indol-6-il]-2-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridină-1,3dicarboxilat de (+/-)-1-terț-butil 3-etil [(+/-)99]

Într-un balon de 500 mL cu fund rotund, s-a introdus o soluție de (+/-)98 (5,4 g, 14,05 mmoli, 1,00 echiv) în diclorometan (200 mL), dicarbonat de di-terț-butil (3,37 g, 15,44 mmoli, 1,10 echiv), 4-dimetilaminopiridină (514 mg, 4,21 mmoli, 0,30 echiv), DIEA (3,63 g, 28,09 mmoli, 2,00 echiv). Soluția rezultată s-a agitat peste noapte la temperatura camerei. Apoi aceasta s-a spălat cu 2x100 mL de clorură de hidrogen (1M). Soluția rezultată s-a extras cu 3x200 mL de diclorometan și straturile organice s-au combinat și s-au uscat și s-au concentrat sub vid. Aceasta a avut ca rezultat 6 g (88%) de (+/-)99 sub forma unui solid alb.

(trans, trans)-4-[1-[(terț-Butoxi)carbonil]-1H-indol-6-il]-2-metilpiperidină-1,3dicarboxilat de (+/-)-1-terț-butil 3-etil [(+/-)100]

Într-un balon de 25 mL cu fund rotund, s-a introdus o soluție de (+/-)99 (80 mg, 0,17 mmoli, 1,00 echiv) în EA (5 mL), Rh/C (60 mg), H₂ (3atm). Soluția rezultată s-a agitat peste noapte la temperatura camerei. Solidele s-au filtrat. Amestecul rezultat sa concentrat sub vid. Aceasta a avut ca rezultat 70 mg (87%) de (+/-)100 sub forma unui ulei galben.

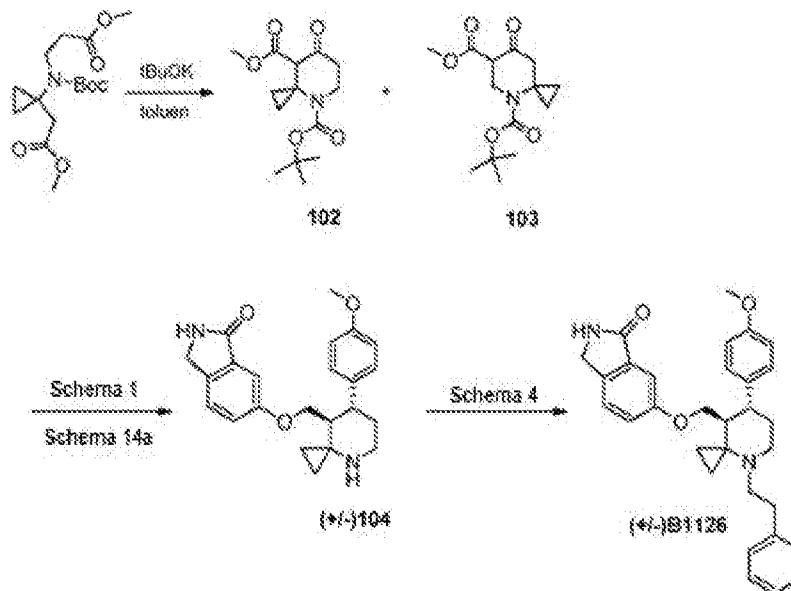
(+/-)-6-[[trans, trans)-4-(1H-indol-6-il)-2-metilpiperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro1H-izoindol-1-onă [(+/-)101]

[(+/-)101] poate fi preparat din (trans, trans)-4-[1-[(terț-butoxi)carbonil]-1H-indol-6-il]-2-metilpiperidină-1,3-dicarboxilat de (+/-)-1-terț-butil 3-etil în conformitate cu Schema 14a.

(+/-)-6-[[2R,3S,4R)-4-(1H-indol-6-il)-2-metil-1-[2-(1H-pirol-1-il)etil]piperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă [(+/-)B1330]

(+/-)B1330 poate fi preparat din (+/-)-6-[[trans, trans)-4-(1H-indol-6-il)-2-metilpiperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă în conformitate cu Schema 5a. LCMS (M+H) 469,4.

Schema 14m



Sinteza compusului (+/-)-6-[[trans)-7-(4-metoxifenil)-4-(2-feniletil)-4azaspiro[2,5]octan-8-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă [(+/-)B1126]

7-Oxo-4-azaspiro[2,5]octan-4,6-dicarboxilat de 4-t-butil 6-metil, 7-oxo-4azaspiro[2,5]octan-4,6-dicarboxilat de 4-t-butil 8-metil (103)

Într-un vas de 100 mL cu fund rotund, s-a introdus o soluție de 3-[[[(terțbutoxi)carbonil][1-(2-metoxi-2-oxoetil)ciclopropil]amino]propanoat de metil (3,15 g, 9,99 mmoli, 1,00 echiv) în toluen (30 mL), t-BuOK (3,37 g, 30,09 mmoli, 3,00 echiv).

Soluția rezultată s-a agitat timp de 10 h la 80°C. Reziduul s-a aplicat pe o coloană de silica gel cu acetat de etil/eter de petrol (1:3). Aceasta a avut ca rezultat 1,7 g (60%) amestec de # și # sub forma unui ulei galben. Amestecul s-a purificat prin HPLC prep rapidă cu următoarele condiții (IntelFlash-1):

coloană, C18 silica gel; faza mobilă, ACN în apă 0% ACN crescând la 90% ACN în decurs de 40 min; Detector, UV 220 nm.

Aceasta a avut ca rezultat 300 mg de 102 și 600mg de 103.

(+/-)-6-[[*(trans)*-7-(4-metoxifenil)-4-azaspiro[2,5]octan-8-il]metoxi]-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-1-onă (+/-)104]

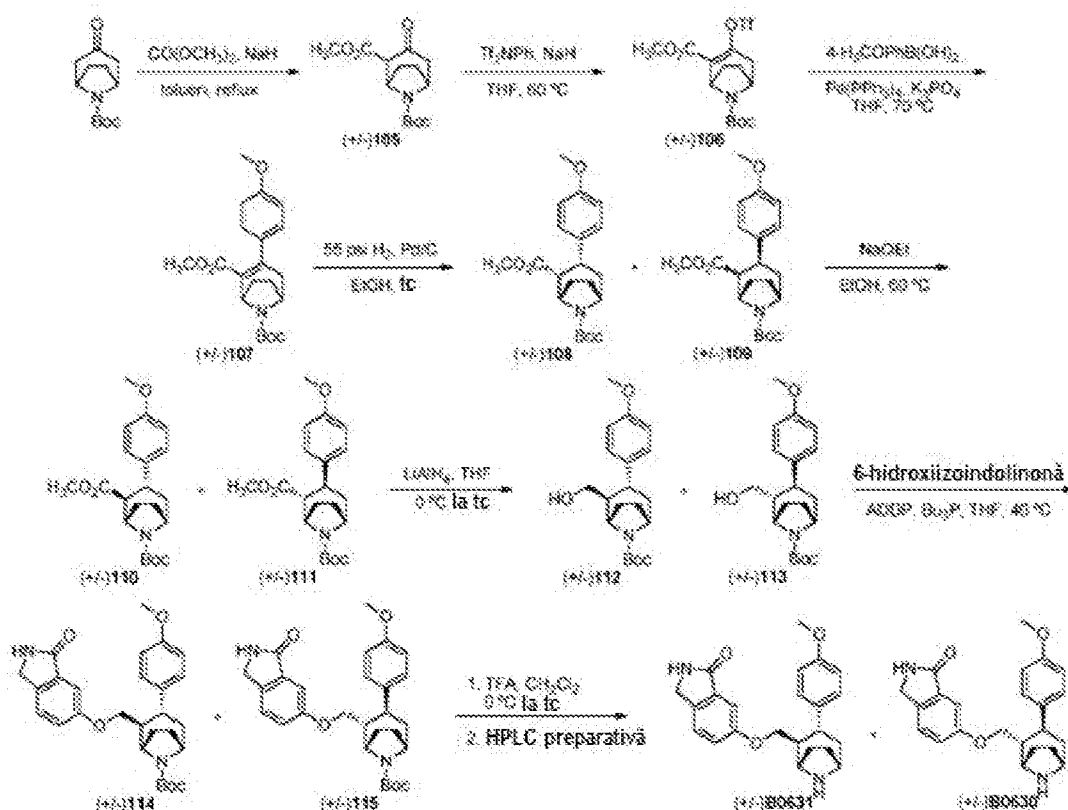
[(+/-)104] poate fi preparat din 7-oxo-4-azaspiro[2,5]octan-4,8-dicarboxilat de 4-terț-butil 8-metil în conformitate cu Schemele 1 și 14a. (+/-)-6-[[*(trans)*-7-(4-metoxifenil)-4-(2-feniletil)-4-azaspiro[2,5]octan-8-il]metoxi]-

2,3-dihidro-1*H*-izoindol-1-onă [(+/-)B1126]

(+/-)B1126 poate fi preparat din (+/-)-6-[[*(trans)*-7-(4-metoxifenil)-4-azaspiro[2,5]octan-8-il]metoxi]-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-1-onă în conformitate cu Schema 4. LCMS (M+H) 483,2.

Procedura generală A12: Prepararea de Analozi N-H de 3,4-Piperidină biciclică cu punte

Schema 15



Prepararea de (+/-)-*exo-trans*-6-[[3-(4-Metoxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-2-il]metoxi]izoindolin-1-onă [(+/-)B0631] și (+/-)-*endo-trans*-6-[[3-(4-Metoxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-2-il]metoxi]izoindolin-1-onă [(+/-)B0630]

3-Oxo-8-azabicyclo[3,2,1]octan-2,8-dicarboxilat de (+/-)-8-terț-butil 2-metil [(+/-)105]

O soluție de carbonat de dimetil (4,0 g, 44,4 mmoli) în toluen anhidru (20 mL) s-a adăugat în picături pe parcursul a 30 min la o suspensie de hidură de sodiu (3,2 g, 82,1 mmoli, 60% dispersie în ulei mineral) în toluen anhidru (60 mL) la temperatura camerei sub azot, după care amestecul s-a încălzit la 80 °C. S-a adăugat metanol anhidru (0,5 mL), urmat de aditia în picături a unei soluții de 3-oxo-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-carboxilat de (+/-)-terț-butil [5,0 g, 22,2 mmoli] disponibil comercial în toluen anhidru (20 mL) pe parcursul a 30 min. Agitarea la 80 °C s-a continuat timp de 12 h, după care amestecul s-a răcit la temperatura camerei, s-a diluat lent cu apă (5 mL) și solvenții s-au îndepărtat sub presiune redusă. Reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană rapidă pe gel de silica, eluând cu hexani/acetat de etil (1:1), pentru a da (+/-)105 sub forma unui ulei galben deschis (5,4 g, 82%):

LCMS (M+H) 284.

3-[[*(Trifluorometil)sulfonil*]oxi]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-enă-2,8-dicarboxilat de (+/-)-8-terț-butil 2-metil [(+/-)106]

Preparat în conformitate cu Procedura generală A9 pentru a furniza (+/-)106 sub forma unui ulei brut de culoarea chihlimbarului (8,4 g) care a fost adecvat pentru utilizare în etapa următoare fără purificare: LCMS (M+H) 416.

3-(4-Metoxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-enă-2,8-dicarboxilat de (+/-)-8-terț-butil 2-metil [(+/-)107]

Preparat în conformitate cu Procedura generală A1 pentru a furniza (+/-)107 sub forma unui ulei galben deschis (5,4 g, 71% pe parcursul a două etape): LCMS (M+H) 374.

3-(4-Metoxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-2,8-dicarboxilat de (+/-)-exo-cis-8-terțbutil 2-metil [(+/-)108] și 3-(4-Metoxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-2,8dicarboxilat de (+/-)-endo-cis-8-terțbutil 2-metil [(+/-)109]

Preparate în conformitate cu Procedura generală A1 pentru a furniza (+/-)108 și (+/-)109 ca un amestec inseparabil într-un raport nedeterminat sub forma unui ulei incolor (840 mg) care a fost adecvat pentru utilizare în etapa următoare fără purificare:

LCMS (M+H) 376.

3-(4-Metoxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-2,8-dicarboxilat de (+/-)-exo-trans-8-terț-butil 2-metil [(+/-)110] și 3-(4-Metoxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-2,8dicarboxilat de (+/-)-endo-trans-8-terț-butil 2-metil [(+/-)111]

Preparate în conformitate cu Procedura generală A1 pentru a furniza (+/-)110 și (+/-)111 ca un amestec inseparabil într-un raport nedeterminat sub forma unui ulei incolor (730 mg, 97% pe parcursul a două etape): LCMS (M+H) 376.

2-(Hidroximetil)-3-(4-metoxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-carboxilat de (+/-)-exo-trans-terț-butil [(+/-)112] și 2-(Hidroximetil)-3-(4-metoxifenil)-8azabicyclo[3,2,1]octan-8-carboxilat de (+/-)-endo-trans-terț-butil [(+/-)113]

Preparate în conformitate cu Procedura generală A1 pentru a furniza (+/-)112 și (+/-)113 ca un amestec inseparabil într-un raport nedeterminat sub forma unui ulei incolor (510 mg, 78%): LCMS (M+H) 348.

3-(4-Metoxifenil)-2-[(3-oxoizindolin-5-il)oxi]metil]-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8carboxilat de (+/-)-exo-trans-terț-butil [(+/-)114] și 3-(4-Metoxifenil)-2-[(3oxoizindolin-5-il)oxi]metil]-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-carboxilat de (+/-)-endotrans-terț-butil [(+/-)115]

Preparate în conformitate cu Procedura generală A1 pentru a furniza (+/-)114 și (+/-)115 ca un amestec inseparabil într-un raport nedeterminat sub forma unui ulei incolor (162 mg) care a fost adecvat pentru utilizare în etapa următoare fără purificare:

LCMS (M+H) 479.

(+/-)-exo-trans-6-[[3-(4-Metoxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-2il]metoxi]izoindolin-1-onă [(+/-)B0631] și (+/-)-endo-trans-6-[[3-(4-metoxifenil)-8azabicyclo[3,2,1]octan-2-il]metoxi]izoindolin-1-onă [(+/-)B0630].

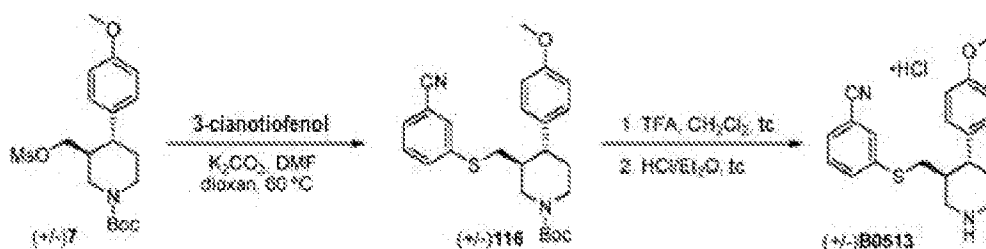
Preparate în conformitate cu Procedura generală A1, (+/-)B0631 s-a izolat sub forma unui solid alb (22 mg, 8% pe parcursul a două etape): LCMS (M+H) 379; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 7,47 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,23-7,19 (m, 4H), 6,84 (d, *J* = 7,0

Hz, 2H), 4,41-4,38 (m, 3H), 4,28-4,25 (m, 1H), 3,91 (dd, *J* = 10,0, 3,5 Hz, 1H), 3,82 (dd, *J* = 10,0, 6,5 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,59-3,54 (m, 1H), 2,62 (dt, *J* = 14,0, 2,5 Hz, 1H), 2,45-2,44 (m, 1H), 2,36-2,33 (m, 2H), 2,25-2,20 (m, 2H), 1,97-1,92 (m, 1H). De asemenea, (+/-)B0630 s-a izolat sub forma unui solid alb (18 mg, 7% pe parcursul a două etape): LCMS (M+H) 379; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 7,47 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,25-7,19 (m, 4H), 6,89 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,17-4,11 (m, 2H), 3,95-3,90

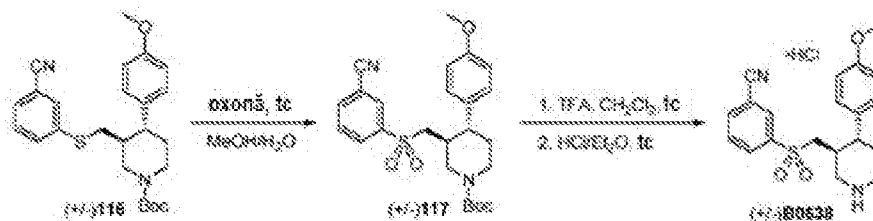
(m, 1H), 3,84-3,81 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,96-2,89 (m, 1H), 2,61-2,55 (m, 1H), 2,362,29 (m, 2H), 2,27-2,16 (m, 2H), 2,10-2,04 (m, 1H), 1,80-1,75 (m, 1H).

Proceduri generale A13: Prepararea de Analogi N-H de 3,4-Piperidină modificați cu linker

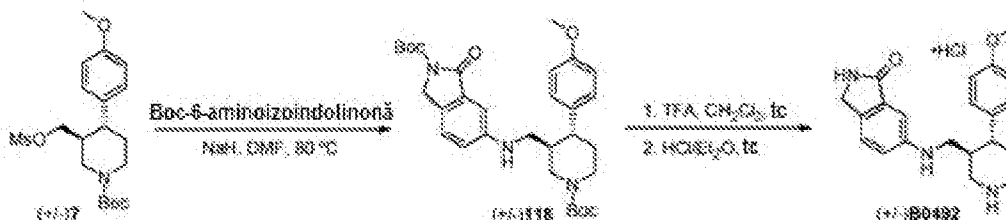
Schema 16



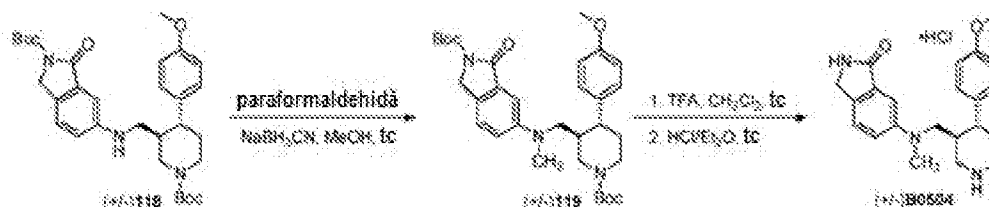
Schema 17



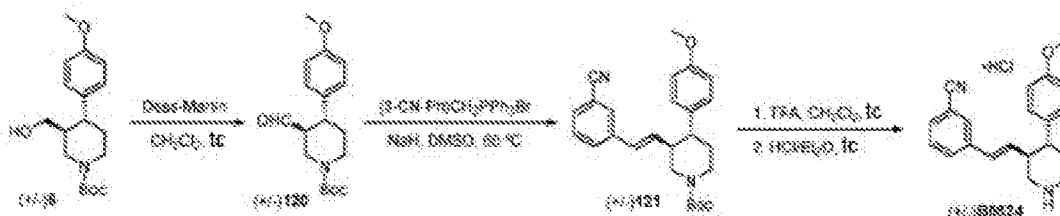
Schema 18



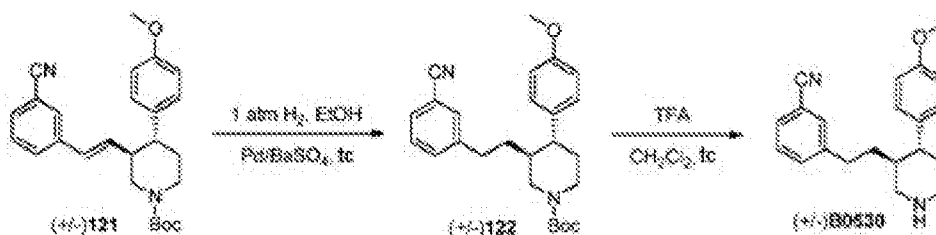
Schema 19



Schema 20



Schema 21



Prepararea de clorhidrat de $(+/-)\text{-}3\text{-}([[\text{trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3il}]\text{metil}]\text{tio})\text{benzonitril}$ $(+/-)\text{-B0513}$, Schema 16

3- $([[(3\text{-Cianofenil}]\text{tio}]\text{metil})\text{-4-(4-metoxifenil)piperidină-1-carboxilat}$ de $(+/-)\text{-transerț-butil}$ $(+/-)\text{-}116$

Preparat în conformitate cu Procedura generală A1 pentru a furniza $(+/-)\text{-}116$ sub forma unui ulei galben (170 mg, 77%); LCMS (M+H) 439.

Clorhidrat de $(+/-)\text{-}3\text{-}([[\text{trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-il}]\text{metil}]\text{tio})\text{benzonitril}$ $(+/-)\text{-B0513}$

Preparat în conformitate cu Procedura generală A1 pentru a furniza (+/-)B0513 sub forma unui solid alb higroscopic (94 mg, 64%): LCMS (M+H) 339; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,58-7,53 (m, 1H), 7,43-7,39 (m, 2H), 7,32-7,29 (m, 1H), 7,09 (d, J =

8,8 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,77 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 3,44 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 3,16-2,86 (m, 3H), 2,73-2,55 (m, 2H), 2,19-1,81 (m, 3H).

Prepararea de clorhidrat de (+/-)-3-([trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3il]metil)sulfonil)-benzonitril [(+/-)B0538], Schema 17

3-([3-Cianofenil)sulfonil]metil)-4-(4-metoxifenil)piperidină-1-carboxilat de (+/-)trans-terț-butil [(+/-)117].

O soluție de 3-([3-cianofenil]tio)metil-4-(4-metoxifenil)piperidină-1-carboxilat de (+/-)trans-terț-butil [(+/-)116, 210 mg, 0,48 mmoli] în metanol (3 mL) s-a adăugat în picături la o soluție de Oxonă (590 mg, 0,96 mmoli) în apă (3 mL) la 0 °C, după care amestecul s-a încălzit lent la temperatura camerei, agitând pentru o perioadă totală de 12 h. Metanolul s-a îndepărtat sub presiune redusă și amestecul apos s-a diluat cu bicarbonat de sodiu apos saturat (50 mL) și s-a extras cu clorură de metilen (3 × 25 mL). Extracțele organice combinate s-au spălat cu saramură (20 mL), solvenții s-au îndepărtat sub presiune redusă și reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană rapidă pe gel de silica, eluând cu hexani/acetat de etil (1:1), pentru a da (+/-)117 sub forma unui solid alb (148 mg, 59%): LCMS (M+H) 471.

Clorhidrat de (+/-)-3-([trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3il]metil)sulfonil)benzonitril [(+/-)B0538]

Preparat în conformitate cu Procedura generală A1 pentru a furniza (+/-)B0538 sub forma unui solid alb (101 mg, 83%): LCMS (M+H) 371; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 8,12 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,79 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,76 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,04 (dd, J = 12,8, 4,0 Hz, 1H),

3,80 (s, 3H), 3,49 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,23 (dd, J = 4,8, 3,2 Hz, 1H), 3,14-2,98 (m, 3H), 2,62 (dt, J = 11,8, 40 Hz, 1H), 2,39 (dq, J = 10,2, 1,2 Hz, 1H), 2,03-1,84 (m, 2H).

Prepararea de clorhidrat de (+/-)-6-([trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3il]metil)amino}izoindolin-1-onă [(+/-)B0492], Schema 18

6-([1-(terț-Butoxicarbonil)-4-(4-metoxifenil)-piperidin-3il]metil)amino)-1oxoizoindolin-2-carboxilat de (+/-)trans-terț-Butil [(+/-)118]

Preparat în conformitate cu Procedura generală A5 pentru a furniza (+/-)118 sub forma unui ulei portocaliu brut (85 mg) care a fost adecvat pentru utilizare în etapa următoare fără purificare: LCMS (M+H) 552.

Clorhidrat de (+/-)-6-([trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3il]metil)amino}izoindolin-1-onă [(+/-)B0492]

Preparat în conformitate cu Procedura generală A1 pentru a furniza (+/-)B0492 sub forma unui solid galben (8 mg, 4% pe parcursul a două etape): LCMS (M+H) 352; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 7,67 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,26

(d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,44 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,62-3,53 (m, 1H), 3,47 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 3,18-3,09 (m, 1H), 2,96 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 2,79-2,62 (m, 2H), 1,98 (s, 2H).

Prepararea de Diclorhidrat de (+/-)-6-([trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3il]metil)(metil)amino}izoindolin-1-onă [(+/-)B0504], Schema 19

6-([1-(terț-Butoxicarbonil)-4-(4-metoxifenil)-piperidin-3il]metil)[metil]amino)-1oxoizoindolin-2-carboxilat de (+/-)trans-terț-Butil [(+/-)119]

Paraformaldehidă (13 mg, 0,45 mmoli) s-a adăugat la o soluție de (+/-)trans-terț-butil 6-([1-(terț-butoxicarbonil)-4-(4-metoxifenil)piperidin-3il]metil)amino)-1oxoizoindolin-2-carboxilat [(+/-)118, 83 mg, 0,15 mmoli] în metanol (5 mL) la temperatura camerei sub azot și amestecul s-a agitat timp de 10 min.

Cianoborohidru de sodiu (28 mg, 0,45 mmoli) s-a adăugat apoi, după care amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 12 h. Amestecul s-a diluat cu apă (60 mL) și s-a extras cu clorură de metilen (3 × 30 mL). Extracțele organice combinate s-au spălat cu saramură (20 mL) și solvenții s-au îndepărtat sub presiune redusă. Reziduul s-a purificat de două ori prin cromatografie în coloană rapidă pe gel de silica, prima dată eluând cu hexani/acetat de etil (1:9) și a doua oară eluând cu clorură de metilen/metanol (4:2), pentru a da (+/-)119 sub forma unui ulei portocaliu (18 mg) care a fost adecvat pentru utilizare în etapa următoare fără purificare: LCMS (M+H) 566.

Diclorhidrat de (+/-)-6-([trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3il]metil)(metil)amino}izoindolin-1-onă [(+/-)B0504]

Preparat în conformitate cu Procedura generală A1 pentru a furniza (+/-)B0504 sub forma unui solid galben (10 mg, 15% pe parcursul a două etape): LCMS (M+H) 366; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 7,72 (s, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,24 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H),

6,87 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 4,44 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 4,28 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,59-3,54 (m, 1H), 3,46 (d, *J* = 11,7 Hz, 2H), 3,38-3,34 (m, 1H), 3,18-3,09 (m, 1H), 2,96 (t, *J* = 11,8 Hz, 1H), 2,78-2,62 (m, 2H), 2,02-1,93 (m, 2H).

Prepararea de clorhidrat de (+/-)-3-{(E)-2-[trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-il]vinil}benzonitril [(+/-)B0524], Schema 20

3-Formil-4-(4-metoxifenil)piperidină-1-carboxilat de (+/-)-trans-terț-Butil [(+/-)120]

Periodură Dess-Martin (1,74 g, 4,1 mmoli) s-a adăugat la o soluție de 3(hidroximetil)-4-(4-metoxifenil)piperidină-1-carboxilat de (+/-)-trans-terț-butil [(+/-)6, 880 mg, 2,7 mmoli, preparată astfel cum se descrie în Procedura generală A] în clorură de metilen (30 mL) la temperatura camerei sub azot, și amestecul s-a agitat timp de 12 h. Amestecul s-a spălat cu soluții saturate de bicarbonat de sodiu și bisulfid de sodiu (20 mL fiecare) și solventul s-a îndepărtat sub presiune redusă. Reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană rapidă pe gel de silica, eluând cu hexani/acetat de etil (2:1), pentru a da (+/-)120 sub forma unui ulei galben (470 mg, 53%): LCMS (M+H) 320.

3-[(E)-3-Cianostiril]-4-(4-metoxifenil)piperidină-1-carboxilat de (+/-)-trans-terțButil [(+/-)121]

Hidru de sodiu (50 mg, 1,2 mmoli, 60% în ulei mineral) s-a adăugat la o soluție de bromură de [(3-cianofenil)metil]trifenilfosfoniu (574 mg, 1,2 mmoli) în DMSO anhidru (5 mL) la temperatura camerei sub azot, și amestecul s-a încălzit la 60 °C și s-a agitat timp de 2 h. Amestecul s-a răcit la temperatura camerei pentru adăugarea unei soluții de 3-formil-4-(4-metoxifenil)piperidină-1-carboxilat de (+/-)-trans-terț-butil [(+/-)120, 200 mg, 0,63 mmoli] în DMSO anhidru (5 mL), după care amestecul s-a încălzit la loc până la 60 °C și s-a agitat timp de 12 h. Amestecul răcit s-a tratat cu apă (0,5 mL), s-a diluat în continuare cu soluție saturată de bicarbonat de sodiu (40 mL) și s-a extras cu acetat de etil (3 × 20 mL). Extractele organice s-au combinat și solvenții sau îndepărtat sub presiune redusă. Reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană rapidă pe gel de silica, eluând cu hexani/acetat de etil (1:1), pentru a da (+/-)121 sub forma unui ulei de culoarea chihlimbarului (179 mg, 68%): LCMS (M+H) 419.

Clorhidrat de (+/-)-3-{(E)-2-[trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-il]vinil}benzonitril [(+/-)B0524]

Preparat în conformitate cu Procedura generală A1 pentru a furniza (+/-)B0524 sub forma unui solid alb (20 mg, 90%): LCMS (M+H) 319; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,57-7,38 (m, 4H), 7,16 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,31 (d, *J* = 16,1

Hz, 1H), 6,02 (dd, *J* = 16,0, 7,7 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,49 (t, *J* = 10,9 Hz, 2H), 3,223,03 (m, 2H), 2,89-2,78 (m, 2H), 2,10-1,93 (m, 2H).

Prepararea de (+/-)-3-{2-[trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-il]etil}benzonitril [(+/-)B0530], Schema 21

3-(3-Cianofenetil)-4-(4-metoxifenil)piperidină-1-carboxilat de (+/-)-trans-terțButil [(+/-)122]

Un amestec de 3-[(E)-3-cianostiril]-4-(4-metoxifenil)piperidină-1-carboxilat de (+/-)-trans-terț-butil [(+/-)121, 150 mg, 0,35 mmoli] și 10% paladiu pe sulfat de bariu (100 mg) în etanol anhidru (10 mL) la temperatura camerei sub azot s-a transferat într-o atmosferă de hidrogen (balon) după care amestecul s-a agitat timp de 12 h. Atmosfera s-a modificat în azot, amestecul s-a diluat cu clorură de metilen (50 mL) și solidele s-au îndepărtat prin filtrare sub presiune redusă printr-un tampon de celită, eluând cu clorură de metilen (50 mL). Solvenții din extractul organic s-au îndepărtat sub presiune redusă și reziduul s-a purificat prin cromatografie în coloană rapidă pe gel de silica, eluând cu hexani/acetat de etil (1:1), pentru a da (+/-)122 sub forma unui ulei de culoarea chihlimbarului (52 mg, 35%): LCMS (M+H) 421.

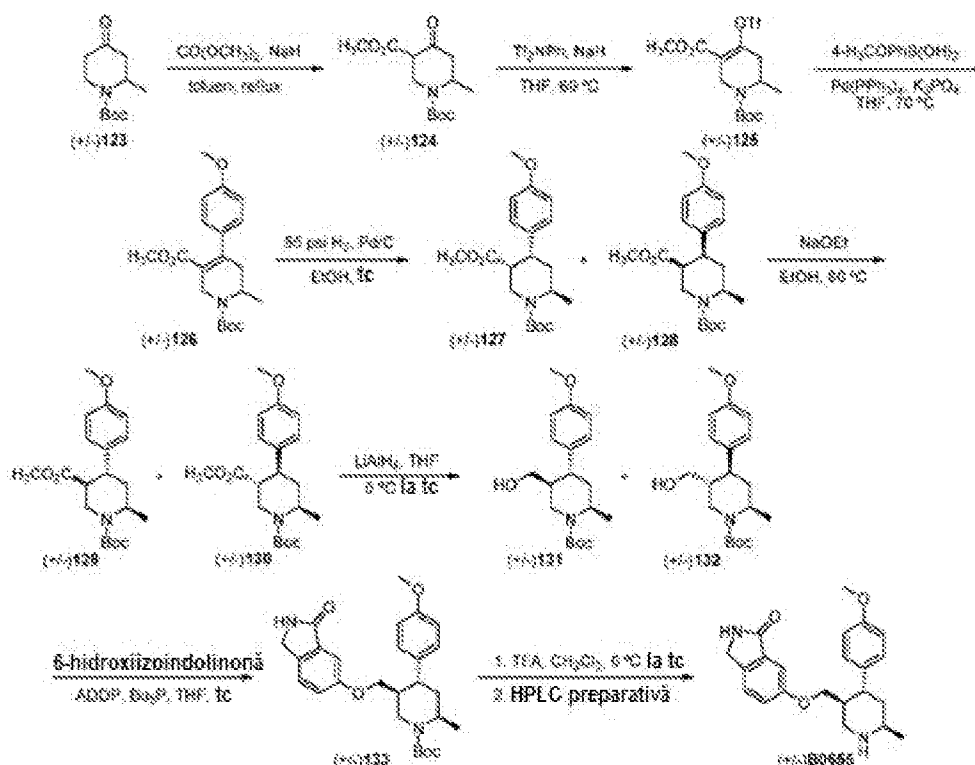
(+/-)-3-{2-[trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-il]etil}benzonitril [(+/-)B0530]

Preparat în conformitate cu Procedura generală A1 pentru a furniza (+/-)B0530 sub forma unui solid alb (27 mg, 70%): LCMS (M+H) 321; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,51 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,38 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,32-7,26 (m, 2H), 7,04 (d, *J* = 8,7

Hz, 2H), 6,85 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,48 (dd, *J* = 12,5, 3,1 Hz, 1H), 3,283,22 (m, 1H), 3,92 (dt, *J* = 12,5, 3,5 Hz, 1H), 2,71-2,56 (m, 2H), 2,50-2,33 (m, 2H), 1,92-1,66 (m, 3H), 1,58-1,47 (m, 1H), 1,38-1,23 (m, 1H).

Procedura generală A14: Prepararea de Analogi N-H de 6-Metil-3,4-Piperidină

Schema 22



Prepararea de (+/-)-6- [(*trans,trans*-4-(4-Metoxifenil)-6-metilpiperidin-3il)metoxi]izoindolin-1-onă [(+/-)B0655], Schema 22

6-Metil-4-oxopiperidină-1,3-dicarboxilat de (+/-)-*terț*-Butil 3-Metil [(+/-)124]

Preparat în conformitate cu Procedura generală A12 pentru a furniza (+/-)124 sub forma unui ulei de culoarea chihlimbarului (3,7 g, 58%): LCMS (M+H) 272.

6-Metil-4-[(trifluorometil)sulfonil]oxi]-5,6-dihidropiridină-1,3(2*H*)-dicarboxilat de (+/-)-1-*terț*-Butil 3-Metil [(+/-)125]

Preparat în conformitate cu Procedura generală A9 pentru a furniza (+/-)125 brut sub forma unui ulei de culoarea chihlimbarului (5,2 g) care s-a utilizat în etapa următoare fără purificare: LCMS (M+H) 404.

4-(4-Metoxifenil)-6-metil-5,6-dihidropiridină-1,3(2*H*)-dicarboxilat de (+/-)-1-*terț*Butil 3-Metil [(+/-)126]

Preparat în conformitate cu Procedura generală A1 pentru a da (+/-)126 sub forma unui ulei brun deschis (3,7 g, 81% pe parcursul a două etape): LCMS (M+H) 362.

***cis,trans*-3-Metil 4-(4-Metoxifenil)-6-metilpiperidină-1,3-dicarboxilat de (+/-)-1-*terț*-Butil [(+/-)-*cis,trans*-127] și *cis,cis*-3-Metil 4-(4-Metoxifenil)-6-metilpiperidină-1,3-dicarboxilat de (+/-)-1-*terț*-Butil [(+/-)-*cis,cis*-128]**

Preparat în conformitate cu Procedura generală A1 pentru a furniza (+/-)*cis,trans*-127 și (+/-)-*cis,cis*-128 ca un amestec inseparabil într-un raport nedeterminat sub forma unui ulei incolor (3,2 g, 85%): LCMS (M+H) 364.

4-(4-Metoxifenil)-6-metilpiperidină-1,3-dicarboxilat de (+/-)-1-*terț*-Butil *trans,trans*-3-Metil [(+/-)-*trans,trans*-129] și *trans,cis*-3-Metil 4-(4-Metoxifenil)-6-metilpiperidină-1,3-dicarboxilat de (+/-)-1-*terț*-Butil [(+/-)-*trans,cis*-130]

Preparat în conformitate cu Procedura generală A1 pentru a furniza (+/-)*trans,trans*-129 și (+/-)-*trans,cis*-130 ca un amestec inseparabil într-un raport nedeterminat sub forma unui ulei de culoarea chihlimbarului (2,3 g, 73%): LCMS (M+H) 364.

***trans,trans*-5-(Hidroximetil)-4-(4-metoxifenil)-2-metilpiperidină-1-carboxilat de (+/-)-1-*terț*-Butil [(+/-)-*trans,trans*-131] și *trans,cis*-5-(Hidroximetil)-4-(4-metoxifenil)-2-metilpiperidină-1-carboxilat de (+/-)-1-*terț*-Butil [(+/-)-*trans,cis*-132]**

Preparate în conformitate cu Procedura generală A1 pentru a furniza (+/-)*trans,trans*-131 și (+/-)-*trans,cis*-132 ca un amestec inseparabil într-un raport nedeterminat sub forma unui ulei de culoarea chihlimbarului (900 mg, 74%): LCMS (M+H) 336.

trans,trans-4-(4-Metoxifenil)-2-metil-5-[(3-oxoizindolin-5il)oxi]metil}piperidină-1-carboxilat de (+/-)-1-terț-Butil [(+/-)133] Preparat în conformitate cu Procedura generală A1 pentru a furniza (+/-)133 brut sub forma unui ulei de culoarea chihlimbarului (224 mg) care s-a utilizat fără purificare în etapa următoare: LCMS (M+H) 467.

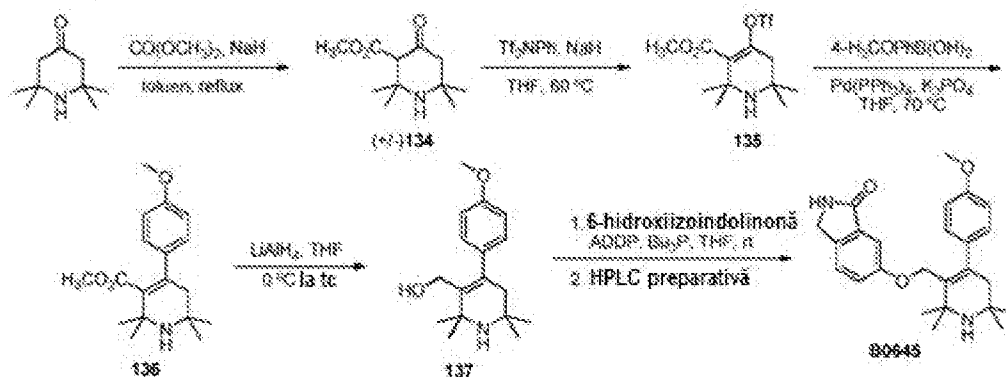
(+/-)-6-[(trans,trans-4-(4-Metoxifenil)-6-metilpiperidin-3-il]metoxilizoindolin-1onă [(+/-)B0655]

Preparat în conformitate cu Procedura generală A1 pentru a furniza (+/-)B0655 sub forma unui solid alb (12 mg, 6% pe parcursul a două etape): LCMS (M+H) 367; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,45 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,16-7,08 (m, 4H), 6,83 (d, J = 8,7

Hz, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,04-4,00 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,67-3,48 (m, 3H), 3,27-3,04 (m, 2H), 2,10-1,96 (m, 3H), 1,46 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Procedura generală A15: Prepararea de Analogi N-H de Tetrametil-3,4-Tetrahidropiridină

Schema 23



Prepararea de 6-[[4-(4-Metoxifenil)-2,2,6,6-tetrametil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3il]metoxi]izoindolin-1-onă [B0645], Schema 23

2,2,6,6-Tetrametil-4-oxopiperidină-3-carboxilat de (+/-)-Metil [(+/-)134]

Preparat în conformitate cu Procedura generală A12 pentru a da (+/-)134 sub forma unui ulei brun (5,6 g, 77%): LCMS (M+H) 214. **2,2,6,6-Tetrametil-4-[(trifluorometil)sulfoni]oxi]-1,2,5,6-tetrahidropiridină-3carboxilat de metil (135)**

Preparat în conformitate cu Procedura generală A9 pentru a furniza 135 brut sub forma unui ulei incolor (7,5 g) care s-a utilizat în etapa următoare fără purificare:

LCMS (M+H) 346.

4-(4-Metoxifenil)-2,2,6,6-tetrametil-1,2,5,6-tetrahidropiridină-3-carboxilat de metil (136)

Preparat în conformitate cu Procedura generală A1 pentru a furniza 136 sub forma unui ulei brun (3,5 g, 53% pe parcursul a două etape): LCMS (M+H) 304.

[4-(4-Metoxifenil)-2,2,6,6-tetrametil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il]metanol (137)

Preparat în conformitate cu Procedura generală A1 pentru a furniza 137 sub forma unui solid albicios (2,3 g, 76%): LCMS (M+H) 276.

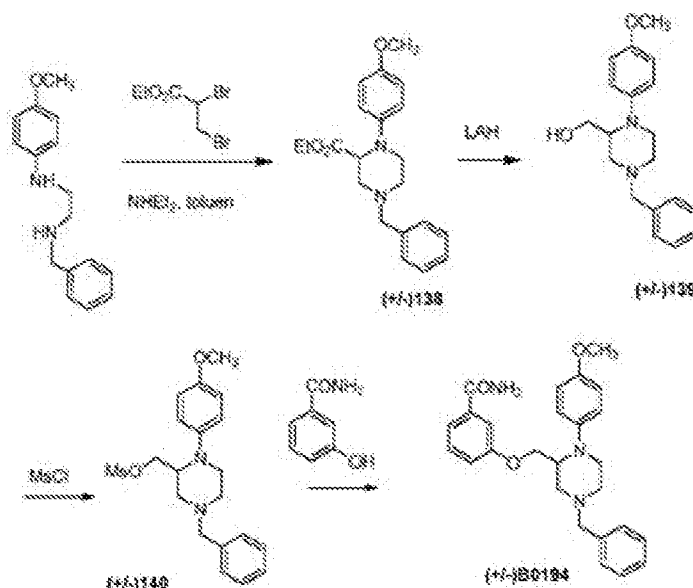
6-[[4-(4-Metoxifenil)-2,2,6,6-tetrametil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3il]metoxi]izoindolin-1-onă (B0645)

Preparat în conformitate cu Procedura generală A1 pentru a furniza B0645 sub forma unui solid alb (92 mg, 31%): LCMS (M+H) 407; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,45 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,15-7,11 (m, 2H), 6,85 (d, J = 8,7

Hz, 2H), 4,76-4,72 (m, 2H), 4,39-4,35 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,69-2,65 (m, 2H), 1,74 (s, 6H), 1,57 (s, 6H).

Procedura generală A16: Prepararea de Analogi de Piperazină

Schema 24



Prepararea de (+/-)-3-[[4-benzil-1-(4-metoxifenil)piperazin-2-il]metoxi]benzamidă [(+/-)B0194]

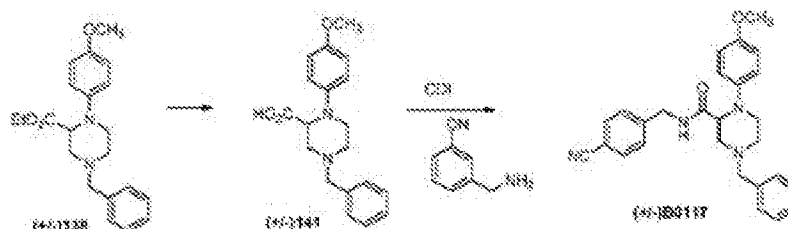
4-Benzil-1-(4-metoxifenil)piperazină-2-carboxilat de etil [(+/-)138]

O soluție de benzil ({2-[(4-metoxifenil)amino]etil})amine (**137**, 8,15 g) și dietilamină (18 mL) în toluen s-a adăugat în picături la o soluție de 2,3dibromopropanoat de etil (9 mL) în toluen la 50°C. Reacția s-a încălzit la 100°C timp de 6h apoi s-a răcit la temperatura camerei. Reacția s-a partiționat între EtOAc (250 mL) și apă 9100 mL). Straturile organice s-au separat, s-au spălat cu saramură și sau uscat pe Na₂SO₄. Evaporarea solventului a dat un ulei care s-a purificat pe gel de silica pentru a da 2,5 g de (+/-)138.

3-[[4-Benzil-1-(4-Metoxifenil)piperazin-2-il]metoxi]benzamidă [(+/-)B0194]

Compusul din titlu s-a preparat prin Procedura generală A1 pentru a da (+/-)B0194. LCMS (M+H) 432.

Schema 25



Prepararea de acid (+/-)-4-benzil-N-[(4-cianofenil)metil]-1-(4metoxifenil)piperazină-2-carboxamidă **4-Benzil-1-(4-metoxifenil)piperazină-2carboxilic [(+/-)141]**

O soluție de 4-benzil-1-(4-metoxifenil)piperazină-2-carboxilat de (+/-)-etil [(+/-)138, 0,32 g, 0,9 mmoli] în THF s-a adăugat la o soluție de LiOH (60 mg, 3 mmoli) în EtOH-apă și s-a agitat timp de 18h la temperatura camerei. Amestecul de reacție s-a tratat până la pH 5 cu HCl 10% și apoi s-a extras cu trei porții de 20 mL de EtOAc. Straturile organice s-au combinat și s-au spălat cu saramură și s-au uscat pe Na₂SO₄.

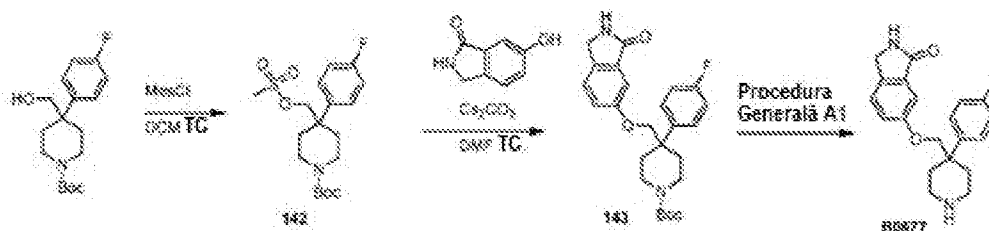
Solventul s-a evaporat pentru a da (+/-)141 sub forma unui ulei.

(+/-)-4-Benzil-N-[(4-cianofenil)metil]-1-(4-metoxifenil)piperazină-2-carboxamidă [(+/-)B0117]

Acid (+/-)-4-benzil-1-(4-metoxifenil)piperazină-2-carboxilic [(+/-)141, 87,5 mg, 0,23 mmoli] și CDI s-au agitat împreună în 2 mL ACN timp de 2 h. S-a adăugat 4cianobenzilamină (37,8 uL, 0,35 mmoli) și reacția s-a agitat peste noapte. Solventul sa evaporat apoi în vid și reziduul s-a trecut printr-o coloană de silica gel 1:1 DCM:EtOAc pentru a da 99,6 mg (98%) de (+/-)B0117 sub forma unui ulei. LCMS (M+H) 441.

Procedura generală A17: Prepararea de Analogi de Piperidină 1,1-Disubstituiți

Schema 26



Prepararea de 6-[[4-(4-Fluorofenil)piperidin-4-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă (B0677)

4-(4-fluorofenil)-4-[(metansulfoniloxi)metil]piperidină-1-carboxilat de terț-butil (142)

La o soluție de 4-(4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)piperidină-1-carboxilat de terț-butil disponibilă comercial (68 mg, 0,22 mmoli) și trietilamină (92 mL, 0,66 mmoli) în diclorometan la 0°C s-a adăugat clorură de metansulfonil (26 mL, 0,33 mmoli) în picături. După 30 min, amestecul s-a încălzit până la tc. După 1h, amestecul s-a stins cu 1 mL de soluție saturată de NH₄Cl și faza apoasă s-a extras cu diclorometan (3×5 mL). Straturile organice s-au trecut prin separator de faze și s-au concentrat pentru a da **142** în randament cantitativ. LCMS (M+Na = 410,1)

4-(4-Fluorofenil)-4-1[(3-oxo-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il)oxi]metil]piperidină-1carboxilat de terț-butil (143)

O soluție de 4-(4-fluorofenil)-4-[(metansulfoniloxi)metil]piperidină-1-carboxilat (**142**, 85 mg, 0,22 mmoli), izoindolinonă (45 mg, 0,22 mmoli) și Cs₂CO₃ (358 mg, 1,1 mmoli) în 2,2 mL de *N,N*-dimetilformamidă s-a agitat la TC. După 30 min, amestecul s-a încălzit la gradual la 120°C în decurs de 10 h cu interval de 2 h din 20°C în 20°C.

Apoi, amestecul s-a stins cu 1 mL de soluție saturată NH₄Cl și faza apoasă s-a extras cu diclorometan (3X5 mL). Straturile organice s-au trecut printr-un separator de faze și s-au concentrat pentru a da **143** în 40% randament. LCMS (M+Na = 463,1).

6-[[4-(4-Fluorofenil)piperidin-4-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă (B0677)

Compusul din titlu s-a preparat prin Procedura generală A1 din 4-(4-fluorofenil)-4-1[(3-oxo-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il)oxi]metil]piperidină-1-carboxilat de terț-butil (**B0677**) la scara de 5 mg în 12% randament. LCMS al vârfului de produs (M+H = 341,1); ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ 7,53 (dd, *J* = 8,7, 5,3, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,3, 1H), 7,17 (t, *J* = 8,8, 3H), 7,07 (d, *J* = 8,2, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,33 (s, 2H), 2,98 (s, 2H), 2,49 (d, *J* = 13,9, 2H), 2,33 (d, *J* = 12,1, 2H).

Compușii ilustrați în Figura 1 s-au preparat în conformitate cu metodele descrise în prezenta sau schemele au fost modificate prin modificări de rutină pentru a prepara compușii ilustrați în Figura 1.

Exemplu 2: Compuși sunt eficienți ca modulatori ai receptorului delta (δ)-opioid

Compușii descriși în prezenta au fost testați ca modulatori ai receptorului δopioid. Compușii s-au dovedit a fi modulatori ai activității receptorilor. Unii dintre compuși au inhibat calea β-arestinei și calea mediată de proteina G, în timp ce alții au agonizat sau îmbunătățit fie calea mediată de β-arestină, fie calea mediată de proteina G. Activitatea a fost măsurată în conformitate cu metodele descrise în prezenta. Compușii descriși în prezenta au fost de asemenea testați ca modulatori ai receptorului μ și κ-opioid.

Test in vitro

Plasmidele care codifică receptorul delta-opioid (Acces NP_000902), receptorul miu-opioid (Acces NP_000905) și receptorul kapa-opioid (Acces NP_000903) au fost generate în scheletul pCMV-ProLink și transfectate într-o linie celulară de rinichi embrionar uman (HEK-293) parentală EA-arestină de la DiscoverRx Corporation. Liniile stabile de clone au fost ulterior selectate sub G418.

Cultura celulară și placare

Liniile celulare au fost crescute aderent în mediu minim esențial (# cat Cellgro 10-010-CM) conținând 10% ser fetal bovin (# cat Hyclone SH30071,03), 4 mM glutamină (#cat Cellgro 25-005-CI), 150 ug/ml higromicină B (#cat Cellgro 30-240-CR), 150 ug/ml G418 (# cat Cellgro 30-234-CR), și 50 u/50ug penicilină/streptomycină (# cat Lonza 17-603E). Înainte de test, celulele s-au îndepărtat din vase cu CellStripper (# cat Cellgro 25-056-CI), pipetate în mod repetat pentru a dispersa celulele, și învârtite la viteză mică timp de 5 min la temperatura camerei. Celulele au fost apoi resuspendate la 250.000 celule/ml în mediu de creștere și placcate la 5.000 celule/godeu în plăci cu 384 de godeuri (# part Greiner 784080). Plăcile au fost incubate peste noapte la 37°C, 5% CO₂ într-un incubator umidificat.

Test cAMP

Răspunsurile mediate de proteina G ale receptorilor au fost determinate prin măsurarea schimbărilor cAMP intracelular utilizând kitul CisBio HTRF cAMP HiRange (# cat 62AM6PEJ) pe bază

de transfer de energie cu rezonanță fluorescentă rezolvată în timp (TR-FRET). Mediul de creștere s-a îndepărtat și s-a înlocuit cu Ham's F12 conținând IBMX (500 uM), NKH-477 (1 uM, un derivat de forskolin solubil în apă) și compușii de test sau martor la concentrațiile dorite. După o incubare de 30 minute la 37°C, componentele kitului HiRange cAMP s-au adăugat conform indicațiilor și plăcile au fost citite după 1 oră pe un cititor de plăci BMG PheraStar. Răspunsurile au fost măsurate ca raport între fluorescența la 665 nm / 620nm conform instrucțiunilor producătorului.

Test cu β -arestină

Recrutarea beta-arestinei mediată de receptori a fost determinată utilizând kitul de detecție PathHunter DiscoverX pentru β -arestină (# cat 93-0001). În acest sistem, β -arestina este fuzionată la un mutant cu deleție N-terminală al β -galactozidazei (denumit enzima acceptor a EA) și GPCR de interes este fuzionat la un fragment mai mic (42 aminoacizi), slab completat denumit ProLink™. La celulele care exprimă stabil aceste proteine de fuziune, stimularea ligandului conduce la interacțiunea β -arestinei cu GPCR marcată cu ProLink, forțând completarea celor două fragmente de β galactozidază și conducând la formarea unei enzime funcționale care convertește substratul în semnal detectabil. Mediul de creștere s-a îndepărtat și s-a înlocuit cu Ham's F12 conținând HEPES (10 mM), IBMX (500 uM), NKH-477 (1 uM) și compușii de test sau martor la concentrațiile dorite. După o incubare de 60 minute la 37°C, componentele kitului de detecție PathHunter DiscoverX pentru β -arestină s-au adăugat conform indicațiilor și plăcile au fost citite după 1 oră pe un cititor de plăci BMG PheraStar.

Datele pentru compușii descriși în prezenta sunt prezentate în Figura 2. Experimentele in vitro pentru paroxetină, un agonist neselectiv, au fost de asemenea colectate. Datele reprezentative sunt prezentate aici:

	hDOR pEC50	G hDOR G Span	hDOR G N	hDOR pEC50	B hDOR B Span	hDOR B N
Paroxetină	<6	<100	8	<6	<100	9

Mulți dintre compuși s-au dovedit a fi selectivi împotriva receptorului deltaopioid, astfel cum indică datele, ceea ce este în contrast cu neselectivitatea paroxetinei.

Exemplu 3

Compușii sunt eficienți pentru tratarea depresiei și anxietății

Evaluarea activității în testul de suspensie a cozii (TST):

Compușii indicați mai jos au fost determinați ca fiind eficienți și au fost evaluați în ceea ce privește efectele secundare într-un model *in vivo*.

Experimentele au fost realizate utilizând șoareci C57 masculi adulți (vârsta de 6-10 săptămâni, 20-30 g, Hilltop Lab, PA). Șoarecii au fost adăpostiți în cuști standard pentru rozătoare cu capace din plasă din oțel inoxidabil în grupuri de 4 cu temperatura controlată și ciclu de lumină (6:00 a.m. - 6:00 p.m.). Animalelor li s-a dat acces liber la hrană (proteină 18% Harlan Teklad Global (Madison, WI)) și apă în timpul unei perioade de acomodare în laborator de minimum 2 zile. Animalele care au fost utilizate în studiu au fost manipulate, adăpostite și sacrificate (utilizând CO₂) comprimat în acord cu indicațiile NIH actuale cu privire la utilizarea și îngrijirea animalelor de laborator, și toate reglementările și îndrumările locale, statale și federale aplicabile. Animalele sunt identificate după numărul cuștii și după însemnele aplicate la vârful proximal al cozii utilizând un marker permanent. Mărimea grupurilor (n=8, și deci 3050 animale pe studiu) asigură estimări fiabile ale efectelor tratamentului, și această specie și tulpină de șoarece a fost recunoscută ca fiind adecvată pentru studiile de farmacologie.

Pentru a măsura eficacitatea compușilor, compușii au fost testați utilizând un test de suspensie a cozii. Testul de suspensie a cozii este un test comportamental utilizat pentru evaluarea eficacității medicamentelor antidepresive la rozătoare. În TST, șoarecii (n=8/grup) au fost suspendați de coadă cu bandă la aproximativ 30-50 cm deasupra banchului din laborator. Șoarecii sunt poziționați astfel încât baza cozii lor este perpendiculară pe banchul de laborator. Fiecărui șoarece i se alocă 1 încercare care durează 6 minute. Durata totală a imobilității este calculată ca procentaj din timpul în care șoarecele este imobil. Durata imobilității este principalul parametru măsurat. Aceasta este calculată din timpul cumulativ în care animalele nu prezintă mișcări inițiate, incluzând balansare pasivă. Atunci când sunt administrate medicamente antidepresive, imobilitatea este scăzută de o varietate de clase de medicamente antidepresive. Unul sau mai mulți dintre compuși prezintă activitate antidepresivă. Compușii au fost de asemenea testați pentru efecte secundare. Efectul secundar testat este suspiciunea de convulsii acute. Animalele se vor aclimatiza cu vivariul timp de cel puțin 48 ore înainte de testarea comportamentală.

Șoarecii au fost plasați într-un borcan de sticlă (8 cm lat x 17 cm înalt pentru șoareci, 17 cm la x 31 cm înalt pentru șobolani). Animalelor li se administrează diferite doze ale compușilor de test la momente specificate înainte de testare. Medicamentele de test sunt administrate prin oricare dintre căile următoare: s.c., p.o., i.v., sau i.p. utilizând un volum de injecție de 1-2 ml/100g (șoareci) sau 1-5 ml/kg volum de injecție (șobolan). Volumele II nu vor depăși 2 ml și vena cozii este utilizată pentru injecție. Imediat după injecție, animalul este așezat în borcanul de sticlă pentru observare. Animalele sunt urmărite timp de minimum 30 minute pentru prezența comportamentelor de tip convulsiv. Comportamentul va fi marcat ca fiind absent, moderat sau sever. Unul sau mai mulți dintre compușii de test nu au prezentat efecte secundare semnificative la dozele relevante.

Compușii de mai jos s-au dovedit a fi eficienți în modelul TST la dozele indicate, deși pot de asemenea să fie active și alte doze. Alți compuși descriși în prezenta nu au fost neapărat testați, dar este de așteptat ca aceștia să aibă un anumit nivel de eficacitate. Datele pentru activitatea TST sunt prezentate în următorul tabel.

Compus	Cale TST	Doză TST Activă* (mg/kg)	Compus	Cale TST	Doză TST Activă* (mg/kg)	Compus	Cale TST	Doză TST Activă* (mg/kg)
B0060	sc	≤ 10	B0874	sc, po	≤ 30	B1097	sc	≤ 10
B0080	sc	≤ 60	B0875	po	≤ 30	B1112	sc, po	≤ 60
B0136	sc	≤ 30	B0876	sc, po	≤ 30	B1113	sc	≤ 10
B0292	sc	≤ 30	B0878	sc, po	≤ 60	B1114	sc, po	≤ 10
B0374	sc	≤ 60	B0880	sc	≤ 30	B1117	sc, po	≤ 30
B0595	sc	≤ 10	B0887	po	≤ 30	B1121	sc	≤ 10
B0635	sc, po	≤ 10	B0888	sc, po	≤ 30	B1122	sc	≤ 10
B0637	sc	≤ 10	B0889	sc	≤ 10	B1128	sc	≤ 10
B0660	sc	≤ 10	B0896	po	≤ 60	B1129	sc	≤ 10
B0673	sc	≤ 10	B0902	sc, po	≤ 10	B1130	sc, po	≤ 30
B0674	sc	≤ 10	B0905	sc, po	≤ 60	B1134	sc	≤ 10
B0681	sc, po	≤ 10	B0906	sc, po	≤ 30	B1135	sc	≤ 10
B0683	sc, po	≤ 10	B0911	sc	≤ 10	B1137	sc	≤ 10
B0685	sc	≤ 10	B0915	po	≤ 60	B1142	sc, po	≤ 60
B0697	po	≤ 30	B0917	sc, po	≤ 30	B1145	sc, po	≤ 10

Compus	Cale TST	Doză TST Activă* (mg/kg)	Compus	Cale TST	Doză TST Activă* (mg/kg)	Compus	Cale TST	Doză Activă (mg/kg)	TST *
B0701	sc, po	≤ 10	B0918	sc, po	≤ 60	B1147	po	≤ 60	
B0702	po	≤ 30	B0931	sc	≤ 10	B1148	sc, po	≤ 60	
B0704	sc, po	≤ 30	B0935	sc	≤ 10	B1156	sc	≤ 10	
B0705	sc, po	≤ 10	B0937	sc, po	≤ 30	B1161	sc	≤ 10	
B0707	sc, po	≤ 30	B0942	sc	≤ 30	B1162	sc, po	≤ 60	
B0708	sc, po	≤ 10	B0945	sc, po	≤ 60	B1165	sc, po	≤ 60	
B0720	sc, po	≤ 10	B0947	po	≤ 60	B1166	po	≤ 60	
B0721	po	≤ 10	B0948	po	≤ 60	B1168	po	≤ 60	
B0722	po	≤ 10	B0949	sc	≤ 10	B1171	sc	≤ 10	
B0724	po	≤ 30	B0950	sc, po	≤ 60	B1187	sc	≤ 10	
B0727	po	≤ 60	B0966	sc, po	≤ 60	B1194	sc	≤ 10	
B0743	sc	≤ 10	B0981	sc	≤ 10	B1205	sc, po	≤ 30	
B0746	sc, po	≤ 10	B0995	sc, po	≤ 60	B1209	sc	≤ 10	
B0754	sc, po	≤ 30	B0997	sc	≤ 10	B1210	sc	≤ 10	
B0757	sc, po	≤ 60	B1008	sc	≤ 10	B1211	sc	≤ 10	
B0760	sc	≤ 10	B1009	sc	≤ 10	B1212	sc	≤ 10	
B0763	sc	≤ 10	B1023	sc, po	≤ 30	B1213	sc	≤ 10	
B0764	po	≤ 60	B1031	sc	≤ 10	B1221	sc	≤ 10	
B0766	po	≤ 10	B1033	sc	≤ 10	B1223	sc	≤ 10	
B0774	sc, po	≤ 60	B1038	sc	≤ 10	B1227	sc	≤ 10	
B0775	po	≤ 30	B1039	sc	≤ 10	B1229	sc	≤ 10	

B0779	sc, po	≤ 10	B1043	sc	≤ 10	B1231	sc	≤ 10
B0787	po	≤ 10	B1047	sc	≤ 10	B1243	sc	≤ 10
B0795	sc	≤ 10	B1049	sc, po	≤ 30	B1256	sc	≤ 30
B0801	sc, po	≤ 30	B1050	sc, po	≤ 30	B1260	sc	≤ 10
B0837	po	≤ 10	B1051	sc	≤ 10	B1274	sc	≤ 10
B0838	sc, po	≤ 10	B1052	sc	≤ 10	B1300	sc	≤ 10
B0839	sc, po	≤ 10	B1056	sc	≤ 10	B1317	sc	≤ 10
B0840	sc, po	≤ 30	B1058	sc	≤ 10	B1332	sc	≤ 10
B0841	po	≤ 60	B1064	sc	≤ 10	B1350	sc	≤ 10
B0858	sc	≤ 10	B1066	sc	≤ 10	B1352	sc	≤ 10
B0861	sc	≤ 10	B1078	sc, po	≤ 30	B1356	sc	≤ 10
B0863	sc	≤ 10	B1079	sc, po	≤ 30	B1365	sc	≤ 10
B0864	sc, po	≤ 30	B1087	sc	≤ 10	B1401	sc	≤ 10
B0867	sc	≤ 10	B1089	sc	≤ 10			
B0868	sc, po	≤ 10	B1094	sc	≤ 10			
* p < 0,05 comparativ cu șoarecii tratați cu vehicul								

Exemplu 4: Compuși sunt eficienți pentru tratarea inflamației și durerii

Evaluarea alodinie tactile produse de adjuvant Freund complet intraplantar la șoareci și sobolani:

5 Animalele au fost lăsate să se acomodeze în vivariu timp de cel puțin 48 ore înainte de testarea comportamentală. Inflamația a fost indusă pentru ambele specii de rozătoare cu administrarea unei injecții intraplantare (injecție subcutanată în suprafața plantară a labei posterioare, i.pl.) cu 0,10 ml de adjuvant complet Freund (FCA).

10 Pentru studiile pe șoareci, experimentele au fost efectuate după 48 de ore de la administrarea FCA. Alodinia tactilă a fost măsurată utilizând o serie de monofilamente von Frey. Aceste filamente sunt pliabile, din plastic și destinate să înțepie pielea, nu să o penetreze. Animalele au fost așezate într-o cameră de Plexiglas (aproximativ 10 cm x 20 cm x 25 cm) și lăsate să se obișnuiască timp de 5 - 10 minute.

15 Camera a fost poziționată deasupra unui panou de plasă, astfel încât filamentele von Frey să poată fi aplicate pe suprafața plantară a labei posterioare care este inflamată.

Măsurarea sensibilității tactile a labei posterioare injectate se obține utilizând metoda sus/jos (LaBuda și Little, 2005, J Neurosci. Methods, 144, 175) cu șapte monofilamente von Frey (0,07, 0,16, 0,4, 0,6, 1, și 2 grame). Fiecare încercare va începe cu o forță von Frey de 0,6 grame aplicată pe laba posterioară timp de aproximativ 1 - 2 secunde. Dacă nu a existat un răspuns de retragere, urma să fie aplicată următoarea forță mai mare. Dacă a existat un răspuns, a fost aplicată următoarea forță mai mică.

Această procedură a fost urmată până când nu a existat niciun răspuns la cea mai mare forță (2 grame) sau până când au fost administrați patru stimuli după răspunsul inițial. Pragul de 50% retragere a labei pentru laba posterioară a fost calculat utilizând următoarea formulă: $[X_{th}]log = [vFr]log + ky$ unde $[vFr]$ este forța a ultimului von Frey utilizat, k este intervalul mediu (în unități logaritmice) dintre monofilamentele von Frey, și y este o valoare care depinde de modelul de răspunsuri de retragere (Dixon, Annual Review Pharmacol Toxicol, 1980, 20, 441).

Pentru studiile pe șobolani, experimentele au fost realizate după 24 de ore de la administrarea CFA. Șobolanii au fost testați pentru alodinia mecanică într-un dispozitiv Randall-Selitto. Laba inflamată este pusă pe un soclu și este aplicată o forță ascuțită de intensitate crescătoare (0 la 250 grame) pe labă. Atunci când animalul se zbate să se retragă din calea forței, testul este întrerupt și este înregistrată forța care a indus acea zbatere. Datele pot fi prezentate ca medie a gramelor de forță până la retragere sau un procentaj din efectul maxim posibil.

Compușii de mai jos s-au constatat a fi eficienți în modelul de CFA la dozele indicate, deși pot fi de asemenea active și alte doze. Alți compuși descriși în prezenta nu au fost testați neapărat, dar este de așteptat ca aceștia să aibă un anumit nivel de eficacitate.

