

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 677 911**

51 Int. Cl.:

A61K 31/445 (2006.01) **A61K 31/4525** (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01) **A61K 31/453** (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) **A61K 31/4535** (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
C07D 211/26 (2006.01)
C07D 211/34 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.06.2009 PCT/CA2009/000768**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **10.12.2009 WO09146540**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.06.2009 E 09757002 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.04.2018 EP 2300007**

54 Título: **Derivados de acetamida N-piperidinilo como bloqueadores de canales de calcio**

30 Prioridad:

02.06.2008 US 58179 P
08.04.2009 US 420793

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.08.2018

73 Titular/es:

PRAXIS PRECISION MEDICINES, INC. (100.0%)
101 Main Street, Suite 1210
Cambridge MA 02142, US

72 Inventor/es:

PAJOUHESH, HASSAN;
KAUL, RAMESH;
DING, YANBING;
ZHU, YONGBAO;
ZHANG, LINGYUN;
CHAKKA, NAGASREE;
GRIMWOOD, MIKE;
TAN, JASON y
ZHOU, YUANXI

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 677 911 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

Derivados de acetamida N-piperidinilo como bloqueadores de canales de calcio**Descripción**5 Campo técnico

10 **[0001]** La invención se refiere a un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo útil en el tratamiento de condiciones asociadas con la función del canal de calcio, y en particular de condiciones asociadas con la actividad de los canales de calcio de tipo T. Más específicamente, la invención se refiere a un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que contiene un derivado amino N-piperidinilacetamida sustituido que es útil en el tratamiento del dolor.

Antecedentes de la técnica

15 **[0002]** La entrada de calcio en las células a través de los canales de calcio dependientes de voltaje media una amplia variedad de respuestas celulares y fisiológicas, incluyendo el acoplamiento excitación-contracción, la secreción de hormonas y la expresión génica (Miller, RJ, Science (1987) 235: 46-52 ; Augustine, GJ y col., Annu Rev Neurosci (1987) 10: 633-693). En las neuronas, los canales de calcio afectan directamente el potencial de la membrana y contribuyen a las propiedades eléctricas tales como la excitabilidad, los patrones de disparo repetitivo y la actividad del marcapasos. La entrada de calcio afecta aún más a las funciones neuronales al regular directamente los canales iónicos dependientes de calcio y al modular la actividad de las enzimas dependientes de calcio tales como la quinasa de proteína C y la quinasa de proteína II dependiente de la calmodulina. Un aumento en la concentración de calcio en la terminal nerviosa presináptica desencadena la liberación del neurotransmisor, que también afecta el crecimiento de neuritas y la migración del cono de crecimiento en las neuronas en desarrollo.

25 **[0003]** Los canales de calcio median en una variedad de funciones fisiológicas normales, y también están implicados en una serie de trastornos humanos. Los ejemplos de trastornos humanos mediados por calcio incluyen, pero sin limitación, migraña congénita, ataxia cerebelosa, angina, epilepsia, hipertensión, isquemia y algunas arritmias. El tratamiento clínico de algunos de estos trastornos se ha visto favorecido por el desarrollo de antagonistas terapéuticos de los canales de calcio (*p. ej.*, dihidropiridinas, fenilalquilaminas y benzotiazapinas se dirigen a los canales de calcio de tipo L) (Janis, RJ & Triggle, DJ, Ion Calcium Channels: Their Properties, Functions, Regulation and Clinical Relevance (1991) CRC Press, Londres).

30 **[0004]** Los canales de calcio nativos se han clasificado por su electrofisiológico y propiedades farmacológicas en tipos T, L, N, P/Q y R (revisado en Catterall, W., Annu Rev Cell Dev Biol (2000) 16 : 521 - 555; Huguenard, JR, Annu Rev Physiol (1996) 58: 329 - 348). Los canales de tipo T (o de bajo voltaje) describen una amplia clase de moléculas que se activan transitoriamente a potenciales negativos y son altamente sensibles a los cambios en el potencial de reposo.

40 **[0005]** Los canales de tipo L, N y P/Q se activan a potenciales más positivos (activados de alto voltaje) y muestran diversas cinéticas y propiedades dependientes del voltaje (Catterall (2000); Huguenard (1996)). Los canales de tipo T pueden distinguirse por tener un rango más negativo de activación e inactivación, inactivación rápida, desactivación lenta y conductancias de un solo canal más pequeñas. Hay tres subtipos de canales de calcio de tipo T que se han identificado molecular, farmacológica y electrofisiológicamente: estos subtipos se han denominado α_{1G} , α_{1H} y α_{11} (alternativamente llamados Cav 3.1, Cav 3.2 y Cav 3.3 respectivamente).

45 **[0006]** Los canales de calcio de tipo T están implicados en diversas afecciones médicas. En ratones que carecen del gen que expresa la subunidad α_{11} , se observaron ataques de resistencia a la ausencia (Kim, C. y col., Mol Cell Neurosci (2001) 18 (2): 235-245). Otros estudios también han implicado a la subunidad α_{1H} en el desarrollo de la epilepsia (Su, H. et al, J Neurosci (2002) 22: 3645-3655). Existe una fuerte evidencia de que algunos fármacos anticonvulsivos existentes, tales como etosuximida, funcionan a través del bloqueo de los canales de tipo T (Gomora, JC, y col., Mol Pharmacol (2001) 60: 1121-1132).

50 **[0007]** Los canales de calcio activados por voltaje bajo son altamente expresados en los tejidos del sistema cardiovascular. Mibefradil, un bloqueador de los canales de calcio 10-30 veces selectivo para los canales de tipo T sobre los de tipo L, fue aprobado para uso en hipertensión y angina de pecho. Se retiró del mercado poco después del lanzamiento debido a interacciones con otros fármacos (Heady, TN, y col., Jpn J Pharmacol. (2001) 85: 339-350).

55 **[0008]** También hay un cuerpo creciente de evidencia que sugiere que los canales de calcio de tipo T se expresan anormalmente en las células cancerosas y que el bloqueo de estos canales pueden reducir la proliferación de células además de inducir la apoptosis. Estudios recientes también muestran que la expresión de canales de calcio de tipo T en células de cáncer de mama depende del estado de proliferación, es decir, los canales se expresan en niveles más altos durante el período de replicación rápida y una vez que las células están en un estado de no proliferación de este canal es mínimo. Por lo tanto, el bloqueo selectivo de la entrada del canal de calcio en células cancerosas puede ser un enfoque valioso para prevenir el crecimiento tumoral (Solicitudes de Patente PCT N^{os} WO

05/086971 y WO 05/77082; Taylor, J.T., y col., World J. Gastroenterol (2008) 14 (32): 4984 - 4991; Heo, J.H., y col., Biorganic & Medicinal Chemistry Letters (2008) 18: 3899 - 3901).

[0009] La creciente evidencia sugiere que los canales de calcio de tipo T también están implicados en el dolor (véanse, por ejemplo, la Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2003/086980, las Solicitudes de Patente PCT N°s WO 03/007953 y WO 04/000311). Tanto mibefradilo como etosuximida han mostrado actividad anti-hiperalgésica en el modelo de ligación de nervio espinal del dolor neuropático en ratas (Dogrul, A., y col., Pain (2003) 105: 159-168). Además de la enfermedad cardiovascular, epilepsia (véase también la Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2006/025397), cáncer y dolor crónico y agudo, los canales de calcio de tipo T se han implicado en la diabetes (Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2003/125269), trastornos del sueño (Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2006/003985), enfermedad de Parkinson (Solicitud de Patente de EE.UU. N° 2003/087799); psicosis tal como esquizofrenia (Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2003/087799), vejiga hiperactiva (Sui, G.-P., y col., British Journal of Urology International (2007) 99 (2): 436-441; también US 2004/197825), enfermedad renal (Hayashi, K., y col., Journal of Pharmacological Sciences (2005) 99: 221-227), neuroprotección y control de la natalidad masculina.

[0010] Uebele, et al, J. Clinical Investigation doi: 10.1172 / JCI36954 (aceptado para su publicación Abril de 2009, publicado en internet como "*Antagonism of T-type calcium channels inhibits high-fat diet-induced weight gain in mice*") informa de que los antagonistas selectivos del canal de calcio de tipo T reducen la vigilia en ratones, y también reducen el aumento de peso asociado con la dieta rica en grasas, y la composición corporal mejorada al reducir la acumulación de grasa. Tras haber encontrado que los ratones que carecían de ciertos canales de calcio de tipo T experimentaban ciclos de sueño alterados también eran resistentes al aumento de peso asociado con las dietas ricas en grasas, investigaron el efecto de un inhibidor selectivo de dichos canales de calcio de tipo T. Demostraron que un inhibidor selectivo del canal de calcio de tipo T llamado TTA-A2 causaba los mismos efectos. En particular, los ratones obesos que reciben el inhibidor pierden peso corporal y grasa, y aumentan la masa muscular. El tratamiento de los ratones de peso normal del inhibidor provocó un aumento del sueño y evitó el aumento de peso inducido por una dieta alta en grasas. En consecuencia, se demostró que tales antagonistas de los canales de calcio del tipo T selectivos pueden prevenir o tratar la ganancia de peso inducida por la dieta. El aumento de peso, la obesidad y los trastornos del sueño están, por lo tanto, dentro del alcance de los trastornos del canal de calcio que pueden tratarse con antagonistas del canal de calcio de tipo T. Los compuestos, composiciones y métodos descritos en la presente memoria son por lo tanto útiles para tratar o prevenir el aumento de peso, por ejemplo, para tratar la obesidad o para reducir el aumento de peso debido a la ingesta dietética rica en grasas. También son útiles para aliviar el insomnio o el jet-lag, y para promover o restablecer los ritmos diurnos normales.

[0011] Todas las patentes, solicitudes de patente y publicaciones se incorporan aquí como referencia en su totalidad.

[0012] El documento WO 2007/002884 se refiere a antagonistas del canal de calcio de tipo O₄-fluor-piperidina.

[0013] El documento WO 2007/0022361 se refiere a antagonistas del canal de calcio de tipo 3-fluor-piperidina.

[0014] Síntesis, actividad de bloqueo del canal de calcio y actividad antihipertensiva de 4-(Diorilmetilo)-1-[3-(ariploxi)propilo]piperidinas y compuestos estructuralmente relacionados; Shanklin et al; J. Med. Chem. 1991, 34, 3011-3022 se refiere a los compuestos del título de los mismos.

[0015] El documento WO 2004/046110 se refiere al antagonista del receptor de la hormona que concentra la melanina.

Divulgación de la invención

[0016] La invención se refiere al compuesto de la reivindicación 1 de utilidad en el tratamiento de dolor crónico o agudo. El compuesto de la invención es un derivado de N-piperidinilacetamida con características estructurales que potencian la actividad de bloqueo de los canales de calcio de los compuestos. Por lo tanto, en un aspecto, la invención está dirigida a un método de tratamiento de dolor crónico o agudo, siendo mediada por la actividad del canal de calcio mediante la administración a pacientes en necesidad de tal tratamiento del compuesto de la reivindicación 1.

[0017] La invención también se dirige al uso del compuesto de la reivindicación 1 para la preparación de medicamentos para el tratamiento del dolor crónico o agudo, que son condiciones que requieren la modulación de la actividad del canal de calcio, y en particular la actividad del canal de calcio de tipo T. En otro aspecto, la invención se dirige a composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto de la reivindicación 1 en mezcla con un excipiente farmacéuticamente aceptable y al uso de estas composiciones para tratar el dolor crónico o agudo, que son condiciones que requieren modulación de la actividad del canal de calcio y particularmente actividad del canal de calcio de tipo T. La invención también se dirige al compuesto de la reivindicación 1, útil para modular la actividad del canal de calcio, particularmente la actividad del canal de tipo T, para el tratamiento del dolor crónico o agudo.

Descripción detallada

[0018] Tal como se utiliza aquí, el término "alquilo", "alquenilo" y "alquinilo" incluye sustituyentes de cadena lineal, de cadena ramificada y los monovalentes cíclicos, así como combinaciones de estos, que contiene sólo C y H cuando no sustituidos. Los ejemplos incluyen metilo, etilo, isobutilo, ciclohexilo, ciclopentiletilo, 2-propenilo, 3-butenilo y similares. Típicamente, los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo contienen 1-10C (alquilo) o 2-10C (alquenilo o alquinilo). En algunas realizaciones, contienen 1-8C, 1-6C, 1-4C, 1-3C o 1-2C (alquilo); o 2-8C, 2-6C, 2-4C o 2-3C (alquenilo o alquinilo). Además, cualquier átomo de hidrógeno en uno de estos grupos se puede reemplazar por un átomo de halógeno, y en particular un flúor o cloro, y aún estar dentro del alcance de la definición de alquilo, alquenilo y alquinilo. Por ejemplo, CF₃ es un alquilo 1C. Estos grupos también pueden estar sustituidos por otros sustituyentes.

[0019] Heteroalquilo, heteroalquenilo y heteroalquinilo se definen de forma similar y contienen al menos un átomo de carbono, pero también contienen uno o más heteroátomos O, S o N o combinaciones de los mismos dentro del residuo de la columna vertebral por el que cada heteroátomo en el grupo heteroalquilo, heteroalquenilo o heteroalquinilo sustituye a un átomo de carbono del grupo alquilo, alquenilo o alquinilo al que corresponde la heteroforma. En algunas realizaciones, los grupos heteroalquilo, heteroalquenilo y heteroalquinilo tienen C en cada extremo al que el grupo está unido a otros grupos, y los heteroátomos presentes no están situados en una posición terminal. Como se entiende en la técnica, estas heteroformas no contienen más de tres heteroátomos contiguos. En algunas realizaciones, el heteroátomo es O o N.

[0020] El número designado de átomos de carbono en heteroformas de alquilo, alquenilo y alquinilo incluye el recuento de heteroátomo. Por ejemplo, si el heteroalquilo se define como 1-6C, contendrá 1-6 átomos C, N, O o S, de modo que el heteroalquilo contiene al menos un átomo de C y al menos un heteroátomo, por ejemplo 1-5C e 1N o 1-4C y 2N. De forma similar, cuando el heteroalquilo se define como 1-6C o 1-4C, contendría 1-5C o 1-3C respectivamente, es decir, al menos una C se reemplaza por O, N o S. En consecuencia, cuando se define heteroalquenilo o heteroalquinilo como 2-6C (o 2-4C), contendría 2-6 o 2-4 átomos de C, N, O o S, ya que el heteroalquenilo o heteroalquinilo contiene al menos un átomo de carbono y al menos un heteroátomo, por ejemplo 2-5C e 1N o 2-4C y 2O. Además, los sustituyentes heteroalquilo, heteroalquenilo o heteroalquinilo también pueden contener uno o más grupos carbonilo. Los ejemplos de grupos heteroalquilo, heteroalquenilo y heteroalquinilo incluyen CH₂OCH₃, CH₂N(CH₃)₂, CH₂OH, (CH₂)_nNR₂, OR, COOR, CONR₂, (CH₂)_nOR, (CH₂)_nCOR, (CH₂)_nCOOR, (CH₂)_nSR, (CH₂)_nSOR, (CH₂)_nSO₂R, (CH₂)_nCONR₂, NRCOR, NR₂COOR, OCONR₂, OCOR y similares en donde el grupo contiene al menos un C y el tamaño del sustituyente es consistente con la definición de alquilo, alquenilo y alquinilo.

[0021] El resto "aromático" o resto "arilo" se refiere a cualquier sistema bicíclico de anillo condensado o monocíclico que tiene las características de aromaticidad en términos de distribución de electrones en todo el sistema de anillo e incluye un resto bicíclico condensado o monocíclico tal como fenilo o naftilo; "heteroaromático" o "heteroarilo" también se refiere a tales sistemas de anillos monocíclicos o bicíclicos condensados que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de O, S y N. La inclusión de un heteroátomo permite la inclusión de anillos de 5 miembros para considerarse aromáticos, así como 6 anillos con anillos. Por lo tanto, los sistemas aromáticos/heteroaromáticos típicos incluyen piridilo, pirimidilo, indolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, isoquinolilo, quinolilo, benzotiazolilo, benzofuranilo, tienilo, furilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, imidazolilo y similares. Debido a que los tautómeros son teóricamente posibles, el ftalimido también se considera aromático. Típicamente, los sistemas de anillo contienen 5-12 átomos de miembro de anillo o 6-10 átomos de miembro de anillo. En algunas realizaciones, el resto aromático o heteroaromático es un sistema de anillos aromáticos de 6 miembros que contiene opcionalmente 1 - 2 átomos de nitrógeno. Más particularmente, el resto es un fenilo, piridilo, indolilo, pirimidilo, piridazinilo, benzotiazolilo o bencimidazolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, indolilo opcionalmente sustituidos. Incluso más particularmente, dicho resto es fenilo, piridilo o pirimidilo e incluso más particularmente, es fenilo.

[0022] "O-arilo" o "O-heteroarilo" se refiere a sistemas aromáticos o heteroaromáticos que están acoplados a otro residuo a través de un átomo de oxígeno. Un ejemplo típico de un O-arilo es fenoxi. De manera similar, "arilalquilo" se refiere a sistemas aromáticos y heteroaromáticos que están acoplados a otro residuo a través de una cadena carbonada, saturada o insaturada, típicamente de 1-8C, 1-6C o más particularmente 1-4C o 1-3C cuando están saturados o 2-8C, 2-6C, 2-4C o 2-3C cuando están insaturados, incluidas las heteroformas de los mismos. Para mayor certeza, arilalquilo incluye así un grupo arilo o heteroarilo como se definió anteriormente conectado a un resto alquilo, heteroalquilo, alquenilo, heteroalquenilo, alquinilo o heteroalquinilo también como se definió anteriormente. Los arilalquilos típicos serían un arilo (6-12C) alquilo (1-8C), arilo (6-12C) alquenilo (2-8C) o arilo (6-12C) alquinilo (2-8C), más las heteroformas. Un ejemplo típico es fenilmetilo, comúnmente denominado bencilo.

[0023] Los sustituyentes opcionales típicos en los grupos aromáticos o heteroaromáticos incluyen independientemente halo, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, COOR', CONR'₂, OR', SR', SOR', SO₂R', NR'₂, NR'(CO)R', NR'C(O)OR', NR'C(O)NR'₂, NR'SO₂NR'₂, o NR'SO₂R', en donde cada R' es independientemente H o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, heteroarilo y arilo (todos como se definen anteriormente); o el sustituyente puede ser un grupo

opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heteroarilo, O-arilo, O-heteroarilo y arilalquilo.

[0024] Los sustituyentes opcionales en un grupo no aromático, se seleccionan típicamente de la misma lista de sustituyentes adecuados para los grupos aromáticos o heteroaromáticos y además pueden ser seleccionados de = O y = NOR' donde R' es H o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, heteroarilo y arilo (todos como se definen anteriormente).

[0025] Halo puede ser cualquier átomo de halógeno, especialmente F, Cl, Br, o I, y más particularmente es fluoro, cloro o bromo e incluso más particularmente es fluoro o cloro.

[0026] En general, cualquier grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, o arilo (incluyendo todas las heteroformas definidas anteriormente) contenido en un sustituyente puede opcionalmente estar sustituido por sustituyentes adicionales. La naturaleza de estos sustituyentes es similar a la de los enumerados con respecto a los sustituyentes en las estructuras básicas anteriores. Por lo tanto, cuando una realización de un sustituyente es alquilo, este alquilo puede estar opcionalmente sustituido con los sustituyentes restantes enumerados como sustituyentes cuando esto tiene sentido químico, y cuando esto no socava el límite de tamaño del alquilo *per se*; *por ejemplo*, alquilo sustituido con alquilo o con alquenilo simplemente extendería el límite superior de átomos de carbono para estas realizaciones, y no está incluido. Sin embargo, se incluiría alquilo sustituido con arilo, amino, halo y similares.

[0027] El compuesto de la invención puede estar en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Estas sales pueden ser sales de adición de ácido que implican ácidos inorgánicos u orgánicos o las sales pueden, en el caso de las formas de acidez del compuesto de la invención, prepararse a partir de bases inorgánicas u orgánicas. Con frecuencia, el compuesto se prepara o usa como sales farmacéuticamente aceptables preparadas como productos de adición o ácidos o bases farmacéuticamente aceptables. Los ácidos y bases farmacéuticamente aceptables adecuadas son bien conocidas en la técnica, tales como ácidos clorhídrico, sulfúrico, bromhídrico, acético, láctico, cítrico o tartárico para formar sales de adición de ácido, e hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de amonio, cafeína, diversas aminas y similares para formar sales básicas. Los métodos para la preparación de las sales apropiadas están bien establecidas en la técnica.

[0028] La invención incluye cada una de las formas estereoisoméricas aisladas del compuesto de la invención, así como mezclas de estereoisómeros en diversos grados de pureza quiral, que incluyen mezclas racémicas. También abarca los diversos diastereómeros y tautómeros que se pueden formar.

[0029] El compuesto de la reivindicación 1 también es útil para la fabricación de un medicamento útil para tratar condiciones caracterizadas por las actividades de los canales de calcio de tipo T no deseadas.

[0030] Además, el compuesto de la invención puede estar acoplado a través de la conjugación a sustancias diseñadas para alterar la farmacocinética, para la orientación, o por otras razones. Por lo tanto, la invención incluye adicionalmente conjugados de este compuesto. Por ejemplo, el polietilenglicol a menudo se acopla a sustancias para mejorar la vida media; el compuesto se puede acoplar a los liposomas de forma covalente o no covalente o a otros vehículos en partículas. También se puede acoplar a agentes dirigidos tales como anticuerpos o peptidomiméticos, a menudo a través de restos enlazadores. Por lo tanto, la invención también se dirige al compuesto de la reivindicación 1 cuando se modifica para que se incluya en un conjugado de este tipo.

[0031] Merck & Co., Inc. ha presentado dos solicitudes de patente dirigidas a bloqueadores de los canales de calcio de tipo T con un núcleo de acetamida de piperidinilo similar a la descrita en la presente invención, a saber, las aplicaciones del Tratado de Cooperación de Patentes WO 2007/002361 y WO 2007/002884 (las solicitudes de patente '361 y' 884). Sin embargo, en la patente '361 es esencial que el grupo piperidinilo esté sustituido por un flúor en la posición 3, mientras que en la aplicación' 884, es esencial que el grupo piperidinilo esté sustituido por un flúor en la posición 4. Merck no solo ve la presencia de flúor en el anillo de piperidinilo como se requiere sino también que la posición en el anillo da lugar a dos invenciones separadas. No se proporcionan datos experimentales para ninguno de los compuestos en ninguna de las patentes, no se explica el papel del flúor en ninguna de las solicitudes de patente, ni está claro qué subtipo del canal de calcio de tipo T se ve afectado por sus compuestos. (es decir, α_{1G} , α_{1H} o α_{1I}). Sorprendentemente, hemos encontrado que el núcleo central de piperidinilo no necesita fluorarse para obtener actividad contra el canal de calcio de tipo T. De mayor importancia es la presencia de un nitrógeno o hidroxilo en el carbono beta estimulado desde el nitrógeno de piperidinilo que, inesperadamente, también proporciona selectividad contra el canal hERG K⁺. Actividades contra los subtipos de canales de calcio de tipo T α_{1G} y α_{1H} , así como contra el canal hERG K⁺ se muestran para los compuestos seleccionados a continuación en las tablas 4 y 5.

Modos de llevar a cabo la invención

[0032] El compuesto de la reivindicación 1 que es útil en los métodos de la invención y, aunque no limitado por la teoría, se cree que ejerce sus efectos deseables a través de su capacidad para modular la actividad de los canales de calcio, particularmente la actividad de canales de calcio de tipo T. Esto lo hace útil para el tratamiento de ciertas afecciones en las que se desea la modulación de los canales de calcio de tipo T, incluido el dolor, que incluye tanto

el dolor crónico como el agudo.

[0033] El dolor agudo como se usa en el presente documento incluye pero no se limita a dolor nociceptivo y dolor post-operatorio. El dolor crónico incluye, pero no está limitado por: dolor neuropático periférico, como neuralgia posherpética, dolor neuropático diabético, dolor por cáncer neuropático, síndrome de la cirugía de espalda fallida, neuralgia del trigémino y dolor en el miembro fantasma; dolor neuropático central, como dolor relacionado con la esclerosis múltiple, dolor relacionado con la enfermedad de Parkinson, dolor posterior a la apoplejía, dolor por lesión de la médula espinal postraumática y dolor en la demencia; dolor musculoesquelético como el dolor osteoartrítico y el síndrome de fibromialgia; dolor inflamatorio tal como artritis reumatoide y endometriosis; dolor de cabeza como migraña, cefalea en racimo, síndrome de dolor de cabeza por tensión, dolor facial, dolor de cabeza causado por otras enfermedades; dolor visceral tal como cistitis intersticial, síndrome del intestino irritable y síndrome de dolor pélvico crónico; y dolor mixto, como dolor de espalda, dolor de cuello y hombros, síndrome de boca ardiente y síndrome de dolor regional complejo.

[0034] Para mayor certeza, en el tratamiento de dolor osteoartrítico, la movilidad de las articulaciones también mejorará a medida que el dolor crónico subyacente se reduce. Por lo tanto, el uso del compuesto de la presente invención para tratar el dolor artrósico incluye inherentemente el uso de tal compuesto para mejorar la movilidad articular en pacientes que sufren de osteoartritis.

[0035] Se sabe que la actividad del canal de calcio está involucrada en una multiplicidad de trastornos, y los tipos particulares de canales están asociados con condiciones particulares. La asociación de canales de tipo T en condiciones asociadas con la transmisión neuronal indicaría que los compuestos de la invención que se dirigen a los receptores de tipo T son los más útiles en estas condiciones. Muchos de los miembros del género de compuestos, al que pertenece el compuesto de la reivindicación 1, exhiben una gran afinidad por los canales de tipo T. Por lo tanto, como se describe a continuación, se evalúan para su capacidad de interactuar con los canales de tipo T como una indicación inicial de la función deseable. Es particularmente deseable que los compuestos exhiban valores de Cl_{50} de $<1 \mu m$. El Cl_{50} es la concentración que inhibe el 50% del calcio, de bario o de otro flujo de cationes divalentes permeante a un potencial aplicado particular.

[0036] Con el fin de ser máximamente útiles en el tratamiento, también es útil evaluar las reacciones laterales que podrían ocurrir. Por lo tanto, además de poder modular un canal de calcio particular, es deseable que el compuesto tenga una actividad muy baja con respecto al canal de hERG K^+ que se expresa en el corazón. Los compuestos que bloquean este canal con alta potencia pueden causar reacciones que son fatales. Por lo tanto, para un compuesto que modula el canal de calcio, se prefiere que no se inhiba el canal hERG K^+ . Se puede tolerar cierta inhibición del canal hERG K^+ en un fármaco, siempre que el compuesto sea suficientemente selectivo para el objetivo de interés sobre el canal hERG K^+ . Por ejemplo, una selectividad de 10 veces de un canal de calcio de tipo T sobre el canal hERG K^+ sería beneficioso y más preferiblemente una selectividad de 30 veces o una selectividad de 100 veces.

[0037] Del mismo modo, sería indeseable que el compuesto inhibiera el citocromo P450 ya que se requiere esta enzima para la desintoxicación de drogas. Finalmente, se evaluará el compuesto para especificidad de tipo de canal de iones de calcio comparando su actividad entre los diversos tipos de canales de calcio, y se prefiere la especificidad para un tipo de canal particular. Los compuestos que progresan con éxito a través de estas pruebas se examinan luego en modelos animales como candidatos reales a fármacos.

[0038] El compuesto de la invención modula la actividad de los canales de calcio; en general, dicha modulación es la inhibición de la capacidad del canal para transportar calcio. Como se describe a continuación, el efecto de un compuesto particular sobre la actividad del canal de calcio puede determinarse fácilmente en un ensayo de rutina en el que las condiciones se organizan de modo que el canal se active y se evalúe el efecto del compuesto sobre esta activación (ya sea positivo o negativo). Además, el compuesto de la invención es selectivo contra el canal hERG K^+ . Los ensayos típicos se describen a continuación en el Ejemplo 17.

Bibliotecas y proyección

[0039] El compuesto de la invención se puede sintetizar de forma individual usando métodos conocidos en la técnica *per se*, o como un miembro de una biblioteca combinatoria.

[0040] La síntesis de bibliotecas combinatorias es ahora un lugar común en la técnica. Se encuentran descripciones adecuadas de tales síntesis, por ejemplo, en Wentworth, Jr., P., y col., Current Opinion in Biol. (1993) 9: 109 - 115; Salemme, FR, y col., Structure (1997) 5: 319-324. Las bibliotecas contienen compuestos con varios sustituyentes y diversos grados de insaturación, así como diferentes longitudes de cadena. Las bibliotecas, que contienen, como mínimo 10, pero típicamente varios cientos de miembros a varios miles de miembros, pueden seleccionarse entonces para compuestos que son particularmente eficaces contra un subtipo específico de canal de calcio, *por ejemplo*, el canal de tipo N. Además, usando protocolos de selección estándar, las bibliotecas pueden cribarse para detectar compuestos que bloquean canales o receptores adicionales tales como canales de sodio, canales de potasio y similares.

[0041] Los métodos para realizar estas funciones de selección son bien conocidos en la técnica. Estos métodos también se pueden usar para determinar individualmente la capacidad de un compuesto para agonizar o antagonizar el canal. Típicamente, el canal a ser dirigido se expresa en la superficie de una célula hospedadora recombinante tal como células de riñón embrionario humano. La capacidad de los miembros de la biblioteca para unir el canal que se va a analizar se mide, por ejemplo, por la capacidad del compuesto en la biblioteca para desplazar un ligando de unión marcado tal como el ligando normalmente asociado con el canal o un anticuerpo contra el canal. Más típicamente, la capacidad de antagonizar el canal se mide en presencia de calcio, bario u otro catión divalente permeable y la capacidad del compuesto para interferir con la señal generada se mide usando técnicas estándar. En más detalle, un método implica la unión de agentes radiomarcados que interactúan con el canal de calcio y el análisis posterior de las mediciones de unión en equilibrio que incluyen, pero no se limitan a, tasas, tasas de desviación, valores de K_d y unión competitiva por otras moléculas.

[0042] Otro método implica la detección de los efectos de los compuestos de ensayo electrofisiológico con lo que las células individuales se empalan con un microelectrodo y las corrientes a través del canal de calcio se registran antes y después de la aplicación del compuesto de interés.

[0043] Otro método, el ensayo espectrofotométrico de alto rendimiento, utiliza la carga de las líneas celulares con un tinte fluorescente sensible a la concentración de calcio intracelular y el examen subsiguiente de los efectos de los compuestos sobre la capacidad de la despolarización por el cloruro de potasio u otros medios para alterar los niveles de calcio intracelulares.

[0044] Como se describió anteriormente, un ensayo más definitivo se puede usar para distinguir los inhibidores del flujo de calcio que operan como bloqueadores de los canales abiertos, en oposición a aquellos que operan al promover la inactivación del canal o como bloqueadores de canales en reposo. Los métodos para distinguir estos tipos de inhibición se describen más particularmente en los ejemplos a continuación. En general, los bloqueadores de canal abierto se evalúan midiendo el nivel de corriente máxima cuando se impone la despolarización en un potencial de reposo de fondo de aproximadamente -100 mV en presencia y en ausencia del compuesto candidato. Los bloqueadores exitosos de canal abierto reducirán la corriente máxima observada y pueden acelerar la disminución de esta corriente. Los compuestos que son bloqueadores de los canales inactivados generalmente están determinados por su capacidad para desplazar la dependencia del voltaje de la inactivación hacia potenciales más negativos. Esto también se refleja en su capacidad para reducir las corrientes máximas a potenciales de retención más despolarizados (por ejemplo, -70 mV) y a frecuencias de estimulación más altas, *por ejemplo*, 0,2 Hz frente a 0,03 Hz. Finalmente, los bloqueadores de los canales en reposo disminuirían la amplitud máxima de la corriente durante la primera despolarización después de la aplicación del fármaco sin inhibición adicional durante la despolarización.

Utilidad y administración

[0045] Para su uso como tratamiento de sujetos humanos y animales, el compuesto de la invención se puede formular como composiciones farmacéuticas o veterinarias. Dependiendo del tema a tratar, el modo de administración y el tipo de tratamiento deseado, *por ejemplo*, prevención, profilaxis, terapia; los compuestos se formulan de formas en consonancia con estos parámetros. Un resumen de tales técnicas se encuentra en Remington's Pharmaceutical Sciences, última edición, Mack Publishing Co., Easton, PA, incorporado aquí como referencia.

[0046] En general, para uso en el tratamiento, el compuesto de la reivindicación 1 se puede usar solo, o en combinación con otros productos farmacéuticos. Un ejemplo de otros fármacos potenciales para combinar con el compuesto de la reivindicación 1 incluiría productos farmacéuticos para el tratamiento de la misma indicación pero que tienen un mecanismo de acción diferente del bloqueo del canal de calcio de tipo T. Por ejemplo, en el tratamiento del dolor, un compuesto de la reivindicación 1 se puede combinar con otro tratamiento de alivio del dolor tal como un AINE, o un compuesto que inhibe selectivamente COX-2, o un opiode, o un analgésico adyuvante tal como un antidepresivo. Otro ejemplo de un posible producto farmacéutico para combinar con el compuesto de la reivindicación 1 (1) incluiría productos farmacéuticos para el tratamiento de síntomas o indicaciones diferentes, aunque asociados o relacionados. Dependiendo del modo de administración, los compuestos se formularán en composiciones adecuadas para permitir una administración fácil.

[0047] El compuesto de la invención se puede preparar y utilizar como composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz del compuesto de la reivindicación 1 mezclado con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, como es bien conocido en la técnica. Las formulaciones se pueden preparar de una manera adecuada para administración sistémica o administración tópica o local. Las formulaciones sistémicas incluyen aquellas diseñadas para inyección (*p. ej.*, inyección intramuscular, intravenosa o subcutánea) o pueden prepararse para administración transdérmica, transmucosa u oral. La formulación generalmente incluirá un diluyente así como, en algunos casos, adyuvantes, tampones, conservantes y similares. El compuesto puede administrarse también en composiciones liposómicas o como microemulsiones.

[0048] Para la inyección, las formulaciones se pueden preparar en formas convencionales como soluciones líquidas

o suspensiones o como formas sólidas adecuadas para solución o suspensión en líquido antes de la inyección o como emulsiones. Los excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa, glicerol y similares. Tales composiciones también pueden contener cantidades de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tamponantes del pH y similares, tales como, por ejemplo, acetato de sodio, monolaurato de sorbitán, y similares.

[0049] También se han ideado varios sistemas de liberación sostenida de los medicamentos. Véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos Nº 5.624.677.

[0050] La administración sistémica también puede incluir métodos relativamente no invasivos tales como el uso de supositorios, parches transdérmicos, administración transmucosal y administración intranasal. La administración oral también es adecuada para los compuestos de la invención. Las formas adecuadas incluyen jarabes, cápsulas y tabletas, como se entiende en la técnica.

[0051] Para la administración a sujetos animales o humanos, la dosificación del compuesto de la invención es típicamente 0,01-15 mg/kg, preferiblemente 0,1-10 mg/kg. Sin embargo, los niveles de dosificación dependen en gran medida de la naturaleza de la enfermedad, la eficacia del fármaco, el estado del paciente, el juicio del médico y la frecuencia y el modo de administración. La optimización de la dosificación para un sujeto particular está dentro del nivel ordinario de habilidad en la técnica.

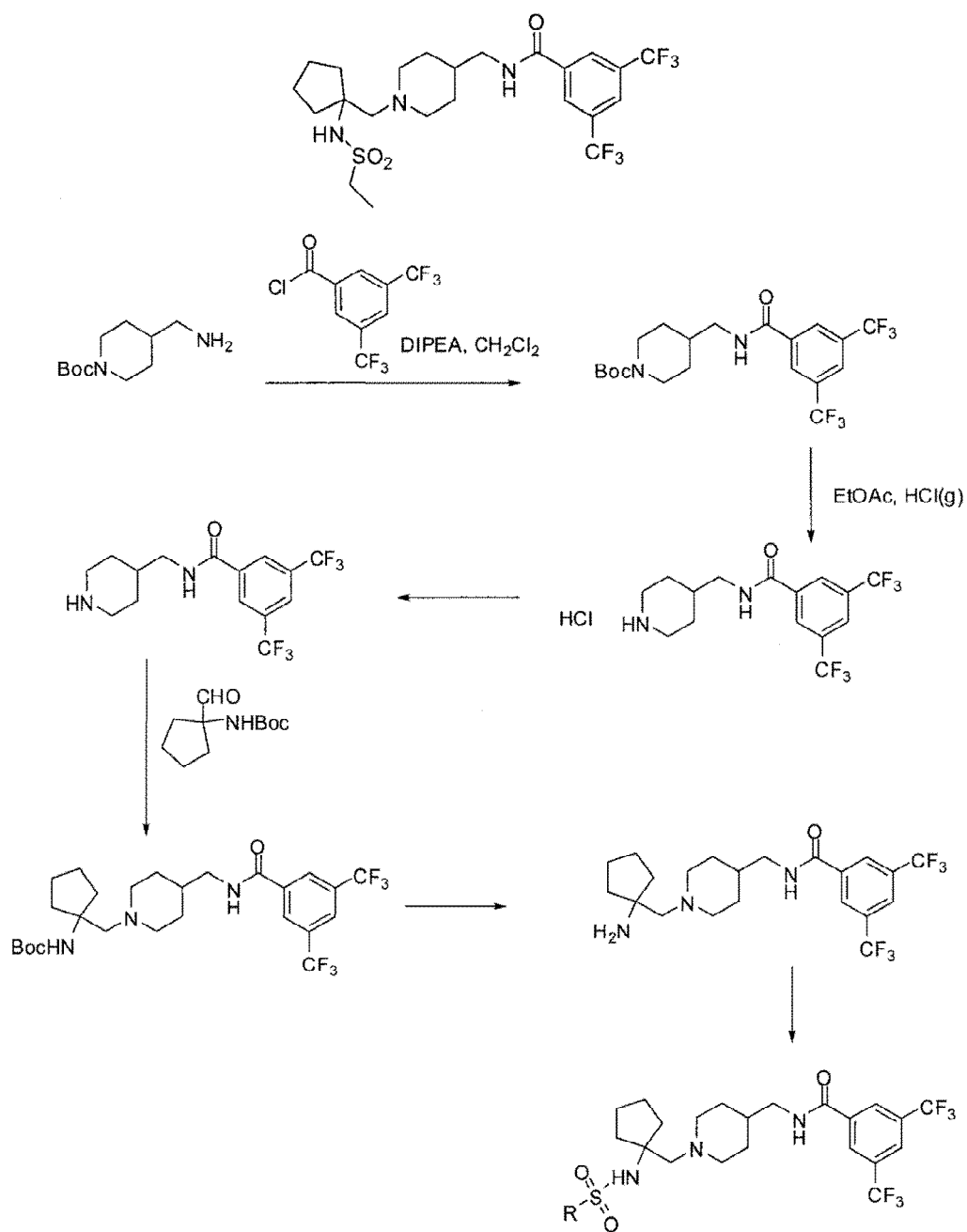
Síntesis de los compuestos de la invención

[0052] Los siguientes esquemas de reacción y ejemplos están destinados a ilustrar la síntesis de un número representativo de compuestos. Por consiguiente, los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar, pero no a limitar, la invención. Los compuestos adicionales no ejemplificados específicamente pueden sintetizarse usando métodos convencionales en combinación con los métodos descritos a continuación. Aquí, el compuesto 367 es el compuesto de la reivindicación 1. Los compuestos restantes se describen, pero no se reivindican.