Compus	Specie	Cale CFA	Doză CFA Activă* (mg/kg)
B0136	șoarece	sc	≤ 60
B0292	șoarece	sc	≤ 60
B0707	șoarece	po	≤ 30
	șobolan	Sc	≤ 10
B0720	șobolan	sc	≤ 30
Compus	Specie	Cale CFA	Doză CFA Activă* (mg/kg)
B1049	șoarece	sc	≤ 10
	șobolan	sc	≤ 10
B1145	șoarece	sc	≤ 10
* p < 0,05 comparativ cu șoarecii tratați cu vehicul			

Exemplu 5: Compuși sunt eficienți pentru tratarea migrenelor *Evaluarea alodinie tactile produse de nitroglicerină:*

Compușii au fost testați pentru eficacitate în modelele de rozătoare pentru migrene induse de nitroglicerină. În acest model li se poate induce atât șoarecilor, cât și șobolanilor, să aibă un răspuns comportamental în concordanță cu progresia unui atac de migrene prin injecția intraperitoneală cu nitroglicerină. În acest test, șoarecilor sau șobolanilor (n=8/grup) li se administrează o injecție intraperitoneală cu nitroglicerină la 10 mg/kg. După 90 minute, animalele sunt dozate subcutanat cu compusul de test. O măsurare a alodinie tactile va fi obținută utilizând metoda sus/jos cu șapte monofilamente von Frey. Există o serie specifică utilizată pentru șobolan și șoarece. Fiecare monofilament este livrat pe laba posterioară timp de aproximativ 1-2 secunde. Dacă există un răspuns, va fi livrată următoarea forță mai mică. Această procedură va fi aplicată până când nu a mai existat niciun răspuns la cea mai mare forță sau până când au fost administrați patru stimuli după răspunsul inițial. Pragul de 50% retragere a labei pentru laba posterioară va fi calculat utilizând următoarea formulă: $[X_{th}]log = [vFr]log + ky$ unde $[vFr]$ este forța ultimului von Frey utilizat, k este intervalul mediu (în

unități logaritmice) dintre monofilamentele von Frey, și y este o valoare care depinde de modelul de răspunsuri de retragere. Testarea sensibilității tactile va fi realizată și o valoare de retragere va fi atribuită ca sensibilitate tactilă (exprimată în grame de forță necesare pentru a determina un răspuns) pentru laba injectată pentru fiecare animal. Datele sunt prezentate ca numărul mediu de grame necesare pentru a produce o retragere a labei posterioare de la stimulul von Frey. Compușii de mai jos s-au dovedit a avea activitate anti-alodinică. Datele pentru unii compuși sunt incluse mai jos. Compușii s-au dovedit a fi eficienți în acest model de migrene la dozele indicate, cu toate că alte doze pot fi de asemenea active. Alți compuși descriși în prezenta nu au fost neapărat testați, dar este de așteptat ca aceștia să aibă un anumit nivel de eficacitate.

Compus	Specie	Cale Migrene	Doze Active- Migrene (mg/kg)
			≤ 10
B0707	șobolan	sc	
	șoarece	sc	≤ 10
B0720	șoarece	sc	≤ 10
			≤ 10
B0876	șobolan	sc	
	șoarece	sc	≤ 10
B1049	șobolan	sc, po	≤ 30
	șoarece	sc	≤ 10
B1145	șoarece	sc	≤ 10
B1165	șobolan	sc	≤ 10
			≤ 10
B1194	șoarece	sc	
B1205	șobolan	sc	≤ 10
	șoarece	sc	≤ 10
			≤ 10
B1211	șoarece	sc	
B1243	șoarece	sc	≤ 10
B1365	șobolan	sc	≤ 10
	șoarece	sc	≤ 10
B1401	șobolan	sc	≤ 10

șoarece	sc	≤ 10
* $p < 0,05$ comparativ cu șoarecii testați cu vehicul		

Exemplu 6: Compușii sunt eficienți în boala Parkinson

Compușii au fost testați pentru eficacitatea în reversarea akineziei și bradikineziei la două modele bine acceptate de boală Parkinson (PD) la rozătoare; modelele de catalepsie la șobolan indusă de haloperidol [1] și de leziuni de hemiparkinson cu 6-OHDA la șobolan [3].

5 **În modelul de catalepsie indusă de haloperidol**, compușii au fost dozați subcutanat și tulburările motorii (akinezia/bradikinezia) au fost măsurate în "testul cu bare" [1] care măsoară capacitatea șobolanului de a răspunde la o postură statică impusă din exterior precum și "testul de tragere" o modificare a testului "roabă" [2] care măsoară capacitatea șobolanului de a-și echilibra postura corporală utilizând membrele anterioare ca răspuns la un stimul dinamic impus din exterior (tragere).

10 Compușii au fost administrați subcutanat și eficiența a fost evaluată între 60 min după doză.

Compușii de mai jos s-au dovedit a fi eficienți în modelul de catalepsie indusă de haloperidol la dozele indicate, cu toate că și alte doze pot fi de asemenea active.

Alți compuși descriși în prezenta nu au fost neapărat testați, dar este de așteptat ca aceștia să aibă un anumit nivel de eficacitate.

Compus	Specie	Cale	Doză Activă* (mg/kg)
B0136	șobolan	sc	≤ 100
B0292	șobolan	sc	≤ 100
* $p < 0,05$ comparativ cu șoarecii tratați cu vehicul			

15

În modelul de 6-OHDA la șobolan cu hemileziuni, s-a determinat efectul compusului asupra răspunsului akinetik la lezarea labei anterioare contralaterale în testul cu bare și activitatea de deplasare măsurată prin testul de tragere. L-DOPA s-a dovedit a fi eficient la dozele relevante în acest model. Acest test examinează eficacitatea la reversarea simptomelor motorii ale PD (adică akinezia/bradikinezia și capacitățile de deplasare). Citirile comportamentale vor include timpul de imobilitate în testul cu bare (akinezie), numărul de pași în testul de tragere (akinezie/bradikinezie) și timpul petrecut pe tijă în testul cu tijă rotativă (capacitatea generală de deplasare, comportamentul motor global). Compușii au fost administrați subcutanat și eficacitatea a fost evaluată între 30 și 90 min după doză.

20

Referințele indicate în paragrafele de mai sus sunt: [1] Marti M, Mela F, Guerrini R, Calo G, Bianchi C, Morari M (2004). Blockade of nociceptin/orphanin FQ transmission in rat substantia nigra reverses haloperidol-induced akinesia and normalizes nigral glutamate release. J Neurochem 91(6): 1501-1504. [2] Mabrouk, O.S., și colab., Stimulation of delta opioid receptors located in substantia nigra reticulata but not globus pallidus or striatum restores motor activity in 6hydroxydopamine lesioned rats: new insights into the role of delta receptors in parkinsonism. Journal of Neurochemistry, 2008. 107(6): p. 1647-1659. [3] Sanberg, P.R., și colab., The catalepsy test: its ups and downs. Behav Neurosci, 1988. 102(5): p. 748-59.

25

30

Compușii de mai jos s-au dovedit a fi eficienți în modelul de 6-OHDA la șobolan cu hemileziuni la dozele indicate, cu toate că și alte doze pot de asemenea să fie active. Alți compuși descriși în prezenta nu au fost neapărat testați, dar se apreciază că aceștia au un anumit nivel de eficacitate. Astfel, compușii pot fi utilizați pentru tratarea bolii Parkinson.

35

Compus	Specie	Cale	Doză Activă* (mg/kg)
B0136	șobolan	sc	≤ 100
B0292	șobolan	sc	≤ 100

B0707	șobolan	sc	≤ 30
B1049	șobolan	sc	≤ 30
* p < 0,05 comparativ cu șoarecii tratați cu vehicul			

Exemplu 7: Compuși sunt eficienți în tratarea durerilor de cap cauzate de consumul excesiv de medicamente și hiperalgeziei indusă de opioide

Compușii au fost evaluați pentru capacitatea lor de a trata durerile de cap cauzate de consumul excesiv de medicamente ("MOH"). Evaluarea reversării alodinie tactile produse de dozarea repetată cu sumatriptan la șoareci: Mice (44 șoareci c57bl6J masculi, n=8-9/grup) au fost lăsați să se obișnuiască timp de 2 zile pe suportul de testare înainte de injecții. Șoarecii au fost tratați cu vehicul (VEH-VEH (soluție salină) VEH-B1049 (10%BCD-soluție salină)) sau sumatriptan (SUMA) (0,6 mg/kg, i.p.) zilnic timp de 11 zile. Sensibilitatea mecanică a fost măsurată ca prag de 50% retragere la stimularea manuală a părului cu von Frey în ziua 12. Măsurători la momentul inițial au fost făcute după 24 de ore de la ultima injecție cu SUMA/VEH și la 3 h după, măsurătorile post-medicament au fost făcute după dozarea cu B1049 (10 mg/kg, s.c., 30 min înainte de testare) sau SNC80 (10 mg/kg, i.p., 45 min înainte de testare). (**p<0,001 comparativ cu SUMA-VEH post-medicament). Rezultatele sunt ilustrate în Figura 3. B1049, un compus conform prezentei dezvoltării, s-a dovedit a fi capabil să reverseze alodinia tactilă produsă prin dozarea repetată cu sumatriptan, ceea ce semnifică faptul că acesta poate fi utilizat pentru a reversa durerile de cap cauzate de consumul excesiv de medicamente.

Apoi s-a determinat faptul că B1049 poate reversa hiperalgezia indusă de opioide. Șoarecii (44 șoareci c57bl6J masculi, n=8-9/grup) au fost lăsați să se obișnuiască de 2 zile pe suportul de testare înainte de injecții. Șoarecii au fost tratați cu vehicul (VEH-VEH (soluție salină), VEH-B1049 (10%BCD-soluție salină)) sau morfină (MORPH) (20 mg/kg, s.c. zilele 1-3, 40 mg/kg s.c. ziua 4) de două ori pe zi (9 a.m. și 5 p.m.) timp de 4 zile. Sensibilitatea mecanică a fost măsurată ca prag de 50% retragere la stimularea manuală a părului cu von Frey în ziua 5. Măsurătorile de la momentul inițial au fost făcute după 16 ore de la ultima injecție cu MORPH/VEH și la 3 h după, măsurătorile post-medicament au fost făcute după dozarea cu B1049 (10 mg/kg, s.c., 30 min înainte de testare) sau SNC80 (10 mg/kg, i.p., 45 min înainte de testare). (**p<0,001 comparativ cu SUMA-VEH post-medicament). Rezultatele sunt ilustrate în Figura 4. B1049, un compus conform prezentei dezvoltării, s-a dovedit a fi capabil să reverseze hiperalgezia indusă de opioide.

Exemplu 8: Compușii nu induc dureri de cap cauzate de consumul excesiv de medicamente

Evaluarea alodinie tactile produse de dozarea repetată cu B1049 la șoareci a demonstrat faptul că aceasta nu induce dureri de cap cauzate de consumul excesiv de medicamente. Șoarecii (25 șoareci masculi c57bl6J, n=4-5/grup) au fost lăsați să se obișnuiască timp de 2 zile pe suportul de testare înainte de injecții. Șoarecii au fost tratați cu vehicul (VEH-VEH (soluție salină), VEH-B1049 (10%BCD-soluție salină)), sumatriptan (SUMA) (0,6 mg/kg, i.p.), SNC80 (10 mg/kg, i.p.), sau B1049 (10 mg/kg, s.c.) zilnic timp de 11 zile. Sensibilitatea mecanică a fost măsurată ca prag de 50% retragere la stimularea mecanică a părului cu von Frey în zilele 1 și 11. În aceste zile, șoarecii au fost lăsați să se obișnuiască cu suportul de testare timp de 15-20 min, după care pragurile mecanice la momentul inițial au fost determinate înainte de administrarea medicamentului sau a martorului. În ziua 1 după evaluarea pragului mecanic de la momentul inițial, șoarecii au fost cântăriți și injectați cu medicament sau martor și reintroduși în cuștile lor. Rezultatele sunt ilustrate în Figura 5. Figura 5 ilustrează faptul că sumatriptan provoacă dureri de cap cauzate de abuzul de medicamente, în timp ce B1049 nu o face și este la fel ca în cazul martorului cu vehicul (martor negativ). În consecință, s-a constatat în mod surprinzător nu numai că B1049 este eficient în tratarea migrenelor, dar de asemenea că acesta nu are efectele secundare pe care le au alte medicații pentru migrene utilizate în prezent.

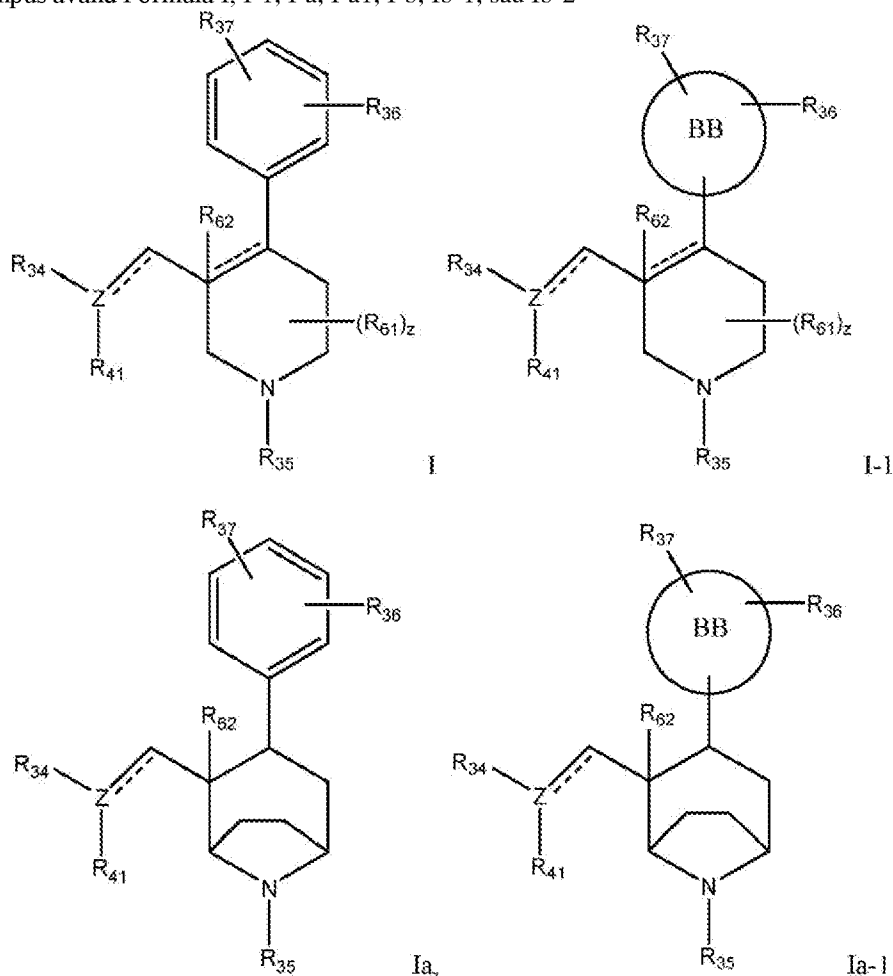
Compușii descriși în prezenta s-au dovedit a fi activi și eficienți împotriva unei varietăți de afecțiuni, cum ar fi cele descrise în prezenta. Experimentele descrise în prezenta sunt exemplificative ca manieră și nu sunt menite, după cum nici nu trebuie utilizate astfel încât să limiteze domeniul de aplicare al variantelor de realizare.

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

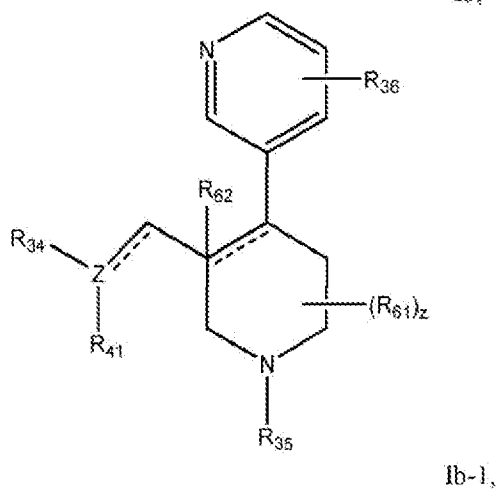
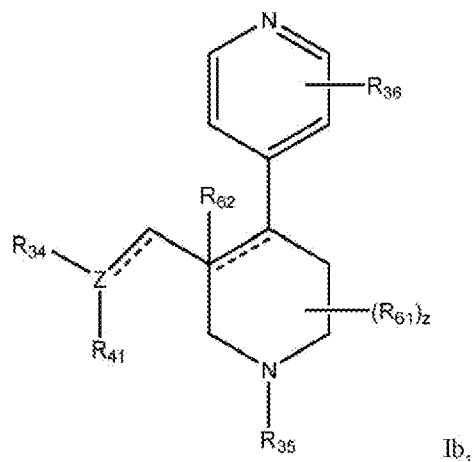
- CATHERINE VILPOUX ET AL: "Differential effects of chronic antidepressant treatments on [mu]- and [delta]-opioid receptors in rat brain", EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol. 443, no. 1-3, 1 May 2002 (2002-05-01), pages 85-93, XP055560398, NL ISSN: 0014-2999, DOI: 10.1016/S0014-2999(02)01585-6
- WO-A1-2009/062319
- JOURNIGAN ET AL.: 'Designing bifunctional NOP receptor-mu opioid receptor ligands from NOP- receptor selective scaffolds.' BIOORG MED CHEM. vol. 22, no. 8, 2014, pages 2508 - 2516 . PG 18, XP028535156
- WO-A1-2016/210403
- DATABASE PUBCHEM-CID [Online] 25 October 2006 '4-(4-Fluorophenyl)-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenoxymethyl)piperidine', XP055369055 Database accession no. 10359344
- US-A1- 2002 028 821
- US-A1- 2011 245 232
- US-A1- 2014 335 190
- US-B2- 8 173 678

(57) Revendicări:

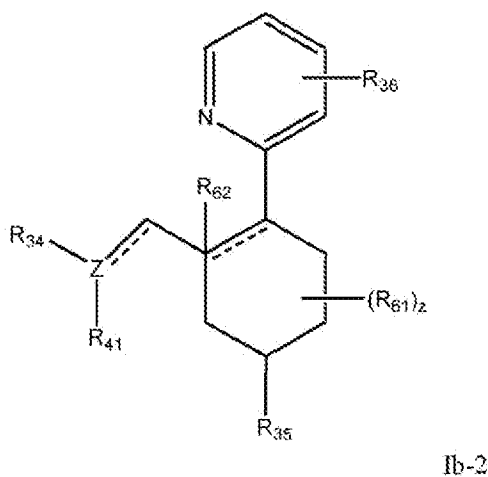
1. Compus având Formula I, I-1, I-a, I-a1, I-b, Ib-1, sau Ib-2



101



sau



sau sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:
BB este



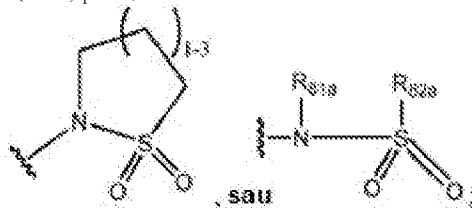
Z este C, S, N, S(O)₂ sau O;

R₃₅ este o grupare protectoare, C(=O)OR_{81b}, H, sau aril substituit opțional, C₁C₆ haloalchil, -R₆₃R₆₄, -NR₆₃R₆₄, C₁-C₆ alchil ramificat sau neramificat, C₂C₆ alchenil, C₂-C₆ haloalchenil -(CH₂)_nR₆₅, heterociclu, C₁-C₆ ester, cicloalchil,

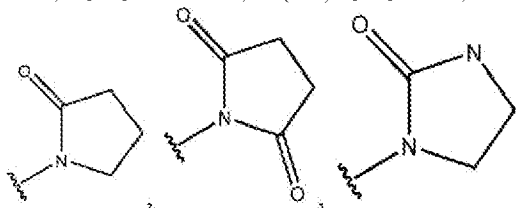
C₁-C₆ alcoxi, pirolinil, morfolinil, C₃-C₆ ciclic eter, sau piperidil;

R₃₆ este H, halo, C₁-C₆ haloalchil substituit opțional sau C₁-C₆ alchil, -SO₂C₁C₆alchil, -OCF₃, sau -OR₇₅; în care R₇₅ este H sau C₁-C₆ alchil substituit opțional;

R₃₇ este H, halo, -SO₂C₁-C₆alchil, -OCF₃, C₁-C₆ haloalchil substituit opțional, sulfonamidă sau sulfonamidă ciclică, sau -(CH₂)_q-R₃₈, -NH-(CH₂)_q-R₃₈, -S-(CH₂)_q-R₃₈, -C(=O)R₃₈, -O-(CH₂)_q-R₃₈,



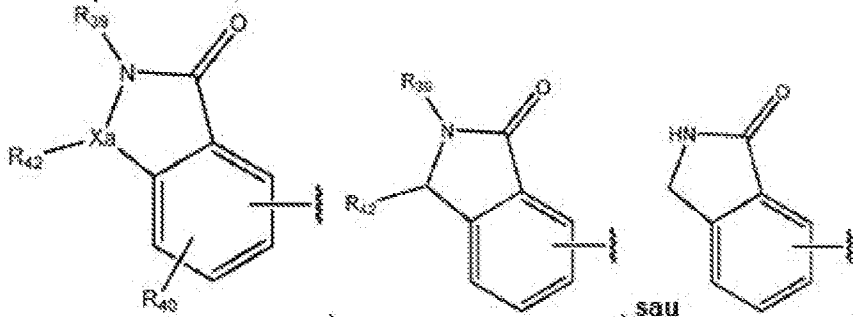
R₃₈ este H, C₁-C₆ alchil, halo, C₁-C₆ haloalchil, -C(=O)C₁-C₆ alchil, -OR₆₆, S(O)₂R₆₇,



sau cicloalchil -(CH₂)_pR₆₅ substituit opțional sau heterociclu; sau R₃₇ este -(CH₂)_q-R₃₈ sau R₃₆ și R₃₇ formează un heterociclu care este fuzionat la inelul fenilic;

R₄₁ este absent, H, sau C₁-C₆ alchil cu condiția că atunci când Z este S, O sau

S(O)₂, R₄₁ este absent; sau atunci când Z este C, legătura care conectează Z la carbonul adiacent este o legătură dublă și R₄₁ este H, R₃₄ este



R₃₉ este H sau C₁-C₆ alchil;

R₄₀ este H, C₁-C₆ alchil, halo, sau alcoxi;

R₄₂ este absent, H, C₁-C₆ alchil, un element al unui carbociclu care include atomul la care acesta este atașat, =O;

Xa este C sau O, cu condiția că atunci când Xa este O, R₄₂ este absent; R₆₁ este H, C₁-C₆ alchil, C₁-C₆ haloalchil substituit opțional, gem-dimetil, ciclopropil spirociclu, sau CF₃;

R₆₂ este absent, H, sau C₁-C₆ alchil;

fiecare R₆₃ și R₆₄ sunt, în mod independent, H, -OH, sau aril substituit opțional,

C₁-C₆ haloalchil, C₁-C₆ alchil ramificat sau neramificat, C₂-C₆ alchenil, (CH₂)_vR₆₅, cicloalchil, alcoxi, pirolinil, morfolinil, sau piperidil; sau R₆₃ și

R₆₄ formează împreună un heterociclu cu 5-10 elemente substituit opțional sau un heteroaril cu 5-10 elemente substituit opțional cu atomul la care la care

R₆₃ și R₆₄ sunt legați;

fiecare R₆₅ este, în mod independent, H, -C(=O)R_{65A}, -OH, sau C₁-

C₆ haloalchil substituit opțional, azot, C₁-C₆ alchil ramificat sau neramificat, aril, heteroaril, C₂-C₆ alchenil, cicloalchil, heterociclu, alcoxi, pirolil, pirolinil, fenil, pirolidinil, imidazolidinil, morfolinil, sau piperidil; R_{65A} este fenil sau C₁-C₆ alchil ramificat sau neramificat;

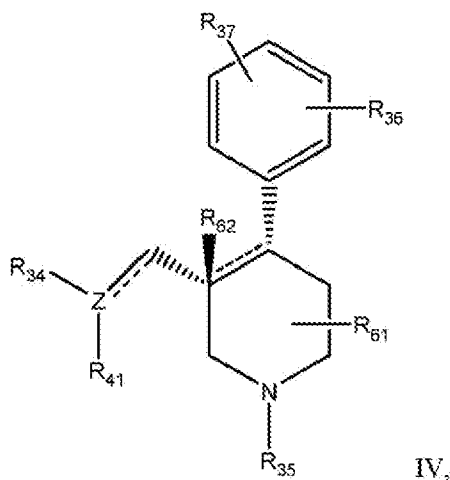
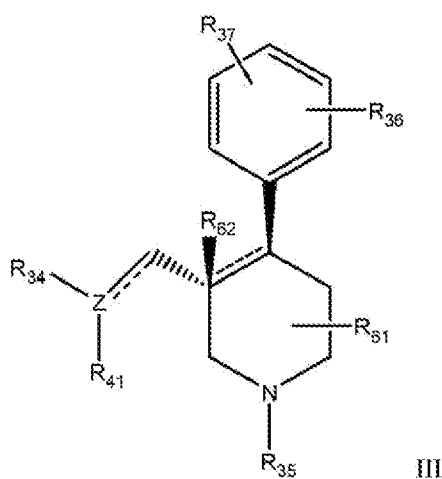
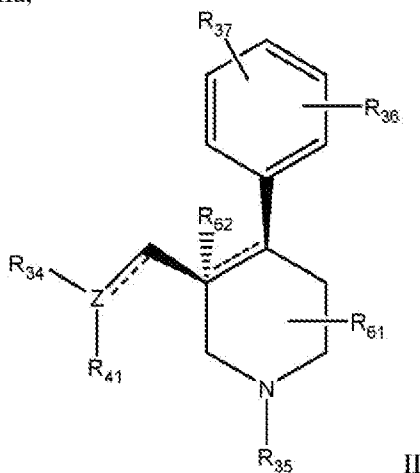
R₆₆ este H, -OH, sau aril substituit opțional, C₁-C₆ haloalchil, -R₆₃R₆₄, NR₆₃R₆₄, C₁-C₆ alchil ramificat sau neramificat, C₂-C₆ alchenil, -(CH₂)_wR₆₅, cicloalchil, alcoxi, pirolinil, morfolinil, sau piperidil;

R₆₇ este C₁-C₆ alchil ramificat sau neramificat substituit opțional sau C₁-C₆ haloalchil;

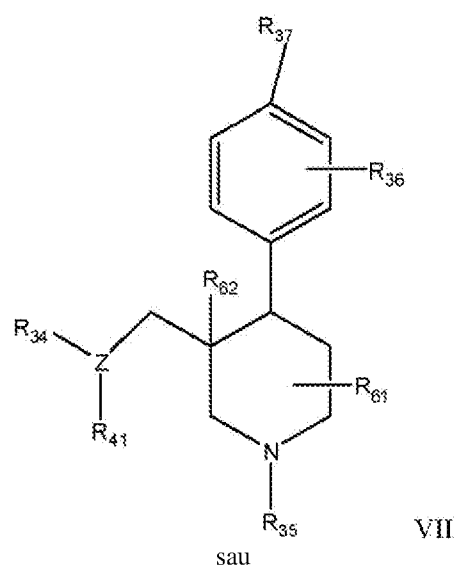
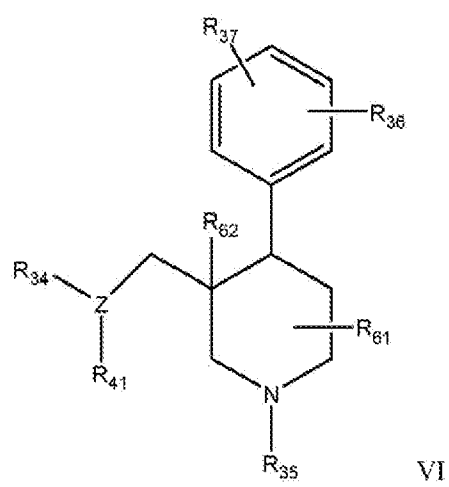
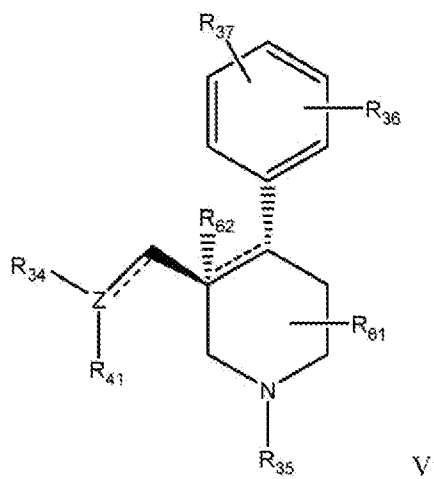
R_{81a} și R_{82a} sunt fiecare în mod independent H sau C₁-C₆ alchil substituit opțional;

R_{81b} este H sau C₁-C₆ alchil ramificat sau neramificat substituit opțional; z este 1 sau 2, fiecare n, p, v, w, și q is, în mod independent, un număr întreg între 0-6; în care "substituit opțional" se referă la un substituent opțional selectat dintre C₁C₆alchil, C₁-C₆alchenil, C₁-C₆alchilil, C₅-C₆aril, C₁-C₆alcoxi, C₃-C₅heteroaril, C₃-C₆cicloalchil, C₅-C₆ariloxi, -CN, -OH, oxo, halo, haloalchil, -NO₂, -CO₂H, -NH₂, NH(C₁-C₈alchil), -N(C₁-C₈alchil)₂, -NH(C₆aril), -N(C₅-C₆aril)₂, -CHO, -CO(C₁-C₆alchil), -CO((C₅-C₆)aril), -CO₂((C₁-C₆)alchil), și -CO₂((C₅-C₆)aril).

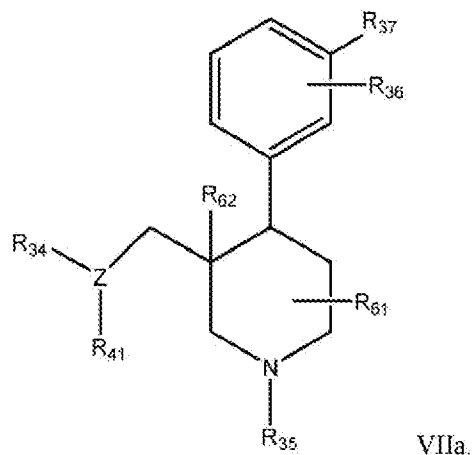
2. Compus conform revendicării 1, sau sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, având Formula II, III, IV, V, VI, VII, sau VIIa;



104



105



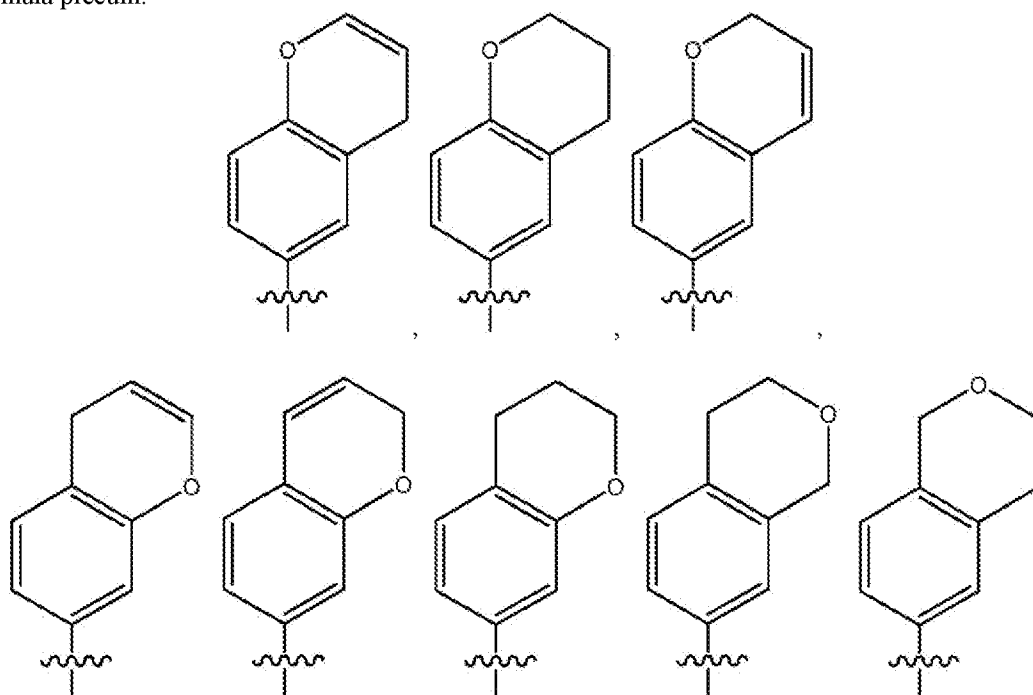
3. Compus conform oricăreia dintre revendicările 1 sau 2, sau sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R_{62} este H.

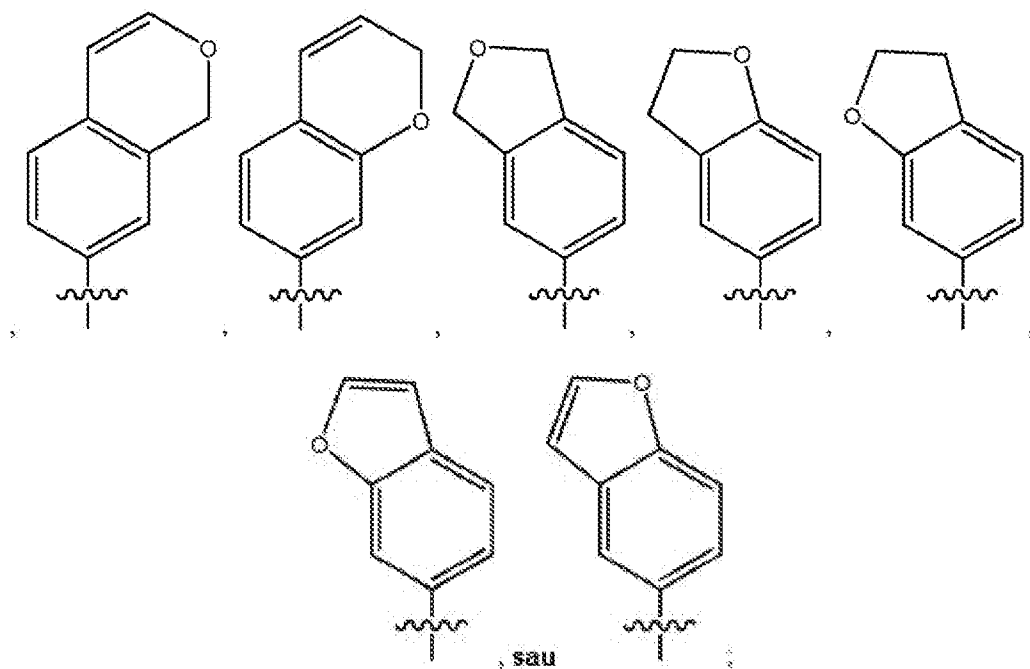
4. Compus conform oricăreia dintre revendicările 1-3, sau sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care fiecare R_{61} este metil sau este gem-dimetil.

5. Compus conform oricăreia dintre revendicările 1-4, sau sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care Z este O sau $S(O)_2$.

6. Compus conform oricăreia dintre revendicările 1-5, sau sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care fie

- (i) R_{37} este alcoxi, halo, sau sulfonamidă substituit opțional, sulfonamidă ciclică; sau
- (ii) R_{36} și R_{37} formează un heterociclu care este fuzionat la inelul fenilic, preferabil în care structura inelului fuzionat este un benzofuran substituit opțional sau benzopiran sau în care inelul fuzionat are o formulă precum:



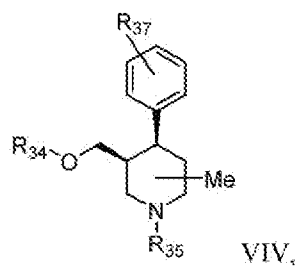


sau

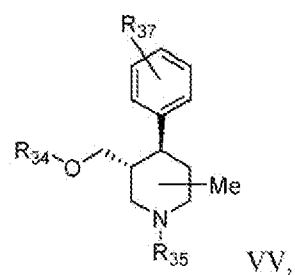
(iii)

R₃₇ este absent.

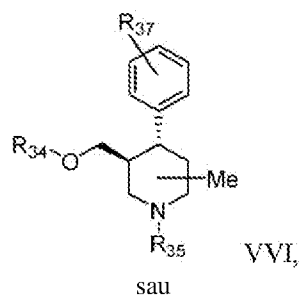
7. Compus conform revendicării 1, sau sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, având Formula VIV, VV, VVI, VVII, sau VVIII



VIV,



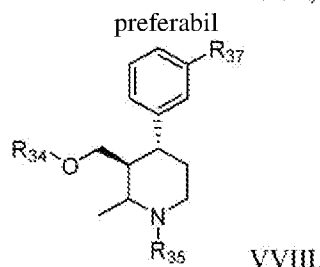
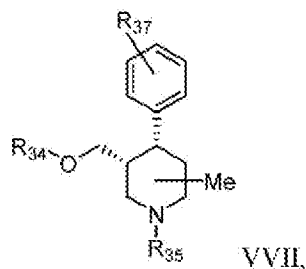
VV,



VVI,

sau

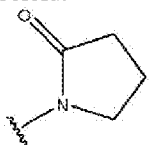
107



8. Compus conform oricăreia dintre revendicările 1-7, sau sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care q este 0 sau 1-4.

9. Compus conform oricăreia dintre revendicările 1-8, sau sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care fie:

- (i) R₃₈ este absent sau H; sau
- (ii) R₃₈ este C₁-C₆ haloalchil; sau
- (iii) R₃₈ este -C(=O)C₁-C₆ alchil; sau
- (iv) R₃₈ este -OR₆₆, -S(O)₂R₆₇, heterociclu.

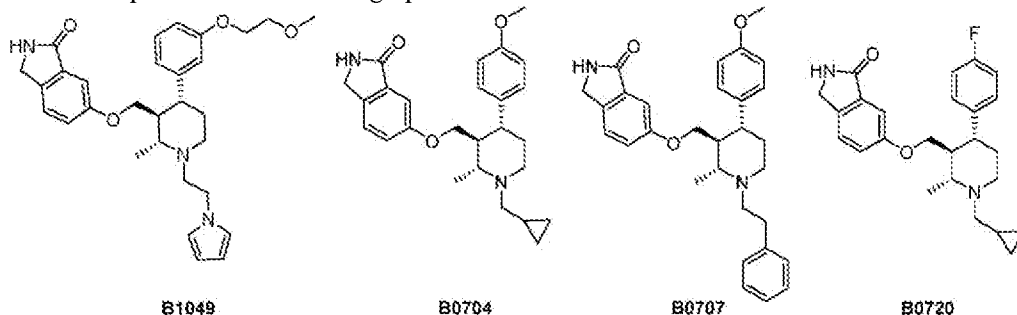


cicloalchil substituit opțional, -(CH₂)_pR₆₅ sau

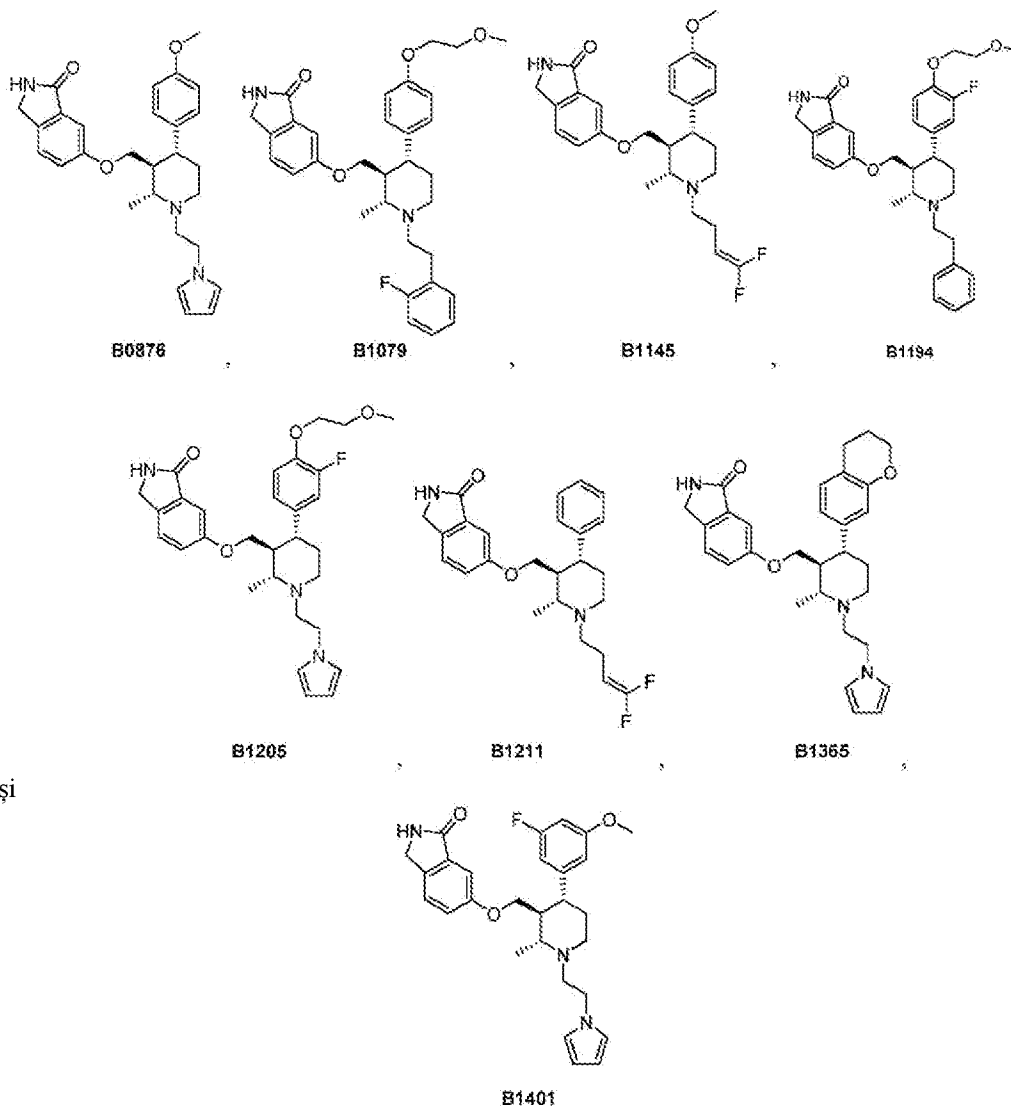
10. Compus conform oricăreia dintre revendicările 1-9, sau sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R₃₅ este C₁-C₆ alchil ramificat sau neramificat substituit opțional, -CH₂R₇₆ sau -CH₂CH₂R₇₆, în care R₇₆ este aril substituit opțional, ketonă, cicloalchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ haloalchenil, sau heteroaril; preferabil în care fie:

- (i) R₇₆ este ciclopropil;
- (ii) R₇₆ este difluorociclopropil;
- (iii) R₇₆ este 2,2-difluorociclopropil;
- (iv) R₇₆ este -CH=CF₂ sau (v) R₇₆ este pirol.

11. Compus conform oricăreia dintre revendicările 1-10, sau sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care compusul este selectat din grupul constând din:

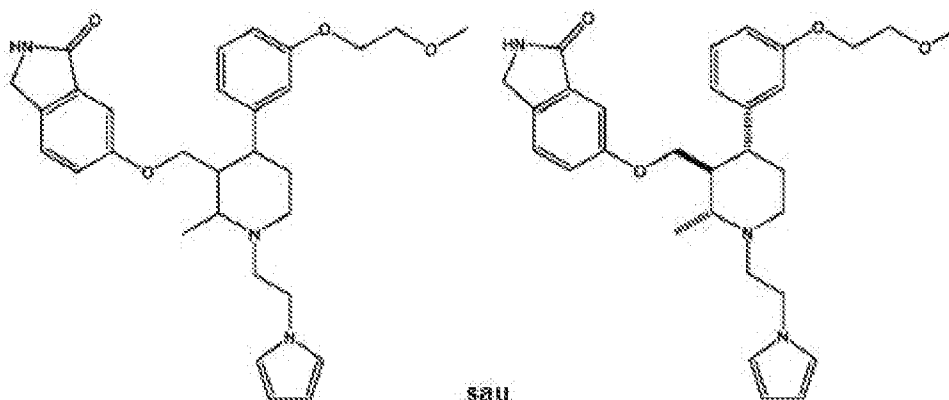


108



și

12. Compus conform revendicării 1 sau sare acceptabilă farmaceutică a acestuia având formula de:



13. Compoziție farmaceutică cuprinzând un compus, sau sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, conform oricăreia dintre revendicările 1-12.

14. Compus conform oricăreia dintre revendicările 1-12 sau sare acceptabilă farmaceutică a acestuia sau compoziție farmaceutică conform revendicării 13 pentru utilizare în tratarea sau prevenirea durerii, durerii neuropate, incluzând neuropatia periferică diabetică și durerea neuropată indusă de chimioterapie, migrena, durerile de cap, depresia, boala Parkinson, anxietatea, vezica hiperactivă, durerile de cap provocate de abuzul de medicamente, hiperalgezia, scăderea sensibilității nociceptive, durerea la un subiect expus la opioide, PTSD la un subiect.

15. Compus conform oricăreia dintre revendicările 1-12 sau sare acceptabilă farmaceutic a acestuia sau compoziție farmaceutică conform revendicării 13 pentru utilizare în tratarea unei migrene la un subiect.

16. Compus conform oricăreia dintre revendicările 1-12, compoziție farmaceutică conform revendicării 13, sau utilizare conform oricăreia dintre revendicările 14-15, în care sarea acceptabilă farmaceutic este o sare clorhidrat.

Figura 1

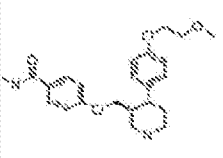
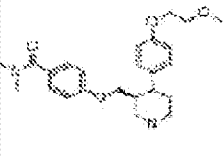
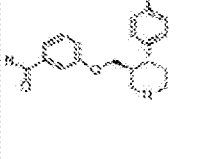
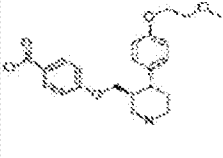
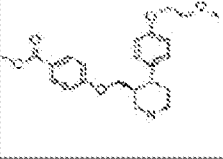
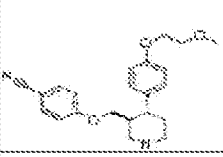
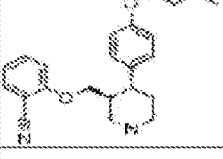
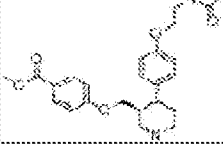
Structură	Compus	Denumire	MW calc.	LCMS
	B0001	4-(((trans)-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]piperidin-3il]metoxi)-N-metilbenzamidă	398,5	399
	B0002	4-(((trans)-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]piperidin-3il]metoxi)-N,N-dimetilbenzamidă	412,52	413
	B0003	3-(((trans)-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]piperidin-3il]metoxi)benzamidă	384,47	385
	B0004	acid 4-(((trans)-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]piperidin-3il]metoxi)benzoic	385,45	386
	B0005	metil 4-(((trans)-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]piperidin-3il]metoxi)benzoat	399,48	400
	B0006	4-(((trans)-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]piperidin-3il]metoxi)benzonitril	366,45	367
	B0007	2-(((trans)-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]piperidin-3il]metoxi)benzonitril	366,45	367
	B0008	metil 4-(((trans)-4-[4-[2-(2-oxopirolidin-1il)etoxi]fenil]piperidin-3il]metoxi)benzoat	452,54	453

Figura 1 - continuare

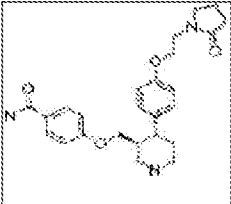
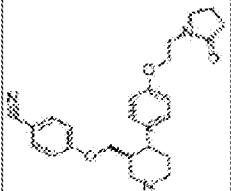
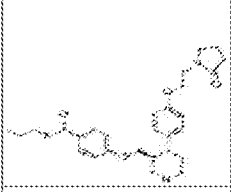
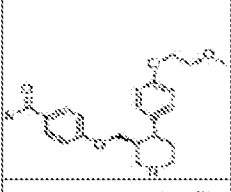
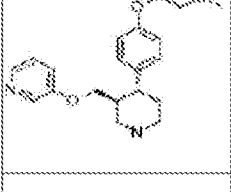
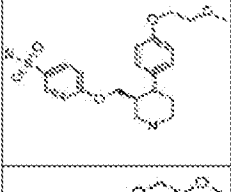
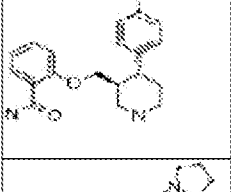
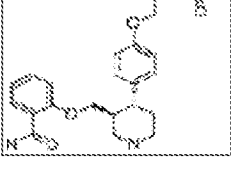
	B0009	4-(((trans)-4-{4-[2-(2-oxopiperidin-1-yl)ethoxy]fenil}piperidin-3-yl]metoxi)benzamidă	437,53	438
	B0010	4-(((trans)-4-{4-[2-(2-oxopiperidin-1-yl)ethoxy]fenil}piperidin-3-yl]metoxi)benzonitril	419,52	420
	B0011	4-(((trans)-4-{4-[2-(2-oxopiperidin-1-yl)ethoxy]fenil}piperidin-3-yl]metoxi)-Npropilbenzamidă	479,61	480
	B0012	4-(((trans)-4-{4-[2-(2-metoxietoxi)fenil]piperidin-3-yl]metoxi)benzamidă	384,47	385
	B0013	3-(((trans)-4-{4-[2-(2-metoxietoxi)fenil]piperidin-3-yl]metoxi)piridină	342,43	343
	B0014	4-(((trans)-4-{4-[2-(2-metoxietoxi)fenil]piperidin-3-yl]metoxi)benzene-1-sulfonamidă	420,52	421
	B0015	2-(((trans)-4-{4-[2-(2-metoxietoxi)fenil]piperidin-3-yl]metoxi)benzamidă	384,47	385
	B0016	2-(((trans)-4-{4-[2-(2-oxopiperidin-1-yl)ethoxy]fenil}piperidin-3-yl]metoxi)benzamidă	437,53	438

Figura 1 - continuare

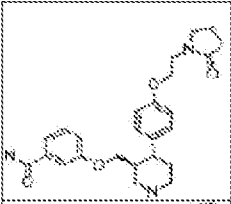
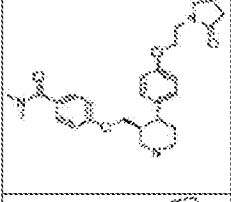
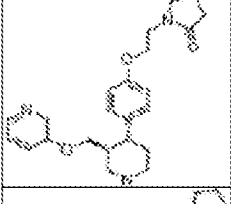
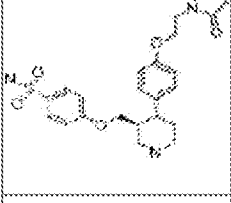
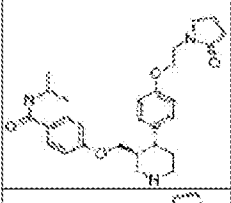
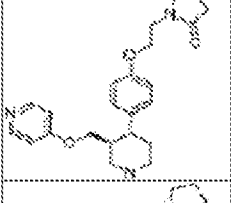
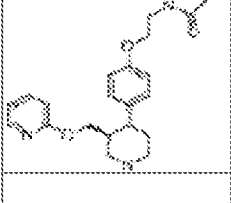
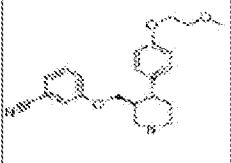
	B0017	3-([(trans)-4-{4-[2-(2-oxopiperidin-1-yl)ethoxy]fenil}piperidin-3-yl]metoxi)benzamidă	437,53	438
	B0018	N, N-dimetil-4-([(trans)-4-{4-[2-(2-oxopiperidin-1-yl)ethoxy]fenil}piperidin-3-yl]metoxi)benzamidă	465,58	466
	B0019	1-(2-{4-([(trans)-3-{(piridin-3-iloxy)metil}piperidin-4-yl]phenoxy)etil}pirolidin-2-onă	395,49	396
	B0020	4-([(trans)-4-{4-[2-(2-oxopiperidin-1-yl)ethoxy]fenil}piperidin-3-yl]metoxi)benzene-1-sulfonamidă	473,59	474
	B0021	4-([(trans)-4-{4-[2-(2-oxopiperidin-1-yl)ethoxy]fenil}piperidin-3-yl]metoxi)-N(propan-2-yl)benzamidă	479,61	480
	B0022	1-(2-{4-([(trans)-3-{(piridin-4-iloxy)metil}piperidin-4-yl]phenoxy)etil}pirolidin-2-onă	395,49	396
	B0023	1-(2-{4-([(trans)-3-{(piridin-2-iloxy)metil}piperidin-4-yl]fenoxi)etil}pirolidin-2-onă	395,49	396
	B0024	3-([(trans)-4-{4-(2-metoxietoxi)fenil}piperidin-3-yl]metoxi)benzonitril	366,45	367

Figura 1 - continuare

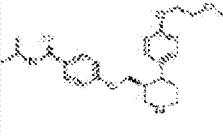
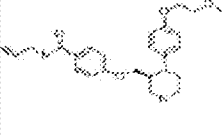
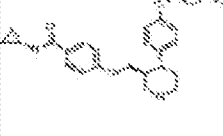
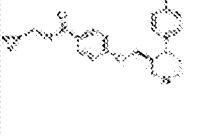
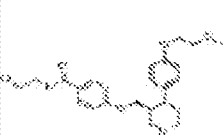
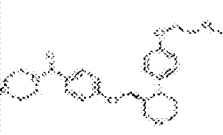
	B0025	4-[[[(trans)-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]piperidin-3il]metoxi]-N-(propan-2-il)benzamidă	426,55	427
	B0026	4-[[[(trans)-4-[4-(2metoxietoxi)fenil]piperidin-3il]metoxi]-N-(prop-2-en-1il)benzamidă	424,53	425
	B0027	N-cyclopropil-4-[[[(trans)-4-[4-(2metoxietoxi)fenil]piperidin-3il]metoxi]benzamidă	424,53	425
	B0028	N-(ciclopropilmetil)-4-[[[(trans)-4-[4(2-metoxietoxi)fenil]piperidin-3il]metoxi]benzamidă	438,56	439
	B0029	N-(2-hidroxietyl)-4-[[[(trans)-4-[4-(2metoxietoxi)fenil]piperidin-3il]metoxi]benzamidă	428,52	429
	B0030	1-(4-[[[(trans)-4-[4-(2etoxietoxi)fenil]piperidin-3il]metoxi]benzoil]piperazină	453,57	454

Figura 1 - continuare

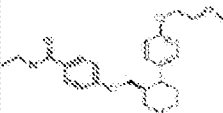
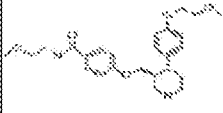
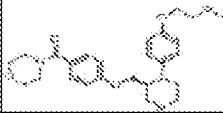
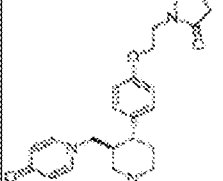
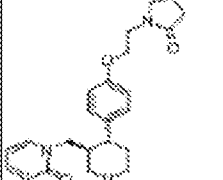
	B0031	N,N-diethyl-4-(((trans)-4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]piperidin-3-yl)methoxy)benzamidă	440,58	441
	B0032	N-ethyl-4-(((trans)-4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]piperidin-3-yl)methoxy)benzamidă	412,52	413
	B0033	4-(((trans)-4-[4-(2-methoxyethoxy)phenyl]piperidin-3-yl)methoxy)-N-(2-methoxyetil)benzamidă	442,55	443
	B0034	(trans)-4-[4-(2-methoxyethoxy)fenil]-3-[4-(pirolidină-1-carbonil)fenoximetil]piperidină	438,56	439
	B0035	4-(4-(((trans)-4-[4-(2-methoxyethoxy)fenil]piperidin-3-yl)methoxy)benzoil)morfolină	454,56	455
	B0036	1-(((trans)-4-[4-[2-(2-oxopirolidin-1-yl)etoxi]fenil]piperidin-3-yl)metil)-1,4di hidropiridin-4-onă	395,49	396
	B0037	1-(((trans)-4-[4-[2-(2-oxopirolidin-1-yl)etoxi]fenil]piperidin-3-yl)metil)-1,2di hidropiridin-2-onă	395,49	396

Figura 1 - continuare

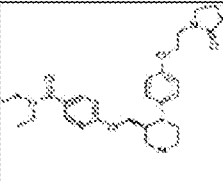
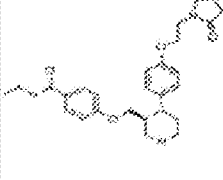
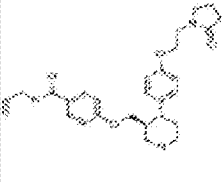
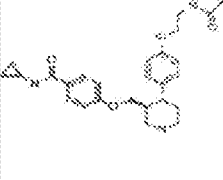
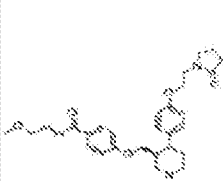
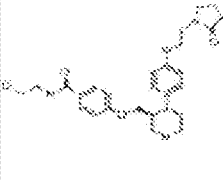
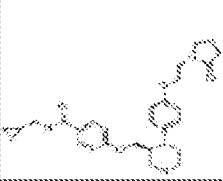
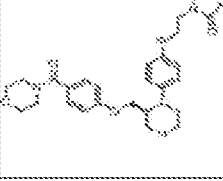
	B0038	N,N-diethyl-4-(((trans)-4-{4-[2-(2-oxopiperidin-1-yl)ethoxy]fenil}piperidin-3-yl]metoxi)benzamidă	493,64	494
	B0039	N-etil-4-(((trans)-4-{4-[2-(2-oxopiperidin-1-yl)ethoxy]fenil}piperidin-3-yl]metoxi)benzamidă	465,58	466
	B0040	4-(((trans)-4-{4-[2-(2-oxopiperidin-1-yl)ethoxy]fenil}piperidin-3-yl]metoxi)-N(prop-2-en-1-yl)benzamidă	477,6	478
	B0041	N-ciclopropil-4-(((trans)-4-{4-[2-(2-oxopiperidin-1-yl)ethoxy]fenil}piperidin-3-yl]metoxi)benzamidă	477,6	478
	B0042	N-(2-metoxietil)-4-(((trans)-4-{4-[2-(2-oxopiperidin-1-yl)ethoxy]fenil}piperidin-3-yl]metoxi)benzamidă	495,61	496
	B0043	N-(2-hidroxietil)-4-(((trans)-4-{4-[2-(2-oxopiperidin-1-yl)ethoxy]fenil}piperidin-3-yl]metoxi)benzamidă	481,58	482
	B0044	N-(ciclopropilmetil)-4-(((trans)-4-{4-[2-(2-oxopiperidin-1-yl)ethoxy]fenil}piperidin-3-yl]metoxi)benzamidă	491,62	492
	B0045	1-(2-{4-(((trans)-3-[4-(morfolină-4carbonil)fenoximetil]piperidin-4-yl]fenoxi)etil)pirolidin-2-onă	507,62	508

Figura 1 - continuare

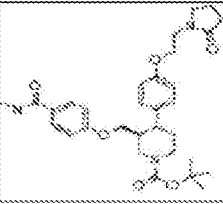
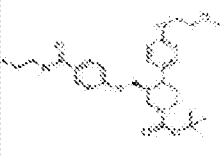
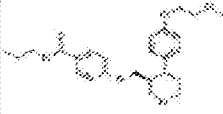
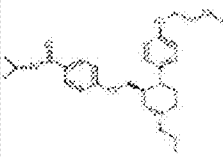
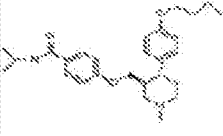
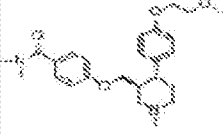
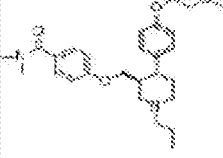
	B0046	terț-butil(trans)-3-[4-(metilcarbamoil)fenoximetil]-4-{4-[2-(2-oxopirolidin-1-il)etoxi]fenil}piperidină-1-carboxilat	551,67	552
	B0047	terț-butil (trans)-4-[4-(2metoxietoxi)fenil]-3-({[4-(propilcarbamoil)fenil]sulfanil}metil)piperidină-1-carboxilat		487
	B0048	4-({[(trans)-4-[4-(2metoxietoxi)fenil]piperidin-3il]metil}sulfanil)-N-propilbenzamidă	442,61	443
	B0049	4-({[(trans)-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-1-propilpiperidin-3-il]metoxi}-N(propan-2-il)benzamidă	468,63	469
	B0050	4-({[(trans)-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]1-metilpiperidin-3-il]metoxi}-N(propan-2-il)benzamidă	440,58	441
	B0051	4-({[(trans)-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]1-metilpiperidin-3-il]metoxi}-N,Ndimetilbenzamidă	426,55	427
	B0052	4-({[(trans)-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]1-propilpiperidin-3-il]metoxi}-N,Ndimetilbenzamidă	454,6	455

Figura 1 - continuare

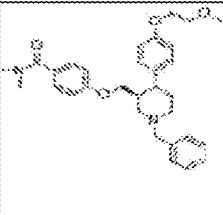
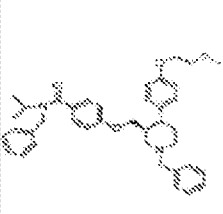
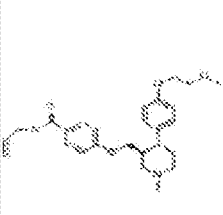
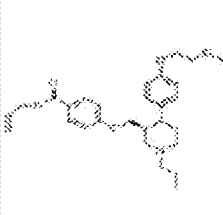
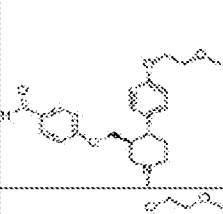
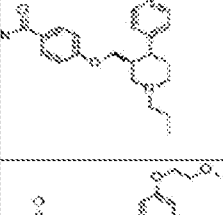
	B0053	4-(((trans)-1-benzil-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]piperidin-3il]metoxi)-N,N-dimetilbenzamidă	502,64	503
	B0054	N-benzil-4-(((trans)-1-benzil-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]piperidin-3il]metoxi)-N-(propan-2-il)benzamidă	606,79	N.D.
	B0055	4-(((trans)-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-1-metilpiperidin-3-il]metoxi)-N(prop-2-en-1-il)benzamidă	438,56	439
	B0056	4-(((trans)-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-1-propilpiperidin-3-il]metoxi)-N(prop-2-en-1-il)benzamidă	466,61	467
	B0057	4-(((trans)-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-1-metilpiperidin-3-il]metoxi)benzamidă	398,5	399
	B0058	4-(((trans)-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-1-propilpiperidin-3-il]metoxi)benzamidă	426,55	427
	B0059	4-(((trans)-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-1-metilpiperidin-3-il]metoxi)-Nmetilbenzamidă	412,52	413

Figura 1 - continuare

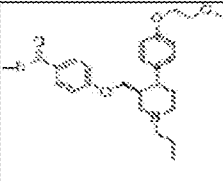
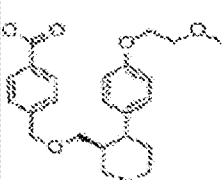
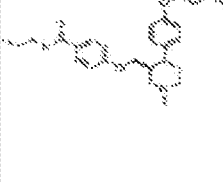
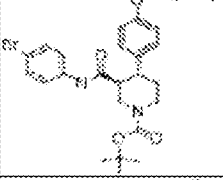
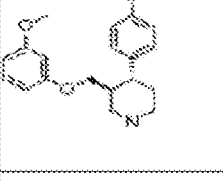
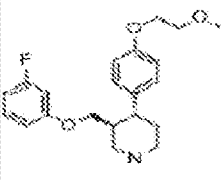
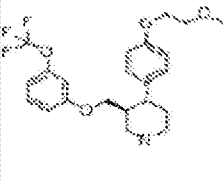
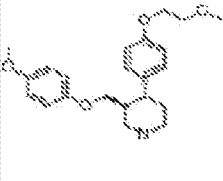
	B0060	4-(((trans)-4-[4-(2-methoxyethoxy)fenil]1-propilpiperidin-3-yl]metoxi)-Nmetilbenzamidă	440,58	441
	B0061	4-(((trans)-4-[4-(2-methoxyethoxy)fenil]piperidin-3-yl]metoxi)metil)benzoic acid	399,48	400
	B0062	4-(((trans)-4-[4-(2-methoxyethoxy)fenil]1-metilpiperidin-3-yl]metoxi)-Npropilbenzamidă	440,58	441
	B0063	terț-butil(trans)-3-[[4bromofenil]carbamoil]-4-[4-(2metoxietoxi)fenil]piperidină-1carboxilat	533,45	479
	B0064	(trans)-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-3-(3-metoxifenoximetil)piperidină	371,47	372
	B0065	(trans)-3-(3-fluorofenoximetil)-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil] piperidină	359,43	360
	B0066	(trans)-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-3[3-(trifluorometoxi)fenoximetil]piperidină	425,44	426
	B0067	(trans)-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-3-(4-metoxifenoximetil)piperidină	371,47	372

Figura 1 - continuare

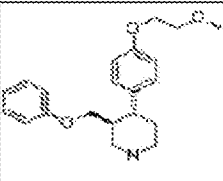
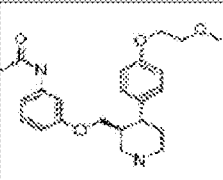
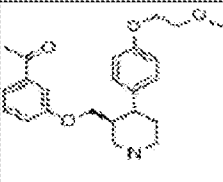
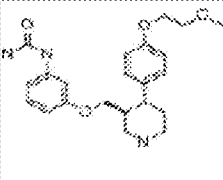
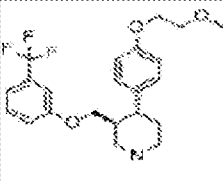
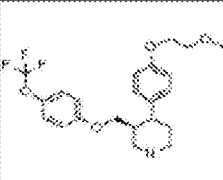
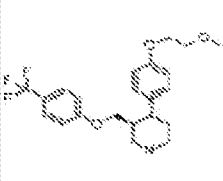
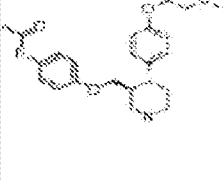
	B0068	(trans)-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-3-(fenoximetil)pipe ridine	341,44	342
	B0069	N-(3-[[[(trans)-4-[4-(2metoxietoxi)fenil]piperidin-3il]metoxi]fenil]acetamidă	398,5	399
	B0070	1-(3-[[[(trans)-4-[4-(2metoxietoxi)fenil]piperidin-3il]metoxi]fenil]etan-1-onă	383,48	384
	B0071	(3-[[[(trans)-4-[4-(2metoxietoxi)fenil]piperidin-3il]metoxi]fenil]urea	399,48	400
	B0072	(trans)-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-3[3-(trifluorometil)fenoximetil]piperidină	409,44	410
	B0073	(trans)-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-3[4-(trifluorometoxi)fenoximetil]piperidină	425,44	427
	B0074	(trans)-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-3[4-(trifluorometil)fenoximetil]piperidină	409,44	410
	B0075	N-(4-[[[(trans)-4-[4-(2metoxietoxi)fenil]piperidin-3il]metoxi]fenil]acetamidă	398,5	399

Figura 1 - continuare

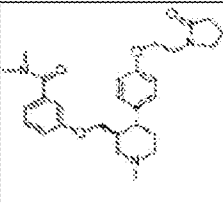
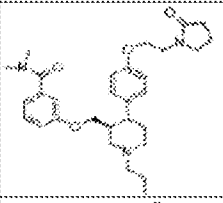
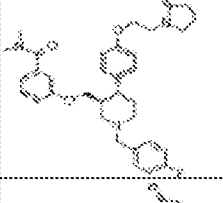
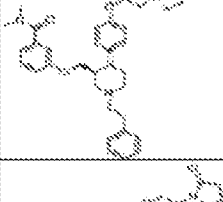
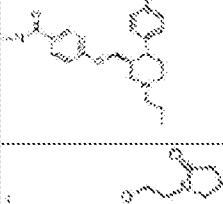
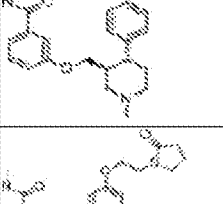
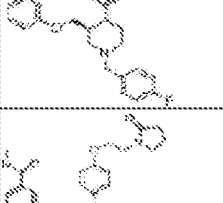
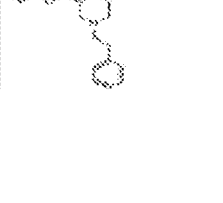
	B0076	N,N-dimetil-3-([(trans)-1-metil-4-{4-[2-(2-oxopiperidin-1-il)etoxi]fenil}]piperidin-3-il]metoxi)benzamidă	479,61	480
	B0077	N,N-dimetil-3-([(trans)-4-{4-[2-(2-oxopiperidin-1-il)etoxi]fenil}-1-propilpiperidin-3-il]metoxi)benzamidă	507,66	508
	B0078	[(trans)-1-{(4-fluorofenil) metil}-4-{2-(2-oxopiperidin-1-il)etoxi]fenil} piperidin-3-il]metoxi)-N,N-dimetilbenzamidă	573,7	574
	B0079	N,N-dimetil-3-([(trans)-4-{4-[2-(2-oxopiperidin-1-il)etoxi]fenil}-1-(2-feniletil)piperidin-3-il]metoxi)benzamidă	569,73	570
	B0080	N-metil-4-([(trans)-4-{4-[2-(2-oxopiperidin-1-il)etoxi]fenil}-1-propilpiperidin-3-il]metoxi)benzamidă	493,64	494
	B0081	N-metil-3-([(trans)-1-metil-4-{4-[2-(2-oxopiperidin-1-il)etoxi]fenil}]piperidin-3-il]metoxi)benzamidă	465,58	466
	B0082	[(trans)-1-{(4-fluorofenil) metil}-4-{2-(2-oxopiperidin-1-il)etoxi]fenil} piperidin-3-il]metoxi)-N-metilbenzamidă	559,67	560
	B0083	N-metil-3-([(trans)-4-{4-[2-(2-oxopiperidin-1-il)etoxi]fenil}-1-(2-feniletil)piperidin-3-il]metoxi)benzamidă	555,71	556

Figura 1 - continuare

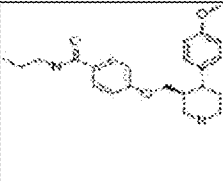
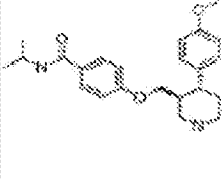
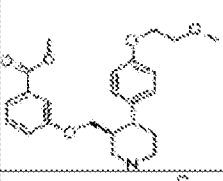
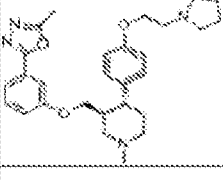
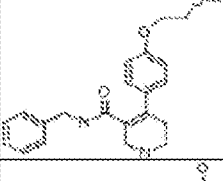
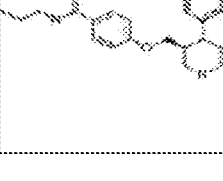
	B0084	4-(((trans)-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi)-Npropilbenzamidă	382,5	383
	B0085	4-(((trans)-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi)-N(propan-2-il)benzamidă	382,5	383
	B0086	3-(((trans)-4-(4metoxifenil)piperidin-3il]metoxi)benzamidă	340,42	341
	B0087	3-(((trans)-4-(4metoxifenil)piperidin-3il]metoxi)benzonitril	322,4	323
	B0088	metil3-(((trans)-4-[4-(2metoxietoxi)fenil]piperidin-3il]metoxi)benzoat	399,48	400
	B0089	1-(2-{4-[[trans)-1-metil-3-[3-(5-metil1,3,4-oxadiazol-2-il]fenoximetil]piperidin-4-il]fenoxi)etil}pirolidin-2-onă	490,59	491
	B0090	N-benzil-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-1,2,5,6-tetrahidropiridină-3carboxamidă	366,45	367
	B0091	4-(((trans)-4-(4-hidroxifenil)piperidin-3-il]metoxi)-Npropilbenzamidă	368,47	369

Figura 1 - continuare

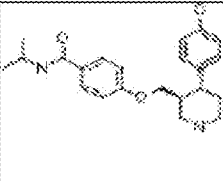
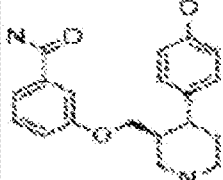
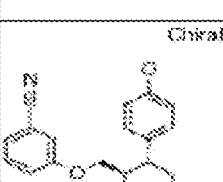
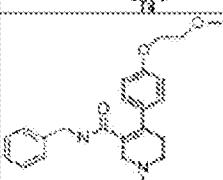
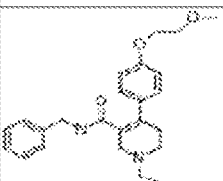
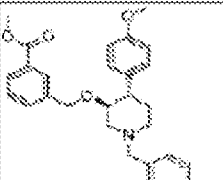
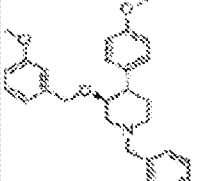
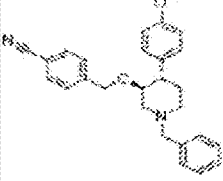
	B0092	4-(((trans)-4-(4-hidroxfenil)piperidin-3-il]metoxi)-N(propan-2-il)benzamidă	368,47	369
	B0093	3-(((trans)-4-(4hidroxfenil)piperidin-3il]metoxi)benzamidă	326,39	327
	Chiral B0094	3-(((trans)-4-(4hidroxfenil)piperidin-3il]metoxi)benzonitril	308,37	309
	B0095	N-benzil-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]1-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridină-3carboxamidă	380,48	381
	B0096	N-benzil-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]1-propil-1,2,5,6-tetrahidropiridină-3carboxamidă	408,53	409
	B0097	metil3-(((trans)-1-benzil-4-(4metoxifenil)piperidin-3-il]oxi)metil) benzoat	445,55	446
	B0098	(trans)-1-benzil-4-(4-metoxifenil)-3-[(3-metoxifenil)metoxi]piperidină	417,54	418
	B0099	4-(((trans)-1-benzil-4-(4metoxifenil)piperidin-3il]oxi)metil)benzonitril	412,52	413

Figura 1 - continuare

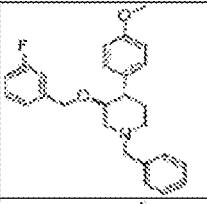
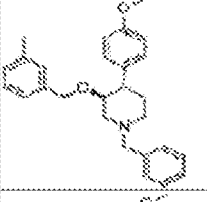
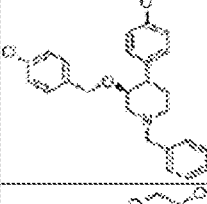
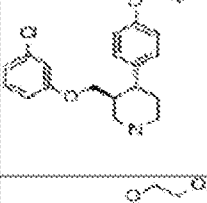
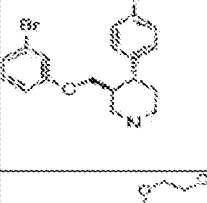
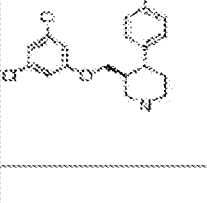
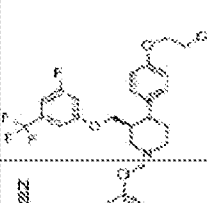
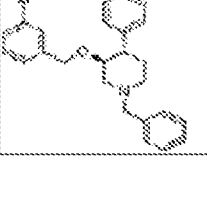
	B0100	(trans)-1-benzil-3-[(3-fluorofenil)metoxi]-4-(4-metoxifenil)piperidină	405,5	406
	B0101	(trans)-1-benzil-4-(4-metoxifenil)-3-[(3-metilfenil)metoxi]piperidină	401,54	402
	B0102	(trans)-1-benzil-3-[(4-chlorofenil)metoxi]-4-(4-metoxifenil)piperidină	421,96	422
	B0103	(trans)-3-(3-chlorofenoximetil)-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]piperidină	375,89	376
	B0104	(trans)-3-(3-bromofenoximetil)-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]piperidină	420,34	422
	B0105	(trans)-3-(3,5-dichlorofenoximetil)-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]piperidină	410,33	410
	B0106	(trans)-3-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenoximetil]-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]piperidină	427,43	428
	B0107	3-([[(trans)-1-benzil-4-(4-metoxifenil)piperidin-3il]oxi]metil)benzonitril	412,52	413

Figura 1 - continuare

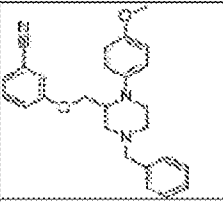
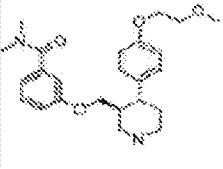
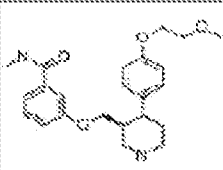
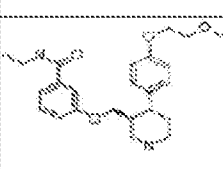
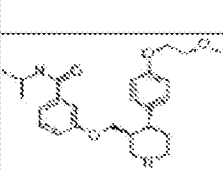
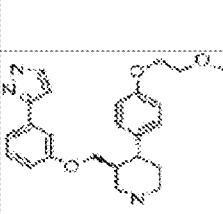
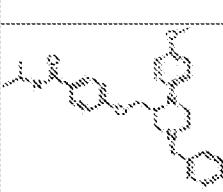
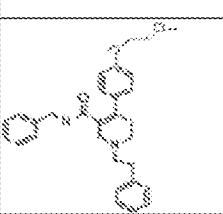
	B0108	3-{{4-benzil-1-(4-metoxifenil)piperazin-2il}metoxi}benzonitril	413,51	414
	B0109	3-{{{trans}-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]piperidin-3il}metoxi}-N,N-dimetilbenzamidă	412,52	413
	B0110	3-{{{trans}-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]piperidin-3il}metoxi}-N-metilbenzamidă	398,5	399
	B0111	N-etil-3-{{{trans}-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]piperidin-3il}metoxi}benzamidă	412,52	413
	B0112	3-{{(trans)-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]piperidin-3il}metoxi}-N-(propan-2-il)benzamidă	426,55	427
	B0113	(trans)-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-3-[3-(1H-pirazol-3il)fenoximetil]piperidină	407,51	408
	B0114	4-{{4-benzil-1-(4-metoxifenil)piperazin-2-il}metoxi}-N(propan-2-il)benzamidă	473,61	474
	B0115	N-benzil-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-1-(2-feniletil)-1,2,5,6-tetrahidropiridine-3-carboxamidă	470,6	N.D.

Figura 1 - continuare

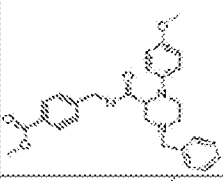
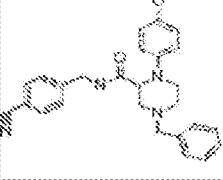
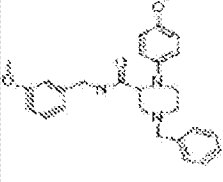
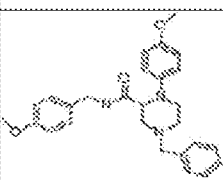
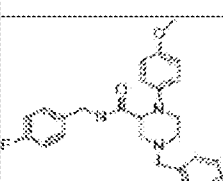
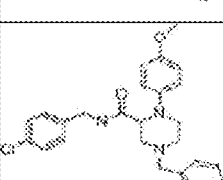
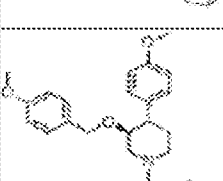
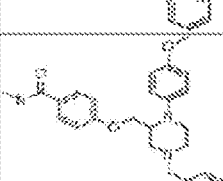
	B0116	metil-4-((4-benzil-1-(4-metoxifenil)piperazin-2il]formamido)metil)benzoat	473,56	N,D,
	B0117	4-benzil-N-[(4-cyanofenil)metil]-1-(4-metoxifenil)piperazină-2carboxamidă	440,54	441
	B0118	4-benzil-1-(4-metoxifenil)-N-[(3-metoxifenil)metil]piperazină-2carboxamidă	445,55	446
	B0119	4-benzil-1-(4-metoxifenil)-N-[(4-metoxifenil)metil]piperazină-2carboxamidă	445,55	446
	B0120	4-benzil-N-[(4-fluorofenil)metil]-1-(4-metoxifenil)piperazină-2carboxamidă	433,52	434
	B0121	4-benzil-N-[(4-chlorofenil)metil]-1-(4-metoxifenil)piperazină-2carboxamidă	449,97	450
	B0122	(trans)-1-benzil-4-(4-metoxifenil)-3-[(4-metoxifenil)metoxil]piperidină	417,54	418
	B0123	4-[[4-benzil-1-(4-metoxifenil)piperazin-2-il]metoxi]-Nmetilbenzamidă	445,55	446

Figura 1 - continuare

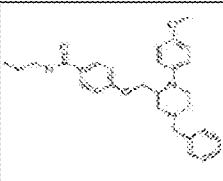
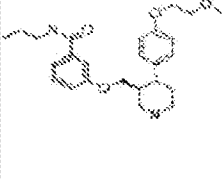
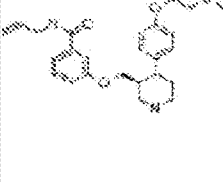
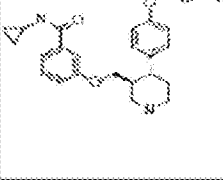
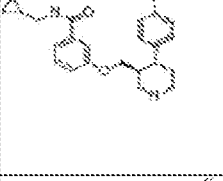
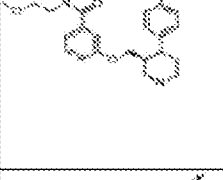
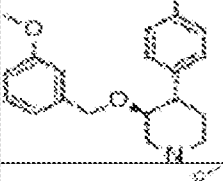
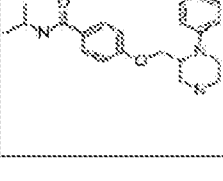
	B0124	4-((4-benzil-1-(4-metoxifenil)piperazin-2-il]metoxi)-Npropilbenzamidă	473,61	474
	B0125	3-(((trans)-4-[4-(2metoxietoxi)fenil]piperidin-3il]metoxi)-N-propilbenzamidă	426,55	427
	B0126	3-(((trans)-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]piperidin-3il]metoxi)-N-(prop-2-en-1il)benzamidă	424,53	425
	B0127	N-ciclopropil-3-(((trans)-4-[4-(2metoxietoxi)fenil]piperidin-3il]metoxi)benzamidă	424,53	425
	B0128	N-(ciclopropilmetil)-3-(((trans)-4-[4(2-metoxietoxi)fenil]piperidin-3il]metoxi)benzamidă	438,56	439
	B0129	3-(((trans)-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]piperidin-3il]metoxi)-N-(2metoxietil)benzamidă	442,55	443
	B0130	(trans)-4-(4-metoxifenil)-3-(((3metoxifenil]metoxi)piperidină	327,42	328
	B0131	4-[[1-(4-metoxifenil)piperazin-2il]metoxi]-N-(propan-2-il)benzamidă	383,48	384

Figura 1 - continuare

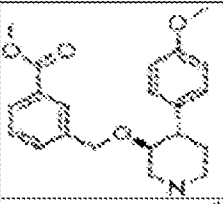
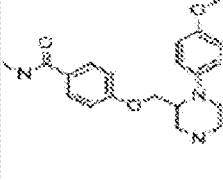
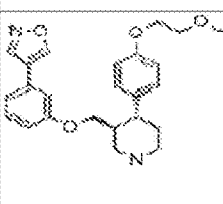
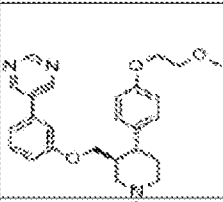
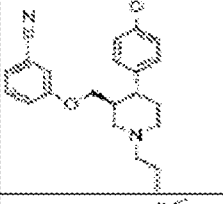
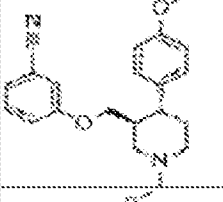
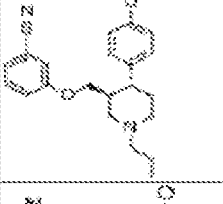
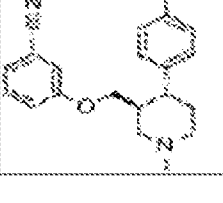
	B0132	metil3-(((trans)-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-il]oxi)metil) benzoat	355,43	356
	B0133	4-{{[1-(4-metoxifenil)piperazin-2il]metoxi}-N-metilbenzamidă	355,43	356
	B0134	(trans)-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-3-[3-(1,2-oxazol-4il)fenoximetil]piperidină	408,49	409
	B0135	5-(3-{{[trans]-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]piperidin-3il]metoxi}fenil)pirimidină	419,52	420
	B0136	3-{{[trans]-4-(4-hidroxifenil)-1-propilpiperidin-3il]metoxi}benzonitril	350,45	351
	B0137	3-{{[trans]-4-(4-metoxifenil)-1-metilpiperidin-3-il]metoxi}benzonitril	336,43	337
	B0138	3-{{[4-(4-metoxifenil)-1-propilpiperidin-3il]metoxi}benzonitril	364,48	365
	B0139	3-{{[trans]-4-(4-hidroxifenil)-1-metilpiperidin-3-il]metoxi}benzonitril	322,4	323

Figura 1 - continuare

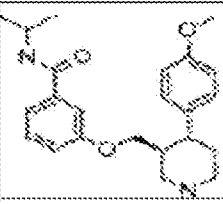
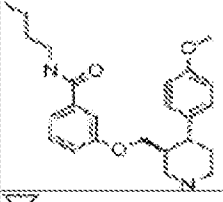
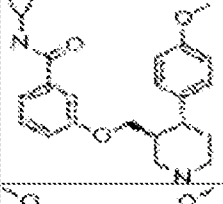
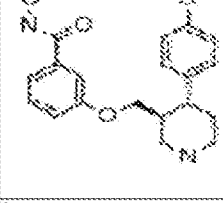
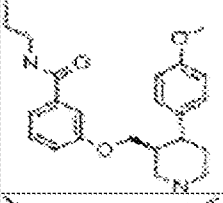
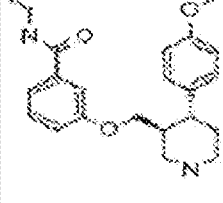
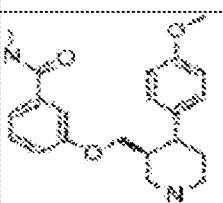
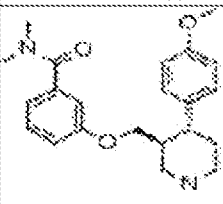
	B0140	3-(((trans)-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi)-N(propan-2-il)benzamidă	382,5	383
	B0141	N-butil-3-(((trans)-4-(4metoxifenil)piperidin-3il]metoxi)benzamidă	396,52	397
	B0142	N-ciclopropil-3-(((trans)-4-(4metoxifenil)piperidin-3il]metoxi)benzamidă	380,48	381
	B0143	N-metoxi-3-(((trans)-4-(4metoxifenil)piperidin-3il]metoxi)benzamidă	370,44	371
	B0144	3-(((trans)-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi)-Npropilbenzamidă	382,5	383
	B0145	N-etil-3-(((trans)-4-(4metoxifenil)piperidin-3il]metoxi)benzamidă	368,47	369
	B0146	3-(((trans)-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi)-Nmetilbenzamidă	354,44	355
	B0147	3-(((trans)-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi)N,N-dimetilbenzamidă	368,47	369

Figura 1 - continuare

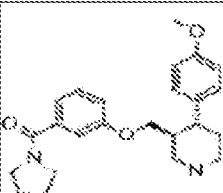
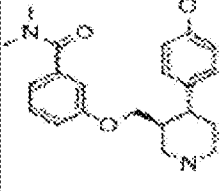
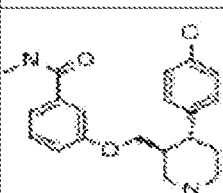
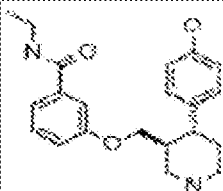
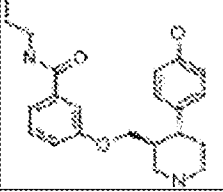
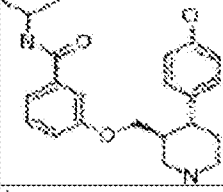
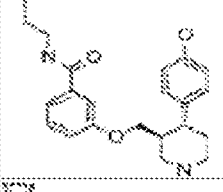
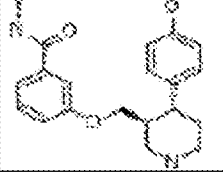
	B0148	(trans)-4-(4-metoxifenil)-3-[3-(pirolidină-1-carbonil)fenoximetil]piperidină	394,51	395
	B0149	3-(((trans)-4-(4-hidroxifenil)piperidin-3-il]metoxi)N,N-dimetilbenzamidă	354,44	355
	B0150	3-(((trans)-4-(4-hidroxifenil)piperidin-3-il]metoxi)-Nmetilbenzamidă	340,42	341
	B0151	N-etil-3-(((trans)-4-(4hidroxifenil)piperidin-3il]metoxi)benzamidă	354,44	355
	B0152	3-(((trans)-4-(4-hidroxifenil)piperidin-3-il]metoxi)-Npropilbenzamidă	368,47	369
	B0153	3-(((trans-4-(4-hidroxifenil)piperidin-3-il]metoxi)-N-(propan-2il)benzamidă	368,47	369
	B0154	N-butil-3-(((trans)-4-(4hidroxifenil)piperidin-3il]metoxi)benzamidă	382,5	383
	B0155	N-ciclopropil-3-(((trans)-4-(4hidroxifenil)piperidin-3il]metoxi)benzamidă	366,45	367

Figura 1 - continuare

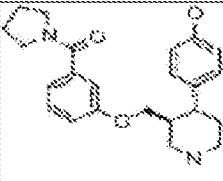
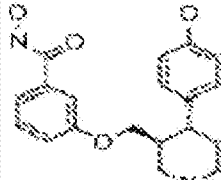
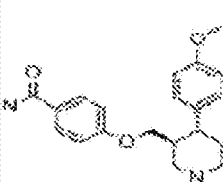
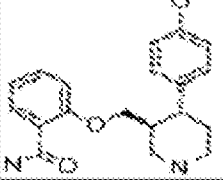
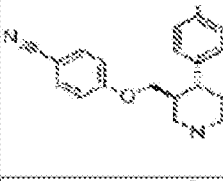
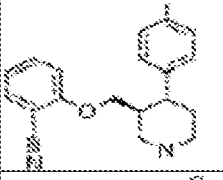
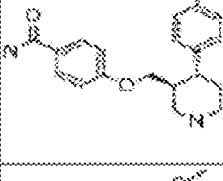
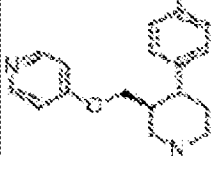
	B0156	4-[(trans)-3-[3-(pirolidină-1-carbonil)fenoximetil]piperidin-4-il]fenol	380,48	381
	B0157	N-hidroxi-3-[[[(trans)-4-(4hidroxifenil)piperidin-3-il]metoxi]benzamidă	342,39	343
	B0158	4-[[[(trans)-4-(4metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi]benzamidă	340,42	341
	B0159	[[[(trans)-4-(4-metoxifenil)piperidinil]metoxi]benzamidă	340,42	341
	B0160	4-[[[(trans)-4-(4metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi]benzonitril	322,4	323
	B0161	[[[(trans)-4-(4-metoxifenil)piperidinil]metoxi]benzonitril	322,4	323
	B0162	4-[[[(trans)-4-(4hidroxifenil)piperidin-3-il]metoxi]benzamidă	326,39	327
	B0163	4-[[[(trans)-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi]piridină	298,38	299

Figura 1 - continuare

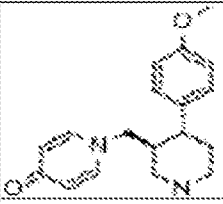
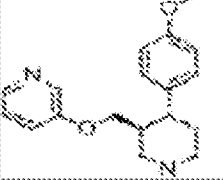
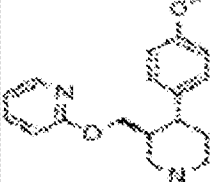
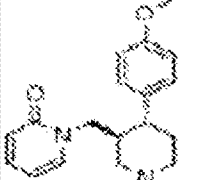
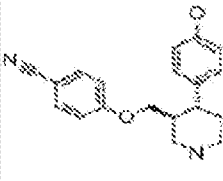
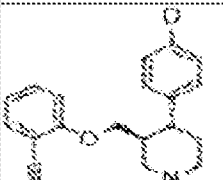
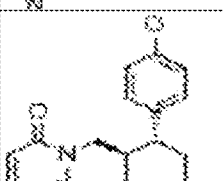
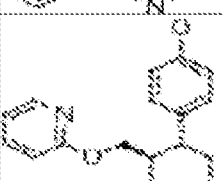
	B0164	1-(((trans)-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-il)metil)-1,4dihidropiridin-4-onă	298,38	299
	B0165	3-(((trans)-4-(4metoxifenil)piperidin-3il]metoxi)piridină	298,38	299
	B0166	4-(((trans)-4-(4-metoxifenil)piperidinil]metoxi)piridină	298,38	299
	B0167	1-(((trans)-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-il]metil)-1,2-dihidropiridin-2-onă	298,38	299
	B0168	4-(((trans)-4-(4hidroxifenil)piperidin-3il]metoxi)benzonitril	308,37	309
	B0169	4-(((trans)-4-(4hidroxifenil)piperidinil]metoxi)benzonitril	308,37	309
	B0170	1-(((trans)-4-(4hidroxifenil)piperidin-3-il]metil)-1,2dihidropiridin-2-onă	284,35	285
	B0171	4-[(trans)-3-[(piridin-2iloxi)metil]piperidin-4-il]fenol	284,35	285

Figura 1 - continuare

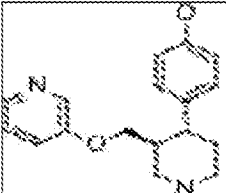
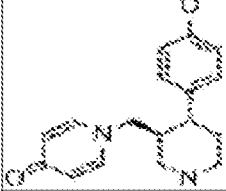
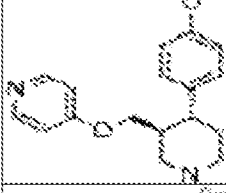
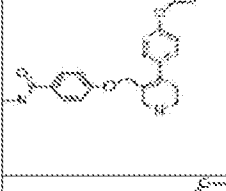
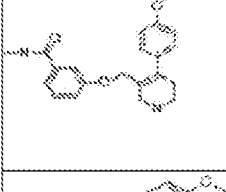
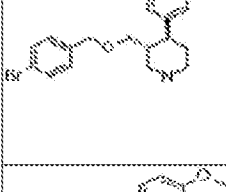
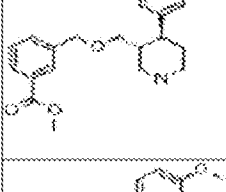
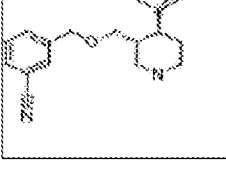
	B0172	4-[(trans-3-[(piridin-3iloxi)metil]piperidin-4-il)]fenol	284,35	285
	B0173	1-[[[(trans)-4-(4-hidroxifenil)piperidin-3-il]metil]-1,4dihidropiridin-4-onă	284,35	285
	B0174	4-[(trans)-3-[(piridin-4iloxi)metil]piperidin-4-il)]fenol	284,35	285
	B0175	4-[(4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]1,2,5,6-tetrahidropiridin-3il)metoxi]-N-etilbenzamidă	396,48	397
	B0176	3-[(4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]1,2,5,6-tetrahidropiridin-3il)metoxi]-N-metilbenzamidă	396,48	397
	B0177	(trans-3-[[[(4-bromofenil)metoxi]metil]-4-(3metoxifenil)piperidină	390,31	390
	B0178	3-[[[(trans)-4-(3metoxifenil)piperidin-3il]metoxi]metil] benzoat	369,45	370
	B0179	3-[[[(trans)-4-(3metoxifenil)piperidin-3il]metoxi]metil]benzonitril	336,43	337

Figura 1 - continuare

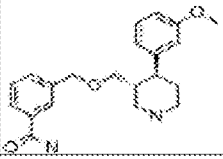
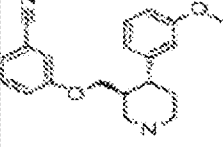
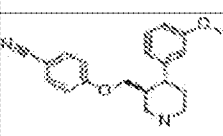
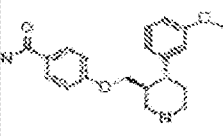
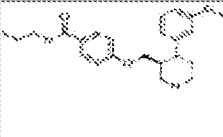
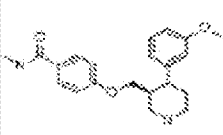
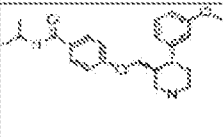
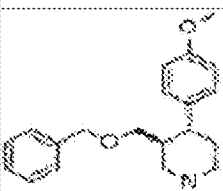
	B0180	3-(((trans-4-(3-metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi)metil)benzamidă	354,44	355
	B0181	3-(((trans-4-(3-metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi)benzonitril	322,4	323
	B0182	4-(((trans-4-(3-metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi)benzonitril	322,4	323
	B0183	4-(((trans-4-(3-metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi)benzamidă	340,42	341
	B0184	4-(((trans-4-(3-metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi)-Npropilbenzamidă	382,5	383
	B0185	4-(((trans-4-(3-metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi)-Nmetilbenzamidă	354,44	355
	B0186	4-(((trans-4-(3-metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi)-N(propan-2-il)benzamidă	382,5	383
	B0187	(trans)-3-[(benziloxi)metil]-4-(4-metoxifenil)piperidină	311,42	312

Figura 1 - continuare

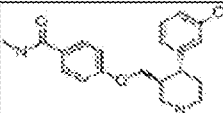
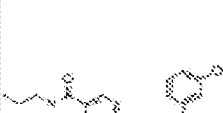
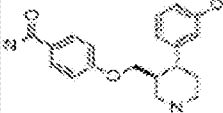
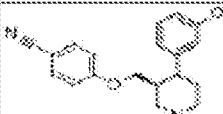
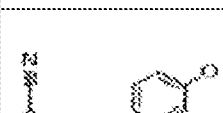
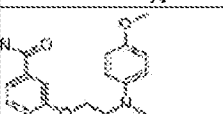
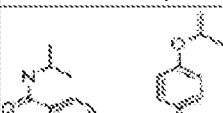
	B0188	4-((trans-4-(3-hidroxiifenil)piperidin-3-il]metoxi)-Nmetilbenzamidă	340,42	341
	B0189	4-((trans-4-(3-hidroxiifenil)piperidin-3-il]metoxi)-Npropilbenzamidă	368,47	369
	B0190	4-((trans-4-(3-hidroxiifenil)piperidin-3-il]metoxi)-N(propan-2-il)benzamidă	368,47	369
	B0191	4-(((trans-4-(3hidroxifenil)piperidin-3il]metoxi)benzamidă	326,39	327
	B0192	4-(((trans-4-(3hidroxifenil)piperidin-3il]metoxi)benzonitril	308,37	309
	B0193	3-(((trans-4-(3hidroxifenil)piperidin-3il]metoxi)benzonitril	308,37	309
	B0194	3-{{4-benzil-1-(4metoxifenil)piperazin-2il]metoxi}benzamidă	431,53	432
	B0195	N-(propan-2-il)-4-(((trans-4-[4(propan-2-iloxi)fenil]piperidin-3il]metoxi)benzamidă	410,55	411

Figura 1 - continuare

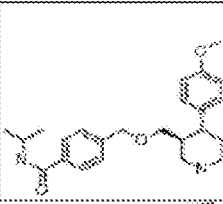
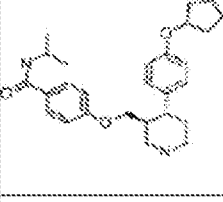
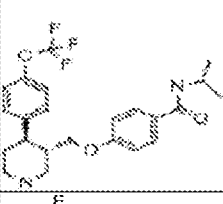
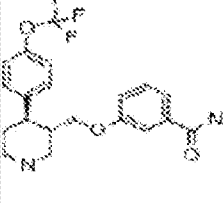
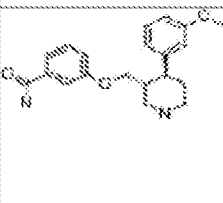
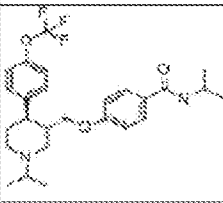
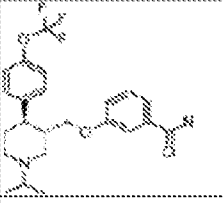
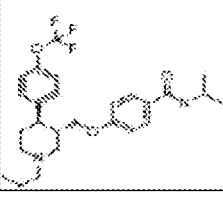
	B0196	4-(((trans)-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-yl)methoxi)metil-N-(propan-2-yl)benzamidă	396,52	397
	B0197	4-(((trans-4-[4-(ciclopentiloxi)fenil]piperidin-3-yl)methoxi)-N-(propan-2-yl)benzamidă	436,59	437
	B0198	N-(propan-2-il)-4-(((trans)-4-[4(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-yl)methoxi)benzamidă	436,47	437
	B0199	3-(((trans-4-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-yl)methoxi)benzamidă	394,39	395
	B0200	3-(((trans)-4-(3-metoxifenil)piperidin-3-yl)methoxi)benzamidă	340,42	341
	B0201	N-(propan-2-il)-4-(((trans)-1-(propan-2-il)-4-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-yl)methoxi)benzamidă	478,55	479
	B0202	3-(((trans)-1-(propan-2-il)-4-[4(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-yl)methoxi)benzamidă	436,47	437
	B0203	N-(propan-2-il)-4-(((trans)-1-propil-4-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-yl)methoxi)benzamidă	478,55	479

Figura 1 - continuare

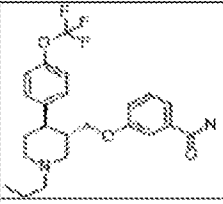
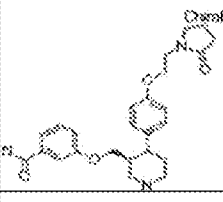
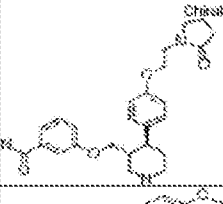
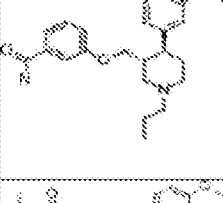
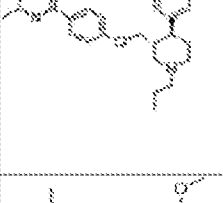
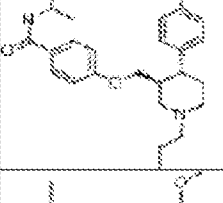
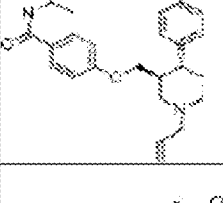
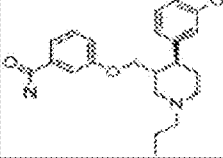
	B0204	3-((trans)-1-propyl-4-((trifluoromethoxy)phenyl)piperidin-3-yl)methoxybenzamidă	436,47	437
	B0205	(-)-3-((trans)-4-(4-(2-(2-oxopiperidin-1-yl)ethoxy)phenyl)piperidin-3-yl)methoxybenzamidă	437,53	438,3
	B0206	(+)-3-((trans)-4-(4-(2-(2-oxopiperidin-1-yl)ethoxy)phenyl)piperidin-3-yl)methoxybenzamidă	437,53	438,3
	B0207	3-((trans)-4-(3-metoxifenil)-1-propilpiperidin-3-yl)methoxybenzamidă	382,5	383
	B0208	4-((trans)-4-(3-metoxifenil)-1-propilpiperidin-3-yl)methoxy-N-(propan-2-yl)benzamidă	424,58	425
	B0209	4-((trans)-4-(4-metoxifenil)-1-propilpiperidin-3-yl)methoxy-N-(propan-2-yl)benzamidă	424,58	425
	B0210	4-((trans)-4-(4-metoxifenil)-1-(prop-2-en-1-yl)piperidin-3-yl)methoxy-N-(propan-2-yl)benzamidă	422,56	423
	B0211	3-((trans)-4-(3-hidroxifenil)-1-propilpiperidin-3-yl)methoxybenzamidă	368,47	369

Figura 1 - continuare

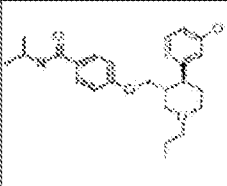
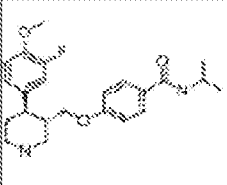
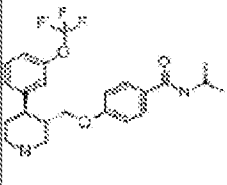
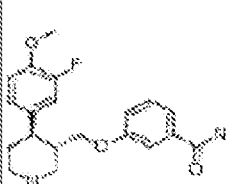
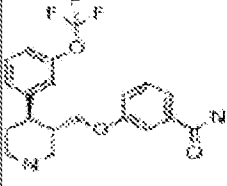
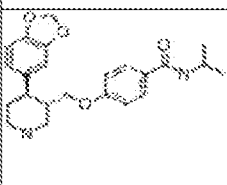
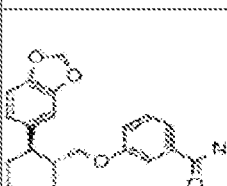
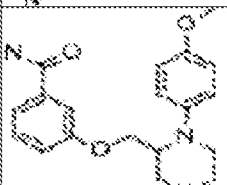
	B0212	4-((trans)-4-(3-hidroxiifenil)-1propilpiperidin-3-il]metoxi)-N(propan-2-il)benzamidă	410,55	411
	B0213	4-((trans)-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi)-N(propan-2-il)benzamidă	400,49	401
	B0214	N-(propan-2-il)-4-((trans)-4-[3(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-il]metoxi)benzamidă	436,47	437
	B0215	3-((trans)-4-(3-fluoro-4metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi)benzamidă	358,41	358
	B0216	3-((trans)-4-[3-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-il]metoxi)benzamidă	394,39	395
	B0217	4-((trans)-4-(2H-1,3-benzodioxol-5il)piperidin-3-il]metoxi)-N-(propan-2il)benzamidă	396,48	397
	B0218	3-((trans)-4-(2H-1,3-benzodioxol-5il)piperidin-3-il]metoxi)benzamidă	354,4	355
	B0219	3-([1-(4-metoxifenil)piperazin-2il]metoxi)benzamidă	341,4	342

Figura 1 - continuare

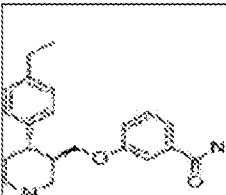
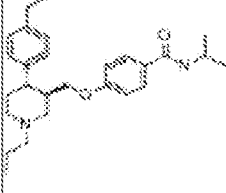
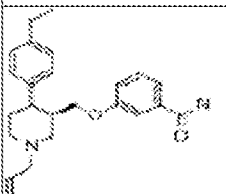
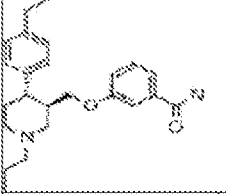
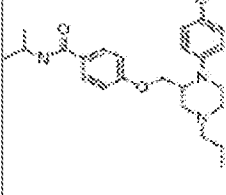
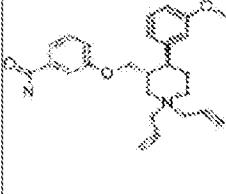
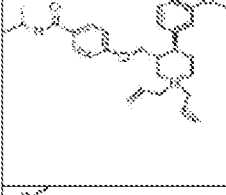
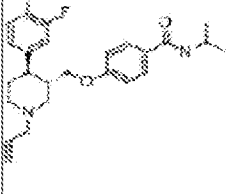
	B0220	3-((trans)-4-(4-ethylphenyl)piperidin-3-yl)methoxybenzamidă	338,44	339
	B0221	4-((trans)-4-(4-ethylphenyl)-1-propilpiperidin-3-yl)methoxi)-N(propan-2-il)benzamidă	422,6	423
	B0222	3-((trans)-4-(4-ethylfenil)-1-(prop-2en-1-il)piperidin-3il)methoxi}benzamidă	378,51	379
	B0223	3-((trans)-4-(4-ethylfenil)-1propilpiperidin-3il)methoxi}benzamidă	380,52	381
	B0224	4-{{1-(4-metoxifenil)-4propilpiperazin-2-il}metoxi}-N(propan-2-il)benzamidă	425,56	426
	B0225	(trans)-3-(3-carbamoiilfenoximetil)-4-(3-metoxifenil)-1,1-bis(prop-2-en1-il)piperidin-1-ium	421,55	421
	B0226	(trans)-4-(3-metoxifenil)-1,1bis(prop-2-en-1-il)-3-{4-[(propan-2il)carbamoil] fenoximetil}piperidin-1ium	463,63	463
	B0227	4-{{(trans)-4-(3-fluoro-4metoxifenil)-1-(prop-2-en-1il)piperidin-3-il}metoxi)-N-(propan-2il)benzamidă	440,55	441

Figura 1 - continuare

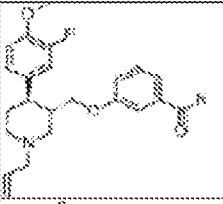
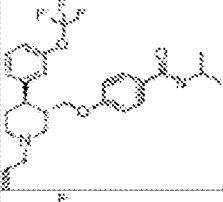
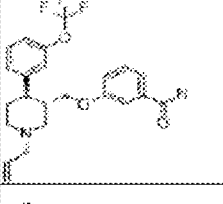
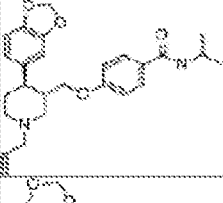
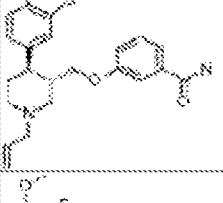
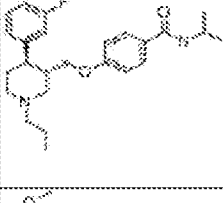
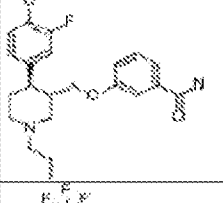
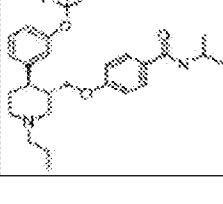
	B0228	3-(((trans)-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-(prop-2-en-1-il)piperidin-3-il]metoxi) benzamidă	398,47	399
	B0229	4-(((trans)-1-(prop-2-en-1-il)-4-[3(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3il]metoxi)-N-(propan-2-il)benzamidă	476,53	477
	B0230	3-(((trans)-1-(prop-2-en-1-il)-4-[3(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3il]metoxi) benzamidă	434,45	435
	B0231	4-(((trans)-4-(2H-1,3-benzodioxol-5il)-1-(prop-2-en-1-il)piperidin-3il]metoxi)-N-(propan-2-il) benzamidă	436,54	437
	B0232	3-(((trans)-4-(2H-1,3-benzodioxol-5il)-1-(prop-2-en-1-il)piperidin-3il]metoxi)benzamidă	394,46	395
	B0233	4-(((trans)-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-propilpiperidin-3il]metoxi)-N-(propan-2-il)benzamidă	442,57	443
	B0234	3-(((trans)-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-propilpiperidin-3il]metoxi)benzamidă	400,49	401
	B0235	N-(propan-2-il)-4-(((trans)-1-propil4-[3-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-il]metoxi)benzamidă	478,55	479

Figura 1 - continuare

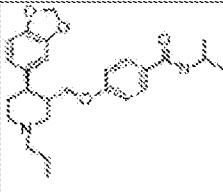
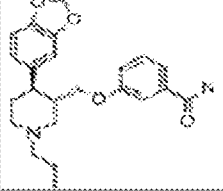
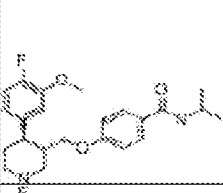
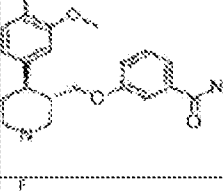
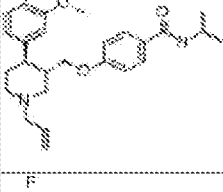
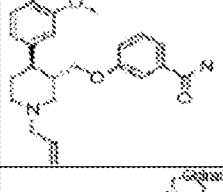
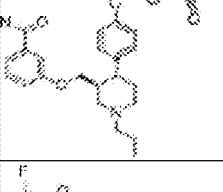
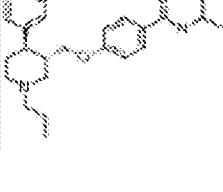
	B0236	4-(((trans)-4-(2H-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-propilpiperidin-3-yl)methoxy)-N-(propan-2-yl)benzamidă	438,56	439
	B0237	3-(((trans)-4-(2H-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-propilpiperidin-3-yl)methoxy)benzamidă	396,48	397
	B0238	4-(((trans)-4-(4-fluoro-3-metoxifenil)piperidin-3-yl)methoxy)-N-(propan-2-yl)benzamidă	400,49	401
	B0239	3-(((trans)-4-(4-fluoro-3-metoxifenil)piperidin-3-yl)methoxy)benzamidă	358,41	359
	B0240	4-(((trans)-4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(prop-2-en-1-yl)piperidin-3-yl)methoxy)-N-(propan-2-yl)benzamidă	440,55	441
	B0241	3-(((trans)-4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(prop-2-en-1-yl)piperidin-3-yl)methoxy)benzamidă	398,47	399
	B0242	3-(((trans)-4-(4-[2-(2-oxopiperidin-1-yl)etoxi]fenil)-1-propilpiperidin-3-yl)methoxy)benzamidă	479,61	480
	B0243	4-(((trans)-4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-propilpiperidin-3-yl)methoxy)-N-(propan-2-yl)benzamidă	442,57	443

Figura 1 - continuare

	B0244	3-((trans)-4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-propilpiperidin-3-il]metoxi)benzamidă	400,49	401
	B0245	3-((trans)-4-(4-metoxifenil)-1-propilpiperidin-3-il]metoxi)benzamidă	382,5	383
	B0246	4-((trans)-4-(4-chlorofenil)piperidin-3-il]metoxi)-N-(propan-2-il)benzamidă	386,92	387
	B0247	3-((trans)-4-(4-chlorofenil)piperidin-3-il]metoxi)benzamidă	344,84	345
	B0248	3-((trans)-4-(4-chlorofenil)-1-(prop-2-en-1-il)piperidin-3-il]metoxi)benzamidă	384,9	385
	B0249	3-((trans)-4-(4-chlorofenil)-1-propilpiperidin-3-il]metoxi)benzamidă	386,92	387
	B0250	4-((trans)-4-(4-chlorofenil)-1-propilpiperidin-3-il]metoxi)-N-(propan-2-il)benzamidă	428,99	429
	B0251	3-((trans)-1-propil-4-[3-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-il]metoxi)benzamidă	436,47	437

Figura 1 - continuare

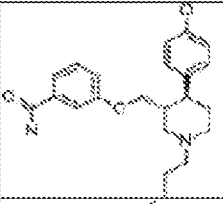
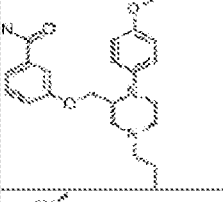
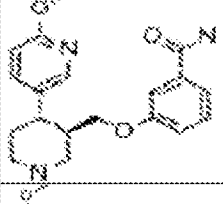
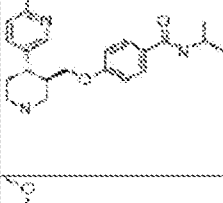
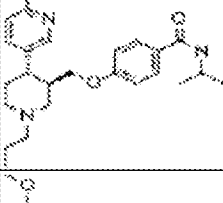
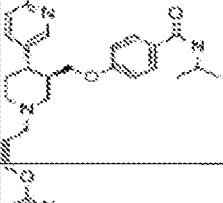
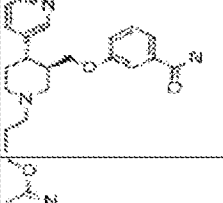
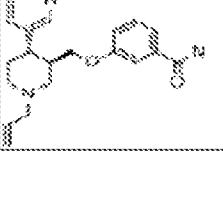
	B0252	3-({(trans)-4-(4-hidroxiifenil)-1propilpiperidin-3il}metoxi)benzamidă	368,47	369
	B0253	3-({[1-(4-metoxifenil)-4propilpiperazin-2il]metoxi}benzamidă	383,48	384
	B0254	3-({(trans)-4-(6-metoxipiridin-3il)piperidin-3-il}metoxi)benzamidă	341,4	342
	B0255	4-({(trans)-4-(6-metoxipiridin-3il)piperidin-3-il}metoxi)-N-(propan-2il)benzamidă	383,48	384
	B0256	4-({(trans)-4-(6-metoxipiridin-3-il)-1propilpiperidin-3-il}metoxi)-N(propan-2-il)benzamidă	425,56	426
	B0257	4-({(trans)-4-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(prop-2-en-1-il)piperidin-3-il}metoxi)-N-(propan-2-il)benzamidă	423,55	424
	B0258	3-({(trans)-4-(6-metoxipiridin-3-il)-1propilpiperidin-3il}metoxi)benzamidă	383,48	384
	B0259	3-({(trans)-4-(6-metoxipiridin-3-il)-1propilpiperidin-3il}metoxi)benzamidă	381,47	382

Figura 1 - continuare

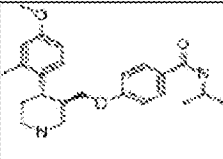
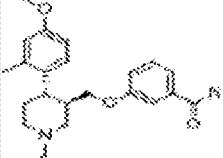
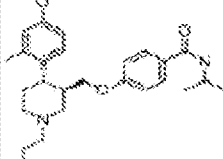
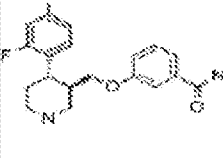
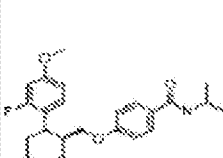
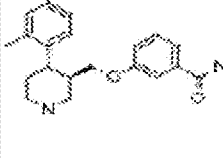
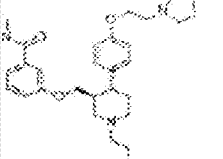
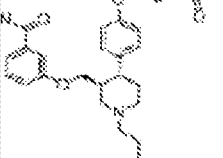
	B0260	4-(((trans)-4-(4-metoxi-2metilfenil)piperidin-3-il)methoxi)-N(propan-2-il)benzamidă	396,52	397
	B0261	3-(((trans)-4-(4-metoxi-2-metilfenil)-1-propilpiperidin-3-il)methoxi)benzamidă	396,52	397
	B0262	4-(((trans)-4-(4-metoxi-2-metilfenil)-1-propilpiperidin-3-il)methoxi)-N(propan-2-il)benzamidă	438,6	439
	B0263	3-(((trans)-4-(2-fluoro-4metoxifenil)piperidin-3-il)methoxi)benzamidă	358,41	359
	B0264	4-(((trans)-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)piperidin-3-il)methoxi)-N(propan-2-il)benzamidă	400,49	401
	B0265	3-(((trans)-4-(4-metoxi-2metilfenil)piperidin-3-il)methoxi)benzamidă	354,44	355
	B0266	N-metil-3-(((trans)-4-(4-[2-(2oxopiroli din-1-il)etoxi]fenil)-1propilpiperidin-3-il)methoxi)benzamidă	493,64	494
	B0267	3-(((trans)-4-(4-[2-(2-oxopirolidin-1il)etoxi]fenil)-1-propilpiperidin-3-il)methoxi)benzamidă	479,61	480

Figura 1 - continuare

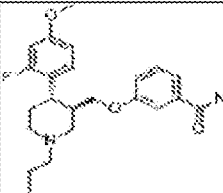
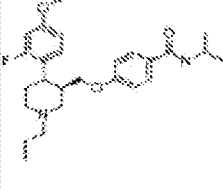
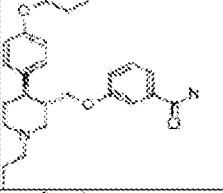
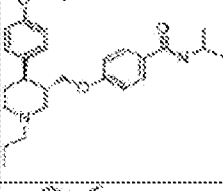
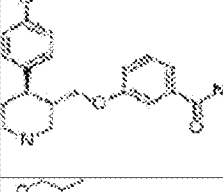
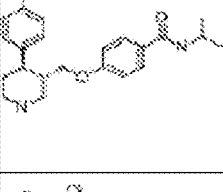
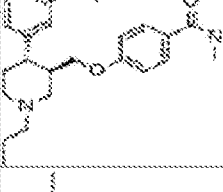
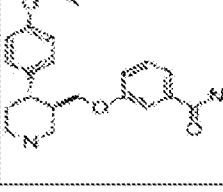
	B0268	3-(((trans)-4-(2-fluoro-4-methoxyfenil)-1-propilpiperidin-3-il]metoxi)benzamidă	400,49	401
	B0269	4-(((trans)-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-1-propilpiperidin-3-il]metoxi)-N-(propan-2-il)benzamidă	442,57	443
	B0270	3-(((trans)-4-(4-propoxifenil)-1-propilpiperidin-3-il]metoxi)benzamidă	410,55	411
	B0271	N-(propan-2-il)-4-(((trans)-4-(4propoxifenil)-1-propilpiperidin-3-il]metoxi)benzamidă	452,63	453
	B0272	3-(((trans)-4-(4propoxifenil)piperidin-3-il]metoxi)benzamidă	368,47	369
	B0273	N-(propan-2-il)-4-(((trans)-4-(4propoxifenil)piperidin-3-il]metoxi)benzamidă	410,55	411
	B0274	4-(((trans)-4-(3-metoxifenil)-1-propilpiperidin-3-il]metoxi)-Nmetilbenzamidă	396,52	397
	B0275	3-(((trans)-4-[4-(propan-2-iloxi)fenil]piperidin-3-il]metoxi)benzamidă	368,47	369

Figura 1 - continuare

	B0276	3-(((trans)-4-(4-(propan-2-iloxi)fenil)-1-propilpiperidin-3-il)metoxi)benzamidă	410,55	411
	B0277	N-(propan-2-il)-4-(((trans)-4-(4-(propan-2-iloxi)fenil)-1-propilpiperidin-3-il)metoxi)benzamidă	452,63	453
	B0278	4-(((trans)-4-(4-etoxi)fenil)piperidin-3-il)metoxi)-N-(propan-2-il)benzamidă	396,52	397
	B0279	3-(((trans)-4-(4-etoxi)fenil)piperidin-3-il)metoxi)benzamidă	354,44	355
	B0280	3-(((trans)-4-(4-etoxi)fenil)-1-propilpiperidin-3-il)metoxi)benzamidă	396,52	397
	B0281	4-(((trans)-4-(4-etoxi)fenil)-1-propilpiperidin-3-il)metoxi)-N-(propan-2-il)benzamidă	438,6	439
	B0282	4-(((trans)-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperidin-3-il)metoxi)-N-(propan-2-il)benzamidă	394,51	395
	B0283	3-(((trans)-4-(4-(oxan-4-iloxi)fenil)piperidin-3-il)metoxi)benzamidă	410,51	411

Figura 1 - continuare

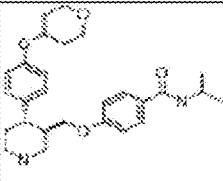
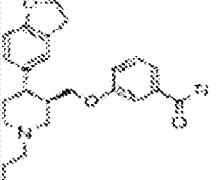
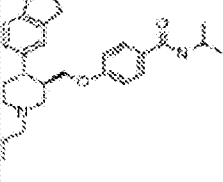
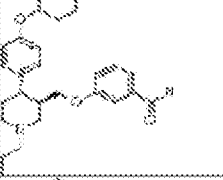
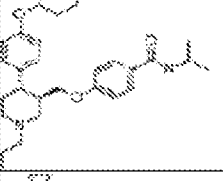
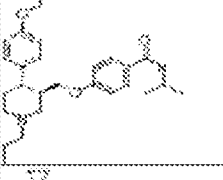
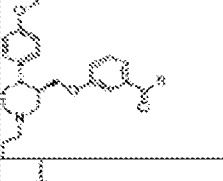
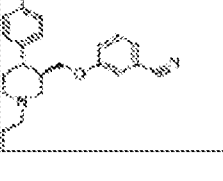
	B0284	4-{{{trans)-4-[4-(oxan-4-iloxi)fenil]piperidin-3-il]metoxi}-N(propan-2-il)benzamidă	452,59	453
	B0285	3-{{{trans)-4-(2,3-dihidro-1benzofuran-5-il)-1-propilpiperidin-3-il]metoxi}benzamidă	394,51	395
	B0286	4-{{{trans)-4-(2,3-dihidro-1benzofuran-5-il)-1-propilpiperidin-3-il]metoxi}-N-(propan-2-il)benzamidă	436,59	437
	B0287	3-{{{trans)-4-[4-(oxan-4-iloxi)fenil]-1-propilpiperidin-3-il]metoxi}benzamidă	452,59	453
	B0288	4-{{{trans)-4-[4-(oxan-4-iloxi)fenil]1-propilpiperidin-3-il]metoxi}-N(propan-2-il)benzamidă	494,67	495
	B0289	4-{{{trans)-4-[4-(ciclopropilmetoxi)fenil]-1propilpiperidin-3-il]metoxi}-N(propan-2-il)benzamidă	464,64	465
	B0290	3-{{{trans)-4-[4-(ciclopropilmetoxi)fenil]-1propilpiperidin-3-il]metoxi}benzamidă	422,56	423
	B0291	3-{{{trans)-4-[4-(propan-2-iloxi)fenil]-1-propilpiperidin-3-il]metoxi}benzonitril	392,53	393

Figura 1 - continuare

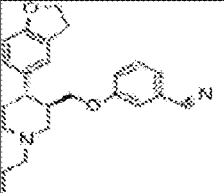
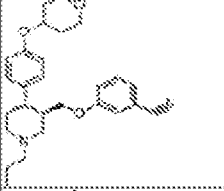
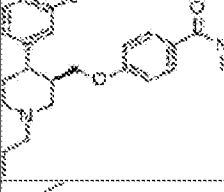
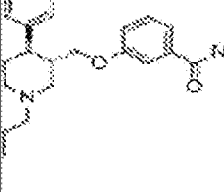
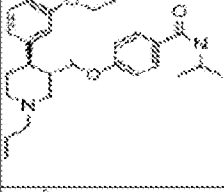
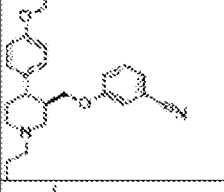
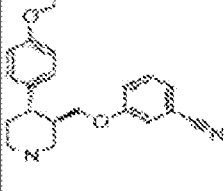
	B0292	3-(((trans)-4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)-1-propylpiperidin-3-yl)methoxy)benzonitril	376,49	377
	B0293	3-(((trans)-4-(4-(oxan-4-iloxy)fenil)-1-propilpiperidin-3-il)methoxy)benzonitril	434,57	435
	B0294	4-(((trans)-4-(3-hidroxifenil)-1-propilpiperidin-3-il)methoxy)-N-metilbenzamidă	382,5	383
	B0295	3-(((trans)-4-(4-propoxifenil)-1-propilpiperidin-3-il)methoxy)benzonitril	392,53	393
	B0296	3-(((trans)-4-(3-etoxifenil)-1-propilpiperidin-3-il)methoxy)benzamidă	396,52	397
	B0297	4-(((trans)-4-(3-etoxifenil)-1-propilpiperidin-3-il)methoxy)-N(propan-2-il)benzamidă	438,6	438
	B0298	3-(((trans)-4-(4-etoxifenil)-1-propilpiperidin-3-il)methoxy)benzonitril	378,51	379
	B0299	3-(((trans)-4-(4-etoxifenil)piperidin-3-il)methoxy)benzonitril	336,43	337

Figura 1 - continuare

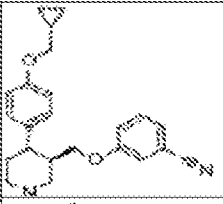
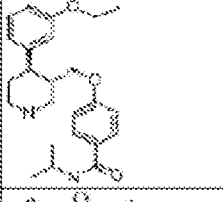
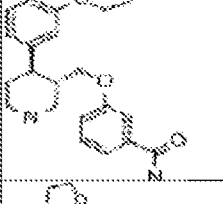
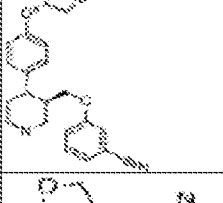
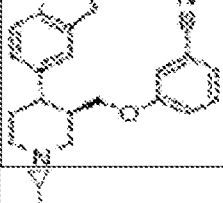
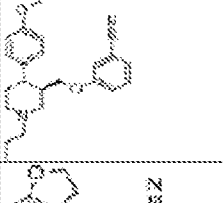
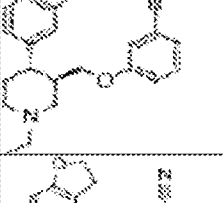
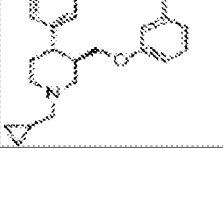
	B0300	3-(((trans)-4-(4-(ciclopropilmetoxi)fenil)piperidin-3-il)methoxy)benzonitril	362,46	363
	B0301	4-(((trans)-4-(3-etoxifenil)piperidin-3-il)methoxy)-N-(propan-2-il)benzamidă	396,52	397
	B0302	3-(((trans)-4-(3-etoxifenil)piperidin-3-il)methoxy)benzamidă	354,44	355
	B0303	3-(((trans)-4-(4-((3R)-oxolan-3-iloxi)fenil)piperidin-3-il)methoxy)benzonitril	378,46	379
	B0304	3-(((trans)-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperidin-3-il)methoxy)benzonitril	334,41	335
	B0305	3-(((trans)-4-(4-(ciclopropilmetoxi)fenil)-1-propilpiperidin-3-il)methoxy)benzonitril	404,54	405
	B0306	3-(((trans)-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1-etilpiperidin-3-il)methoxy)benzonitril	362,46	363
	B0307	3-(((trans)-1-(ciclopropilmetil)-4(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piperidin-3-il)methoxy)benzonitril	388,5	389

Figura 1 - continuare

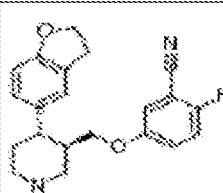
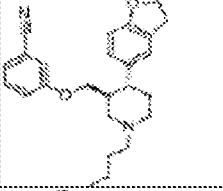
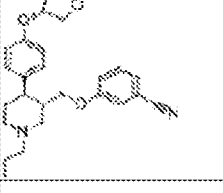
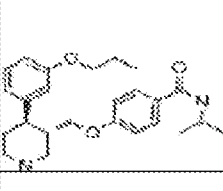
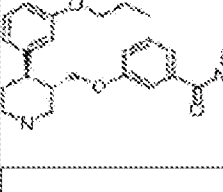
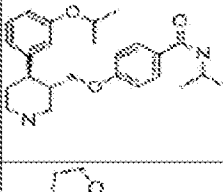
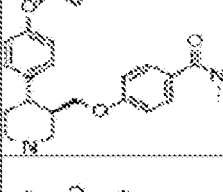
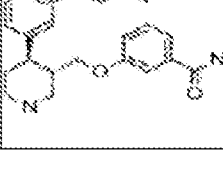
	B0308	5-(((trans)-4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)piperidin-3-yl)methoxy)-2-fluorobenzonitril	352,4	353
	B0309	3-(((trans)-1-butyl-4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)piperidin-3-yl)methoxy)benzonitril	390,52	391
	B0310	3-(((trans)-4-(4-((3R)-oxolan-3-yl)oxy)fenil)-1-propilpiperidin-3-yl)methoxy)benzonitril	420,54	421
	B0311	N-(propan-2-yl)-4-(((trans)-4-(3-propoxifenil)piperidin-3-yl)methoxy)benzamidă	410,55	411
	B0312	N-metil-3-(((trans)-4-(3-propoxifenil)piperidin-3-yl)methoxy)benzamidă	382,5	383
	B0313	N-(propan-2-yl)-4-(((trans)-4-(3-(propan-2-iloxy)fenil)piperidin-3-yl)methoxy)benzamidă	410,55	411
	B0314	N-metil-4-(((trans)-4-(4-((3R)oxolan-3-iloxy)fenil)piperidin-3-yl)methoxy)benzamidă	410,51	411
	B0315	3-(((trans)-4-(3-propoxifenil)piperidin-3-yl)methoxy)benzamidă	368,47	369

Figura 1 - continuare

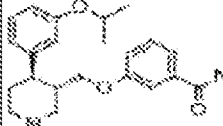
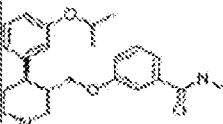
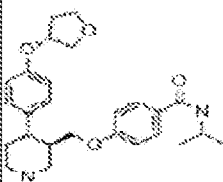
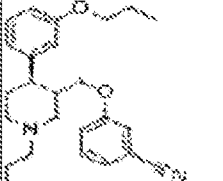
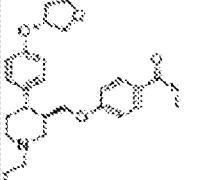
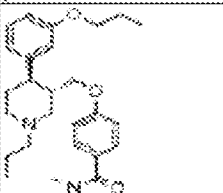
	B0316	3-([(trans)-4-[3-(propan-2-iloxi)fenil]piperidin-3il]metoxi)benzamidă	368,47	369
	B0317	N-metil-3-([(trans)-4-[3-(propan-2-iloxi)fenil]piperidin-3il]metoxi)benzamidă	382,5	383
	B0318	4-([(trans)-4-{4-[(3R)-oxolan-3-iloxi]fenil}piperidin-3-il]metoxi)-N(propan-2-il)benzamidă	438,56	439
	B0319	N-(propan-2-il)-4-([(trans)-4-(3propoxifenil)-1-propilpiperidin-3il]metoxi)benzamidă	452,63	453
	B0320	3-([(trans)-4-(3-propoxifenil)-1-propilpiperidin-3il]metoxi)benzonitril	392,53	393
	B0321	N-metil-4-([(trans)-4-{4-[(3R)oxolan-3-iloxi]fenil}-1-propilpiperidin-3il]metoxi)benzamidă	452,59	453
	B0322	N-metil-4-([(trans)-4-(3propoxifenil)-1-propilpiperidin-3il]metoxi)benzamidă	424,58	425
	B0323	N-metil-4-([(trans)-4-[3-(propan-2-iloxi)fenil]-1-propilpiperidin-3il]metoxi)benzamidă	424,58	425

Figura 1 - continuare

	B0324	3-[[[(trans)-4-[3-(propan-2-iloxi)fenil]-1-propilpiperidin-3il]metoxi]benzamidă	410,55	411
	B0325	3-[[[(trans)-4-(3-propoxifenil)-1-propilpiperidin-3il]metoxi]benzamidă	410,55	411
	B0326	5-[[[(trans)-4-(2,3-dihidro-1benzofuran-5-il)piperidin-3il]metoxi]-2-etoxibenzonitril	378,46	379
	B0327	5-[[[(trans)-4-(2,3-dihidro-1benzofuran-5-il)piperidin-3il]metoxi]-2-metoxibenzonitril	364,44	365
	B0328	5-[[[(trans)-4-(2,3-dihidro-1benzofuran-5-il)-1-propilpiperidin-3il]metoxi]-2-metoxibenzonitril	406,52	407
	B0329	5-[[[(trans)-1-butil-4-(2,3-dihidro-1benzofuran-5-il)piperidin-3il]metoxi]-2-metoxibenzonitril	420,54	421
	B0330	5-[[[(trans)-1-(ciclopropilmetil)-4-(2,3-dihidro-1benzofuran-5-il)piperidin-3il]metoxi]-2-metoxibenzonitril	418,53	419
	B0331	5-[[[(trans)-4-(2,3-dihidro-1benzofuran-5-il)-1-propilpiperidin-3il]metoxi]-2-etoxibenzonitril	420,54	421