Ejemplo 1

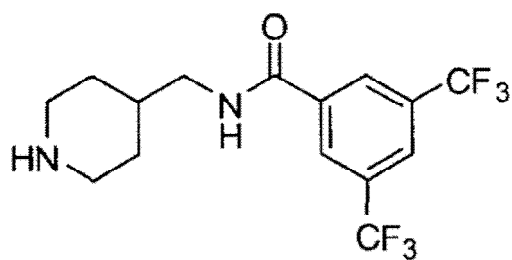
Síntesis de N-(((1-((1-(etilsulfonamido)ciclopentilo)metilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida (Compuesto 3)

[0053]



A. Síntesis de N-(piperidina-4-ilmetilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida

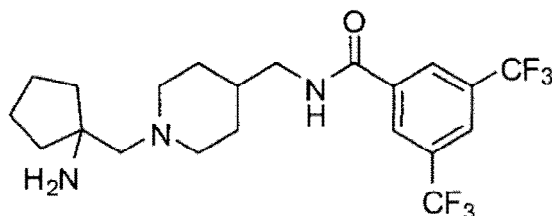
[0054]



[0055] A una solución de 1-Boc-4-(aminometilo)piperidina (18,0 g, 84,1 mmol) y DIPEA (12,9 g, 100 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (200 mL) a 15°C se añadió cloruro de 3,5-bis-(trifluorometilo)benzoílo (23,4 g, 85,0 mmol) lentamente. Después de que la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió agua (50 mL) seguido de la adición de HCl acuoso (0,5 N, 100 mL). La fracción orgánica fue recolectada. La fracción acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (100 mL). La solución orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se pasó a través de un tapón de gel de sílice. El compuesto deseado se eluyó con EtOAc/éter de petróleo (1:3 en v/v). Los disolventes se eliminaron y el producto se disolvió en EtOAc (200 mL). A la solución HCl (g) se burbujeó durante 5 minutos para formar una suspensión blanca. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se concentró a aproximadamente 100 mL. Se añadió éter dietílico (150 mL) y la suspensión se enfrió a 7°C durante 1 h. Se recogió una sal de HCl blanco por filtración. La sal se disolvió en una mezcla de metanol/agua (30/300 mL), y se añadió NaOH acuoso (2 N) hasta pH = ~ 11. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (5 X 200 mL) y la solución orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró *a vacío* para dar una espuma pegajosa de color amarillo pálido (28,8 g, 97%).

B. Síntesis de N-((1-((1-aminociclopentilo)metilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida

[0056]

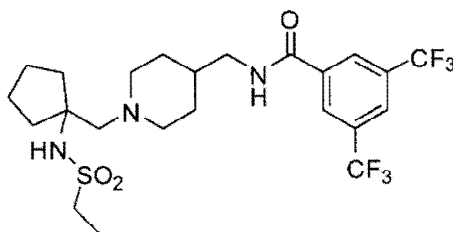


[0057] A una solución de N-(piperidina-4-ilmetilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida (546 mg, 1,54 mmol) y N-BOC-cicloleucinal (329 mg, 1,54 mmol) en CH₂Cl₂ (15 mL) se añadió NaBH (OAC)₃ (481 mg, 2,16 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas y luego se diluyó con acetato de etilo. La fracción orgánica se lavó con sat. NaHCO₃ (30 mL), salmuera (30 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó *a vacío* para proporcionar carbamato de 1-((4-((3,5-bis(trifluorometilo)benzamido)metilo)piperidina-1-ilo)metilo)ciclopentilo de terc-butilo en bruto como un aceite.

[0058] El producto en bruto de terc-butilo por encima de carbamato de 1-((4-((3,5-bis(trifluorometilo)benzamido)metilo)piperidina-1-ilo)metilo)ciclopentilo disuelto en CH₂Cl₂ (3 mL) y TFA (2 mL) se añadió a temperatura ambiente. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas y después se diluyó con CH₂Cl₂ (15 mL). La mezcla orgánica se lavó con la mezcla de NaHCO₃ sat. (10 mL) y NaOH₂N (5 mL), se secaron sobre Na₂SO₄. La eliminación del solvente *al vacío* proporcionó aceite. El aceite bruto se purificó por Biotage (10% de MeOH en CH₂Cl₂) para dar N-((1-((1-aminociclopentilo)metilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida (379 mg, 56% en dos etapas).

C. Síntesis de N-((1-((1-(etilsulfonamido)ciclopentilo)metilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida (Compuesto 3)

[0059]

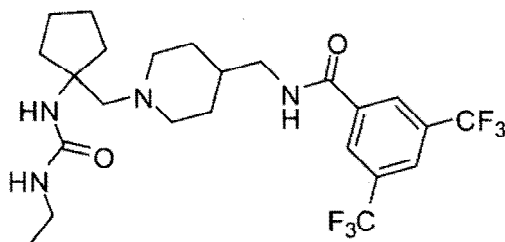


[0060] A una solución de N-((1-((1-aminociclopentilo)metilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida (100 mg, 0,28 mmol) e i-Pr₂NEt (0,2 mL, 1,1 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) se añadió cloruro de etanosulfonilo (0,05 mL, 0,53 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas y luego se diluyó con acetato de etilo. La fracción orgánica se lavó con NaHCO₃ sat., y después con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó y el producto bruto se purificó mediante un sistema de purificación de alto rendimiento (HiTOP) para proporcionar N-((1-((1-(etilsulfonamido)ciclopentilo)metilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida.

Ejemplo 2

Síntesis de N-((1-((1-(3-etilureido)ciclopentilo)metilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida (compuesto 11)

[0061]

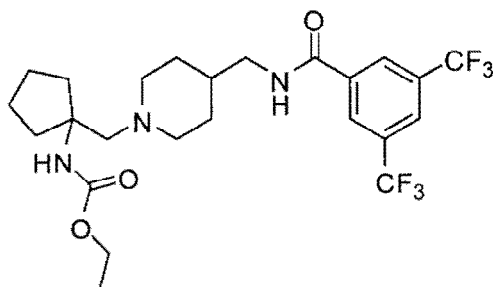


[0062] A una solución de N-((1-((1-aminociclopentilo)metilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida (100 mg, 0,28 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) se añadió isocianato de etilo (0,05 mL, 0,63 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas y luego se diluyó con acetato de etilo. La fracción orgánica se lavó con NaHCO_3 sat., y después con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se eliminó y el producto en bruto se purificó mediante HiTOP para proporcionar N-((1-((1-(3-etilureido)ciclopentilo)metilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida.

Ejemplo 3

Síntesis de 1-((4-((3,5-bis(trifluorometilo)benzamido)metilo)piperidina-1-ilo)metilo)ciclopentilcarbamato de etilo (compuesto 17)

[0063]

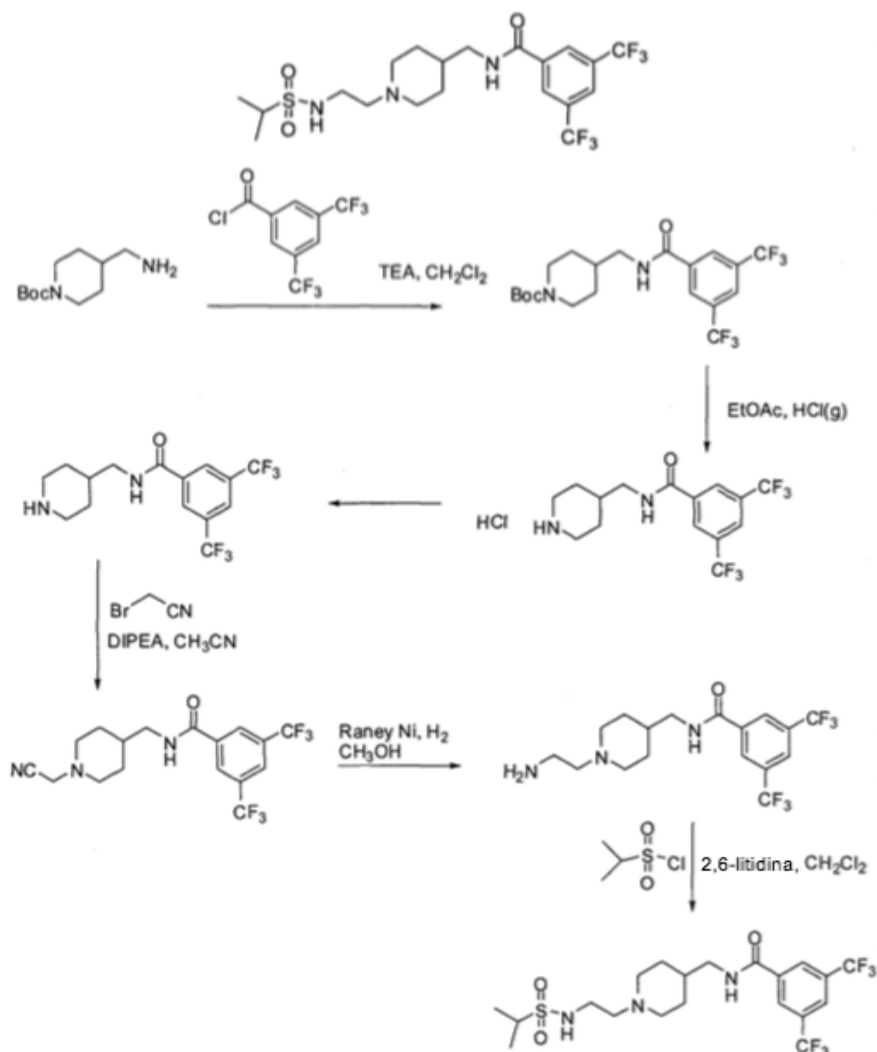


[0064] A una solución de N-((1-((1-aminociclopentilo)metilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida (100 mg, 0,28 mmol) y i- PR_2 neto (0,2 mL, 1,1 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) se añadió cloroformiato de etilo (0,05 mL, 0,53 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas y luego se diluyó con acetato de etilo. La fracción orgánica se lavó con NaHCO_3 sat., y después con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se eliminó y el producto bruto se purificó mediante HiTOP para proporcionar 1-((4-((3,5-bis(trifluorometilo)benzamido)metilo)piperidina-1-ilo)metilo)ciclopentilcarbamato de etilo.

Ejemplo 4

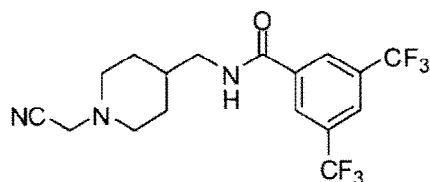
Síntesis de la síntesis de N-((1-(2-(1-metiletilsulfonamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida (Compuesto 20)

[0065]



Síntesis de N-((1-(2-cianometil)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida

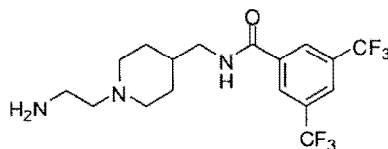
[0066]



[0067] N-(piperidina-4-ilmetilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida (3,54 g, 10,0 mmol) se disolvió en CH₃CN (100 mL). Se añadieron DIPEA (1,94 g, 15,0 mmol) y bromoacetronitrilo (1,32 g, 11,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante la noche. El disolvente se eliminó a vacío. NaHCO₃ saturado se añadió (40 mL) y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (4 X 30 mL). La solución orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se pasó a través de un tapón de gel de sílice. El compuesto deseado se eluyó con EtOAc. El producto se purificó adicionalmente por cristalización en EtOAc/éter de petróleo como un sólido blanco (3,62 g, 92%).

B. Síntesis de N-((1-(2-aminoetil)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida

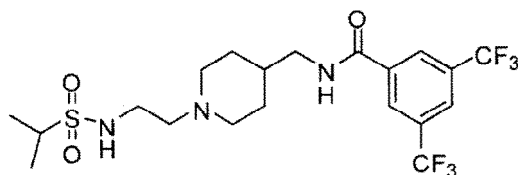
[0068]



[0069] Se colocó un matraz de hidrogenación con una solución de N-((1-(2-(cianometilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida (2,80 g, 7,13 mmol) en metanol (20 mL) y níquel Raney (~1 g, enjuagado con metanol). El matraz se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno (40 psi) durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a continuación a través de una torta de celita, y el filtrado se concentró para dar una solución pegajosa que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

C. Síntesis de N-((1-(2-(1-metiletilsulfonamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida (Compuesto 20)

[0070]

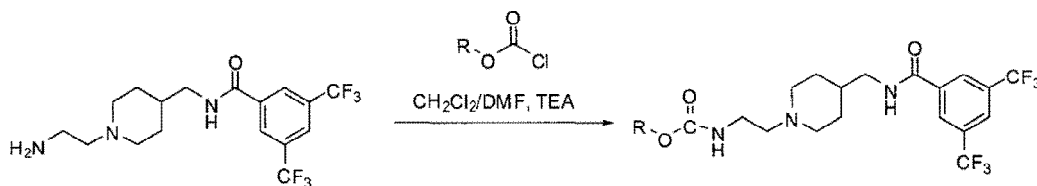
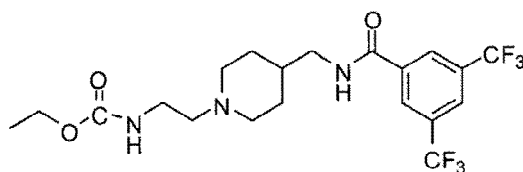


[0071] Una solución de N-((1-(2-aminoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida (70 mg, 0,18 mmol) y 2,6-lutidina (123 μ L, 0,882 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL) se trató con cloruro de isopropilsulfonilo (49,9 mg, 0,35 mmol). La reacción se agitó durante una noche y después se transfirió a un tubo de ensayo que contiene solución acuosa saturada de NaHCO_3 (4 mL) y EtOAc (4 mL). La mezcla bifásica se mezcló vigorosamente y se dejó separar durante 15 minutos. Después de la separación, la mezcla se enfrió a -20°C hasta que la capa acuosa se congeló. La capa orgánica se vertió luego y el disolvente se eliminó a presión reducida a 50°C . El residuo resultante fue purificado por HiTOPs

Ejemplo 5

Síntesis de 2-(4-((3,5-bis(triflorometilo)benzamido)metilo)piperidina-1-ilo)etilcarbamato de etilo (Compuesto 36)

[0072]

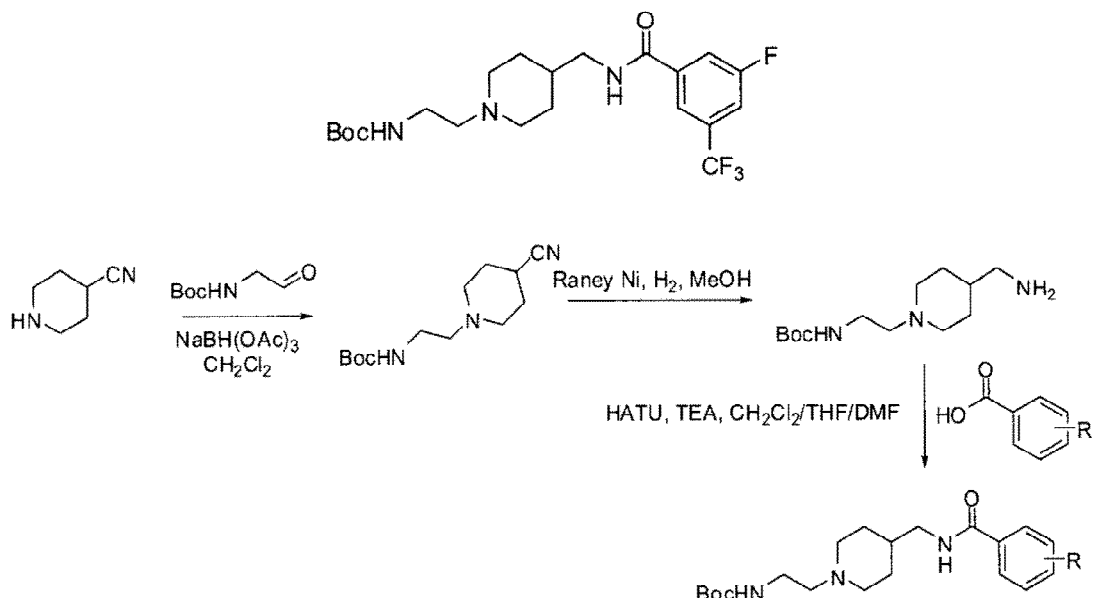


[0073] Una solución de N-((1-(2-aminoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida (66 mg, 0,17 mmol) en una mezcla 2:1 de CH_2Cl_2 :DMF (3 mL) y TEA (69 μ L, 0,50 mmol) se trató con cloroformiato de etilo (27 mg, 0,25 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante la noche, luego el disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó mediante HiTOP.

Ejemplo 6

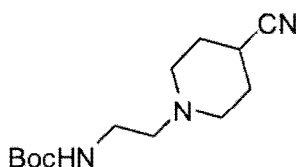
Síntesis de 2-(4-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)benzamido)metilo)piperidina-1-ilo)etilcarbamato de terc-butilo (Compuesto 38)

[0074]



Síntesis de 2-(4-cianopiperidina-1-ilo)etilcarbamato de terc-butilo

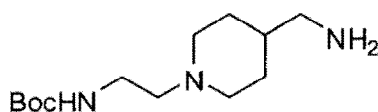
[0075]



[0076] Una mezcla de piperidina-4-carbonitrilo (1,10 g, 10 mmol), terc-butilo 2-oxoetilcarbamato (1,59 g, 10 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (2,5 g, 12 mmol) en 25 ml de CH_2Cl_2 se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó y se añadió acetato de etilo y se lavó con agua. El disolvente se eliminó *a vacío* para proporcionar aceite. El aceite bruto se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 100%) para producir aceite incoloro (2,3 g, 91%).

B. Síntesis de 2-(4-aminometilo)piperidina-1-ilo)etilcarbamato de terc-butilo

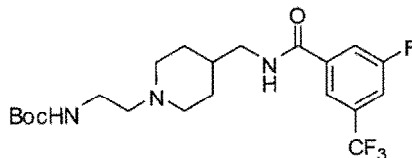
[0077]



[0078] A una mezcla de terc-butilo 2-(4-((1-4-cianopiperidin)etil)carbamato (2,3 g, 9,05 mmol) y níquel Raney (1,1 g) en CH_3OH (50 mL) se hizo burbujear gas amoníaco durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno (40 psi) durante la noche. El catalizador se filtró a través de Celite. El disolvente se eliminó *a vacío* para proporcionar aceite (2,3 g, 98,5%).

C. Síntesis de 2-(4-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)benzamido)metilo)piperidina-1-ilo)etilcarbamato de terc-butilo (Compuesto 38)

[0079]

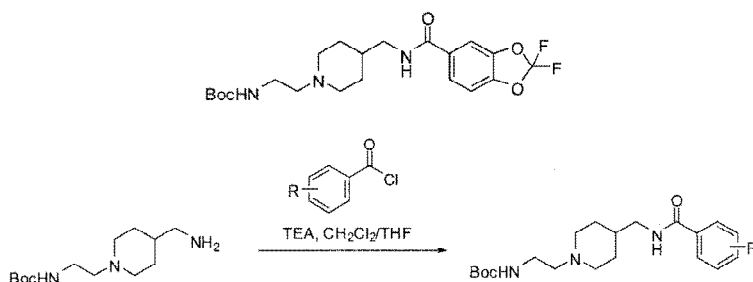


[0080] Una solución de terc-butilo 2-(4-(aminometilo)piperidina-1-ilo)etilcarbamato (50 mg, 0,19 mmol), TEA (135 μ L, 0,972 mmol), y 3-fluoro-5-(ácido trifluorometilo)benzoico (48 mg, 0,23 mmol) en una mezcla de CH_2Cl_2 :THF 1:1 (2 mL) con una solución de HATU (111 mg, 0,292 mmol) en DMF (1 mL). La solución resultante se agitó durante la noche, luego se transfirió a un tubo de ensayo que contiene solución acuosa saturada de NaHCO_3 (4 mL) y EtOAc (4 mL). La mezcla bifásica se mezcló vigorosamente y se dejó separar durante 15 minutos. Después de la separación, la mezcla se enfrió a -20°C hasta que la capa acuosa se congeló. La capa orgánica se vertió luego y el disolvente se eliminó a presión reducida a 50°C . El residuo resultante se purificó mediante HiTOP.

Ejemplo 7

Síntesis de 2-(4-((2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamido)metilo)piperidina-1-ilo)etilcarbamato de terc-butilo (Compuesto 54)

[0081]

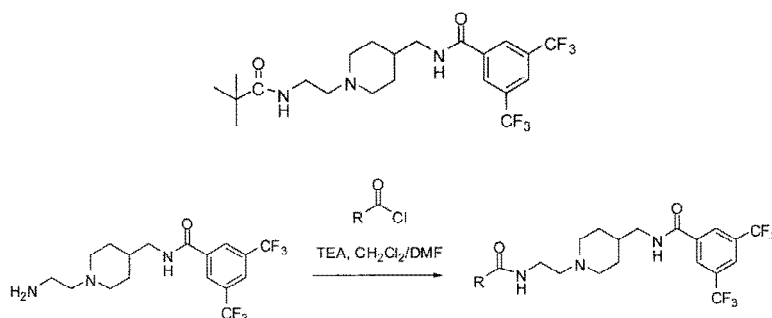


[0082] Una solución de terc-butilo 2-(4-(aminometilo)piperidina-1-ilo)etilcarbamato (50 mg, 0,19 mmol) y TEA (135 μ L, 0,972 mmol) en una mezcla de 1:1 CH_2Cl_2 :THF (2,5 mL) se trató con 2,2-difluorobenzo[d]cloruro de [1,3]dioxol-5-carbonilo (51 mg, 0,23 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche, luego se transfirió a un tubo de ensayo que contiene solución acuosa saturada de NaHCO_3 (4 mL) y EtOAc (4 mL). La mezcla bifásica se mezcló vigorosamente y se dejó separar durante 15 minutos. Después de la separación, la mezcla se enfrió a -20°C hasta que la capa acuosa se congeló. La capa orgánica se vertió luego y el disolvente se eliminó a presión reducida a 50°C . El residuo resultante se purificó mediante HiTOP.

Ejemplo 8

Síntesis de N-((1-(2-pivalamidoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida (Compuesto 60)

[0083]

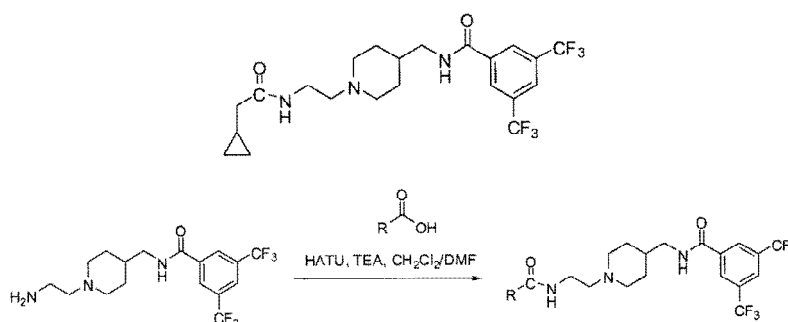


[0084] Una solución de N-((1-(2-aminoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida (70 mg, 0,18 mmol) y TEA (123 μ L, 0,881 mmol) en una mezcla 1:1 de CH_2Cl_2 :DMF (2 mL) se trató con cloruro de pivalóilo (42 mg, 0,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche luego se transfiere a un tubo de ensayo que contiene solución acuosa saturada de NaHCO_3 (4 mL) y EtOAc (4 mL). La mezcla bifásica se mezcló vigorosamente y se dejó separar durante 15 minutos. Después de la separación, la mezcla se enfrió a -20°C hasta que la capa acuosa se congeló. La capa orgánica se vertió luego y el disolvente se eliminó a presión reducida a 50°C . El residuo resultante se purificó mediante HiTOP.

Ejemplo 9

Síntesis de N-((1-(2-(2-ciclopropilacetamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida (compuesto 63)

[0085]

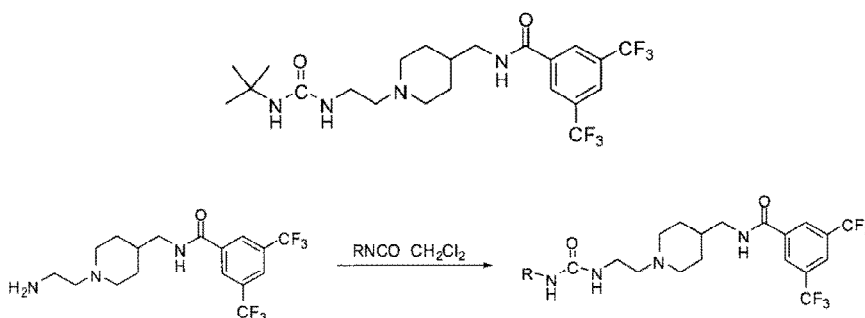


[0086] Una solución de N-((1-(2-aminoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida (70 mg, 0,18 mmol), TEA (123 μ L, 0,881 mmol), y ácido 2-ciclopropilacético (35 mg, 0,35 mmol) en una mezcla 1:1 de CH_2Cl_2 :DMF (2 mL) se trató con una solución de HATU (100 mg, 0,264 mmol) en DMF (1 mL). La reacción se agitó durante la noche luego se transfirió a un tubo de ensayo que contiene saturado acuoso NaHCO_3 (4 mL) y EtOAc (4 mL). La mezcla bifásica se mezcló vigorosamente y se dejó separar durante 15 minutos. Después de la separación, la mezcla se enfrió a -20°C hasta que la capa acuosa se congeló. La capa orgánica se vertió luego y el disolvente se eliminó a presión reducida a 50°C . El residuo resultante se purificó mediante HiTOP.

Ejemplo 10

Síntesis de N-((1-(2-(3-terc-butilureido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida (Compuesto 72)

[0087]

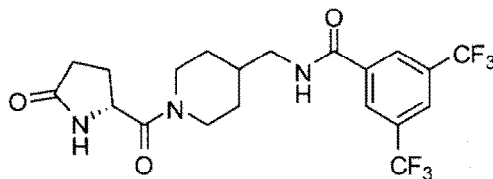


[0088] Una solución de N-((1-(2-aminoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida (25 mg, 0,063 mmol) en CH_2Cl_2 (1,5 mL) se trató con isocianato de t-butilo (30 mg, 0,13 mmol). La mezcla se agitó durante la noche, se trató con MeOH (1 mL). El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante HiTOPs.

Ejemplo 11

Síntesis de (R)-N-((1-(5-oxopirrolidina-2-carbonilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida (compuesto 83)

[0089]

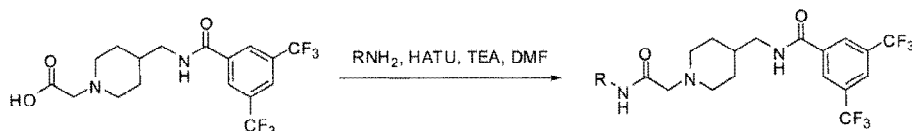
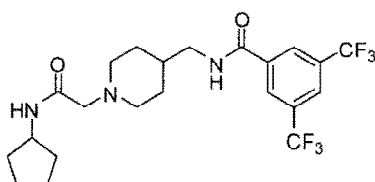


[0090] Una solución de N-(piperidina-4-ilmetilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida (48 mg, 0,14 mmol), TEA (95 μ L, 0,68 mmol), y ácido (R)-5-oxopirrolidina-2-carboxílico (20,66 mg, 0,16 mmol) en DMF (1,5 mL) se trató con una solución de HATU (77 mg, 0,20 mmol) en DMF (1 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche luego se transfiere a un tubo de ensayo que contiene solución acuosa saturada de NaHCO_3 (4 mL) y EtOAc (4 mL). La mezcla bifásica se mezcló vigorosamente y se dejó separar durante 15 minutos. Después de la separación, la mezcla se enfrió a -20°C hasta que la capa acuosa se congeló. La capa orgánica se vertió luego y el disolvente se eliminó a vacío a 50°C . El residuo resultante se disolvió en CH_2Cl_2 (1 mL) y se trató con 2M HCl en Et_2O (3 mL) y se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida y el sólido bruto se purificó mediante HiTOP.

Ejemplo 12

Síntesis de N-((1-(2-(ciclopentilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida (compuesto 93)

[0091]

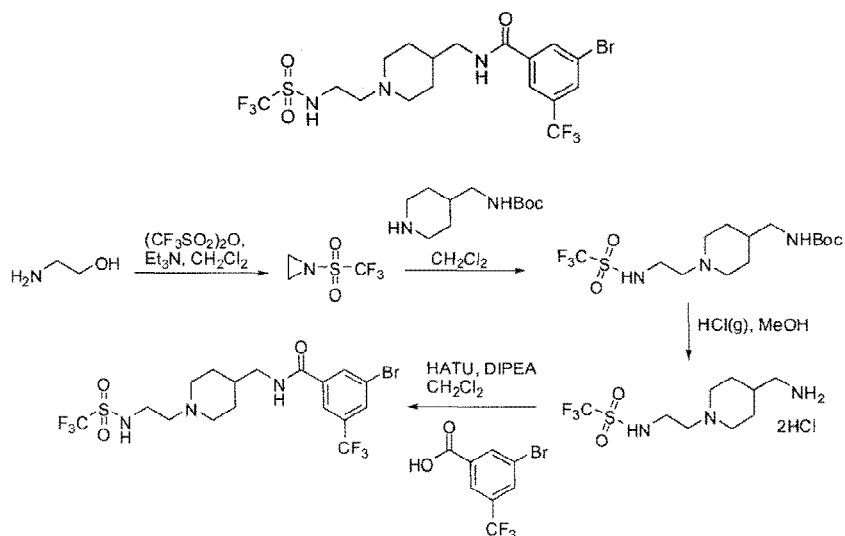


[0092] Una solución de ácido 2-(4-((3,5-bis(trifluorometilo)benzamido)metilo)piperidina-1-ilo)acético (73 mg, 0,18 mmol), TEA (123 μ L, 0,88 mmol), y la ciclopentilamina (30 mg, 0,35 mmol) en DMF (1 mL) se trató con una solución de HATU (100 mg, 0,26 mmol) en DMF (1 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche luego se transfiere a un tubo de ensayo que contiene solución acuosa saturada de NaHCO_3 (4 mL) y EtOAc (4 mL). La mezcla bifásica se mezcló vigorosamente y se dejó separar durante 15 minutos. Después de la separación, la mezcla se enfrió a -20°C hasta que la capa acuosa se congeló. La capa orgánica se vertió luego y el disolvente se eliminó a presión reducida a 50°C . El residuo resultante se purificó mediante HiTOP.

Ejemplo 13

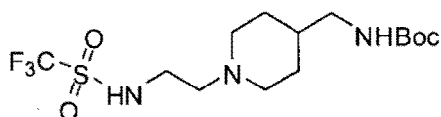
Síntesis de 3-bromo-5-(trifluorometilo)-N-(1-(2-(trifluorometilsulfonamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida (Compuesto 116)

[0093]



Síntesis de terc-butilo (1-(2-(trifluorometilsulfonamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilcarbamato

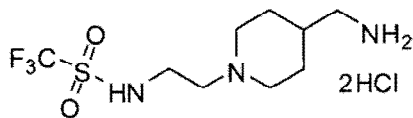
[0094]



[0095] A una solución de 2-aminoetanol (0,84 g, 13,8 mmol) y trietilamina (3,85 mL, 27,7 mmol) en CH_2Cl_2 (100 mL) a -78°C se añadió lentamente anhídrido trifluorometanosulfónico (8,4 g, 29,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 2 horas, se calentó a -40°C y se agitó a -40°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (50 mL), se lavó con 0,1 N HCl acuoso frío (2 X 150 mL) y solución acuosa saturada fría de NaHCO_3 (150 mL), y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de filtrar al filtrado, se añadió piperidina-4-ilmetilcarbamato de terc-butilo (3,00 g, 14,0 mmol). La mezcla de reacción se concentró a 0°C a 50 mL y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se eliminó luego, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 3-8% en CH_2Cl_2) para proporcionar (1-(2-(trifluorometilsulfonamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilcarbamato de terc-butilo (1,40 g, 26%).

B. Síntesis de sal de di-HCl de N-(2-(4-(aminometilo)piperidina-1-ilo)etilo)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida

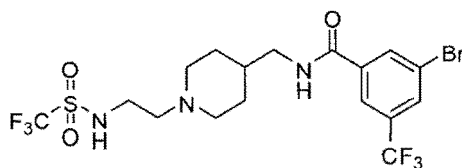
[0096]



[0097] (1-(2-(trifluorometilsulfonamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilcarbamato de terc-butilo (1,25 g, 3,21 mmol) se disolvió en CH_3OH (15 mL) y se burbujeó con HCl (g) por 30 seg. Después de que la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar sal de di-HCl de N-(2-(4-(aminometilo)piperidina-1-ilo)etilo)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida en forma de un sólido blanco (1,01 g, 87%).

C. Síntesis de 3-bromo-5-(trifluorometilo)-N-((1-(2-(trifluorometilsulfonamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida (Compuesto 116)

[0098]

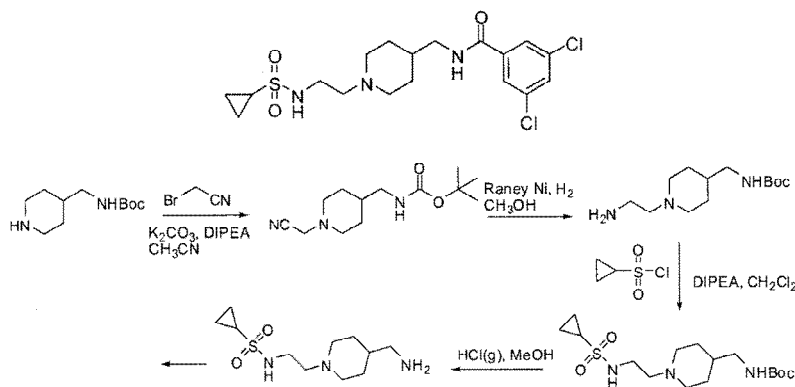


[0099] A una solución de 3-bromo-5-(trifluorometilo)benzoico (0,1 g, 0,37 mmol) en CH_2Cl_2 (4 mL) se añadió DIPEA (0,3 mL, 1,8 mmol), sal de dihidrocloruro de N-(2-(4-(aminometilo)piperidina-1-ilo)etilo)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (0,1 g, 0,3 mmol) y HATU (0,17 g, 0,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 ac. sat. (8 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró para dar el producto bruto en forma de sólido gomoso. La purificación del material en bruto se realizó usando un sistema de purificación de alto rendimiento (HiTOP).

Ejemplo 14

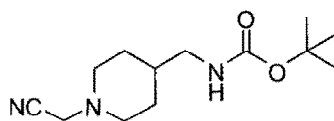
Síntesis de 3,5-dicloro-N-((1-(2-(ciclopropanosulfonamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida (Compuesto 131)

[0100]



Síntesis de (1-(cianometilo)piperidina-4-ilo)metilcarbamato de terc-butilo

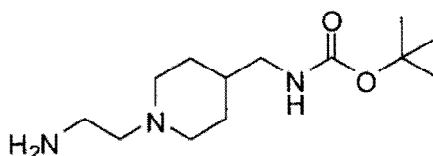
[0101]



[0102] Piperidina-4-ilmetilcarbamato de terc-butilo (5 g, 23,2 mmol) se disolvió en CH_3CN (40 mL). Se añadieron carbonato de potasio (3,5 g, 25 mmol), DIPEA (4,4 mL, 25 mmol) y bromoacetnitrilo (2,77 g, 23,2 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después, la solución se concentró y se añadió NaHCO_3 saturada (40 mL). La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (4 X 30 mL). El extracto se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El extracto seco se pasó a través de un tapón de gel de sílice, y el compuesto deseado se eluyó con EtOAc. El producto se purificó adicionalmente por cristalización en EtOAc/éter de petróleo como un sólido blanco (5,4 g, 92%).

B. Síntesis de (1-(2-aminoetilo)piperidina-4-ilo)metilcarbamato de terc-butilo

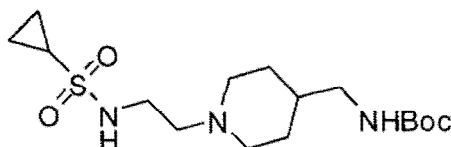
[0103]



[0104] A un matraz de hidrogenación cargado con una solución de terc-butilo (1-(cianometilo)piperidina-4-ilo)metilcarbamato (5,4 g, 21,3 mmol) en CH₃OH (20 mL) se añadió níquel Raney (~1 g, se aclaró con CH₃OH). El matraz se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno (40 psi) durante la noche. La mezcla de reacción se filtró entonces a través de una torta de celite, y el filtrado se concentró para dar una espuma adhesiva que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

C. Síntesis de (1-(2-(ciclopropanosulfonamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilcarbamato de terc-butilo

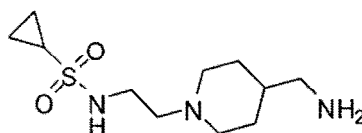
[0105]



[0106] A 15°C, a una solución de (1-(2-aminoetilo)piperidina-4-ilo)metilcarbamato de terc-butilo (2,00 g, 7,78 mmol) y DIPEA (3,00 g, 23,3 mmol) en CH₂Cl₂ (40 mL) se añadió lentamente, cloruro de ciclopropilsulfonilo (3,40 g, 25,0 mmol) en Ar. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua (30 mL), y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 X 30 mL). El extracto combinado se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (40 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el disolvente se eliminó *a vacío* y el residuo se aplicó a cromatografía en columna ultrarrápida (3 - 7% de CH₃OH en CH₂Cl₂) para proporcionar (1-(2-(ciclopropanosulfonamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilcarbamato de terc-butilo como un aceite amarillo pálido (2,2 g, 78%).

D. Síntesis de sal de di-HCl de N-(2-(4-(aminometilo)piperidina-1-ilo)etilo)ciclopropanosulfonamida

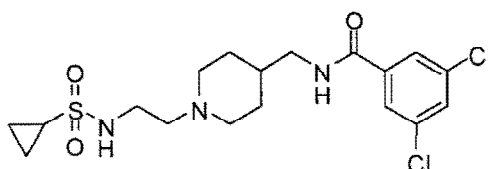
[0107]



[0108] (1-(2-(ciclopropanesulfonamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilcarbamato de terc-butilo (2,20 g, 6,09 mmol) se disolvió en CH₃OH (15 mL) y se burbujeó con HCl (g) por 30 seg. Después de que la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, el disolvente se eliminó *a vacío* para proporcionar sal de di-HCl de N-(2-(4-(aminometilo)piperidina-1-ilo)etilo)ciclopropanosulfonamida como un sólido blanco (1.8 g, 89%).

E. Síntesis de 3,5-dicloro-N-((1-(2-(ciclopropanosulfonamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida (Compuesto 131)

[0109]

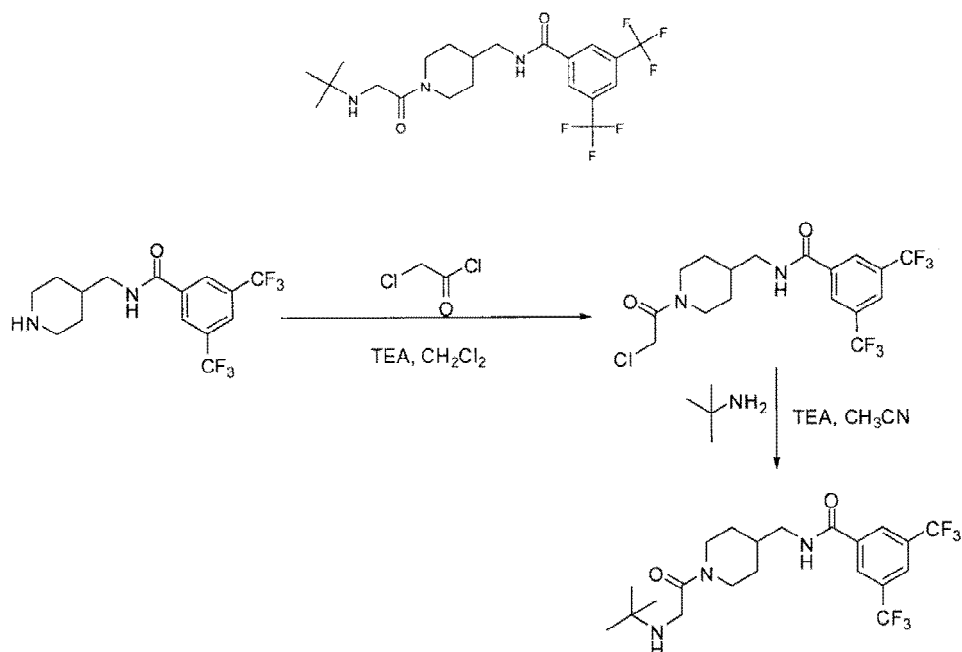


[0110] A una solución de ácido 3,5-diclorobenzoico (23 mg, 0,12 mmol) en DMF (2 mL) se añadió DIPEA (0,1 mL, 0,6 mmol), sal de dihidrocloruro de N-(2-(4-(aminometilo)piperidina-1-ilo)etilo)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida (40 mg, 0,12 mmol) y HATU (60 mg, 0,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (8 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar un producto bruto que posteriormente se purificó mediante un sistema de purificación de alto rendimiento (HiTOPs).

Ejemplo 15

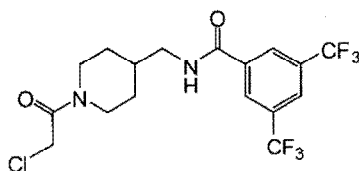
Síntesis de N-((1-(2-(terc-butilamino)acetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida (Compuesto 242)

[0111]



A. Síntesis de N-((1-(2-cloroacetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida

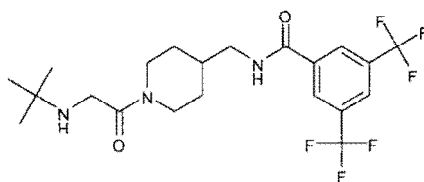
[0112]



[0113] Una solución de N-(piperidina-4-ilmetilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida (2,0 g, 5,66 mmol) y DIPEA (1,2 mL) en CH_2Cl_2 (10 mL) se añadió cloruro de 2-cloroacetilo (0,64, 5,66 mmol) gota a gota, la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se lavó con agua, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se eliminó *a vacio*. El residuo se purificó por cromatografía flash automática para producir el producto (2,0 g, 82%).

B. Síntesis de N-((1-(2-(terc-butilamino)acetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida (Compuesto 242)

[0114]

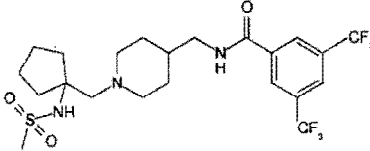
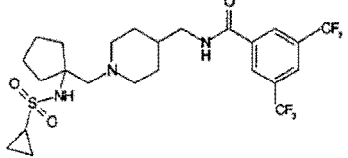
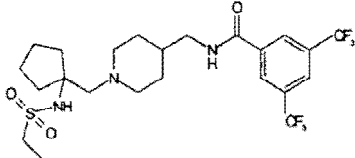
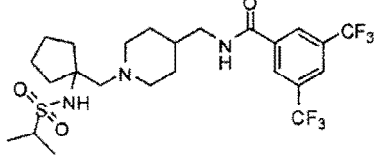
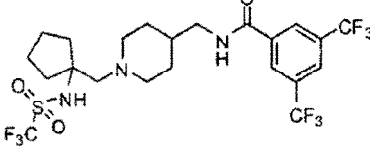
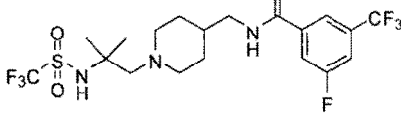
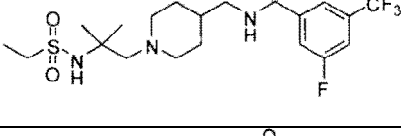
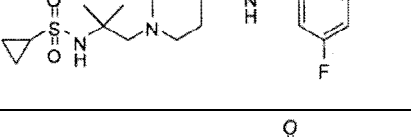
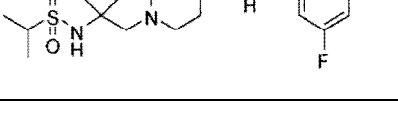


[0115] Una solución de N-((1-(2-cloroacetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida (50 mg, 0,12 mmol) y TEA (65 μL , 0,46 mmol) en CH_3CN (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (4 mL) y se lavó con solución saturada de NaHCO_3 acuosa (4 mL). Las capas se

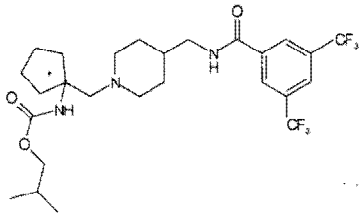
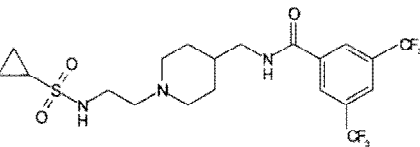
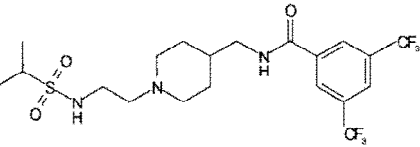
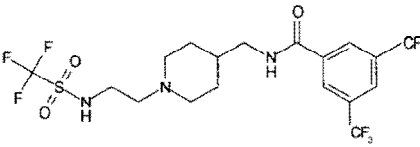
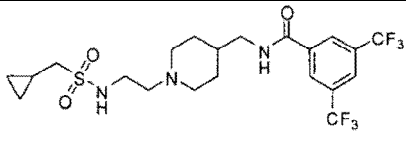
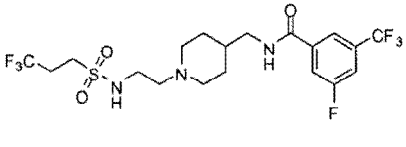
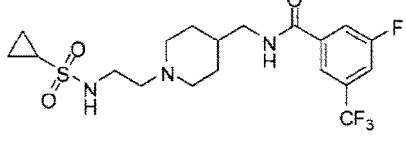
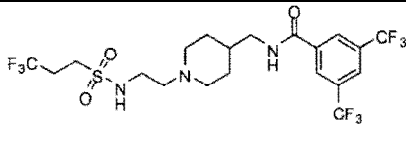
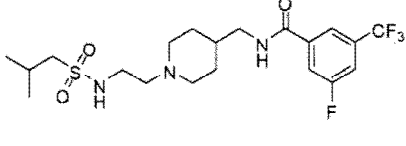
dejaron separar y la mezcla se enfrió a -20°C en el congelador. Después de que la capa acuosa se había congelado, la capa orgánica se vertió, y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo bruto se purificó por HPLC de fase inversa.

Ejemplo 16

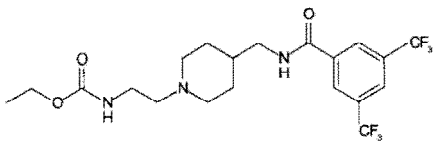
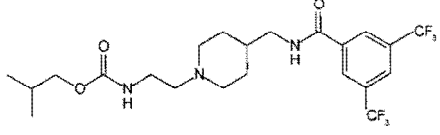
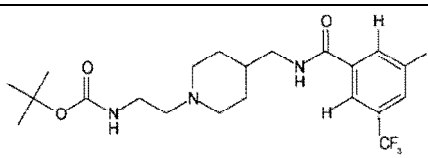
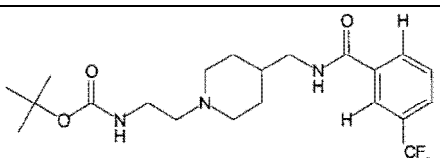
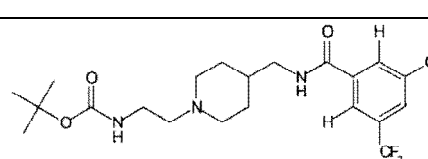
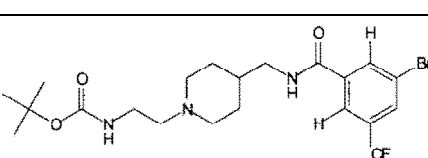
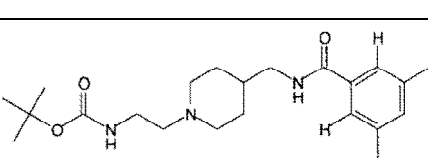
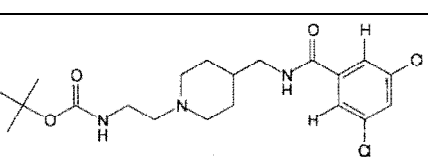
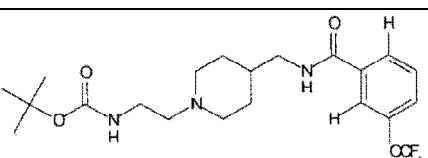
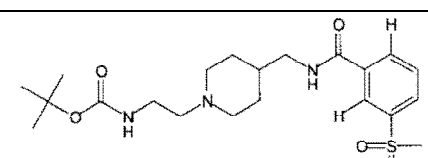
[0116] Siguiendo los procedimientos generales expuestos en los Ejemplos 1-15, se prepararon los siguientes compuestos enumerados en la Tabla 1 a continuación. La espectrometría de masas se empleó con el compuesto final y en diversas etapas a lo largo de la síntesis como una confirmación de la identidad del producto obtenido (M + 1). Para el análisis espectrométrico de masas, se prepararon muestras a una concentración aproximada de 1 µg/ml en acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%. Las muestras se infundieron manualmente en un espectrómetro de masas cuadrupolo triplicado API3000 Applied Biosystems y se escanearon en Q1 en el intervalo de 50 a 700 m/z. El compuesto 367 representa el compuesto de la reivindicación 1 de la invención. Los compuestos restantes se describen pero no se reivindican.

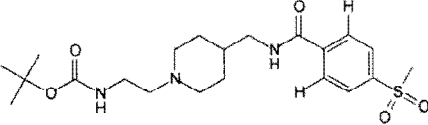
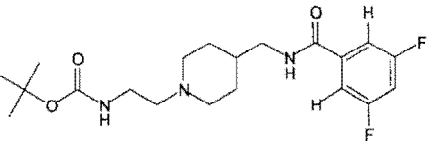
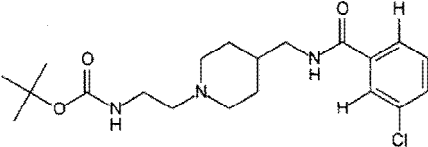
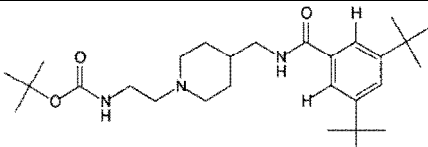
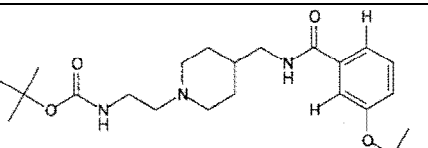
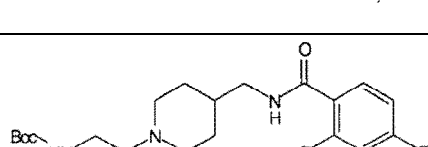
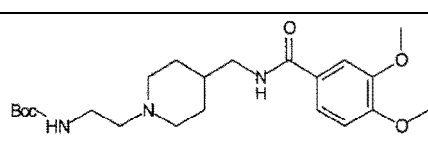
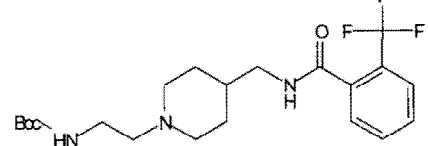
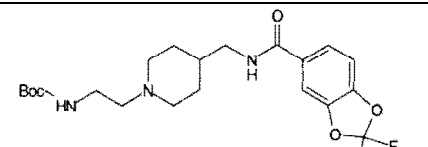
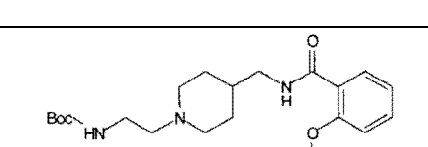
Nº de comp.	Nombre	Estructura	Espec, de masa (m/z)
1.	N-((1-((1-(metilsulfonamido)ciclopentilo)metilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		530,18
2.	N-((1-((1-(ciclopropanosulfonamido)ciclopropanilo)metilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		556,19
3.	N-((1-((1-(etilsulfonamido)ciclopentilo)methyl)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		544,19
4.	N-((1-((1-(1-metiletilsulfonamido)ciclopentilo)metilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		558,21
5.	3,5-bis(trifluorometilo)-N-((1-((1-(trifluorometilsulfonamido)ciclopentilo)metilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		584,16
6.	3-fluoro-N-((1-(2-metilo-2-(trifluorometilsulfonamido)propilo)piperidina-4-ilo)metilo)-5-(trifluorometilo)benzamida		508,14
7.	N-((1-(2-(etilsulfonamido)-2-metilpropilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-fluoro-5-(trifluorometilo)benzamida		468,19
8.	N-((1-(2-(ciclopropanosulfonamido)-2-metilpropilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-fluoro-5-(trifluorometilo)benzamida		480,19
9.	3-fluoro-N-((1-(2-metilo-2-(1-metiletilsulfonamido)propilo)piperidina-4-ilo)metilo)-5-(trifluorometilo)benzamida		482,20

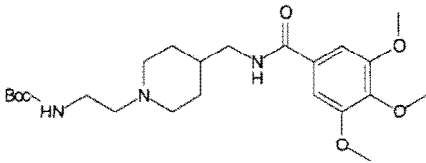
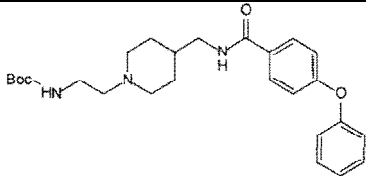
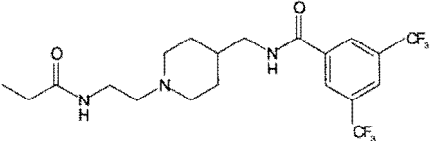
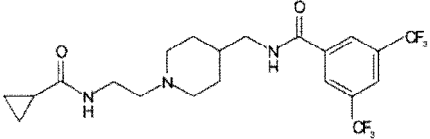
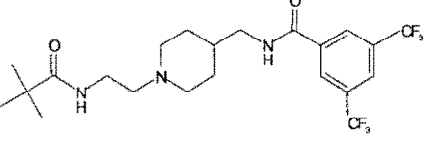
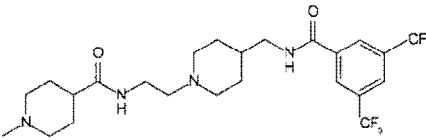
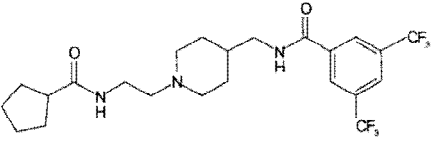
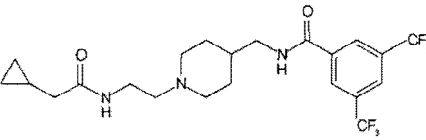
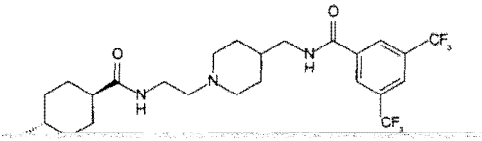
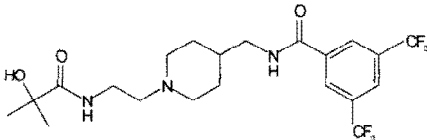
Nº de comp.	Nombre	Estructura	Espec, de masa (m/z)
10	3-fluoro-N-((1-(2-metilo-2-(2,2,2-trifluoroetilsulfonamido)propilo)piperidina-4-ilo)metilo)-5-(trifluorometilo)benzamida		522,16
11	N-((1-((1-(3-etilureido)ciclopentilo)metilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		523,24
12	N-((1-((1-(3-terbutilureido)ciclopentilo)metilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		551,27
13	N-((1-((1-(3-propilureido)ciclopentilo)metilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		537,25
14	N-((1-((1-(3-ciclohexilureido)ciclopentilo)metilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		577,28
15	N-((1-((1-(3-isopropilureido)ciclopentilo)metilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		537,25
16	1-((4-((3,5-bis(trifluorometilo)benzamido)metilo)piperidina-1-ilo)metilo)ciclopentilcarbamato de metilo		510,21
17	1-((4-((3,5-bis(trifluorometilo)benzamido)metilo)piperidina-1-ilo)metilo)ciclopentilcarbamato de etilo		524,22

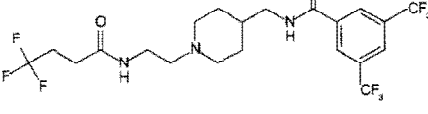
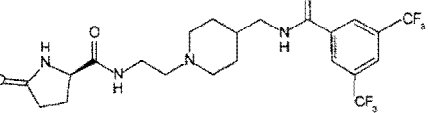
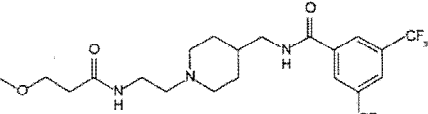
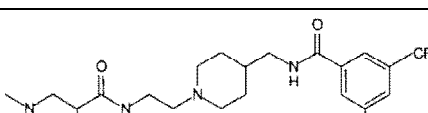
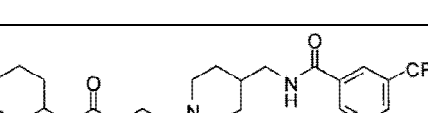
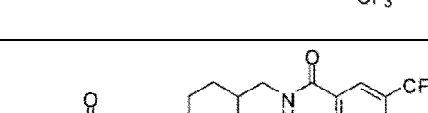
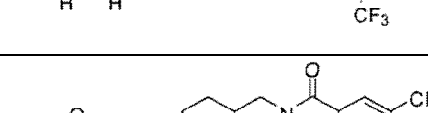
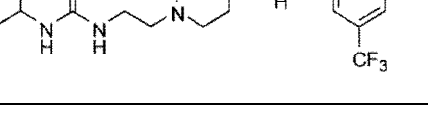
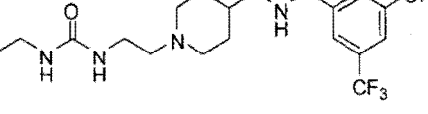
Nº de comp.	Nombre	Estructura	Espec, de masa (m/z)
18	1-((4-((3,5-bis(trifluorometilo)benzamido)metilo)piperidina-1-ilo)metilo)ciclopentilcarbamato de isobutilo		552,25
19	N-((1-(2-(ciclopropanosulfonamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		502,15
20	N-((1-(2-(1-metiletilsulfonamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		504,16
21	3,5-bis(trifluorometilo)-N-((1-(2-(trifluorometilsulfonamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		530,10
22	N-((1-(2-(ciclopropilmetilsulfonamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		516,17
23	3-fluoro-5-(trifluorometilo)-N-((1-(2-(3,3,3-trifluoropropilsulfonamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		508,14
24	N-((1-(2-(ciclopropanosulfonamido)etilo)piperidina-4-yl)metilo)-3-fluoro-5-(trifluorometilo)benzamida		452,16
25	3,5-bis(trifluorometilo)-N-((1-(2-(3,3,3-trifluoropropilsulfonamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		558,14
26	3-fluoro-N-((1-(2-(2-metilpropilsulfonamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-5-(trifluorometilo)benzamida		468,19

27	N-((1-(2-(2-metilpropilsulfonamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		518,18
28	N-((1-(2-(ciclopropilmetilsulfonamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-fluoro-5-(trifluorometilo)benzamida		466,17
29	N-((1-(2-(metilsulfonamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		476,14
30	N-((1-(2-(etilsulfonamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		490,15
31	N-((1-(2-(2,2,2-trifluoroetilsulfonamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		544,12
32	3-fluoro-N-((1-(2-(2,2,2-trifluoroetilsulfonamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-5-(trifluorometilo)benzamida		494,13
33	3-fluoro-5-(trifluorometilo)-N-((1-(2-(trifluorometilsulfonamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		480,11
34	3-fluoro-N-((1-(2-(1-metiletilsulfonamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-5-(trifluorometilo)benzamida		454,17
35	2-(4-((3,5-bis(trifluorometilo)benzamido)metilo)piperidina-1-ilo)etilcarbamato de terc-butilo		498,21

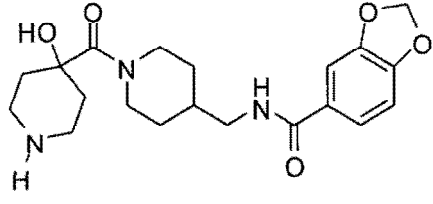
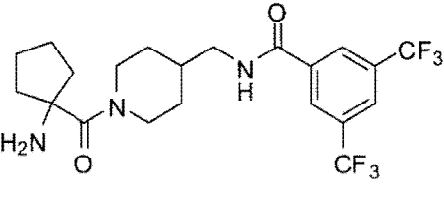
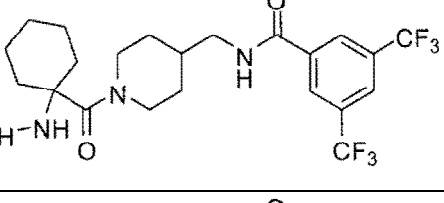
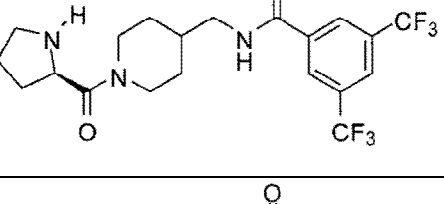
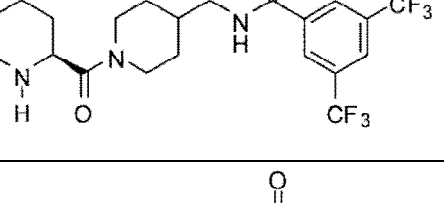
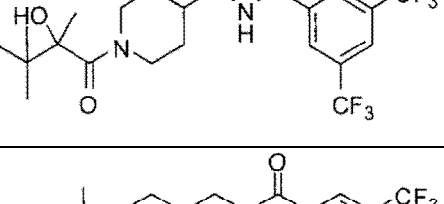
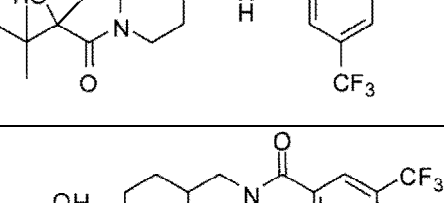
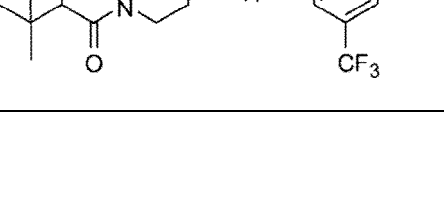
36	2-(4-((3,5-bis(trifluorometilo)benzamido)metil o)piperidina-1-ilo)etilcarbamato de etilo		470,18
37	2-(4-((3,5-bis(trifluorometilo)benzamido)metil o)piperidina-1-ilo)etilcarbamato de isobutilo		498,21
38	2-(4-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)benzamido)metil o)piperidina-1-ilo)etilcarbamato de terc-butilo		448,21
39	2-(4-((3-(trifluorometilo)benzamido)metil o)piperidina-1-ilo)etilcarbamato de terc-butilo		430,22
40	2-(4-((3-cloro-5-(trifluorometilo)benzamido)metil o)piperidina-1-ilo)etilcarbamato de terc-butilo		464,18
41	2-(4-((3-bromo-5-(trifluorometilo)benzamido)metil o)piperidina-1-ilo)etilcarbamato de terc-butilo		508,13
42	2-(4-((3,5-dimetilbenzamido)metil o)piperidina-1-ilo)etilcarbamato de terc-butilo		390,26
43	2-(4-((3,5-diclorobenzamido)metil o)piperidina-1-ilo)etilcarbamato de terc-butilo		430,15
44	2-(4-((3-(trifluorometoxi)benzamido)metil o)piperidina-1-ilo)etilcarbamato de terc-butilo		446,21
45	2-(4-((3-(metilsulfonilo)benzamido)metil o)piperidina-1-ilo)etilcarbamato de terc-butilo		440,21

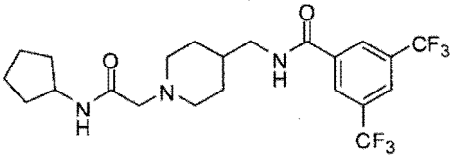
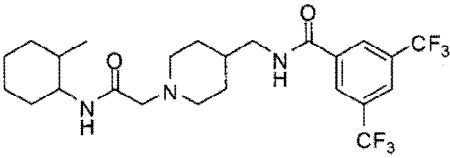
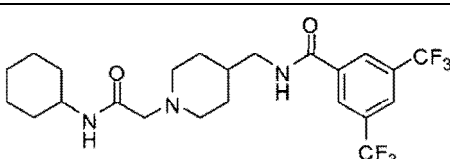
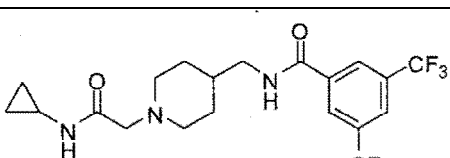
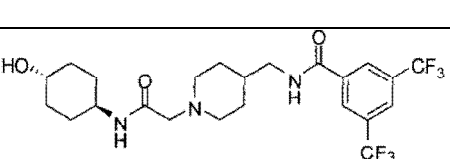
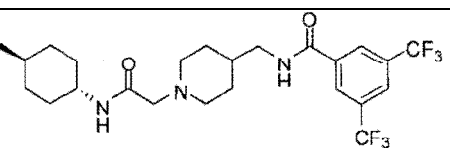
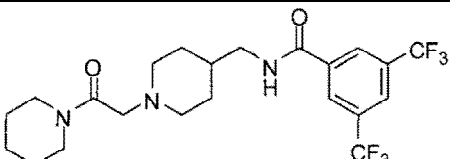
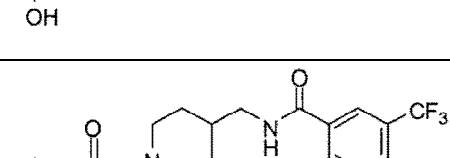
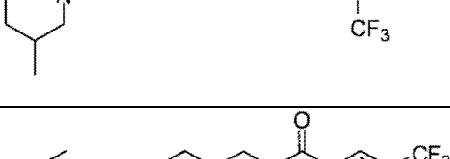
5	46	2-(4-((4-(metilsulfonilo)benzamido)metilo)piperidina-1-ilo)etilcarbamato de terc-butilo		440,21
10	47	2-(4-((3,5-difluorobenzamido)metilo)piperidina-1-ilo)etilcarbamato de terc-butilo		398,21
15	48	2-(4-((3-clorobenzamido)metilo)piperidina-1-ilo)etilcarbamato de terc-butilo		396,19
20	49	2-(4-((3,5-di-terc-butilbenzamido)metilo)piperidina-1-ilo)etilcarbamato de terc-butilo		474,36
25	50	2-(4-((3-terc-butoxibenzamido)metilo)piperidina-1-ilo)etilcarbamato de terc-butilo		434,29
30	51	2-(4-((2,4-difluorobenzamido)metilo)piperidina-1-ilo)etilcarbamato de terc-butilo		398,21
35	52	2-(4-((3,4-dimetoxibenzamido)metilo)piperidina-1-ilo)etilcarbamato de terc-butilo		422,25
40	53	2-(4-((2-(trifluorometilo)benzamido)metilo)piperidina-1-ilo)etilcarbamato de terc-butilo		430,22
45	54	2-(4-((2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxole-5-carboxamido)metilo)piperidina-1-ilo)etilcarbamato de terc-butilo		442,20
50	55	2-(4-((2-(trifluorometoxi)benzamido)metilo)piperidina-1-ilo)etilcarbamato de terc-butilo		446,21

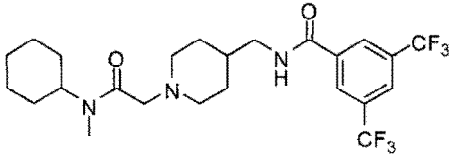
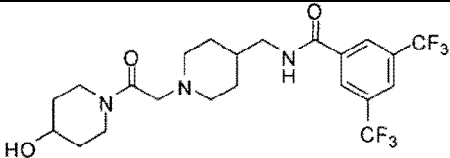
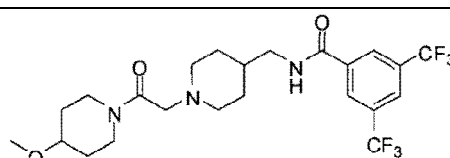
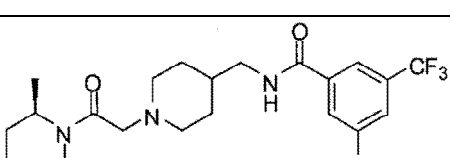
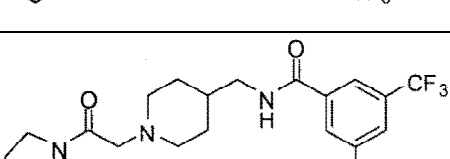
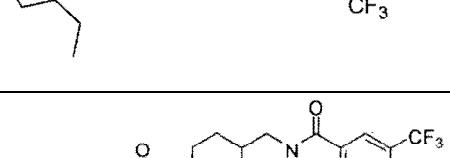
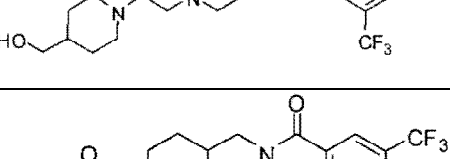
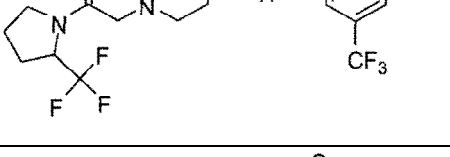
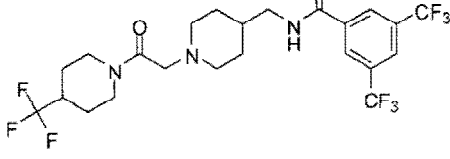
5	56	2-(4-((3,4,5-trimetoxibenzamido)metilo)piperidina-1-ilo)etilcarbamato de terc-butilo		452,26
10	57	2-(4-((4-fenoxibenzamido)metilo)piperidina-1-ilo)etilcarbamato de terc-butilo		454,26
15	58	N-((1-(2-propionamidoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		454,18
20	59	N-((1-(2-(ciclopropanocarboxamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		466,18
25	60	N-((1-(2-pivalamidoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		482,21
30	61	N-(2-(4-((3,5-bis(trifluorometilo)benzamido)metilo)piperidina-1-ilo)etilo)-1-metilpiperidina-4-carboxamida		523,24
35	62	N-((1-(2-(ciclopentanocarboxamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		494,21
40	63	N-((1-(2-(2-ciclopropilacetamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		480,20
45	64	N-((1-(2-((1r,4r)-4-metilciclohexanocarboxamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		522,24
50	65	N-((1-(2-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		484,19

5	66	N-((1-(2-(4,4,4-trifluorobutanamido)etilo)piperidin-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		522,17
10	67	(R)-N-(2-(4-((3,5-bis(trifluorometilo)benzamido)metil o)piperidina-1-ilo)etilo)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida		509,19
15	68	N-((1-(2-(3-metoxipropanamido)etilo)piperidin-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		484,19
20	69	N-(2-(4-((3,5-bis(trifluorometilo)benzamido)metil o)piperidina-1-ilo)etilo)-1-metilpiperidina-3- carboxamida		523,24
25	70	N-((1-(2-(3-ciclohexilureido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		523,24
30	71	N-((1-(2-(3-propilureido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		483,21
35	72	N-((1-(2-(3-terc-butilureido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		410,72
40	73	N-((1-(2-(3-isopropilureido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		483,21
45	74	N-((1-(2-(3-etilureido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		461,02
50	75	N-((1-(2-(3-(tetrahidrosulfonilfeno-3-ilo)ureido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		551,01
55				
60				
65				

76	(S)-N-((1-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutanoilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		469,18
77	N-((1-(4-hidroxipiperidina-4-carbonilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		482,18
78	N-((1-(4-aminotetrahidro-2H-pirano-4-carbonilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		482,18
79	N-((1-(1-aminociclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		438,15
80	N-((1-((2R, 4R)-4-hidroxipirrolidina-2-carbonilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		468,16
81	(R)-N-((1-(pirrolidina-2-carbonilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		452,17
82	(S)-N-((1-(pirrolidina-2-carbonilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		452,17
83	(R)-N-((1-(5-oxopirrolidina-2-carbonilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		466,15