Figura 1 - continuare

	B0332	5-[[[(trans)-1-butyl-4-(2,3-dihidro-1benz ofuran-5-il)piperidin-3il]metoxi]-2-eth oxibenzonitril	434,57	435
	B0333	5-[[[(trans)-1-(ciclopropilmetil)-4(2,3-dihidro-1-benzofuran-5il)piperidin-3-il]metoxi]-2etoxibenzonitril	432,55	433
	B0334	5-[[[(trans)-4-(2,3-dihidro-1benzofuran-5-il)-1-propilpiperidin-3il]metoxi]-2-fluorobenzonitril	394,48	395
	B0335	5-[[[(trans)-1-butyl-4-(2,3-dihidro-1benz ofuran-5-il)piperidin-3il]metoxi]-2-flu orobenzonitril	408,51	409
	B0336	5-[[[(trans)-1-(ciclopropilmetil)-4(2,3-dihidro-1-benzofuran-5il)piperidin-3-il]metoxi]-2fluorobenzonitril	406,49	407
	B0337	5-[[[(trans)-4-(2,3-dihidro-1benzofuran-5-il)piperidin-3il]metoxi]-2-ethenilbenzonitril	360,45	361
	B0338	trans-3-[(3-Chlorofenoxi)metil]-4-(4metoxifenil)piperidină	331,84	332
	B0339	N-(3-[[[(trans)-4-(4Metoxifenil)piperidin-3il]metoxi]fenil)acetamidă	354,44	355

Figura 1 - continuare

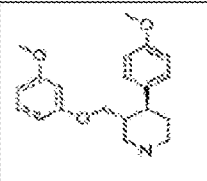
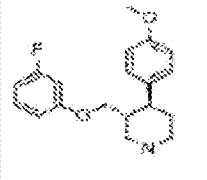
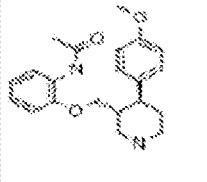
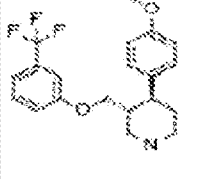
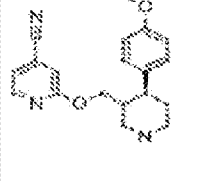
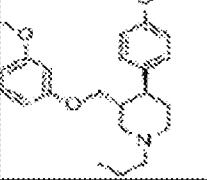
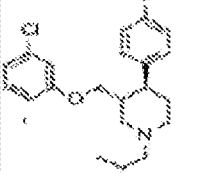
	B0340	trans-3-[(3-Metoxifenoxi)metil]-4-(4metoxifenil)piperidină	327,42	328
	B0341	trans-3-[(3-Fluorofenoxi)metil]-4-(4metoxifenil)piperidină	315,38	316
	B0342	N-(2-[[trans-4-(4Metoxifenil)piperidin-3il]metoxi]fenil)acetamidă	354,44	355
	B0343	trans-4-(4-Metoxifenil)-3-[[3-(trifluorometil)fenoxi]metil]piperidină	365,39	366
	B0344	[[trans-4-(4-Metoxifenil)piperidinil]metoxi]isonicotinonitril	323,39	324
	B0345	2-(3-[[trans-4-(4Metoxifenil)piperidin-3il]metoxi]fenil)oxazole	364,44	365
	B0346	trans-3-[(3-Metoxifenoxi)metil]-4-(4metoxifenil)-1-propilpiperidină	369,5	370
	B0347	trans-3-[(3-Chlorofenoxi)metil]-4-(4metoxifenil)-1-propilpiperidină	373,92	374

Figura 1 - continuare

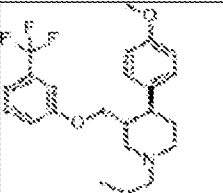
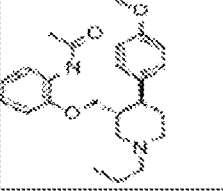
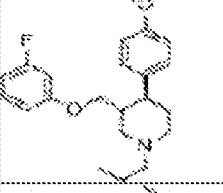
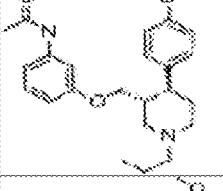
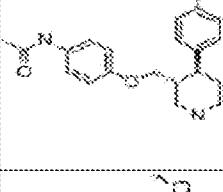
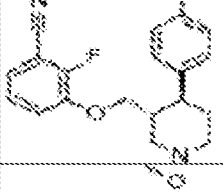
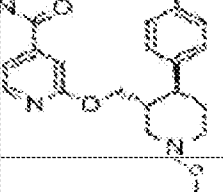
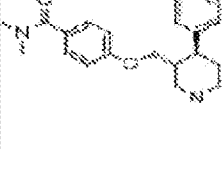
	B0348	trans-4-(4-Metoxifenil)-1-propil-3-[(3(trifluorometil)fenoxi)metil]piperidină	407,47	408
	B0349	N-(2-[[trans-4-(4-Metoxifenil)-1-propilpiperidin-3-il]metoxi]fenil)acetamidă	396,52	397
	B0350	trans-3-[(3-Fluorofenoxi)metil]-4-(4metoxifenil)-1-propilpiperidină	357,46	358
	B0351	N-(3-[[trans-4-(4-Metoxifenil)-1-propilpiperidin-3-il]metoxi]fenil)acetamidă	396,52	397
	B0352	N-(4-[[trans-4-(4Metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi]fenil)acetamidă	354,44	355
	B0353	2-Fluoro-3-[[trans-4-(4metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi]benzonitril	340,39	341
	B0354	2-[[trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi]isonicotinamidă	341,4	342
	B0355	4-[[trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi]-N,N-dimetilbenzamidă	368,47	369

Figura 1 - continuare

	B0356	6-({[trans-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi}izoindolin-1-onă	352,43	353
	B0357	2-(3-({[trans-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi}fenil)tiazol	380,5	381
	B0358	2-(3-({[trans-4-(4-metoxifenil)-1-propilpiperidin-3-il]metoxi}fenil)oxazolă	406,52	407
	B0359	trans-4-(4-metoxifenil)-3-({[3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)fenoxi]metil}piperidină	377,48	378
	B0360	3-fluoro-5-({[trans-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi}benzonitril	340,39	341
	B0361	4-fluoro-3-({[trans-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi}benzonitril	340,39	341
	B0362	2-(3-({[trans-4-(4-metoxifenil)-1-propilpiperidin-3-il]metoxi}fenil)tiazol	422,58	423
	B0363	trans-4-(4-metoxifenil)-3-({[3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)fenoxi]metil}-1-propilpiperidină	419,56	420

Figura 1 - continuare

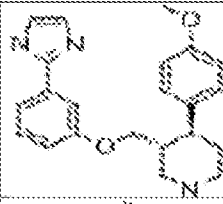
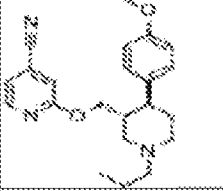
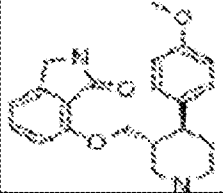
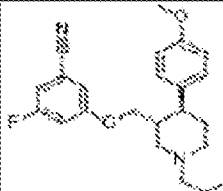
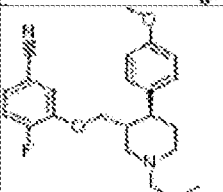
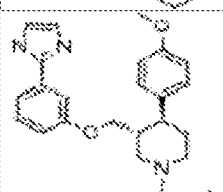
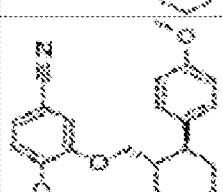
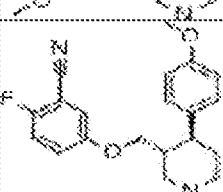
	B0364	trans-3-[(3-(1 H-imidazol-2il)fenoxi]metil)-4-(4metoxifenil)piperidină	363,45	364
	B0365	2-[[trans-4-(4-Metoxifenil)-1propilpiperidin-3il]metoxi]isonicotinonitril	365,47	366
	B0366	7-[[trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi]izoindolin-1-onă	352,43	353
	B0367	3-Fluoro-5-[[trans-4-(4-metoxifenil)-1-propilpiperidin-3il]metoxi]benzonitril	382,47	383
	B0368	4-Fluoro-3-[[trans-4-(4-metoxifenil)-1-propilpiperidin-3il]metoxi]benzonitril	382,47	383
	B0369	trans-3-[(3-(1 H-imidazol-2il)fenoxi]metil)-4-(4-metoxifenil)-1propilpiperidină	405,53	406
	B0370	4-Metoxi-3-[[trans-4-(4metoxifenil)piperidin-3il]metoxi]benzonitril	352,43	353
	B0371	2-Fluoro-5-[[trans-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi]benzonitrile	340,39	341

Figura 1 - continuare

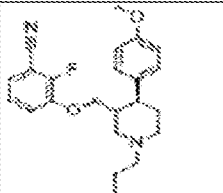
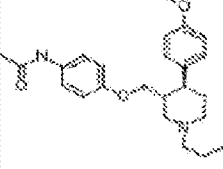
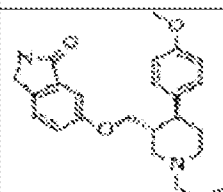
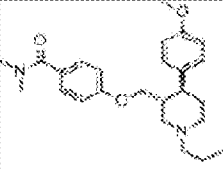
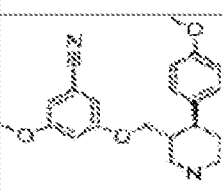
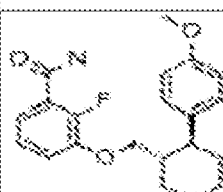
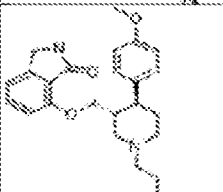
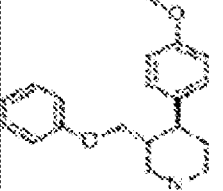
	B0372	2-Fluoro-3-([trans-4-(4-metoxifenil)-1-propilpiperidin-3il]metoxi)benzonitril	382,47	383
	B0373	N-(4-([trans-4-(4-Metoxifenil)-1propilpiperidin-3il]metoxi)fenil)acetamidă	396,52	397
	B0374	6-([trans-4-(4-Metoxifenil)-1propilpiperidin-3il]metoxi)izoindolin-1-onă	394,51	395
	B0375	4-([trans-4-(4-Metoxifenil)-1propilpiperidin-3-il]metoxi)-N,Ndimetilbenzamidă	410,55	411
	B0376	3-Metoxi-5-([trans-4-(4metoxifenil)piperidin-3il]metoxi)benzonitril	352,43	353
	B0377	2-Fluoro-3-([trans-4-(4metoxifenil)piperidin-3il]metoxi)benzamidă	358,41	359
	B0378	7-([trans-4-(4-Metoxifenil)-1-propilpiperidin-3il]metoxi)izoindolin-1- onă	394,51	395
	B0379	trans-4-(4-Metoxifenil)-3-(fenoximetil)piperidină	297,39	298

Figura 1 - continuare

	B0380	2-{{[trans-4-(4-Metoxifenil)-1-propilpiperidin-3-il]metoxi}benzamidă	382,5	383
	B0381	2-{{[trans-4-(4-Metoxifenil)-1-propilpiperidin-3-il]metoxi}benzonitril	364,48	365
	B0382	7-{{[trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi}benzo[d]isoxazol-3amină	353,41	354
	B0383	4-Metoxi-3-{{[trans-4-(4-metoxifenil)1-propilpiperidin-3-il]metoxi}benzonitril	394,51	395
	B0384	3-Metoxi-5-{{[trans-4-(4-metoxifenil)-1-propilpiperidin-3-il]metoxi}benzonitril	394,51	395
	B0385	2-Fluoro-5-{{[trans-4-(4-metoxifenil)-1-propilpiperidin-3-il]metoxi}benzonitril	382,47	383
	B0386	2-Fluoro-3-{{[trans-4-(4-metoxifenil)-1-propilpiperidin-3-il]metoxi}benzamidă	400,49	401
	B0387	2-{{[trans-4-(4-Metoxifenil)-1-propilpiperidin-3-il]metoxi}isonicotinamidă	383,48	384

Figura 1 - continuare

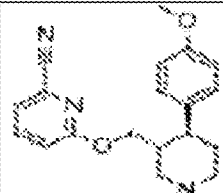
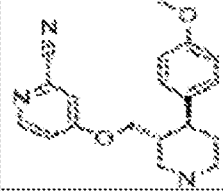
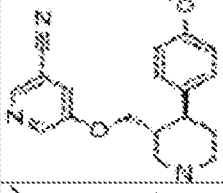
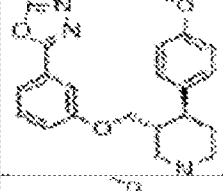
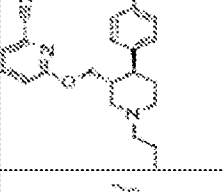
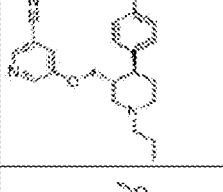
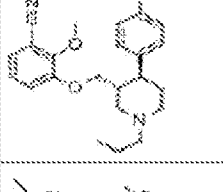
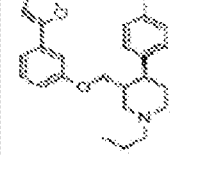
	B0388	6-[[trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi]picolinonitril	323,39	324
	B0389	4-[[trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi]picolinonitril	323,39	324
	B0390	5-[[trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi]nicotinonitril	323,39	324
	B0391	2-(3-[[trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi]fenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazole	379,45	380
	B0392	6-[[trans-4-(4-Metoxifenil)-1-propilpiperidin-3-il]metoxi]picolinonitril	365,47	366
	B0393	5-[[trans-4-(4-Metoxifenil)-1-propilpiperidin-3-il]metoxi]nicotinonitril	365,47	366
	B0394	2-metoxi-3-[[trans-4-(4-Metoxifenil)-1-propilpiperidin-3-il]metoxi]benzonitril	394,51	395
	B0395	5-(3-[[trans-4-(4-Metoxifenil)-1-propilpiperidin-3-il]metoxi]fenil)-3-metilisoxazole	420,54	421

Figura 1 - continuare

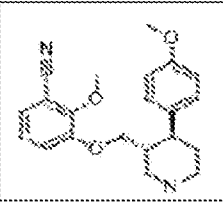
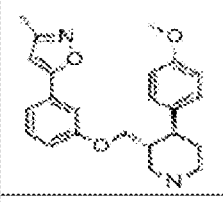
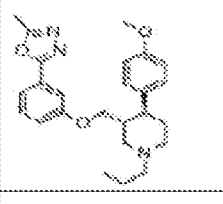
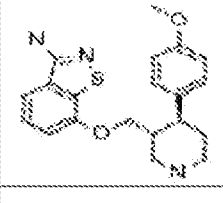
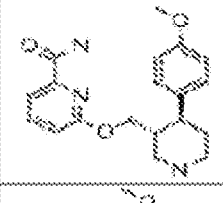
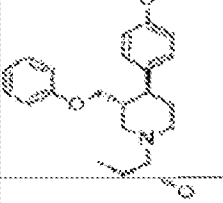
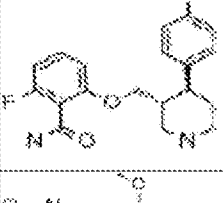
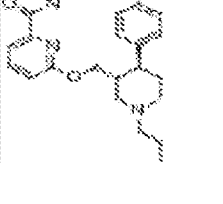
	B0396	2-Metoxi-3-([trans-4-(4metoxifenil)piperidin-3il]metoxi)benzonitril	352,43	353
	B0397	5-(3-([trans-4-(4Metoxifenil)piperidin-3il]metoxi)fenil)-3-metilisoxazole	378,46	379
	B0398	2-(3-([trans-4-(4-Metoxifenil)-1propilpiperidin-3-il]metoxi)fenil)-5metil-1,3,4-oxadiazole	421,53	422
	B0399	7-([trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin3-il]metoxi)benzo[d]isothiazol-3amină	369,48	370
	B0400	6-([trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi)picolinamidă	341,4	342
	B0401	trans-4-(4-Metoxifenil)-3-(fenoximetil)-1-propilpiperidină	339,47	440
	B0402	2-Fluoro-6-([trans-4-(4metoxifenil)piperidin-3il]metoxi)benzamidă	358,41	359
	B0403	6-([trans-4-(4-Metoxifenil)-1propilpiperidin-3il]metoxi)picolinamidă	383,48	384

Figura 1 - continuare

	B0404	4-{{[trans-4-(4-Metoxifenil)-1propilpiperidin-3-il]metoxi}picolinonitril}	365,47	366
	B0405	5-{{[trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi}nicotinamidă}	341,4	342
	B0406	4-{{[trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi}picolinamidă}	341,4	342
	B0407	7-{{[trans-4-(4-Metoxifenil)-1propilpiperidin-3-il]metoxi}benzo[d]isoxazol-3-amină}	395,49	396
	B0408	4-{{[trans-4-(4-Metoxifenil)-1propilpiperidin-3-il]metoxi}picolinamidă}	383,48	384
	B0409	5-{{[trans-4-(4-Metoxifenil)-1propilpiperidin-3-il]metoxi}nicotinamidă}	383,48	384
	B0410	3-{{[trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi}-Nmetilbenzenesulfonamidă}	390,5	391
	B0411	3-{{[trans-4-(4-Metoxifenil)-1propilpiperidin-3-il]metoxi}-N-metil-N-propilbenzenesulfonamidă}	474,66	475

Figura 1 - continuare

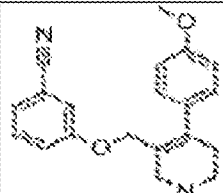
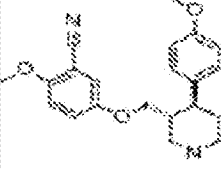
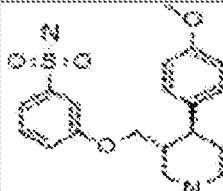
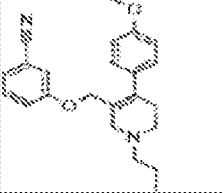
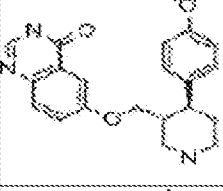
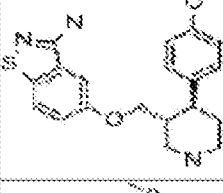
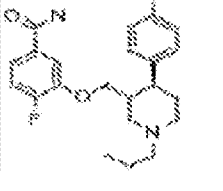
	B0412	3-[[4-(4-Metoxifenil)-1,2,5,6-tetrahydropiridin-3-il]metoxi]benzonitril	320,39	321
	B0413	2-Metoxi-5-[[trans-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi]benzonitril	352,43	353
	B0414	4-[[trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi]-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-onă	353,41	354
	B0415	3-[[trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi]benzenesulfonamidă	376,47	377
	B0416	3-[[4-(4-Metoxifenil)-1-propil-1,2,5,6-tetrahydropiridin-3-il]metoxi]benzonitril	362,46	363
	B0417	6-[[trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi]quinazolin-4(3H)-onă	365,43	366
	B0418	5-[[trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi]benzo[d]isothiazol-3-amină	369,48	370
	B0419	4-Fluoro-3-[[trans-4-(4-metoxifenil)-1-propilpiperidin-3-il]metoxi]benzamidă	400,49	401

Figura 1 - continuare

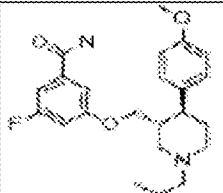
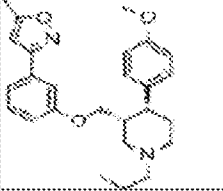
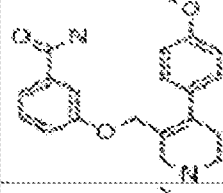
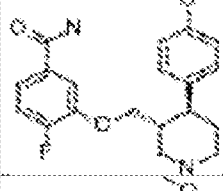
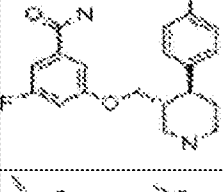
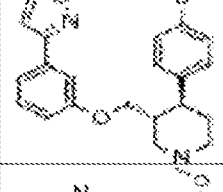
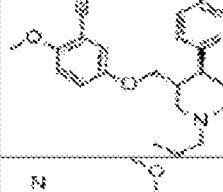
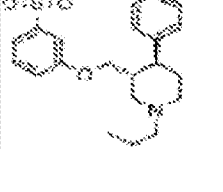
	B0420	3-Fluoro-5-({trans-4-(4-metoxifenil)-1-propilpiperidin-3-il}metoxi)benzamidă	400,49	401
	B0421	3-(3-({trans-4-(4-Metoxifenil)-1propilpiperidin-3-il}metoxi)fenil)-5metilisoxazole	420,54	421
	B0422	3-({[4-(4-Metoxifenil)-1,2,5,6tetrahidropiridin-3-il]metoxi}benzamidă	338,4	339
	B0423	4-Fluoro-3-({trans-4-(4metoxifenil)piperidin-3-il}metoxi)benzamidă	358,41	359
	B0424	3-fluoro-5-({(trans)-4-(4metoxifenil)piperidin-3-il}metoxi)benzamidă	358,41	359
	B0425	3-(3-({trans-4-(4Metoxifenil)piperidin-3-il}metoxi)fenil)-5-metilisoxazole	378,46	379
	B0426	2-metoxi-5-({(trans)-4-(4metoxifenil)-1-propilpiperidin-3-il}metoxi)benzonitril	394,51	395
	B0427	3-({trans-4-(4-Metoxifenil)-1propilpiperidin-3-il}metoxi)benzenesulfonamidă	418,55	419

Figura 1 - continuare

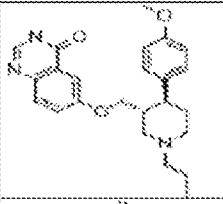
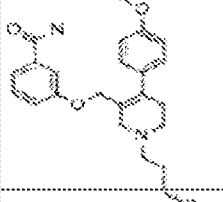
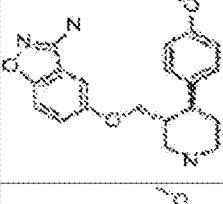
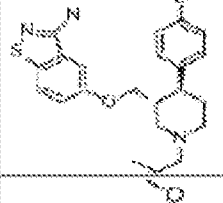
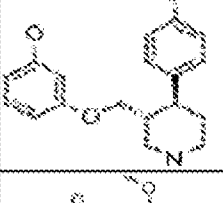
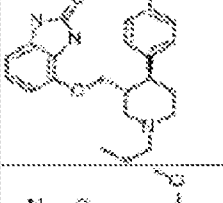
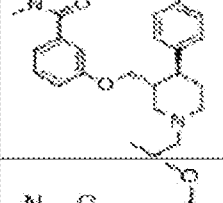
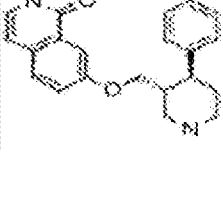
	B0428	6-([trans-4-(4-Metoxifenil)-1-propilpiperidin-3-il]metoxi)quinazolin-4(3H)-onă	407,51	408
	B0429	3-([4-(4-Metoxifenil)-1-propil1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il]metoxi)benzamidă	380,48	381
	B0430	5-([trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi)benzo[d]isoxazol-3amină	353,41	354
	B0431	5-([trans-4-(4-Metoxifenil)-1-propilpiperidin-3-il]metoxi)benzo[d]isothiazol-3amină	411,56	412
	B0432	3-([trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi)fenol	313,39	314
	B0433	4-([trans-4-(4-Metoxifenil)-1-propilpiperidin-3-il]metoxi)-1Hbenzo[d]imidazol-2(3H)-onă	395,49	396
	B0434	3-([trans-4-(4-Metoxifenil)-1-propilpiperidin-3-il]metoxi)-Nmetilbenzamidă	396,52	397
	B0435	7-([trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi)isoquinolin-1 (2H)-onă	364,44	365

Figura 1 - continuare

	B0436	4-{{[trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi}izoindolin-1-onă	352,43	353
	B0437	2-Fluoro-5-{{[trans-4-(4metoxifenil)piperidin-3il]metoxi}benzamidă	358,41	359
	B0438	7-{{[trans-4-(4-Metoxifenil)-1propilpiperidin-3-il]metoxi}isoquinolin-1 (2H)-onă	406,52	407
	B0439	5'-{{[trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi}spiro[ciclopropan-1,1 izoindolin]-3'-onă	378,46	379
	B0440	7-{{[trans-4-(4metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi}1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-onă	366,45	367
	B0441	2-Fluoro-5-{{[trans-4-(4-metoxifenil)-1-propilpiperidin-3il]metoxi}benzamidă	400,49	401
	B0442	4-{{[trans-4-(4-Metoxifenil)-1propilpiperidin-3il]metoxi}izoindolin-1-onă	394,51	395
	B0443	3-{{[trans-4-(4-Metoxifenil)-1propilpiperidin-3-il]metoxi}fenol	355,47	356

Figura 1 - continuare

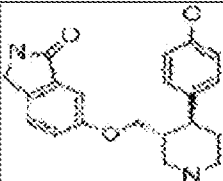
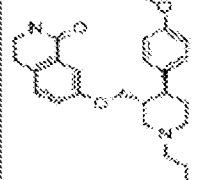
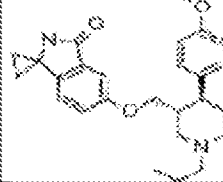
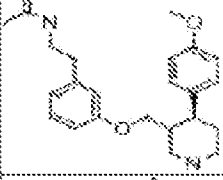
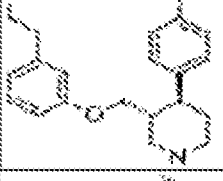
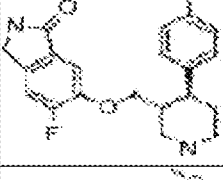
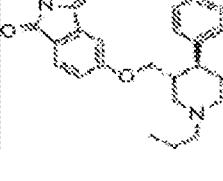
	B0444	6-({[trans-4-(4-Hydroxifenil)piperidin-3-il]metoxi}izoindolin-1-onă	338,4	339
	B0445	7-({[trans-4-(4-Metoxifenil)-1propilpiperidin-3-il]metoxi}-3,4dihyd roisoquinolin-1 (2H)-onă	408,53	409
	B0446	5'-({[trans-4-(4-Metoxifenil)-1propilpiperidin-3-il]metoxi}spiro[ciclopropan-1,1 izoindolin]-3'-onă	420,54	421
	B0447	N-(3-({[trans-4-(4Metoxifenil)piperidin-3il]metoxi}fenetil)acetamidă	382,5	383
	B0448	2-(3-({[trans-4-(4Metoxifenil)piperidin-3il]metoxi}fenil)etanamină	340,46	341
	B0449	5-Fluoro-6-({[trans-4-(4metoxifenil)piperidin-3il]metoxi}izoindolin-1-onă	370,42	371
	B0450	5-({[trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi}izoindoline-1,3-dionă	366,41	367
	B0451	5-({[trans-4-(4-Metoxifenil)-1propilpiperidin-3-il]metoxi}izoindoline-1,3-dionă	408,49	409

Figura 1 - continuare

	B0452	1-({[trans-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi}isoquinolin-7-ol	364,44	365
	B0453	5-Fluoro-6-({[trans-4-(4-metoxifenil)-1-propilpiperidin-3-il]metoxi}izoindolin-1-onă	412,5	413
	B0454	6-({[trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi}-5-metilizoindolin-1-onă	366,45	367
	B0455	6-({[trans-4-(4-Metoxifenil)-1propilpiperidin-3-il]metoxi}-5metilizoindolin-1-onă	408,53	409
	B0456	(3-({[trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi}fenil)metanamină	326,43	327
	B0457	Metil 3-({[trans-4-(4Metoxifenil)piperidin-3il]metoxi}benzoat	355,43	356
	B0458	3-({[trans-4-(4-Metoxifenil)-1propilpiperidin-3-il]metoxi}-Nmetilbenzenesulfonamidă	432,58	433
	B0459	7-({[trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi}quinolin-2(1 H)-onă	364,44	365

Figura 1 - continuare

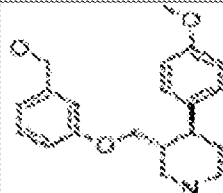
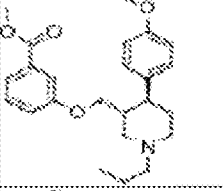
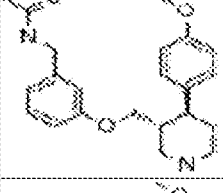
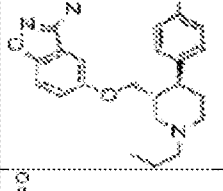
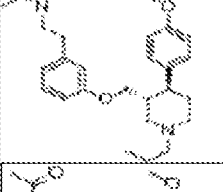
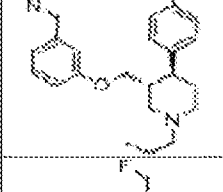
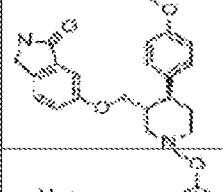
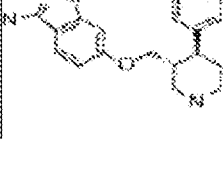
	B0460	(3-([trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi]fenil]metanol	327,42	328
	B0461	Metil 3-([trans-4-(4-Metoxifenil)-1propilpiperidin-3-il]metoxi]benzoat	397,51	398
	B0462	N-(3-([trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi]benzil]acetamidă	368,47	369
	B0463	5-([trans-4-(4-Metoxifenil)-1propilpiperidin-3-il]metoxi]benzo[d]isoxazol-3-amină	395,49	396
	B0464	N-(3-([trans-4-(4-Metoxifenil)-1propilpiperidin-3-il]metoxi]fenetil]acetamidă	424,58	425
	B0465	N-(3-([trans-4-(4-Metoxifenil)-1propilpiperidin-3-yl] metoxi] benzil] acetamidă	410,55	411
	B0466	6-([trans-4-{4-(2-Fluoroetoxi)fenil]piperidin-3-il]metoxi]izoindolin-1-onă	384,44	385
	B0467	6-([trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi]benzo[d]isoxazol-3-amină	353,41	354

Figura 1 - continuare

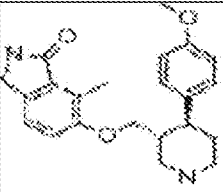
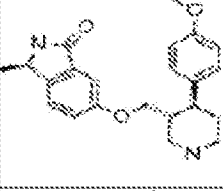
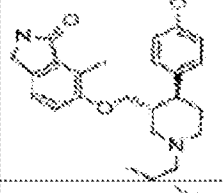
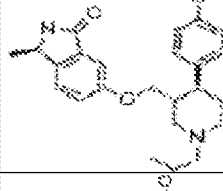
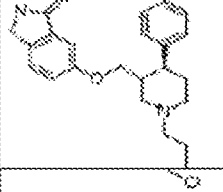
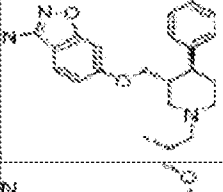
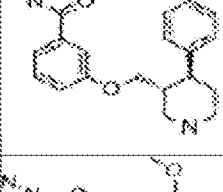
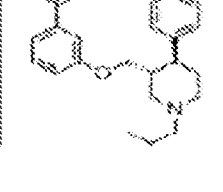
	B0468	6-({[trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi}-7-metilizoindolin-1-onă	366,45	367
	B0469	6-({[trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi}-3-metilizoindolin-1-onă	366,45	367
	B0470	6-({[trans-4-(4-Metoxifenil)-1propilpiperidin-3-il]metoxi}-7-metilizoindolin-1-onă	408,53	409
	B0471	6-({[trans-4-(4-Metoxifenil)-1propilpiperidin-3-il]metoxi}-3-metilizoindolin-1-onă	408,53	409
	B0472	6-({[trans-4-(4-Hidroxifenil)-1propilpiperidin-3-il]metoxi}izoindolin-1-onă	380,48	381
	B0473	6-({[trans-4-(4-Metoxifenil)-1propilpiperidin-3-il]metoxi}benzo[d]isoxazol-3-amină	395,49	396
	B0474	3-({[trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi}benzohidrazide	355,43	356
	B0475	3-({[trans-4-(4-Metoxifenil)-1propilpiperidin-3-il]metoxi}benzohidrazide	397,51	398

Figura 1 - continuare

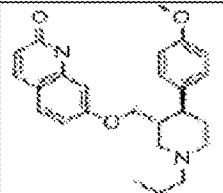
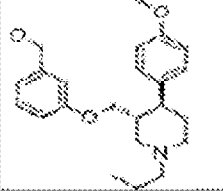
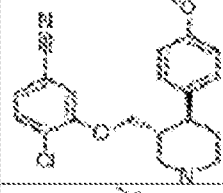
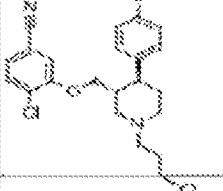
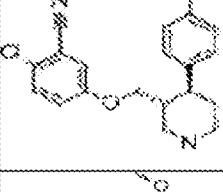
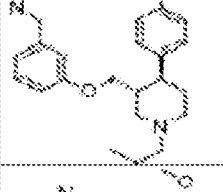
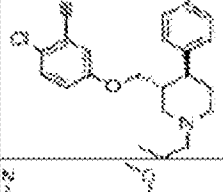
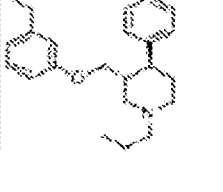
	B0476	7-([trans-4-(4-Metoxifenil)-1-propilpiperidin-3-il]metoxi)quinolin2(1 H)-onă	406,52	407
	B0477	(3-([trans-4-(4-Metoxifenil)-1-propilpiperidin-3-il]metoxi)fenil)metanol	369,5	370
	B0478	4-Chloro-3-([trans-4-(4metoxifenil)piperidin-3il]metoxi)benzonitril	356,85	357
	B0479	4-Chloro-3-([trans-4-(4-metoxifenil)-1-propilpiperidin-3il]metoxi)benzonitril	398,93	399
	B0480	2-Chloro-5-([trans-4-(4metoxifenil)piperidin-3il]metoxi)benzonitril	356,85	357
	B0481	(3-([trans-4-(4-Metoxifenil)-1-propilpiperidin-3-il]metoxi)fenil)metanamină	368,51	369
	B0482	2-Chloro-5-([trans-4-(4-metoxifenil)-1-propilpiperidin-3il]metoxi)benzonitril	398,93	399
	B0483	2-(3-([trans-4-(4-Metoxifenil)-1-propilpiperidin-3-il]metoxi)fenil)etanamină	382,54	383

Figura 1 - continuare

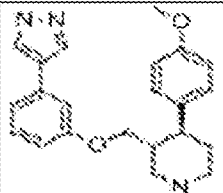
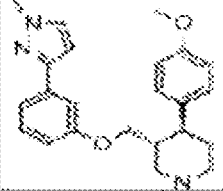
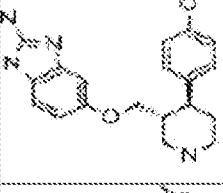
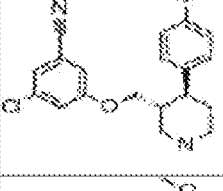
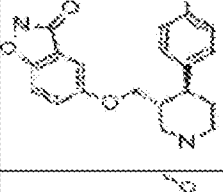
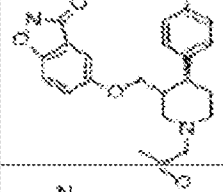
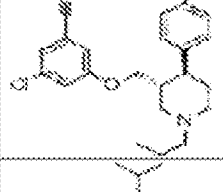
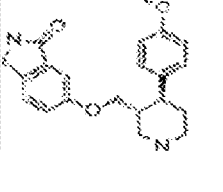
	B0484	trans-3-([3-(1 H-Pirazol-4il)fenoxi]metil)-4-(4metoxifenil)piperidină	363,45	364
	B0485	trans-4-(4-Metoxifenil)-3-([3-(1 metil-1 H-pirazol-3il)fenoxi]metil)piperidină	377,48	378
	B0486	5-([trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin3-il]metoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2amină	352,43	353
	B0487	3-Chloro-5-([trans-4-(4metoxifenil)piperidin-3il]metoxi)benzonitril	356,85	357
	B0488	5-([trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin3-il]metoxi)benzo[d]isoxazol-3(2H)onă	354,4	355
	B0489	5-([trans-4-(4-Metoxifenil)-1propilpiperidin-3-il]metoxi)benzo[d]isoxazol-3(2H)onă	396,48	397
	B0490	3-Chloro-5-([trans-4-(4-metoxifenil)-1-propilpiperidin-3il]metoxi)benzonitril	398,93	399
	B0491	6-([trans-4-(4-Isobutoxifenil)piperidin-3il]metoxi)isoirdolin-1-onă	394,51	395

Figura 1 - continuare

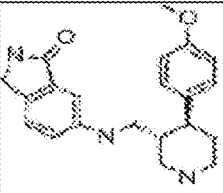
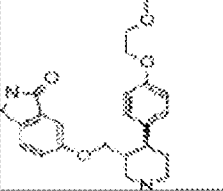
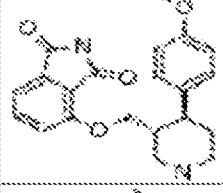
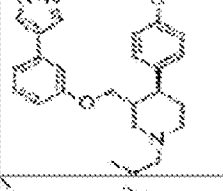
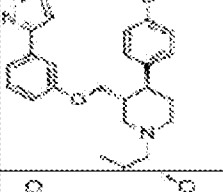
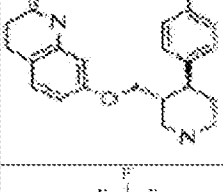
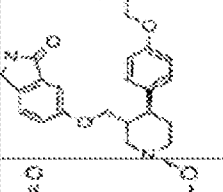
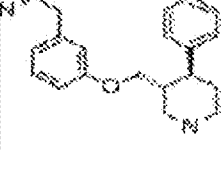
	B0492	6-{{[trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-il]metil}amino}izoindolin-1-onă	351,44	352
	B0493	6-{{[trans-4-[4-(2-Metoxietoxi)fenil]piperidin-3-il]metoxi}izoindolin-1-onă	396,48	397
	B0494	4-{{[trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi}izoindoline-1,3-dionă	366,41	367
	B0495	trans-3-{{[3-(1 H-Pirazol-4il)fenoxi]metil}-4-(4-metoxifenil)-1propilpiperidină	405,53	406
	B0496	trans-4-(4-Metoxifenil)-3-{{[3-(1metil-1H-pirazol-3-il)fenoxi]metil}-1propilpiperidină	419,56	420
	B0497	7-{{[trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi}-3,4-dihidroquinolin2(1H)-onă	366,45	367
	B0498	6-{{[trans-4-[4-(2,2,2-Trifluoroetoxi)fenil]piperidin-3-il]metoxi}izoindolin-1-onă	420,42	421
	B0499	2-(3-{{[trans-4-(4Metoxifenil)piperidin-3il]metoxi}fenil)acetamidă	354,44	355

Figura 1 - continuare

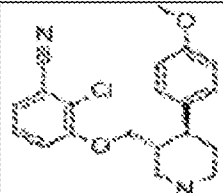
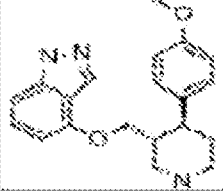
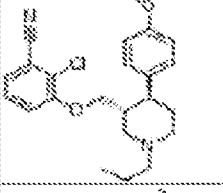
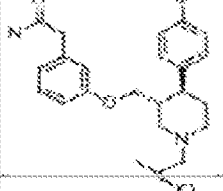
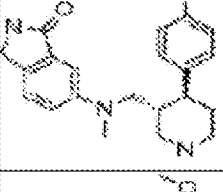
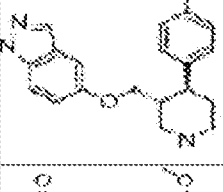
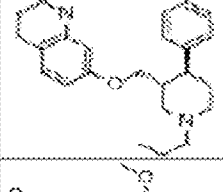
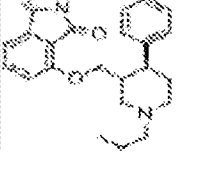
	B0500	2-Chloro-3-([trans-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi)benzonitril	356,85	357
	B0501	4-([trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi)-1 H-indazole	337,42	338
	B0502	2-Chloro-3-([trans-4-(4-metoxifenil)-1-propilpiperidin-3-il]metoxi)benzonitril	398,93	399
	B0503	2-([3-([trans-4-(4-Metoxifenil)-1-propilpiperidin-3-il]metoxi)fenil]acetamidă	396,52	397
	B0504	6-([trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-il]metil)-(metil)-amino}izoindolin-1onă	365,47	366
	B0505	5-([trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi)-1 H-indazole	337,42	338
	B0506	7-([trans-4-(4-Metoxifenil)-1-propilpiperidin-3-il]metoxi)-3,4dihyd roquinolin-2(1 H)-onă	408,53	409
	B0507	4-([trans-4-(4-Metoxifenil)-1-propilpiperidin-3-il]metoxi)izoindoline-1,3-dionă	408,49	409

Figura 1 - continuare

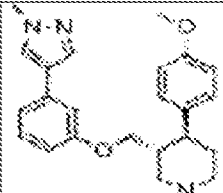
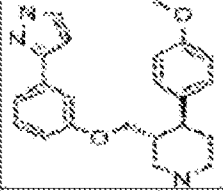
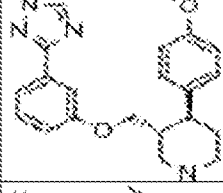
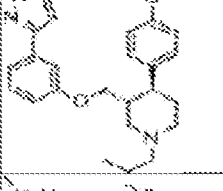
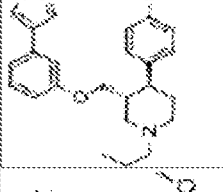
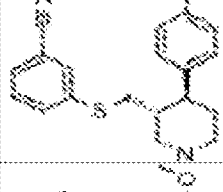
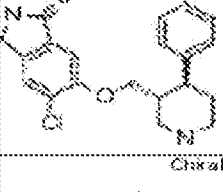
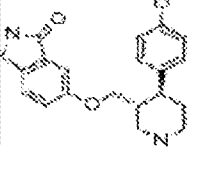
	B0508	trans-4-(4-Metoxifenil)-3-([3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenoxi]metil)piperidină	377,48	378
	B0509	trans-3-([3-(1H-Pirazol-3il)fenoxi]metil)-4-(4metoxifenil)piperidină	363,45	364
	B0510	trans-3-([3-(1H-1,2,4-Triazol-3il)fenoxi]metil)-4-(4metoxifenil)piperidină	364,44	365
	B0511	trans-3-([3-(1H-Pirazol-3il)fenoxi]metil)-4-(4-metoxifenil)-1propilpiperidină	405,53	406
	B0512	trans-4-(4-Metoxifenil)-3-([3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenoxi]metil)-1propilpiperidină	419,56	420
	B0513	3-([trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-il]metil)thio)benzonitril	338,47	339
	B0514	5-Chloro-6-([trans-4-(4metoxifenil)piperidin-3il]metoxi)izoindolin-1-onă	386,87	387
	B0515	(-)-6-([trans-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi)2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	352,43	353

Figura 1 - continuare

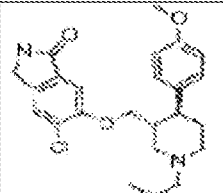
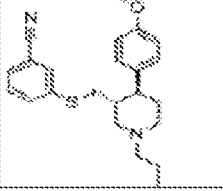
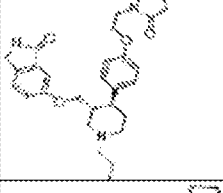
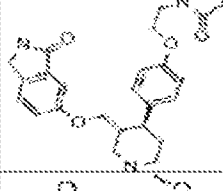
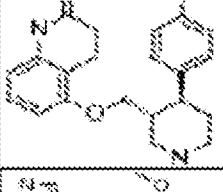
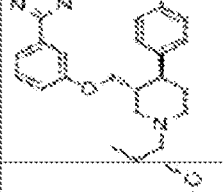
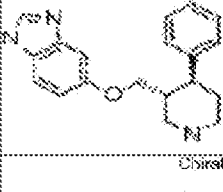
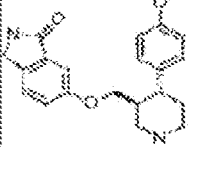
	B0516	5-Chloro-6-([trans-4-(4-metoxifenil)-1-propilpiperidin-3-il]metoxi)izoindolin-1-onă	428,95	429
	B0517	6-([trans-4-(4-Metoxifenil)-1propilpiperidin-3-il]metil)thio)izoindolin-1-onă	380,55	381
	B0518	6-([trans-4-(4-(2-(2-Oxopirolidin-1il)etoxi)fenil)-1-propilpiperidin-3il]metoxi)izoindolin-1-onă	491,62	492
	B0519	6-([trans-4-(4-[2-(2-Oxopirolidin-1il)ethoxi]phenil)piperidin-3il]metoxi)izoindolin-1-onă	449,54	450
	B0520	5-([trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-il]etoxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-onă	366,45	367
	B0521	trans-3-([3-(1H-1,2,4-Triazol-3il)fenoxi]metil)-4-(4-metoxifenil)-1propilpiperidină	406,52	407
	B0522	5-([trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi)-1H-benzo[d]imidazole	337,42	338
	B0523	(-)-6-([trans-4-(4Metoxifenil)piperidin-3il]metoxi)izoindolin-1-onă	352,43	353

Figura 1 - continuare

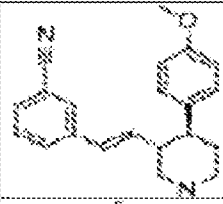
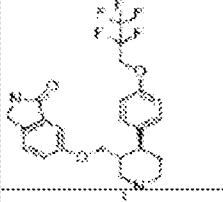
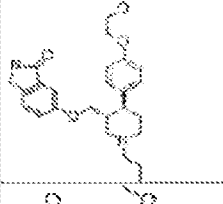
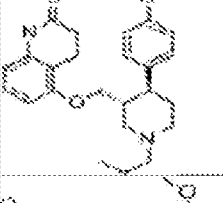
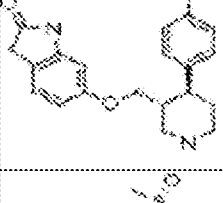
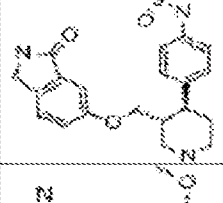
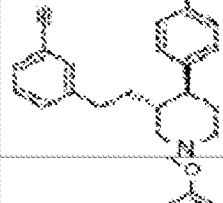
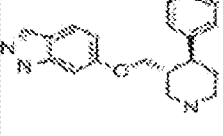
	B0524	3-((E)-2-[(trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-il]vinil]benzonitril	318,41	319
	B0525	6-[[trans-4-[4-(2,2,3,3,3-Pentafluoropropoxi)fenil]piperidin-3-il]metoxi]izoindolin-1-onă	470,43	471
	B0526	6-[[trans-4-[4-(2-Metoxietoxi)fenil]-1-propilpiperidin-3-il]metoxi]izoindolin-1-onă	438,56	439
	B0527	5-[[trans-4-(4-Metoxifenil)-1propilpiperidin-3-il]metoxi]-3,4dihyd roquinolin-2(1 H)-onă	408,53	409
	B0528	6-[[trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi]indolin-2-onă	352,43	353
	B0529	N-(4-[trans-3-[[[(3-Oxoizoindolin-5il)oxi]metil]piperidin-4il]fenil]metansulfonamidă	415,51	416
	B0530	3-{2-[trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-il]etil]benzonitril	320,43	321
	B0531	6-[[trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi]-1 H-indazole	337,42	338

Figura 1 - continuare

	B0532	4-{{[trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi}indolin-2-onă	352,43	353
	B0533	(—)-3-{{[trans-4-(4-Hidroxifenil)piperidin-3-il]metoxi}benzonitril	308,37	309
	B0534	(+)-3-{{[trans-4-(4-Hidroxifenil)piperidin-3-il]metoxi}benzonitril	308,37	309
	B0535	(-)-3-{{[trans-4-(4-Hidroxifenil)-1propilpiperidin-3-il]metoxi}benzonitril	350,45	351
	B0536	(+)-3-{{[trans-4-(4-Hidroxifenil)-1propilpiperidin-3-il]metoxi}benzonitril	350,45	351
	B0537	6-{{[trans-4-(4-Fluorofenil)piperidin-3-il]metoxi}izoindolin-1-onă	340,39	341
	B0538	3-{{[trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-il]metil)sulfonil}-benzonitril	370,47	371
	B0539	6-{{[trans-4-(4-Metoxifenil)-1propilpiperidin-3-il]metoxi}-1Hindazole	379,5	380

Figura 1 - continuare

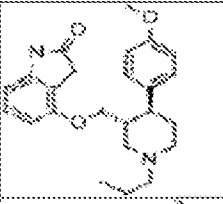
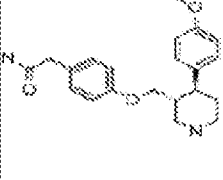
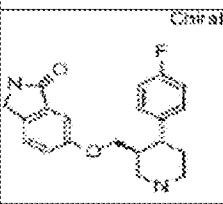
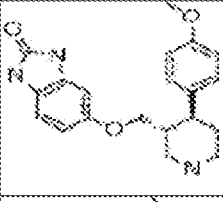
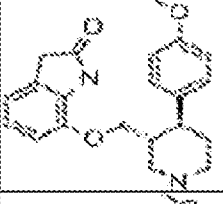
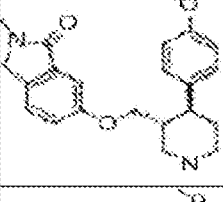
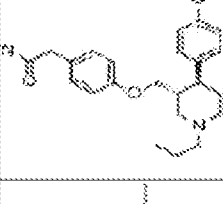
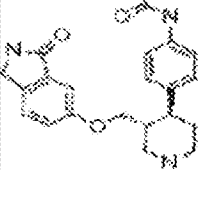
	B0540	4-{{[trans-4-(4-Metoxifenil)-1propilpiperidin-3-il]metoxi}indolin-2onă	394,51	395
	B0541	2-(4-{{[trans-4-(4Metoxifenil)piperidin-3il]metoxi}fenil}acetamidă	354,44	355
	B0542	(-)-6-{{[trans-4-(4Fluorofenil)piperidin-3il]metoxi}isoindolin-1-onă	340,39	341
	B0543	5-{{[trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin3-il]metoxi}-1H-benzo[d]imidazol2(3H)-onă	353,41	354
	B0544	7-{{[trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi}indolin-2-onă	352,43	353
	B0545	6-{{[trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi}-2-metilizoindolin-1-onă	366,45	367
	B0546	2-(4-{{[trans-4-(4-Metoxifenil)-1propilpiperidin-3il]metoxi}fenil}acetamidă	396,52	397
	B0547	N-{4-[trans-3-{{[(3-Oxoizoindolin-5il)oxi]metil}piperidin-4il]fenil}acetamidă	379,45	380

Figura 1 - continuare

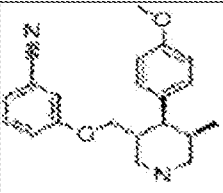
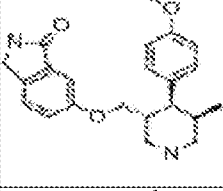
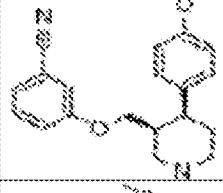
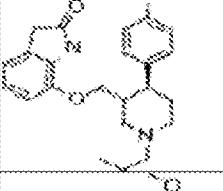
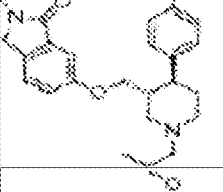
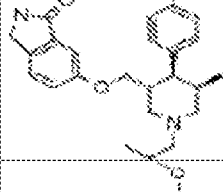
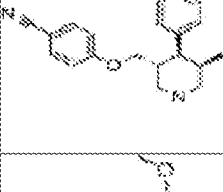
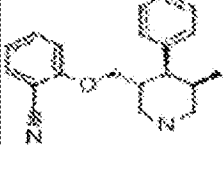
	B0548	3-({[trans,cis-4-(4-Metoxifenil)-5metilpiperidin-3-il]metoxi}benzonitril	336,43	337
	B0549	6-({[trans,cis-4-(4-Metoxifenil)-5metilpiperidin-3-il]metoxi}izoindolin 1-onă	366,45	367
	B0550	3-({[cis-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi}benzonitril	322,4	323
	B0551	7-({[trans-4-(4-Metoxifenil)-1propilpiperidin-3-il]metoxi}indolin-2onă	394,51	395
	B0552	6-({[trans-4-(4-Metoxifenil)-1propilpiperidin-3-il]metoxi}-2metilizoindolin-1-onă	408,53	409
	B0553	6-({[trans,cis-4-(4-Metoxifenil)-5metil-1-propilpiperidin-3-il]metoxi}izoindolin-1-onă	408,53	409
	B0554	4-({[trans,cis-4-(4-Metoxifenil)-5metilpiperidin-3-il]metoxi}benzonitril	336,43	337
	B0555	2-({[trans,cis-4-(4-Metoxifenil)-5metilpiperidin-3-il]metoxi}benzonitril	336,43	337

Figura 1 - continuare

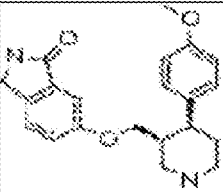
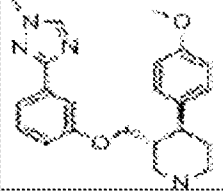
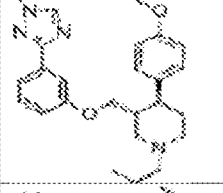
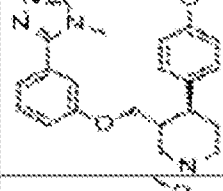
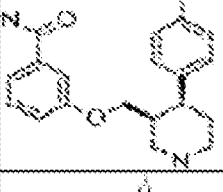
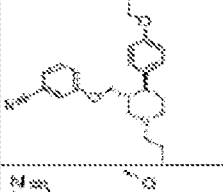
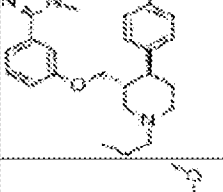
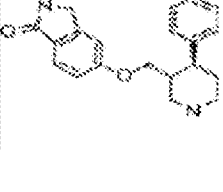
	B0556	6-[(cis-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi]izoindolin-1-onă	352,43	353
	B0557	trans-4-(4-Metoxifenil)-3-([3-(1metil-1 H-1,2,4-triazol-3il)fenoxi]metil)piperidină	378,47	379
	B0558	trans-4-(4-Metoxifenil)-3-([3-(1metil-1 H-1,2,4-triazol-3il)fenoxi]metil)-1-propilpiperidină	420,55	421
	B0559	trans-4-(4-Metoxifenil)-3-([3-(4metil-4H-1,2,4-triazol-3il)fenoxi]metil)piperidină	378,47	379
	B0560	3-[(cis-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi]benzamidă	340,42	341
	B0561	3-([trans-4-[4-(2-Metoxietoxi)fenil]-1-propilpiperidin-3-il]metoxi]benzonitril	408,53	409
	B0562	trans-4-(4-Metoxifenil)-3-([3-(4metil-4H-1,2,4-triazol-3il)fenoxi]metil)-1-propilpiperidină	420,55	421
	B0563	5-([trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi]izoindolin-1-onă	352,43	353

Figura 1 - continuare

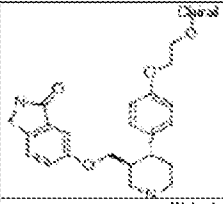
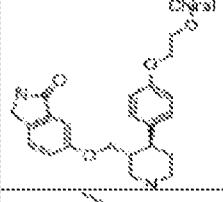
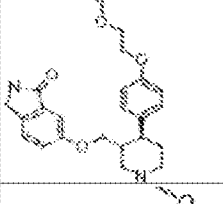
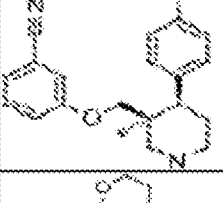
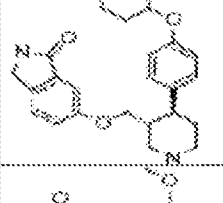
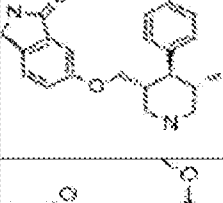
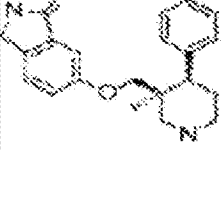
	B0564	(—)-6-([(trans)-4-{4-(2Metoxietoxi)fenil}piperidin-3il]metoxi)izoindolin-1-onă	396,48	397
	B0565	(+)-6-([(trans)-4-{4-(2Metoxietoxi)fenil}piperidin-3il]metoxi)izoindolin-1-onă	396,48	397
	B0566	6-([(trans)-4-{4-(2-Etoxietoxi)fenil}piperidin-3il]metoxi)izoindolin-1-onă	410,51	411
	B0567	3-([(cis)-4-(4-Metoxifenil)-3metilpiperidin-3il]metoxi)benzamidă	354,44	355
	B0568	3-([(cis)-4-(4-Metoxifenil)-3-metilpiperidin-3-il]metoxi)benzonitril	336,43	337
	B0569	6-([(trans)-4-{4-[(Tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi]fenil}piperidin-3il]metoxi)izoindolin-1-onă	422,52	423
	B0570	6-([(trans,trans)-4-(4-Metoxifenil)-5metilpiperidin-3-il]metoxi)izoindolin1-onă	366,45	367
	B0571	6-([(cis)-4-(4-Metoxifenil)-3metilpiperidin-3-il]metoxi)izoindolin1-onă	366,45	367

Figura 1 - continuare

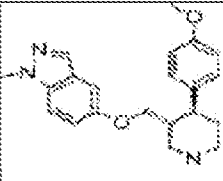
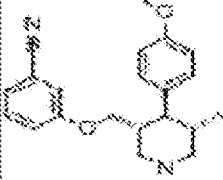
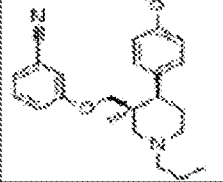
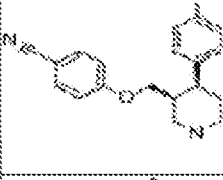
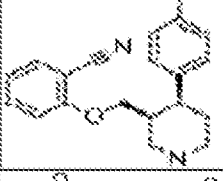
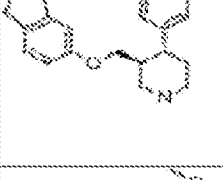
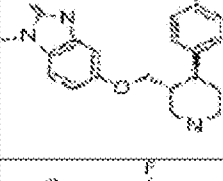
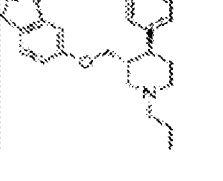
	B0572	5-([trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi)-1-metil-1 H-indazole	351,44	352
	B0573	3-([trans,trans-4-(4-Metoxifenil)-5metilpiperidin-3-il]metoxi)benzonitril	336,43	337
	B0574	3-([trans-4-(4-Metoxifenil)-3-metil-1propilpiperidin-3il]metoxi)benzonitril	378,51	379
	B0575	4-([cis-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3il]metoxi)benzonitril	322,4	323
	B0576	2-([cis-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3il]metoxi)benzonitril	322,4	323
	B0577	6-([trans-4-(3-Hidroxifenil)piperidin-3-il]metoxi)izoindolin-1-onă	338,4	339
	B0578	5-([trans-4-(4-Metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi)-1-metil-1 Hbenzo[d]imidazol-2(3H)-onă	367,44	368
	B0579	6-([trans-4-(4-Fluorofenil)-1propilpiperidin-3il]metoxi)izoindolin-1-onă	382,47	383

Figura 1 - continuare

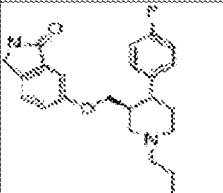
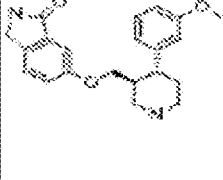
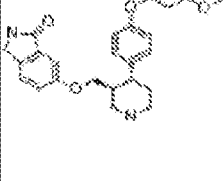
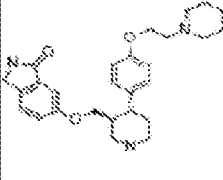
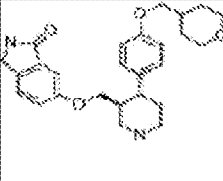
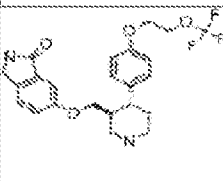
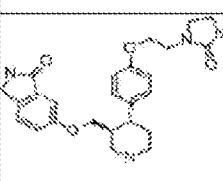
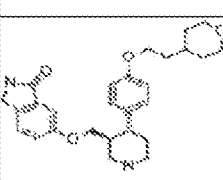
	B0580	(-)-6-(((trans-4-(4-Fluorofenil)-1-propilpiperidin-3-il)metoxi)izoindolin-1-onă	382,47	383
	B0581	6-(((trans-4-(3-Metoxifenil)piperidin-3-il)metoxi)izoindolin-1-onă	352,43	353
	B0582	6-(((trans-4-{4-(3-Metoxipropoxi)fenil}piperidin-3-il)metoxi)izoindolin-1-onă	410,51	411
	B0583	6-(((trans-4-{4-[2-(Piperidin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-3-il)metoxi)izoindolin-1-onă	449,59	450
	B0584	6-(((trans-4-{4-[(Tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]fenil}piperidin-3-il)metoxi)izoindolin-1-onă	436,54	437
	B0585	6-(((trans-4-{4-[2-(Trifluorometoxi)etoxi]fenil}piperidin-3-il)metoxi)izoindolin-1-onă	450,45	451
	B0586	6-(((trans-4-{4-[2-(2-Oxoimidazolidin-1-il)etoxi]fenil}piperidin-3-il)metoxi)izoindolin-1-onă	450,53	451
	B0587	6-(((trans-4-{4-[2-(Tetrahidro-2H-piran-4-il)etoxi]fenil}piperidin-3-il)metoxi)izoindolin-1-onă	450,57	451

Figura 1 - continuare

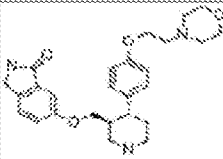
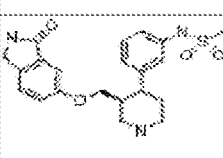
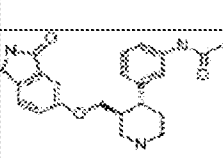
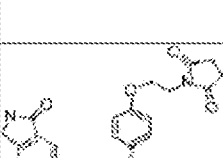
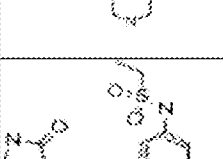
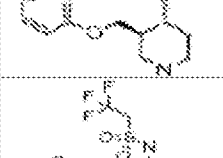
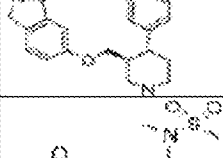
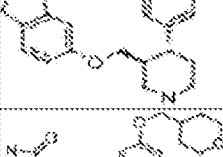
	B0588	6-{{trans-4-{4-(2-Morpholinoethoxy)fenil}]piperidin-3il}metoxi}izoindolin-1-onă	451,56	452
	B0589	N-{3-[trans-3-{[(3-Oxoizoindolin-5il)oxi]metil}piperidin-4il]fenil}metansulfonamidă	415,51	416
	B0590	N-{3-[trans-3-{[(3-Oxoizoindolin-5il)oxi]metil}piperidin-4il]fenil}acetamidă	379,45	380
	B0591	1-(2-{4-[trans-3-{[(3-Oxoizoindolin-5-il)oxi]metil}piperidin-4il]fenoxi}etil)pirolidină-2,5-dionă	463,53	464
	B0592	N-{4-[trans-3-{[(3-Oxoizoindolin-5il)oxi]metil}piperidin-4il]fenil}etansulfonamidă	429,53	430
	B0593	2,2,2-Trifluoro-N-{4-[trans-3-{[(3oxoizoindolin-5il)oxi]metil}piperidin-4il]fenil}etansulfonamidă	483,5	484
	B0594	N-Metil-N-{4-[trans-3-{[(3oxoizoindolin5-il)oxi]metil}piperidin-4-il]fenil}metansulfonamidă	429,53	430
	B0595	6-{{trans-1-Propil-4-{4-[(tetrahidro2H-piran-4-il)metoxi]fenil}]piperidin-3-il}metoxi}izoindolin-1-onă	478,62	479

Figura 1 - continuare

	B0596	6-({[trans-4-(4-Aminofenil)piperidin-3-il]metoxi}izoindolin-1-onă)	337,42	338
	B0597	6-({[trans-4-{4-(Dimetilamino)fenil]piperidin-3-il]metoxi}izoindolin-1-onă)	365,47	366
	B0598	6-({[trans-4-{4-(3Metoxipropoxi)fenil]-1propilpiperidin-3-il]metoxi}izoindolin-1-onă)	452,59	453
	B0599	6-({[trans-4-{4-[(1-Metoxipropan-2-il)oxi]fenil]piperidin-3-il]metoxi}izoindolin-1-onă)	410,51	411
	B0600	6-({[trans-4-{4-(Oxetan-3-iloxi)fenil]piperidin-3-il]metoxi}izoindolin-1-onă)	394,46	395
	B0601	6-({[trans-4-Fenilpiperidin-3-il]metoxi}-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă)	322,4	323
	B0602	6-({[trans-4-{4-(Metilamino)fenil]piperidin-3-il]metoxi}-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă)	351,44	352
	B0603	6-({[trans-4-{4-[(1,1-Dioxidothietan-3-il)oxi]fenil]piperidin-3-il]metoxi}izoindolin-1-onă)	442,53	443

Figura 1 - continuare

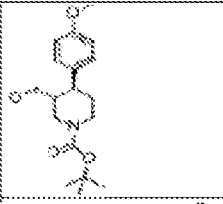
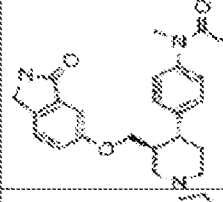
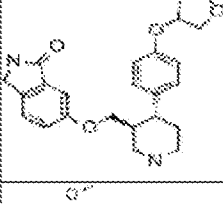
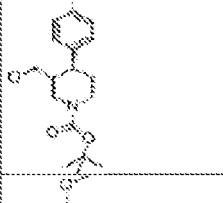
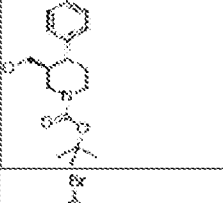
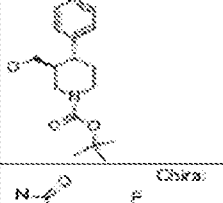
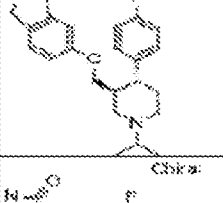
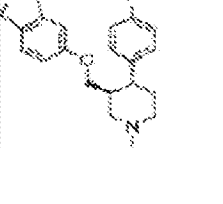
	B0604	terț-butil (trans)-3-(hidroximetil)-4-(4-metoxifenil)piperidină-1carboxilat	321,41	322
	B0605	N-Metil-N-{4-[[trans-3-[[[(3-oxo-2,3dihidro-1 H-izoindol-5il)oxi]metil]piperidin-4il]fenil]acetamidă	393,48	394
	B0606	6-[[trans-4-[4-(Oxolan-3-iloxi)fenil]piperidin-3-il]metoxi]-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	408,49	409
	B0607	(+)-terț-butil (trans)-3-(hidroximetil)-4-(4-metoxifenil)piperidină-1carboxilat	321,41	322
	B0608	(-)-terț-butil (trans)-3-(hidroximetil)-4-(4-metoxifenil)piperidină-1carboxilat	321,41	322
	B0609	terț-butil (trans)-4-(4-bromofenil)-3-(hidroximetil)piperidină-1-carboxilat	370,28	370
	B0610	(-)-6-[[trans-4-(4-Fluorofenil)-1(propan-2-il)piperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	382,47	383
	B0611	(-)-6-[[trans-4-(4-Fluorofenil)-1metilpiperidin-3-il]metoxi]-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	354,42	355