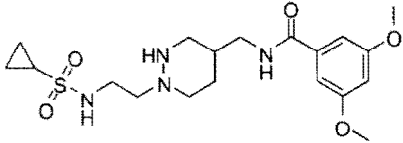
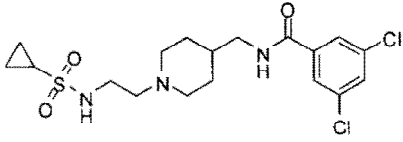
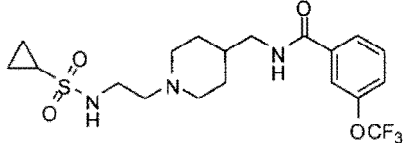
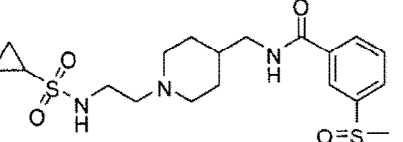
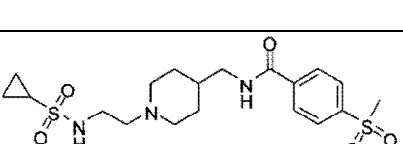
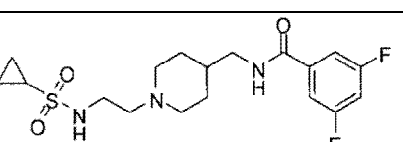
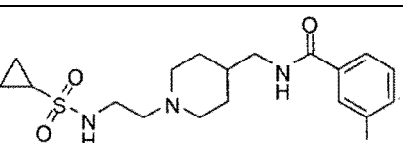
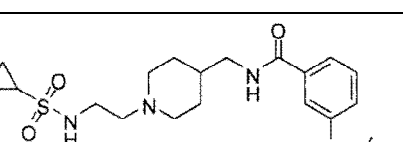
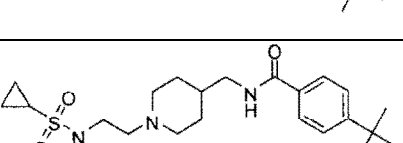
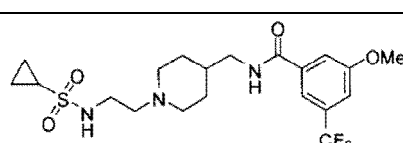
5	84	N-((1-(4-hidroxipiperidina-4-carbonilo)piperidina-4-y)metilo)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamida		390,20
10	85	N-((1-(1-aminociclopentanocarbonilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		466,19
15	86	N-((1-(1-aminociclohexanocarbonilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		480,20
20	87	(R)-N-((1-(pirolidina-2-carbonilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		452,17
25	88	(S)-N-((1-(piperidina-2-carbonilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		466,19
30	89	N-((1-(2-hidroxi-2,3,3-trimetilbutanoilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		483,20
35	90	N-((2-(2-etilo-2-hidroxi-3,3-dimetilbutanoilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		497,22
40	91	N-((1-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutanoilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		469,18
45				
50				
55				
60				

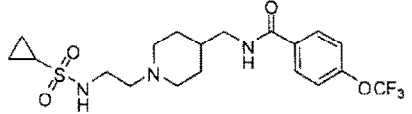
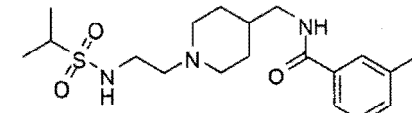
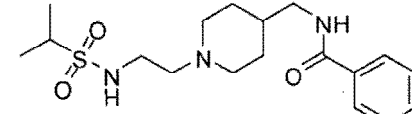
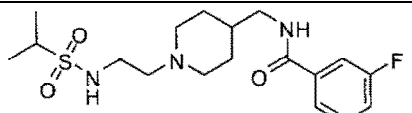
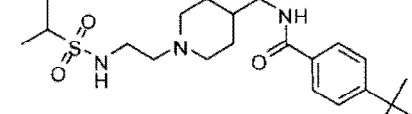
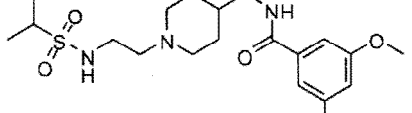
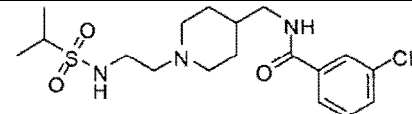
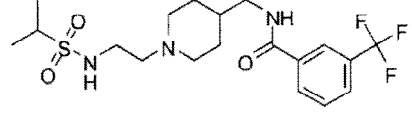
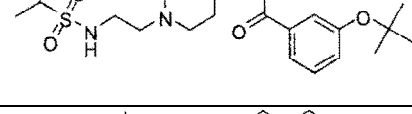
5	92	N-((1-(2-(ciclopentilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		480,20
10	93	N-((1-(2-(2-metilciclohexilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		508,23
15	94	N-((1-(2-(ciclohexilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		494,22
20	95	N-((1-(2-(ciclopropilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		452,17
25	96	N-((1-(2-((1r, 4r)-4-hidroxiciclohexilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		510,21
30	97	N-((1-(2-((1r, 4r)-4-metilciclohexilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		508,23
35	98	N-((1-(2-(3-hidroxipiperidina-1-ilo)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		496,20
40	99	N-((1-(2-(3-metilpiperidina-1-ilo)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		494,22
45	100	N-((1-(2-(2-etilpiperidina-1-ilo)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		508,23
50				
55				
60				
65				

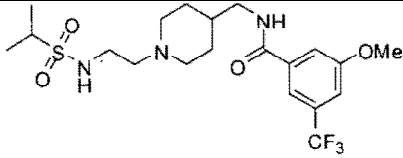
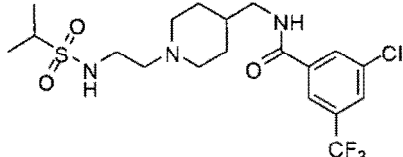
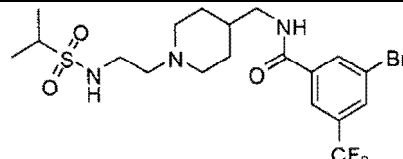
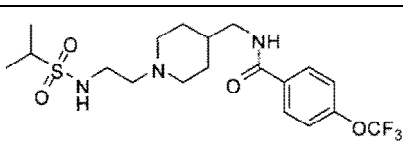
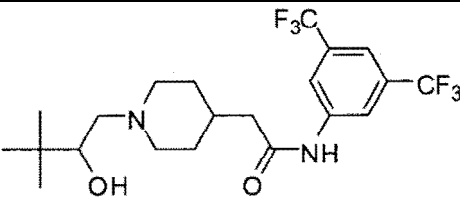
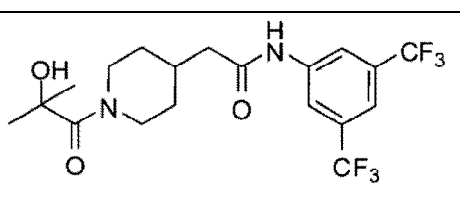
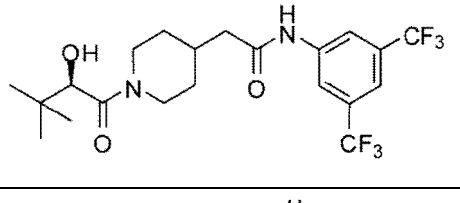
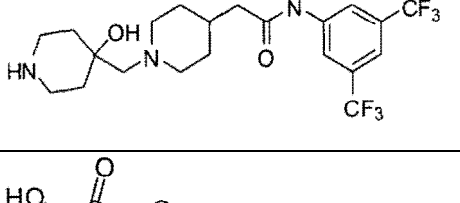
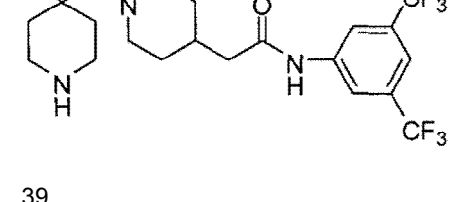
5	101	N-((1-(2-(ciclohexilo(metilo)amino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		508,23
10	102	N-((1-(2-(4-hidroxipiperidina-1-ilo)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		496,20
15	103	N-((1-(2-(4-metoxipiperidina-1-ilo)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		510,21
20	104	(R)-N-((1-(2-(2-metilpiperidina-1-ilo)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		494,22
25	105	N-((1-(2-(2-etilpirrolidina-1-ilo)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		494,22
30	106	N-((1-(2-(4-(hidroximetilo)piperidina-1-ilo)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		510,21
35	107	N-((1-(2-oxo-2-(2-(trifluorometilo)pirrolidina-1-ilo)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		534,17
40	108	N-((1-(2-oxo-2-(4-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		548,19
45	109	N-((1-(2-(3,3-difluoropiperidina-1-ilo)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		516,18
50				
55				
60				
65				

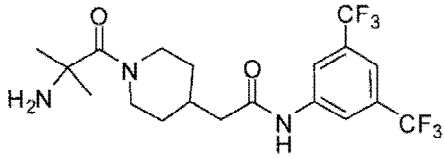
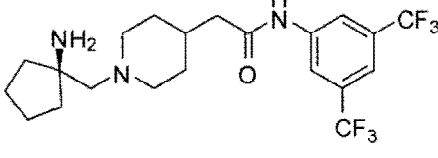
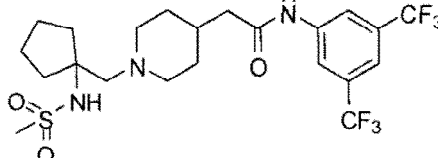
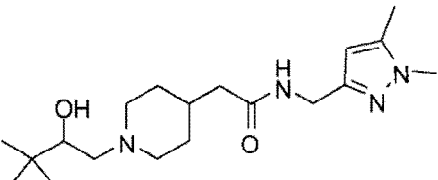
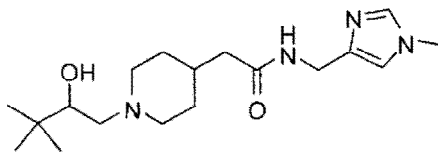
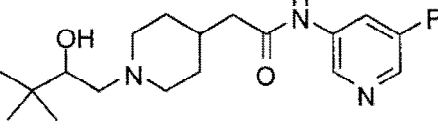
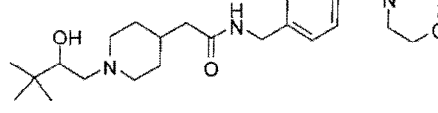
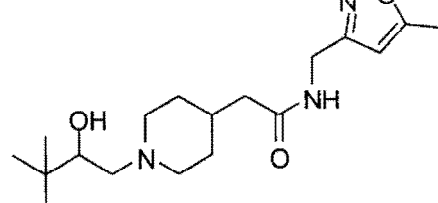
5	110	N-((1-(2-(4,4-difluoropiperidina-1-ilo)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		516,18
10	111	N-((1-(2-(4-terc-butilpiperidina-1-ilo)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		536,26
15	112	N-((1-(2-(4-cianoopiperidina-1-ilo)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		505,20
20	113	N-((1-(2-(4-morfolinopiperidina-1-ilo)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		565,25
25	114	N-((1-(2-(2-hidroxibutilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		484,20
30	115	3-bromo-5-(trifluorometilo)-N-((1-(2-(trifluorometilsulfonamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		540,03
35	116	3,5-dimetilo-N-((1-(2-(trifluorometilsulfonamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		422,16
40	117	3-(trifluorometilo)-N-((1-(2-(trifluorometilsulfonamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		462,12
45	118	3-cloro-5-(trifluorometilo)-N-((1-(2-(trifluorometilsulfonamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		496,08

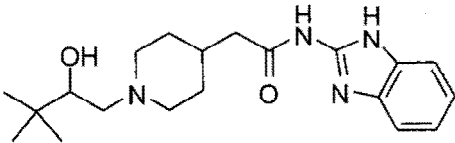
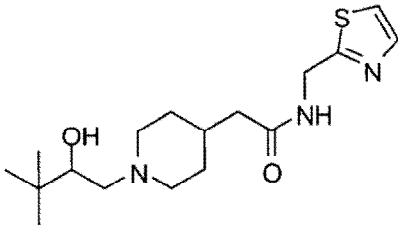
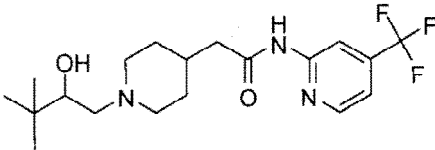
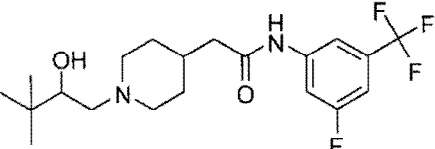
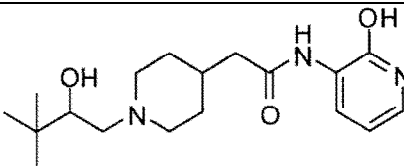
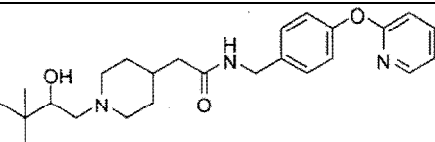
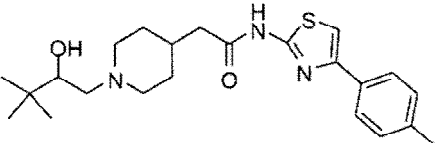
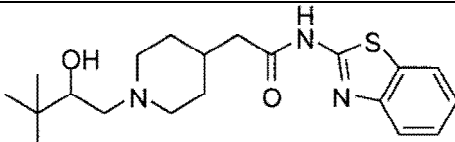
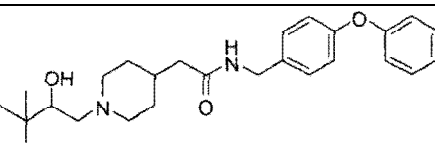
5	119	3,5-dicloro-N-((1-(2-(trifluorometilsulfonamido)etilo)pipidina-4-ilo)metilo)benzamida		462,06
10	120	3-(trifluorometoxi)-N-((1-(2-(trifluorometilsulfonamido)etilo)pipidina-4-ilo)metilo)benzamida		478,12
15	121	3,5-difluoro-N-((1-(2-(trifluorometilsulfonamido)etilo)pipidina-4-ilo)metilo)benzamida		430,11
20	122	3-cloro-N-((1-(2-(trifluorometilsulfonamido)etilo)pipidina-4-ilo)metilo)benzamida		428,09
25	123	3,5-dimetoxi-N-((1-(2-(trifluorometilsulfonamido)etilo)pipidina-4-ilo)metilo)benzamida		454,15
30	124	N-((1-(2-(ciclopropanosulfonamido)etilo)pirenidina-4-ilo)metilo)-3-(trifluorometilo)benzamida		434,16
35	125	3-cloro-N-((1-(2-(ciclopropanosulfonamido)etilo)pirenidina-4-ilo)metilo)-5-(trifluorometilo)benzamida		468,13
40	126	3-bromo-N-((1-(2-(ciclopropanosulfonamido)etilo)pirenidina-4-ilo)metilo)-5-(trifluorometilo)benzamida		512,08
45	127	N-((1-(2-(ciclopropanosulfonamido)etilo)pirenidina-4-ilo)metilo)-4-fluoro-3-(trifluorometilo)benzamida		452,16
50	128	N-((1-(2-(ciclopropanosulfonamido)etilo)pirenidina-4-ilo)metilo)-3,5-dimetilbenzamida		394,21

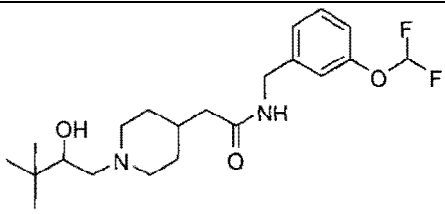
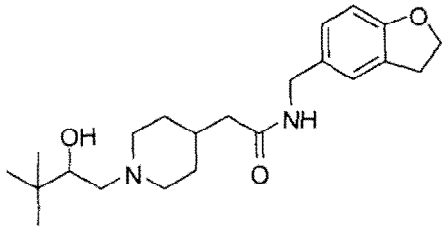
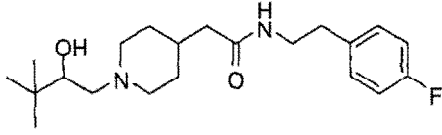
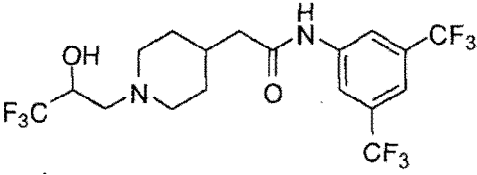
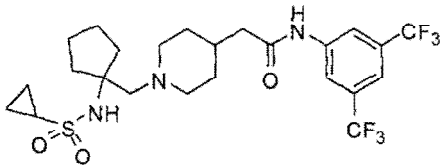
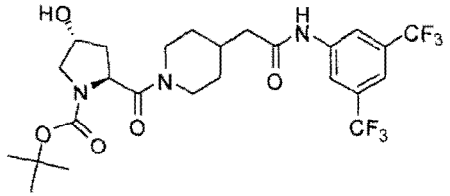
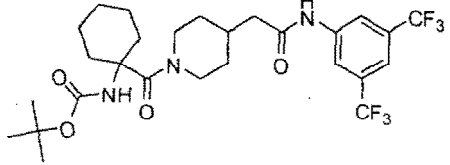
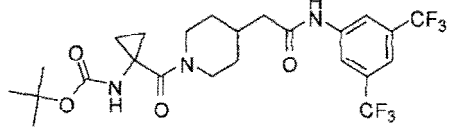
5	129	N-((1-(2-(ciclopropanosulfonamido)etilo)pireridina-4-ilo)metilo)-3,5-dimetoxibenzamida		426,20
10	130	3,5-dicloro-N-((1-(2-(ciclopropanosulfonamido)etilo)pireridina-4-ilo)metilo)benzamida		434,10
15	131	N-((1-(2-(ciclopropanosulfonamido)etilo)pireridina-4-ilo)metilo)-3-(trifluorometoxi)benzamida		450,16
20	132	N-((1-(2-(ciclopropanosulfonamido)etilo)pireridina-4-ilo)metilo)-3-(metilsulfonilo)benzamida		444,15
25	133	N-((1-(2-(ciclopropanosulfonamido)etilo)pireridina-4-ilo)metilo)-4-(metilsulfonilo)benzamida		444,15
30	134	N-((1-(2-(ciclopropanosulfonamido)etilo)pireridina-4-ilo)metilo)-3,5-difluorobenzamida		402,16
35	135	3-cloro-N-((1-(2-(ciclopropanosulfonamido)etilo)pireridina-4-ilo)metilo)benzamida		400,14
40	136	3-terc-butoxi-N-((1-(2-(ciclopropanosulfonamido)etilo)pireridina-4-ilo)metilo)benzamida		438,23
50	137	4-terc-butilo-N-((1-(2-(ciclopropanosulfonamido)etilo)pireridina-4-ilo)metilo)benzamida		422,24
55	138	N-((1-(2-(ciclopropanosulfonamido)etilo)pireridina-4-ilo)metilo)-3-metoxi-5-(trifluorometilo)benzamida		464,18

5	139	N-((1-(2-(ciclopropanosulfonamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-4-(trifluorometoxi)benzamida		450,16
10	140	3,5-dimetilo-N-((1-(2-(1-metiletilsulfonamido)etilo)piperidin a-4-ilo)metilo)benzamida		396,22
15	141	3-cloro-N-((1-(2-(1-metiletilsulfonamido)etilo)piperidin a-4-ilo)metilo)benzamida		402,15
20	142	3,5-difluoro-N-((1-(2-(1-metiletilsulfonamido)etilo)piperidin a-4-ilo)metilo)benzamida		404,17
30	143	4-terc-butilo-N-((1-(2-(1-metiletilsulfonamido)etilo)piperidin a-4-ilo)metilo)benzamida		424,26
35	144	3,5-dimetoxi-N-((1-(2-(1-metiletilsulfonamido)etilo)piperidin a-4-ilo)metilo)benzamida		428,21
40	145	3,5-dicloro-N-((1-(2-(1-metiletilsulfonamido)etilo)piperidin a-4-ilo)metilo)benzamida		436,11
45	146	N-((1-(2-(1-metiletilsulfonamido)etilo)piperidin a-4-ilo)metilo)-3-(trifluorometilo)benzamida		436,18
50	147	3-terc-butoxi-N-((1-(2-(1-metiletilsulfonamido)etilo)piperidin a-4-ilo)metilo)benzamida		440,25
55	148	N-((1-(2-(1-metiletilsulfonamido)etilo)piperidin a-4-ilo)metilo)-3-(trifluorometoxi)benzamida		452,18
60				
65				

5	149	3-metoxi-N-((1-(2-(1-metiletilsulfonamido)etilo)piperidin a-4-ilo)metilo)-5-(trifluorometilo)benzamida		466,19
10	150	3-cloro-N-((1-(2-(1-metiletilsulfonamido)etilo)piperidin a-4-ilo)metilo)-5-(trifluorometilo)benzamida		470,14
15	151	3-bromo-N-((1-(2-(1-metiletilsulfonamido)etilo)piperidin a-4-ilo)metilo)-5-(trifluorometilo)benzamida		514,09
20	152	N-((1-(2-(1-metiletilsulfonamido)etilo)piperidin a-4-ilo)metilo)-4-(trifluorometoxi)benzamida		452,18
25	153	N-(3, 5-bis(trifluorometilo) fenilo)-2-(1-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutilo)piperidina-4-ilo)acetamida		455,21
30	154	N-(3,5-bis(trifluorometilo) fenilo)-2-(1-(2-hidroxi-2-metilpropanoilo)piperidina-4-ilo)acetamida		441,15
35	155	(R)-N-(3,5-bis(trifluorometilo) fenilo)-2-(1-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutanoilo)piperidina-4-ilo)acetamida		469,18
40	156	N-(3,5-bis(trifluorometilo) fenilo)-2-(1-((4-hidroxi-piperidina-4-ilo)metilo)piperidina-4-ilo)acetamida		468,20
45	157	N-(3,5-bis(trifluorometilo)fenilo)- 2-(1-(4-hidroxi-piperidina-4-carbonilo)piperidina-4-ilo)acetamida		482,18

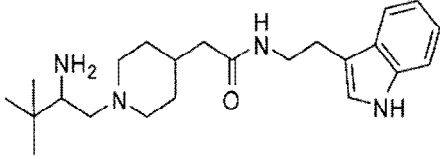
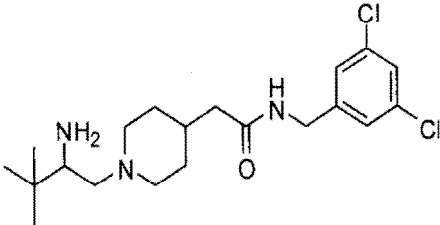
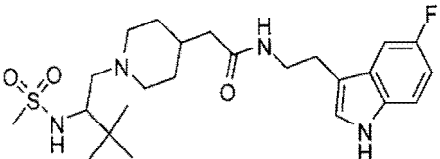
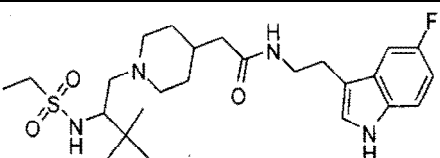
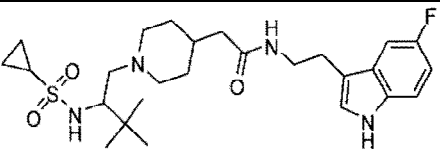
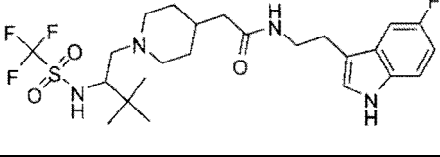
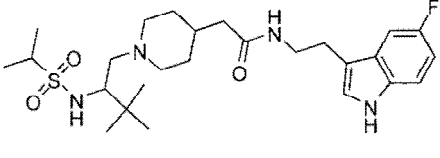
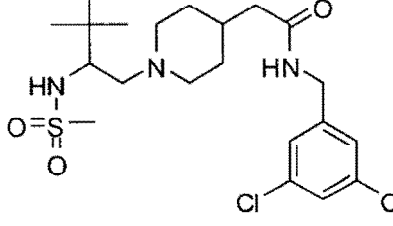
158	2-(1-(2-amino-2-metilpropanoilo)piperidina-4-ilo)-N-(3,5-bis(trifluorometilo)fenilo)acetamida		440,17
159	2-(1-((1-aminociclopentilo)metilo)piperidina-4-ilo)-N-(3,5-bis(trifluorometilo)fenilo)acetamida		452,21
160	N-(3,5-bis(trifluorometilo)fenilo)-2-(1-((1-(metilsulfonamido)ciclopentilo)metilo)piperidina-4-ilo)acetamida		530,18
161	N-((1,5-dimetilo-1H-pirazol-3-ilo)metilo)-2-(1-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutilo)piperidina-4-ilo)acetamida		351,27
162	2-(1-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutilo)piperidina-4-ilo)-N-((1-metilo-1H-imidazol-4-ilo)metilo)acetamida		337,25
163	N-(5-fluoropiridina-3-ilo)-2-(1-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutilo)piperidina-4-ilo)acetamida		338,22
164	2-(1-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutilo)piperidina-4-ilo)-N-(4-(morfolinometilo)benzilo)acetamida		432,31
165	2-(1-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutilo)piperidina-4-ilo)-N-((5-metilisoxazol-3-ilo)metilo)acetamida		338,24

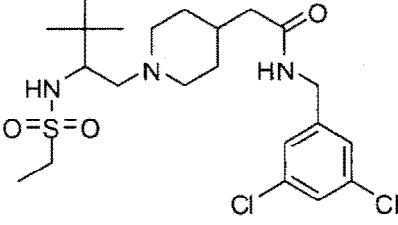
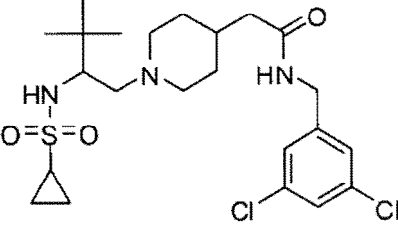
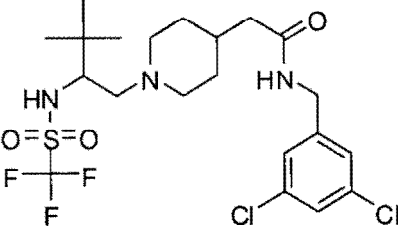
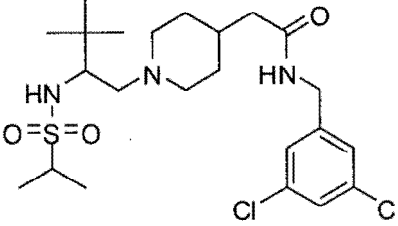
5	166	N-(1H-benzo[d]imidazol-2-ilo)-2-(1-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutilo)piperidina-4-ilo)acetamida		359,24
10	167	2-(1-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutilo)piperidina-4-ilo)-N-(tiazol-2-ilmetilo)acetamida		340,20
15	168	2-(1-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutilo)piperidina-4-ilo)-N-(4-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)acetamida		388,21
20	169	N-(3-fluoro-5-(trifluorometilo)fenilo)-2-(1-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutilo)piperidina-4-ilo)acetamida		405,21
25	170	2-(1-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutilo)piperidina-4-ilo)-N-(2-hidroxipiridina-3-ilo)acetamida		336,22
30	171	2-(1-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutilo)piperidina-4-ilo)-N-(4-(piridina-2-iloxi)bencilo)acetamida		426,27
35	172	2-(1-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutilo)piperidina-4-ilo)-N-(4-p-toliltiazol-2-ilo)acetamida		416,23
40	173	N-(benzo[d]tiazol-2-ilo)-2-(1-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutilo)piperidina-4-ilo)acetamida		376,20
45	174	2-(1-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutilo)piperidina-4-ilo)-N-(4-fenoxibencilo)acetamida		425,27

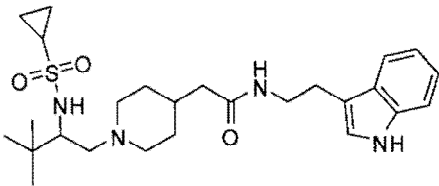
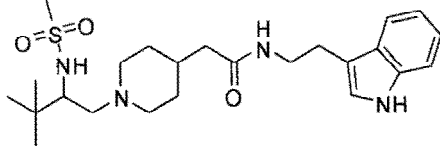
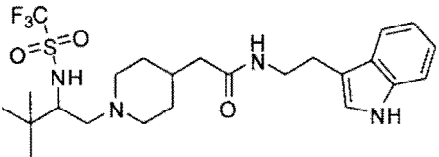
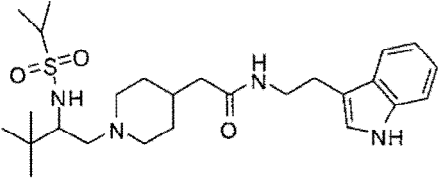
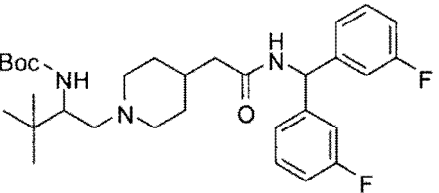
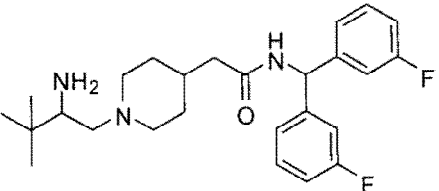
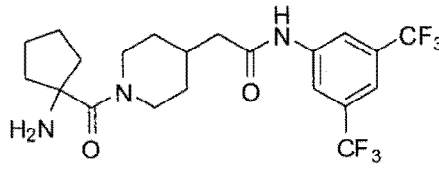
175	-(3-(difluorometoxi)encilo)-2-(1-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutilo)piperidina-4-ilo)acetamida		399,24
176	N-((2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo)metilo)-2-(1-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutilo)piperidina-4-ilo)acetamida		375,26
177	N-(4-fluorofenilo)-2-(1-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutilo)piperidina-4-ilo)acetamida		365,25
178	N-(3,5-bis(trifluorometilo)fenilo)-2-(1-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropilo)piperidina-4-ilo)acetamida		467,13
179	N-(3,5-bis(trifluorometilo)fenilo)-2-(1-((1-(ciclopropanosulfonamido)ciclopropano)metilo)piperidina-4-ilo)acetamida		556,20
180	(2S,4R)-terc-butilo 2-(4-(2-(3,5-bis(trifluorometilo)fenilamino)-2-oxoetilo)piperidina-1-carbonilo)-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato		568,22
181	1-(4-(2-(3,5-bis(trifluorometilo)fenilamino)-2-oxoetilo)piperidina-1-carbonilo)ciclohexilcarbamato de terc-butilo		580,25
182	1-(4-(2-(3,5-bis(trifluorometilo)fenilamino)-2-oxoetilo)piperidina-1-carbonilo)ciclopropylcarbamato de terc-butilo		538,21

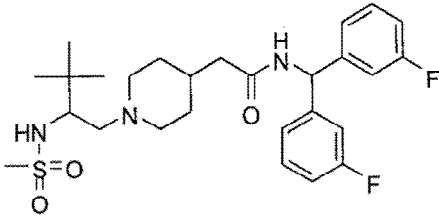
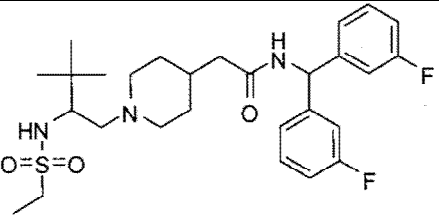
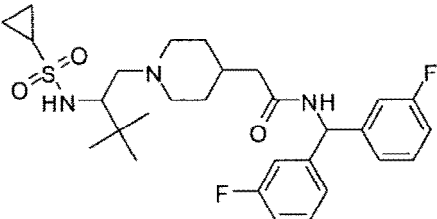
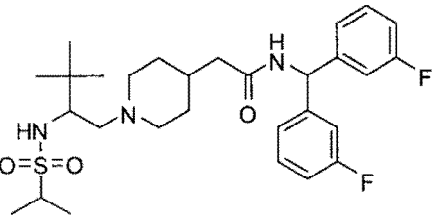
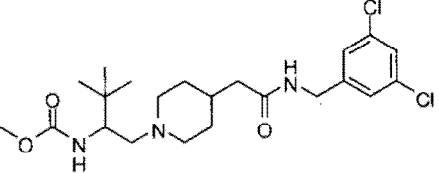
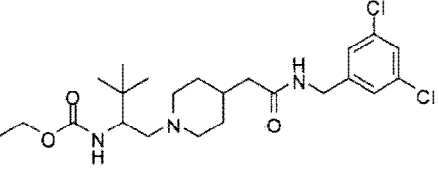
183	(R)-2-(4-(2-(3,5-bis(trifluorometilo)fenilamino)-2-oxoetilo)piperidina-1-carbonilo)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo		552,22
184	(S)-2-(4-(2-(3,5-bis(trifluorometilo)fenilamino)-2-oxoetilo)piperidina-1-carbonilo)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo		552,22
185	1-(4-(2-(3,5-bis(trifluorometilo)fenilamino)-2-oxoetilo)piperidina-1-ilo)-2-metilo-1-oxopropano-2-ilo(metilo)carbamato de terc-butilo		554,24
186	4-(4-(2-(3,5-bis(trifluorometilo)fenilamino)-2-oxoetilo)piperidina-1-carbonilo)tetrahidro-2H-pirano-4-ilcarbamato de terc-butilo		582,23
187	2-(4-(2-(3,5-bis(trifluorometilo)fenilamino)-2-oxoetilo)piperidina-1-carbonilo)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo		566,24
188	N-(3,5-bis(trifluorometilo)fenilo)-2-(1-((2S,4R)-4-hidroxi-pirrolidina-2-carbonilo)piperidina-4-ilo)acetamida		468,16
189	2-(1-(1-aminociclohexanocarbonilo)piperidina-4-ilo)-N-(3,5-bis(trifluorometilo)fenilo)acetamida		480,20
190	2-(1-(1-aminociclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo)-N-(3,5-bis(trifluorometilo)fenilo)acetamida		438,15
191	(R)-N-(3,5-bis(trifluorometilo)fenilo)-2-(1-(pirrolidina-2-carbonilo)piperidina-4-ilo)acetamida		452,17

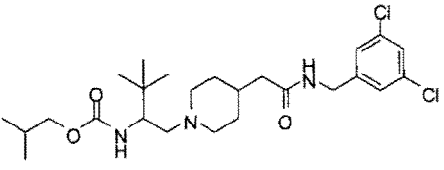
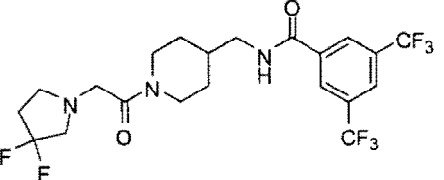
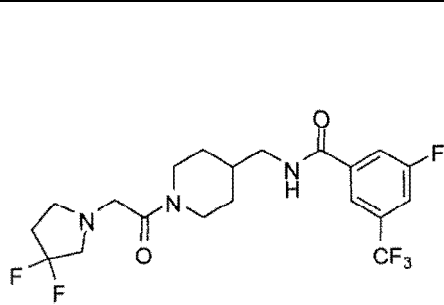
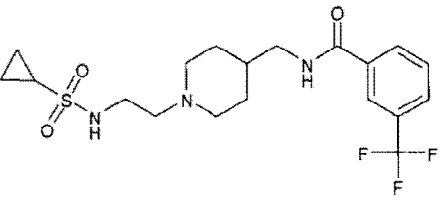
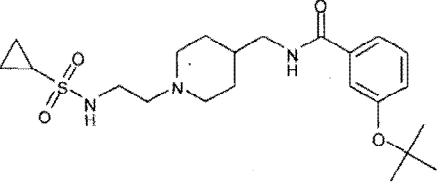
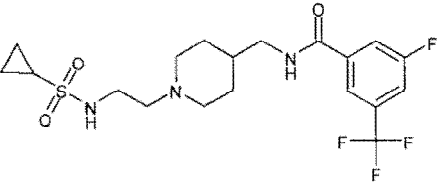
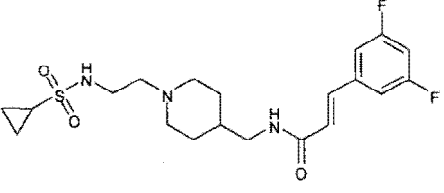
192	(S)-N-(3,5-bis(trifluorometilo)fenilo)-2-(1-(pirrolidina-2-carbonilo)piperidina-4-ilo)acetamida		452,17
193	N-(3,5-bis(trifluorometilo)fenilo)-2-(1-(2-metilo-2-(metilamino)propanoilo)piperidina-4-ilo)acetamida		454,19
194	2-(1-(4-aminotetrahidro-2H-pirano-4-carbonilo)piperidina-4-ilo)-N-(3,5-bis(trifluorometilo)fenilo)acetamida		482,18
195	(S)-N-(3,5-bis(trifluorometilo)fenilo)-2-(1-(piperidina-2-carbonilo)piperidina-4-ilo)acetamida		466,19
196	1-(4-(2-(2-(5-fluoro-1H-indol-3-ilo)etilamino)-2-oxoetilo)piperidina-1-ilo)-3,3-dimetilbutano-2-ilcarbamato de terc-butilo		503,33
197	1-(4-(2-(2-(1H-indol-3-ilo)etilamino)-2-oxoetilo)piperidina-1-ilo)-3,3-dimetilbutano-2-ilcarbamato de terc-butilo		485,34
198	1-(4-(2-(3,5-diclorobencilamino)-2-oxoetilo)piperidina-1-ilo)-3,3-dimetilbutano-2-ilcarbamato de terc-butilo		500,24
199	2-(1-(2-amino-3,3-dimetilbutilo)piperidina-4-ilo)-N-(2-(5-fluoro-1H-indol-3-ilo)etilo)acetamida		403,28