Figura 1 - continuare

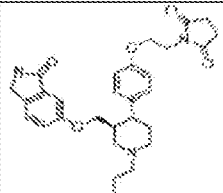
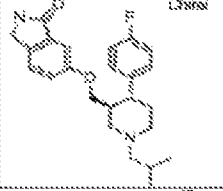
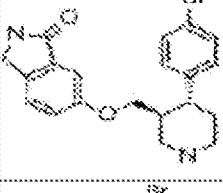
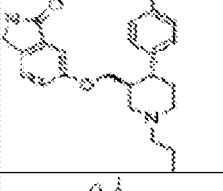
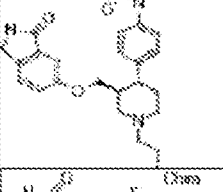
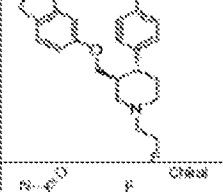
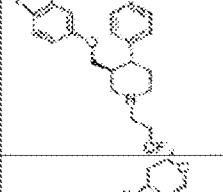
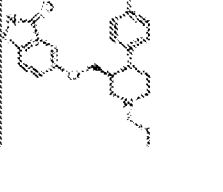
	B0612	1-(2-{4-[trans-3-[[3-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]oxy]methyl}-1-propylpiperidin-4-yl]phenoxy)ethyl)pyrrolidin-2,5-dione	505,61	506
	B0613	(-)-6-[[trans-4-(4-fluorophenyl)-1-(2-methylpropyl)piperidin-3-yl]methoxy]-2,3-dihydro-1H-indol-1-one	396,5	397
	B0614	6-[[trans-4-(4-bromophenyl)piperidin-3-yl]methoxy]-2,3-dihydro-1H-indol-1-one	401,3	401
	B0615	6-[[trans-4-(4-bromophenyl)-1-propylpiperidin-3-yl]methoxy]-2,3-dihydro-1H-indol-1-one	443,38	443
	B0616	N-{4-[trans-3-[[3-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]oxy]methyl}-1-propylpiperidin-4-yl]phenyl}methanesulfonamide	457,59	458
	B0617	(-)-6-[[trans-1-(2-fluoroethyl)-4-(4-fluorophenyl)piperidin-3-yl]methoxy]-2,3-dihydro-1H-indol-1-one	386,43	387
	B0618	(-)-6-[[trans-4-(4-fluorophenyl)-1-(3,3,3-trifluoropropyl)piperidin-3-yl]methoxy]-2,3-dihydro-1H-indol-1-one	436,44	437
	B0619	6-[[trans-4-[4-(oxan-4-iloxy)phenyl]-1-propylpiperidin-3-yl]methoxy]-2,3-dihydro-1H-indol-1-one	464,6	465

Figura 1 - continuare

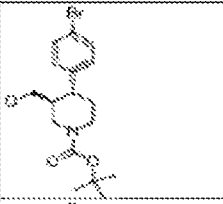
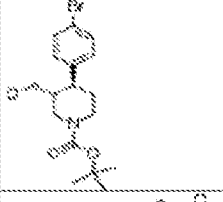
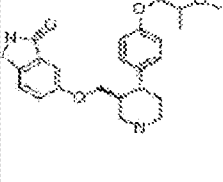
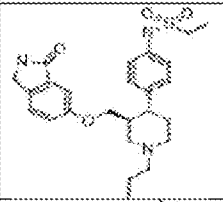
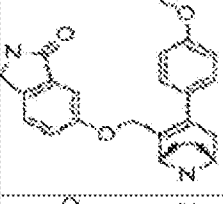
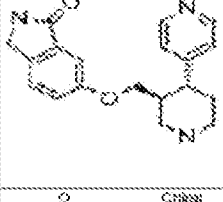
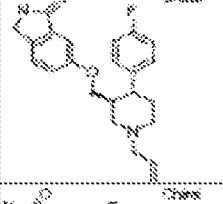
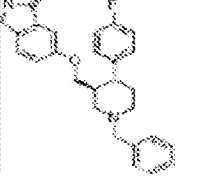
	B0620	(+)-terț-butil (trans)-4-(4bromofenil)-3-(hidroximetil)piperidină-1-carboxilat	370,28	370
	B0621	(-)-terț-butil (trans)-4-(4-bromofenil)-3-(hidroximetil)piperidină-1-carboxilat	370,28	370
	B0622	6-{{[trans-4-[4-(2-Metoxipropoxi)fenil]piperidin-3il]metoxi}-2,3-dihidro-1 H-izoindol-1-onă	410,51	411
	B0623	N-{4-[trans-3-{{[(3-Oxo-2,3-dihidro-1 H-izoindol-5-il)oxi]metil}-1propilpiperidin-4-il]fenil}etan-1sulfonamidă	471,61	472
	B0624	6-{{[3-(4-metoxifenil)-8azabicyclo[3,2,1]oct-2-en-2il]metoxi}-2,3-dihidro-1 H-izoindol-1-onă	376,45	N.D.
	B0625	6-{{[trans-4-(Piridin-4-il)piperidin-3il]metoxi}-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	323,39	324
	B0626	(-)-6-{{[trans-4-(4-Fluorofenil)-1(prop-2-en-1-il)piperidin-3il]metoxi}-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	380,46	381
	B0627	(-)-6-{{[trans-1-Benzil-4-(4fluorofenil)piperidin-3-il]metoxi}-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	430,51	431

Figura 1 - continuare

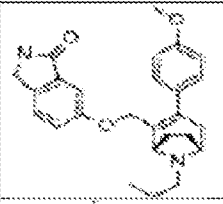
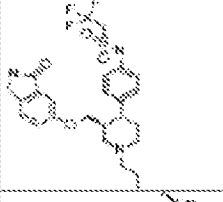
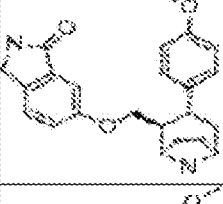
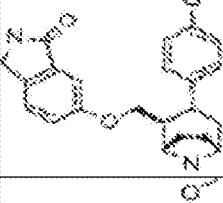
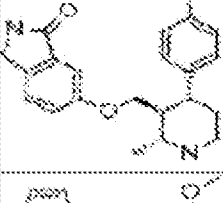
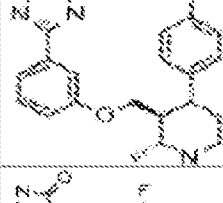
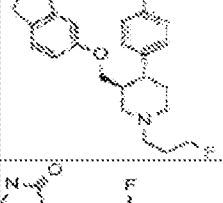
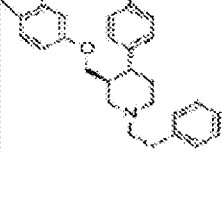
	B0628	(+/-)-6-[[3-(4-Metoxifenil)-8-propil-8azabicyclo[3,2,1]oct-2-en-2il]metoxi]-2,3-dihidro-1 H-izoindol-1-onă	418,53	419
	B0629	2,2,2-Trifluoro-N-{4-[[trans-3-([3oxoizoindolin-5-il]oxi)metil]-1propilpiperidin-4il]fenil}etansulfonamidă	525,58	526
	B0630	(+/-)-endo-trans-6-[[3-(4Metoxifenil)-8azabicyclo[3,2,1]octan-2il]metoxi]izoindolin-1-onă	378,46	379
	B0631	(+/-)-exo-trans-6-[[3-(4-Metoxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-2il]metoxi]izoindolin-1-onă	378,46	379
	B0632	(+/-)-6-[[cis,trans-4-(4-Metoxifenil)-2-metilpiperidin-3il]metoxi]izoindolin-1-onă	366,45	367
	B0633	(+/-)-cis,trans-3-[[3-(1H-Imidazol-2il)fenoxi]metil]-4-(4-metoxifenil)-2metilpiperidină	377,48	378
	B0634	(-)-6-[[trans-4-(4-Fluorofenil)-1-(3fluoropropil)piperidin-3-il]metoxi]2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	400,46	401
	B0635	(-)-6-[[trans-4-(4-Fluorofenil)-1fenetilpiperidin-3-il]metoxi]-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	444,54	445

Figura 1 - continuare

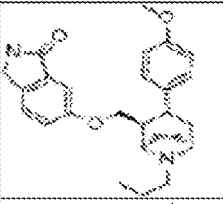
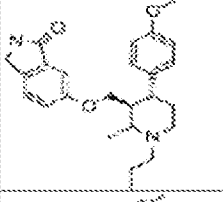
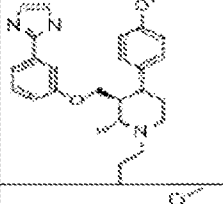
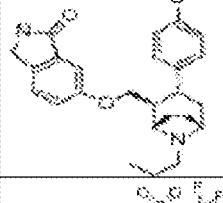
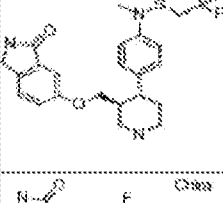
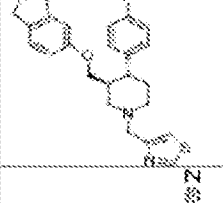
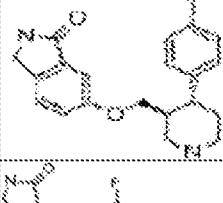
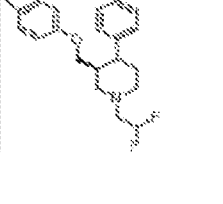
	B0636	(+/-)-endo-6-[[trans-3-(4-Metoxifenil)-8-propil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2il]metoxi]izoindolin-1-onă	420,54	421
	B0637	(+/-)-6-[[cis,trans-4-(4-Metoxifenil)-2-metil-1-propilpiperidin-3il]metoxi]izoindolin-1-onă	408,53	409
	B0638	(+/-)-cis,trans-3-[[3-(1H-Imidazol-2il)fenoxil]metil]-4-(4-metoxifenil)-2-metil-1-propilpiperidină	419,56	420
	B0639	(+/-)-exo-6-[[trans-3-(4-Metoxifenil)8-propil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2il]metoxi]izoindolin-1-onă	420,54	421,1
	B0640	2,2,2-Trifluoro-N-metil-N-{4-[trans-3-[[3-oxoizoindolin-5il]oxil]metil]piperidin-4il]fenil}etansulfonamidă	497,53	498
	B0641	(-)-6-[[trans-4-(4-Fluorofenil)-1(thiazol-4-ilmetil)piperidin-3il]metoxi]izoindolin-1-onă	437,53	438
	B0642	4-[trans-3-[[3-Oxoizoindolin-5il]oxil]metil]piperidin-4-il]benzonitril	347,41	348
	B0643	(-)-6-[[trans-1-(2,2-Difluoroetil)-4-(4fluorofenil)piperidin-3il]metoxi]izoindolin-1-onă	404,43	405

Figura 1 - continuare

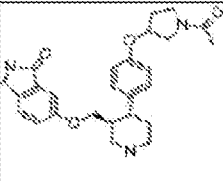
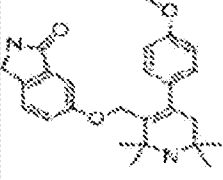
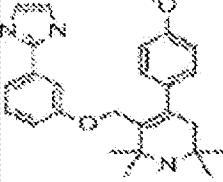
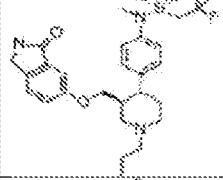
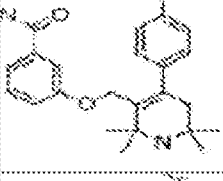
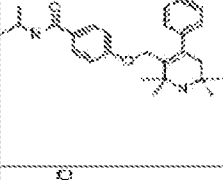
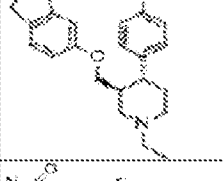
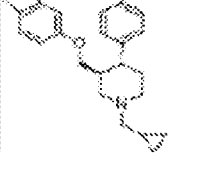
	B0644	6-{{trans-4-(4-{{1-Acetilpirolidin-3il}}oxi)fenil}}piperidin-3il}}metoxi}izoindolin-1-onă	449,54	450
	B0645	6-{{[4-(4-Metoxifenil)-2,2,6,6tetrametil-1,2,5,6-tetrahidropiridin3-il]]metoxi}izoindolin-1-onă	406,52	407
	B0646	5-{{[3-(1H-Imidazol-2-il)}fenoxi]}metil}-4-(4-metoxifenil)-2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridină	417,54	418
	B0647	2,2,2-Trifluoro-N-metil-N-{{4-{{trans3-(([[3-oxoizoindolin-5-il]]oxi)}metil)-1propilpiperidin-4il}}fenil}}etansulfonamidă	539,61	540
	B0648	3-{{[4-(4-Metoxifenil)-2,2,6,6tetrametil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il]]metoxi}}benzamidă	394,51	395
	B0649	N-Isopropil-4-{{[4-(4-metoxifenil)2,2,6,6-tetramethyl-1,2,5,6tetrahidropiridin-3il]]metoxi}}benzamidă	436,59	437
	B0650	(—)-6-{{[trans-1-Etil-4-(4fluorofenil)}piperidin-3il]]metoxi}izoindolin-1-onă	368,44	369
	B0651	(-)-6-{{[trans-1-(Ciclopropilmetil)-4-(4-fluorofenil)}piperidin-3il]]metoxi}izoindolin-1-onă	394,48	395

Figura 1 - continuare

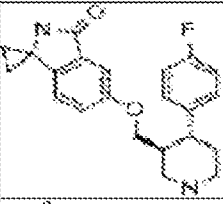
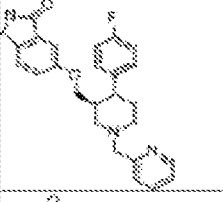
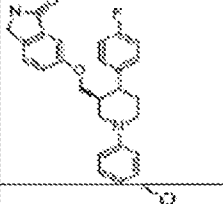
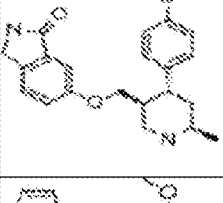
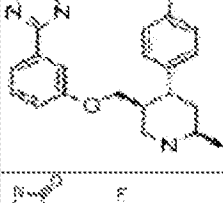
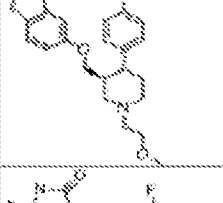
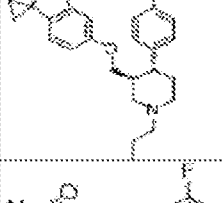
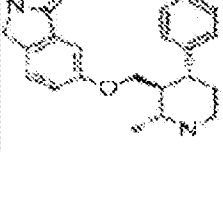
	B0652	(-)-5'-{[trans-4-(4-Fluorofenil)piperidin-3-il]metoxi}spiro[ciclopropan-1,1'izoindolin]-3'-onă	366,43	367
	B0653	(-)-6-{[trans-4-(4-Fluorofenil)-1(piridin-2-ilmetil)piperidin-3il]metoxi}izoindolin-1-onă	431,5	432
	B0654	6-{[(-)-trans-4-(4-Fluorofenil)-1fenilpiperidin-3-il]metoxi}izoindolin-1-onă	416,49	417
	B0655	(+/-)-6-{[trans,trans-4-(4-Metoxifenil)-6-metilpiperidin-3il]metoxi}izoindolin-1-onă	366,45	367
	B0656	trans,trans-3-{[3-(1H-imidazol-2il)fenoxi]metil}-4-(4-metoxifenil)-6metilpiperidină	377,48	378
	B0657	(-)-6-{[trans-4-(4-Fluorofenil)-1-(2metoxietil)piperidin-3il]metoxi}izoindolin-1-onă	398,47	399
	B0658	(-)-5'-{[trans-4-(4-Fluorofenil)-1propilpiperidin-3-il]metoxi}spiro[ciclopropan-1,1'izoindolin]-3'-onă	408,51	409
	B0659	6-{[trans,trans-4-(4-Fluorofenil)-2metilpiperidin-3-il]metoxi}izoindolin-1-onă	354,42	355

Figura 1 - continuare

	B0660	6-{{trans,trans-4-(4-Fluorofenil)-2-metil-1-propilpiperidin-3-il]metoxi}izoindolin-1-onă	396,5	397
	B0661	N-{4-[trans-3-{{(3-Oxoizoindolin)oxi}metil}-1-propilpiperidin-4-il]fenil}acetamidă	421,53	422
	B0662	N-metil-N-{4-[trans-3-{{(3-Oxoizoindolin)oxi}metil}-1-propilpiperidin-4-il]fenil}acetamidă	435,56	436
	B0663	6-{{[trans-4-{4-[2-(2-Oxoimidazolidin-1-il)etoxi]fenil}-1-propilpiperidin-3-il]metoxi}izoindolin-1-onă	492,61	493
	B0664	6-{{[trans-4-(4-{{(R)-Tetrahidrofuran-3-il]oxi}fenil)piperidin-3-il]metoxi}izoindolin-1-onă	408,49	409
	B0665	(-)-6-{{[trans-1-Ciclopentil-4-(4-fluorofenil)piperidin-3-il]metoxi}izoindolin-1-onă	408,51	409
	B0666	6-{{[trans-4-(4-[Oxetan-3-il]metoxi]fenil)piperidin-3-il]metoxi}izoindolin-1-onă	408,49	409
	B0667	6-{{[trans-4-(5-Metoxipiridin-2-il)piperidin-3-il]metoxi}izoindolin-1-onă	353,41	354

Figura 1 - continuare

	B0668	6-({[trans,trans-4-(4-Fluorofenil)-6metilpiperidin-3-il]metoxi}izoindolin-1-onă)	354,42	355
	B0669	6-({[trans,trans-4-(4-Fluorofenil)-6metil-1-propilpiperidin-3-il]metoxi}izoindolin-1-onă)	396,5	397
	B0670	6-({[trans-4-(4-({Tetrahidrofuran-3-il]metoxi}fenil)piperidin-3-il]metoxi}izoindolin-1-onă)	422,52	423
	B0671	(-)-1-(2-{4-[trans-3-({(3-Oxo-2,3dihidro-1 H-izoindol-5-il)oxi}metil)-1propilpiperidin-4-il]fenoxi}etil)pirolidină-2,5-dionă)	505,61	506
	B0672	6-({[trans-4-(4-({Tetrahidrofuran-3-il]etoxi}fenil)piperidin-3-il]metoxi}izoindolin-1-onă)	436,54	437
	B0673	6-({[trans,trans-1-(Ciclopropilmetil)-4-(4-fluorofenil)-2-metilpiperidin-3-il]metoxi}izoindolin-1-onă)	408,51	409
	B0674	6-({[trans,trans-4-(4-Fluorofenil)-2metil-1-fenetilpiperidin-3-il]metoxi}izoindolin-1-onă)	458,57	459
	B0675	(-)-6-({[trans-1-Ciclobutil-4-(4fluorofenil)piperidin-3-il]metoxi}izoindolin-1-onă)	394,48	395

Figura 1 - continuare

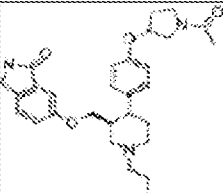
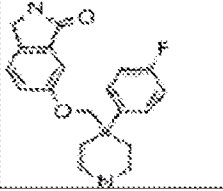
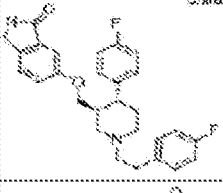
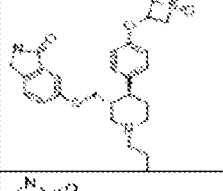
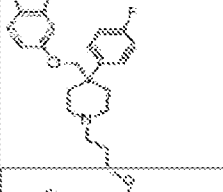
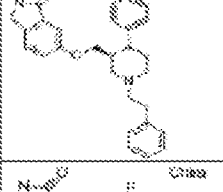
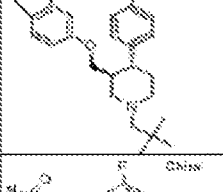
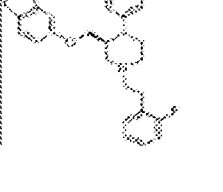
	B0676	6-({trans-4-(4-({(R)-1-Acetilpirolidin-3-il}oxi)fenil)-1-propilpiperidin-3-il}metoxi)izoindolin-1-onă	491,62	492
	B0677	6-({4-(4-fluorofenil)piperidin-4-il}metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	340,39	341,1
	B0678	(-)-6-({trans-1-(4-Fluorofenetil)-4-(4fluorofenil)piperidin-3-il}metoxi)izoindolin-1-onă	462,53	463
	B0679	6-({trans-4-(4-({1,1-Dioxidotietan-3-il}oxi)fenil)-1-propilpiperidin-3-il}metoxi)izoindolin-1-onă	484,61	485
	B0680	6-({4-(4-fluorofenil)-1propilpiperidin-4-il}metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	382,47	383,1
	B0681	6-({trans-4-(4-Metoxifenil)-1fenetilpiperidin-3-il}metoxi)izoindolin-1-onă	456,58	457
	B0682	(-)-6-({trans-4-(4-Fluorofenil)-1neopentilpiperidin-3-il}metoxi)izoindolin-1-onă	410,52	411
	B0683	(-)-6-({trans-1-(2-Fluorofenetil)-4-(4fluorofenil)piperidin-3-il}metoxi)izoindolin-1-onă	462,53	463

Figura 1 - continuare

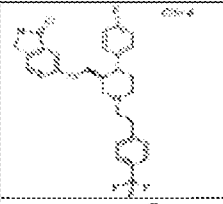
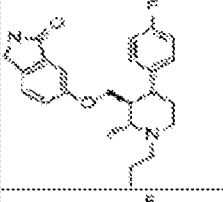
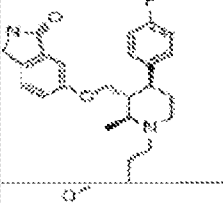
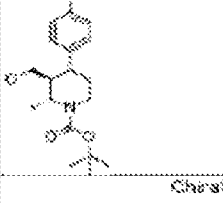
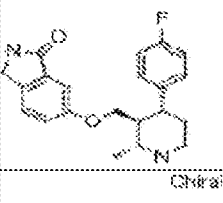
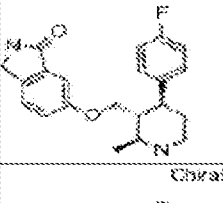
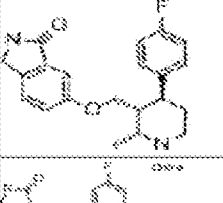
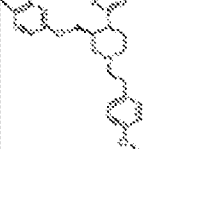
	B0684	(-)-6-([trans-1-(4-Trifluorofenetil)-4-(4-fluorofenil)piperidin-3il]metoxi)izoindolin-1-onă	512,54	513
	B0685	(-)-6-([trans,trans-4-(4-Fluorofenil)-2-metil-1-propilpiperidin-3il]metoxi)izoindolin-1-onă	396,5	397
	B0686	(+)-6-([cis,trans-4-(4-Fluorofenil)-2metil-1-propilpiperidin-3il]metoxi)izoindolin-1-onă	396,5	397
	B0687	terț-butil (trans, trans-3-(hidroximetil)-4-(4-metoxifenil)-2metilpiperidină-1-carboxilat	335,44	336
	B0688	(-)-6-([trans,trans-4-(4-Fluorofenil)-2-metilpiperidin-3il]metoxi)izoindolin-1-onă	354,42	355
	B0689	(+)-6-([trans,trans-4-(4-Fluorofenil)-2-metilpiperidin-3il]metoxi)izoindolin-1-onă	354,42	355
	B0690	(+)-6-([cis,trans-4-(4-Fluorofenil)-2metilpiperidin-3-il]metoxi)izoindolin-1-onă	354,42	355
	B0691	(-)-6-([trans-1-(4-Metoxifenetil)-4-(4-fluorofenil)piperidin-3il]metoxi)izoindolin-1-onă	474,57	475

Figura 1 - continuare

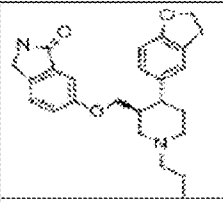
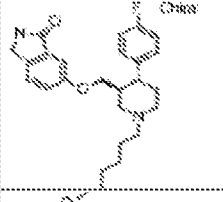
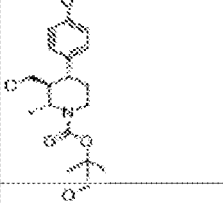
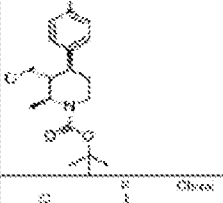
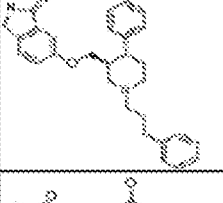
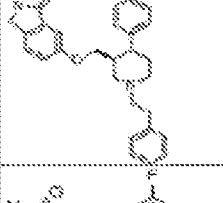
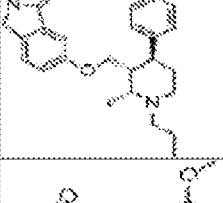
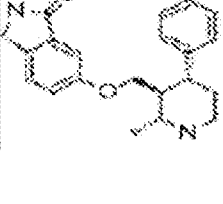
	B0692	6-([trans-4-(2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl)-1-propylpiperidin-3-yl]metoxi)izoindolin-1-onă	406,52	407
	B0693	(-)-6-([trans-4-(4-Fluorofenil)-1-pentilpiperidin-3-yl]metoxi)izoindolin-1-onă	410,52	411
	B0694	(-)-terț-butil (trans, trans-3(hidroxiometil)-4-(4-metoxifenil)-2-metilpiperidină-1-carboxilat	335,44	336
	B0695	(+)-terț-butil (trans, trans-3(hidroxiometil)-4-(4-metoxifenil)-2-metilpiperidină-1-carboxilat	335,44	336
	B0696	(-)-6-([trans-4-(4-Fluorofenil)-1-(3-fenilpropil)piperidin-3-yl]metoxi)izoindolin-1-onă	458,57	459
	B0697	6-([trans-4-(4-Hidroxiifenil)-1-fenilpiperidin-3-yl]metoxi)izoindolin-1-onă	442,55	443
	B0698	(+)-6-([trans,trans-4-(4-Fluorofenil)-2-metil-1-propilpiperidin-3-yl]metoxi)izoindolin-1-onă	396,5	397
	B0699	(-)-6-([trans,trans-4-(4-metoxifenil)-2-metilpiperidin-3-yl]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	366,45	367,2

Figura 1 - continuare

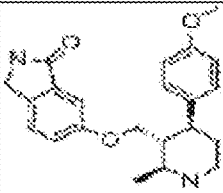
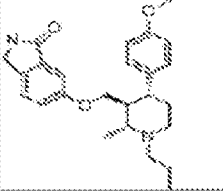
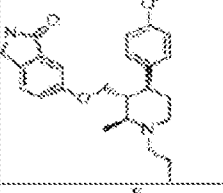
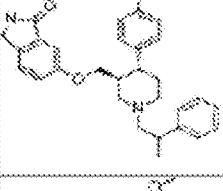
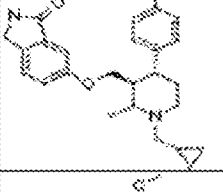
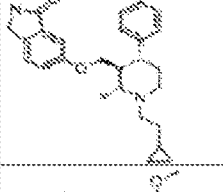
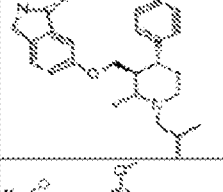
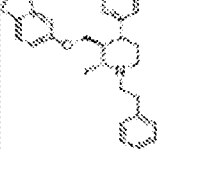
	B0700	(+)-6-[[trans, trans-4-(4-metoxifenil)-2-metilpiperidin-3il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	366,45	367,2
	B0701	(-)-6-[[trans, trans-4-(4-metoxifenil)-2-metil-1-propilpiperidin-3il]metoxi]-2,3-dihidro-1 H-izoindol1-onă	408,53	409,3
	B0702	(+)-6-[[trans, trans-4-(4-metoxifenil)-2-metil-1propilpiperidin-3-il]metoxi]-2,3dihidro-1 H-izoindol-1-onă	408,53	409,3
	B0703	6-[[[(trans)-4-(4-fluorofenil)-1-(2fenilpropil)piperidin-3-il]metoxi]-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	458,57	459,3
	B0704	(-)-6-[[trans, trans-1-(ciclopropilmetil)-4-(4-metoxifenil)2-metilpiperidin-3-il]metoxi]-2,3dihidro-1 H-izoindol-1-onă	420,54	421,3
	B0705	(-)-6-[[trans, trans-1-(2-ciclopropiletil)-4-(4-metoxifenil)-2metilpiperidin-3-il]metoxi]-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	434,57	435,3
	B0706	(-)-6-[[trans, trans-4-(4-metoxifenil)2-metil-1-(2-metilpropil)piperidin-3il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	422,56	423,3
	B0707	(-)-6-[[trans, trans-4-(4-metoxifenil)2-metil-1-(2-feniletil)piperidin-3il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	470,6	471,3

Figura 1 - continuare

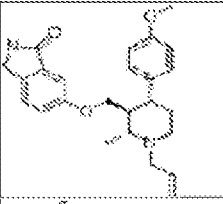
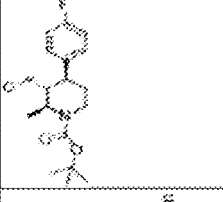
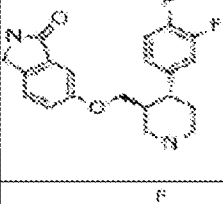
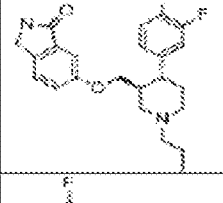
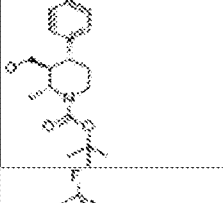
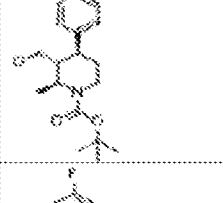
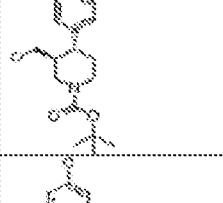
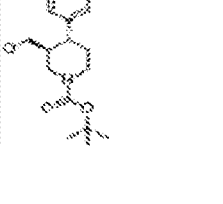
	B0708	(-)-6-({[trans, trans-4-(4-metoxifenil)-2-metil-1-(prop-2-en-1-il)piperidin-3-il]metoxi}-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	406,52	407,2
	B0709	terț-butil (trans, trans)-4-(4fluorofenil)-3-(hidroximetil)-2metilpiperidină-1-carboxilat	323,4	268
	B0710	6-({[(trans)-4-(3,4difluorofenil)piperidin-3-il]metoxi}-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	358,38	359
	B0711	6-({[(trans)-4-(3,4-difluorofenil)-1propilpiperidin-3-il]metoxi}-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	400,46	401
	B0712	(-)-terț-butil (trans, trans)-4-(4fluorofenil)-3-(hidroximetil)-2metilpiperidină-1-carboxilat	323,4	346
	B0713	(+)-terț-butil (trans, trans)-4-(4fluorofenil)-3-(hidroximetil)-2metilpiperidină-1-carboxilat	323,4	346
	B0714	(-)-terț-butil (trans)-4-(4-fluorofenil)-3-(hidroximetil)piperidină-1carboxilat	309,38	254
	B0715	terț-butil (trans)-3-(hidroximetil)-4-(4-hidroxifenil)piperidină-1carboxilat	307,38	N,D,

Figura 1 - continuare

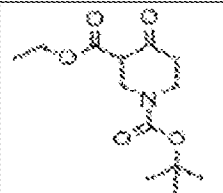
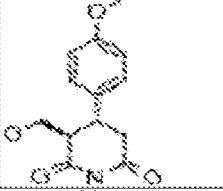
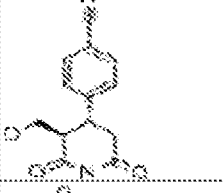
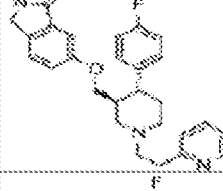
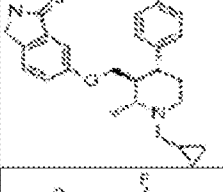
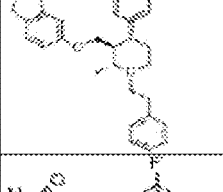
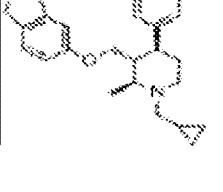
	B0716	1-terț-butil 3-etil 4-oxopiperidină-1,3-dicarboxilat	271,31	N,D,
	B0717	3-(hidroximetil)-4-(4-metoxifenil)piperidină-2,6-dionă	249,26	N,D,
	B0718	4-[3-(hidroximetil)-2,6dioxopiperidin-4-il]benzonitril	244,25	N,D,
	B0719	(-)-6-[[trans-4-(4-fluorofenil)-1-[2-(piridin-2-il)etil]piperidin-3il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	445,53	446,2
	B0720	(-)-6-[[trans, trans-1-(ciclopropilmetil)-4-(4-fluorofenil)-2metilpiperidin-3-il]metoxi]-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	408,51	409,3
	B0721	(-)-6-[[trans, trans-1-(2ciclopropiletil)-4-(4-fluorofenil)-2metilpiperidin-3-il]metoxi]-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	422,53	423,3
	B0722	(-)-6-[[trans, trans-4-(4-fluorofenil)-2-metil-1-(2-feniletil)piperidin-3il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	458,57	459,3
	B0723	(-)-6-[[trans, trans-1-(ciclopropilmetil)-4-(4-fluorofenil)-2metilpiperidin-3-il]metoxi]-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	408,51	409,2

Figura 1 - continuare

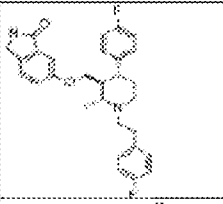
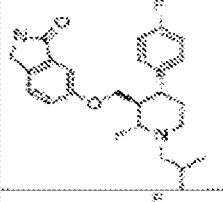
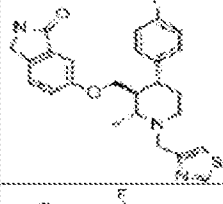
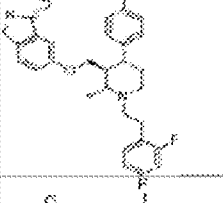
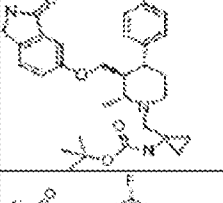
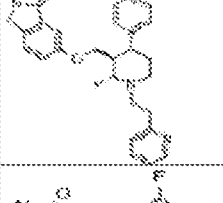
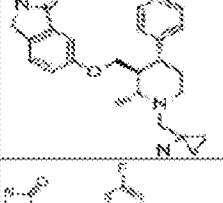
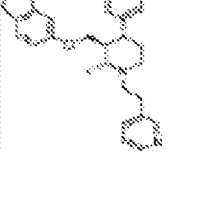
	B0724	(-)-6-([trans, trans-4-(4-fluorofenil)-1-[2 (4-fluorofenil)etil]-2metilpiperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1 H-izoindol-1-onă	476,56	477,3
	B0725	(-)-6-([trans, trans-4-(4-fluorofenil)-2-metil-1-(2-metilpropil)piperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	410,52	411,3
	B0726	(-)-6-([trans, trans-4-(4-fluorofenil)-2-metil-1-(1,3-thi ol-4ilmetil)piperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1 H-izoindol-1-onă	451,56	452,2
	B0727	(-)-6-([trans, trans-4-(4-fluorofenil)-1-[2 (2-fluorofenil)etil]-2metilpiperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	476,56	477,2
	B0728	(-)-N-(1-([trans, trans-4-(4fluorofenil)-2-metil-3-([[(3-oxo-2,3dihidro-1H-izoindol-5il)oxi]metil]piperidin-1il]metil)ciclopropil)carbamat	523,64	524,3
	B0729	(-)-6-([trans, trans-4-(4-fluorofenil)-2-metil-1-[2-(piridin-2il)etil]piperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	459,56	460,3
	B0730	(-)-6-([trans, trans-1-[(1minociclopropil)metil]-4-(4fluorofenil)-2-metilpiperidin-3il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	423,52	424,3
	B0731	(-)-6-([trans, trans-4-(4-fluorofenil)-2metil-1-[2-(piridin-3-il)etil]piperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	459,56	460,3

Figura 1 - continuare

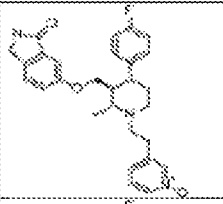
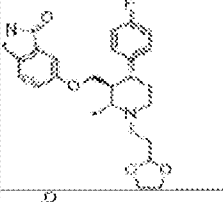
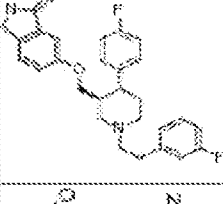
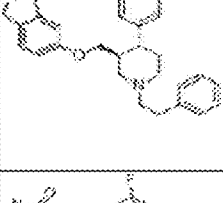
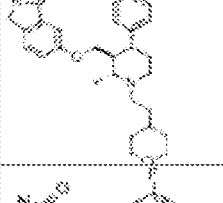
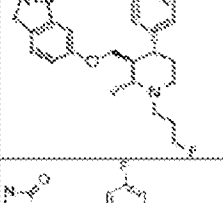
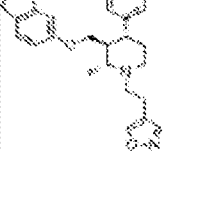
	B0732	(-)-3-{2-[trans, trans-4-(4-fluorofenil)-2-metil-3-[[3-oxo-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]oxi]metil]piperidin-1-il]etil}piridin-1-ium-1-olat	475,55	476,3
	B0733	(-)-6-[[trans, trans-1-[2-(1,3-dioxoln-2-il]etil]-4-(4-fluorofenil)-2-metilpiperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	454,53	455,3
	B0734	(-)-6-[[trans-4-(4-fluorofenil)-1-[2-(3-fluorofenil)etil]piperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	462,53	463,2
	B0735	6-[[trans-1-propil-4-(piridin-4il)piperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	365,47	366,2
	B0736	6-[[trans-1-(2-feniletil)-4-(piridin-4il)piperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	427,54	428,3
	B0737	(-)-6-[[trans, trans-4-(4-fluorofenil)-2-metil-1-[2-(oxn-4-il]etil]piperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	466,59	467,3
	B0738	(-)-6-[[trans, trans-4-(4-fluorofenil)-1-(3-fluoropropil)-2-metilpiperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	414,49	415,2
	B0739	(-)-6-[[trans, trans-4-(4-fluorofenil)-2-metil-1-[2-(1,2-oxzol-4il]etil]piperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	449,52	450,2

Figura 1 - continuare

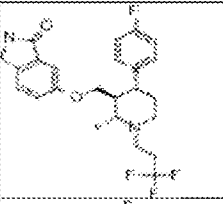
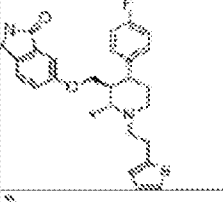
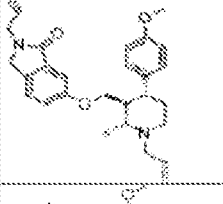
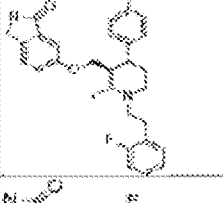
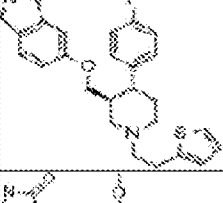
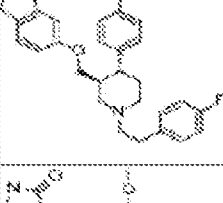
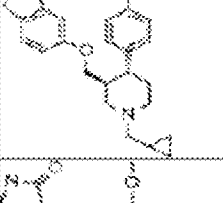
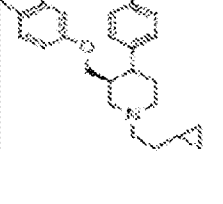
	B0740	(-)-6-([trans, trans-4-(4-fluorofenil)-2-metil-1-(3,3,3trifluoropropil)piperidin-3-il]metoxi)2,3-dihidro-1 H-izoindol-1-onă	450,47	451,2
	B0741	(-)-6-([trans, trans-4-(4-fluorofenil)-2-metil-1-[2-(thiofen-2il)etil]piperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	464,59	465,2
	B0742	(-)-6-([trans, trans-4-(4-metoxifenil)-2-metil-1-(prop-2-en-1-il)piperidin-3-il]metoxi)-2-(prop-2-en-1-il)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	446,58	447,3
	B0743	(-)-6-([trans, trans-1-[2-(2fluorofenil)etil]-4-(4-metoxifenil)-2metilpiperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	488,59	489,3
	B0744	(-)-6-([trans-4-(4-fluorofenil)-1-[2(thiofen-2-il)etil]piperidin-3il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	450,57	451,2
	B0745	6-([trans-1-[2-(4-fluorofenil)etil]-4(4-metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi)2,3-dihidro-1 H-izoindol-1-onă	474,57	475,2
	B0746	6-([trans-1-(ciclopropilmetil)-4-(4metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi)2,3-dihidro-1 H-izoindol-1-onă	406,52	407,2
	B0747	6-([trans-1-(2-ciclopropiletil)-4-(4metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi)2,3-dihidro-1 H-izoindol-1-onă	420,54	421,3

Figura 1 - continuare

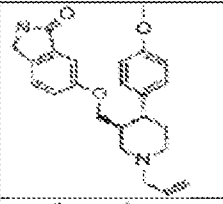
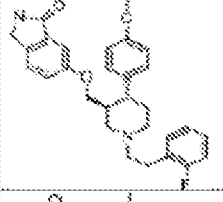
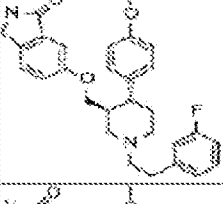
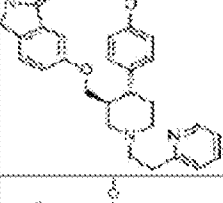
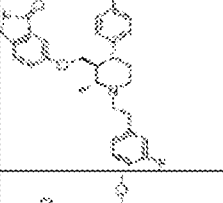
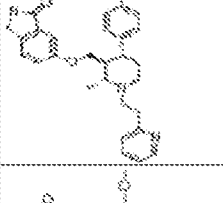
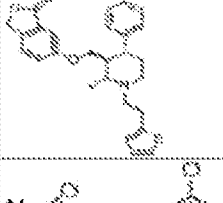
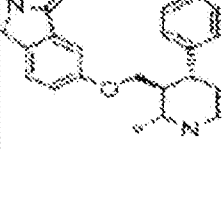
	B0748	6-({[trans-4-(4-metoxifenil)-1-(prop2-en-1-il)piperidin-3-il]metoxi}-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	392,49	393,2
	B0749	6-({[trans-1-[2-(2-fluorofenil)etil]-4(4-metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi}2,3-dihidro-1 H-izoindol-1-onă	474,57	475,3
	B0750	6-({[trans-1-[2-(3-fluorofenil)etil]-4(4-metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi}2,3-dihidro-1 H-izoindol-1-onă	474,57	475,3
	B0751	6-({[trans-4-(4-metoxifenil)-1-[2(piridin-2-il)etil]piperidin-3il]metoxi}-2,3-dihidro-1 H-izoindol1-onă	457,56	458,3
	B0752	(-)-6-({[trans-1-[2-(3-fluorofenil)etil]4-(4-metoxifenil)-2-metilpiperidin-3il]metoxi}-2,3-dihidro-1 H-izoindol1-onă	488,59	489,3
	B0753	(-)-6-({[trans-4-(4-metoxifenil)-2metil-1-[2-(piridin-2-il)etil]piperidin3-il]metoxi}-2,3-dihidro-1H-izoindol1-onă	471,59	472,3
	B0754	(-)-6-({[trans, trans-4-(4-metoxifenil)-2-metil-1-[2-(thiofen-2il)etil]piperidin-3-il]metoxi}-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	476,63	477,2
	B0755	(-)-6-({[trans-4-(4-hidroxifenil)-2metilpiperid in-3-il]metoxi}-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	352,43	353,2

Figura 1 - continuare

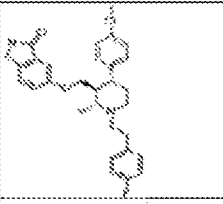
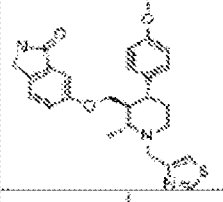
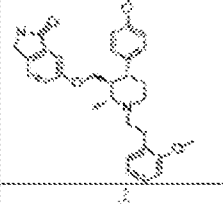
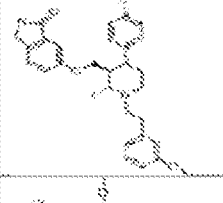
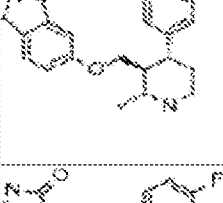
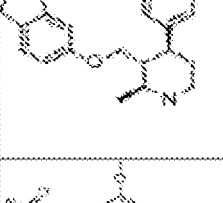
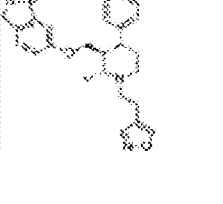
	B0756	(-)-6-([trans, trans-1-[2-(4-fluorofenil)etil]-4-(4-metoxifenil)-2-metilpiperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	488,59	489,3
	B0757	(-)-6-([trans, trans-4-(4-metoxifenil)-2-metil-1-(1,3-thiazol-4-il)metil]piperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	463,59	464,2
	B0758	(-)-6-([trans, trans-4-(4-metoxifenil)-1-[2-(2-metoxifenil)etil]-2-metilpiperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	500,63	501,3
	B0759	(-)-6-([trans, trans-4-(4-metoxifenil)-1-[2-(3-metoxifenil)etil]-2-metilpiperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	500,63	501,3
	B0760	(-)-6-([trans, trans-4-(4-metoxifenil)-1-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-metilpiperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	500,63	501,3
	B0761	(-)-6-([trans, trans-4-(3-fluorofenil)2-metilpiperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	354,42	355,2
	B0762	(+)-6-([trans, trans-4-(3-fluorofenil)2-metilpiperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	354,42	355,2
	B0763	(-)-6-([trans, trans-4-(4-metoxifenil)-2-metil-1-[2-(1,2-oxol-4-il)etil]piperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	461,55	462,3

Figura 1 - continuare

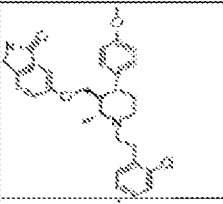
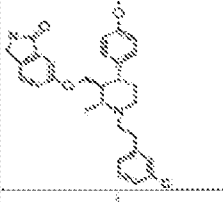
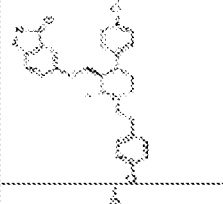
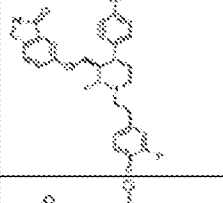
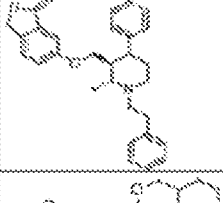
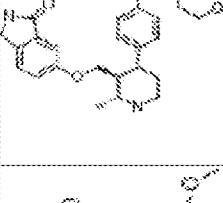
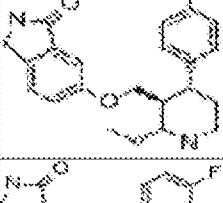
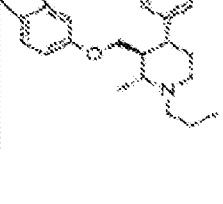
	B0764	(-)-6-([trans, trans-1-[2-(2chlorofenil)etil]-4-(4-metoxifenil)-2metilpiperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	505,05	505,2
	B0765	(-)-6-([trans, trans-1-[2-(3chlorofenil)etil]-4-(4-metoxifenil)-2metilpiperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	505,05	505,2
	B0766	(-)-6-([trans, trans-1-[2-(4chlorofenil)etil]-4-(4-metoxifenil)-2metilpiperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	505,05	505,3
	B0767	(-)-6-([trans, trans-1-[2-(3,4difluorofenil)etil]-4-(4-metoxifenil)-2metilpiperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	506,58	507,3
	B0768	(-)-6-([trans, trans-4-(4-hidroxifenil)2-metil-1-(2-feniletil)piperidin-3il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	456,58	457,3
	B0769	(-)-6-([trans, trans-2-metil-4-[4-(oxn-4-ilmetoxi)fenil]piperidin-3il]metoxi)-2,3-dihidro-1 H-izoindol1-onă	450,57	451,3
	B0770	(-)-6-([trans, trans-2-etil-4-(4metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi)2,3-dihidro-1 H-izoindol-1-onă	380,48	381,2
	B0771	(-)-6-([trans, trans-4-(3-fluorofenil)-2-metil-1-propilpiperidin-3il]metoxi)-2,3-dihidro-1 H-izoindol1-onă	396,5	397,2

Figura 1 - continuare

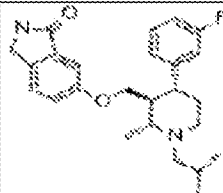
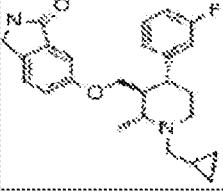
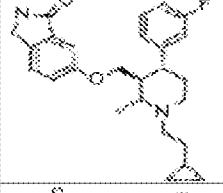
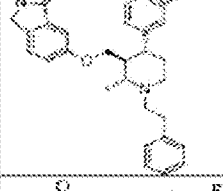
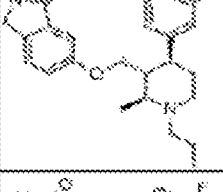
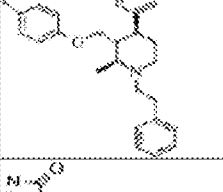
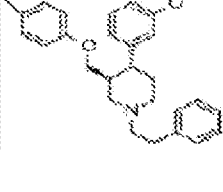
	B0772	(-)-6-[[trans, trans-4-(3-fluorofenil)-2-metil-1-(2-metilpropil)piperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1 H-izoindol1-onă	410,52	411,3
	B0773	(-)-6-[[trans, trans-1-(ciclopropilmetil)-4-(3-fluorofenil)-2metilpiperidin-3-il]metoxi]-2,3dihidro-1 H-izoindol-1-onă	408,51	409,2
	B0774	(-)-6-[[trans, trans-1-(2ciclopropiletil)-4-(3-fluorofenil)-2metilpiperidin-3-il]metoxi]-2,3dihidro-1 H-izoindol-1-onă	422,54	423,3
	B0775	(-)-6-[[trans, trans-4-(3-fluorofenil)2-metil-1-(2-feniletil)piperidin-3il]metoxi]-2,3-dihidro-1 H-izoindol1-onă	458,57	459,3
	B0776	(+)-6-[[trans, trans-4-(3-fluorofenil)-2-metil-1-propilpiperidin-3il]metoxi]-2,3-dihidro-1 H-izoindol1-onă	396,5	397,2
	B0777	(+)-6-[[trans, trans-1-(2ciclopropiletil)-4-(3-fluorofenil)-2metilpiperidin-3-il]metoxi]-2,3dihidro-1 H-izoindol-1-onă	422,53	423,3
	B0778	(+)-6-[[trans, trans-4-(3-fluorofenil)2-metil-1-(2-feniletil)piperidin-3il]metoxi]-2,3-dihidro-1 H-izoindol1-onă	458,57	459,3
	B0779	6-[[trans-4-(3-metoxifenil)-1-(2feniletil)piperidin-3-il]metoxi]-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	456,58	457,3

Figura 1 - continuare

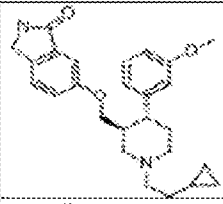
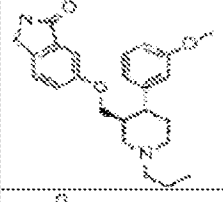
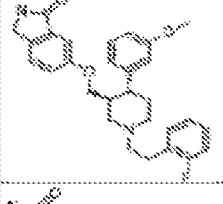
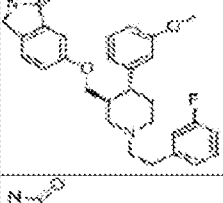
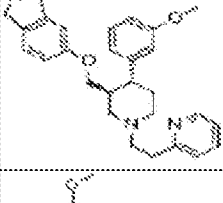
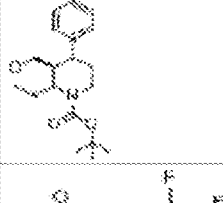
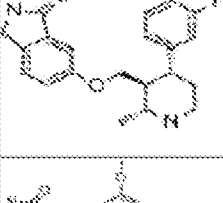
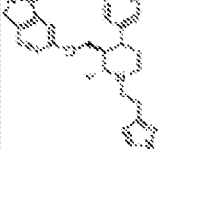
	B0780	6-({[trans-1-(2-ciclopropiletil)-4-(3-metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi}-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	420,54	421,3
	B0781	6-({[trans-4-(3-metoxifenil)-1-propilpiperidin-3-il]metoxi}-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	394,51	395,2
	B0782	6-({[trans-1-[2-(2-fluorofenil)etil]-4(3-metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi}-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	474,57	475,3
	B0783	6-({[trans-1-[2-(3-fluorofenil)etil]-4(3-metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi}-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	474,57	475,3
	B0784	6-({[trans-4-(3-metoxifenil)-1-[2(piridin-2-il)etil]piperidin-3-il]metoxi}-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	457,56	458,3
	B0785	(+)-tert-butyl (trans, trans)-2-etil-3-(hidroximetil)-4-(4-metoxifenil)piperidină-1-carboxilat	349,46	294,2
	B0786	(-)-6-({[trans, trans-4-(3,4-difluorofenil)-2-metilpiperidin-3-il]metoxi}-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	372,41	373,2
	B0787	(-)-6-({[trans, trans-4-(4-metoxifenil)-2-metil-1-[2-(tiofen-3-il)etil]piperidin-3-il]metoxi}-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	476,63	477,2

Figura 1 - continuare

	B0788	(-)-terț-butil (trans, trans)-4-(4fluoro-3-metoxifenil)-3-(hidroximetil)-2-metilpiperidină-1carboxilat	353,43	298,1
	B0789	(+)-terț-butil (trans, trans)-4-(4fluoro-3-metoxifenil)-3-(hidroximetil)-2-metilpiperidină-1carboxilat	353,43	298,1
	B0790	(-)-6-{{trans, trans-2-metil-4-[4-(oxn-4-ilmetoxi)fenil]-1-(2-feniletil)piperidin-3-il]metoxi}-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	554,72	555,4
	B0791	(-)-6-{{trans, trans-2-metil-4-[4-(oxn-4-ilmetoxi)fenil]-1-propilpiperidin-3il]metoxi}-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	492,65	493,3
	B0792	(-)-6-{{trans, trans-2-etil-4-(4metoxifenil)-1-propilpiperidin-3il]metoxi}-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	422,56	423,3
	B0793	(-)-6-{{trans, trans-2-etil-4-(4metoxifenil)-1-(2-feniletil)piperidin-3-il]metoxi}-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	484,63	485,3
	B0794	(-)-6-{{trans, trans-1-(ciclopropilmetil)-2-etil-4-(4metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi}-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	434,57	435,3
	B0795	(-)-6-{{trans, trans-4-(3,4difluorofenil)-2-metil-1-(2feniletil)piperidin-3-il]metoxi}-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	476,56	477,3

Figura 1 - continuare

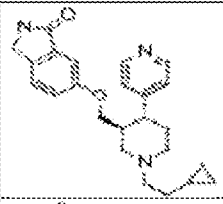
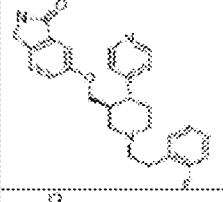
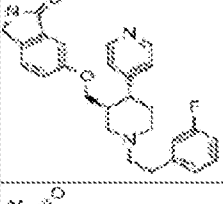
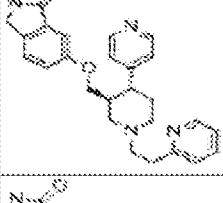
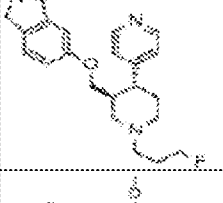
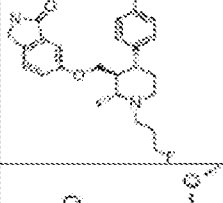
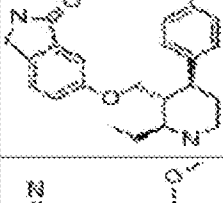
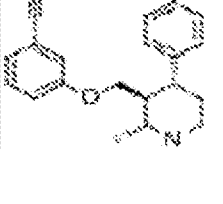
	B0796	6-({[trans-1-(2-ciclopropiletil)-4-(piridin-4-il)]piperidin-3-il]metoxi}-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	391,51	392,3
	B0797	6-({[trans-1-[2-(2-fluorofenil)etil]-4-(piridin-4-il)]piperidin-3-il]metoxi}-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	445,53	446,2
	B0798	6-({[trans-1-[2-(3-fluorofenil)etil]-4-(piridin-4-il)]piperidin-3-il]metoxi}-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	445,53	446,2
	B0799	6-({[trans-1-[2-(piridin-2-il)etil]-4-(piridin-4-il)]piperidin-3-il]metoxi}-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	428,53	429,2
	B0800	6-({[trans-1-(3-fluoropropil)-4-(piridin-4-il)]piperidin-3-il]metoxi}-2,3-dihidro-1 H-izoindol-1-onă	383,46	384,2
	B0801	(-)-6-({[trans, trans-1-(3fluoropropil)-4-(4-metoxifenil)-2metilpiperidin-3-il]metoxi}-2,3dihidro-1 H-izoindol-1-onă	426,52	427,3
	B0802	(+)-6-({[trans, trans-2-etil-4-(4metoxifenil)]piperidin-il]metoxi}-2,3dihidro-1 H-izoindol-1-onă	380,48	381,2
	B0803	(-)-3-({[(trans)-4-(4-metoxifenil)-2metilpiperidin-3-il]metoxi}benzonitril	336,43	337,2

Figura 1 - continuare

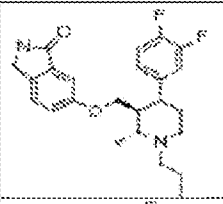
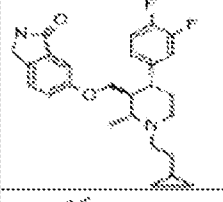
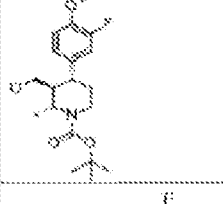
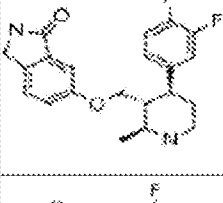
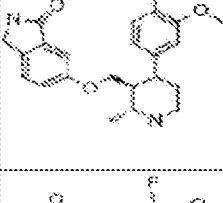
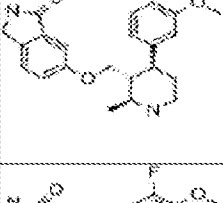
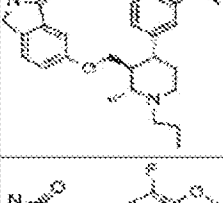
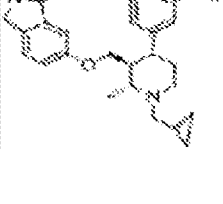
	B0804	(-)-6-([trans, trans-4-(3,4difluorofenil)-2-metil-1propilpiperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1 H-izoindol-1-onă	414,49	415,2
	B0805	(-)-6-([trans, trans-1-(2ciclopropiletil)-4-(3,4-difluorofenil)2-metilpiperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1 H-izoindol-1-onă	440,53	441,2
	B0806	(+)-terț-butil (trans, trans)-4-(3fluoro-4-metoxifenil)-3-(hidroximetil)-2-metilpiperidină-1carboxilat	353,43	376
	B0807	(+)-6-([trans, trans-4-(3,4difluorofenil)-2-metilpiperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	372,41	373,2
	B0808	(-)-6-([trans, trans-4-(4-fluoro-3metoxifenil)-2-metilpiperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1 H-izoindol1-onă	384,44	385,2
	B0809	(+)-6-([trans, trans-4-(4-fluoro-3metoxifenil)-2-metilpiperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	384,44	385,2
	B0810	(-)-6-([trans, trans-4-(4-fluoro-3metoxifenil)-2-metil-1propilpiperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	426,52	427,3
	B0811	(-)-6-([trans, trans-1-(ciclopropilmetil)-4-(4-fluoro-3metoxifenil)-2-metilpiperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	438,53	439,2

Figura 1 - continuare

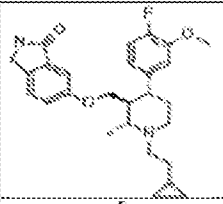
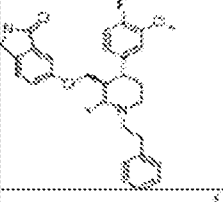
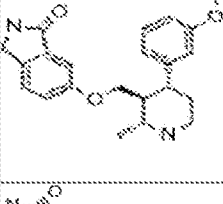
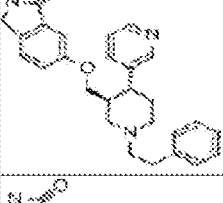
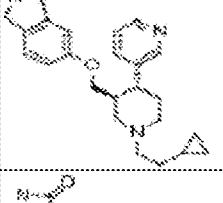
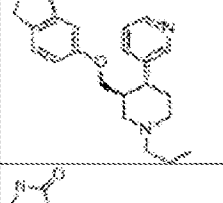
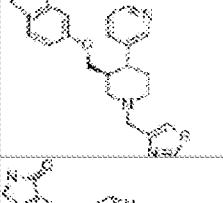
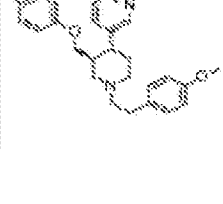
	B0812	(-)-6-([trans, trans-1-(2ciclopropiletil)-4-(4-fluoro-3metoxifenil)-2-metilpiperidin-3il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	452,56	453,3
	B0813	(-)-6-([trans, trans-4-(4-fluoro-3metoxifenil)-2-metil-1-(2feniletil)piperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	488,59	489,3
	B0814	(-)-6-([trans, trans-4-(3-metoxifenil)2-metilpiperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	366,45	367,2
	B0815	6-([trans-1-(2-feniletil)-4-(piridin-3il)piperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	427,54	428,3
	B0816	6-([trans-1-(2-ciclopropiletil)-4-(piridin3-il)piperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	391,51	392,2
	B0817	6-([trans-1-propil-4-(piridin-3-il) piperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1Hizoindol-1-onă	365,47	366,2
	B0818	6-([trans-4-(piridin-3-il)-1-(1,3thiazol-4-ilmetil)piperidin-3-il]metoxi)2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	420,53	421,1
	B0819	6-([trans-1-[2-(4-metoxifenil)etil]-4(piridin-3-il)piperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	457,56	458,3

Figura 1 - continuare

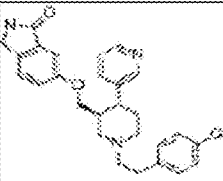
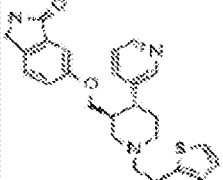
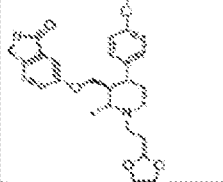
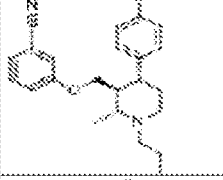
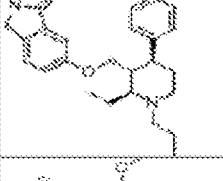
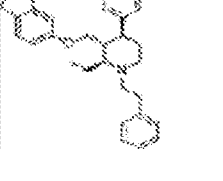
	B0820	6-({[trans-1-[2-(4-chlorofenil)etil]-4-(piridin-3-il)piperidin-3-il]metoxi}-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	461,98	462,2
	B0821	6-({[trans-4-(piridin-3-il)-1-[2(thiofen-2-il)etil]piperidin-3il]metoxi}-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	433,57	434,2
	B0822	(-)-6-({[trans, trans-1-[2-(1,3dioxolan-2-il)etil]-4-(4-metoxifenil)2-metilpiperidin-3-il]metoxi}-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	466,57	467,3
	B0823	(-)-3-({[trans, trans-4-(4-metoxifenil)-2-metil-1-propilpiperidin-3il]metoxi}benzonitril	378,51	379,3
	B0824	(-)-3-({[trans, trans-4-(4-metoxifenil)2-metil-1-(2-feniletil)piperidin-3il]metoxi}benzonitril	440,58	441,3
	B0825	(-)-3-({[trans, trans-1-(ciclopropilmetil)-4-(4-metoxifenil)-2-metilpiperidin-3il]metoxi}benzonitril	390,52	391,2
	B0826	(+)-6-({[trans, trans-2-etil-4-(4metoxifenil)-1-propilpiperidin-3il]metoxi}-2,3-dihidro-1 H-izoindol1-onă	422,56	423,3
	B0827	(+)-6-({[trans, trans-2-etil-4-(4metoxifenil)-1-(2-feniletil)piperidin3-il]metoxi}-2,3-dihidro-1H-izoindol1-onă	484,63	485,3

Figura 1 - continuare

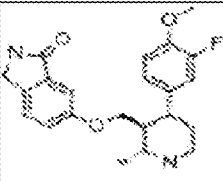
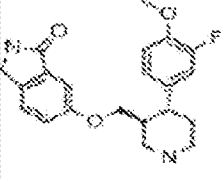
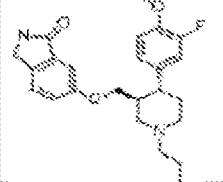
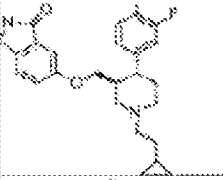
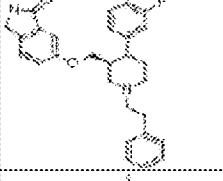
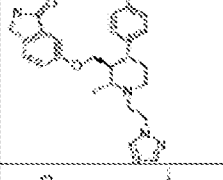
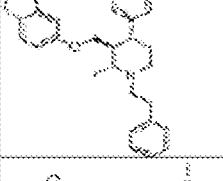
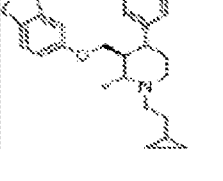
	B0828	(-)-6-([trans, trans-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-metilpiperidin-3il]metoxi)-2,3-dihidro-1 H-izoindol-1-onă	384,44	385,2
	B0829	6-([trans-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1 H-izoindol-1-onă	370,42	371,2
	B0830	6-([trans-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-propilpiperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1 H-izoindol-1-onă	412,5	413,2
	B0831	6-([trans-1-(2-ciclopropiletil)-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1 H-izoindol-1-onă	438,53	439,3
	B0832	6-([trans-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-(2-feniletil)piperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1 H-izoindol-1-onă	474,57	475,3
	B0833	(-)-6-([trans-4-(4-metoxifenil)-2-metil-1-[2-(1H-1,2,4-triazolil)etil]piperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1 H-izoindol-1-onă	461,56	462,3
	B0834	(-)-6-([trans, trans-4-(3-metoxifenil)-2-metil-1-(2-feniletil)piperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1 H-izoindol-1-onă	470,6	471,3
	B0835	(-)-6-([trans, trans-1-(2-ciclopropiletil)-4-(3-metoxifenil)-2-metilpiperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1 H-izoindol-1-onă	434,57	435,3