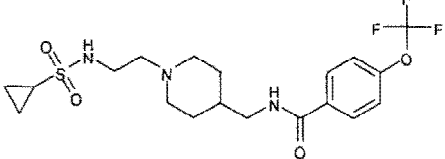
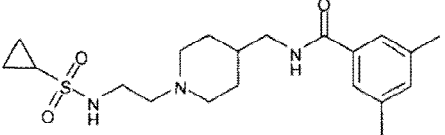
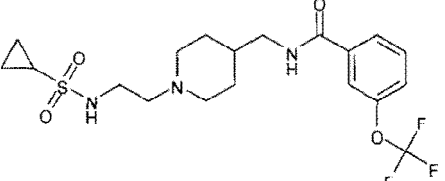
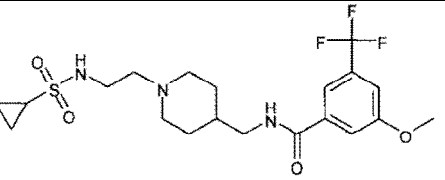
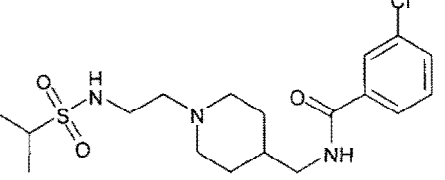
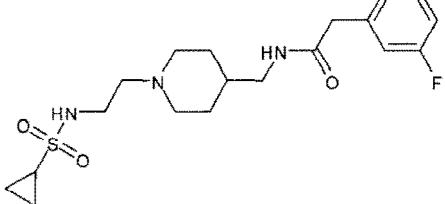
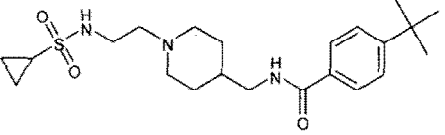
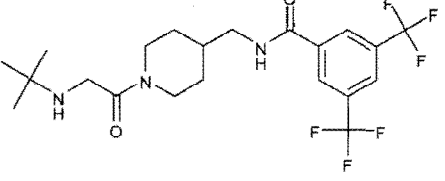
200	N-(2-(1H-indol-3-ilo)etilo)-2-(1-(2-amino-3,3-dimetilbutilo)piperidina-4-ilo)acetamida		385,29
201	2-(1-(2-amino-3,3-dimetilbutilo)piperidina-4-ilo)-N-(3,5-diclorobencilo)acetamida		400,18
202	2-(1-(3,3-dimetilo-2-(metilsulfonamido)butilo)piperidina-4-ilo)-N-(2-(5-fluoro-1H-indol-3-ilo)etilo)acetamida		481,26
203	2-(1-(2-(etilsulfonamido)-3,3-dimetilbutilo)piperidina-4-ilo)-N-(2-(5-fluoro-1H-indol-3-ilo)etilo)acetamida		495,27
204	2-(1-(2-(ciclopropanosulfonamido)-3,3-dimetilbutilo)piperidina-4-ilo)-N-(2-(5-fluoro-1H-indol-3-ilo)etilo)acetamida		507,27
205	2-(1-(3,3-dimetilo-2-(trifluorometilsulfonamido)butilo)piperidina-4-ilo)-N-(2-(5-fluoro-1H-indol-3-ilo)etilo)acetamida		535,23
206	2-(1-(3,3-dimetilo-2-(1-metiletilsulfonamido)butilo)piperidina-4-ilo)-N-(2-(5-fluoro-1H-indol-3-ilo)etilo)acetamida		509,29
207	N-(3,5-diclorobencilo)-2-(1-(3,3-dimetilo-2-(metilsulfonamido)butilo)piperidina-4-ilo)acetamida		478,16

208	N-(3,5-diclorobencilo)-2-(1-(2-(etilsulfonamido)-3,3-dimetilbutilo)piperidina-4-ilo)acetamida		492,18
209	2-(1-(2-(ciclopropanosulfonamido)-3,3-dimetilbutilo)piperidina-4-ilo)-N-(3,5-diclorobencilo)acetamida		504,18
210	N-(3,5-diclorobencilo)-2-(1-(3,3-dimetilo-2-(trifluorometilsulfonamido)butilo)piperidina-4-ilo)acetamida		532,13
211	N-(3,5-diclorobencilo)-2-(1-(3,3-dimetilo-2-(1-metiletilsulfonamido)butilo)piperidina-4-ilo)acetamida		506,19

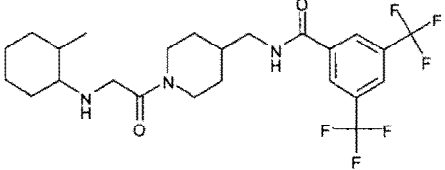
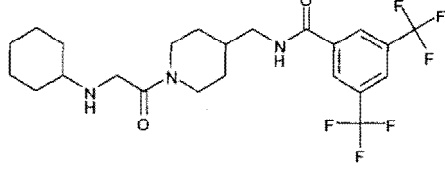
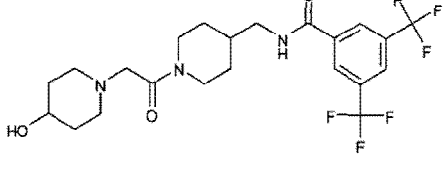
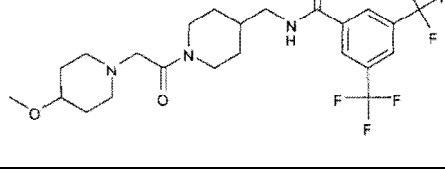
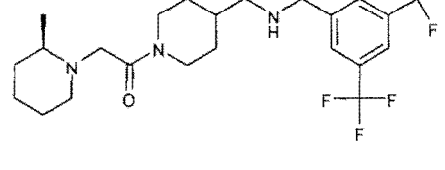
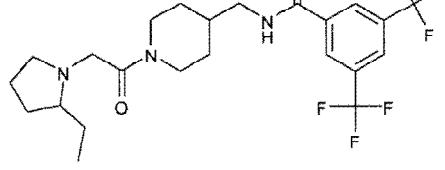
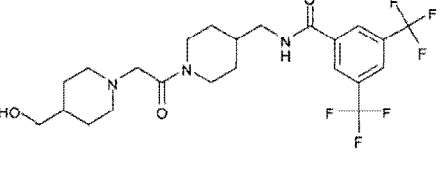
212	N-(2-(1H-indol-3-ilo)etilo)-2-(1-(2-(ciclopropanosulfonamido)-3,3-dimetilbutilo)piperidina-4-ilo)acetamida		489,28
213	N-(2-(1H-indol-3-ilo)etilo)-2-(1-(3,3-dimetilo-2-(metilsulfonamido)butilo)piperidina-4-ilo)acetamida		463,27
214	N-(2-(1H-indol-3-ilo)etilo)-2-(1-(3,3-dimetilo-2-(trifluorometilsulfonamido)butilo)piperidina-4-ilo)acetamida		517,24
215	N-(2-(1H-indol-3-ilo)etilo)-2-(1-(3,3-dimetilo-2-(1-metiletilsulfonamido)butilo)piperidina-4-ilo)acetamida		491,30
216	-(4-(2-(bis (3-fluorofenilo) metilamino)-2-oxoetilo)piperidina-1-ilo)-3,3-dimetilbutano-2-ilcarbamato de terc-butilo		544,33
217	2-(1-(2-amino-3,3-dimetilbutilo)piperidina-4-ilo)-N-(bis (3-fluorofenilo)metilo)acetamida		444,27
218	2-(1-(1-aminociclopentanocarbonilo)piperidina-4-ilo)-N-(3,5-bis(trifluorometilo)fenilo)acetamida		466,19

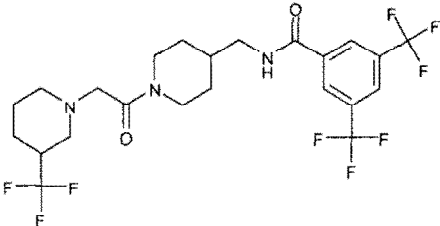
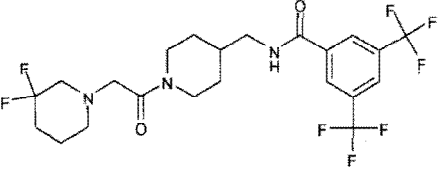
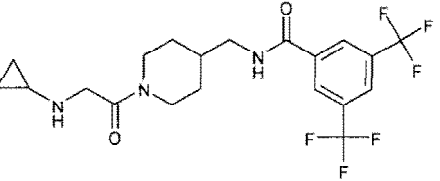
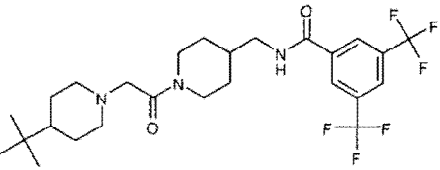
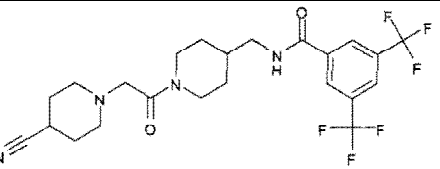
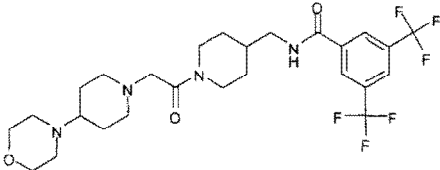
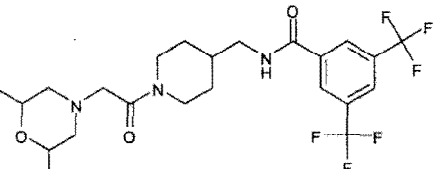
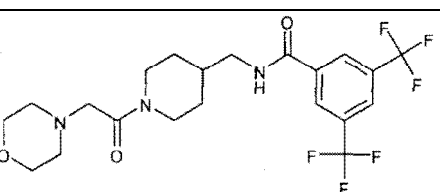
219	N-(bis (3-fluorofenilo)metilo)-2-(1-(3,3-dimetilo-2-(metilsulfonamido)butilo)piperidina-4-ilo)acetamida		522,25
220	N-(bis (3-fluorofenilo)metilo)-2-(1-(2-(etilsulfonamido)-3,3-dimetilbutilo)piperidina-4-ilo)acetamida		536,27
221	N-(bis (3-fluorofenilo)metilo)-2-(1-(2-(ciclopropanosulfonamido)-3,3-dimetilbutilo)piperidina-4-ilo)acetamida		548,27
222	N-(bis (3-fluorofenilo)metilo)-2-(1-(3,3-dimetilo-2-(1-metiletilsulfonamido)butilo)piperidina-4-ilo)acetamida		550,28
223	1-(4-(2-(3,5-diclorobencilamino)-2-oxoetilo)piperidina-1-ilo)-3,3-dimetilbutano-2-ilcarbamato de metilo		458,19
224	1-(4-(2-(3,5-diclorobencilamino)-2-oxoetilo)piperidina-1-ilo)-3,3-dimetilbutano-2-ilcarbamato de etilo		472,21

225	1-(4-(2-(3,5-diclorobencilamino)-2-oxoetilo)piperidina-1-ilo)-3,3-dimetilbutano-2-ilcarbamato de isobutilo		500,24
226	N-((1-(2-(3,3-difluoropirrolidina-1-yl)acetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		502,42
227	N-((1-(2-(3,3-difluoropirrolidina-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-fluoro-5-(trifluorometilo)benzamida		452,41
228	N-((1-(2-(ciclopropanosulfonamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-(trifluorometilo)benzamida		434,49
229	3-terc-butoxi-N-((1-(2-(ciclopropanosulfonamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		438,60
230	N-((1-(2-(ciclopropanosulfonamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-fluoro-5-(trifluorometilo)benzamida		452,48
231	(E)-N-((1-(2-(ciclopropanosulfonamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-(3,5-difluorofenilo)acrilamida		428,51

232	N-((1-(2-(ciclopropanosulfonamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-4-(trifluorometoxi)benzamida		450,49
233	N-((1-(2-(ciclopropanosulfonamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-dimetilbenzamida		394,55
234	N-((1-(2-(ciclopropanosulfonamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-(trifluorometoxi)benzamida		450,49
235	N-((1-(2-(ciclopropanosulfonamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-metoxi-5-(trifluorometilo)benzamida		464,52
236	3-cloro-N-((1-(2-(1-metiletilsulfonamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		402,96
237	N-((1-(2-(ciclopropanosulfonamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-2-(3-fluorofenilo)acetamida		398,51
238	4-terc-butilo-N-((1-(2-(ciclopropanosulfonamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		422,60
239	N-((1-(2-(terc-butilamino)acetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		468,45

240	N-((1-(2-(3-hidroxipiperidina-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		496,46
241	N-((1-(2-(pentilamino)acetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		482,48
242	N-((1-(2-(3-metilpiperidina-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		494,49
243	N-((1-(2-(2-etilpiperidina-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		508,52
244	N-((1-(2-(3-morfolinopropilamino)acetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		539,53
245	N-((1-(2-(3-(dimetilamino)propilamino)acetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		497,50
246	N-((1-(2-(ciclohexilo(metilo)amino)acetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		508,52
247	N-((1-(2-(ciclopentilamino)acetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		480,46

248	N-((1-(2-(2-metilciclohexilamino)acetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		508,52
249	N-((1-(2-(ciclohexilamino)acetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		494,49
250	N-((1-(2-(4-hidroxipiperidina-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		496,46
251	N-((1-(2-(4-metoxipiperidina-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		510,49
252	(R)-N-((1-(2-(2-metilpiperidina-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		494,49
253	N-((1-(2-(2-etilpirrolidina-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		494,49
254	N-((1-(2-(4-(hidroximetilo)piperidina-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		510,49

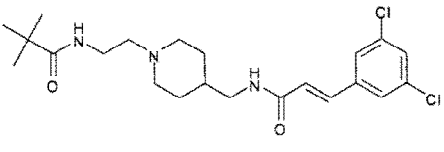
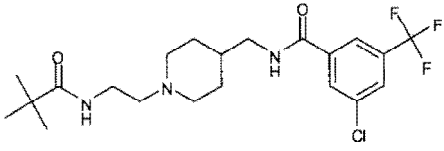
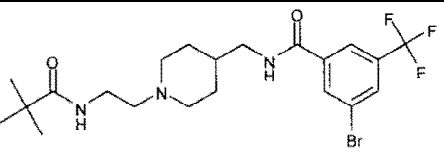
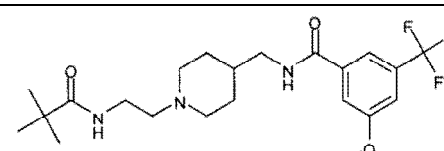
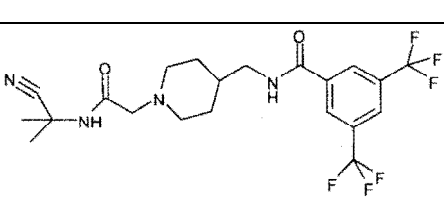
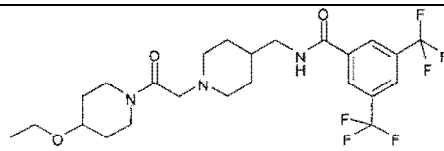
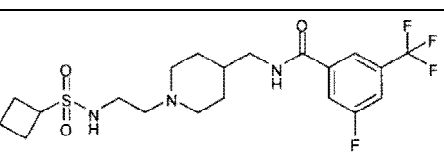
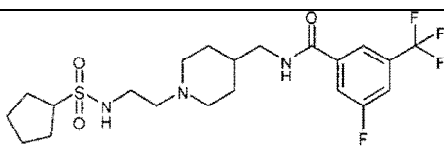
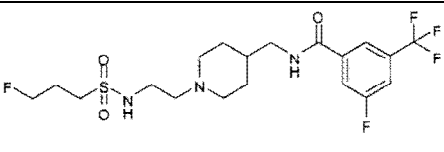
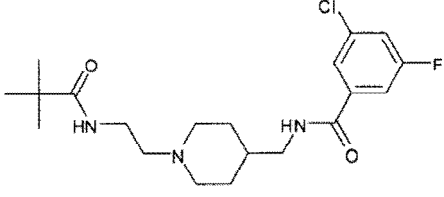
255	3,5-bis(trifluorometilo)-N-((1-(2-(3-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		548,46
256	N-((1-(2-(3,3-difluoropiperidina-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		516,44
257	N-((1-(2-(ciclopropilamino)acetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		452,41
258	N-((1-(2-(4-terc-butilpiperidina-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		536,57
259	N-((1-(2-(4-cianoopiperidina-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		505,47
260	N-((1-(2-(4-morfolinopiperidina-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		565,57
261	N-((1-(2-(2,6-dimetilmorfolino)acetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		510,49
262	N-((1-(2-morfolinoacetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		482,44

263	(R)-N-((1-(2-(3-idroxiipirrolidina-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		482,44
264	N-((1-(2-((1r, 4r)-4-metilciclohexilamino)acetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		508,52
265	N-((1-(2-(terc-butilamino)acetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-fluoro-5-(trifluorometilo)benzamida		418,45
266	3-fluoro-N-((1-(2-(3-idroxiipiperidina-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-5-(trifluorometilo)benzamida		446,46
267	3-fluoro-N-((1-(2-(pentilamino)acetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-5-(trifluorometilo)benzamida		432,47
268	3-fluoro-N-((1-(2-(3-metilpiperidina-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-5-(trifluorometilo)benzamida		444,48
269	N-((1-(2-(2-etilpiperidina-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-fluoro-5-(trifluorometilo)benzamida		458,51
270	3-fluoro-N-((1-(2-(3-morfolinopropilamino)acetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-5-(trifluorometilo)benzamida		489,53
271	N-((1-(2-(3-(dimetilamino)propilamino)acetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-fluoro-5-(trifluorometilo)benzamida		447,49

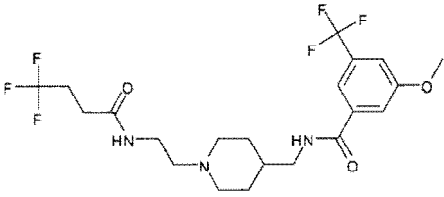
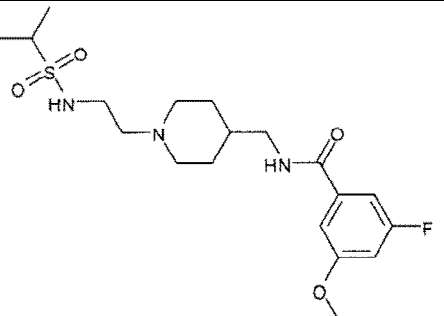
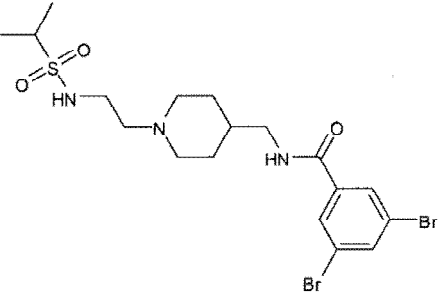
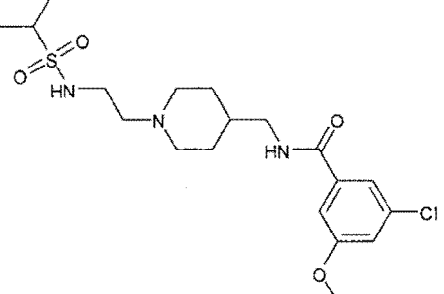
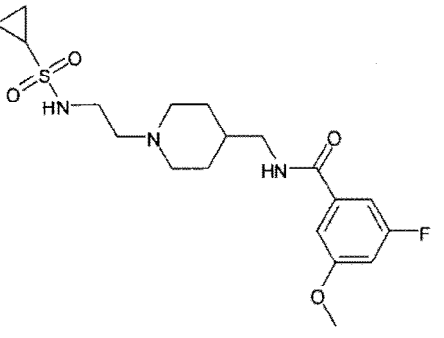
5	272	N-((1-(2-(ciclohexilo(metilo)amino)acetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-fluoro-5-(trifluorometilo)benzamida		458,51
10	273	N-((1-(2-(ciclopentilamino)acetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-fluoro-5-(trifluorometilo)benzamida		430,46
15	274	3-fluoro-N-((1-(2-(2-metilciclohexilamino)acetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-5-(trifluorometilo)benzamida		458,51
20	275	3-fluoro-N-((1-(2-(2-hidroxiciclohexilamino)acetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-5-(trifluorometilo)benzamida		460,48
25	276	N-((1-(2-(ciclohexilamino)acetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-fluoro-5-(trifluorometilo)benzamida		444,48
30	277	3-fluoro-N-((1-(2-(4-hidroxipiperidina-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-5-(trifluorometilo)benzamida		446,46
35	278	3-fluoro-N-((1-(2-(4-metoxipiperidina-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-5-(trifluorometilo)benzamida		460,48
40	279	(R)-3-fluoro-N-((1-(2-(2-metilpiperidina-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-5-(trifluorometilo)benzamida		444,48
45	280	N-((1-(2-(2-etilpirrolidina-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-fluoro-5-(trifluorometilo)benzamida		444,48
50				
55				
60				

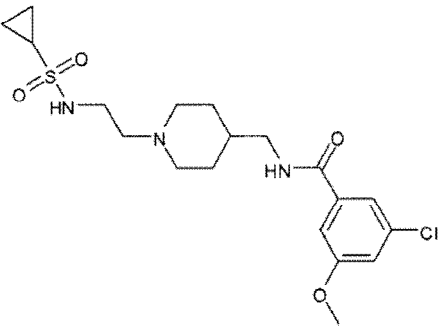
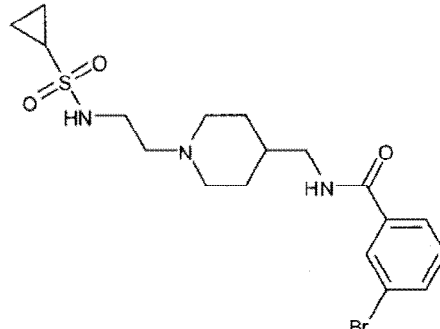
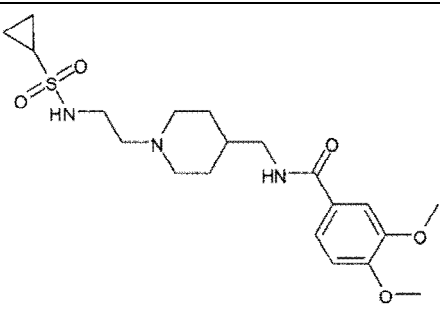
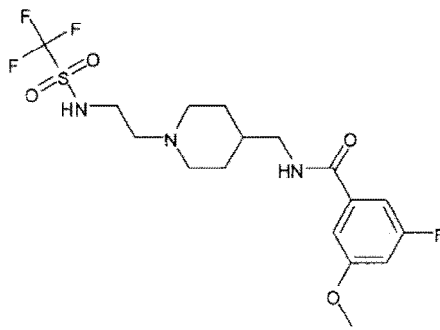
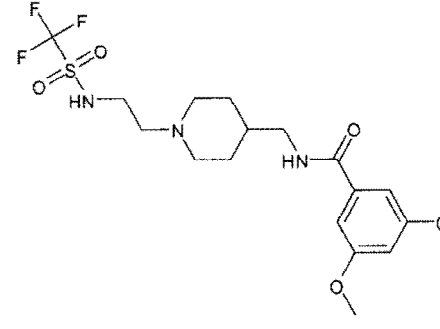
5	281	3-fluoro-N-((1-(2-(4-(hidroximetilo)piperidina-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-5-(trifluorometilo)benzamida		460,48
10	282	3-fluoro-5-(trifluorometilo)-N-((1-(2-(3-(trifluorometilo)piperidina-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		498,45
15	283	N-((1-(2-(3,3-difluoropiperidina-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-fluoro-5-(trifluorometilo)benzamida		466,44
20	284	N-((1-(2-(ciclopropilamino)acetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-fluoro-5-(trifluorometilo)benzamida		402,40
25	285	N-((1-(2-(4-terc-butilpiperidina-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-fluoro-5-(trifluorometilo)benzamida		486,57
30	286	N-((1-(2-(4-cianoopiperidina-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-fluoro-5-(trifluorometilo)benzamida		455,47
35	287	3-fluoro-N-((1-(2-(4-morfolinopiperidina-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-5-(trifluorometilo)benzamida		515,56
40	288	N-((1-(2-(2,6-dimetilmorfolino)acetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-fluoro-5-(trifluorometilo)benzamida		460,48
45	289	3-fluoro-N-((1-(2-morfolinoacetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-5-(trifluorometilo)benzamida		432,43
50				
55				
60				
65				

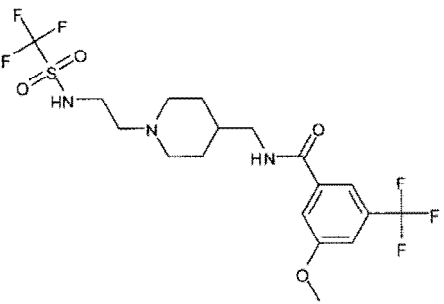
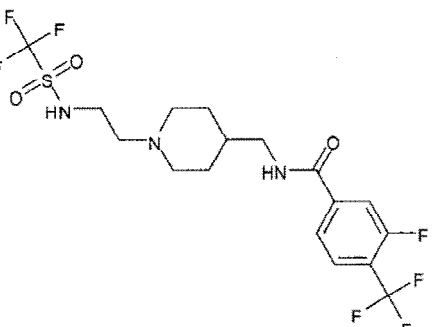
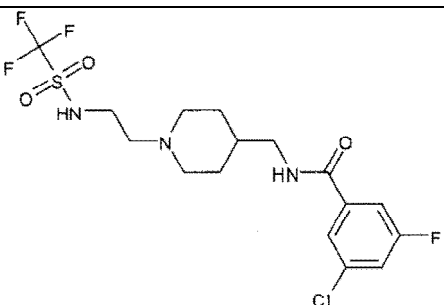
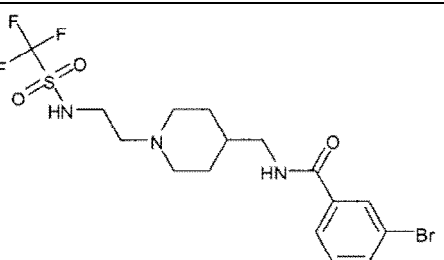
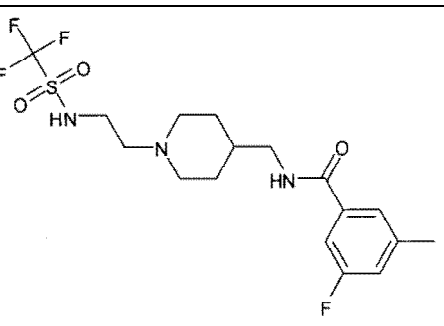
290	(R)-3-fluoro-N-((1-(2-(3-hidroxipirrolidina-1-ilo)acetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-5-(trifluorometilo)benzamida		432,43
291	3-fluoro-N-((1-(2-((1r, 4r)-4-metilciclohexilamino)acetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-5-(trifluorometilo)benzamida		458,51
292	N-((1-(2-pivalamidoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-(trifluorometoxi)benzamida		430,48
293	3,5-difluoro-N-((1-(2-pivalamidoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		382,47
294	3-fluoro-N-((1-(2-pivalamidoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-5-(trifluorometilo)benzamida		432,47
295	3,5-dimetilo-N-((1-(2-pivalamidoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		374,54
296	N-((1-(2-pivalamidoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-(trifluorometilo)benzamida		414,48
297	(E)-3-(3,5-difluorofenilo)-N-((1-(2-pivalamidoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)acrilamida		408,50
298	3,5-dicloro-N-((1-(2-pivalamidoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		415,38
299	3-cloro-N-((1-(2-pivalamidoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		380,93

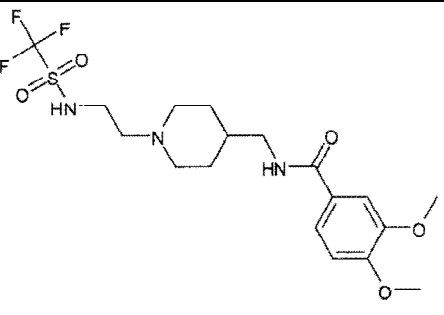
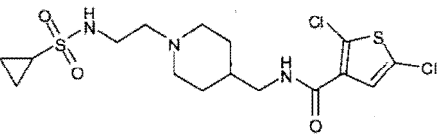
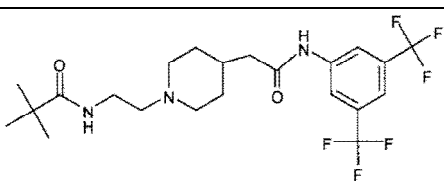
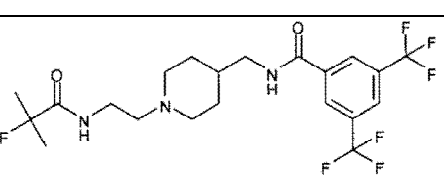
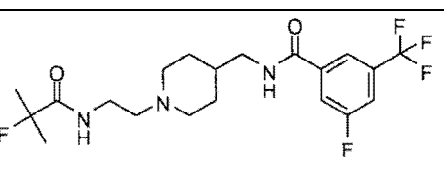
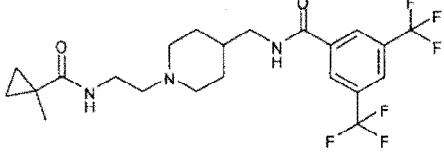
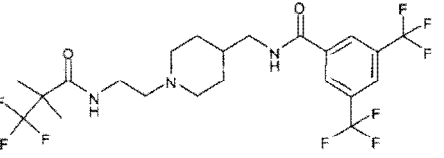
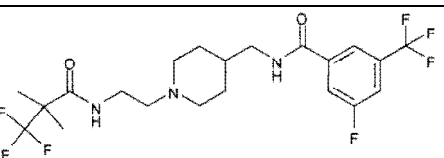
300	(E)-3-(3,5-diclorofenilo)-N-((1-(2-pivalamidoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)acrilamida		441,41
301	3-cloro-N-((1-(2-pivalamidoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-5-(trifluorometilo)benzamida		448,93
302	3-bromo-N-((1-(2-pivalamidoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-5-(trifluorometilo)benzamida		493,38
303	3-metoxi-N-((1-(2-pivalamidoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-5-(trifluorometilo)benzamida		444,51
304	N-((1-(2-(2-cianopropano-2-ilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		479,44
305	N-((1-(2-(4-etoxipiperidina-1-ilo)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		524,52
306	N-((1-(2-(ciclobutanesulfonamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-fluoro-5-(trifluorometilo)benzamida		466,51
307	N-((1-(2-(ciclopentanosulfonamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-fluoro-5-(trifluorometilo)benzamida		480,54
308	3-fluoro-N-((1-(2-(3-fluoropropilsulfonamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-5-(trifluorometilo)benzamida		472,49
309	3-cloro-5-fluoro-N-((1-(2-pivalamidoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		398,92

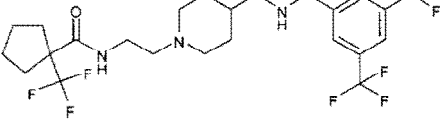
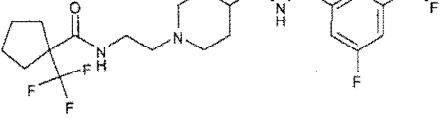
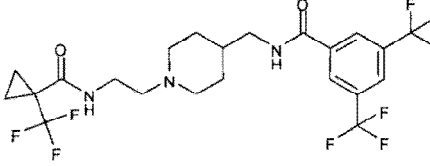
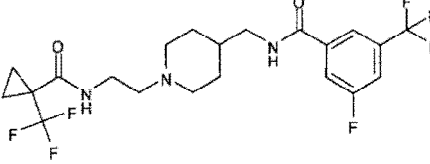
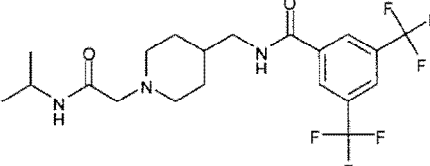
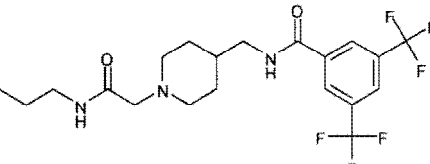
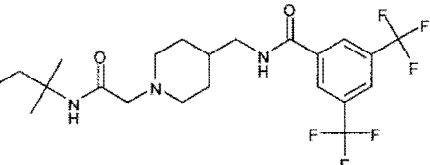
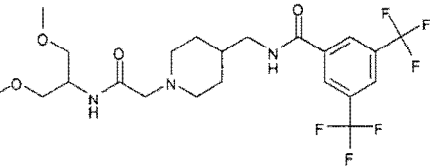
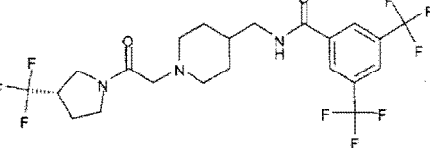
310	N-((1-(2-pivalamidoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-4-(trifluorometilo)picolinamida		415,47
311	N-((1-(2-(4,4,4-trifluorobutanamido)etilo)piperidin a-4-ilo)metilo)-3-(trifluorometoxi)benzamida		470,43
312	3,5-dimetilo-N-((1-(2-(4,4,4-trifluorobutanamido)etilo)piperidin a-4-ilo)metilo)benzamida		414,48
313	N-((1-(2-(4,4,4-trifluorobutanamido)etilo)piperidin a-4-ilo)metilo)-3-(trifluorometilo)benzamida		454,43
314	(E)-N-(2-(4-((3-(3,5-difluorofenilo)acrilamido)metilo)piperidina-1-ilo)etilo)-4,4,4-trifluorobutanamida		448,45
315	3-cloro-N-((1-(2-(4,4,4-trifluorobutanamido)etilo)piperidin a-4-ilo)metilo)benzamida		420,87
316	(E)-N-(2-(4-((3-(3,5-diclorofenilo)acrilamido)metilo)piperidina-1-ilo)etilo)-4,4,4-trifluorobutanamida		481,36

317	3-metoxi-N-((1-(2-(4,4,4-trifluorobutanamido)etilo)piperidin a-4-ilo)metilo)-5-(trifluorometilo)benzamida		484,45
318	3-fluoro-5-metoxi-N-((1-(2-(1-metiletilsulfonamido)etilo)piperidin a-4-ilo)metilo)benzamida		416,53
319	3,5-dibromo-N-((1-(2-(1-metiletilsulfonamido)etilo)piperidin a-4-ilo)metilo)benzamida		526,31
320	3-cloro-5-metoxi-N-((1-(2-(1-metiletilsulfonamido)etilo)piperidin a-4-ilo)metilo)benzamida		432,98
321	N-((1-(2-(ciclopropanosulfonamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-fluoro-5-metoxibenzamida		414,51

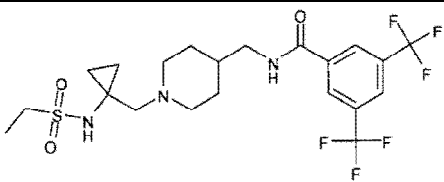
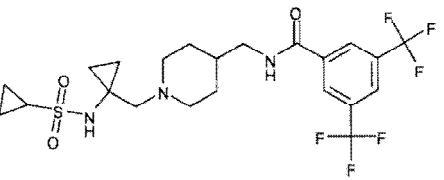
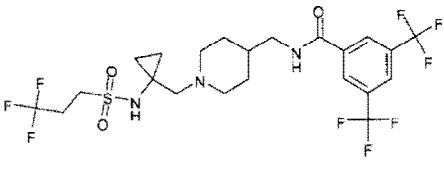
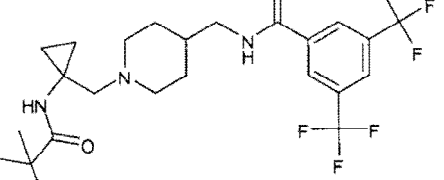
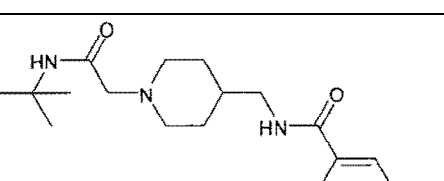
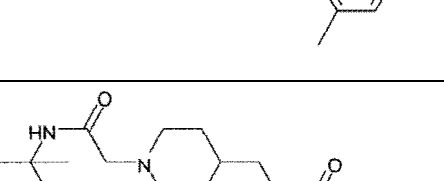
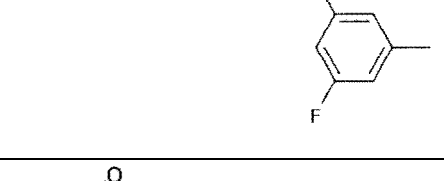
322	3-cloro-N-((1-(2-(ciclopropanosulfonamido)etilo)pireidina-4-ilo)metilo)-5-metoxibenzamida		430,97
323	3-bromo-N-((1-(2-(ciclopropanosulfonamido)etilo)pireidina-4-ilo)metilo)benzamida		445,40
324	N-((1-(2-(ciclopropanosulfonamido)etilo)pireidina-4-ilo)metilo)-3,4-dimetoxibenzamida		426,55
325	3-fluoro-5-metoxi-N-((1-(2-(trifluorometilsulfonamido)etilo)pireidina-4-ilo)metilo)benzamida		442,44
326	3-cloro-5-metoxi-N-((1-(2-(trifluorometilsulfonamido)etilo)pireidina-4-ilo)metilo)benzamida		458,90

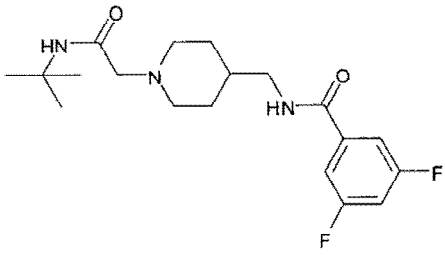
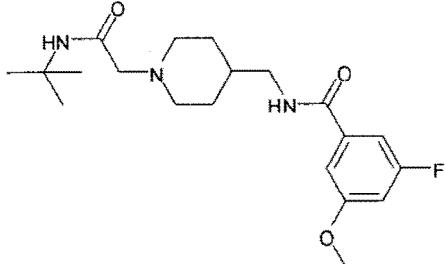
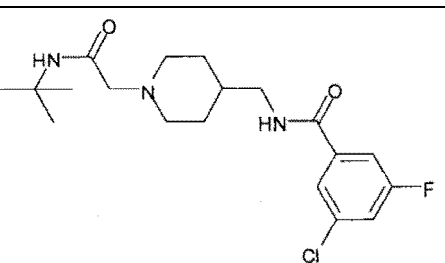
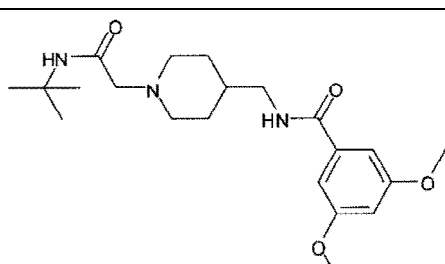
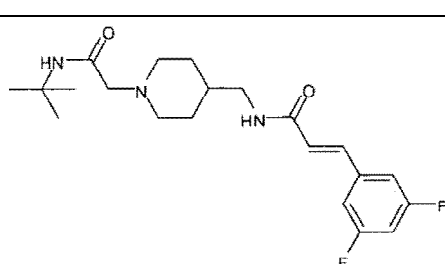
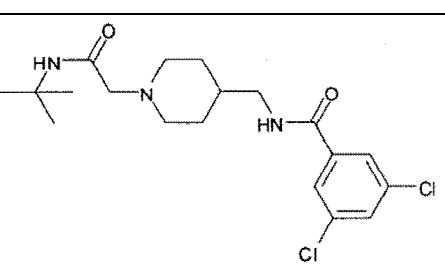
5	327	3-metoxi-5-(trifluorometilo)-N-((1-(2-(trifluorometilsulfonamido)etilo)pipidina-4-ilo)metilo)benzamida		492,45
10	328	3-fluoro-4-(trifluorometilo)-N-((1-(2-(trifluorometilsulfonamido)etilo)pipidina-4-ilo)metilo)benzamida		480,41
15	329	3-cloro-5-fluoro-N-((1-(2-(trifluorometilsulfonamido)etilo)pipidina-4-ilo)metilo)benzamida		446,86
20	330	3-bromo-N-((1-(2-(trifluorometilsulfonamido)etilo)pipidina-4-ilo)metilo)benzamida		473,33
25	331	3-fluoro-5-metilo-N-((1-(2-(trifluorometilsulfonamido)etilo)pipidina-4-ilo)metilo)benzamida		426,44
30				
35				
40				
45				
50				
55				
60				
65				

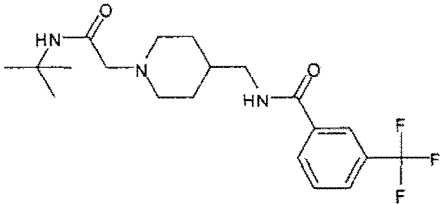
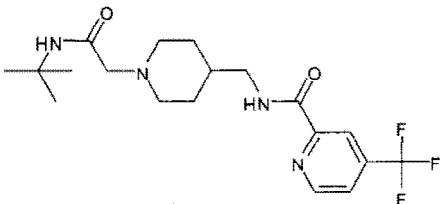
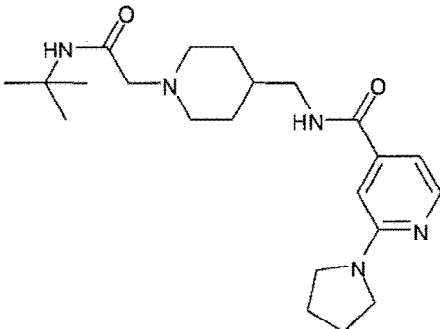
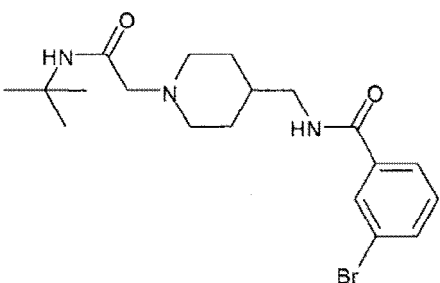
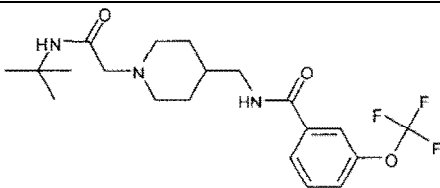
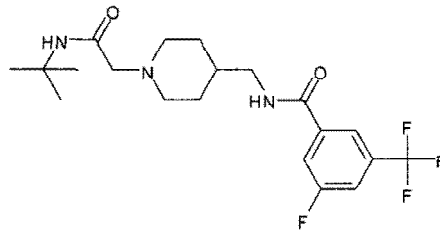
332	3,4-dimetoxi-N-((1-(2-(trifluorometilsulfonamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		454,48
333	2,5-dicloro-N-((1-(2-(ciclopropanosulfonamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)tiofeno-3-carboxamida		441,41
334	N-(2-(4-(2-(3,5-bis(trifluorometilo)fenilamino)-2-oxoetilo)piperidina-1-ilo)etilo)pivalamida		482,48
335	N-((1-(2-(2-fluoro-2-metilpropanamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		486,44
336	3-fluoro-N-((1-(2-(2-fluoro-2-metilpropanamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-5-(trifluorometilo)benzamida		436,44
337	N-((1-(2-(1-metilciclopropanocarboxamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		480,46
338	N-((1-(2-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		536,45
339	3-fluoro-N-((1-(2-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-5-(trifluorometilo)benzamida		486,44

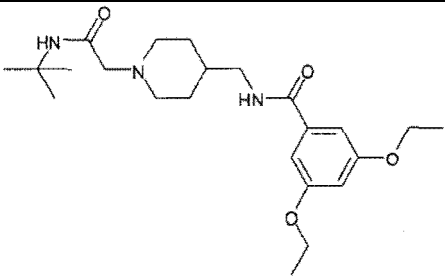
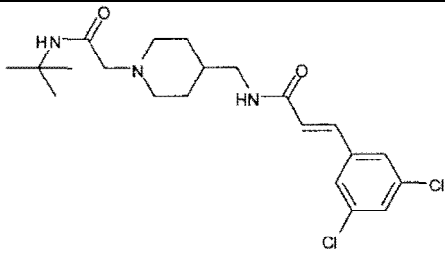
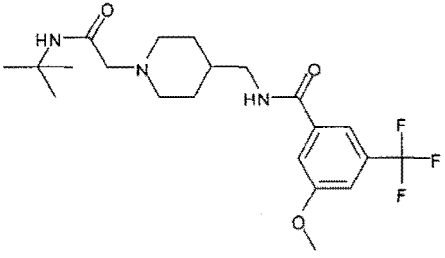
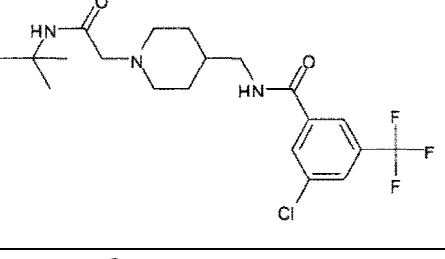
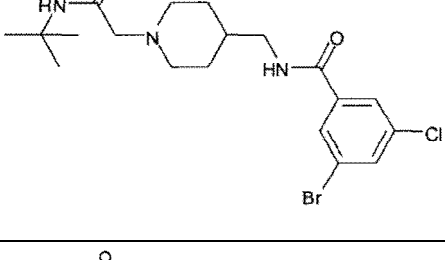
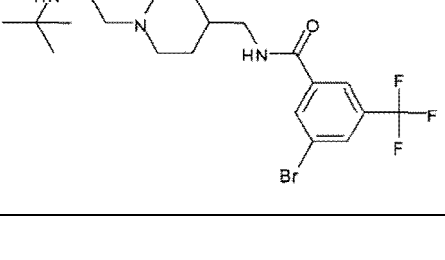
5	340	3,5-bis(trifluorometilo)-N-((1-(2-(1-(trifluorometilo)ciclopentanocarboxamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		562,49
10	341	3-fluoro-5-(trifluorometilo)-N-((1-(2-(1-(trifluorometilo)ciclopentanocarboxamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		512,48
15	342	3,5-bis(trifluorometilo)-N-((1-(2-(1-(trifluorometilo)ciclopropanocarboxamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		534,43
20	343	3-fluoro-5-(trifluorometilo)-N-((1-(2-(1-(trifluorometilo)ciclopropanocarboxamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		484,43
25	344	N-((1-(2-(isopropilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		454,43
30	345	N-((1-(2-oxo-2-(propilamino)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		454,43
35	346	N-((1-(2-oxo-2-(terc-pentilamino)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		482,48
40	347	N-((1-(2-(1,3-dimetoxipropano-2-ilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		514,48
45	348	(S)-N-((1-(2-oxo-2-(3-(trifluorometilo)pirrolidina-1-ilo)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		534,43

349	N-((1-(2-(4-fluoropiperidina-1-ilo)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		498,45
350	3-fluoro-N-((1-(2-(isopropilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-5-(trifluorometilo)benzamida		404,42
351	3-fluoro-N-((1-(2-(2-oxo-2-(propilamino)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-5-(trifluorometilo)benzamida		404,42
352	3-fluoro-N-((1-(2-(1-metilciclobutilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-5-(trifluorometilo)benzamida		430,46
353	3-fluoro-N-((1-(2-(2-oxo-2-(terc-pentilamino)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-5-(trifluorometilo)benzamida		432,47
354	N-((1-(2-(1,3-dimetoxipropano-2-ilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-fluoro-5-(trifluorometilo)benzamida		464,47
355	(S)-3-fluoro-N-((1-(2-(2-oxo-2-(3-(trifluorometilo)pirrolidina-1-ilo)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-5-(trifluorometilo)benzamida		484,43
356	3-fluoro-N-1-(2-(4-fluoropiperidina-1-ilo)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-5-(trifluorometilo)benzamida		448,45
357	N-((1-((1-(metilsulfonamido)ciclopropilo)metilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		502,49
358	N-((1-((1-(etilsulfonamido)ciclopropilo)metilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		516,52

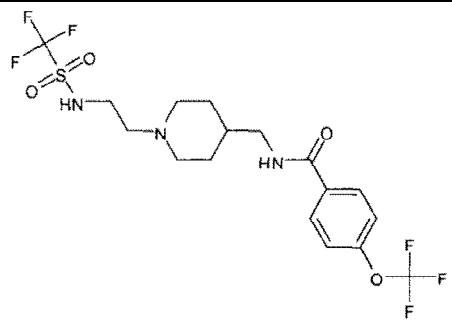
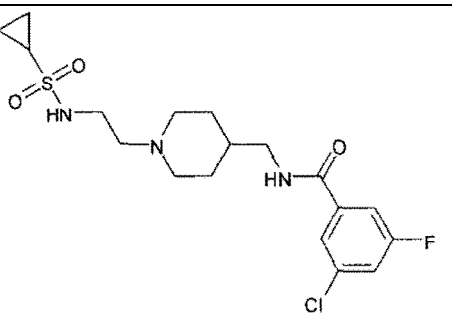
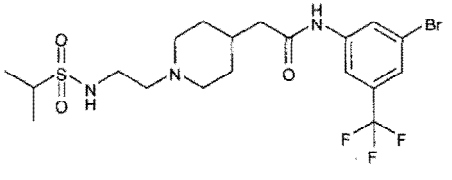
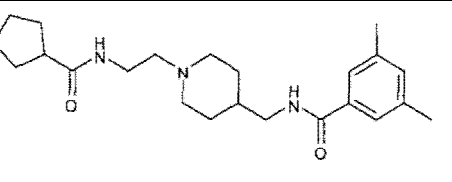
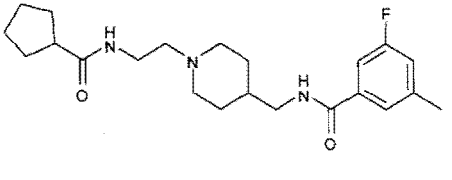
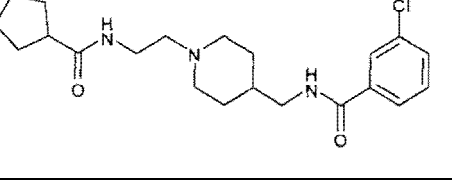
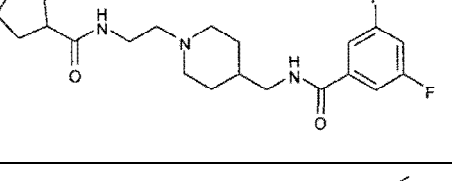
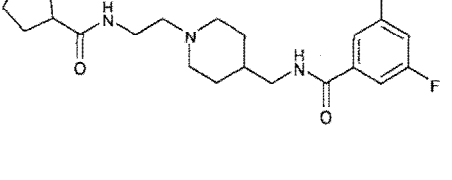
358	N-((1-((1-(etilsulfonamido)ciclopropilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		516,52
359	N-((1-((1-(ciclopropanosulfonamido)ciclopropilo)metilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		528,53
360	3,5-bis(trifluorometilo)-N-((1-((1-(3,3,3-trifluoropropilsulfonamido)ciclopropilo)metilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		584,51
361	N-((1-((1-(pivalamidociclopropilo)metilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		508,52
362	N-((1-(2-(terc-butilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-dimetilbenzamida		360,51
363	N-((1-(2-(terc-butilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-fluoro-5-metilbenzamida		364,48
364	N-((1-(2-(terc-butilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-clorobenzamida		366,90

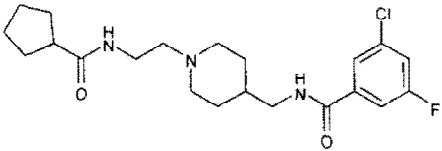
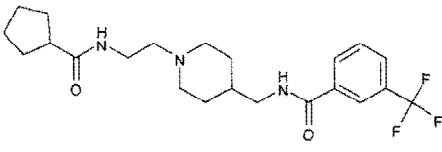
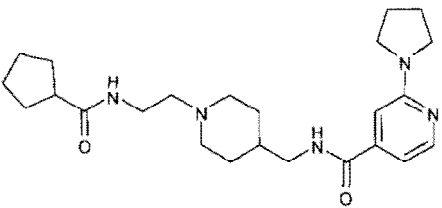
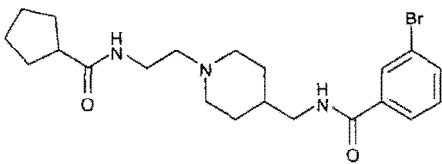
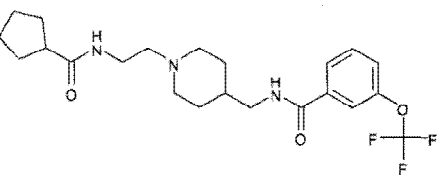
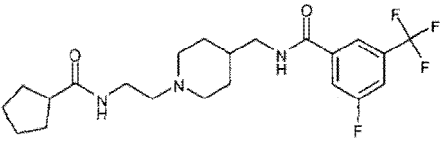
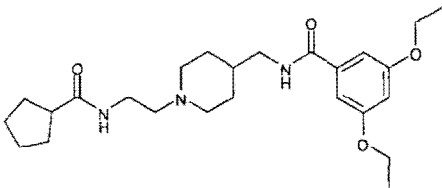
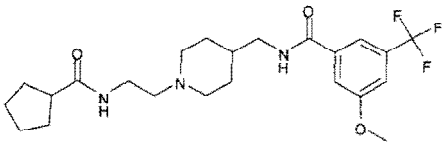
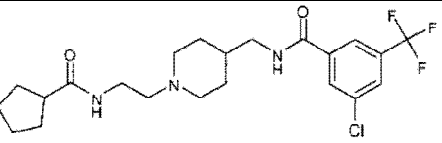
365	N-((1-(2-(terc-butilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-difluorobenzamida		368,44
366	N-((1-(2-(terc-butilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-fluoro-5-metoxibenzamida		380,48
367	N-((1-(2-(terc-butilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-cloro-5-fluorobenzamida		384,89
368	N-((1-(2-(terc-butilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-dimetoxibenzamida		392,51
369	(E)-N-((1-(2-(terc-butilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-(3,5-difluorofenilo)acrilamida		394,48
370	N-((1-(2-(terc-butilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-diclorobenzamida		401,35

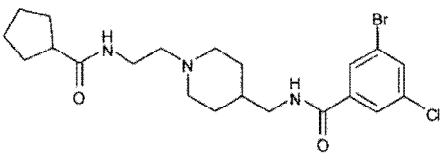
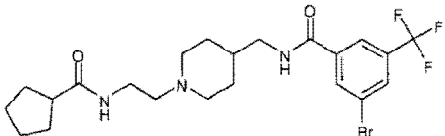
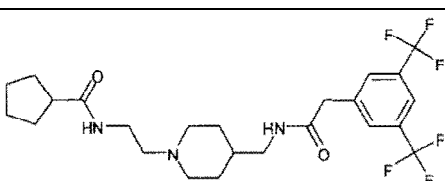
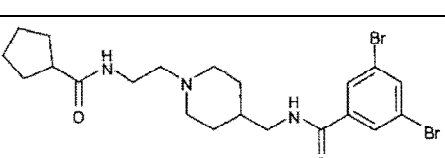
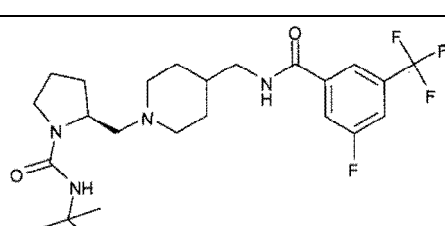
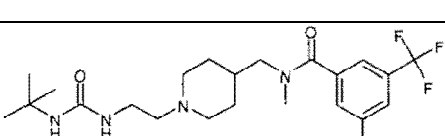
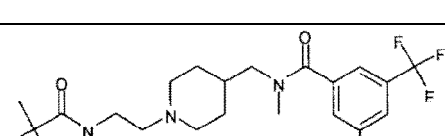
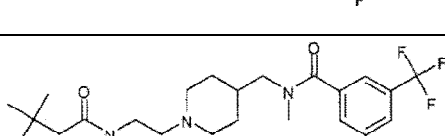
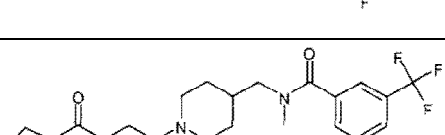
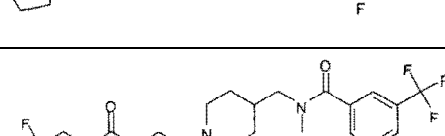
371	N-((1-(2-(terc-butilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-(trifluorometilo)benzamida		400,46
372	N-((1-(2-(terc-butilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-4-(trifluorometilo)picolinamida		401,44
373	N-((1-(2-(terc-butilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-2-(pirrolidina-1-ilo)isonicotinamida		402,55
374	3-bromo-N-((1-(2-(terc-butilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		411,36
375	N-((1-(2-(terc-butilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-(trifluorometoxi)benzamida		416,46
376	N-((1-(2-(terc-butilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-fluoro-5-(trifluorometilo)benzamida		418,45

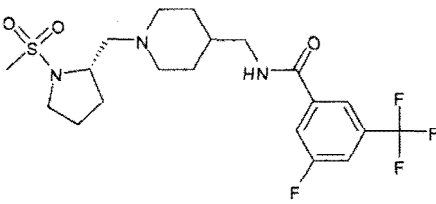
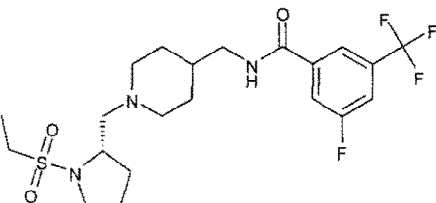
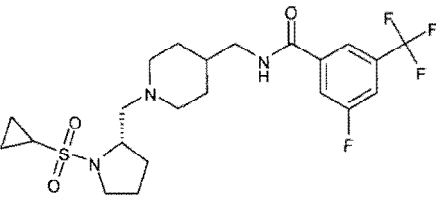
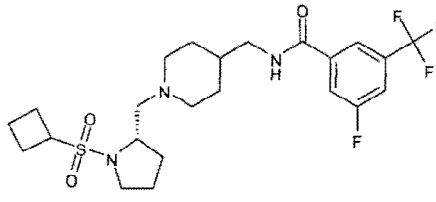
377	N-((1-(2-(terc-butilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-dietoxibenzamida		420,57
378	(E)-N-((1-(2-(terc-butilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-(3,5-diclorofenilo)acrilamida		427,39
379	N-((1-(2-(terc-butilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-metoxi-5-(trifluorometilo)benzamida		430,48
380	N-((1-(2-(terc-butilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-cloro-5-(trifluorometilo)benzamida		434,90
381	3-bromo-N-((1-(2-(terc-butilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-5-clorobenzamida		445,81
382	3-bromo-N-((1-(2-(terc-butilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-5-(trifluorometilo)benzamida		479,36

383	2-(3,5-bis(trifluorometilo)fenilo)-N-((1-(2-(terc-butilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)acetamida		482,48
384	3,5-dibromo-N-((1-(2-(terc-butilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		490,26
385	3-cloro-5-fluoro-N-((1-(2-(1-metiletilsulfonamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		420,95
386	3-bromo-N-((1-(2-(1-metiletilsulfonamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		447,41
387	N-((1-(2-(ciclopropanosulfonamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-fluoro-4-(trifluorometilo)benzamida		452,48
388	3,5-dibromo-N-((1-(2-(trifluorometilsulfonamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		552,23

389	4-(trifluorometoxi)-N-((1-(2-(trifluorometilsulfonamido)etilo)pi- dina-4-ilo)metilo)benzamida		478,42
390	3-cloro-N-((1-(2-(ciclopropanosulfonamido)etilo)pi- peridina-4-ilo)metilo)-5- fluorobenzamida		418,93
391	N-(3-bromo-5-(trifluorometilo)fenilo)-2-(1-(2-(1- metiletilsulfonamido)etilo)piperidin- a-4-ilo)acetamida		515,41
392	N-((1-(2-(ciclopentanocarboxamido)etilo)pi- peridina-4-ilo)metilo)-3,5- dimetilbenzamida		386,55
393	N-((1-(2-(ciclopentanocarboxamido)etilo)pi- peridina-4-ilo)metilo)-3-fluoro-5- metilbenzamida		390,51
394	3-cloro-N-((1-(2-(ciclopentanocarboxamido)etilo)pi- peridina-4-ilo)metilo)benzamida		392,94
395	N-((1-(2-(ciclopentanocarboxamido)etilo)pi- peridina-4-ilo)metilo)-3,5- difluorobenzamida		394,48
396	N-((1-(2-(ciclopentanocarboxamido)etilo)pi- peridina-4-ilo)metilo)-3-fluoro-5- metoxibenzamida		406,51

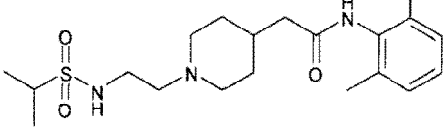
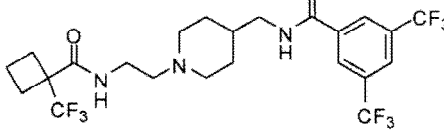
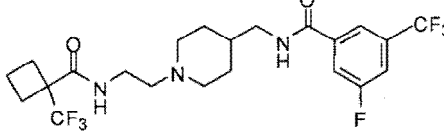
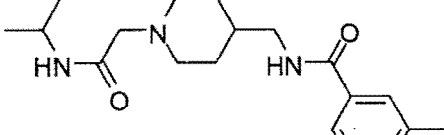
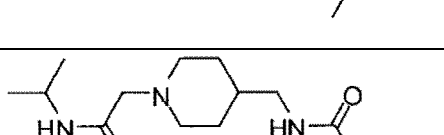
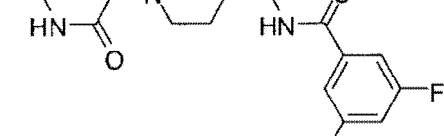
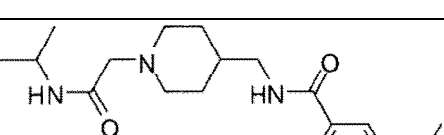
397	3-cloro-N-((1-(2-(ciclopentanocarboxamido)etilo)pi peridina-4-ilo)metilo)-5- fluorobenzamida		410,93
398	N-((1-(2-(ciclopentanocarboxamido)etilo)pi peridina-4-ilo)metilo)-3-(trifluorometilo)benzamida		426,49
399	N-((1-(2-(ciclopentanocarboxamido)etilo)pi peridina-4-ilo)metilo)-2-(pirrolidina- 1-ilo)isonicotinamida		428,59
400	3-bromo-N-((1-(2-(ciclopentanocarboxamido)etilo)pi peridina-4-ilo)metilo)benzamida		437,40
401	N-((1-(2-(ciclopentanocarboxamido)etilo)pi peridina-4-ilo)metilo)-3-(trifluorometoxi)benzamida		442,49
402	N-((1-(2-(ciclopentanocarboxamido)etilo)pi peridina-4-ilo)metilo)-3-fluoro-5-(trifluorometilo)benzamida		444,48
403	N-((1-(2-(ciclopentanocarboxamido)etilo)pi peridina-4-ilo)metilo)-3,5- dietoxibenzamida		446,60
404	N-((1-(2-(ciclopentanocarboxamido)etilo)pi peridina-4-ilo)metilo)-3-metoxi-5-(trifluorometilo)benzamida		456,52
405	3-cloro-N-((1-(2-(ciclopentanocarboxamido)etilo)pi peridina-4-ilo)metilo)-5-(trifluorometilo)benzamida		460,94

5	406	3-bromo-5-cloro-N-((1-(2-(ciclopentanocarboxamido)etilo)pi peridina-4-ilo)metilo)benzamida		471,84
10	407	3-bromo-N-((1-(2-(ciclopentanocarboxamido)etilo)pi peridina-4-ilo)metilo)-5-(trifluorometilo)benzamida		505,40
15	408	N-(2-(4-((2-(3,5-bis(trifluorometilo)fenilo) acetamido)metilo)piperidina-1-ilo)etilo)ciclopentanocarboxamida		508,52
20	409	3,5-dibromo-N-((1-(2-(ciclopentanocarboxamido)etilo)pi peridina-4-ilo)metilo)benzamida		516,30
30	410	(S)-N-terc-butilo-2-((4-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)benzamido)metilo) piperidina-1-ilo)metilo)pirrolidina-1-carboxamida		487,55
35	411	N-((1-(2-(3-terc-butilureido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-fluoro-N-metilo-5-(trifluorometilo)benzamida		461,52
40	412	3-fluoro-N-metilo-N-((1-(2-pivalamidoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-5-(trifluorometilo)benzamida		446,50
45	413	N-((1-(2-(3,3-dimetilbutanamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-fluoro-N-metilo-5-(trifluorometilo)benzamida		460,53
50	414	N-((1-(2-(ciclopentanocarboxamido)etilo)pi peridina-4-ilo)metilo)-3-fluoro-N-metilo-5-(trifluorometilo)benzamida		458,51
55	415	3-fluoro-N-metilo-N-((1-(2-(4,4,4-trifluorobutanamido)etilo)piperidin a-4-ilo)metilo)-5-(trifluorometilo)benzamida		486,44

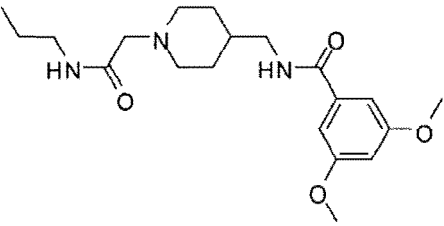
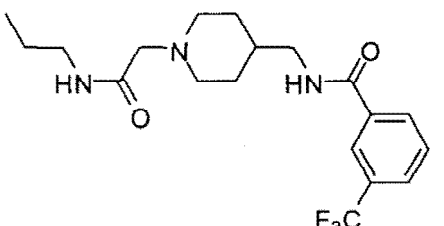
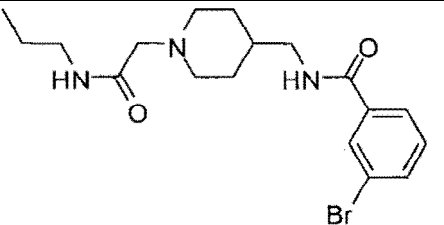
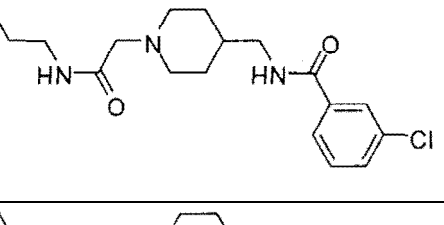
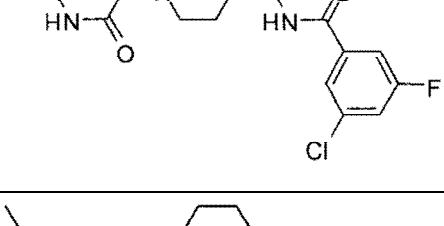
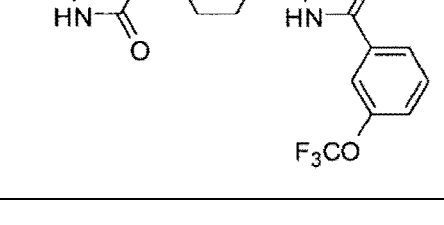
416	(S)-3-fluoro-N-((1-((1-(metilsulfonilo)pirrolidina-2-ilo)metilo)piperidina-4-ilo)metilo)-5-(trifluorometilo)benzamida		466,51
417	(S)-N-((1-((1-(etilsulfonilo)pirrolidina-2-ilo)metilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-fluoro-5-(trifluorometilo)benzamida		480,54
418	(S)-N-((1-((1-(ciclopropilsulfonilo)pirrolidina-2-ilo)metilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-fluoro-5-(trifluorometilo)benzamida		492,55
419	(S)-N-((1-((1-(ciclobutilsulfonilo)pirrolidina-2-ilo)metilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-fluoro-5-(trifluorometilo)benzamida		506,57

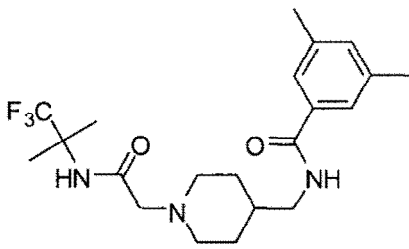
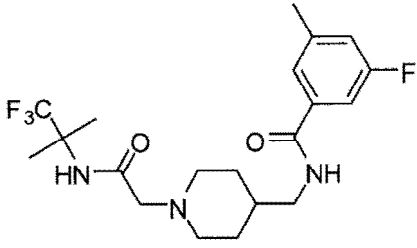
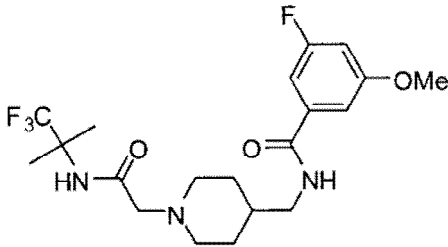
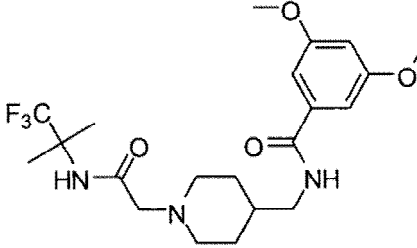
420	(S)-N-((1-((1-(ciclopentilsulfonilo)pirrolidina-2-ilo)metilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-fluoro-5-(trifluorometilo)benzamida		520,60
421	(S)-N-((1-((1-(ciclopropilmetilsulfonilo)pirrolidina-2-ilo)metilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-fluoro-5-(trifluorometilo)benzamida		506,57
422	(S)-3-fluoro-5-(trifluorometilo)-N-((1-((1-(3,3,3-trifluoropropilsulfonilo)pirrolidina-2-ilo)metilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		548,53
423	(S)-3-fluoro-N-((1-((1-(pivaloilpirrolidina-2-ilo)metilo)piperidina-4-ilo)metilo)-5-(trifluorometilo)benzamida		472,54

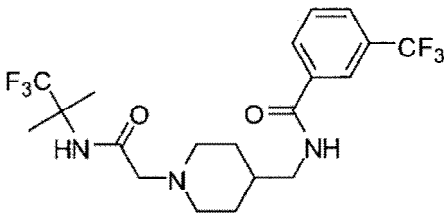
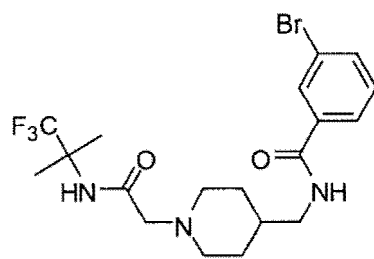
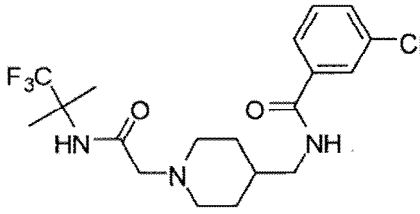
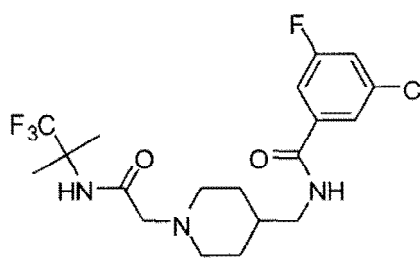
5	424	(S)-N-((1-((1-(3,3-dimetilbutanoilo)pirrolidina-2-ilo)metilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-fluoro-5-(trifluorometilo)benzamida		486,57
10	425	(S)-N-((1-((1-(ciclopentanocarbonilo)pirrolidina-2-ilo)metilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-fluoro-5-(trifluorometilo)benzamida		484,55
15	426	(S)-3-fluoro-N-((1-((1-(4,4,4-trifluorobutanoilo)pirrolidina-2-ilo)metilo)piperidina-4-ilo)metilo)-5-(trifluorometilo)benzamida		512,48
20	427	N-(3-fluoro-5-(trifluorometilo)fenilo)-2-(1-(2-(2-metilpropilsulfonamido)etilo)piperidina-4-ilo)acetamida		468,53
25	428	N-((1-(2-(terc-butilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-clorofenilo)ciclopentanocarboxámi co		435,02
30	429	3-bromo-N-((1-(2-(terc-butilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-5-(trifluorometoxi)benzamida		495,36
35	430	N-((1-(2-(1-hidroxi-2-metilpropano-2-ilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		484,45
40	431	N-((1-(2-(1-metilciclohexilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		508,52
45	432	N-((1-(2-(terc-butilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-1-fenilciclopentanocarboxamida		400,58

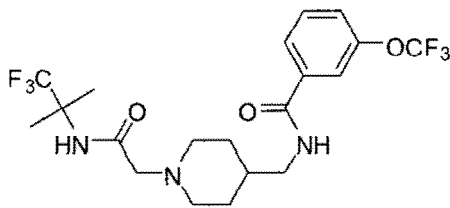
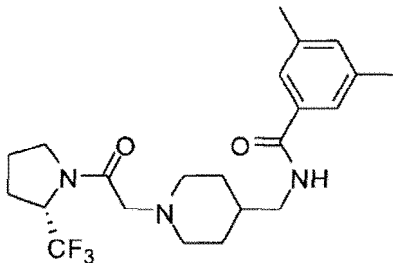
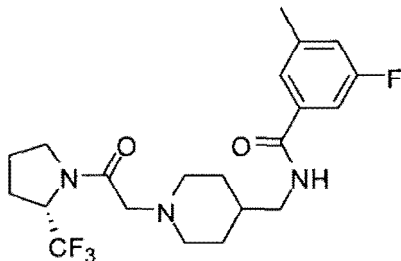
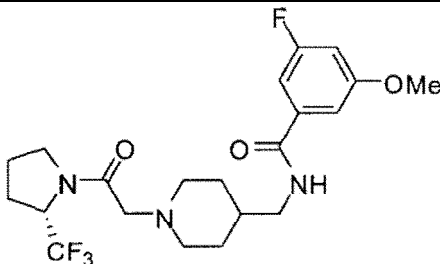
433	N-(2,6-dimetilfenilo)-2-(1-(2-(1-metiletilsulfonamido)etilo)piperidina-4-ilo)acetamida		396,57
434	3,5-bis(trifluorometilo)-N-((1-(2-(1-(trifluorometilo)ciclobutanocarboxamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		548,19
435	3-fluoro-5-(trifluorometilo)-N-((1-(2-(1-(trifluorometilo)ciclobutanocarboxamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		498,19
436	N-((1-(2-(isopropilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-dimetilbenzamida		346,24
437	3-fluoro-N-((1-(2-(isopropilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-5-metilbenzamida		350,22
438	3-fluoro-N-((1-(2-(isopropilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-5-metoxibenzamida		366,21
439	N-((1-(2-(isopropilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-dimetoxibenzamida		378,23
440	N-((1-(2-(isopropilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-(trifluorometilo)benzamida		386,20