Figura 1 - continuare

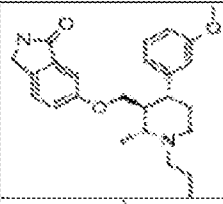
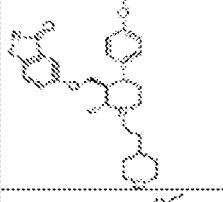
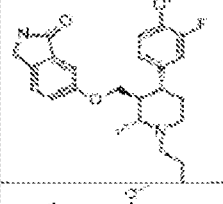
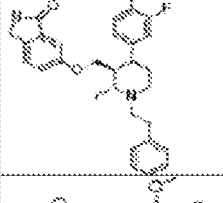
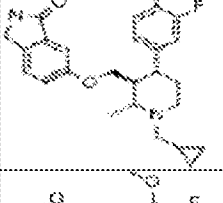
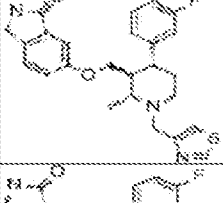
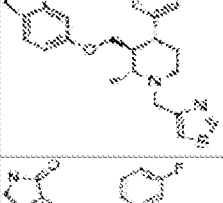
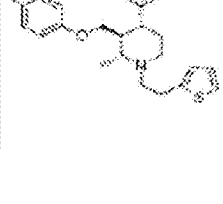
	B0836	(-)-6-([trans, trans-4-(3-metoxifenil)-2-metil-1-propilpiperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1 H-izoindol-1-onă	408,53	409,3
	B0837	(-)-6-([trans, trans-4-(4-metoxifenil)-2-metil-1-[2-(oxn-4-il)etil]piperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1 Hizoindol-1-onă	478,62	479,3
	B0838	(-)-6-([trans, trans-4-(3-fluoro-4metoxifenil)-2-metil-1propilpiperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	426,52	427,2
	B0839	(-)-6-([trans, trans-4-(3-fluoro-4metoxifenil)-2-metil-1-(2feniletil)piperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	488,59	489,3
	B0840	(-)-6-([trans, trans-1-(ciclopropilmetil)-4-(3-fluoro-4metoxifenil)-2-metilpiperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	438,53	439,3
	B0841	(-)-6-([trans, trans-4-(3-fluoro-4metoxifenil)-2-metil-1-(1,3-thizol-4ilmetil)piperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	481,58	482,2
	B0842	(-)-6-([trans, trans-4-(3-fluorofenil)-2-metil-1-(1,3-thizol-4ilmetil)piperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1 H-izoindol-1-onă	451,56	452,2
	B0843	(-)-6-([trans, trans-4-(3-fluorofenil)-2-metil-1-[2-(thiofen-2il)etil]piperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1 H-izoindol-1-onă	464,59	465,2

Figura 1 - continuare

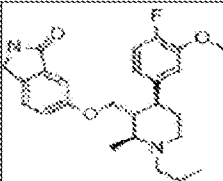
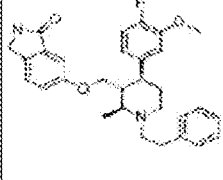
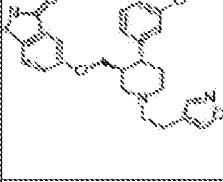
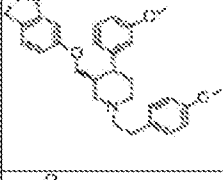
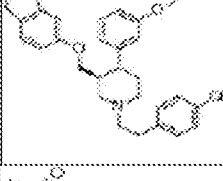
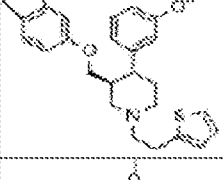
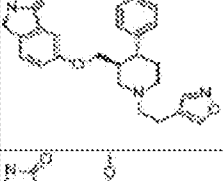
	B0844	(+)-6-([trans, trans-4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-metil-1-propilpiperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	426,52	427,3
	B0845	(+)-6-([trans, trans-4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-metil-1-(2-feniletil)piperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	488,59	489,3
	B0846	6-([trans-4-(3-metoxifenil)-1-[2-(1,2-oxazol-4-il)etil]piperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1 H-izoindol-1-onă	447,53	448,3
	B0847	6-([trans-4-(3-metoxifenil)-1-[2-(4-metoxifenil)etil]piperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1 H-izoindol-1-onă	486,6	487,3
	B0848	6-([trans-1-[2-(4-chlorofenil)etil]-4(3-metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1 H-izoindol-1-onă	491,02	491,2
	B0849	6-([trans-4-(3-metoxifenil)-1-[2-(thiofen-2-il)etil]piperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1 H-izoindol-1-onă	452,6	463,2
	B0850	6-([trans-4-(4-metoxifenil)-1-[2-(1,2-oxazol-4-il)etil]piperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1 H-izoindol-1-onă	447,53	448,3
	B0851	6-([trans-4-(4-metoxifenil)-1-[2-(4-metoxifenil)etil]piperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1 H-izoindol-1-onă	486,6	487,3

Figura 1 - continuare

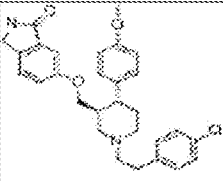
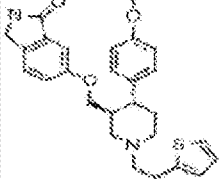
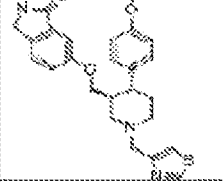
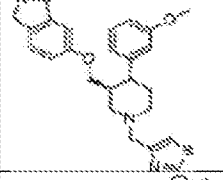
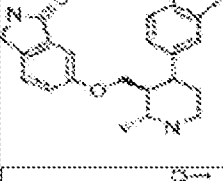
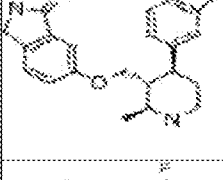
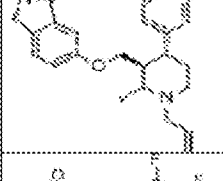
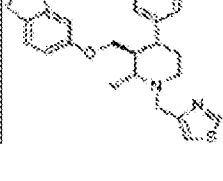
	B0852	6-({[trans-1-[2-(4-chlorofenil)etil]-4(4-metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi}-2,3-dihidro-1 H-izoindol-1-onă	491,02	491,2
	B0853	6-({[trans-4-(4-metoxifenil)-1-[2(thiofen-2-il)etil]piperidin-3-il]metoxi}-2,3-dihidro-1 H-izoindol-1-onă	452,6	463,2
	B0854	6-({[trans-4-(4-metoxifenil)-1-(1,3thiazol-4-ilmetil)piperidin-3-il]metoxi}-2,3-dihidro-1 H-izoindol-1-onă	449,57	450,2
	B0855	6-({[trans-4-(3-metoxifenil)-1-(1,3thiazol-4-ilmetil)piperidin-3-il]metoxi}-2,3-dihidro-1 H-izoindol-1-onă	449,57	450,2
	B0856	(-)-6-({[trans, trans-4-(2,3-dihidro-1benzofuran-5-il)-2-metilpiperidin-3-il]metoxi}-2,3-dihidro-1 H-izoindol-1-onă	378,46	379,2
	B0857	(+)-6-({[trans, trans-4-(2,3-dihidro-1benzofuran-5-il)-2-metilpiperidin-3-il]metoxi}-2,3-dihidro-1 H-izoindol-1-onă	378,46	379,2
	B0858	(-)-6-({[trans, trans-4-(3,4-difluorofenil)-2-metil-1-(prop-2-en-1-il)piperidin-3-il]metoxi}-2,3-dihidro-1 H-izoindol-1-onă	412,47	413,2
	B0859	(-)-6-({[trans, trans-4-(3,4-difluorofenil)-2-metil-1-(1,3-thiazol-4-ilmetil)piperidin-3-il]metoxi}-2,3-dihidro-1 H-izoindol-1-onă	469,55	470,2

Figura 1 - continuare

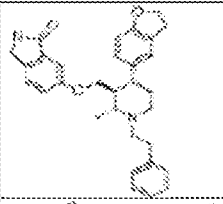
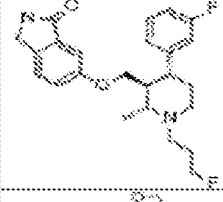
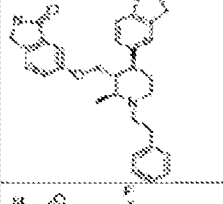
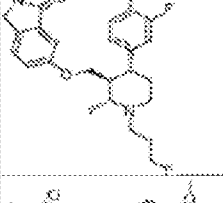
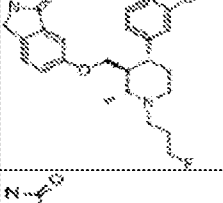
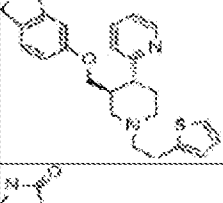
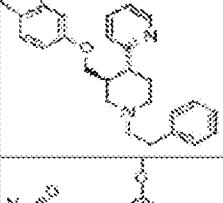
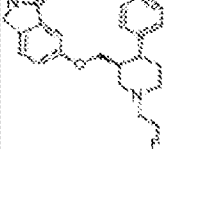
	B0860	(-)-6-([trans, trans-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-metil-1-(2-feniletil)piperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	482,61	483,3
	B0861	(-)-6-([trans, trans-4-(3-fluorofenil)-1-(3-fluoropropil)-2-metilpiperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	414,49	415,2
	B0862	(-)-6-([trans, trans-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-metil-1-(2-feniletil)piperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	482,61	483,3
	B0863	(-)-6-([trans, trans-4-(3,4-difluorofenil)-1-(3-fluoropropil)-2-metilpiperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	432,48	433,3
	B0864	(-)-6-([trans, trans-1-(3-fluoropropil)-4-(3-metoxifenil)-2-metilpiperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	426,52	427,3
	B0865	6-([trans-4-(piridin-2-il)-1-[2-(tiofen-2-il)etil]piperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	433,57	434,2
	B0866	6-([trans-1-(2-feniletil)-4-(piridin-2-il)piperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	427,54	428,3
	B0867	6-([trans-1-(2-fluoroetil)-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	398,47	399,2

Figura 1 - continuare

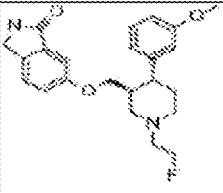
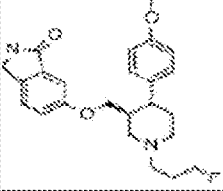
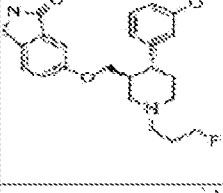
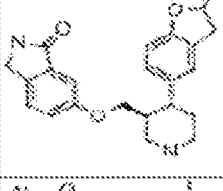
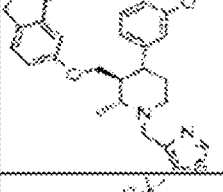
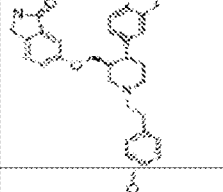
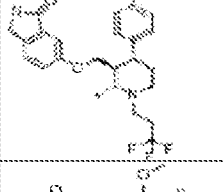
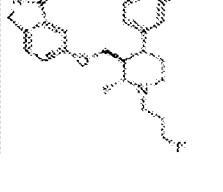
	B0868	6-({[trans-1-(2-fluoroetil)-4-(3-metoxifenil)]piperidin-3-il]metoxi}2,3-dihidro-1 H-izoindol-1-onă	398,47	399,2
	B0869	6-({[trans-1-(3-fluoropropil)-4-(4-metoxifenil)]piperidin-3-il]metoxi}2,3-dihidro-1 H-izoindol-1-onă	412,5	413,2
	B0870	6-({[trans-1-(3-fluoropropil)-4-(3-metoxifenil)]piperidin-3-il]metoxi}2,3-dihidro-1 H-izoindol-1-onă	412,5	413,2
	B0871	6-({[(trans)-4-(2,2-dimetil-2,3dihidro-1-benzofuran-5-il)]piperidin-3-il]metoxi}-2,3-dihidro-1 Hizoindol-1-onă	392,49	393,2
	B0872	(-)-6-({[trans, trans-4-(3-metoxifenil)-2-metil-1-(1,3-tizol-4-ilmetil)]piperidin-3-il]metoxi}-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	463,59	464,2
	B0873	6-({[(trans)-4-(2,2-dimetil-2,3dihidro-1-benzofuran-5-il)-1-(2feniletil)]piperidin-3-il]metoxi}-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	496,64	497,3
	B0874	(-)-6-({[trans, trans-4-(4-metoxifenil)-2-metil-1-(3,3,3trifluoropropil)]piperidin-3-il]metoxi}2,3-dihidro-1 H-izoindol-1-onă	452,5	463,2
	B0875	(-)-6-({[trans, trans-4-(3-fluoro-4metoxifenil)-1-(3-fluoropropil)-2metilpiperidin-3-il]metoxi}-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	444,51	445,3

Figura 1 - continuare

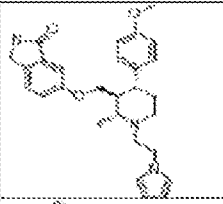
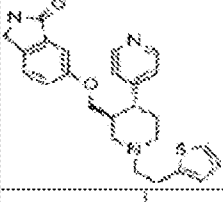
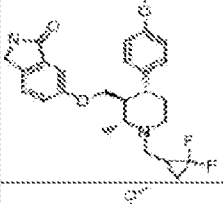
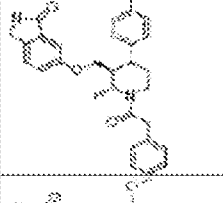
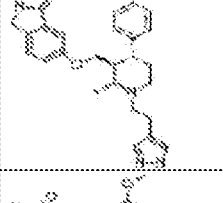
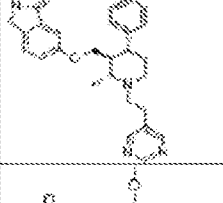
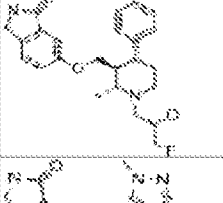
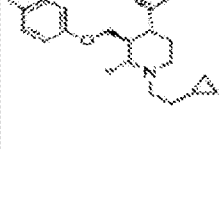
	B0876	(-)-6-([trans, trans-4-(4-metoxifenil)-2-metil-1-[2-(1 H-pirol-1il)etil]piperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	459,58	460,3
	B0877	6-([trans-4-(piridin-4-il)-1-[2(thiofen-2-il)etil]piperidin-3il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	433,57	434,2
	B0878	(-)-6-([trans, trans-1-[(2,2difluorociclopropil)metil]-4-(4metoxifenil)-2-metilpiperidin-3il]metoxi)-2,3-dihidro-1 H-izoindol1-onă	456,52	457,3
	B0879	(-)-6-([trans, trans-4-(4-metoxifenil)2-metil-1-(2-fenilacetil)piperidin-3il]metoxi)-2,3-dihidro-1 H-izoindol1-onă	484,59	485,3
	B0880	(-)-6-([trans, trans-4-(4-metoxifenil)-2-metil-1-[2-(1 H-pirol-4il)etil]piperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	460,57	461,3
	B0881	(-)-6-([trans, trans-4-(3-fluoro-4metoxifenil)-2-metil-1-[2-(pirimidin5-il)etil]piperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	472,58	473,3
	B0882	(-)-6-([trans, trans-1-(3-fluoro-2hidroxipropil)-4-(4-metoxifenil)-2metilpiperid in-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	442,52	443,3
	B0883	6-([trans,trans)-1-(2-ciclopropiletil)2-metil-4-(1-metil-1 H-pirol-4il)piperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro1H-izoindol-1-onă	408,54	409,1

Figura 1 - continuare

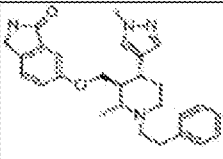
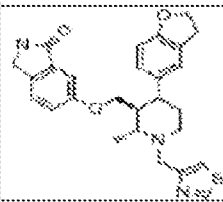
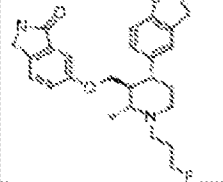
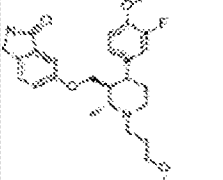
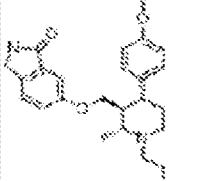
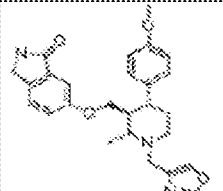
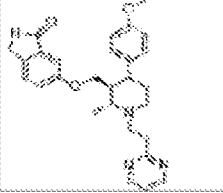
	B0884	6-({[(trans, trans)-2-metil-4-(1-metil-1H-pirol-4-il)-1-(2-feniletil)piperidin-3-il]metoxi}-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	444,57	445,3
	B0885	(-)-6-({[(trans, trans-4-(2,3-dihidro-1benzofuran-5-il)-2-metil-1-(1,3-thiol-4-ilmetil)piperidin-3-il]metoxi}2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	475,6	476,2
	B0886	(-)-6-({[(trans, trans-4-(2,3-dihidro-1benzofuran-5-il)-1-(3-fluoropropil)2-metilpiperidin-3-il]metoxi}-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	438,53	439,3
	B0887	(-)-6-({[(trans, trans-4-(3-fluoro-4metoxifenil)-1-(3-metoxipropil)-2metilpiperidin-3-il]metoxi}-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	456,55	457,3
	B0888	(-)-6-({[(trans, trans-1-(2-fluoroetil)-4(4-metoxifenil)-2-metilpiperidin-3il]metoxi}-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	412,5	413,2
	B0889	(-)-6-({[(trans, trans-4-(4-metoxifenil)-2-metil-1-(1,3-oxol-4-ilmetil)piperidin-3-il]metoxi}-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	447,53	448,3
	B0890	(-)-6-({[(trans, trans-4-(4-metoxifenil)-2-metil-1-[2-(pirimidin-2il)etil]piperidin-3-il]metoxi}-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	472,58	473,3
	B0891	6-({[(trans, trans)-2-metil-4-(1-metil-1H-pirol-4-il)-1-propilpiperidin-3il]metoxi}-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	382,5	383,3

Figura 1 - continuare

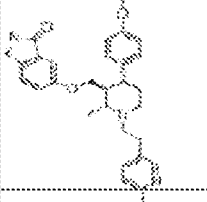
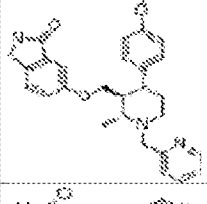
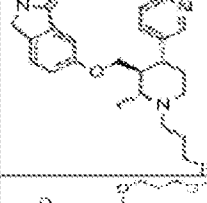
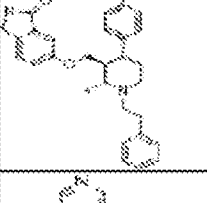
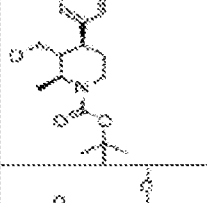
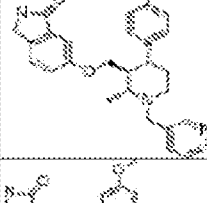
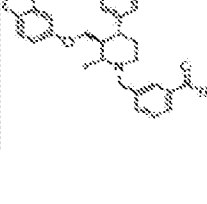
	B0892	(-)-6-([trans, trans-2-metil-1-(2feniletil)-4-(piridin-3-il)piperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	441,56	442,2
	B0893	(-)-6-([trans, trans-4-(4-metoxifenil)metil-1-[2-(piridin-3-il)etil]piperidinil]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	471,59	472,3
	B0894	(-)-6-([trans, trans-4-(4-metoxifenil)metil-1-(piridin-2-ilmetil)piperidinil]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	457,56	458,3
	B0895	(-)-6-([trans, trans-1-(3fluoropropil)-2-metil-4-(piridin-3-il)piperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	397,49	398,2
	B0896	(-)-6-([trans, trans-4-[4-(3metoxipropoxi)fenil]-2-metil-1-(2feniletil)piperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	528,68	529,3
	B0897	(+)-terț-butil (trans, trans)-3(hidroximetil)-2-metil-4-(piridin-4-il)piperidină-1-carboxilat	306,4	307,2
	B0898	(-)-6-([trans, trans-4-(4-metoxifenil)metil-1-(piridin-3-ilmetil)piperidinil]metoxi)-2,3-dihidro-1 H-izoindol1-onă	457,56	458,3
	B0899	(-)-3-([trans, trans-4-(4-metoxifenil)2-metil-3-([(3-oxo-2,3-dihidro-1 Hizoindol-5-il)oxi]metil)piperidin-1 il]metil)-N-metilbenzamidă	513,63	514,3

Figura 1 - continuare

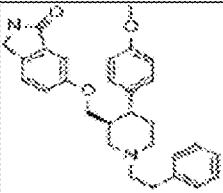
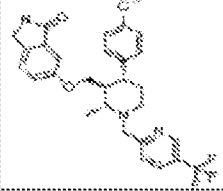
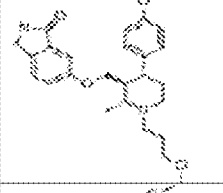
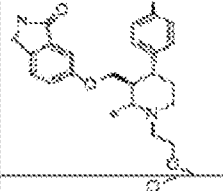
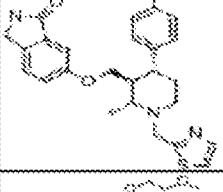
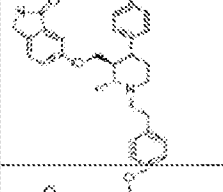
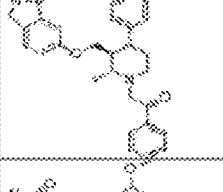
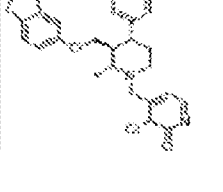
	B0900	(-)-6-([trans, trans-4-(4-metoxifenil)1-(2-feniletil)piperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1 H-izoindol-1-onă	456,58	457,3
	B0901	(-)-6-([trans, trans-4-(4-metoxifenil)2-metil-1-([5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil)piperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	525,56	526,3
	B0902	(-)-6-([trans, trans-4-(4-metoxifenil)1-(3-metoxipropil)-2-metilpiperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1 Hizoindol-1-onă	438,56	439,3
	B0903	(-)-6-([trans, trans-1-(2-metoxietil)-4-(4-metoxifenil)-2-metilpiperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1 H-izoindol-1-onă	424,53	425,3
	B0904	(-)-6-([trans, trans-4-(4-metoxifenil)-2-metil-1-(1,3-thiazol-2-il]metil)piperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	463,59	464,2
	B0905	(-)-6-([trans, trans-4-[4-(2metoxietoxi)fenil]-2-metil-1-(2feniletil)piperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	514,66	515,3
	B0906	(-)-6-([trans, trans-4-(4-metoxifenil)2-metil-1-(2-oxo-2-feniletil)piperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	484,59	485
	B0907	(-)-6-([trans, trans-1-[(3-chloro-2oxo-2,3-dihidropiridin-4-il]metil)-4(4-metoxifenil)-2-metilpiperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	508,01	508,2

Figura 1 - continuare

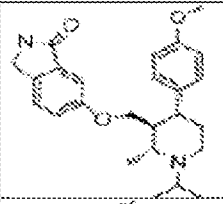
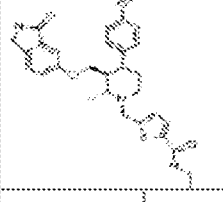
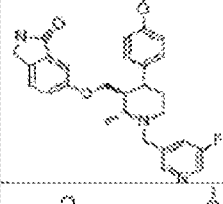
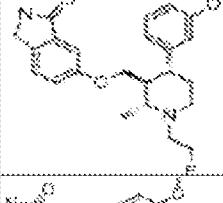
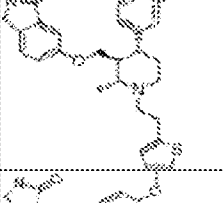
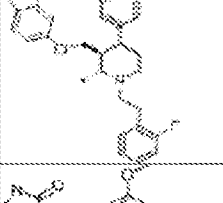
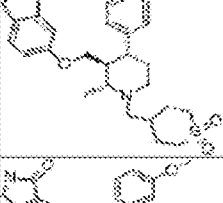
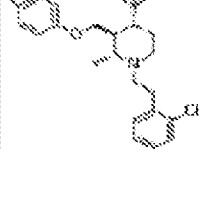
	B0908	6-((trans, trans-4-(4-metoxifenil)-2-metil-1-(propn-2-il)piperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	408,53	409,3
	B0909	(-)-N-etil-5-((trans, trans-4-(4metoxifenil)-2-metil-3-(((3-oxo-2,3dihidro-1 H-izoindol-5il)oxi]metil)piperidin-1il]metil]tiofene-2-carboxamidă	533,68	534,3
	B0910	(-)-6-((trans, trans-1-((5fluoropiridin-3-il]metil]-4-(4metoxifenil)-2-metilpiperidin-3il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	475,55	476,3
	B0911	(-)-6-((trans, trans-1-(2-fluoroetil)-4(3-metoxifenil)-2-metilpiperidin-3il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	412,5	413,3
	B0912	(-)-6-((trans, trans-4-(3-metoxifenil)-2-metil-1-[2-(thiofen-2il)etil]piperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	476,63	477,3
	B0913	(-)-6-((trans, trans-1-[2-(2fluorofenil)etil]-4-(3-metoxifenil)-2-metilpiperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	488,59	489,3
	B0914	(-)-4-((trans, trans-4-(4-metoxifenil)2-metil-3-(((3-oxo-2,3-dihidro-1 Hizoindol-5-il)oxi]metil)piperidin-1il]metil]-1 A6-thire-1,1-dionă	512,66	513,3
	B0915	(-)-6-((trans, trans-1-[2-(2chlorofenil)etil]-4-(3-metoxifenil)-2-metilpiperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	505,05	505,3

Figura 1 - continuare

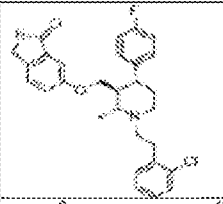
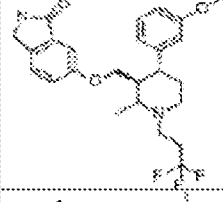
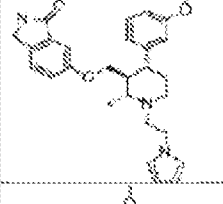
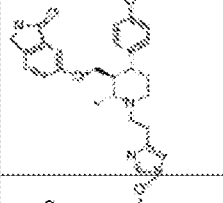
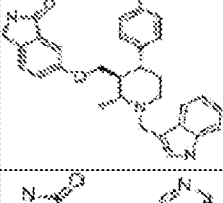
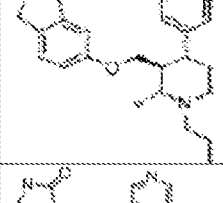
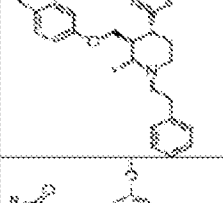
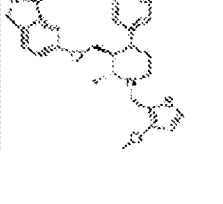
	B0916	(-)-6-([trans, trans-1-[2-(2-chlorophenyl)ethyl]-4-(4-fluorophenyl)-2-methylpiperidin-3-yl]methoxy)-2,3-dihydro-1H-indolizine-1-one	493,01	493,3
	B0917	(-)-6-([trans, trans-4-(3-methoxyphenyl)-2-methyl-1-(3,3,3-trifluoropropyl)piperidin-3-yl]methoxy)-2,3-dihydro-1H-indolizine-1-one	452,5	463,2
	B0918	(-)-6-([trans, trans-4-(3-methoxyphenyl)-2-methyl-1-[2-(1H-pyrol-1-yl)ethyl]piperidin-3-yl]methoxy)-2,3-dihydro-1H-indolizine-1-one	459,58	460,3
	B0919	(-)-6-([trans, trans-4-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-1-[2-(1,3-thiazol-4-yl)ethyl]piperidin-3-yl]methoxy)-2,3-dihydro-1H-indolizine-1-one	477,62	478,2
	B0920	(-)-6-([trans, trans-1-(1H-indol-3-ylmethyl)-4-(4-methoxyphenyl)-2-methylpiperidin-3-yl]methoxy)-2,3-dihydro-1H-indolizine-1-one	495,61	496,3
	B0921	(-)-6-([trans, trans-2-methyl-1-propyl-4-(pyridin-4-yl)piperidin-3-yl]methoxy)-2,3-dihydro-1H-indolizine-1-one	379,5	380,3
	B0922	(-)-6-([trans, trans-2-methyl-1-(2-phenylethyl)-4-(pyridin-4-yl)piperidin-3-yl]methoxy)-2,3-dihydro-1H-indolizine-1-one	441,56	442,3
	B0923	(-)-6-([trans, trans-4-(4-methoxyphenyl)-1-[(3-methoxythiophen-2-yl)methyl]-2-methylpiperidin-3-yl]methoxy)-2,3-dihydro-1H-indolizine-1-one	492,63	493,2

Figura 1 - continuare

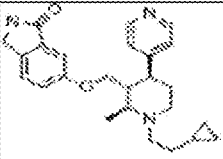
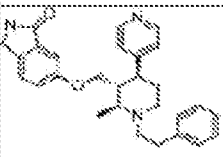
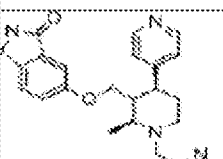
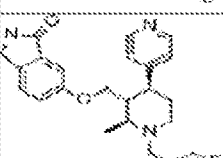
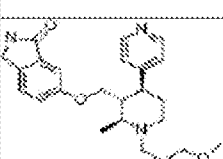
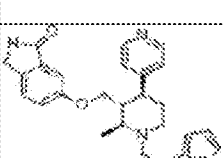
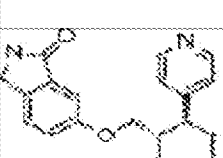
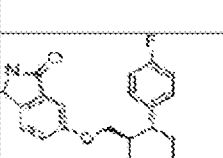
	B0924	(+)-6-{{trans, trans-1-(2ciclopropiletil)-2-metil-4-(piridin-4-il)piperidin-3-il}metoxi}-2,3-dihidro1H-izoindol-1-onă	405,53	406,3
	B0925	(+)-6-{{trans, trans-2-metil-1-(2feniletil)-4-(piridin-4-il)piperidin-3-il}metoxi}-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	441,56	442,3
	B0926	(+)-6-{{trans, trans-2-metil-4(piridin-4-il)-1-(1,3-thiazol-4-ilmetil)piperidin-3-il}metoxi}-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	434,55	435,2
	B0927	(+)-6-{{trans, trans-1-(3fluoropropil)-2-metil-4-(piridin-4-il)piperidin-3-il}metoxi}-2,3-dihidro1H-izoindol-1-onă	397,49	398,3
	B0928	(+)-6-{{trans, trans-1-(3metoxipropil)-2-metil-4-(piridin-4-il)piperidin-3-il}metoxi}-2,3-dihidro1H-izoindol-1-onă	409,52	410,3
	B0929	(+)-6-{{trans, trans-2-metil-4(piridin-4-il)-1-[2-(thiofen-2il)etil]piperidin-3-il}metoxi}-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	447,59	448,2
	B0930	(+)-6-{{trans, trans-2-metil-4-(piridin-4-il) piperidin-3-il}metoxi}2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	337,42	338,2
	B0931	(-)-6-{{trans, trans-1-(2-fluoroetil)-4(4-fluorofenil)-2-metilpiperidin-3-il}metoxi}-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	400,46	401,2

Figura 1 - continuare

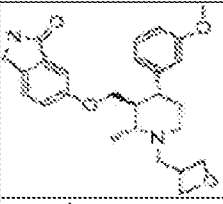
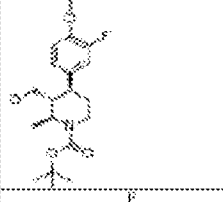
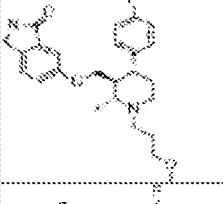
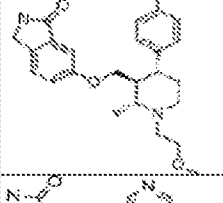
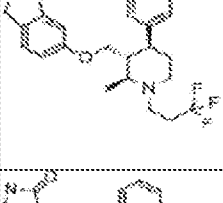
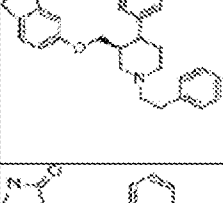
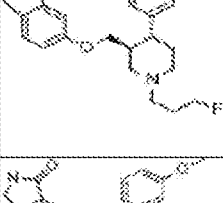
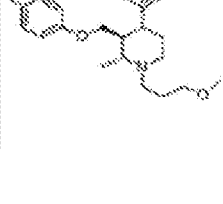
	B0932	(-)-6-([trans, trans-4-(3-metoxifenil)metil-1-(oxetan-3-ilmetil)piperidinil]metoxi)-2,3-dihidro-1 H-izoindol1-onă	436,54	437,3
	B0933	(-)-terț-butil (trans, trans)-4-(3fluoro-4-metoxifenil)-3-(hidroximetil)-2-metilpiperidină-1carboxilat	353,43	376
	B0934	(-)-6-([trans, trans-4-(4-fluorofenil)1-(3-metoxipropil)-2-metilpiperidin3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol1-onă	426,52	427,2
	B0935	(-)-6-([trans, trans-4-(4-fluorofenil)1-(2-metoxietil)-2-metilpiperidin-3il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	412,5	413,2
	B0936	(+)-6-([trans, trans-2-metil-4-(piridin-4-il)-1-(3,3,3trifluoropropil)piperidin-3-il]metoxi)2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	433,47	434,3
	B0937	(-)-6-([trans, trans-4-fenil-1-(2fenietil)piperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	426,55	427,3
	B0938	(-)-6-([trans, trans-1-(3fluoropropil)-4-fenilpiperidin-3il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	382,47	383,3
	B0939	(-)-6-([trans, trans-4-(3-metoxifenil)-1-(3-metoxipropil)-2-metilpiperidin3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol1-onă	438,56	439,3

Figura 1 - continuare

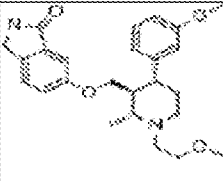
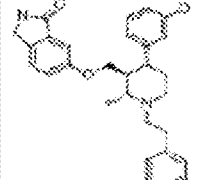
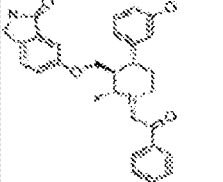
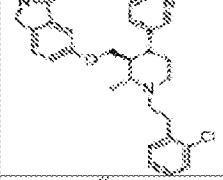
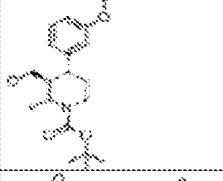
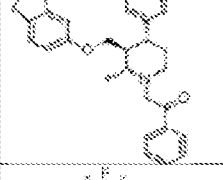
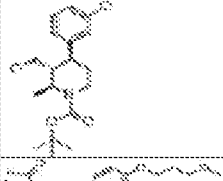
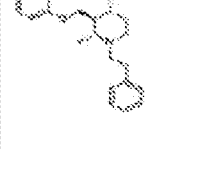
	B0940	(-)-6-([trans, trans-1-(2-methoxyetil)4-(3-metoxifenil)-2-metilpiperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	424,53	425,3
	B0941	(-)-6-([trans, trans-4-(3-hidroxifenil)2-metil-1-(2-feniletil)piperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	456,58	457,3
	B0942	(-)-6-([trans, trans-4-(3-metoxifenil)2-metil-1-(2-oxo-2-feniletil)piperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	484,59	485,3
	B0943	(-)-6-([trans, trans-1-[2-(2chlorofenil)etil]-2-metil-4-(piridin-3-il) pipe rid i n-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	476,01	476,3
	B0944	(-)-terț-butil (trans, trans)-3-(hidroximetil)-2-metil-4-[3-(trifluorometoxi)fenil]piperidină-1carboxilat	389,41	334,1
	B0945	(-)-6-([trans, trans-4-(3-fluorofenil)2-metil-1-(2-oxo-2-feniletil)piperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	472,55	473,2
	B0946	(+)-terț-butil (trans, trans)-3-(hidroximetil)-2-metil-4-[3-(trifluorometoxi)fenil]piperidină-1carboxilat	389,41	334,1
	B0947	(-)-6-([trans, trans-4-[3-(3metoxipropoxi)fenil]-2-metil-1-(2-feniletil)piperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	528,68	529,3

Figura 1 - continuare

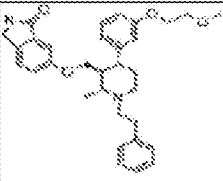
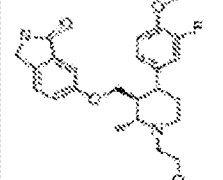
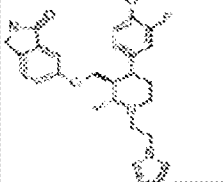
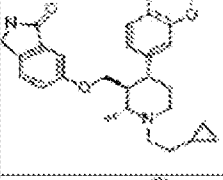
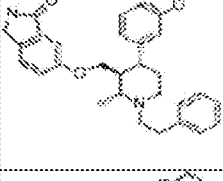
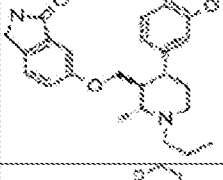
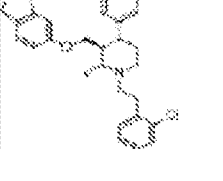
	B0948	(-)-6-[[trans, trans-4-[3-(2-methoxyethoxy)fenil]-2-metil-1-(2-feniletil)piperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	514,66	515,1
	B0949	(-)-6-[[trans, trans-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-(2-metoxietil)-2-metilpiperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	442,52	443,3
	B0950	(-)-6-[[trans, trans-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-metil-1-(2-feniletil)piperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	477,57	478,3
	B0951	6-[[trans, trans-1-(2-ciclopropiletil)-4-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-il)-2-metilpiperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	460,61	461,5
	B0952	6-[[trans, trans-4-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-il)-2-metil-1-(2-feniletil)piperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	496,64	497,5
	B0953	6-[[trans, trans-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metil-1-propilpiperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	436,54	437,4
	B0954	6-[[trans, trans-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metil-1-(2-feniletil)piperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	498,61	499,5
	B0955	(-)-6-[[trans, trans-1-[2-(2-chlorofenil)etil]-2-metil-4-[3(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	559,02	559,2

Figura 1 - continuare

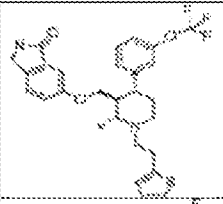
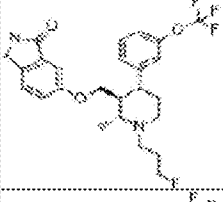
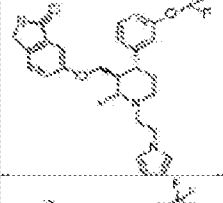
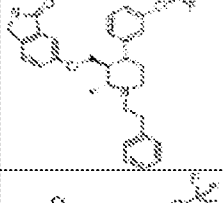
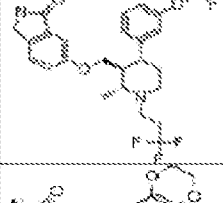
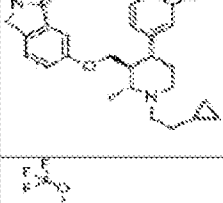
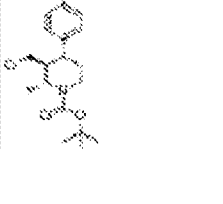
	B0956	(-)-6-([trans, trans-2-metil-1-[2-(thiofen-2-il)etil]-4-[3-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	530,6	531,2
	B0957	(-)-6-([trans, trans-1-(3fluoropropil)-2-metil-4-[3-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	480,5	481,3
	B0958	(-)-6-([trans, trans-1-(3metoxipropil)-2-metil-4-[3(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	492,53	493,3
	B0959	(-)-6-([trans, trans-2-metil-1-[2-(1H-pirol-1-il)etil]-4-[3-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	513,55	514,3
	B0960	(-)-6-([trans, trans-2-metil-1-(2fenilet)-4-[3-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	524,57	525,3
	B0961	(-)-6-([trans, trans-2-metil-4-[3(trifluorometoxi)fenil]-1-(3,3,3trifluoropropil)piperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	516,48	517,2
	B0962	6-([trans, trans-1-(2-ciclopropilet)-4-(2,3-dihidro-1,4benzodioxin-6-il)-2-metilpiperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	462,58	463,4
	B0963	(-)-terț-butil (trans, trans)-3-(hidroximetil)-2-metil-4-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidină-1carboxilat	389,41	334,1

Figura 1 - continuare

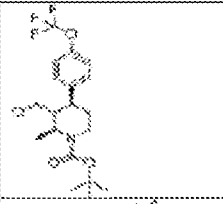
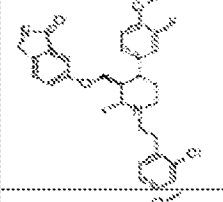
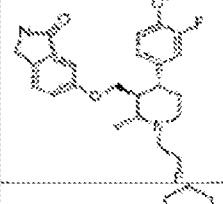
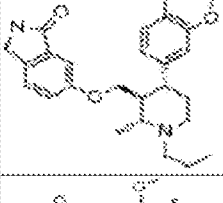
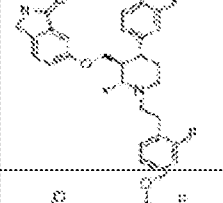
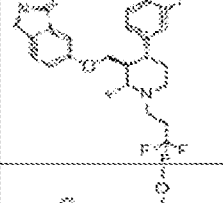
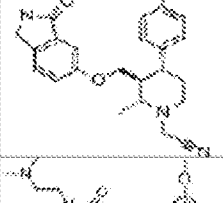
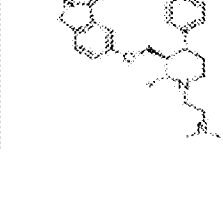
	B0964	(+)-tert-butyl (trans, trans)-3-(hidroximetil)-2-metil-4-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidină-1carboxilat	389,41	334,1
	B0965	(-)-6-{[trans, trans-etiil]-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-metilpiperidin-3-il]metoxi}-2,3-dihidro-1 H-izoindol-1-onă	523,04	523,3
	B0966	(-)-6-{[trans, trans-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-(2-fluoroetil)-2-metilpiperidin-3-il]metoxi}-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	430,49	431,3
	B0967	6-{[(trans, trans)-4-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-7-il)-2-metil-1-propilpiperidin-3-il]metoxi}-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	434,57	435,4
	B0968	(-)-6-{[trans, trans-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-[2-(2-fluorofenil)etil]2-metilpiperidin-3-il]metoxi}-2,3-dihidro-1 H-izoindol-1-onă	506,58	507,3
	B0969	(-)-6-{[trans, trans-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)piperidin-3-il]metoxi}-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	480,5	481,3
	B0970	(-)-2-[trans, trans-4-(4-metoxifenil)2-metil-3-([(3-oxo-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il)oxi]metil)piperidin-1-il]acetonitril	405,49	406,2
	B0971	(-)-2-[2-(dimetilamino)etil]-6-{[(trans, trans)-1-[2-(dimetilamino)etil]-4-(4-metoxifenil)2-metilpiperidin-3-il]metoxi}-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	508,7	509,1

Figura 1 - continuare

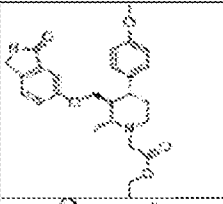
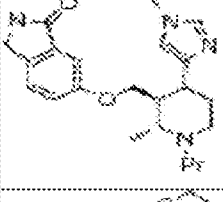
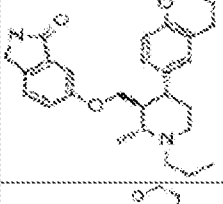
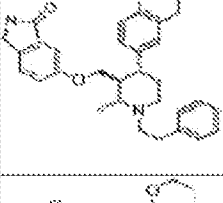
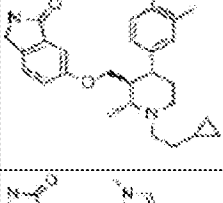
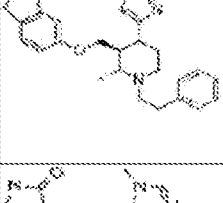
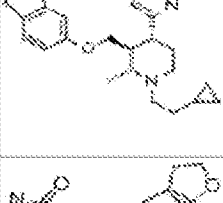
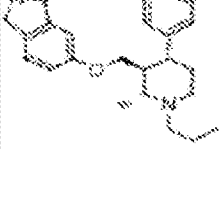
	B0972	(-)-2-[(trans, trans-4-(4-metoxifenil)2-metil-3-[(3-oxo-2,3-dihidro-1H-izindol-5-il)oxil]metil]piperidin-1-il]acetate	452,54	453,3
	B0973	6-[[[(trans, trans)-2-metil-4-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-1-propilpiperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izindol-1-onă	382,5	383,2
	B0974	6-[[[(trans, trans)-4-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-2-metil-1-propilpiperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izindol-1-onă	434,57	435,4
	B0975	6-[[[(trans, trans)-4-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-2-metil-1-(2-feniletil)piperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izindol-1-onă	496,64	497,5
	B0976	6-[[[(trans, trans)-1-(2-ciclopropiletil)-4-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-2-metilpiperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izindol-1-onă	460,61	461,5
	B0977	6-[[[(trans, trans)-2-metil-4-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-1-(2-feniletil)piperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izindol-1-onă	444,57	445,4
	B0978	6-[[[(trans, trans)-1-(2-ciclopropiletil)-2-metil-4-(1-metil-1H-imidazol-4-il)piperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izindol-1-onă	408,54	409,4
	B0979	6-[[[(trans, trans)-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)-2-metil-1-propilpiperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izindol-1-onă	420,54	421,4

Figura 1 - continuare

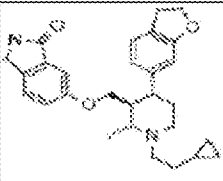
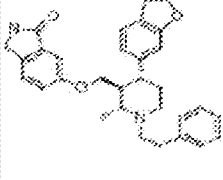
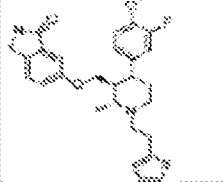
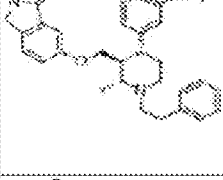
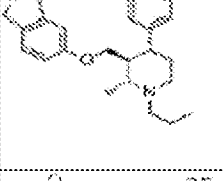
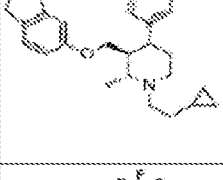
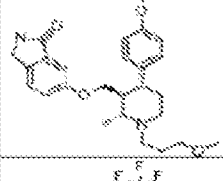
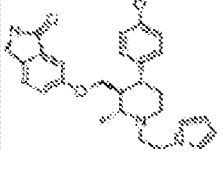
	B0980	6-[[[(trans, trans)-1-(2ciclopropiletil)-4-(2,3-dihidro-1benzofuran-6-il)-2-metilpiperidin-3il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	446,58	447,4
	B0981	6-[[[(trans, trans)-4-(2,3-dihidro-1benzofuran-6-il)-2-metil-1-(2feniletil)piperidin-3-il]metoxi]-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	482,61	483,5
	B0982	6-[[[(trans, trans)-4-(3-fluoro-4metoxifenil)-2-metil-1-[2-(tiofen-2il)etil]piperidin-3-il]metoxi]-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	494,62	495,2
	B0983	6-[[[(trans, trans)-2-metil-1-(2feniletil)-4-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-3il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	508,57	509,5
	B0984	6-[[[(trans, trans)-2-metil-1-propil-4[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-3il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	446,51	447,4
	B0985	6-[[[(trans, trans)-1-(2ciclopropiletil)-2-metil-4-[3(trifluorometil)fenil]piperidin-3il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	472,54	473,4
	B0986	(-)-6-[[[(trans, trans-1-(3metoxipropil)-2-metil-4-[4(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	492,53	493,3
	B0987	(-)-6-[[[(trans, trans-2-metil-1-[2-(1Hpirol-1-il)etil]-4-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	513,55	514,3

Figura 1 - continuare

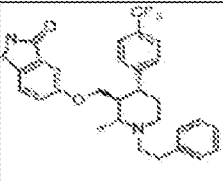
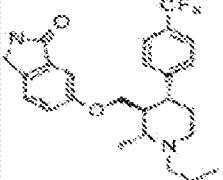
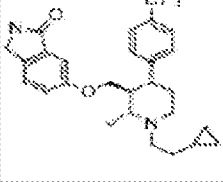
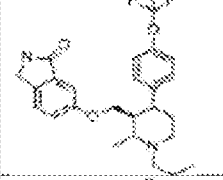
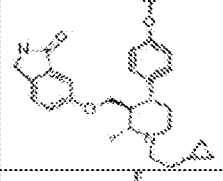
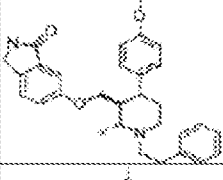
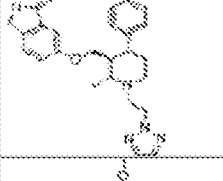
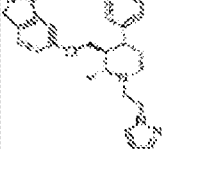
	B0988	6-({[(trans, trans)-2-metil-1-(2feniletil)-4-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3il]metoxi}-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	508,57	509,4
	B0989	6-({[(trans, trans)-2-metil-1-propil-4[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3il]metoxi}-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	446,51	447,4
	B0990	6-({[(trans, trans)-1-(2ciclopropiletil)-2-metil-4-[4(trifluorometil)fenil]piperidin-3il]metoxi}-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	472,54	473,4
	B0991	(-)-6-({[(trans, trans-2-metil-1-propil-4-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3-il]metoxi}-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	462,5	463,3
	B0992	(-)-6-({[(trans, trans-1-(2ciclopropiletil)-2-metil-4-[4(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3il]metoxi}-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	488,54	489,3
	B0993	(-)-6-({[(trans, trans-2-metil-1-(2feniletil)-4-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3il]metoxi}-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	524,57	525,3
	B0994	(-)-6-({[(trans, trans-4-(4-metoxifenil)-2-metil-1-[2-(2H-1,2,3-trizol-2il)etil]piperidin-3-il]metoxi}-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	461,56	462,3
	B0995	(-)-6-({[(trans, trans-4-(4-metoxifenil)-2-metil-1-[2-(1 H-pir ol-1il)etil]piperidin-3-il]metoxi}-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	460,57	461,3

Figura 1 - continuare

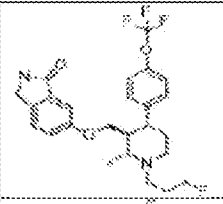
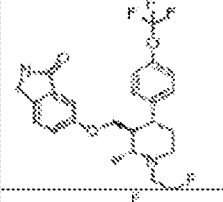
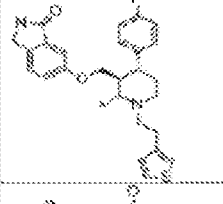
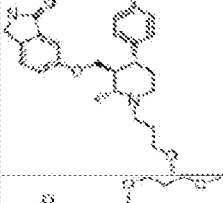
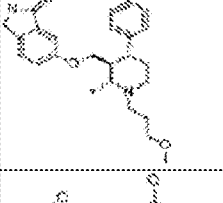
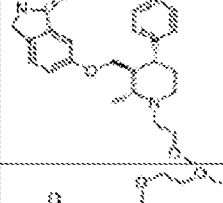
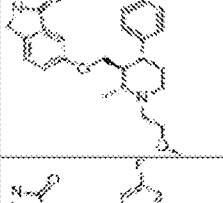
	B0996	(-)-6-([trans, trans-1-(3-fluoropropil)-2-metil-4-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	480,5	481,2
	B0997	(-)-6-([trans, trans-1-(2-fluoroetil)-2-metil-4-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-3il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	466,47	467,2
	B0998	(-)-6-([trans, trans-4-(4-fluorofenil)-2-metil-1-[2-(thiofen-3il)etil]piperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	464,59	465,2
	B0999	(-)-6-([trans, trans-4-(4-hidroxifenil)-1-(3-metoxipropil)-2-metilpiperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	424,53	425,3
	B1000	(-)-6-([trans, trans-4-[4-[(3-metoxipropoxi)metil]fenil]-1-(3-metoxipropil)-2-metilpiperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	496,64	497,4
	B1001	(-)-6-([trans, trans-4-(4-hidroxifenil)-1-(2-metoxietil)-2-metilpiperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	410,51	411,3
	B1002	(-)-6-([trans, trans-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-1-(2-metoxietil)-2-metilpiperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	468,59	469,3
	B1003	(-)-6-([trans, trans-4-(4-fluorofenil)-2-metil-1-[2-(oxetan-3il)etil]piperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	438,53	439,2

Figura 1 - continuare

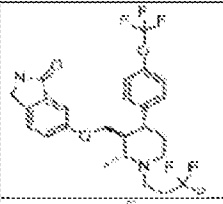
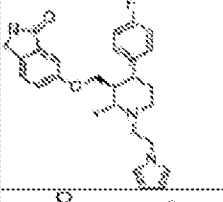
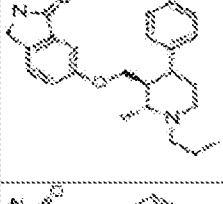
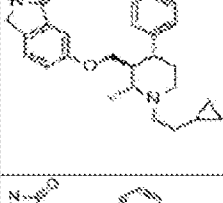
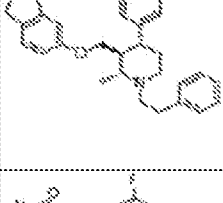
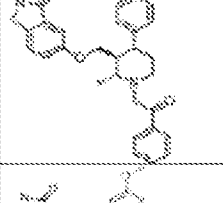
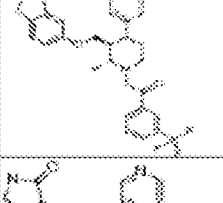
	B1004	(-)-6-([trans, trans-2-metil-4-[4(trifluorometoxi)fenil]-1-(3,3,3trifluoropropil)piperidin-3il]metoxi)2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	516,48	517,2
	B1005	(-)-6-([trans, trans-4-(4-fluorofenil)-2-metil-1-[2-(1 H-pirol-1il)etil]piperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	447,54	448,3
	B1006	6-([trans, trans)-2-metil-4-fenil-1propilpiperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	378,51	379,4
	B1007	6-([trans, trans)-1-(2ciclopropiletil)-2-metil-4fenilpiperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1 H-izoindol-1-onă	404,54	405,4
	B1008	6-([trans, trans)-2-metil-4-fenil-1(2-feniletil)piperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	440,58	441,4
	B1009	(-)-6-([trans, trans-4-(4-fluorofenil)2-metil-1-(2-oxo-2-feniletil)piperidin3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol1-onă	472,55	473,3
	B1010	(-)-6-([trans, trans-4-(4-metoxifenil)-2-metil-1-[2-oxo-2-[3-(trifluorometil)pienil]etil]piperidin-3il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	552,58	553,3
	B1011	(-)-6-([trans, trans-2-metil-4-(piridin4-il)-1-[2-(1 H-pirol-1-il)etil]piperidin3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol1-onă	430,54	431,3

Figura 1 - continuare

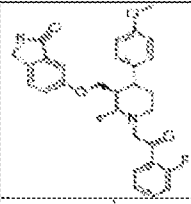
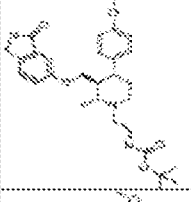
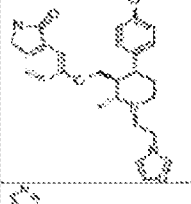
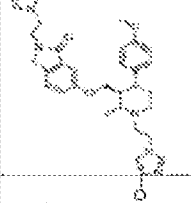
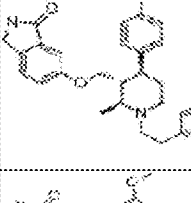
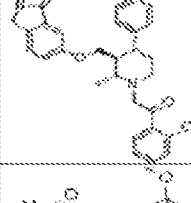
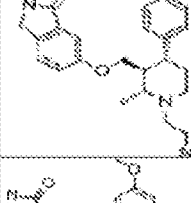
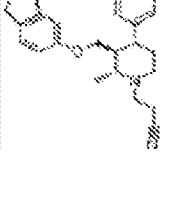
	B1012	(-)-6-([trans, trans-1-[2-(2-fluorophenyl)-2-oxoethyl]-4-(4-methoxyphenyl)-2-methylpiperidin-3-yl]methoxy)-2,3-dihydro-1H-izoindol-1onă	502,58	503,3
	B1013	terț-butil N-[2-([trans, trans-4-(4-metoxifenil)-2-metil-3-[[3-oxo-2,3dihidro-1 H-izoindol-5il)oxi]metil]piperidin-1il]etil]carbamat	509,64	510,4
	B1014	(-)-6-([trans, trans-1-[2-(1 Himidazol-1-il)etil]-4-(4-metoxifenil)2-metilpiperid in-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	460,57	461,3
	B1015	2-[2-(1 H-imidazol-1-il)etil]-6-[[trans, trans-1-[2-(1 H-imidazol-1il)etil]-4-(4-metoxifenil)-2metilpiperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	554,68	555,4
	B1016	(+)-6-([trans, trans-4-(4metoxifenil)-2-metil-1-(2feniletil)piperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	470,6	471,3
	B1017	(-)-6-([trans, trans-1-[2-(2chlorofenil)-2-oxoetil]-4-(4metoxifenil)-2-metilpiperid in-3il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	519,03	519,2
	B1018	(-)-6-([trans, trans-1-(2-aminoetil)-4(4-metoxifenil)-2-metilpiperidin-3il]metoxi)-2,3-dihidro-1 H-izoindol1-onă	409,52	410,1
	B1019	(-)-3-[trans, trans-4-(4-metoxifenil)2-metil-3-[[3-oxo-2,3-dihidro-1Hizoindol-5-il)oxi]metil]piperidin-1il]propannitril	419,52	420

Figura 1 - continuare

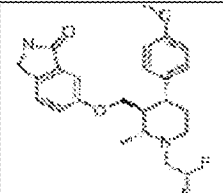
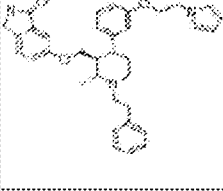
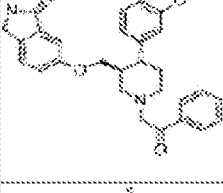
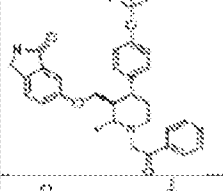
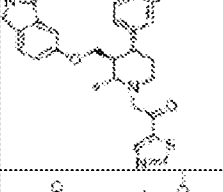
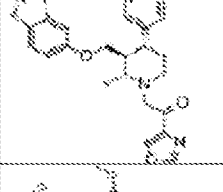
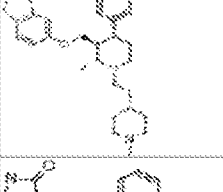
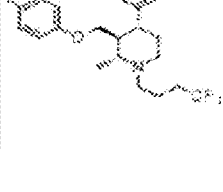
	B1020	(-)-6-([trans, trans-1-(2,2difluoroetil)-4-(4-metoxifenil)-2metilpiperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1 H-izoindol-1-onă	430,49	431
	B1021	(-)-6-([trans, trans-2-metil-1-(2feniletıl)-4-{3-[2-(1H-pirol-1il)etoxi]fenil}piperidin-3-il]metoxi)2,3-dihidro-1 H-izoindol-1-onă	549,7	550,1
	B1022	6-([trans-4-(3-metoxifenil)-1-(2-oxo2-feniletıl)piperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1 H-izoindol-1-onă	470,56	471
	B1023	6-([trans, trans)-2-metil-1-(2-oxo-2feniletıl)-4-{4-(trifluorometoxi)fenil}piperidin-3il]metoxi)-2,3-dihidro-1 H-izoindol1-onă	538,56	539
	B1024	(-)-6-([trans, trans-4-(3-metoxifenil)2-metil-1-[2-oxo-2-(1,3-thi ol-5il)etil]piperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	491,6	492
	B1025	(-)-6-([trans, trans-4-(3-metoxifenil)2-metil-1-[2-(1,3-oxazol-4-il)-2oxoetil]piperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	475,54	476
	B1026	(-)-6-([trans, trans-4-(4-metoxifenil)2-metil-1-[2-(1-metilpiperidin-4il)etil]piperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	491,66	492,1
	B1027	6-([trans, trans)-2-metil-4-fenil-1(4,4,4-trifluorobutil)piperidin-3il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	446,51	447,2

Figura 1 - continuare

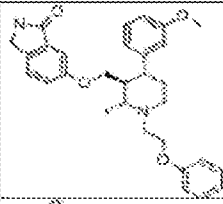
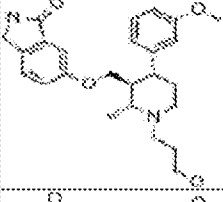
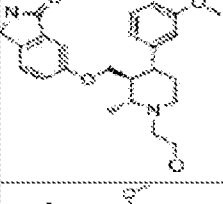
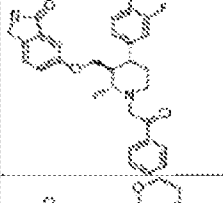
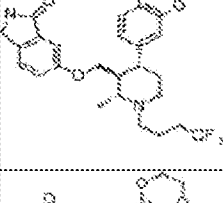
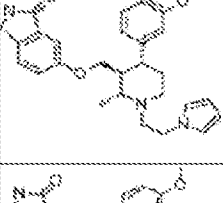
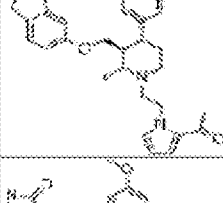
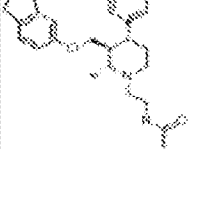
	B1028	(-)-6-([trans, trans-4-(3-metoxifenil)2-metil-1-(2-fenoxietil)piperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	486,6	487
	B1029	(-)-6-([trans, trans-1-(3hidroxipropil)-4-(3-metoxifenil)-2metilpiperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	424,53	425
	B1030	(-)-6-([trans, trans-1-(2-hidroxietyl)4-(3-metoxifenil)-2-metilpiperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	410,51	411
	B1031	(-)-6-([trans, trans-4-(3-fluoro-4metoxifenil)-2-metil-1-(2-oxo-2feniletil)piperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	502,58	503
	B1032	6-([trans, trans)-4-(2,3-dihidro-1,4benzodioxin-6-il)-2-metil-1-(4,4,4trifluorobutil)piperidin-3-il]metoxi)2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	504,54	505,5
	B1033	6-([trans, trans)-4-(2,3-dihidro-1,4benzodioxin-6-il)-2-metil-1-[2-(1Hpirol-1-il)etil]piperidin-3-il]metoxi)2,3-dihidro-1 H-izoindol-1-onă	487,59	488,5
	B1034	(-)-6-([trans, trans-1-[2-(2-acetil-1H-pirol-1-il)etil]-4-(3-metoxifenil)-2metilpiperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	501,62	502,1
	B1035	(-)-N-{trans, trans-2-[4-(4metoxifenil)-2-metil-3-[[3-oxo-2,3dihidro-1 H-izoindol-5il]oxi]metil]piperidin-1il]etil}acetamidă	451,56	452

Figura 1 - continuare

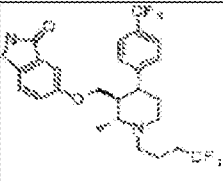
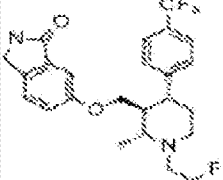
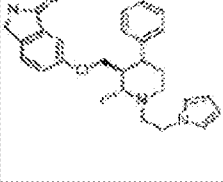
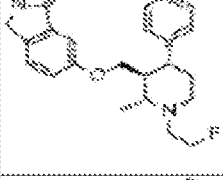
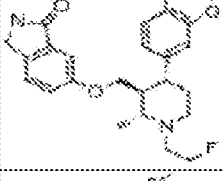
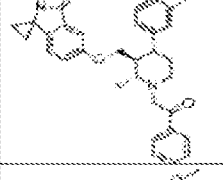
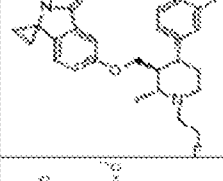
	B1036	6-((trans,trans)-2-metil-1-(4,4,4trifluorobutil)-4-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3il]metoxi)-2,3-dihidro-1 H-izoindol1-onă	514,5	515,5
	B1037	6-(((trans,trans)-1-(2-fluoroetil)-2metil-4-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3il]metoxi)-2,3-dihidro-1 H-izoindol1-onă	450,47	451,4
	B1038	6-(((trans,trans)-2-metil-4-fenil-1[2-(1 H-pirol-1-il)etil]piperidin-3il]metoxi)-2,3-dihidro-1 H-izoindol1-onă	429,55	430,5
	B1039	6-(((trans,trans)-[1-(2-fluoroetil)-2metil-4-fenil]piperidin-3-il]metoxi)2,3-dihidro-1 H-izoindol-1-onă	382,47	383,3
	B1040	6-(((trans,trans)-4-(2,3-dihidro-1,4benzodioxin-6-il)-1-(2-fluoroetil)-2metilpiperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	440,51	441,4
	B1041	(-)-5'-[[trans,trans-4-(3-fluoro-4metoxifenil)-2-metil-1-(2-oxo-2feniletil)piperidin-3-il]metoxi)-2',3'dihidrospiro[ciclopropan-1,1'izoindol]-3'-onă	528,61	529
	B1042	(-)-5'-[[trans,trans-4-(3-fluoro-4metoxifenil)-1-(2-fluoroetil)-2metilpiperidin-3-il]metoxi)-2',3'dihidrospiro[ciclopropan-1,1'izoindol]-3'-onă	456,52	457
	B1043	(-)-N-{2-[trans,trans-4-(4metoxifenil)2-metil-3-[[[(3-oxo-2,3dihidro-1H-izoindol-5il)oxi]metil]piperidin-1il]etil]benzamidă	513,63	514

Figura 1 - continuare

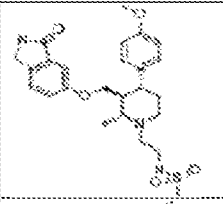
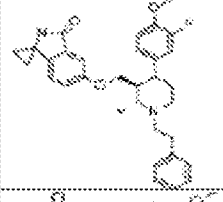
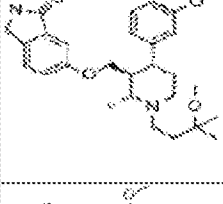
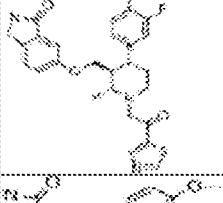
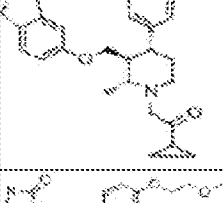
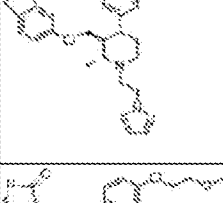
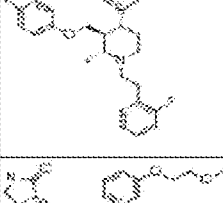
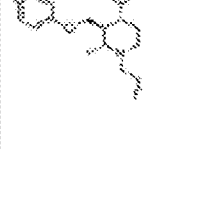
	B1044	(-)-N-{2-[trans, trans-4-(4metoxifenil)-2-metil-3-[[3-oxo-2,3dihidro-1 H-izoindol-5il]oxi]metil]piperidin-1il]etil}metansulfonamidă	487,61	488
	B1045	5'-[[trans, trans-4-(3-fluoro-4metoxifenil)-2-metil-1-(2feniletil)piperidin-3-il]metoxi]-2',3'dihidrospiro[ciclopropan-1,1'izoindol]-3'-onă	514,63	515,1
	B1046	(-)-6-[[trans, trans-1-(3-metoxi-3metil util)-4-(3-metoxifenil)-2metilpiperidin-3-il]metoxi]-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	466,61	467,1
	B1047	(-)-6-[[trans, trans-4-(3-fluoro-4metoxifenil)-2-metil-1-[2-oxo-2-(1,3th izol-5-il)etil]piperidin-3-il]metoxi]2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	509,59	510
	B1048	(-)-6-[[trans, trans-1-(2-ciclopropil2-oxoetil)-4-(3-metoxifenil)-2metilpiperidin-3-il]metoxi]-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	448,55	449
	B1049	(-)-6-[[trans, trans-4-[3-(2metoxietoxi)fenil]-2-metil-1-[2-(1Hpirol-1-il)etil]piperidin-3-il]metoxi]2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	503,63	504,1
	B1050	(-)-6-[[trans, trans-1-[2-(2fluorofenil)etil]-4-[3-(2metoxietoxi)fenil]-2-metilpiperidin3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol1-onă	532,65	533
	B1051	(-)-6-[[trans, trans-1-(2-fluoroetil)-4-[3-(2-metoxietoxi)fenil]-2metilpiperidin-3-il]metoxi]-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	456,55	457