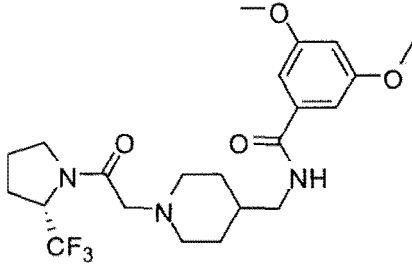
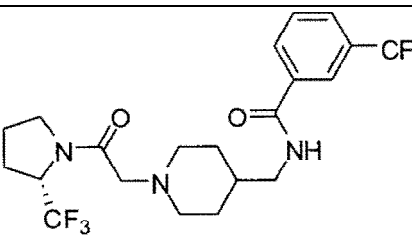
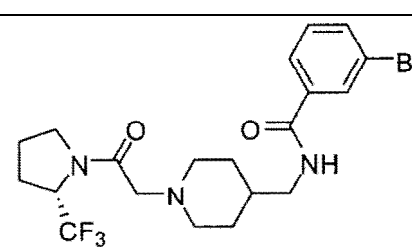
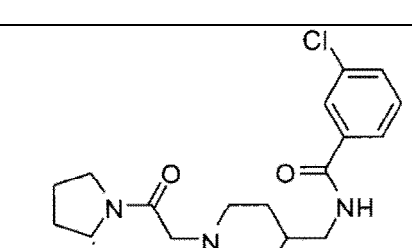
441	3-bromo-N-((1-(2-(isopropilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		396,12
442	3-cloro-N-((1-(2-(isopropilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		352,17
443	3-cloro-5-fluoro-N-((1-(2-(isopropilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		370,16
444	N-((1-(2-(isopropilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-(trifluorometoxi)benzamida		402,19
445	3,5-dimetilo-N-((1-(2-oxo-2-(propilamino)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		346,24
446	3-fluoro-5-metilo-N-((1-(2-oxo-2-(propilamino)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		350,22
447	3-fluoro-5-metoxi-N-((1-(2-oxo-2-(propilamino)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		366,21

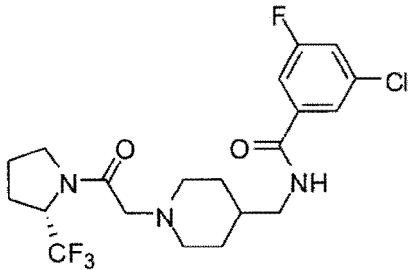
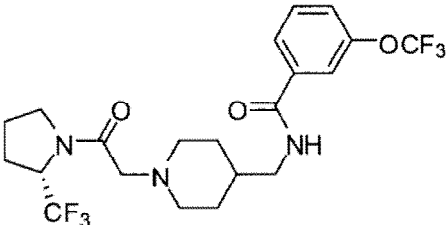
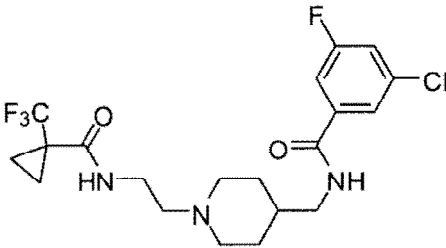
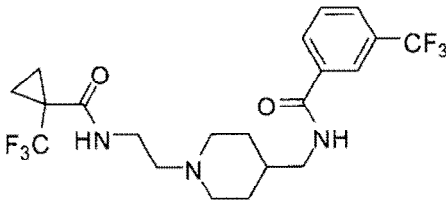
448	3,5-dimetoxi-N-((1-(2-oxo-2-(propilamino)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		378,23
449	N-((1-(2-oxo-2-(propilamino)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-(trifluorometilo)benzamida		386,20
450	3-bromo-N-((1-(2-oxo-2-(propilamino)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		396,12
451	3-cloro-N-((1-(2-oxo-2-(propilamino)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		352,17
452	3-cloro-5-fluoro-N-((1-(2-oxo-2-(propilamino)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		370,16
453	N-((1-(2-oxo-2-(propilamino)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-(trifluorometoxi)benzamida		402,19

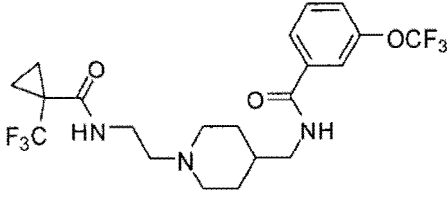
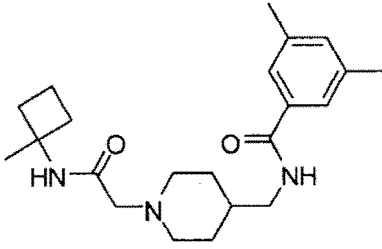
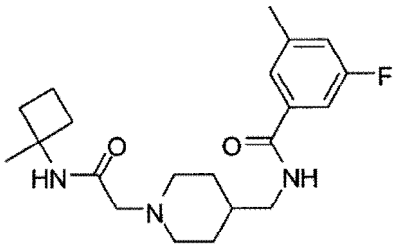
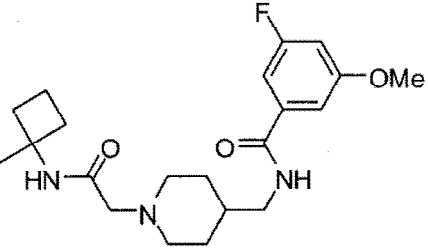
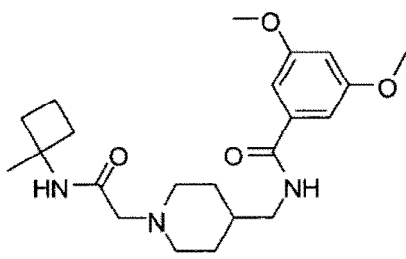
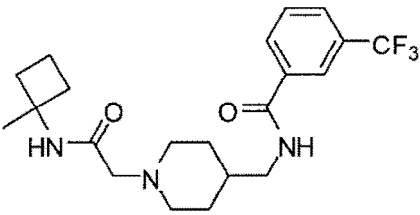
454	3,5-dimetilo-N-((1-(2-oxo-2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropano-2-ilamino)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		414,23
455	3-fluoro-5-metilo-N-((1-(2-oxo-2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropano-2-ilamino)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		418,20
456	3-fluoro-5-metoxi-N-((1-(2-oxo-2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropano-2-ilamino)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		434,20
457	3,5-dimetoxi-N-((1-(2-oxo-2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropano-2-ilamino)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		446,22

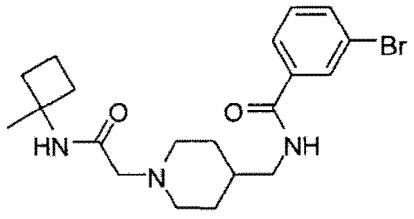
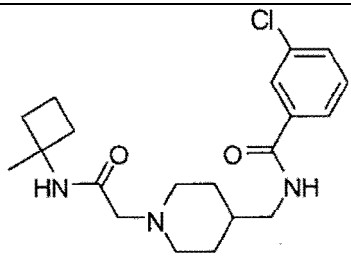
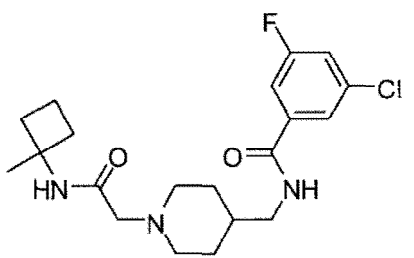
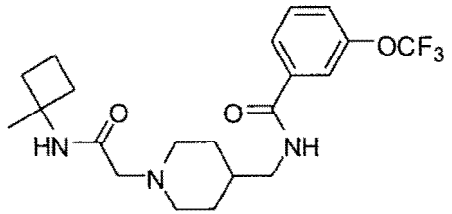
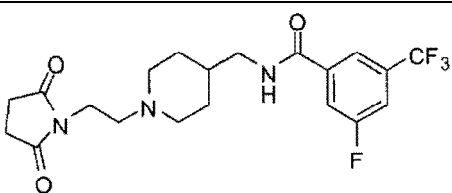
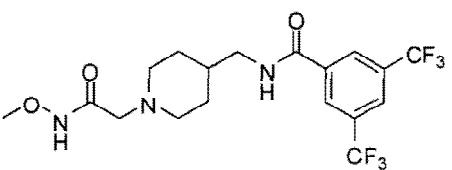
458	N-((1-(2-oxo-2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropano-2-ilamino)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-(trifluorometilo)benzamida		454,19
459	3-bromo-N-((1-(2-oxo-2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropano-2-ilamino)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		464,11
460	3-cloro-N-((1-(2-oxo-2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropano-2-ilamino)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		420,16
461	3-cloro-5-fluoro-N-((1-(2-oxo-2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropano-2-ilamino)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		438,15

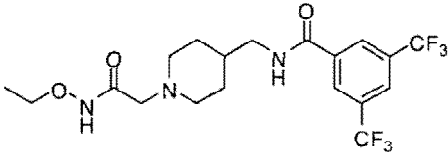
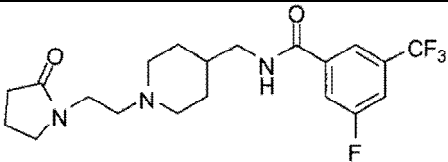
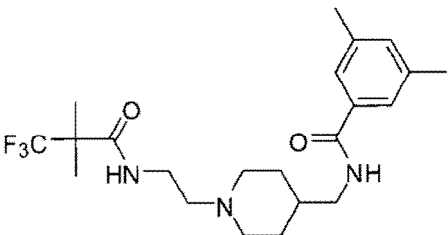
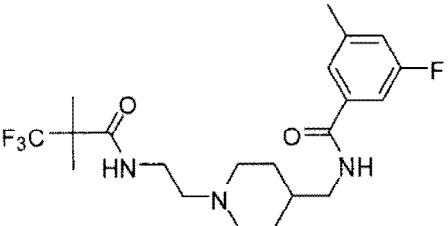
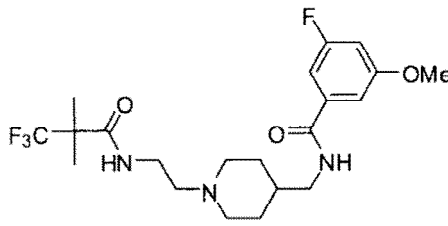
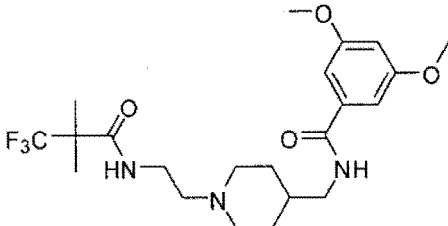
462	N-((1-(2-oxo-2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropano-2-ilamino)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-(trifluorometoxi)benzamida		470,18
463	(S)-3,5-dimetilo-N-((1-(2-oxo-2-(2-(trifluorometilo)pirrolidina-1-ilo)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		426,23
464	(S)-3-fluoro-5-metilo-N-((1-(2-oxo-2-(2-(trifluorometilo)pirrolidina-1-ilo)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		430,20
465	(S)-3-fluoro-5-metoxi-N-((1-(2-oxo-2-(2-(trifluorometilo)pirrolidina-1-ilo)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		446,20

5	466	(S)-3,5-dimetoxi-N-((1-(2-oxo-2-(2-(trifluorometilo)pirrolidina-1-ilo)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		458,22
10	467	(S)-N-((1-(2-oxo-2-(2-(trifluorometilo)pirrolidina-1-ilo)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-(trifluorometilo)benzamida		466,19
15	468	(S)-3-bromo-N-((1-(2-oxo-2-(2-(trifluorometilo)pirrolidina-1-ilo)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		476,11
20	469	(S)-3-cloro-N-((1-(2-oxo-2-(2-(trifluorometilo)pirrolidina-1-ilo)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		432,16
25				
30				
35				
40				
45				
50				
55				
60				

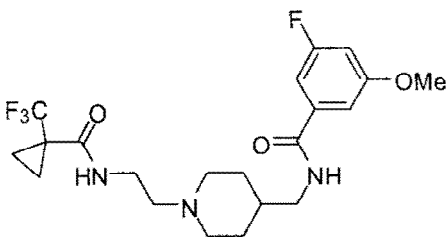
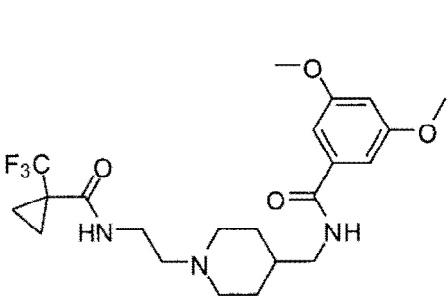
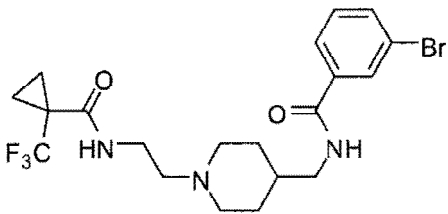
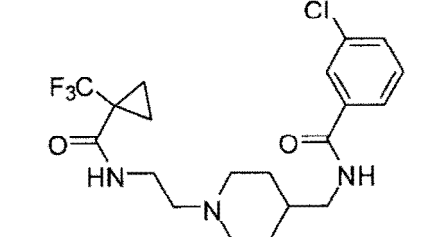
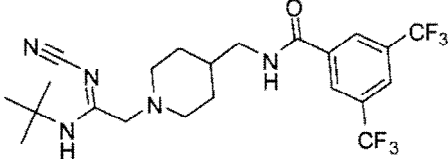
470	(S)-3-cloro-5-fluoro-N-((1-(2-oxo-2-(2-(trifluorometilo)pirrolidina-1-ilo)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)metilo)benzamida		450,15
471	(S)-N-((1-(2-oxo-2-(2-(trifluorometilo)pirrolidina-1-ilo)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-(trifluorometoxi)benzamida		482,18
472	3-cloro-5-fluoro-N-((1-(2-(1-(trifluorometilo)ciclopropanocarboxamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		450,15
473	3-(trifluorometilo)-N-((1-(2-(1-(trifluorometilo)ciclopropanocarboxamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		486,19

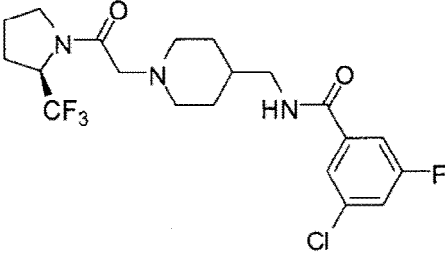
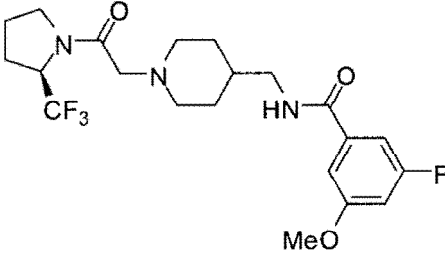
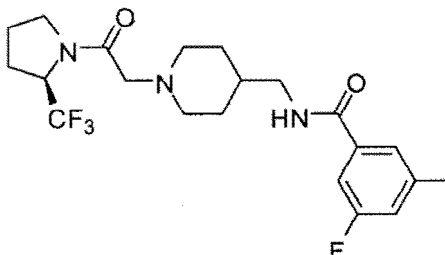
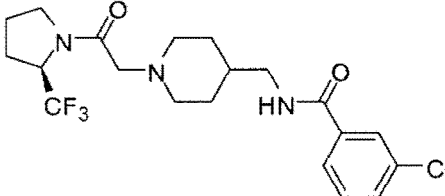
474	3-(trifluorometoxi)-N-((1-(2-(1-(trifluorometilo)ciclopropanocarboxamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		482,18
475	3,5-dimetilo-N-((1-(2-(1-metilciclobutilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		372,26
476	3-fluoro-5-metilo-N-((1-(2-(1-metilciclobutilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		376,23
477	3-fluoro-5-metoxi-N-((1-(2-(1-metilciclobutilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		392,23
478	3,5-dimetoxi-N-((1-(2-(1-metilciclobutilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		404,25
479	N-((1-(2-(1-metilciclobutilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-(trifluorometilo)benzamida		412,21

480	3-bromo-N-((1-(2-(1-metilciclobutilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		422,14
481	3-cloro-N-((1-(2-(1-metilciclobutilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		378,19
482	3-cloro-5-fluoro-N-((1-(2-(1-metilciclobutilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		396,18
483	N-((1-(2-(1-metilciclobutilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-(trifluorometoxi)benzamida		428,21
484	N-((1-(2-(2,5-dioxopirrolidina-1-ilo)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-fluoro-5-(trifluorometilo)benzamida		430,17
485	N-((1-(2-(metoxiamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		442,15

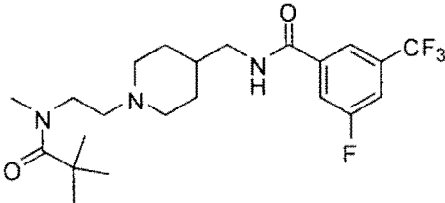
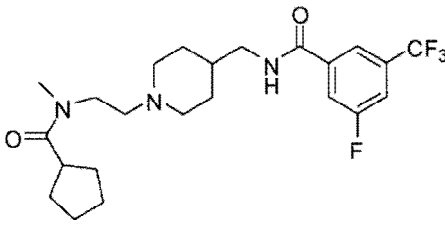
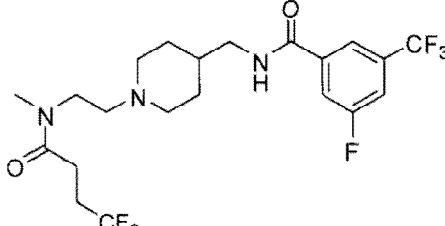
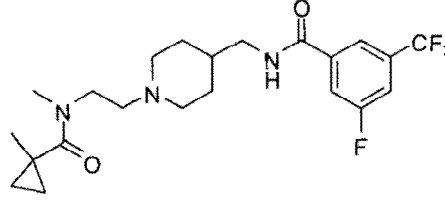
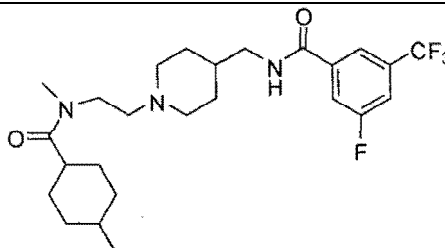
486	N-((1-(2-(etoxiamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		456,16
487	3-fluoro-N-((1-(2-(2-oxopirrolidina-1-ilo)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-5-(trifluorometilo)benzamida		416,19
488	3,5-dimetilo-N-((1-(2-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanamido)etilo)piperidin a-4-ilo)metilo)benzamida		428,24
489	3-fluoro-5-metilo-N-((1-(2-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanamido)etilo)piperidin a-4-ilo)metilo)benzamida		432,22
490	3-fluoro-5-metoxi-N-((1-(2-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanamido)etilo)piperidin a-4-ilo)metilo)benzamida		448,21
491	3,5-dimetoxi-N-((1-(2-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanamido)etilo)piperidin a-4-ilo)metilo)benzamida		460,23

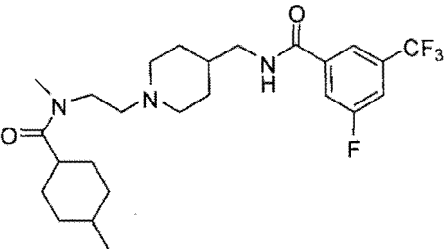
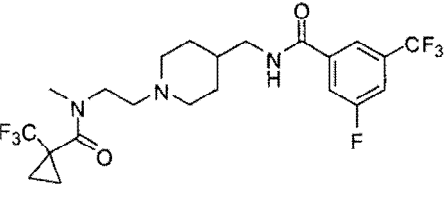
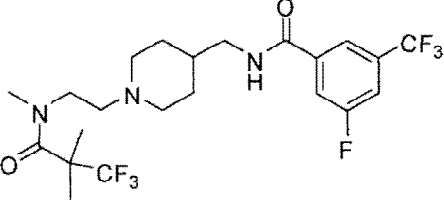
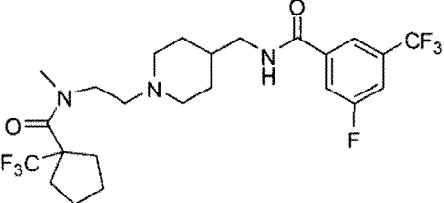
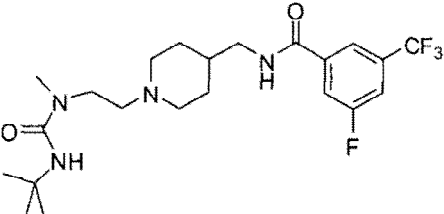
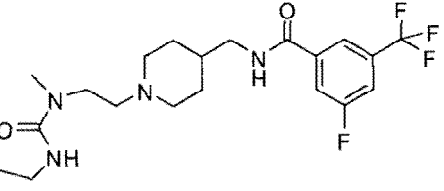
492	N-((1-(2-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanamido)etilo)piperidin a-4-ilo)metilo)-3-(trifluorometilo)benzamida		468,20
493	3-bromo-N-((1-(2-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanamido)etilo)piperidin a-4-ilo)metilo)benzamida		478,12
494	3-cloro-N-((1-(2-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanamido)etilo)piperidin a-4-ilo)metilo)benzamida		434,17
495	3-cloro-5-fluoro-N-((1-(2-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanamido)etilo)piperidin a-4-ilo)metilo)benzamida		452,16
496	N-((1-(2-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanamido)etilo)piperidin a-4-ilo)metilo)-3-(trifluorometoxi)benzamida		484,20
497	3,5-dimetilo-N-((1-(2-(1-(trifluorometilo)ciclopropanocarboxamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		426,23
498	3-fluoro-5-metilo-N-((1-(2-(1-(trifluorometilo)ciclopropanocarboxamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		430,20

499	3-fluoro-5-metoxi-N-((1-(2-(1-(trifluorometilo)ciclopropanocarboxamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		446,20
500	3,5-dimetoxi-N-((1-(2-(1-(trifluorometilo)ciclopropanocarboxamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		458,22
501	3-bromo-N-((1-(2-(1-(trifluorometilo)ciclopropanocarboxamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		476,11
502	3-cloro-N-((1-(2-(1-(trifluorometilo)ciclopropanocarboxamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		432,16
503	(Z)-N-((1-(2-(terc-butilamino)-2-(cianoimino)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		492,21

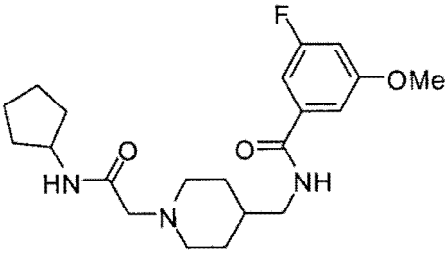
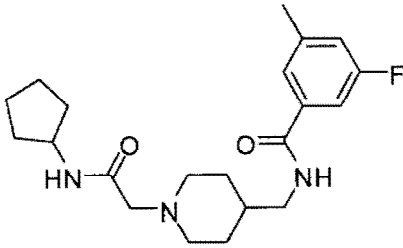
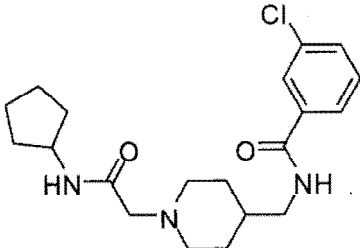
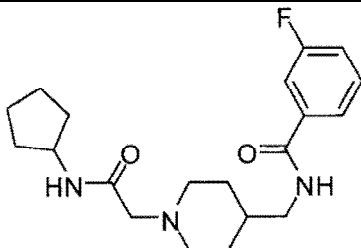
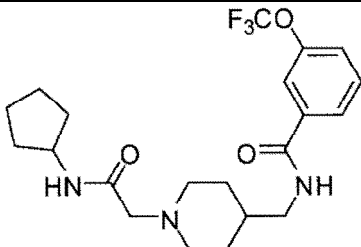
504	(R)-3-cloro-5-fluoro-N-((1-(2-oxo-2-(2-(trifluorometilo)pirrolidina-1-ilo)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		450,15
505	(R)-3-fluoro-5-metoxi-N-((1-(2-oxo-2-(2-(trifluorometilo)pirrolidina-1-ilo)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		446,20
506	(R)-3-fluoro-5-metilo-N-((1-(2-oxo-2-(2-(trifluorometilo)pirrolidina-1-ilo)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		430,20
507	(R)-3-cloro-N-((1-(2-oxo-2-(2-(trifluorometilo)pirrolidina-1-ilo)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		432,16

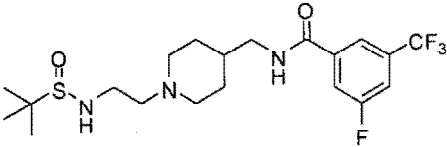
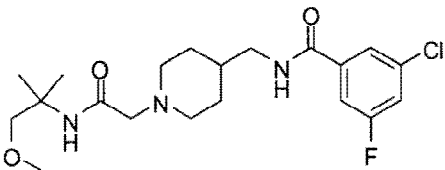
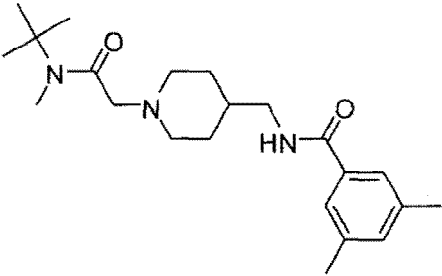
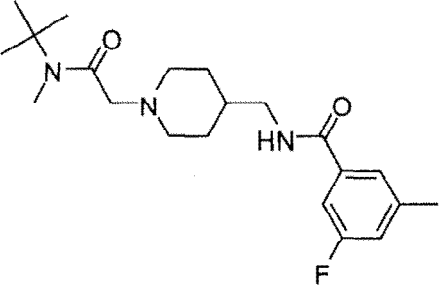
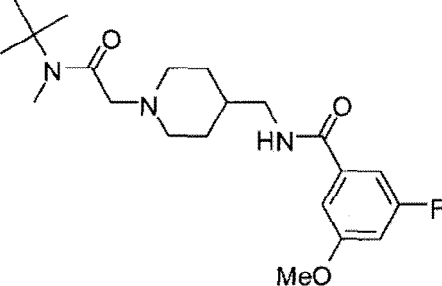
508	(R)-3-fluoro-N-((1-(2-oxo-2-(2-(trifluorometilo)pirrolidina-1-ilo)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		416,19
509	3-fluoro-N-((1-((1R, 2R)-2-pivalamidociclohexilo)piperidina-4-ilo)metilo)-5-(trifluorometilo)benzamida		486,27
510	(Z)-N-((1-(2-(terc-butilamino)-2-(cianoimino)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-fluoro-5-(trifluorometilo)benzamida		442,22
511	3-cloro-5-fluoro-N-((1-(2-(1-(trifluorometilo)ciclobutanocarboxamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		464,16
512	3-cloro-N-((1-(2-(1-(trifluorometilo)ciclobutanocarboxamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		446,17
513	3-cloro-N-((1-(2-(1-(trifluorometilo)ciclobutanocarboxamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		460,21
514	N-((1-(2-(N-terc-butilsulfamoilo)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-fluoro-5-(trifluorometilo)benzamida		468,19

515	3-fluoro-N-((1-(2-(N-metilpivalamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-5-(trifluorometilo)benzamida		446,24
516	3-fluoro-N-((1-(2-(N-metilciclopentanocarboxamido)etilico 1)piperidina-4-ilo)metilo)-5-(trifluorometilo)benzamida		458,24
517	3-fluoro-N-((1-(2-(4,4,4-trifluoro-N-metilbutanamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-5-(trifluorometilo)benzamida		486,19
518	N-((1-(2-(N,1-dimetilciclopropanocarboxamido)etilico)hilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-fluoro-5-(trifluorometilo)benzamida		444,22
519	N-((1-(2-(N,4-dimetilciclohexanocarboxamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-fluoro-5-(trifluorometilo)benzamida		486,27

519	N-((1-(2-(N, 4-dimetilciclohexanocarboxamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-fluoro-5-(trifluorometilo)benzamida		486,27
520	3-fluoro-N-((1-(2-(N-metilo-1-(trifluorometilo)ciclopropanocarboxamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-5-(trifluorometilo)benzamida		498,19
521	3-fluoro-N-((1-(2-(3,3,3-trifluoro-N, 2,2-trimetilpropanamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-5-(trifluorometilo)benzamida		500,21
522	3-fluoro-N-((1-(2-(N-metilo-1-(trifluorometilo)ciclopentanocarboxamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-5-(trifluorometilo)benzamida		526,22
523	N-((1-(2-(3-terc-butilo-1-metilureido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-fluoro-5-(trifluorometilo)benzamida		461,25
524	N-((1-(2-(3-etilo-1-metilureido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-fluoro-5-(trifluorometilo)benzamida		433,21

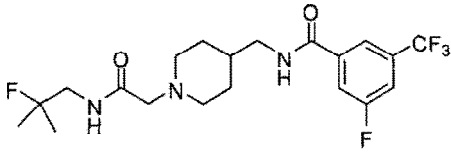
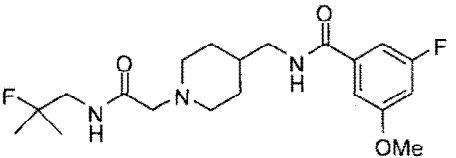
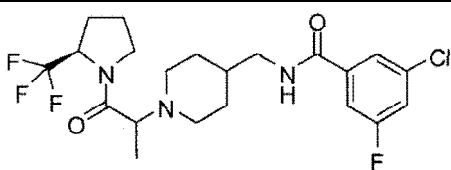
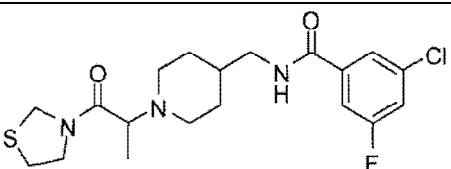
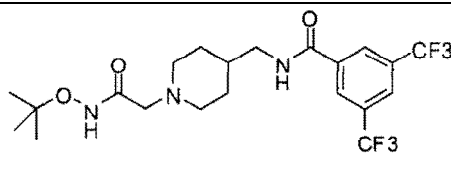
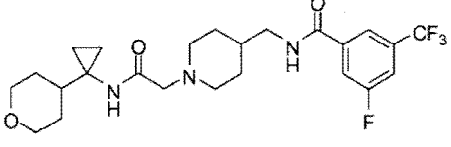
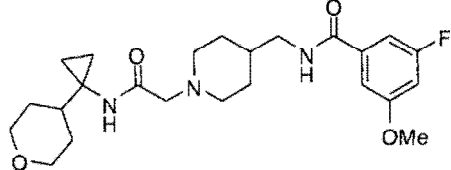
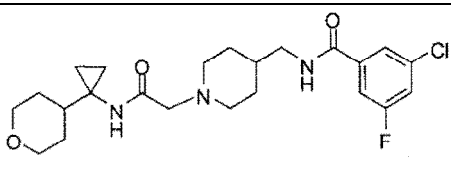
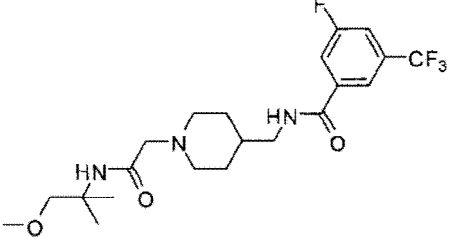
525	N-((1-(2-(3-ciclohexilo-1-metilureido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-fluoro-5-(trifluorometilo)benzamida		487,26
526	3-fluoro-N-((1-(2-(1-metilo-3-propilureido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-5-(trifluorometilo)benzamida		447,23
527	3-cloro-N-((1-(2-oxo-2-(piperidina-1-ilamino)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		393,20
528	N-((1-(2-(1-metilciclobutilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		344,23
529	4-fluoro-N-((1-(2-(1-metilciclobutilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		362,22
530	2-(4-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)benzamido)metilo)piperidina-1-ilo)etilo ciclohexilcarbamato de terc-butilo		474,23
531	3-cloro-N-((1-(2-(ciclopentilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-5-fluorobenzamida		396,18

532	N-((1-(2-(ciclopentilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-fluoro-5-metoxibenzamida		392,23
533	N-((1-(2-(ciclopentilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-fluoro-5-metilbenzamida		376,23
534	3-cloro-N-((1-(2-(ciclopentilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		378,19
535	N-((1-(2-(ciclopentilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-fluorobenzamida		362,22
536	N-((1-(2-(ciclopentilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-(trifluorometoxi)benzamida		428,21

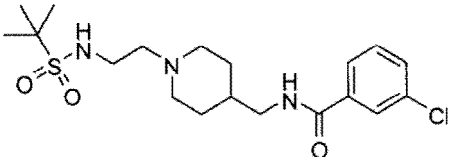
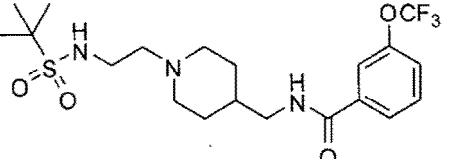
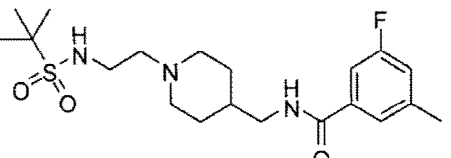
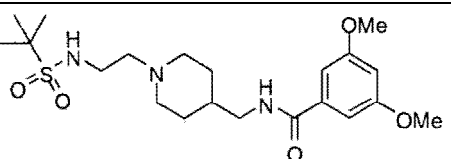
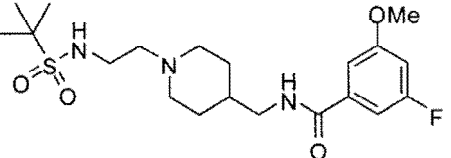
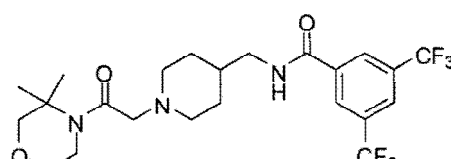
537	N-((1-(2-(1,1-dimetiletilsulfonamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-fluoro-5-(trifluorometilo)benzamida		452,19
538	3-cloro-5-fluoro-N-((1-(2-(1-metoxi-2-metilpropano-2-ilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		414,19
539	N-((1-(2-(terc-butilo(metilo)amino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-dimetilbenzamida		374,27
540	N-((1-(2-(terc-butilo(metilo)amino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-fluoro-5-metilbenzamida		378,25
541	N-((1-(2-(terc-butilo(metilo)amino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-fluoro-5-metoxibenzamida		394,24

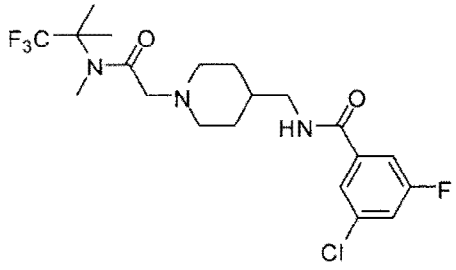
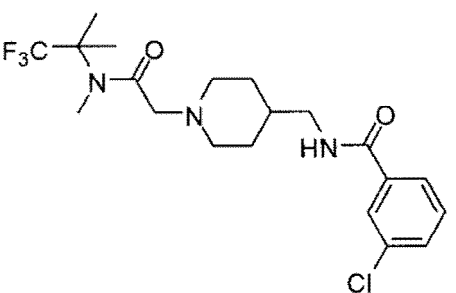
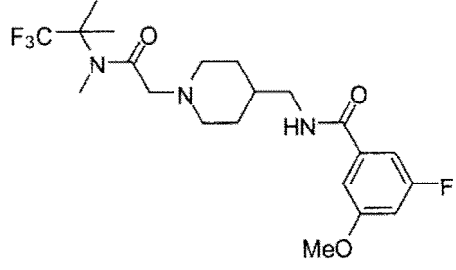
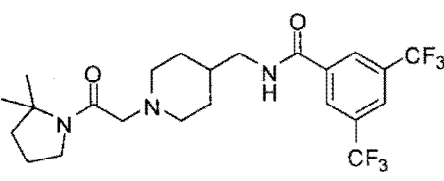
542	N-((1-(2-(terc-butilo(metilo)amino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-(trifluorometilo)benzamida		414,23
543	N-((1-(2-(terc-butilo(metilo)amino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-clorobenzamida		380,20
544	N-((1-(2-(terc-butilo(metilo)amino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-cloro-5-fluorobenzamida		398,19
545	N-((1-(2-(terc-butilo(metilo)amino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-(trifluorometoxi)benzamida		430,22
546	N-((1-(1-(terc-butilamino)-1-oxopropano-2-ilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-cloro-5-fluorobenzamida		398,19
547	3-cloro-5-fluoro-N-((1-(1-oxo-1-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropano-2-ilamino)propano-2-ilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		452,16