Figura 1 - continuare

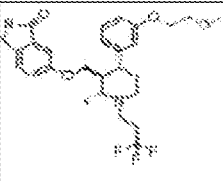
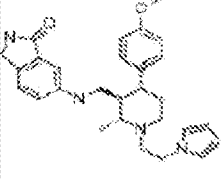
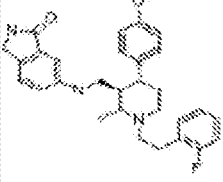
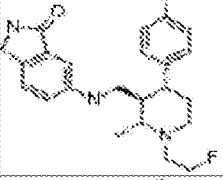
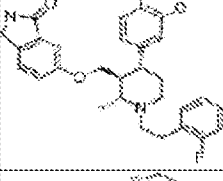
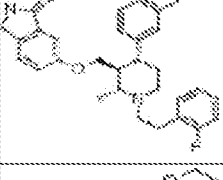
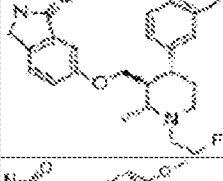
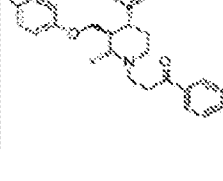
	B1052	(-)-6-([trans, trans-4-(3-(2-metoxietoxi)fenil)-2-metil-1-(3,3,3trifluoropropil)piperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	506,56	507
	B1053	6-([trans, trans-4-(4-metoxifenil)-2-metil-1-[2-(1 H-pirol-1-il)etil]piperidin-3-il]metil)amino)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	458,6	459,2
	B1054	6-([trans, trans-1-[2-(2fluorofenil)etil]-4-(4-metoxifenil)-2metilpiperidin-3-il]metil)amino)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	487,61	488,3
	B1055	6-([trans, trans-1-(2-fluoroetil)-4(4-metoxifenil)-2-metilpiperidin-3il]metil)amino)-2,3-dihidro-1Hizoindol-1-onă	411,51	412,2
	B1056	6-([trans, trans-4-(2,3-dihidro-1,4benzodioxin-6-il)-1-[2-(2fluorofenil)etil]-2-metilpiperidin-3il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	516,6	517,2
	B1057	6-([trans, trans-4-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1-[2-(2fluorofenil)etil]-2-metilpiperidin-3il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	514,63	515,2
	B1058	6-([trans, trans-4-(3,4-dihidro-2H1-benzopiran-6-il)-1-(2-fluoroetil)-2metilpiperid in-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	438,53	439,2
	B1059	(-)-6-([trans, trans-4-(3-metoxifenil)-2-metil-1-(3-oxo-3-fenilpropil)piperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	498,61	499

Figura 1 - continuare

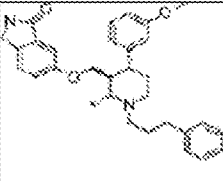
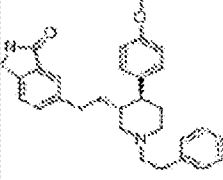
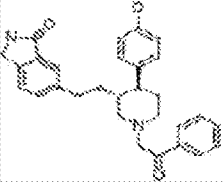
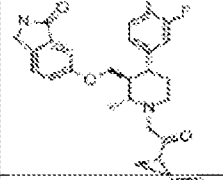
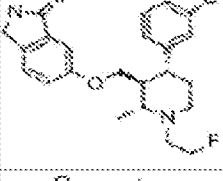
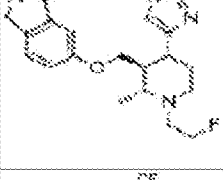
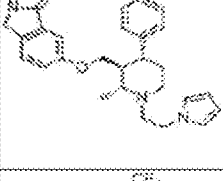
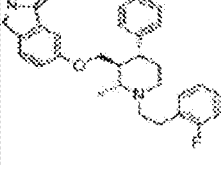
	B1060	(-)-6-[[trans, trans-4-(3-metoxifenil)2-metil-1-(3-fenilpropil)piperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	484,63	485,1
	B1061	6-{2-[(trans)-4-(4-metoxifenil)-1-(2feniletil)piperidin-3-il]etil}-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	454,6	455,1
	B1062	6-{2-[(trans)-4-(4-metoxifenil)-1-(2oxo-2-feniletil)piperidin-3-il]etil}-2,3dihidro-1 H-izoindol-1-onă	468,59	469
	B1063	(-)-6-[[trans, trans-1-(2-ciclopropil2-oxoetil)-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)2-metilpiperidin-3-il]metoxi]-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	466,54	467
	B1064	6-[[((trans, trans)-4-(2,3-dihidro-1benzofuran-6-il)-1-(2-fluoroetil)-2metilpiperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	424,51	425,1
	B1065	6-[[((trans, trans)-1-(2-fluoroetil)-2metil-4-(1-metil-1 H-imidazol-4-il) pipe rid i n-3-il]metoxi)-2,3-dihidro1H-izoindol-1-onă	386,46	387,4
	B1066	6-[[((trans, trans)-2-metil-1-[2-(1 Hpirol-1-il)etil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1 H-izoindol1-onă	497,55	498,1
	B1067	6-[[((trans, trans)-1-[2-(2fluorofenil)etil]-2-metil-4-[4(trifluorometil)fenil]piperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1 H-izoindol1-onă	526,57	525,15

Figura 1 - continuare

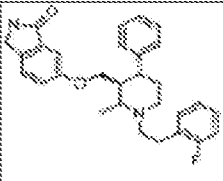
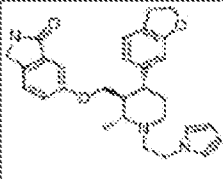
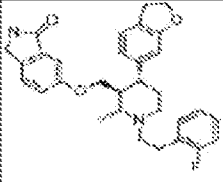
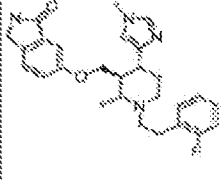
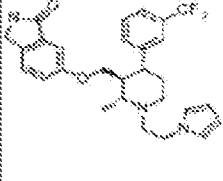
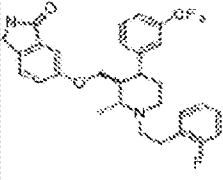
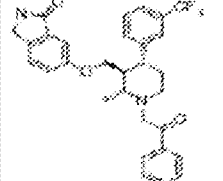
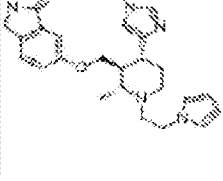
	B1068	6-(((trans, trans)-1-[2-(2-fluorophenyl)ethyl]-2-metil-4fenilpiperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	458,57	459,15
	B1069	6-(((trans, trans)-4-(2,3-dihidro-1benzofuran-6-il)-2-metil-1-[2-(1Hpirol-1-il)etil]piperidin-3-il]metoxi)2,3-dihidro-1 H-izoindol-1-onă	471,59	472
	B1070	6-(((trans, trans)-4-(2,3-dihidro-1benzofuran-6-il)-1-[2-(2fluorofenil)etil]-2-metilpiperidin-3il]metoxi)-2,3-dihidro-1 H-izoindol1-onă	500,6	501
	B1071	6-(((trans, trans)-1-[2-(2fluorofenil)etil]-2-metil-4-(1-metil-1H-imidzol-4-il)piperidin-3-il]metoxi)2,3-dihidro-1 H-izoindol-1-onă	462,56	463
	B1072	6-(((trans, trans)-2-metil-1-[2-(1Hpirol-1-il)etil]-4-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-3il]metoxi)-2,3-dihidro-1 H-izoindol1-onă	497,55	498,4
	B1073	6-(((trans, trans)-1-[2-(2fluorofenil)etil]-2-metil-4-[3(trifluorometil)fenil]piperidin-3il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	526,57	527,3
	B1074	6-(((trans, trans)-2-metil-1-(2-oxo-2feniletil)-4-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-3il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	522,56	523,4
	B1075	6-(((trans, trans)-2-metil-4-(1-metil1H-imidazol-4-il)-1-[2-(1 H-pirol-1il)etil]piperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	433,55	434

Figura 1 - continuare

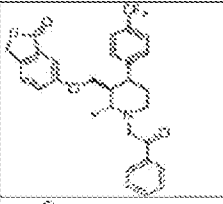
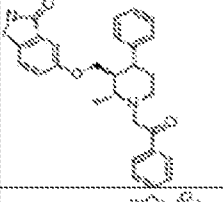
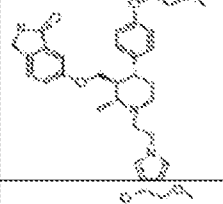
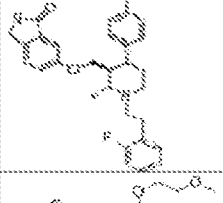
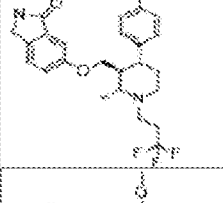
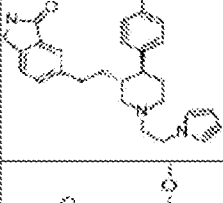
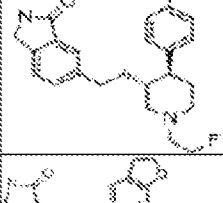
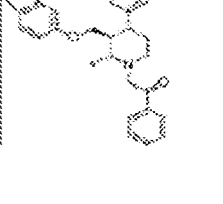
	B1076	6-((trans, trans)-2-metil-1-(2-oxo-2-feniletil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	522,56	523,4
	B1077	6-((trans, trans)-2-metil-1-(2-oxo-2-feniletil)-4-fenilpiperidin-3-il)metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	454,56	455,15
	B1078	(-)-6-((trans, trans)-4-(4-(2-metoxietoxi)fenil)-2-metil-1-(2-(1H-pirol-1-il)etil)piperidin-3-il)metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	503,63	504,2
	B1079	(-)-6-((trans, trans)-1-[2-(2-fluorofenil)etil]-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-2-metilpiperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	532,65	533,2
	B1080	(-)-6-((trans, trans)-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]-2-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)piperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	506,56	507
	B1081	6-{2-[(trans)-4-(4-metoxifenil)-1-[2-(1H-pirol-1-il)etil]piperidin-3-il]etil}-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	443,58	444,2
	B1082	6-{2-[(trans)-1-(2-fluoroetil)-4-(4-metoxifenil)piperidin-3-il]etil}-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	396,5	397,2
	B1083	6-(((trans, trans)-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)-2-metil-1-(2-oxo-2-feniletil)piperidin-3-il)metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	496,6	497,1

Figura 1 - continuare

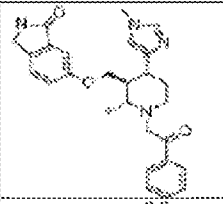
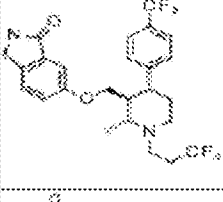
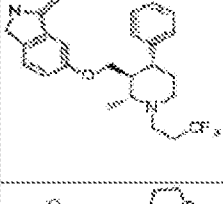
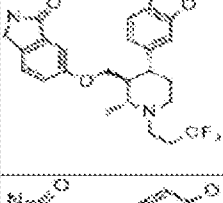
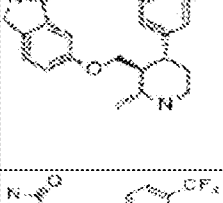
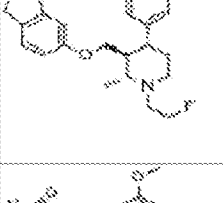
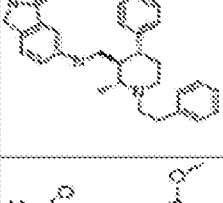
	B1084	6-({[(trans, trans)-2-metil-4-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-1-(2-oxo-2-feniletil)piperidin-3-il]metoxi}-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	458,55	459
	B1085	6-({[(trans, trans)-2-metil-4-[4(trifluorometil)fenil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)piperidin-3-il]metoxi}2,3-dihidro-1 H-izoindol-1-onă	500,48	501,1
	B1086	6-({[(trans, trans)-2-metil-4-fenil-1(3,3,3-trifluoropropil)piperidin-3-il]metoxi}-2,3-dihidro-1 H-izoindol1-onă	432,48	433,1
	B1087	6-({[(trans, trans)-4-(2,3-dihidro-1benzofuran-6-il)-2-metil-1-(3,3,3trifluoropropil)piperidin-3-il]metoxi}2,3-dihidro-1 H-izoindol-1-onă	474,52	475,1
	B1088	6-({[(trans, trans)-4-(3-hidroxifenil)2-metilpiperidin-3-il]metoxi}-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	352,43	353,1
	B1089	6-({[(trans, trans)-1-(2-fluoroetil)-2metil-4-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-3-il]metoxi}-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	450,47	451,2
	B1090	6-({[(trans, trans)-4-(4-metoxifenil)2-metil-1-(2-feniletil)piperidin-3-il]metil}amino)-2,3-dihidro-1Hizoindol-1-onă	469,62	470,2
	B1091	6-([7-(4-metoxifenil)-octahidroindolizin-8-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	392,49	393,1

Figura 1 - continuare

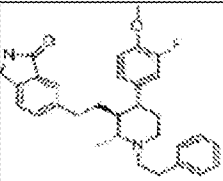
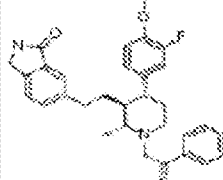
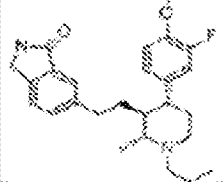
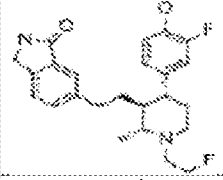
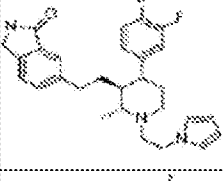
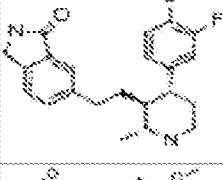
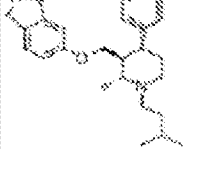
	B1092	(-)-6-{2-[trans, trans-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-metil-1-(2feniletil)piperidin-3-il]etil}-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	486,62	487,2
	B1093	(-)-6-{2-[trans, trans-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-metil-1-(2-oxo-2feniletil)piperidin-3-il]etil}-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	500,6	501,2
	B1094	(-)-6-{2-[trans, trans-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-metil-1-propilpiperidin-3-il]etil}-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	424,55	425,2
	B1095	(-)-6-{2-[trans, trans-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-(2-fluoroetil)-2-metilpiperidin-3-il]etil}-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	428,51	429,2
	B1096	(-)-6-{2-[trans, trans-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-metil-1-[2-(1 H-pirol-1-il)etil]piperidin-3-il]etil}-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	475,6	476,2
	B1097	(-)-6-{2-[trans, trans-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-metilpiperidin-3-il]etil}-2,3-dihidro-1 H-izoindol-1onă	382,47	383,2
	B1098	(-)-6-{2-[trans, trans-4-(3-metoxifenil)-2-metil-1-(2-oxo-2feniletil)piperidin-3-il]etil}-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	482,61	483,2
	B1099	(-)-6-{[trans, trans-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-metil-1-(3-metilbutil)piperidin-3-il]metoxi}-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	454,58	455,2

Figura 1 - continuare

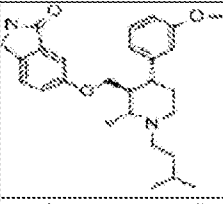
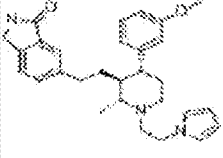
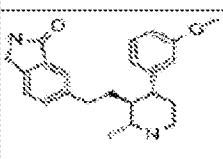
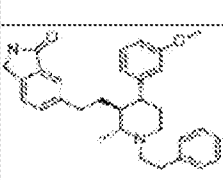
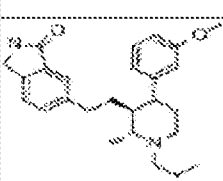
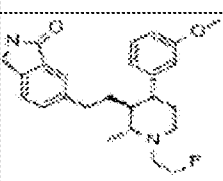
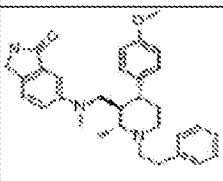
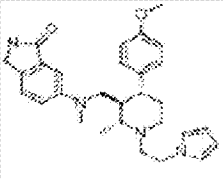
	B1100	(-)-6-([trans, trans-4-(3-metoxifenil)2-metil-1-(3-metilbutil)piperidin-3il]metoxi)-2,3-dihidro-1 H-izoindol1-onă	436,59	437,2
	B1101	(-)-6-{2-[trans, trans-4-(3-metoxifenil)-2-metil-1-[2-(1 H-pirol 1-il)etil]piperidin-3-il]etil}-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	457,61	458,2
	B1102	(-)-6-{2-[trans, trans-4-(3metoxifenil)-2-metilpiperidin-3il]etil}-2,3-dihidro-1 H-izoindol-1onă	364,48	365,2
	B1103	(-)-6-{2-[trans, trans-4-(3metoxifenil)-2-metil-1-(2feniletil)piperidin-3-il]etil}-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	468,63	469,2
	B1104	(-)-6-{2-[trans, trans-4-(3metoxifenil)-2-metil-1-propilpiperidin-3-il]etil}-2=3-dihidro-1H-izoindol1-onă	406,56	407,2
	B1105	(-)-6-{2-[trans,trans-1-(2-fluoroetil)4-(3-metoxifenil)-2-metilpiperidin-3il]etil}-2,3-dihidro-1 H-izoindol-1onă	410,52	411,2
	B1106	6-([trans, trans)-4-(4-metoxifenil)2-metil-1-(2-feniletil)piperidin-3il]metil)(metil)amino)-2,3-dihidro1H-izoindol-1-onă	483,64	484,2
	B1107	6-([trans, trans)-4-(4-metoxifenil)-2-metil-1-[2-(1 H-pirol-1il)etil]piperidin-3-il]metil)(metil)amino)-2,3-dihidro1H-izoindol-1-onă	472,62	473,2

Figura 1 - continuare

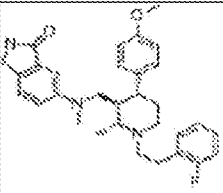
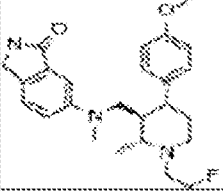
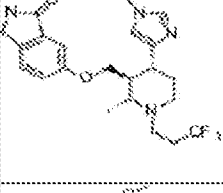
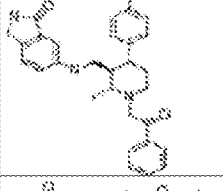
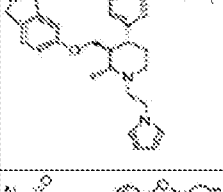
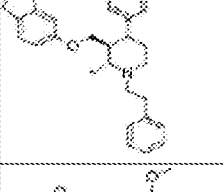
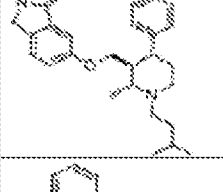
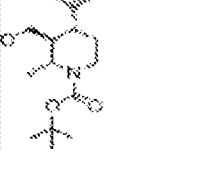
	B1108	6-({[(trans, trans)-1-[2-(2-fluorofenil)etil]-4-(4-metoxifenil)-2-metilpiperidin-3-il]metil}(metil)amino)-2,3-dihidro1H-izoindol-1-onă	501,63	502,2
	B1109	6-({[(trans, trans)-1-(2-fluoroetil)-4(4-metoxifenil)-2-metilpiperidin-3-il]metil}(metil)amino)-2,3-dihidro1H-izoindol-1-onă	425,54	426,2
	B1110	6-({[(trans, trans)-2-metil-4-(1-metil-1 H-imidazol-4-il)-1-(3,3,3-trifluoropropil)piperidin-3-il]metoxi}2,3-dihidro-1 H-izoindol-1-onă	436,47	437,2
	B1111	6-({[(trans, trans)-4-(4-metoxifenil)2-metil-1-(2-oxo-2-feniletil)piperidin-3-il]metil}amino)-2,3-dihidro-1Hizoindol-1-onă	483,6	484,2
	B1112	(-)-6-({[trans, trans-4-[3-(2fluoroetoxi)fenil]-2-metil-1-[2-(1 Hpirol-1-il)etil]piperidin-3-il]metoxi}2,3-dihidro-1 H-izoindol-1-onă	491,6	492,2
	B1113	(-)-6-({[trans, trans-4-[3-(2fluoroetoxi)fenil]-2-metil-1-(2feniletil)piperidin-3-il]metoxi}-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	502,62	503,2
	B1114	(-)-6-({[trans, trans-4-(4-metoxifenil)2-metil-1-(3-metilbutil)piperidin-3-il]metoxi}-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	436,59	437,2
	B1115	(-)-terț-butil (trans, trans)-3(hidroxiometil)-2-metil-4fenilpiperidină-1-carboxilat	305,41	250,2

Figura 1 - continuare

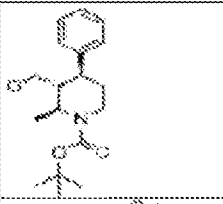
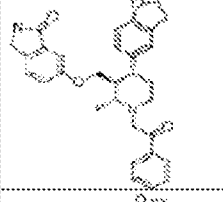
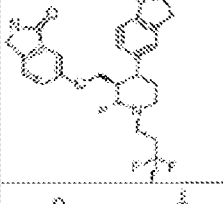
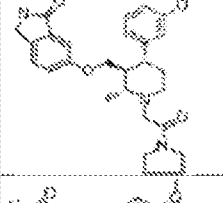
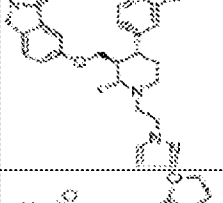
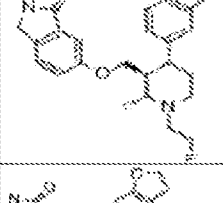
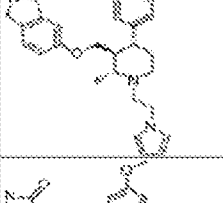
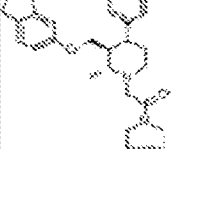
	B1116	(+)-terț-butil (trans, trans)-3(hidroxiometil)-2-metil-4fenilpiperidină-1-carboxilat	305,41	250,2
	B1117	(-)-6-([trans, trans-4-(2,3-dihidro-1benzofuran-5-il)-2-metil-1-(2-oxo-2feniletil)piperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	496,6	497,2
	B1118	(-)-6-([trans, trans-4-(2,3-dihidro-1benzofuran-5-il)-2-metil-1-(3,3,3trifluoropropil)piperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1 H-izoindol-1-onă	474,52	475,2
	B1119	(-)-6-([trans, trans-4-(3-metoxifenil)-2-metil-1-[2-oxo-2-(pirolidin-1il)etil]piperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	477,6	478,2
	B1120	(-)-6-([trans, trans-4-(3-metoxifenil)-2-metil-1-[2-(1 H-pir ol-1il)etil]piperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	460,57	461,2
	B1121	(-)-6-([trans, trans-4-(2,3-dihidro-1benzofuran-5-il)-1-(2-fluoroetil)-2metilpiperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	424,51	425,2
	B1122	(-)-6-([trans, trans-4-(2,3-dihidro-1benzofuran-5-il)-2-metil-1-[2-(1 H-pirol-1-il)etil]piperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1 H-izoindol-1	471,59	472,2
	B1123	(-)-6-([trans, trans-4-(4-metoxifenil)-2-metil-1-[2-oxo-2-(pirolidin-1il)etil]piperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	477,6	478,2

Figura 1 - continuare

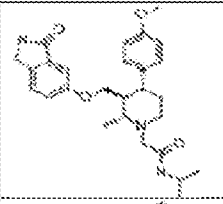
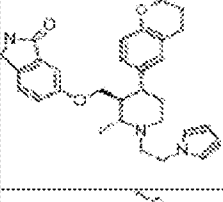
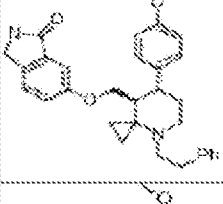
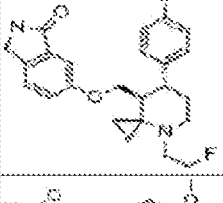
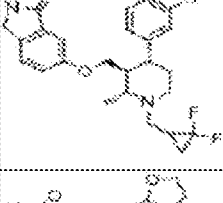
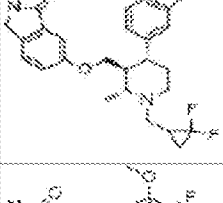
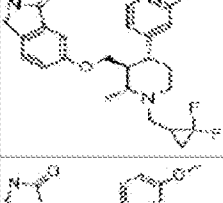
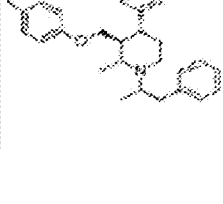
	B1124	(-)-2-[[trans, trans-4-(4-metoxifenil)2-metil-3-[[3-oxo-2,3-dihidro-1Hizoindol-5-il)oxi]metil]piperidin-1-il]N-(propan-2-il) acetamidă	465,58	466,2
	B1125	6-[[[(trans, trans)-4-(3,4-dihidro-2H1-benzopiran-6-il)-2-metil-1-[2-(1Hpirol-1-il)etil]piperidin-3-il]metoxi]2,3-dihidro-1 H-izoindol-1-onă	485,62	486,2
	B1126	6-[[[(trans)-7-(4-metoxifenil)-4-(2feniletil)-4-azaspiro[2,5]octan-8il]metoxi]-2,3-dihidro-1 H-izoindol1-onă	482,61	483,2
	B1127	6-[[[(trans)-4-(2-fluoroetil)-7-(4metoxifenil)-4-azaspiro[2,5]octan-8il]metoxi]-2,3-dihidro-1 H-izoindol1-onă	424,51	425,3
	B1128	6-[[[(trans, trans)-1-[[2,2difluorociclopropil]metil]-4-(3metoxifenil)-2-metilpiperidin-3il]metoxi]-2,3-dihidro-1 H-izoindol1-onă	456,52	457,2
	B1129	6-[[[(trans, trans)-1-[[2,2difluorociclopropil]metil]-4-(2,3dihidro-1-benzofuran-5-il)-2metilpiperid in-3-il]metoxi]-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	468,54	469,1
	B1130	6-[[[(trans, trans)-1-[[2,2difluorociclopropil]metil]-4-(3-fluoro4-metoxifenil)-2-metilpiperidin-3il]metoxi]-2,3-dihidro-1 H-izoindol1-onă	474,52	475,2
	B1131	(-)-6-[[trans, trans-4-(3-metoxifenil)metil-1-(1-fenilpropn-2-il)piperidinil]metoxi]-2,3-dihidro-1 H-izoindol1-onă	484,63	485,2

Figura 1 - continuare

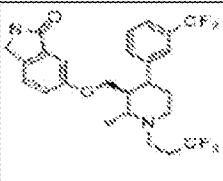
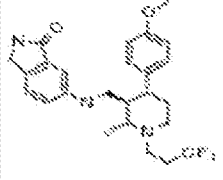
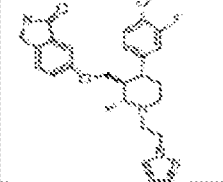
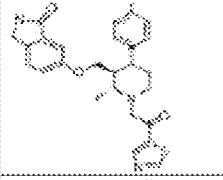
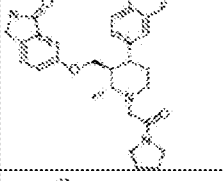
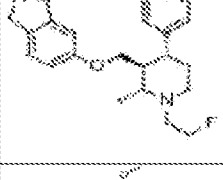
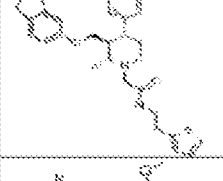
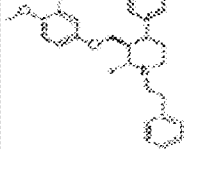
	B1132	6-({[(trans, trans)-2-metil-4-[3(trifluorometil)fenil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)piperidin-3-il]metoxi}2,3-dihidro-1 H-izoindol-1-onă	500,48	501,1
	B1133	6-({[(trans, trans)-4-(4-metoxifenil)-2-metil-1-(3,3,3trifluoropropil)piperidin-3il]metil]amino)-2,3-dihidro-1Hizoindol-1-onă	461,52	462,2
	B1134	(-)-6-({[trans, trans-4-(3-fluoro-4metoxifenil)-2-metil-1-[2-(1 H-pirol 1-il)etil]piperidin-3-il]metoxi}-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	478,56	479,2
	B1135	(-)-6-({[trans, trans-4-(4-metoxifenil)2-metil-1-[2-oxo-2-(1,3-th izol-5il)etil]piperidin-3-il]metoxi}-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	491,6	492,1
	B1136	(-)-6-({[trans, trans-4-(3-fluoro-4metoxifenil)-2-metil-1-[2-oxo-2(pirolidin-1-il)etil]piperidin-3il]metoxi}-2,3-dihidro-1 H-izoindol1-onă	495,59	496,2
	B1137	(-)-6-({[trans, trans-1-(2-fluoroetil)-2metil-4-fenilpiperidin-3-il]metoxi}2,3-dihidro-1 H-izoindol-1-onă	382,47	383,2
	B1138	(-)-2-{trans, trans-4-(4-metoxifenil)2-metil-3-{{[(3-metilidene-2,3dihidro-1 H-izoindol-5-il)oxi]metil}piperidin-1-il]-N-[2(thiofen-2-il)etil]acetmide	533,68	534,2
	B1139	(-)-2-metoxi-5-{{[trans, trans-4-(4metoxifenil)-2-metil-1-(2feniletil)piperidin-3il]metoxi}benzonitril	470,6	471,2

Figura 1 - continuare

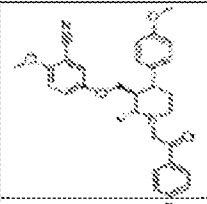
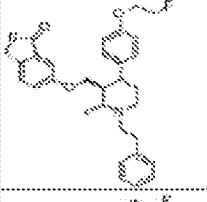
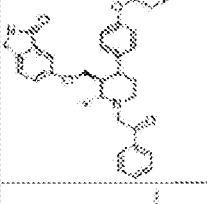
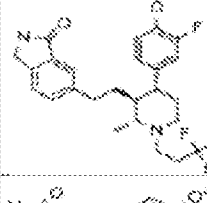
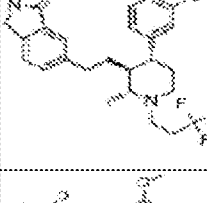
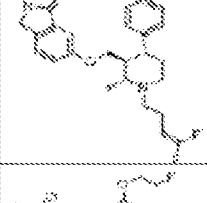
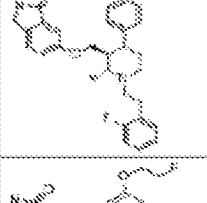
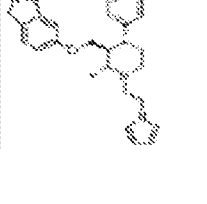
	B1140	(-)-2-metoxi-5-[[trans, trans-4-(4metoxifenil)-2-metil-1-(2-oxo-2feniletil)piperidin-3il]metoxi]benzonitril	484,59	485,2
	B1141	(-)-6-[[trans, trans-4-[4-(2fluoroetoxi)fenil]-2-metil-1-(2feniletil)piperidin-3-il]metoxi]-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	502,62	503,2
	B1142	(-)-6-[[trans, trans-4-[4-(2fluoroetoxi)fenil]-2-metil-1-(2-oxo-2feniletil)piperidin-3-il]metoxi]-2,3dihidro-1 H-izoindol-1-onă	516,6	517,2
	B1143	6-{2-[[trans, trans)-4-(3-fluoro-4metoxifenil)-2-metil-1-(3,3,3trifluoropropil)piperidin-3-il]etil}-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	478,52	479,2
	B1144	6-{2-[[trans, trans)-4-(3metoxifenil)-2-metil-1-(3,3,3trifluoropropil)piperidin-3-il]etil}-,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	460,53	461,2
	B1145	(-)-6-[[trans, trans-1-(4,4difluorobut-3-en 1-il)-4-(4metoxifenil)-2-metilpiperidin-3il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	456,52	457,2
	B1146	(-)-6-[[trans, trans-4-[4-(2fluoroetoxi)fenil]-1-[2-(2fluorofenil)etil]-2-metilpiperidin-3il]metoxi]-2,3-dihidro-1 H-izoindol1-onă	520,61	521,2
	B1147	(-)-6-[[trans, trans-4-[4-(2fluoroetoxi)fenil]-2-metil-1-[2-(1Hpirol-1-il)etil]piperidin-3-il]metoxi]2,3-dihidro-1 H-izoindol-1-onă	491,6	492,2

Figura 1 - continuare

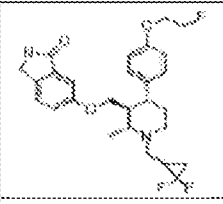
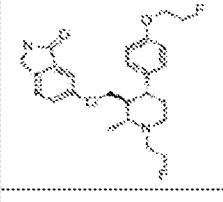
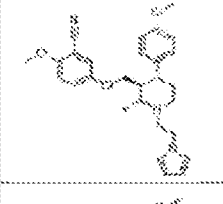
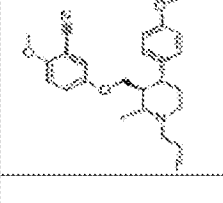
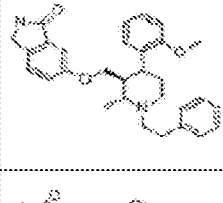
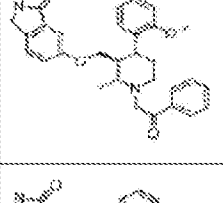
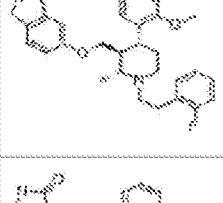
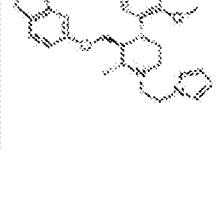
	B1148	(-)-6-[[trans, trans-1-[[2,2difluorociclopropil]metil]-4-[4-(2fluoroetoxi)fenil]-2-metilpiperidin-3il]metoxi]-2,3-dihidro-1 H-izoindol1-onă	488,54	489,2
	B1149	(-)-6-[[trans, trans-4-[4-(2fluoroetoxi)fenil]-1-(2-fluoroetil)-2metilpiperidin-3-il]metoxi]-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	444,51	445,2
	B1150	2-metoxi-5-[[(-)-4-(4-metoxifenil)-2metil-1-[2-(1 H-pirol-1il)etil]piperidin-3il]metoxi]benzonitril	459,58	460,2
	B1151	(-)-5-[[trans, trans-1-(2-fluoroetil)-4(4-metoxifenil)-2-metilpiperidin-3il]metoxi]-2-metoxibenzonitril	412,5	413,2
	B1152	6-[[trans, trans-4-(2-metoxifenil)2-metil-1-(2-feniletil)piperidin-3il]metoxi]-2,3-dihidro-1 H-izoindol1-onă	470,6	471,3
	B1153	6-[[trans, trans-4-(2-metoxifenil)2-metil-1-(2-oxo-2-feniletil)piperidin3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol1-onă	484,59	485,3
	B1154	6-[[trans, trans-1-[2-(2-fluorofenil)etil]-4-(2-metoxifenil)-2metilpiperidin-3-il]metoxi]-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	488,59	489,2
	B1155	6-[[trans, trans-4-(2-metoxifenil)-2-metil-1-[2-(1 H-pirol-1il)etil]piperidin-3-il]metoxi]-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	459,58	460,4

Figura 1 - continuare

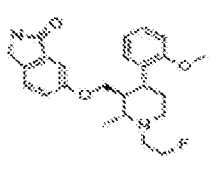
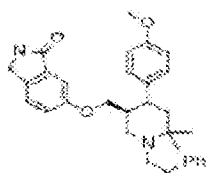
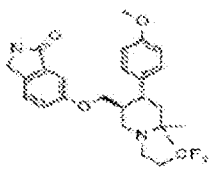
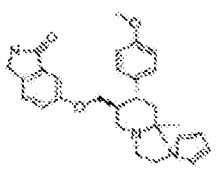
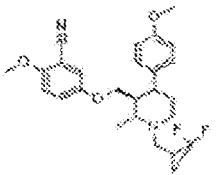
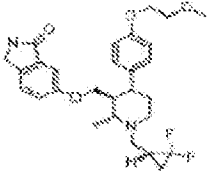
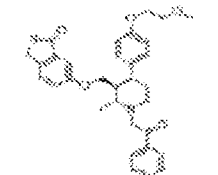
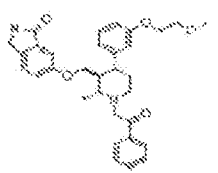
	B1156	6-({[(trans, trans)-1-(2-fluoroetil)-4(2-metoxifenil)-2-metilpiperidin-3-il]metoxi}-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	412,5	413,1
	B1157	6-({[(trans)-4-(4-metoxifenil)-6,6dimetil-1-(2-feniletil)piperidin-3-il]metoxi}-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	484,63	485,3
	B1158	6-({[(trans)-4-(4-metoxifenil)-6,6dimetil-1-(3,3,3trifluoropropil)piperidin-3-il]metoxi}-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	476,53	477,3
	B1159	6-({[(trans, trans)-4-(4-metoxifenil)-6,6-dimetil-1-[2-(1H-pirol-1-il)etil]piperidin-3-il]metoxi}-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	473,61	474,3
	B1160	(-)-5-({[1-[(2,2difluorociclopropil)metil]-4-(4metoxifenil)-2-metilpiperidin-3-il]metoxi}-2-metoxibenzonitril	456,52	457,2
	B1161	6-({[(trans, trans)-1-[(2,2difluorociclopropil)metil]-4-[4-(2metoxietoxi)fenil]-2-metilpiperidin-3-il]metoxi}-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	500,58	501,2
	B1162	(-)-6-({[trans, trans-4-[4-(2metoxietoxi)fenil]-2-metil-1-(2-oxo2-feniletil)piperidin-3-il]metoxi}-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	528,64	529,2
	B1163	(-)-6-({[trans, trans-4-[3-(2metoxietoxi)fenil]-2-metil-1-(2-oxo2-feniletil)piperidin-3-il]metoxi}-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	528,64	529,2

Figura 1 - continuare

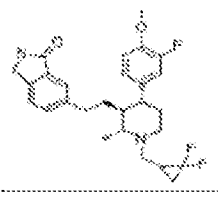
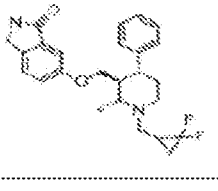
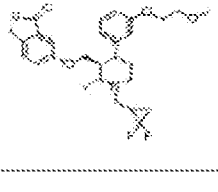
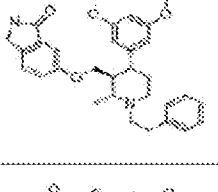
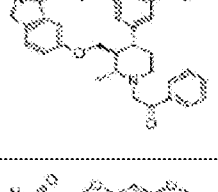
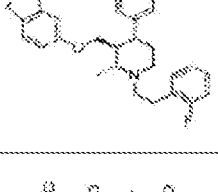
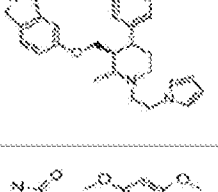
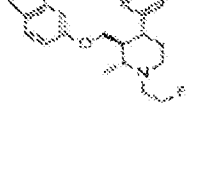
	B1164	6-{2-[(trans, trans)-1-[(2,2-difluorociclopropil)metil]-4-(3-fluoro4-metoxifenil)-2-metilpiperidin-3-il]etil}-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	472,54	473,2
	B1165	6-[[trans, trans)-1-[(2,2difluorociclopropil)metil]-2-metil-4fenilpiperidin-3-il]metoxi]-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	426,5	427,2
	B1166	(-)-6-[[trans, trans)-1-[(2,2difluorociclopropil)metil]-4-[3-(2metoxietoxi)fenil]-2-metilpiperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	500,58	501,2
	B1167	6-[[trans, trans)-4-(3,5dimetoxifenil)-2-metil-1-(2feniletil)piperidin-3-il]metoxi]-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	500,63	501,3
	B1168	6-[[trans, trans)-4-(3,5dimetoxifenil)-2-metil-1-(2-oxo-2feniletil)piperidin-3-il]metoxi]-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	514,61	515,2
	B1169	6-[[trans, trans)-4-(3,5dimetoxifenil)-1-[2-(2-fluorofenil)etil]-2-metilpiperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1 H-izoindol1-onă	518,62	519,1
	B1170	6-[[trans, trans)-4-(3,5-dimetoxifenil)-2-metil-1-[2-(1H-pirol1-il)etil]piperidin-3-il]metoxi]-2,3dihidro-1 H-izoindol-1-onă	489,61	490,3
	B1171	6-[[trans, trans)-4-(3,5dimetoxifenil)-1-(2-fluoroetil)-2metilpiperidin-3-il]metoxi]-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	442,52	443,2

Figura 1 - continuare

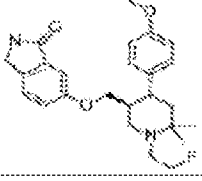
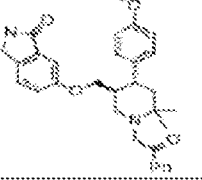
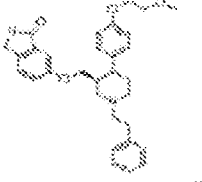
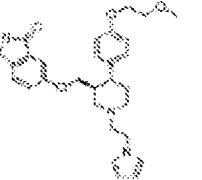
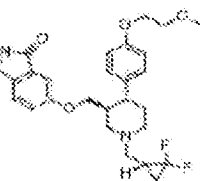
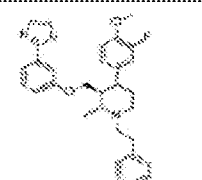
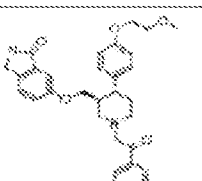
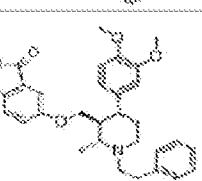
	B1172	6-({[(trans)-1-(2-fluoroetil)-4-(4-metoxifenil)-6,6-dimetilpiperidin-3il]metoxi}-2,3-dihidro-1 H-izoindol1-onă	426,52	427,2
	B1173	6-({[(trans)-4-(4-metoxifenil)-6,6dimetil-1-(2-oxo-2-feniletil)piperidin3-il]metoxi}-2,3-dihidro-1H-izoindol1-onă	498,61	499,3
	B1174	6-((trans, trans){4-[4-(2metoxietoxi)fenil]-1-(2-feniletil)piperidin-3-il]metoxi}-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	500,63	501,2
	B1175	6-((trans-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]1-[2-(1 H-pirol-1-il)etil]piperidin-3il]metoxi)-2,3-dihidro-1 H-izoindol1-onă	489,61	490,2
	B1176	6-((trans-1-[(2,2difluorociclopropil)metil]-4-[4-(2metoxietoxi)fenil]piperidin-3il]metoxi)-2,3-dihidro-1 H-izoindol1-onă	486,55	487,2
	B1177	(-)-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-[3(1H-imidzol-2-il)fenoximetil]-2-metil-1-(2-feniletil)piperidină	499,62	500,2
	B1178	6-((trans)-4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]1-(2-oxo-2-feniletil)piperidin-3il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	514,61	515,2
	B1179	6-({[(trans, trans)-4-(3,4dimetoxifenil)-2-metil-1-(2feniletil)piperidin-3-il]metoxi}-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	500,63	501,4

Figura 1 - continuare

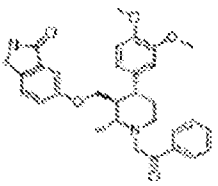
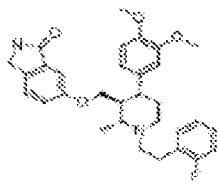
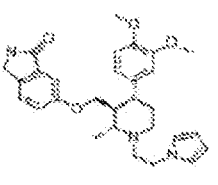
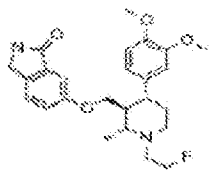
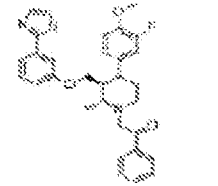
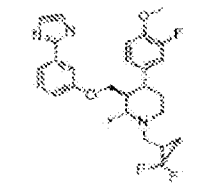
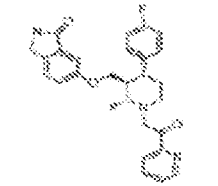
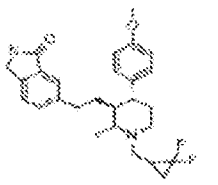
	B1180	6-[[[(trans, trans)-4-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-metil-1-(2-oxo-2-feniletil)piperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	514,61	515,3
	B1181	6-[[[(trans, trans)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-[2-(2-fluorofenil)etil]-2-metilpiperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	518,62	519,5
	B1182	6-[[[(trans, trans)-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-metil-1-[2-(1H-pirol1-il)etil]piperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1 H-izoindol-1-onă	489,61	490,4
	B1183	6-[[[(trans, trans)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-(2-fluoroetil)-2-metilpiperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	442,52	443,2
	B1184	(-)-2-[trans, trans-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-[3-(1 H-imidol-2il)fenoximetil]-2-metilpiperidin-1-il]1-fenilethn-1-onă	513,6	514,2
	B1185	1-[(2,2-difluorociclopropil)metil]trans,trans-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-[3-(1H-imidzol-2il)fenoximetil]-2-metilpiperidină	485,54	486,1
	B1186	(-)-6-[[[(trans, trans-4-(4-fluorofenil)2-metil-1-[2-oxo-2-(piridin-2il)etil]piperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	473,54	474,2
	B1187	6-[2-[[[(trans, trans)-1-[(2,2-difluorociclopropil)metil]-4-(4-metoxifenil)-2-metilpiperidin-3-il]etil]-2,3-dihidro-1 H-izoindol-1-onă	454,55	455,2

Figura 1 - continuare

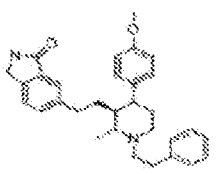
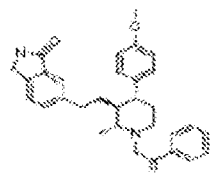
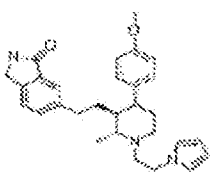
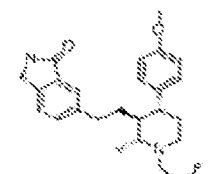
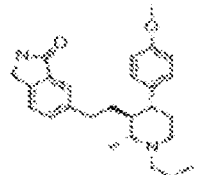
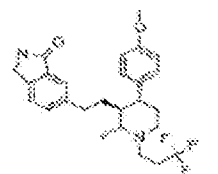
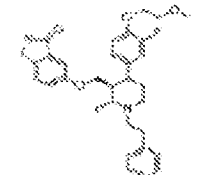
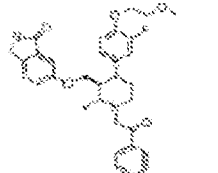
	B1188	6-{2-[(trans, trans)-4-(4-metoxifenil)-2-metil-1-(2-feniletil)piperidin-3-il]etil}-2,3dihidro-1 H-izoindol-1-onă	468,63	469,2
	B1189	6-{2-[(trans, trans)-4-(4-metoxifenil)-2-metil-1-(2-oxo-2-feniletil)piperidin-3-il]etil}-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	482,61	483,2
	B1190	6-{2-[(trans, trans)-4-(4-metoxifenil)-2-metil-1-[2-(1 H-pirol-1-il)etil]piperidin-3-il]etil}-2,3dihidro-1 H-izoindol-1-onă	457,61	458,2
	B1191	6-{2-[(trans, trans)-1-(2-fluoroetil)-4(4-metoxifenil)-2-metilpiperidin-3il]etil}-2,3-dihidro-1 H-izoindol-1onă	410,52	411,2
	B1192	6-{2-[(trans, trans)-4-(4-metoxifenil)-2-metil-1-propilpiperidin-3-il]etil}-2,3-dihidro-1 H-izoindol-1-onă	406,56	407,2
	B1193	6-{2-[(trans, trans)-4-(4-metoxifenil)-2-metil-1-(3,3,3trifluoropro pil)piperidin-3-il]etil}-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	460,53	461,2
	B1194	(-)-6-{[trans, trans-4-[3-fluoro-4-(2metoxietoxi)fenil]-2-metil-1-(2feniletil)piperidin-3-il]metoxi}-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	532,65	533,2
	B1195	(-)-6-{[trans, trans-4-[3-fluoro-4-(2metoxietoxi)fenil]-2-metil-1-2-oxo-2feniletil)piperidin-3-il]metoxi}-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	546,63	547,2

Figura 1 - continuare

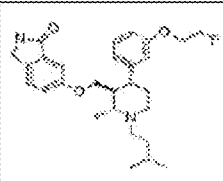
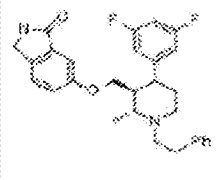
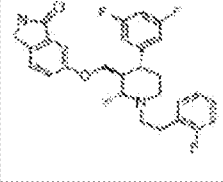
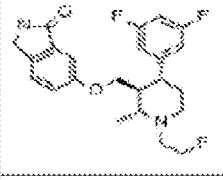
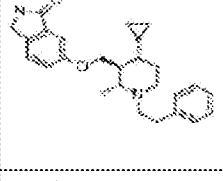
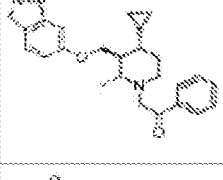
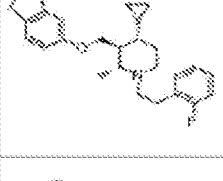
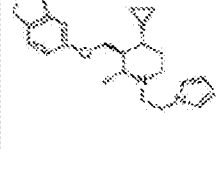
	B1196	(-)-6-[[trans, trans-4-[3-(2-fluoroethoxy)fenil]-2-metil-1-(3-metilbutil)piperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	468,6	469,2
	B1197	6-[[trans, trans-4-(3,5-difluorofenil)-2-metil-1-(2-feniletil)piperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	476,56	477
	B1198	6-[[trans, trans-4-(3,5-difluorofenil)-1-[2-(2-fluorofenil)etil]-2-metilpiperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	494,55	495
	B1199	6-[[trans, trans-4-(3,5-difluorofenil)-1-(2-fluoroetil)-2-metilpiperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	418,45	418,95
	B1200	6-[[trans, trans-4-ciclopropil-2-metil-1-(2-feniletil)piperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1 H-izoindol1-onă	404,54	405,2
	B1201	6-[[trans, trans-4-ciclopropil-2-metil-1-(2-oxo-2-feniletil)piperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	418,53	419,3
	B1202	6-[[trans, trans-4-ciclopropil-1-[2(2-fluorofenil)etil]-2-metilpiperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	422,54	423,2
	B1203	6-[[trans, trans-4-ciclopropil-2-metil-1-[2-(1 H-pirol-1il)etil]piperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	393,52	394,3

Figura 1 - continuare

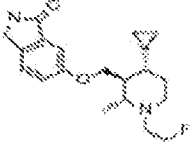
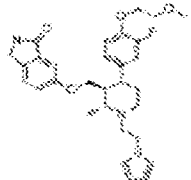
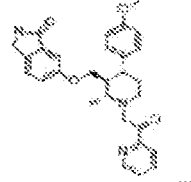
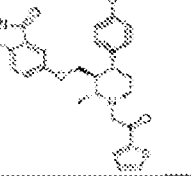
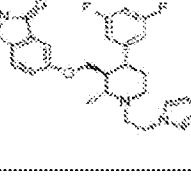
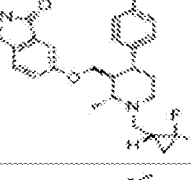
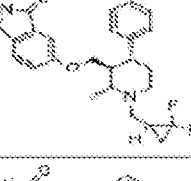
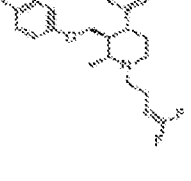
	B1204	6-((trans, trans-4-(2-fluoroethyl)-2-methylpiperidin-3-yl)methoxy)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-onă	346,44	347,2
	B1205	(-)-6-((trans, trans-4-(3-fluoro-4-(2-methoxyethoxy)fenil)-2-metil-1-[2-(1H-pirol-1-il)etil]piperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	521,62	522,2
	B1206	(-)-6-((trans, trans-4-(4-metoxifenil)-2-metil-1-[2-oxo-2-(piridin-2-il)etil]piperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	485,57	486,1
	B1207	(-)-6-((trans, trans-4-(4-metoxifenil)-2-metil-1-[2-oxo-2-(tiofen-2-il)etil]piperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	490,61	491,1
	B1208	6-(((trans, trans-4-(3,5difluorofenil)-2-metil-1-[2-(1H-pirol-1-il)etil]piperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	465,53	466,3
	B1209	(-)-6-(((trans, trans)-1-[[2,2difluorociclopropil]metil]-4-(4metoxifenil)-2-metilpiperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	456,52	457,2
	B1210	(-)-6-(((trans, trans)-1-[[2,2difluorociclopropil]metil]-4-(4metoxifenil)-2-metilpiperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	456,52	457,2
	B1211	(-)-6-((trans, trans-1-(4,4difluorobut-3-en 1-il)-2-metil-4fenilpiperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	426,5	427,1

Figura 1 - continuare

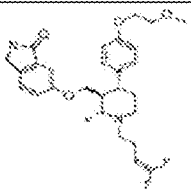
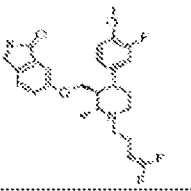
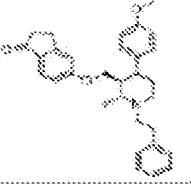
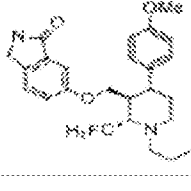
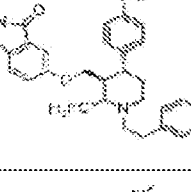
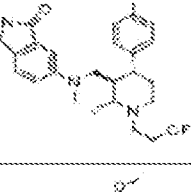
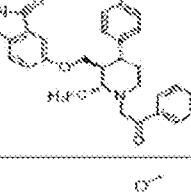
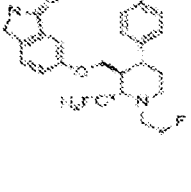
	B1212	(-)-6-({[trans, trans-1-(4,4difluorobut-3-en 1-il)-4-[4-(2metoxietoxi)fenil]-2-metilpiperid in3-il]metoxi}-2,3-dihidro-1H-izoindol1-onă	500,58	501,2
	B1213	(-)-6-({[trans, trans-1-(4,4difluorobut-3-en 1-il)-4-(3-fluoro-4metoxifenil)-2-metilpiperid in-3il]metoxi}-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	474,52	475,2
	B1214	(-)-5-({[trans, trans-4-(4-metoxifenil)2-metil-1-(2-feniletil)piperidin-3il]metoxi}-2,3-dihidro-1 H-inden-1onă	469,61	470,2
	B1215	6-({[(trans, trans)-2-(fluorometil)-4(4-metoxifenil)-1-propilpiperidin-3il]metoxi}-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	426,52	427,4
	B1216	6-({[(trans, trans)-2-(fluorometil)-4-(4-metoxifenil)-1-(2-feniletil)piperidin-3-il]metoxi}-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	488,59	489,1
	B1217	6-({[(trans, trans)-4-(4-metoxifenil)-2-metil-1-(3,3,3trifluoropropil)piperidin-3il]metil}(metil)amino)-2,3-dihidro1H-izoindol-1-onă	475,55	476,1
	B1218	6-({[(trans, trans)-2-(fluorometil)-4(4-metoxifenil)-1-(2-oxo-2feniletil)piperidin-3-il]metoxi}-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	502,58	503,1
	B1219	6-({[(trans, trans)-1-(2-fluoroetil)-2-(fluorometil)-4-(4metoxifenil)piperidin-3-il]metoxi}2,3-dihidro-1 H-izoindol-1-onă	430,49	431,3

Figura 1 - continuare

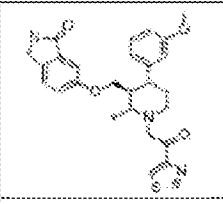
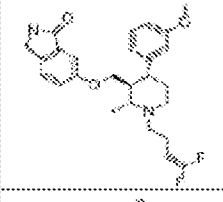
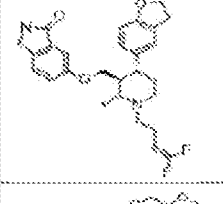
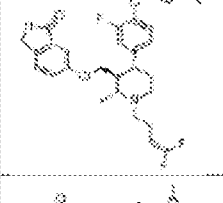
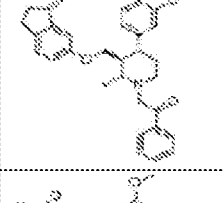
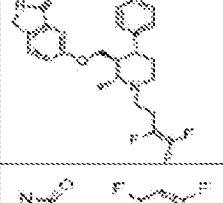
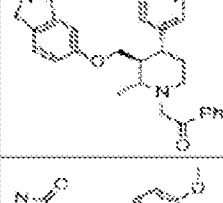
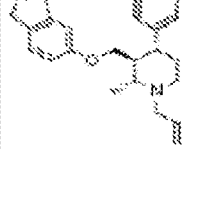
	B1220	(-)-6-([trans, trans-4-(3-metoxifenil)2-metil-1-[2-oxo-2-(1,3-thiazol-4-il)etil]piperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	491,6	492,1
	B1221	(-)-6-([trans, trans-1-(4,4difluorobut-3-en-1-il)-4-(3metoxifenil)-2-metilpiperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	456,52	457,2
	B1222	(-)-6-([trans, trans-1-(4,4-difluoro ut-3-en-1-il)-4-(2,3-dihidro-1benzofuran-5-il)-2-metilpiperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	468,54	469,1
	B1223	(-)-6-([trans, trans-1-(4,4difluorobut-3-en-1-il)-4-[3-fluoro-4(2-metoxietoxi)fenil]-2-metilpiperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1Hizoindol-1-onă	518,57	519,2
	B1224	(-)-6-([trans, trans-4-(3-metoxifenil)2-metil-1-(2-oxo-2-feniletil)piperidin3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1onă	483,6	484,2
	B1225	(-)-6-([trans, trans-4-(4-metoxifenil)2-metil-1-(3,4,4-trifluorobut-3-en-1il) pipe rid i n-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	474,52	475,2
	B1226	6-([trans, trans-4-(3,5difluorofenil)-2-metil-1-(2-oxo-2feniletil)piperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1 H-izoindol-1-onă	490,54	491,2
	B1227	(-)-6-([trans, trans-4-(3-metoxifenil)-2-metil-1-(prop-2-en-1-il)piperidin3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol1-onă	406,52	407,2

Figura 1 - continuare

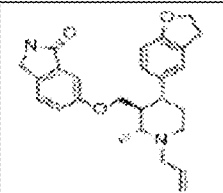
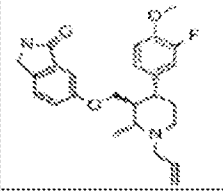
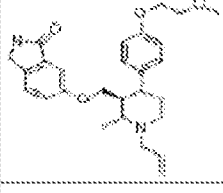
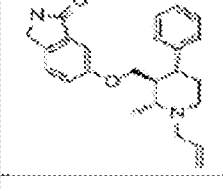
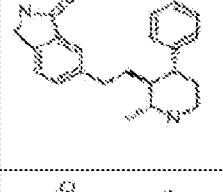
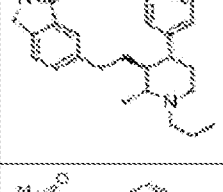
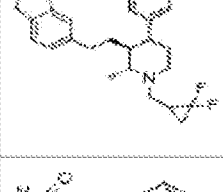
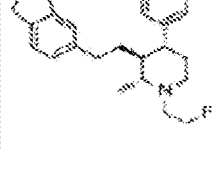
	B1228	(-)-6-[[trans, trans-4-(2,3-dihidro-1benzofuran-5-il)-2-metil-1-(prop-2-en-1-il)piperidin-3-il]metoxi]-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	418,53	419,2
	B1229	(-)-6-[[trans, trans-4-(3-fluoro-4metoxifenil)-2-metil-1-(prop-2-en-1il) pipe rid i n-3-il]metoxi]-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	424,51	425,1
	B1230	(-)-6-[[trans, trans-4-[4-(2metoxietoxi)fenil]-2-metil-1-(prop-2-en-1-il)piperidir-3-il]metoxi]-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	450,57	451,2
	B1231	6-[[trans, trans)-2-metil-4-fenil-1(prop-2-en-1-il)piperidin-3il]metoxi]-2,3-dihidro-1 H-izoindol1-onă	376,49	377,1
	B1232	6-{2-[[trans, trans)-2-metil-4fenilpiperidin-3-il]etil}-2,3-ihidro-1Hizoindol-1-onă	334,45	335,1
	B1233	6-{2-[[trans, trans)-2-metil-4-fenil-1propilpiperidin-3-il]etil}-2,3-dihidro-1 H-izoindol-1-onă	376,53	377,2
	B1234	6-{2-[[trans, trans)-1-[(2,2difluorociclopropil)metil]-2-metil-4fenilpiperidin-3-il]etil}-2,3-dihidro1H-izoindol-1-onă	424,53	425,2
	B1235	6-{2-[[trans, trans)-1-(2-fluoroetil)-2metil-4-fenilpiperidin-3-il]etil}-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	380,5	381,2

Figura 1 - continuare

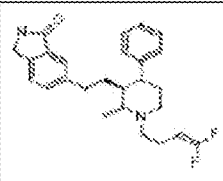
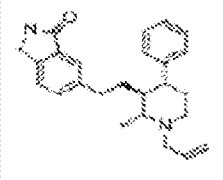
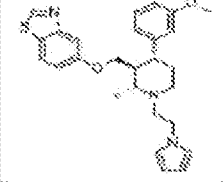
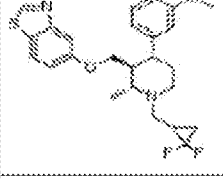
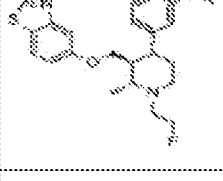
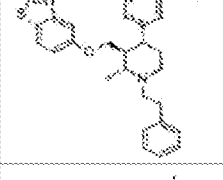
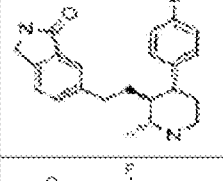
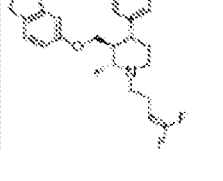
	B1236	(-)-6-{2-[trans, trans-1-(4,4difluorobut-3-en-1-il)-2-metil-4fenilpiperidin-3-il]etil}-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	424,53	425,1
	B1237	6-{2-[(trans, trans)-2-metil-4-fenil-1(prop-2-en-1-il)piperidin-3-il]etil}-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	374,52	375,2
	B1238	(-)-5-{[trans, trans-4-(3-metoxifenil)-2-metil-1-[2-(1 H-pirol-1il)etil]piperidin-3-il]metoxi}-1,3-benzotiazol	461,62	462,1
	B1239	(-)-5-{[trans, trans-1-[(2,2difluorociclopropil)metil]-4-(3metoxifenil)-2-metilpiperidin-3il]metoxi}-1,3-benzotiazol	458,56	459,1
	B1240	(-)-5-{[trans, trans-1-(2-fluoroetil)-4(3-metoxifenil)-2-metilpiperidin-3il]metoxi}-1,3-benzotiazol	414,54	415,1
	B1241	(-)-5-{[trans, trans-4-(3-metoxifenil)-2-metil-1-(2-feniletil)piperidin-3il]metoxi}-1,3-benzotiazol	472,64	473,1
	B1242	6-{2-[(trans, trans)-4-(4metoxifenil)-2-metilpiperidin-3il]etil}-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	364,48	365,2
	B1243	(-)-6-{[trans, trans-1-(4,4difluorobut-3-en-1-il)-4-(4fluorofenil)-2-metilpiperidin-3il]metoxi}-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	444,49	445,1

Figura 1 - continuare

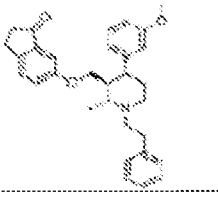
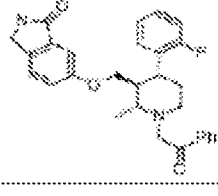
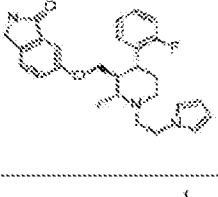
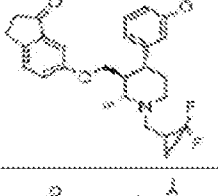
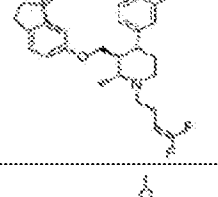
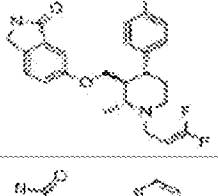
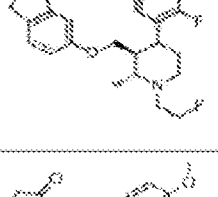
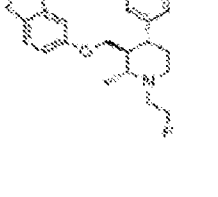
	B1244	(-)-6-[[trans, trans-4-(3-metoxifenil)2-metil-1-(2-feniletil)piperidin-3il]metoxi]-2,3-dihidro-1 H-inden-1onă	469,61	470,2
	B1245	6-[[[(trans, trans)-4-(2-fluorofenil)-2metil-1-(2-oxo-2-feniletil)piperidin-3il]metoxi]-2,3-dihidro-1 H-izoindol1-onă	472,55	473,3
	B1246	6-[[[(trans, trans)-4-(2-fluorofenil)-2metil-1-{2-(1 H-pirol-1il)etil]piperidin-3-il]metoxi]-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	447,54	448,1
	B1247	(-)-6-[[trans, trans-1-[(2,2difluorociclopil)metil]-4-(3metoxifenil)-2-metilpiperidin-3il]metoxi]-2,3-dihidro-1 H-inden-1onă	455,54	456,1
	B1248	(-)-6-[[trans, trans-1-(4,4difluorobut-3-en 1-il)-4-(3metoxifenil)-2-metilpiperid in-3il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-inden-1onă	455,54	456,2
	B1249	(-)-6-[[trans, trans-1-(3,3difluoroprop-2-en-1-il)-4-(4metoxifenil)-2-metilpiperid in-3il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	442,5	443,1
	B1250	6-[[[(trans, trans)-1-(2-fluoroetil)-4(2-fluorofenil)-2-metilpiperidin-3il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	400,46	401,1
	B1251	(-)-6-[[trans, trans-1-(2-fluoroetil)-4(3-metoxifenil)-2-metilpiperidin-3il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-inden-1onă	411,51	412,2

Figura 1 - continuare

	B1252	6-({[(trans, trans)-4-(4-etocefenil)-2-metil-1-(2-feniletil)piperidin-3-il]metoxi}-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă)	484,63	485,1
	B1253	6-({[(trans, trans)-4-(4-etocefenil)-2-metil-1-(2-oxo-2-feniletil)piperidin-3-il]metoxi}-2,3-dihidro-1 H-izoindol1-onă)	498,61	499,3
	B1254	6-({[(trans, trans)-4-(4-etocefenil)-1-[2-(2-fluorofenil)etil]-2-metilpiperidin-3-il]metoxi}-2,3dihidro-1 H-izoindol-1-onă)	502,62	503,1
	B1255	6-({[(trans, trans)-4-(4-etocefenil)-1(2-fluoroetil)-2-metilpiperidin-3-il]metoxi}-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă)	426,52	427
	B1256	(-)-6-({[(trans, trans-1-[(2,2difluorociclopropil)metil]-4-(4fluorofenil)-2-metilpiperidin-3-il]metoxi}-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă)	444,49	445,1
	B1257	6-({[(trans, trans)-4-(4-etocefenil)-2-metil-1-[2-(1 H-pirol-1il)etil]piperidin-3-il]metoxi}-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă)	473,61	474,25
	B1258	(-)-4-({[(trans-trans-4-(3-metoxifenil)2-metil-1-(2-feniletil)piperidin-3-il]metoxi}benzene-1,2-dicarbonitril)	465,59	466,2
	B1259	(-)-6-({[(trans, trans-4-[3-(2metoxietoxi)fenil]-2-metil-1-(prop-2en-1-il)piperidin-3-il]metoxi}-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă)	450,57	451,2

Figura 1 - continuare

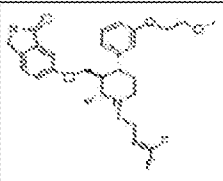
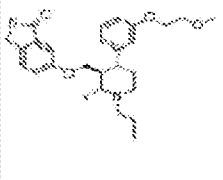
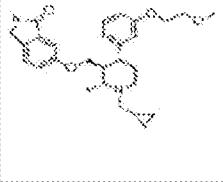
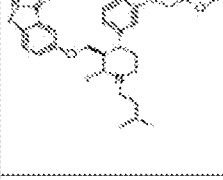
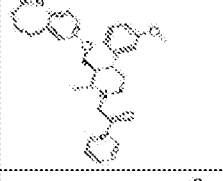
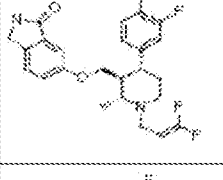
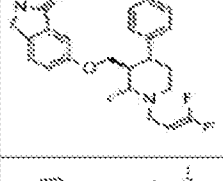
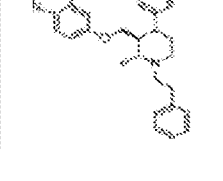
	B1260	(-)-6-([trans, trans-1-(4,4difluorobut-3-en-1-yl)-4-[3-(2metoxietoxi)fenil]-2-metilpiperidin-3-yl]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	500,58	501,2
	B1261	(-)-6-([trans, trans-4-[3-(2metoxietoxi)fenil]-2-metil-1propilpiperidin-3-yl]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	452,59	453,2
	B1262	(-)-6-([trans, trans-1(ciclopropilmetil)-4-[3-(2metoxietoxi)fenil]-2-metilpiperidin-3-yl]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	464,6	465,2
	B1263	(-)-6-([trans, trans-4-[3-(2metoxietoxi)fenil]-2-metil-1-(3metilbutil)piperidin-3-yl]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	480,64	481,3
	B1264	(-)-7-([trans, trans-4-(3-metoxifenil)2-metil-1-(2-oxo-2-feniletil)piperidin-3-yl]metoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1benzazepin-2-onă	512,64	513,2
	B1265	(-)-6-([trans, trans-1-(3,3-difluoroprop-2-en-1-yl)-4-[3-fluoro-4(2-metoxietoxi)fenil]-2-metilpiperidin-3-yl]metoxi)-2,3-dihidro-1Hizoindol-1-onă	504,54	505,1
	B1266	(-)-6-([trans, trans-1-(3,3difluoroprop-2-en-1-yl)-4-(4fluorofenil)-2-metilpiperidin-3-yl]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	430,46	431,1
	B1267	(-)-7-([trans, trans-4-(3-metoxifenil)2-metil-1-(2-feniletil)piperidin-3-yl]metoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1 H-1benzazepin-2-onă	498,66	499,2

Figura 1 - continuare

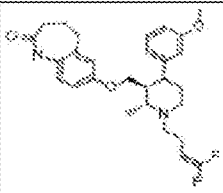
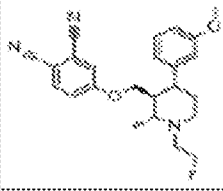
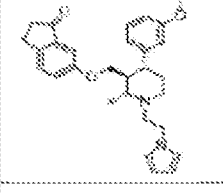
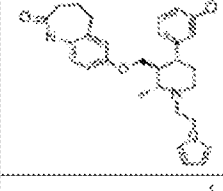
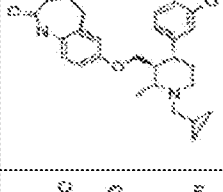
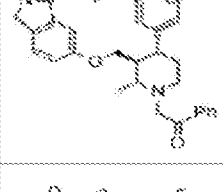
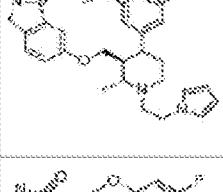
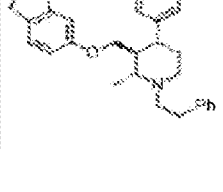
	B1268	(-)-7-[(trans, trans-1-(4,4-difluorobut-3-en-1-yl)-4-(3-metoxifenil)-2-metilpiperidin-3-il]metoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-2-onă	484,58	485,2
	B1269	(-)-4-[(trans, trans-1-(2-fluoroetil)-4-(3-metoxifenil)-2-metilpiperidin-3-il]metoxi]benzene-1,2-dicarbonitril	407,48	408,1
	B1270	(-)-6-[(trans, trans-4-(3-metoxifenil)-2-metil-1-[2-(1H-pirol-1-il)etil]piperidin-3-il]metoxi]-2,3dihidro-1H-inden-1-onă	458,59	459,2
	B1271	(-)-7-[(trans, trans-4-(3-metoxifenil)-2-metil-1-[2-(1H-pirol-1-il)etil]piperidin-3-il]metoxi]-2,3,4,5tetrahidro-1 H-1-benzazepin-2-onă	487,63	488,2
	B1272	(-)-7-[(trans, trans-1-(ciclopropilmetil)-4-(3-metoxifenil)2-metilpiperidin-3-il]metoxi]-2,3,4,5tetrahidro-1 H-1-benzazepin-2-onă	448,6	449,2
	B1273	6-[(trans, trans)-4-(3-fluoro-5metoxifenil)-2-metil-1-(2-oxo-2feniletil)piperidin-3-il]metoxi]-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	502,58	503,4
	B1274	6-[(trans, trans)-4-(3-fluoro-5metoxifenil)-2-metil-1-[2-(1 H-pirol-1-il)etil]piperidin-3-il]metoxi]-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	477,57	478,3
	B1275	6-[(trans, trans)-4-(3-fluoro-5metoxifenil)-2-metil-1-(2feniletil)piperidin-3-il]metoxi]-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	488,59	489,3

Figura 1 - continuare

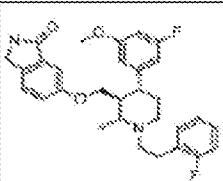
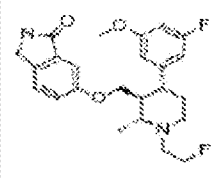
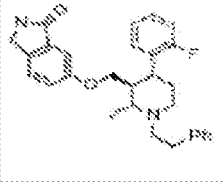
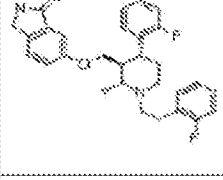
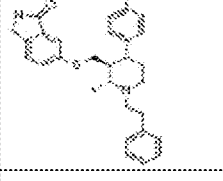
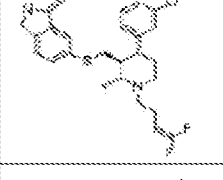
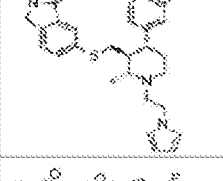
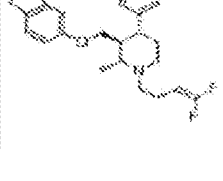
	B1276	6-({[(trans, trans)-4-(3-fluoro-5-methoxyphenyl)-1-[2-(2-fluorophenyl)ethyl]-2-methylpiperidin-3-yl]methoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-onă	506,58	507,35
	B1277	6-({[(trans, trans)-4-(3-fluoro-5-methoxyphenyl)-1-(2-fluoroethyl)-2-methylpiperidin-3-yl]methoxy}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-onă	430,49	431,1
	B1278	6-({[(trans, trans)-4-(2-fluorophenyl)-2-metil-1-(2-feniletil)piperidin-3-il]metoxi}-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	458,57	459,3
	B1279	6-({[(trans, trans)-4-(2-fluorophenyl)-1-[2-(2-fluorophenyl)etil]-2-metilpiperidin-3-il]metoxi}-2,3-dihidro-1 H-izoindol-1-onă	476,56	477,25
	B1280	(-)-6-({[(trans, trans)-4-(4-metoxifenil)-2-metil-1-(2-feniletil)piperidin-3-il]metil}sulfanil)-2,3-dihidro-1 H-izoindol-1-onă	486,67	487,2
	B1281	(-)-6-({[(trans, trans)-1-(4,4-difluorobut-3-en-1-il)-4-(3-metoxifenil)-2-metilpiperidin-3-il]metil}sulfanil)-2,3-dihidro-1Hizoindol-1-onă	472,59	473,1
	B1282	(-)-6-({[(trans, trans)-4-(3-metoxifenil)-2-metil-1-[2-(1H-pirol1-il)etil]piperidin-3-il]metil}sulfanil)-2,3-dihidro-1 H-izoindol-1-onă	475,65	476,2
	B1283	6-({[(trans, trans)-1-(4,4-difluorobut3-en-1-il)-4-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-metilpiperidin-3-il]metoxi}-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	474,52	475,3

Figura 1 - continuare

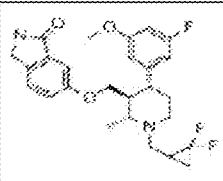
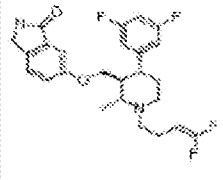
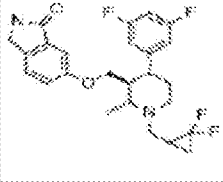
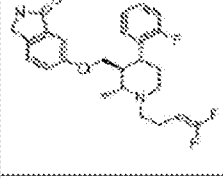
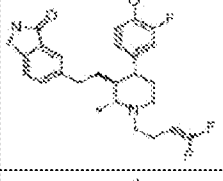
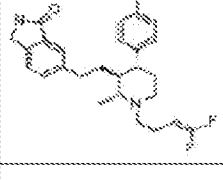
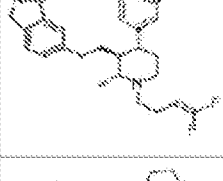
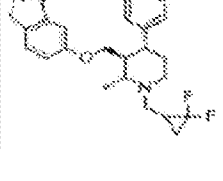
	B1284	6-[[[(trans, trans)-1-[(2,2difluorociclopropil)metil]-4-(3-fluoro5-metoxifenil)-2-metilpiperidin-3il]metoxi]-2,3-dihidro-1 H-izoindol1-onă	474,52	475,3
	B1285	6-[[[(trans, trans)-1-(4,4-difluorobut3-en-1-il)-4-(3,5-difluorofenil)-2-metilpiperidin-3-il]metoxi]-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	462,48	463,2
	B1286	6-[[[(trans, trans)-1-[(2,2difluorociclopropil)metil]-4-(3,5difluorofenil)-2-metilpiperidin-3il]metoxi]-2,3-dihidro-1 H-izoindol1-onă	462,48	463,2
	B1287	6-[[[(trans, trans)-1-(4,4-difluorobut-3-en-1-il)-4-(2-fluorofenil)-2-metilpiperidin-3-il]metoxi]-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	444,49	445,2
	B1288	(-)-6-{2-[trans, trans-1-(4,4difluorobut-3-en-1-il)-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-metilpiperidin-3il]etil}-2,3-dihidro-1 H-izoindol-1onă	472,54	473,2
	B1289	6-{2-[trans, trans)-1-(4,4difluorobut-3-en-1-il)-4-(4-metoxifenil)-2-metilpiperidin-3il]etil}-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	454,55	455,2
	B1290	(-)-6-{2-[trans, trans-1-(4,4difluorobut-3-en-1-il)-4-(3-metoxifenil)-2-metilpiperidin-3il]etil}-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	454,55	455,2
	B1291	(-)-6-[[trans, trans-1-[(2,2difluorociclopropil)metil]-4-(2,3dihidro-1-benzofuran-6-il)-2-metilpiperidin-3-il]metoxi]-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	468,54	469,2

Figura 1 - continuare

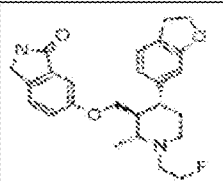
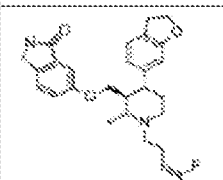
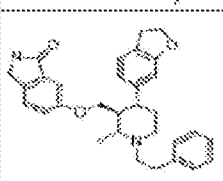
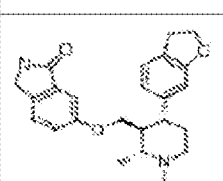
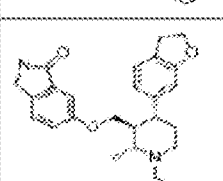
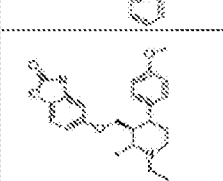
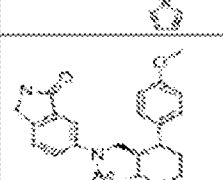
	B1292	(-)-6-([trans, trans-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)-1-(2-fluoroetil)-2-metilpiperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	424,51	425,1
	B1293	(-)-6-([trans, trans-1-(4,4-difluorobut-3-en-1-il)-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)-2-metilpiperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	468,54	469,1
	B1294	(-)-6-([trans, trans-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)-2-metil-1-(2-feniletil)piperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	482,61	483,2
	B1295	(-)-6-([trans, trans-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)-2-metil-1-propilpiperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	420,54	421,2
	B1296	(-)-6-([trans, trans-1-(ciclopropilmetil)-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)-2-metilpiperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	432,55	433,2
	B1297	(-)-5-([trans, trans-4-(4-metoxifenil)-2-metil-1-(2-feniletil)piperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-onă	471,59	472,3
	B1298	(-)-5-([trans, trans-4-(4-metoxifenil)-2-metil-1-[2-(1H-pirol-1-il)etil]piperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-2-onă	461,55	462,2
	B1299	N-([trans, trans-1-(2-fluoroetil)-4-(4-metoxifenil)-2-metilpiperidin-3-il]metil)-N-(3-oxo-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il)acetamidă	453,55	454,4

Figura 1 - continuare

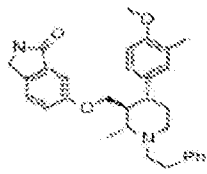
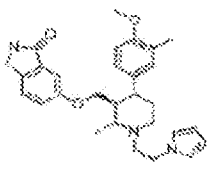
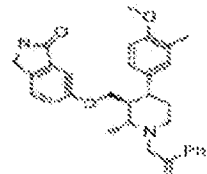
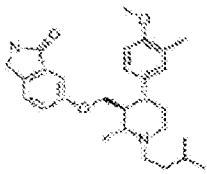
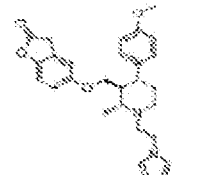
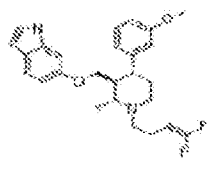
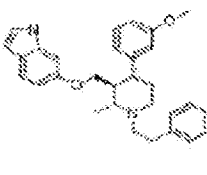
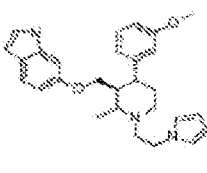
	B1300	6-({[(trans, trans)-4-(4-metoxi-3-metilfenil)-2-metil-1-(2-feniletil)piperidin-3-il]metoxi}-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	484,63	485,5
	B1301	6-({[(trans, trans)-4-(4-metoxi-3-metilfenil)-2-metil-1-[2-(1H-pirol-1il)etil]piperidin-3-il]metoxi}-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	473,61	474,4
	B1302	6-({[(trans, trans)-4-(4-metoxi-3-metilfenil)-2-metil-1-(2-oxo-2-feniletil)piperidin-3-il]metoxi}-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	498,61	499,5
	B1303	6-({[(trans, trans)-4-(4-metoxi-3-metilfenil)-2-metil-1-(3-metilbutil)piperidin-3-il]metoxi}-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	450,61	451,4
	B1304	(-)-5-({[(trans, trans)-4-(4-metoxifenil)-2-metil-1-[2-(1 H-pirol-1il)etil]piperidin-3-il]metoxi}-2,3dihidro-1-benzofuran-2-onă	460,56	461,3
	B1305	6-({[(trans, trans)-1-(4,4-difluorobut3-en-1-il)-4-(3-metoxifenil)-2-metilpiperidin-3-il]metoxi}-1 H-indol	440,53	441,3
	B1306	(-)-6-({[(trans, trans)-4-(3-metoxifenil)-2-metil-1-(2-feniletil)piperidin-3-il]metoxi}-1 H-indol	454,6	455,2
	B1307	(-)-6-({[(trans, trans)-4-(3-metoxifenil)-2-metil-1-[2-(1H-pirol-1-il)etil]piperidin-3-il]metoxi}-1H-indol	443,58	444,1

Figura 1 - continuare

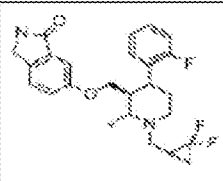
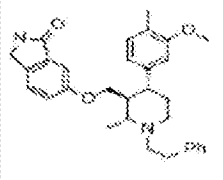
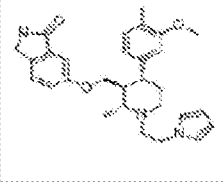
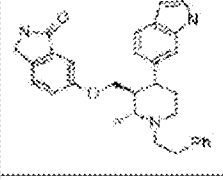
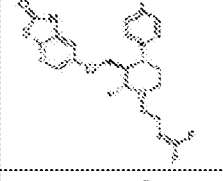
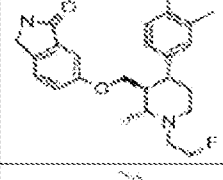
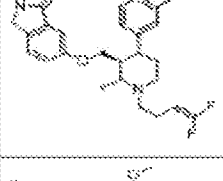
	B1308	6-(((trans, trans)-1-((2,2difluorociclopropil)metil)-4-(2fluorofenil)-2-metilpiperidin-3il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	444,49	445,2
	B1309	6-(((trans, trans)-4-(3-metoxi-4metilfenil)-2-metil-1-(2-feniletil)piperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	484,63	485,35
	B1310	6-(((trans, trans)-4-(3-metoxi-4metilfenil)-2-metil-1-[2-(1H-pirol-1il)etil]piperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	473,61	474,5
	B1311	6-(((trans, trans)-4-(1 H-indol-6-il)-2-metil-1-(2-feniletil)piperidin-3il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	479,61	480,2
	B1312	(-)-5-(((trans, trans)-1-(4,4difluorobut-3-en 1-il)-4-(4metoxifenil)-2-metilpiperid in-3il]metoxi)-2,3-dihidro-1,3benzothizol-2-onă	474,56	475,1
	B1313	6-(((trans, trans)-1-(2-fluoroetil)-4-(4-metoxi-3-metilfenil)-2metilpiperid in-3il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	426,52	427,2
	B1314	6-(((trans, trans)-1-(4,4-difluorobut-3-en-1-il)-4-(4-metoxi-3-metilfenil)2-metilpiperid in-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	470,55	471,2
	B1315	(-)-5-(((trans, trans)-1-(4,4difluorobut-3-en 1-il)-4-(4metoxifenil)-2-metilpiperid in-3il]metoxi)-2,3-dihidro-1,3benzoxzol-2-onă	458,5	459,2

Figura 1 - continuare

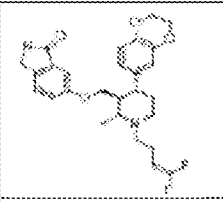
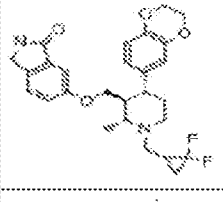
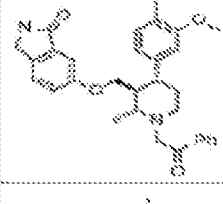
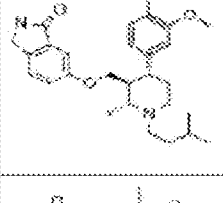
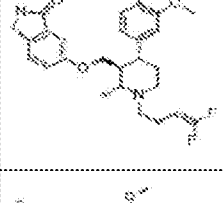
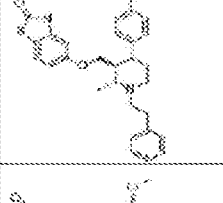
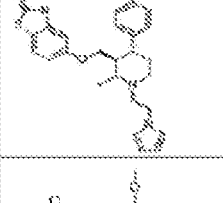
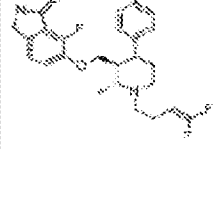
	B1316	(-)-6-[[trans, trans-1-(4,4-difluorobut-3-en-1-il)-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilpiperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	484,53	485,2
	B1317	6-[[[(trans, trans)-1-[(2,2-difluorociclopropil)metil]-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilpiperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	484,53	485,2
	B1318	6-[[[(trans, trans)-4-(3-metoxi-4-metilfenil)-2-metil-1-(2-oxo-2-feniletil)piperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	498,61	499,2
	B1319	6-[[[(trans, trans)-4-(3-metoxi-4-metilfenil)-2-metil-1-(3-metilbutil)piperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	450,61	451,2
	B1320	6-[[[(trans, trans)-1-(4,4-difluorobut-3-en-1-il)-4-(3-metoxi-4-metilfenil)-2-metilpiperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	470,55	471,2
	B1321	(-)-5-[[trans, trans-4-(4-metoxifenil)-2-metil-1-(2-feniletil)piperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1,3-benzothiazol-2-onă	488,64	489,1
	B1322	(-)-5-[[trans, trans-4-(4-metoxifenil)-2-metil-1-[2-(1H-pirol-1-il)etil]piperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1,3-benzothiazol-2-onă	477,62	478,1
	B1323	(-)-6-[[trans, trans-1-(4,4-difluorobut-3-en-1-il)-4-(4-metoxifenil)-2-metilpiperidin-3-il]metoxi]-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	474,52	475,1

Figura 1 - continuare

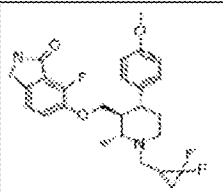
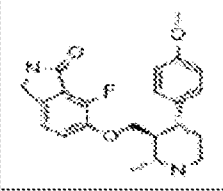
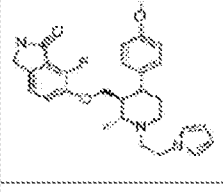
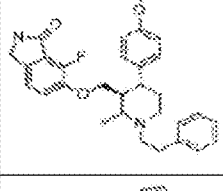
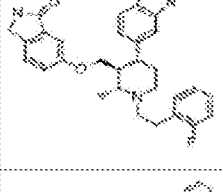
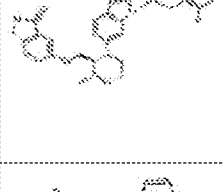
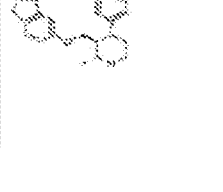
	B1324	(-)-6-[[trans, trans-1-[(2,2difluorociclopropil)metil]-4-(4metoxifenil)-2-metilpiperidin-3il]metoxi]-7-fluoro-2,3-dihidro-1Hizoindol-1-onă	474,52	475,2
	B1325	(-)-7-fluoro-6-[[trans, trans-4-(4metoxifenil)-2-metilpiperidin-3il]metoxi]-2,3-dihidro-1 H-izoindol1-onă	384,44	385,1
	B1326	(-)-7-fluoro-6-[[trans, trans-4-(4metoxifenil)-2-metil-1-[2-(1 H-pirol 1-il)etil]piperidin-3-il]metoxi]-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	477,57	478,2
	B1327	(-)-7-fluoro-6-[[trans, trans-4-(4metoxifenil)-2-metil-1-(2feniletil)piperidin-3-il]metoxi]-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	488,59	489,2
	B1328	6-[[trans, trans)-1-[2-(2fluorofenil)etil]-4-(1H-indol-6-il)-2metilpiperid in-3-il]metoxi]-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	497,6	498,5
	B1329	6-[[trans, trans)-4-{1-[2-(2fluorofenil)etil]-1H-indol-6-il)-2metilpiperid in-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	497,6	498,5
	B1330	6-[[trans, trans)-4-(1 H-indol-6-il)-2-metil-1-[2-(1 H-pirol-1il)etil]piperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	468,59	469,4
	B1331	6-[[trans, trans)-2-metil-4-{1-[2-(1 H-pirol-1-il)etil]-1 H-indol-6il)piperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1 H-izoindol-1-onă	468,59	469,5

Figura 1 - continuare

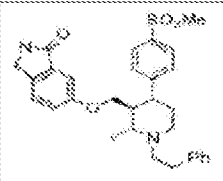
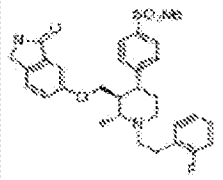
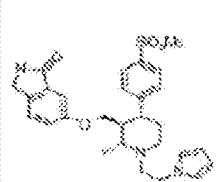
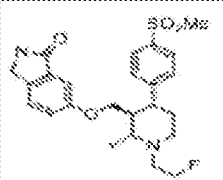
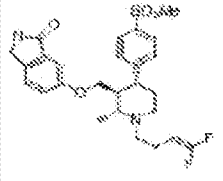
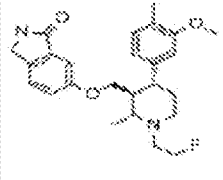
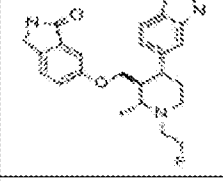
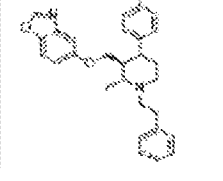
	B1332	6-[[[(trans, trans)-4-(4-metansulfonilfenil)-2-metil-1-(2-feniletil)piperidin-3-il]metoxi]-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	518,67	519,2
	B1333	6-[[[(trans, trans)-1-[2-(2fluorofenil)etil]-4-(4metansulfonilfenil)-2-metilpiperidin3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol1-	536,66	537,25
	B1334	onă 6-[[[(trans, trans)-4-(4metansulfonilfenil)-2-metil-1-[2-(1H-pirol-1-il)etil]piperidin-3-il]metoxi]2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	507,64	508,25
	B1335	6-[[[(trans, trans)-1-(2-fluoroetil)-4-(4-metansulfonilfenil)-2metilpiperidin-3-il]metoxi]-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	460,56	461,2
	B1336	6-[[[(trans, trans)-1-(4,4-difluorobut3-en-1-il)-4-(4-metansulfonilfenil)-2metilpiperidin-3-il]metoxi]-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	504,59	505,25
	B1337	6-[[[(trans, trans)-1-(2-fluoroetil)-4-(3-metoxi-4-metilfenil)-2metilpiperidin-3-il]metoxi]-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	426,52	427,2
	B1338	6-[[[(trans, trans)-1-(2-fluoroetil)-4-(1H-indol-6-il)-2-metilpiperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol1-onă	421,51	422,5
	B1339	(-)-5-[[trans, trans-4-(4-metoxifenil)2-metil-1-(2-feniletil)piperidin-3il]metoxi]-1,3-benzoxazole	456,58	457,2

Figura 1 - continuare

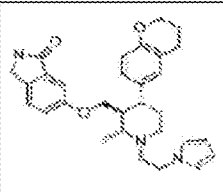
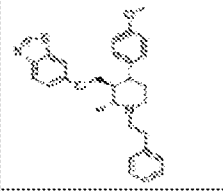
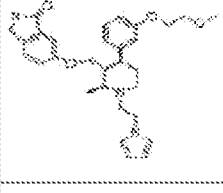
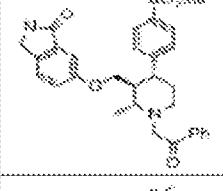
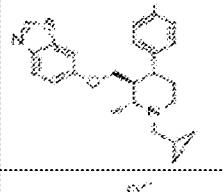
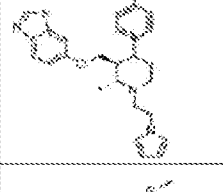
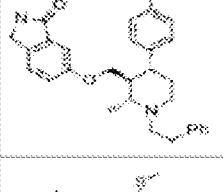
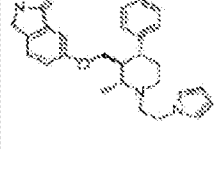
	B1340	(-)-6-[[trans, trans-4-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-2-metil-1-[2-(1 H-pirol-1-il)etil]piperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1 H-izoindol-1-onă	485,62	486,2
	B1341	(-)-6-[[trans, trans-4-(4-metoxifenil)2-metil-1-(2-feniletil)piperidin-3-il]metoxi]-1,3-benzotiazol	472,64	473,2
	B1342	(+)-6-[[trans, trans-4-[3-(2metoxietoxi)fenil]-2-metil-1-[2-(1 H-pirol-1-il)etil]piperidin-3-il]metoxi]2,3-dihidro-1 H-izoindol-1-onă	503,63	504,2
	B1343	6-[[trans, trans-4-(4metansulfoniifenil)-2-metil-1-(2-oxo-2-feniletil)piperidin-3-il]metoxi]-2,3dihidro-1 H-izoindol-1-onă	532,65	533,2
	B1344	(-)-6-[[trans, trans-1-(ciclopropilmetil)-4-(4-metoxifenil)2-metilpiperidin-3-il]metoxi]-1,3benzotiazol	422,58	423,1
	B1345	(-)-6-[[trans, trans-4-(4-metoxifenil)-2-metil-1-[2-(1 H-pirol-1-il)etil]piperidin-3-il]metoxi]-1,3benzotiazol	461,62	462,2
	B1346	6-[[trans, trans-2-metil-4-[4(metilsulfanil)fenil]-1-(2feniletil)piperidin-3-il]metoxi]-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	486,67	487,2
	B1347	6-[[trans, trans-2-metil-4-[4(metilsulfanil)fenil]-1-[2-(1 H-pirol-1-il)etil]piperidin-3-il]metoxi]-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	475,65	476,1

Figura 1 - continuare

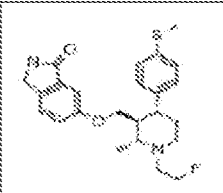
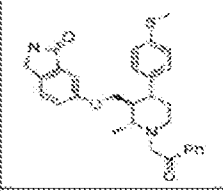
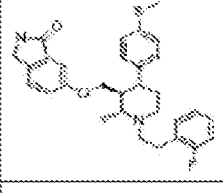
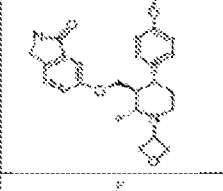
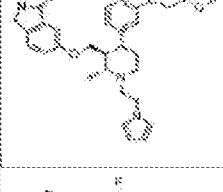
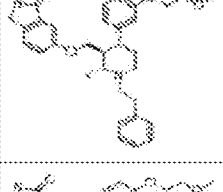
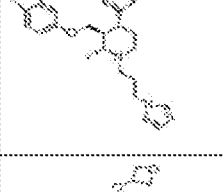
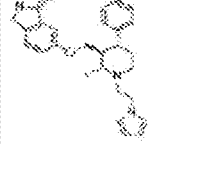
	B1348	6-((trans, trans)-1-(2-fluoroetil)-2-metil-4-(4-(metilsulfanil)fenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	428,56	429,1
	B1349	6-((trans, trans)-2-metil-4-(4(metilsulfanil)fenil)-1-(2-oxo-2feniletil)piperidin-3-il)metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	500,65	501,3
	B1350	6-((trans, trans)-1-[2-(2fluorofenil)etil]-2-metil-4-(4(metilsulfanil)fenil)piperidin-3-il)metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	504,66	505,2
	B1351	(-)-6-([trans, trans-4-(4-metoxifenil)2-metil-1-(oxetan-3-il)piperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	422,52	423,1
	B1352	(-)-6-([trans, trans-4-[4-fluoro-3-(2metoxietoxi)fenil]-2-metil-1-[2-(1Hpirol-1-il)etil]piperidin-3-il]metoxi)2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	521,62	522,2
	B1353	(-)-6-([trans, trans-4-[4-fluoro-3-(2metoxietoxi)fenil]-2-metil-1-(2feniletil)piperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	532,65	533,2
	B1354	(-)-6-([trans, trans-4-[3-(2metoxietoxi)fenil]-2-metil-1-[3-(1Hpirol-1-il)propil]piperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	517,66	518,2
	B1355	(-)-6-([trans, trans-2-metil-4-[4-(oxetan-3-iloxi)fenil]-1-[2-(1H-pirol1-il)etil]piperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	501,62	502,2

Figura 1 - continuare

	B1356	(-)-6-[[trans, trans-2-metil-4-{4(oxetan-3-iloxi)fenil}-1-(2feniletil)piperidin-3-il]metoxi]-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	512,64	513,2
	B1357	(-)-6-[[trans, trans-4-{4-[(1,3dihidroxiopropan-2-il)oxi]fenil}-2metil-1-[2-(1H-pirol-1il)etil]piperidin-3-il]metoxi]-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	519,63	520,2
	B1358	6-[[trans, trans)-4-(3metansulfonilfenil)-2-metil-1-(2feniletil)piperidin-3-il]metoxi]-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	518,67	519,3
	B1359	6-[[trans, trans)-4-(3metansulfonilfenil)-2-metil-1-(2-oxo2-feniletil)piperidin-3-il]metoxi]-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	532,65	533,3
	B1360	6-[[trans, trans)-4-(3metansulfonilfenil)-2-metil-1-[2-(1H-pirol-1-il)etil]piperidin-3-il]metoxi]2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	507,64	508,2
	B1361	6-[[trans, trans)-1-(2-fluoroetil)-4-(3-metansulfonilfenil)-2metilpiperidin-3-il]metoxi]-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	460,56	461,2
	B1362	6-[[trans, trans)-1-(4,4-difluorobut3-en-1-il)-4-(3-metansulfonilfenil)-2metilpiperidin-3-il]metoxi]-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	504,59	505,1
	B1363	(-)-1-[2-{trans, trans-4-(4metoxifenil)-2-metil-3-[[3-oxo-2,3dihidro-1H-izoindol-5il]oxi]metil]piperidin-1il]etil]pirolidină-2,5-dionă	491,58	492,1

Figura 1 - continuare

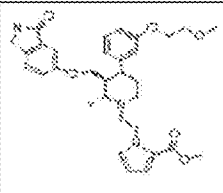
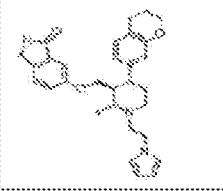
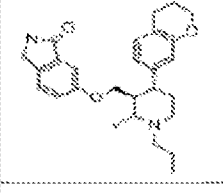
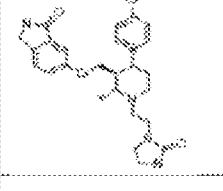
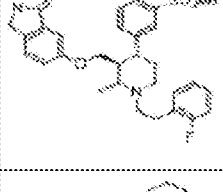
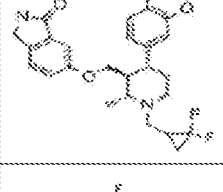
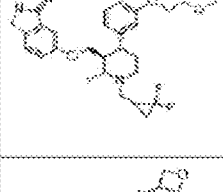
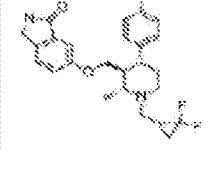
	B1364	(-)-metil 1-{2-[trans, trans-4-{3-(2metoxietoxi)fenil}-2-metil-3-[[3-oxo-2,3-dihidro-1H-izoindol-5il)oxi]metil]piperidin-1-il]etil}-1Hpirol-2-carboxilat	561,67	562,2
	B1365	(-)-6-[[trans, trans-4-(3,4-dihidro2H-1-benzopiran-7-il)-2-metil-1-[2(1 H-pirol-1-il)etil]piperidin-3il]metoxi)-2,3-dihidro-1 H-izoindol1-onă	485,62	486,2
	B1366	(-)-6-[[trans, trans-4-(3,4-dihidro2H-1-benzopiran-7-il)-2-metil-1propilpiperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	434,57	435,2
	B1367	(-)-6-[[trans, trans-4-(4-metoxifenil)2-metil-1-[2-(2-oxoimidazolidin-1il)etil]piperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	478,58	479,2
	B1368	6-[[trans, trans)-1-[2-(2fluorofenil)etil]-4-(3metansulfoniifenil)-2-metilpiperidin3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol1-onă	536,66	537,3
	B1369	(-)-6-[[trans, trans-1-[(2,2difluorociclopropil)metil]-4-(3,4dihidro-2H-1-benzopiran-7-il)-2metilpiperid in-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	482,56	483,2
	B1370	6-[[trans, trans)-1-[(2,2-difluorociclopropil)metil]-4-[4-fluoro-3-(2-metoxietoxi)fenil]-2metilpiperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	518,57	519,2
	B1371	(-)-6-[[trans, trans-1-[(2,2difluorociclopropil)metil]-2-metil-4[4-(oxetan-3-iloxi)fenil]piperidin-3il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	498,56	499,1

Figura 1 - continuare

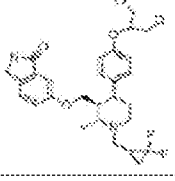
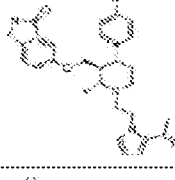
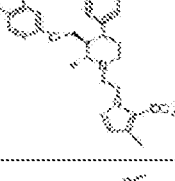
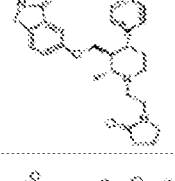
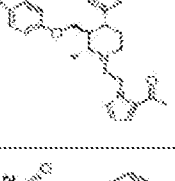
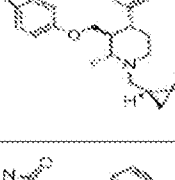
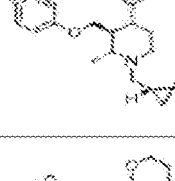
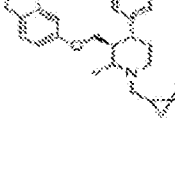
	B1372	6-[[[(trans, trans)-1-[[2,2difluorociclopropil]metil]-4-{4-[[1,3dihidroxiopropan-2-il]oxi]fenil}-2metilpiperidin-3-il]metoxi]-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	516,58	517,2
	B1373	(-)-6-[[[(trans, trans)-1-[2-(2-acetil-1Hpirol-1-il)etil]-4-(4-metoxifenil)-2metilpiperidin-3-il]metoxi]-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	501,62	502,2
	B1374	(-)-etil 1-[2-[trans, trans-4-[3-(2metoxietoxi)fenil]-2-metil-3-[[3-oxo-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]oxi]metil]piperidin-1-il]etil]-3-metil 1 H-pirol-2-carboxilat	589,72	590,2
	B1375	6-[[[(trans, trans)-4-(4-metoxifenil)-2-metil-1-[2-(2-oxopirolidin-1-il)etil]piperidin-3-il]metoxi]-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	477,6	478,2
	B1376	(-)-6-[[[(trans, trans)-1-[2-(2-acetil-1Hpirol-1-il)etil]-4-[3-(2-metoxietoxi)fenil]-2-metilpiperidin-3-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	545,67	546,2
	B1377	(-)-6-[[[(trans, trans)-1-[[2,2difluorociclopropil]metil]-2-metil-4fenilpiperidin-3-il]metoxi]-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	426,5	427,2
	B1378	(-)-6-[[[(trans, trans)-1-[[2,2difluorociclopropil]metil]-2-metil-4fenilpiperidin-3-il]metoxi]-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	426,5	427,2
	B1379	6-[[[(trans, trans)-1-[[2,2difluorociclopropil]metil]-4-(3,4dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-2metilpiperidin-3-il]metoxi]-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	482,56	483,2

Figura 1 - continuare

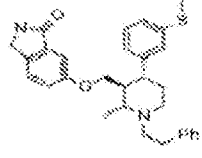
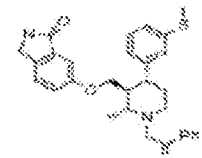
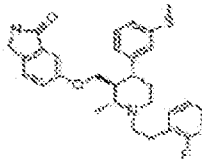
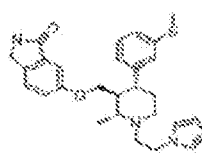
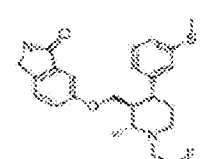
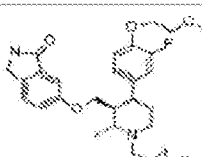
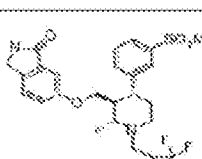
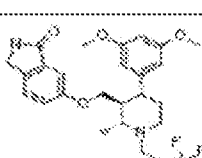
	B1380	6-(((trans, trans)-2-metil-4-[3(metilsulfanil)fenil]-1-(2feniletil)piperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	486,67	487,2
	B1381	6-(((trans, trans)-2-metil-4-[3(metilsulfanil)fenil]-1-(2-oxo-2feniletil)piperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	500,65	501,1
	B1382	6-(((trans, trans)-1-[2-(2fluorofenil)etil]-2-metil-4-[3(metilsulfanil)fenil]piperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	504,66	505,2
	B1383	6-(((trans, trans)-2-metil-4-[3(metilsulfanil)fenil]-1-[2-(1H-pirol-1il)etil]piperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	475,65	476,2
	B1384	6-(((trans, trans)-1-(2-fluoroetil)-2metil-4-[3-(metilsulfanil)fenil]piperidin-3il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	428,56	429,1
	B1385	(-)-6-([trans, trans-1-[(2,2-difluorociclopropil)metil]-4-[3-fluoro-4-(2-metoxietoxi)fenil]-2metilpiperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	518,57	519,2
	B1386	(-)-6-([trans, trans-1-[(2,2difluorociclopropil)metil]-4-(3metansulfoniifenil)-2-metilpiperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol1-onă	504,59	505,1
	B1387	6-([trans, trans)-1-[(2,2difluorociclopropil)metil]-4-(3,5dimetoxifenil)-2-metilpiperidin-3il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	486,55	487,2

Figura 1 - continuare

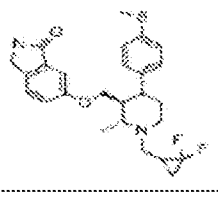
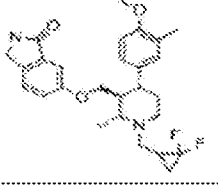
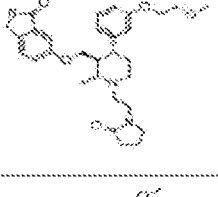
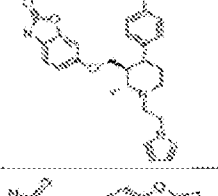
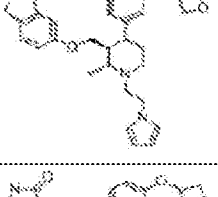
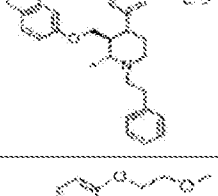
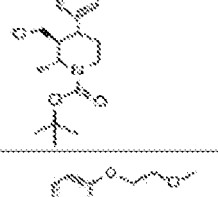
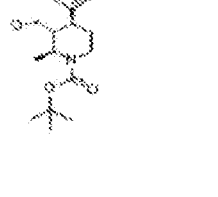
	B1388	6-[[[(trans, trans)-1-[[2,2difluorociclopropil]metil]-2-metil-4[4-(metilsulfanil)fenil]piperidin-3il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	472,59	473,2
	B1389	6-[[[(trans, trans)-1-[[2,2difluorociclopropil]metil]-4-(4metoxi-3-metilfenil)-2metilpiperidin-3-il]metoxi]-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	470,55	471,2
	B1390	(-)-6-[[trans, trans-4-[3-(2metoxietoxi)fenil]-2-metil-1-[2-(2oxopirolidin-1-il)etil]piperidin-3il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	521,65	522,2
	B1391	(-)-6-[[trans, trans-4-(4-metoxifenil)-2-metil-1-[2-(1 H-pirol-1il)etil]piperidin-3-il]metoxi]-2,3dihidro-1,3-benzoxazol-2-onă	461,55	462,2
	B1392	(-)-6-[[trans, trans-2-metil-4-[3-(oxetan-3-iloxi)fenil]-1-[2-(1 H-pirol1-il)etil]piperidin-3-il]metoxi]-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	501,62	502,2
	B1393	(-)-6-[[trans, trans-2-metil-4-[3(oxetan-3-iloxi)fenil]-1-(2feniletil)piperidin-3-il]metoxi]-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	512,64	513,2
	B1394	(-)-terț-butil trans,trans-3(hidroximetil)-4-[3-(2-metoxietoxi)fenil]-2-metilpiperidină-1-carboxilat	379,49	324,1
	B1395	(+)-terț-butil trans, trans-3(hidroximetil)-4-[3-(2-metoxietoxi)fenil]-2-metilpiperidină-1-carboxilat	379,49	324,1

Figura 1 - continuare

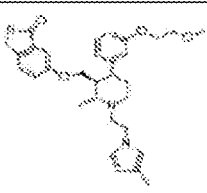
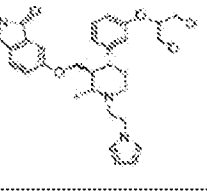
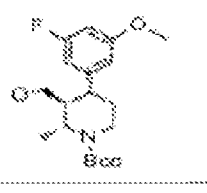
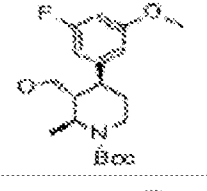
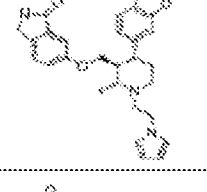
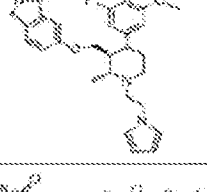
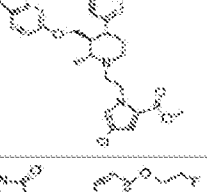
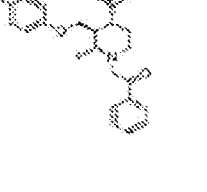
	B1396	(-)-6-([trans, trans-4-(3-(2-methoxyethoxy)fenil)-2-metil-1-[2-(3-metil-1H-pirol-1-il)etil]piperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	517,66	518,2
	B1397	(-)-6-([trans, trans-4-(3-[(1,3dihidroxiopropan-2-il)oxi]fenil)-2-metil-1-[2-(1H-pirol-1-il)etil]piperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	519,63	520,4
	B1398	(-)-terț-butil trans, trans-4-(3-fluoro5-metoxifenil)-3-(hidroximetil)-2metilpiperidină-1-carboxilat	353,43	354,2
	B1399	(+)-terț-butil trans, trans-4-(3-fluoro5-metoxifenil)-3-(hidroximetil)-2metilpiperidină-1-carboxilat	353,43	354,2
	B1400	(-)-6-([trans, trans-4-(1-benzofuran-6-il)-2-metil-1-[2-(1H-pirol-1-il)etil]piperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	469,57	471,2
	B1401	(-)-6-([trans, trans-4-(3-fluoro-5metoxifenil)-2-metil-1-[2-(1H-pirol-1-il)etil]piperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	477,57	478,2
	B1402	(-)-metil 4-chloro-1-[2-[trans, trans-4-[3-(2-metoxietoxi)fenil]-2-metil-3-[[[(3-oxo-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il)oxi]metil]piperidin-1-il]etil]-1Hpirol-2-carboxilat	593,69	596,2
	B1403	(-)-6-([trans, trans-4-(3-(2fluoroetoxi)fenil)-2-metil-1-(2-oxo-2feniletil)piperidin-3-il]metoxi)-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	516,6	517,2

Figura 1 - continuare

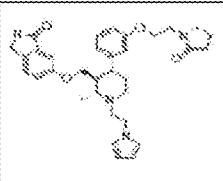
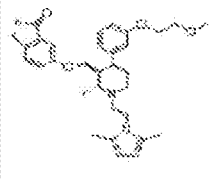
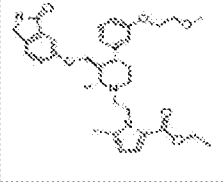
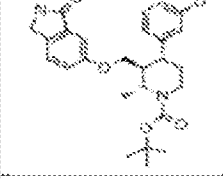
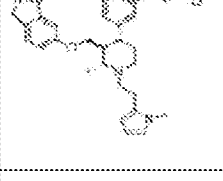
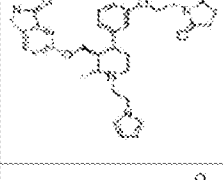
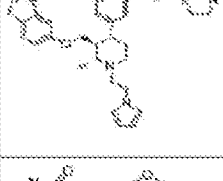
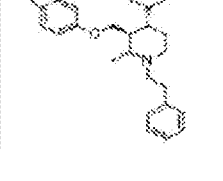
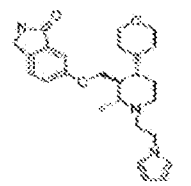
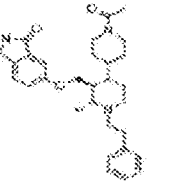
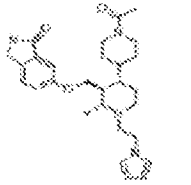
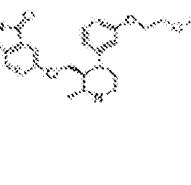
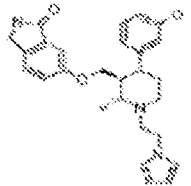
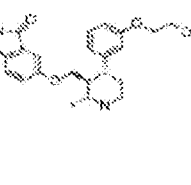
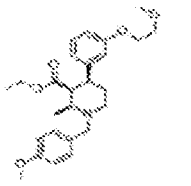
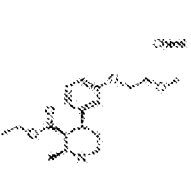
	B1404	(-)-6-([trans, trans-2-metil-4-{3-[2(2-oxopirolidin-1-il)etoxi]fenil}-1-[2(1H-pirol-1-il)etil]piperidin-3il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	556,7	557,3
	B1405	(-)-6-([trans, trans-1-[2-(2,5-dimetil-1H-pirol-1-il)etil]-4-[3-(2metoxietoxi)fenil]-2-metilpiperidin-3-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	531,69	532,3
	B1406	(-)-etil 1-[2-[trans, trans-4-[3-(2metoxietoxi)fenil]-2-metil-3-[[3-oxo-2,3-dihidro-1H-izoindol-5-il]oxi]metil]piperidin-1-il]etil]-5-metil-1H-pirol-2-carboxilat	589,72	590,3
	B1407	(-)-terț-butil trans, trans-4-(3hidroxiifenil)-2-metil-3-[[3-oxo-2,3dihidro-1H-izoindol-5-il]oxi]metil]piperidină-1-carboxilat	452,54	397
	B1408	(-)-6-([trans, trans-4-[3-(2metoxietoxi)fenil]-2-metil-1-[2-(1metil-1 H-pirol-2-il)etil]piperidin-3il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	517,66	518,2
	B1409	(-)-1-[2-[3-[trans, trans-2-metil-3-[[3-oxo-2,3-dihidro-1H-izoindol-5il]oxi]metil]-1-[2-(1H-pirol-1il)etil]piperidin-4il]fenoxi]etil]pirolidină-2,5-dionă	570,68	571,2
	B1410	(-)-6-([trans, trans-2-metil-4-{3-[2(2-oxoimidazolidin-1-il)etoxi]fenil}-1[2-(1 H-pirol-1-il)etil]piperidin-3il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	557,68	558,3
	B1411	6-([trans,trans)-2-metil-4-(oxan-4il)-1-(2-feniletil]piperidin-3il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	448,6	449,1

Figura 1 - continuare

	B1412	6-({[(trans,trans)-2-metil-4-(oxan-4-il)-1-[2-(1H-pirol-1-il)etil]piperidin-3-il]metoxi}-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	437,57	438,1
	B1413	6-({[(trans,trans)-4-(1acetilpiperidin-4-il)-2-metil-1-(2feniletil)piperidin-3-il]metoxi}-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	489,65	490,2
	B1414	6-({[(trans,trans)-4-(1acetilpiperidin-4-il)-2-metil-1-[2-(1Hpirol-1-il)etil]piperidin-3-il]metoxi}2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	478,63	479,2
	B1415	(-)-6-({[trans,trans-4-[3-(2metoxietoxi)fenil]-2-metilpiperidin-3-il]metoxi}-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	410,51	411,1
	B1416	(-)-6-({[trans,trans-4-(3-hidroxifenil)-2-metil-1-[2-(1 H-pirol-1il)etil]piperidin-3-il]metoxi}-2,3dihidro-1H-izoindol-1-onă	445,55	446,2
	B1417	(-)-6-({[trans,trans-4-[3-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-2-metilpiperidin-3-il]metoxi}-2,3-dihidro-1H-izoindol-1onă	396,48	397,1
	B1418	(cis, cis)-4-[3-(2-metoxietoxi)fenil]-1-[(4-metoxifenil)metil]-2metilpiperidină-3-carboxilat	441,56	442,2
	B1419	(cis, cis)-4-[3-(2-metoxietoxi)fenil]-2-metilpiperidină-3-carboxilat	321,41	322,1

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

Figura 2 - continuare

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

B0940	≥7	≥50	<7	<50	<7	≥80	<7	<60	<7	≥90	<7	<90
B0941	≥7	≥50	<7	<50	<7	≥50	<7	<50	<7	≥50	<7	<50
B0942	≥7	≥50	<7	≥50	<7	≥90	<7	<60	<7	≥90	<7	<60
B0943	≥7	≥50	<7	<50	<7	≥50	<7	<50	<7	≥50	<7	<50
B0944	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
B0945	≥7	≥50	<7	<50	<7	≥50	<7	<50	<7	≥50	<7	<50
B0946	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
B0947	≥7	≥50	≥7	<50	<7	≥50	<7	<50	<7	≥90	<7	<50
B0948	≥7	≥50	≥7	<50	≥7	≥50	<7	<50	<7	≥50	<7	<50
B0949	≥7	≥50	<7	<50	<7	≥90	<7	<60	<7	≥90	<7	<60
B0950	≥7	≥50	≥7	<50	<7	≥50	<7	<50	<7	≥50	<7	<50
B0951	≥7	≥50	<7	<50	<7	≥90	<7	<60	<7	≥90	<7	<60
B0952	≥7	≥50	<7	<50	<7	≥50	<7	<50	<7	≥50	<7	<50
B0953	≥7	≥50	<7	<50	<7	<50	<7	<50	<7	≥50	<7	<50
B0954	≥7	≥50	<7	<50	<7	≥50	<7	<60	<7	≥60	<7	<60
B0955	<7	≥50	<7	<60	<7	≥50	<7	<50	<7	≥50	<7	<60
B0956	≥7	≥50	<7	<60	<7	≥50	<7	<60	<7	≥50	<7	<60
B0957	≥7	≥50	<7	<50	<7	≥50	<7	<50	<7	≥50	<7	<50
B0958	≥7	≥50	<7	<50	<7	≥50	<7	<50	<7	≥50	<7	<50
B0959	≥7	≥50	<7	<50	<7	≥50	<7	<50	<7	≥50	<7	<50
B0960	≥7	≥50	<7	<50	<7	≥90	<7	<60	<7	≥90	<7	<60
B0961	<7	≥50	<7	<50	<7	≥50	<7	<50	<7	≥50	<7	<50
B0962	≥7	≥50	<7	<50	<7	≥90	<7	<60	<7	≥90	<7	<60
B0963	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
B0964	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
B0965	≥7	≥50	<7	<60	<7	≥50	<7	<60	<7	≥50	<7	<60
B0966	≥7	≥50	<7	<50	<7	≥50	<7	<50	≥7	≥50	<7	<50
B0967	≥7	≥50	<7	<60	<7	<50	<7	<60	<7	≥50	<7	<60
B0968	≥7	≥50	<7	<50	<7	≥50	<7	<50	<7	≥50	<7	<50
B0969	≥7	≥50	<7	<60	<7	<50	<7	<60	<7	≥50	<7	<60
B0970	≥7	≥50	<7	<50	<7	≥50	<7	<50	<7	≥50	<7	<50
B0971	<7	≥50	<7	<50	<7	<50	<7	<50	<7	<50	<7	<50
B0972	≥7	≥50	<7	<60	<7	<60	<7	<60	<7	<50	<7	<60
B0973	<7	≥50	<7	<60	<7	<60	<7	<60	<7	≥50	<7	<60
B0974	≥7	≥50	<7	<60	<7	<60	<7	<50	≥7	≥50	<7	<60
B0975	≥7	≥50	<7	<50	<7	≥50	<7	<50	<7	≥50	<7	<50
B0976	≥7	≥50	<7	<50	<7	≥50	<7	<60	<7	≥50	<7	<60
B0977	≥7	≥50	<7	<60	<7	≥50	<7	<60	<7	≥50	<7	<60
B0978	≥7	≥50	<7	<60	<7	<50	<7	<60	<7	≥50	<7	<60
B0979	≥7	≥50	<7	<50	<7	<50	<7	<50	<7	≥50	<7	<50
B0980	≥7	≥50	<7	<60	<7	≥90	<7	<60	<7	≥90	<7	<60
B0981	≥7	≥50	≥7	<50	<7	≥50	<7	<50	<7	≥50	<7	<50
B0982	≥7	≥50	≥7	<50	<7	≥90	<7	<60	<7	≥90	<7	<60
B0983	≥7	≥50	<7	<60	<7	≥50	<7	<50	<7	<50	<7	<50
B0984	≥7	≥50	<7	<50	<7	<60	<7	<60	≥7	≥50	<7	<60
B0985	≥7	≥50	<7	<60	<7	≥90	<7	<60	<7	≥90	<7	<60
B0986	≥7	≥50	<7	<50	<7	≥50	<7	<50	<7	≥50	<7	<50
B0987	≥7	≥50	<7	<60	<7	≥50	<7	<60	<7	≥50	<7	<60
B0988	≥7	≥50	<7	<60	<7	≥50	<7	<60	<7	<50	<7	<60
B0989	≥7	≥50	<7	<60	<7	<50	<7	<60	<7	≥50	<7	<60
B0990	≥7	≥50	<7	<50	<7	≥50	<7	<50	<7	≥50	<7	<50
B0991	≥7	≥50	<7	<60	<7	<60	<7	<60	<7	≥90	<7	<60
B0992	≥7	≥50	<7	<50	<7	≥50	<7	<50	<7	≥50	<7	<50
B0993	≥7	≥50	<7	<60	<7	≥90	<7	<60	<7	≥90	<7	<60
B0994	≥7	≥50	<7	<60	<7	≥90	<7	<60	<7	≥90	<7	<60
B0995	≥7	≥50	≥7	<60	<7	≥90	<7	<60	<7	≥90	<7	<60
B0996	≥7	≥50	<7	<50	<7	<50	<7	<50	<7	≥50	<7	<50
B0997	≥7	≥50	<7	<60	<7	<50	<7	<60	<7	≥50	<7	<60
B0998	≥7	≥50	≥7	<60	<7	≥50	<7	<60	<7	≥50	<7	<60

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

Figura 2 - continuare

B1412	≥ 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	≥ 50	< 7	< 50	≥ 7	≥ 50	< 7	< 50
B1413	≥ 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	≥ 50	< 7	< 50
B1414	≥ 7	≥ 50	< 7	< 50	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	< 7	≥ 50	< 7	< 50
B1415	≥ 7	≥ 50	< 7	≥ 50	< 7	≥ 50	N.D.	N.D.	< 7	≥ 50	< 7	< 50
B1416	≥ 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	≥ 50	< 7	< 50	≥ 7	≥ 50	< 7	< 50
B1417	≥ 7	≥ 50	< 7	< 50	< 7	≥ 50	N.D.	N.D.	< 7	≥ 50	< 7	< 50
B1418	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
B1419	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

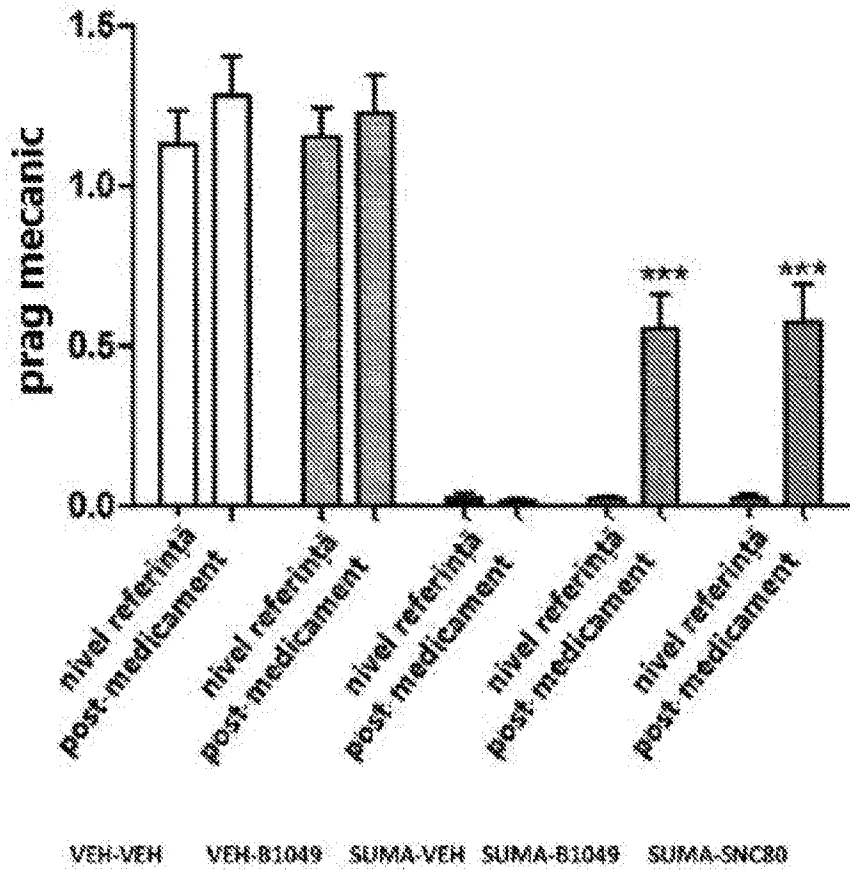


Figura 3

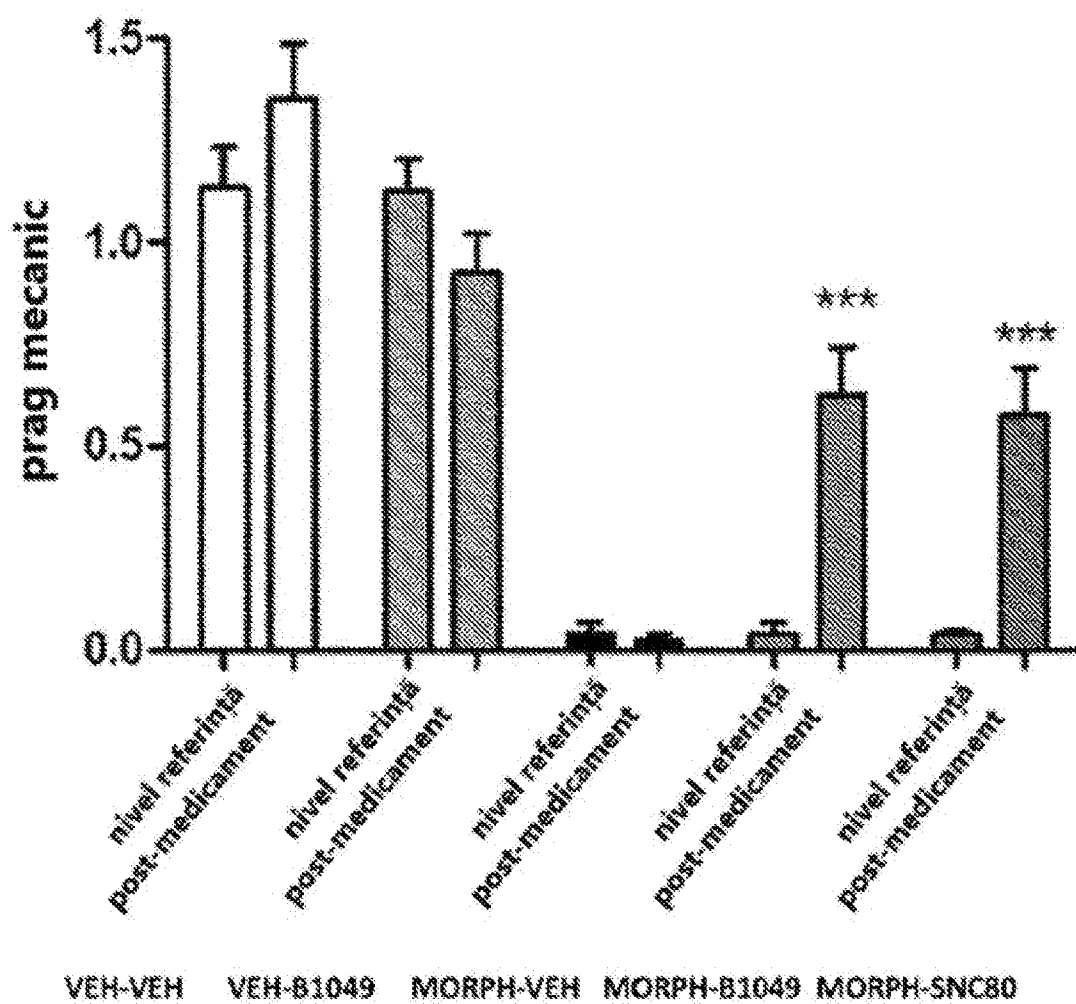


Figura 4

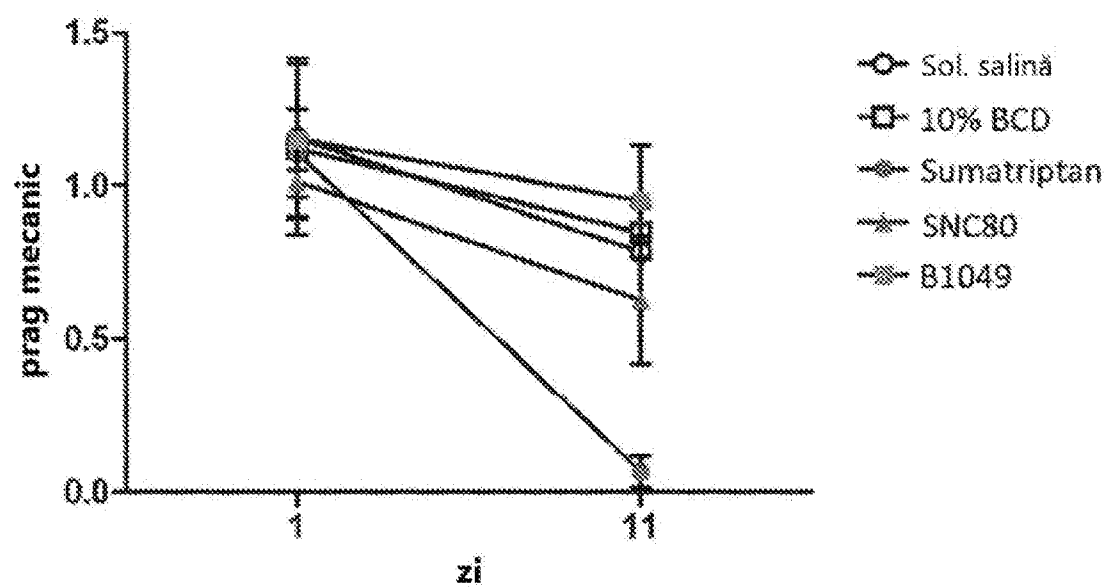


Figura 5