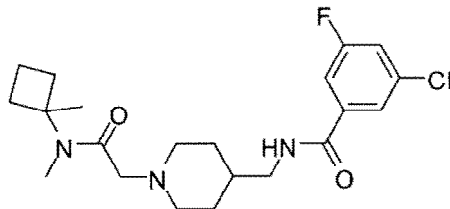
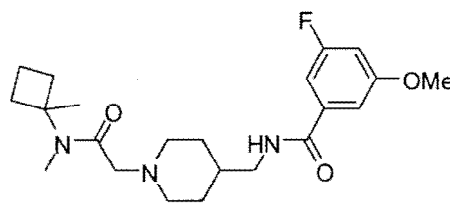
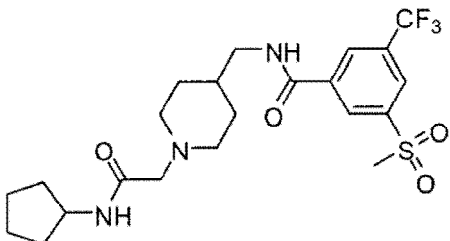
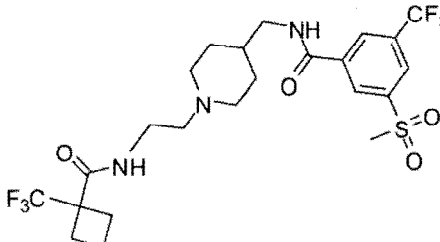
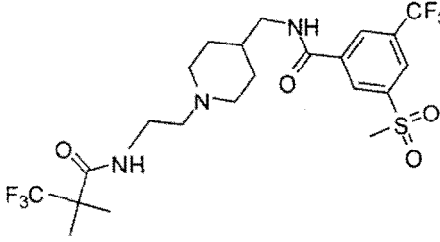
548	3-cloro-5-fluoro-N-((1-(1-oxo-1-((S)-2-(trifluorometilo)pirrolidina-1-ilo)propano-2-ilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		464,16
549	3-cloro-N-((1-(1-(ciclopentilamino)-1-oxopropano-2-ilo)piperidina-4-ilo)metilo)-5-fluorobenzamida		410,19
550	3-cloro-5-fluoro-N-((1-(1-(1-metilciclohexilamino)-1-oxopropano-2-ilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		438,22
551	3-cloro-5-fluoro-N-((1-(1-(1-metoxi-2-metilpropano-2-ilamino)-1-oxopropano-2-ilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		428,20
552	N-((1-(2-(terc-butilo(metilo)amino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-diclorobenzamida		414,16
553	compuesto 3-cloro-5-fluoro-N-((1-(2-(2-fluoropropilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida con etano (1:1)		388,15
554	3-cloro-N-((1-(2-(2-fluoro-2-metilpropilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		384,18
555	N-((1-(2-(2-fluoro-2-metilpropilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		486,19

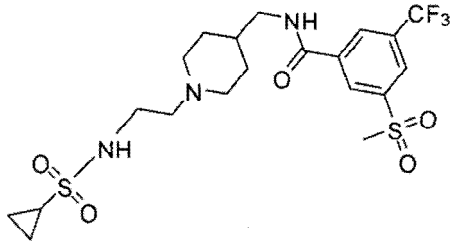
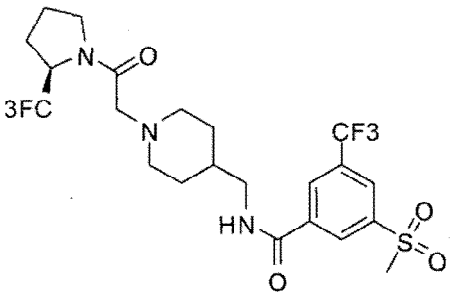
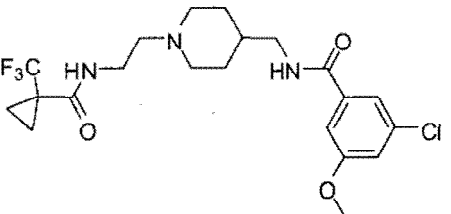
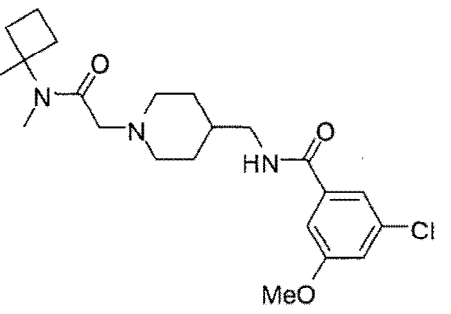
5	556	3-fluoro-N-((1-(2-(2-fluoro-2-metilpropilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-5-(trifluorometilo)benzamida		436,19
10	557	3-fluoro-N-((1-(2-(2-fluoro-2-metilpropilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-5-metoxibenzamida		398,22
15	558	3-cloro-5-fluoro-N-((1-(1-oxo-1-((R)2-(trifluorometilo)pirrolidina-1-ilo)propano-2-ilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		464,16
20	559	3-cloro-5-fluoro-N-((1-(1-oxo-1-(tiazolidina-3-ilo)propano-2-ilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		414,13
25	560	N-((1-(2-(terc-butoxiamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		484,20
30	561	3-fluoro-N-((1-(2-oxo-2-(1-(tetrahydro-2H-pirano-4-ilo)ciclopropilamino)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-5-(trifluorometilo)benzamida		486,23
35	562	3-fluoro-5-metoxi-N-((1-(2-oxo-2-(1-(tetrahydro-2H-pirano-4-ilo)ciclopropilamino)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		448,25
40	563	3-cloro-5-fluoro-N-((1-(2-oxo-2-(1-(tetrahydro-2H-pirano-4-ilo)ciclopropilamino)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		452,20
45	564	3-fluoro-N-((1-(2-(1-metoxi-2-metilpropano-2-ilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-5-(trifluorometilo)benzamida		448,21

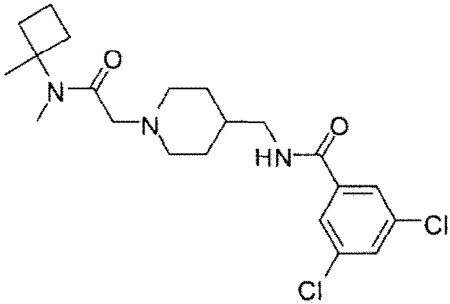
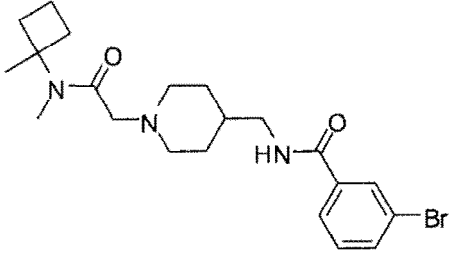
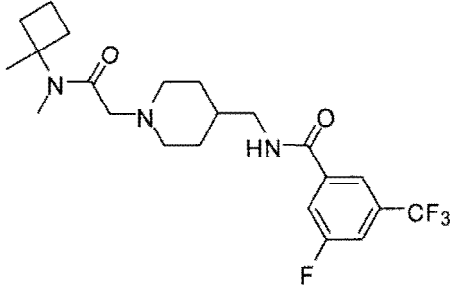
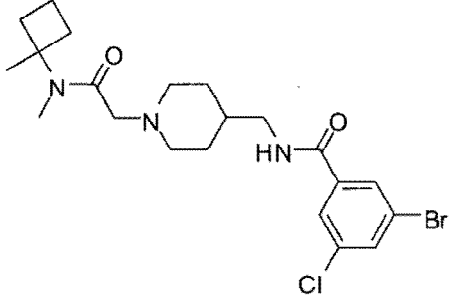
5	565	3-cloro-N-((1-(2-(1,1-dimetilethylsulfonamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-5-fluorobenzamida		434,16
10	566	3-cloro-N-((1-(2-(1-metoxi-2-metilpropano-2-ilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		396,20
15	567	3-fluoro-5-metoxi-N-((1-(2-(1-metoxi-2-metilpropano-2-ilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		410,24
20	568	N-((1-(2-(2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.5] decan-3-ilo)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-fluoro-5-(trifluorometilo)benzamida		499,23
25	569	N-((1-(2-(6,8-dioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-7-ilo)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-fluoro-5-(trifluorometilo)benzamida		471,19
30	570	N-((1-(2-(1-aminociclohexanocarboxamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-fluoro-5-(trifluorometilo)benzamida		473,25
35	571	N-((1-(2-(1-aminociclobutanocarboxamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-fluoro-5-(trifluorometilo)benzamida		445,21
40	572	1-(2-(4-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)benzamido)metilo)piperidina-1-ilo)etilcarbamoilo)ciclobutilcarbamato de terc-butilo		545,27
45				
50				
55				
60				

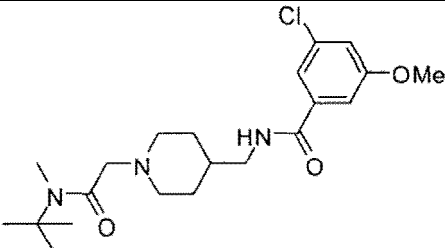
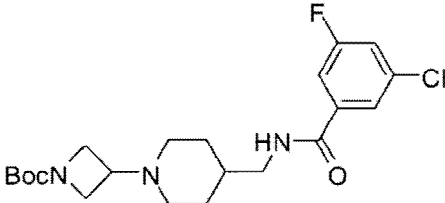
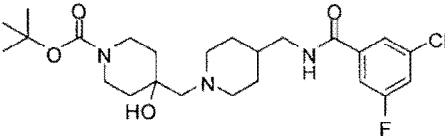
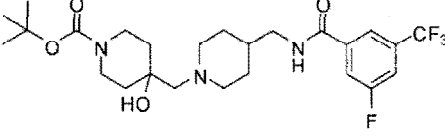
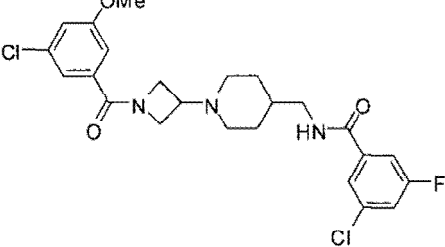
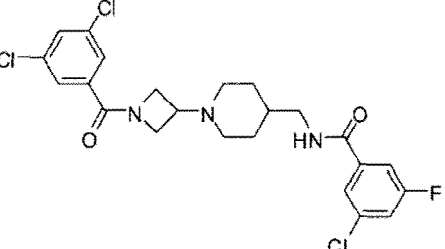
573	3-cloro-N-((1-(2-(1,1-dimetiletilsulfonamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		416,17
574	N-((1-(2-(1,1-dimetiletilsulfonamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-(trifluorometoxi)benzamida		466,19
575	N-((1-(2-(1,1-dimetiletilsulfonamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-fluoro-5-metilbenzamida		414,21
576	N-((1-(2-(1,1-dimetiletilsulfonamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-dimetoxibenzamida		442,23
577	N-((1-(2-(1,1-dimetiletilsulfonamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-fluoro-5-metoxibenzamida		430,21
578	N-((1-(2-(3,3-dimetilmorfolino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		510,21

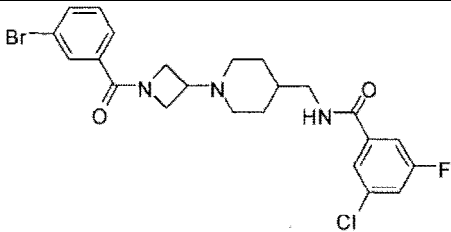
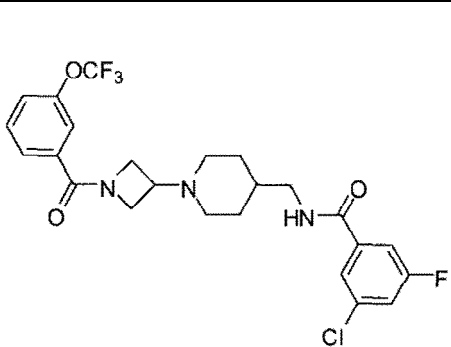
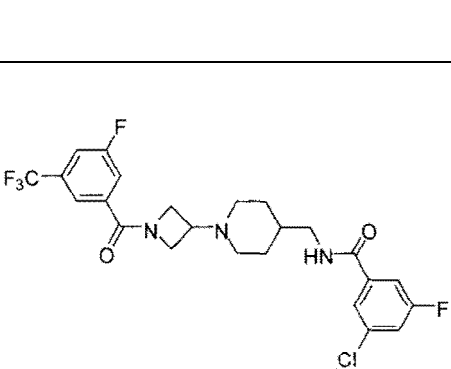
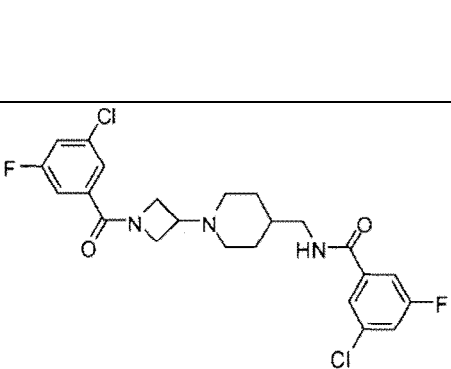
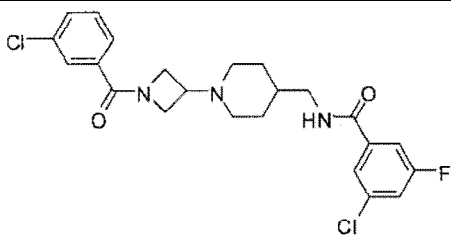
579	3-cloro-5-fluoro-N-((1-(2-(metilo (1,1,1-trifluoro-2-metilpropano-2-ilo)amino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		452,16
580	3-cloro-N-((1-(2-(metilo (1,1,1-trifluoro-2-metilpropano-2-ilo)amino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		434,17
581	3-fluoro-5-metoxi-N-((1-(2-(metilo (1,1,1-trifluoro-2-metilpropano-2-ilo)amino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		448,21
582	N-((1-(2-(2,2-dimetilpirrolidina-1-ilo)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,5-bis(trifluorometilo)benzamida		494,22

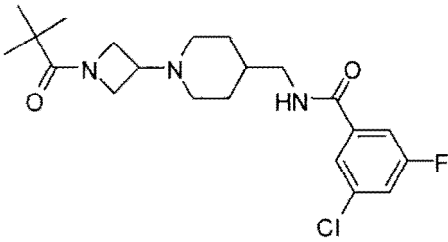
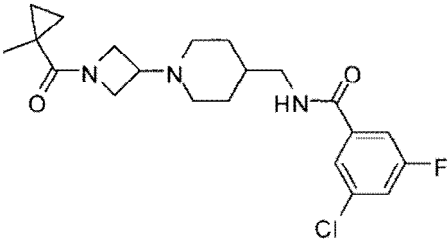
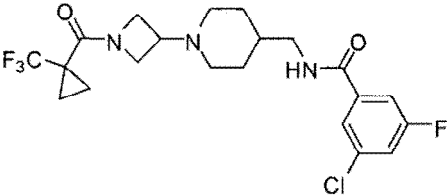
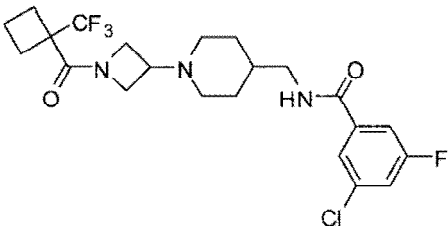
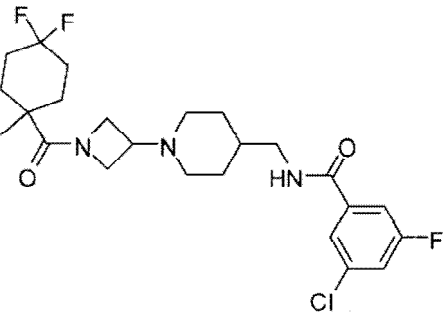
583	3-cloro-5-fluoro-N-((1-(2-(metilo (1-metilciclobutilo)amino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		410,19
584	3-fluoro-5-metoxi-N-((1-(2-(metilo (1-metilciclobutilo)amino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		406,24
585	N-((1-(2-(ciclopentilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-(metilsulfonilo)-5-(trifluorometilo)benzamida		490,19
586	3-(metilsulfonilo)-5-(trifluorometilo)-N-((1-(2-(1-(trifluorometilo)ciclobutanecarboxamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		558,18
587	3-(metilsulfonilo)-N-((1-(2-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-5-(trifluorometilo)benzamida		546,18

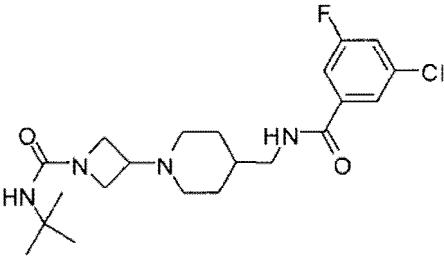
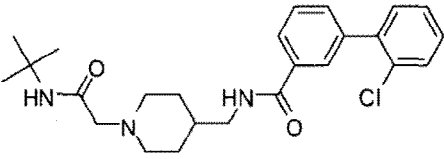
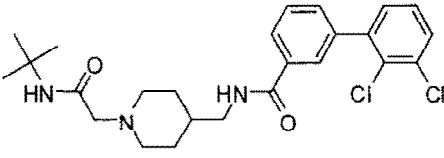
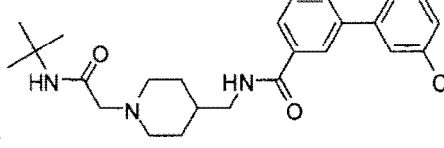
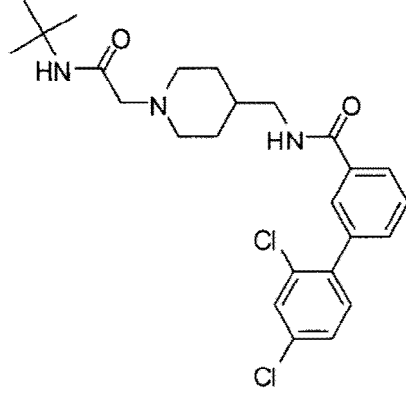
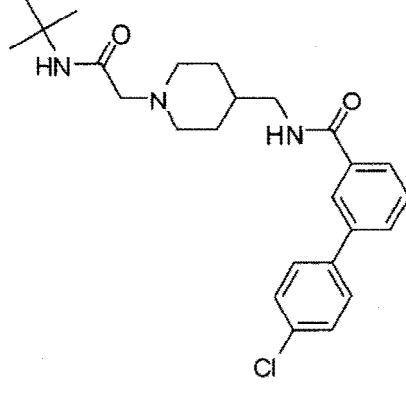
5	588	N-((1-(2-(ciclopropanosulfonamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-(metilsulfonilo)-5-(trifluorometilo)benzamida		512,14
10				
15	589	(R)-3-(metilsulfonilo)-N-((1-(2-oxo-2-(2-(trifluorometilo)pirrolidina-1-ilo)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)-5-(trifluorometilo)benzamida		544,16
20				
25				
30	590	3-cloro-5-metoxi-N-((1-(2-(1-(trifluorometilo)ciclopropanocarboxamido)etilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		462,17
35				
40				
45	591	3-cloro-5-metoxi-N-((1-(2-(metilo(1-metilciclobutilo)amino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		422,21
50				
55				
60				

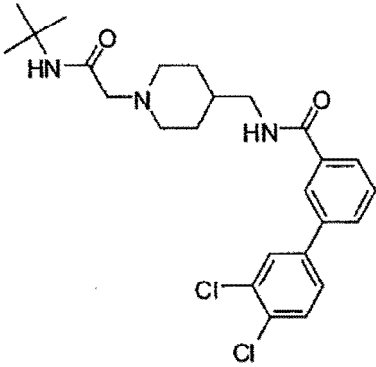
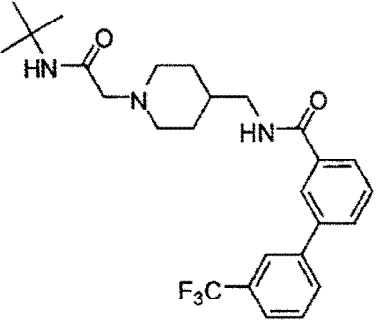
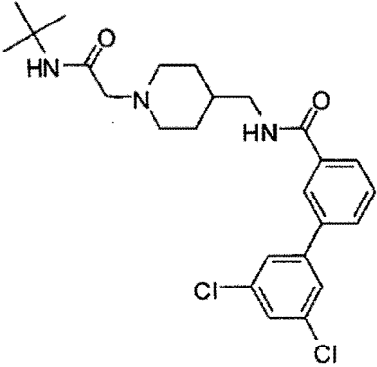
592	3,5-dicloro-N-((1-(2-(metilo (1-metilciclobutilo)amino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		426,16
593	3-bromo-N-((1-(2-(metilo (1-metilciclobutilo)amino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		436,15
594	3-fluoro-N-((1-(2-(metilo (1-metilciclobutilo)amino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-5-(trifluorometilo)benzamida		444,22
595	3-bromo-5-cloro-N-((1-(2-(metilo (1-metilciclobutilo)amino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		470,11

596	N-((1-(2-(terc-butilo(metilo)amino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-cloro-5-metoxibenzamida		410,21
597	3-(4-((3-cloro-5-fluorobenzamido)metilo)piperidina-1-ilo)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo		426,19
598	4-((4-((3-cloro-5-fluorobenzamido)metilo)piperidina-1-ilo)metilo)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo		484,23
599	4-((4-((3-fluoro-5-(trifluorometilo)benzamido)metilo)piperidina-1-ilo)metilo)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo		518,26
600	3-cloro-N-((1-(1-(3-cloro-5-metoxibenzoilo) azetidina-3-ilo)piperidina-4-ilo)metilo)-5-fluorobenzamida		494,13
601	3-cloro-N-((1-(1-(3,5-diclorobenzoilo) azetidina-3-ilo)piperidina-4-ilo)metilo)-5-fluorobenzamida		498,08

602	N-((1-(1-(3-bromobenzoilo)azetidina-3-ilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3-cloro-5-fluorobenzamida		508,07
603	3-cloro-5-fluoro-N-((1-(1-(3-(trifluorometoxi)benzoilo)azetidina-3-ilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		514,14
604	3-cloro-5-fluoro-N-((1-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometilo)benzoilo)azetidina-3-ilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		516,14
605	3-cloro-N-((1-(1-(3-cloro-5-fluorobenzoilo)azetidina-3-ilo)piperidina-4-ilo)metilo)-5-fluorobenzamida		482,11
606	3-cloro-N-((1-(1-(3-clorobenzoilo)azetidina-3-ilo)piperidina-4-ilo)metilo)-5-fluorobenzamida		464,12

607	3-cloro-5-fluoro-N-((1-(1-(1-pivalolazetidina-3-ilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		410,19
608	3-cloro-5-fluoro-N-((1-(1-(1-metilciclopropanocarbonilo)azetidina-3-ilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		408,18
609	3-cloro-5-fluoro-N-((1-(1-(1-(trifluorometilo)ciclopropanocarbonilo)azetidina-3-ilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		462,15
610	3-cloro-5-fluoro-N-((1-(1-(1-(trifluorometilo)ciclobutanocarbonilo)azetidina-3-ilo)piperidina-4-ilo)metilo)benzamida		476,16
611	3-cloro-N-((1-(1-(4,4-difluoro-1-metilciclohexanocarbonilo)azetidina-3-ilo)piperidina-4-ilo)metilo)-5-fluorobenzamida		486,21

5	612	N-terc-butilo-3-(4-((3-cloro-5-fluorobenzamido)metilo)piperidina-1-ilo)azetidina-1-carboxamida		425,20
10	613	N-((1-(2-(terc-butilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-2'-clorobifenilo-3-carboxamida		442,22
15	614	N-((1-(2-(terc-butilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-2',3'-diclorobifenilo-3-carboxamida		476,18
20	615	N-((1-(2-(terc-butilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3'-clorobifenilo-3-carboxamida		442,22
25	616	N-((1-(2-(terc-butilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-2',4'-diclorobifenilo-3-carboxamida		476,18
30	617	N-((1-(2-(terc-butilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-4'-clorobifenilo-3-carboxamida		442,22

618	N-((1-(2-(terc-butilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3',4'-diclorobifenilo-3-carboxamida		476,18
619	N-((1-(2-(terc-butilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3'-(trifluorometilo)bifenilo-3-carboxamida		476,24
620	N-((1-(2-(terc-butilamino)-2-oxoetilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3',5'-diclorobifenilo-3-carboxamida		476,18

Ejemplo 17Actividades de bloqueo de canal de tipo T de diversos compuestos5 A. Transformación de células HEK:

[0117] La actividad de bloqueo de canal de calcio de tipo T se ensayó en células de riñón de embrión humano, HEK 293, transfectado de forma estable con las subunidades de canal de calcio de tipo T. Brevemente, las células se cultivaron en medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) suplementado con suero bovino fetal al 10%, 200 U/ml de penicilina y 0,2 mg/ml de estreptomicina a 37°C con 5% de CO₂. A 85% de confluencia, las células se dividieron con 0,25% de tripsina/1 mM EDTA y se plaquearon al 10% de confluencia sobre cubreobjetos de vidrio. A las 12 horas, el medio se reemplazó y las células se transfectaron de forma estable usando un protocolo estándar de fosfato de calcio y los ADNc de los canales de calcio apropiados. DMEM fresco fue suministrado y las células se transfirieron a 28°C/5% de CO₂. Las células se incubaron durante 1 a 2 días antes del registro de células completas.

[0118] Se emplearon técnicas de pinzamiento de parche estándar para identificar bloqueadores de corrientes de tipo T. Brevemente, las líneas celulares HEK previamente descritas que expresan establemente canales de tipo T humanos α_{1G} , α_{1H} y α_{1I} se utilizaron para todas las grabaciones (pasaje n°: 4-20, 37°C, 5% de CO₂). Se llevaron a cabo experimentos de pinzamiento de parche de células enteras usando un amplificador Axopatch 200B (Axon Instruments, Burlingame, CA) conectado a una computadora personal equipada con el software pCLAMP. Los datos se analizaron usando Clampfit (Axon Instruments) y SigmaPlot 4.0 (Jandel Scientific). Para obtener corrientes de tipo T, se colocaron platos de plástico que contenían células semiconfluentes en el escenario de un microscopio ZEISS AXIOVERT S100 después de reemplazar el medio de cultivo con solución externa (véase a continuación). Los parches de células completas se obtuvieron usando pipetas (vidrio de boro-silicato con filamento, O.D.: 1,5 mm, I.D.: 0,86 mm, 10 cm de longitud), fabricadas en un extractor SUTTER P-97 con valores de resistencia de ~5 M Ω (véase a continuación para la solución interna).

Tabla 2

Solución Externa 500 ml - pH 7,4, 265,5 mOsm			
Sal	Final mM	Reserva M	MI final
CsCl	142	1	71
CaCl ₂	2	1	1
MgCl ₂	1	1	0,5
HEPES	10	0,5	10
glucosa	10	-----	0,9 gramos

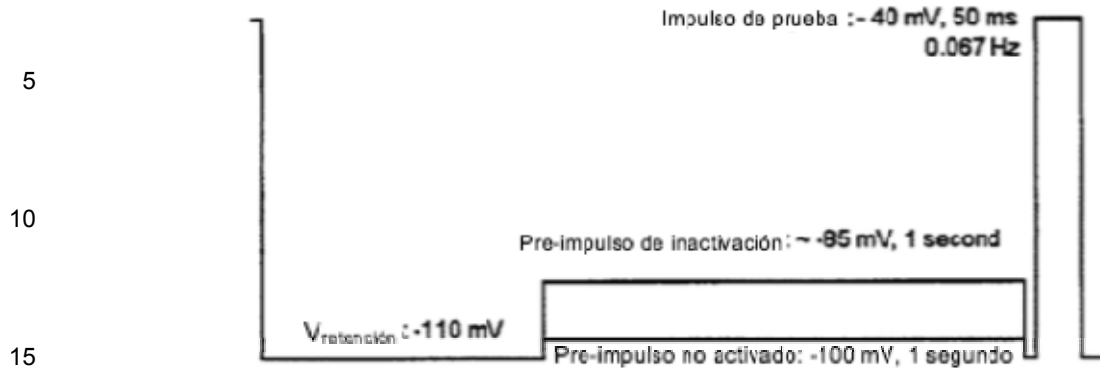
Tabla 3

Solución interna 50 ml - pH 7,3 con CsOH, 270 mOsm			
Sal	Final mM	Reserva M	MI final
Cs-Metanosulfonato	126,5	-----	1,442 gr/50 ml
MgCl ₂	2	1	0,1
HEPES	10	0,5	1
EGTA-Cs	11	0,25	2,2
ATP	2	0,2	0,025 (1 alícuota/2.5 ml)

[0119] Corrientes de tipo T se obtuvieron de forma fiable mediante el uso de dos protocolos de voltaje:

- (1) "no inactivante", y
- (2) "inactivación"

[0120] En el protocolo sin inactivación, el potencial de retención se establece en -110 mV y con un pulso previo a -100 mV durante 1 segundo antes del pulso de prueba a -40 mV durante 50 ms. En el protocolo de inactivación, el prepulso es aproximadamente de -85 mV durante 1 segundo, lo que inactiva aproximadamente el 15% de los canales de tipo T.



[0121] Los compuestos de prueba se disolvieron en solución externa, 0,1-0,01% de DMSO. Después de aproximadamente 10 minutos de descanso, se aplicaron por gravedad cerca de la célula utilizando un tubo microfiltro WPI. El pre-impulso "no inactivado" se usó para examinar el bloque de reposo de un compuesto. El protocolo "inactivado" se empleó para estudiar el bloqueo dependiente de voltaje. Sin embargo, los datos iniciales que se muestran a continuación se obtuvieron principalmente utilizando únicamente el protocolo no inactivado. Valores CI_{50} se muestran para diversos compuestos en la Tabla 4 para el fármaco de interés, donde el compuesto 367 es el compuesto de la reivindicación 1 y se describen los compuestos restantes, pero no se reivindican. Los valores se muestran en μm y valores por encima de 10 μm son simplemente representados como 10 μm . Del mismo modo, los valores CI_{50} para α_{1G} debajo de 0,30 μm son simplemente representados como 0,30 μm .

Tabla 4
Bloque de canal de calcio de tipo T

Compuesto	α_{IG} (μM)	α_{IH} (μM)
1	1.01	0.37
2	0.30	0.54
3	0.30	0.55
6		1.32
7		4.33
8		2.42
11	1.89	3.80
12	0.48	1.66
13	0.63	1.87
14	0.30	1.17
15	1.03	3.04
16	0.30	0.19
17	0.30	0.12
18	0.30	0.08
19	1.74	0.74
20	0.30	0.40
21	3.66	0.59
26		0.20
27		0.19
35	0.41	0.16
36	4.30	1.70
37	0.30	0.17
39	1.31	1.17
40	0.30	0.16
41	0.30	0.15
42	1.64	0.76
43	0.30	0.15
44	0.62	0.32
45	10.00	
47	3.11	0.88
48	1.57	0.79
49	0.34	7.30
50	8.97	

Compuesto	α_{IG} (μM)	α_{IH} (μM)
51	10.00	
53	10.00	
55	10.00	
57	1.05	10.00
58		4.01
59		1.66
60		0.22
61		10.00
62		0.23
63		0.43
64		0.20
65		6.37
66		0.37
68		7.56
76	7.62	
85	10.00	
86	10.00	
88	10.00	10.00
89	4.10	10.00
90	4.27	
91	10.00	
92		0.06
93		0.09
94		0.06
95		10.00
96		10.00
97		0.10
98		3.60
99		0.21
100		0.10
101		0.14
102		10.00
103		1.21
104		0.14
105		0.28

Compuesto	α_{IG} (μ M)	α_{IH} (μ M)
106		5.56
107		0.16
108		0.25
115		0.23
116		10.00
153	0.30	0.07
154	6.71	
157		10.00
159	0.31	3.36
160	0.02	0.50
166	10.00	
169	0.30	0.23
172	1.62	10.00
174	2.48	10.00
175	10.00	
176	10.00	
177	10.00	
178	0.72	5.10
179	0.002	0.08
190	10.00	
191	10.00	
194	10.00	
195	4.78	1.97
196	10.00	10.00
197	10.00	
198	0.40	1.30
201	10.00	
206	10.00	
207	10.00	
208	10.00	
209	8.60	
217	5.82	
219	10.00	
220	6.91	
221	4.08	10.00

Compuesto	α_{IG} (μ M)	α_{IH} (μ M)
222	2.03	10.00
223	8.15	
224	3.76	6.19
225	0.52	0.77
226	10.00	10.00
228	1.67	2.35
229	10.00	10.00
230	4.76	0.85
231	10.00	10.00
232	5.01	2.87
233	2.04	1.38
234	1.45	0.97
235	0.30	0.44
236	0.86	1.72
238	10.00	10.00
239	0.30	1.73
240	10.00	10.00
241	0.30	0.52
242	2.48	1.19
243	0.53	0.81
244	7.19	10.00
246	1.31	1.13
247	0.30	0.50
248	0.30	0.48
249	0.30	0.58
251	10.00	10.00
252	2.43	2.34
253	0.48	1.31
255	0.57	2.34
256	5.57	10.00
257	3.21	2.42
258	1.18	3.24
259	10.00	
263		10.00
264	0.30	0.53
265	2.06	3.76
267	0.39	0.87
268	10.00	10.00
269	1.40	3.14
270	10.00	
272	2.84	10.00
273	0.36	1.42
274	0.30	0.66
275	1.99	10.00

Compuesto	α_{IG} (μM)	α_{IH} (μM)
276	0.31	1.09
279	10.00	10.00
280	9.70	5.59
282	2.50	7.16
284		10.00
285	4.94	10.00
291	0.30	0.51
292	0.36	0.74
293	5.18	4.07
294	0.57	0.81
295	1.34	1.26
296	0.61	1.10
297	10.00	10.00
298	0.30	0.28
299	1.21	1.98
300	2.81	3.25
301	0.30	0.45
302	0.30	0.30
303	0.30	0.60
304	0.30	0.37
305	7.42	4.45
306	0.34	0.39
307	0.30	0.34
308	1.23	0.88
309	0.85	0.35
310	10.00	10.00
311	2.65	0.33
312	4.26	0.75
313	6.31	0.62
314	10.00	9.24
315	9.90	1.47
316	10.00	5.83
317	0.66	0.56
318	0.50	0.87
319	0.30	0.15
320	0.76	1.62
321	1.33	1.92
322	4.05	2.14
323	1.87	2.66
324	10.00	10.00
325	6.58	3.39
326	10.00	6.99
327	0.30	0.74
328	1.03	1.55
329	3.24	4.05

Compuesto	α_{IG} (μM)	α_{IH} (μM)
330	10.00	10.00
331	10.00	10.00
332	10.00	
333	0.80	2.42
334	0.30	0.22
335	0.33	0.31
336	1.75	1.16
337	0.27	0.37
338	0.30	0.16
339	0.30	0.13
340	0.30	0.12
341	0.30	0.12
342	0.30	0.07
343	0.33	0.13
344	0.30	0.12
345	0.30	0.11
346	0.30	0.05
347	0.30	0.24
348	0.30	0.11
349	0.30	0.30
350	0.91	0.75
351	1.72	1.30
352	0.30	0.08
353	0.30	0.06
354	1.84	2.14
355	0.30	0.16
356	0.55	0.83
357	2.15	1.27
358	0.52	0.53
359	0.38	0.49
360	0.30	0.25
361	0.70	0.60
362	0.30	0.17
363	0.30	0.20
364	0.30	0.23
365	0.80	0.56
366	0.30	0.12
367	0.30	0.05
368	0.30	0.17
369	6.91	7.01
370	0.30	0.04
371	0.30	0.14
372	10.00	10.00
373	10.00	10.00
374	0.30	0.09

Compuesto	α_{IG} (μM)	α_{IH} (μM)
375	0.30	0.07
376	0.30	0.16
377	0.30	0.45
378	1.60	1.44
379	0.30	0.13
380	0.30	0.11
381	0.30	0.08
382	0.30	0.09
383	1.22	1.35
384	0.30	0.09
385	0.58	0.80
386	0.87	0.49
387	0.99	0.72
388	0.30	0.16
389	10.00	10.00
390	0.30	
391	0.30	
392	2.01	
393	6.04	
394	4.61	
395	10.00	
396	2.91	
397	1.78	
398	3.53	
400	1.50	
401	0.91	
402	0.54	
403	1.11	
404	0.38	
405	0.30	
406	0.30	
407	0.30	
408	3.36	
409	0.30	
410	1.15	
411	10.00	
412	10.00	
413	10.00	
416	10.00	
417	9.49	
418	2.17	
419	1.63	
420	0.70	
421	4.04	
422	1.93	

Compuesto	α_{IG} (μM)	α_{IH} (μM)
423	2.08	
424	0.44	
425	0.30	
426	0.30	
427	0.30	
428	0.30	
429	0.30	
430	0.30	
431	0.30	
432	0.30	
433	10.00	
434	0.300	0.06
435	0.300	0.09
436	10.00	10.00
437	10.00	10.00
438	3.91	1.71
439	3.28	2.17
440	10.00	10.00
441	9.48	10.00
442	10.00	10.00
443	3.31	2.81
444	7.40	10.00
445	10.00	10.00
446	10.00	10.00
447	9.15	3.08
448	9.73	4.64
449	10.00	10.00
450	8.88	10.00
451	10.00	10.00
452	4.24	7.92
453	8.24	10.00
454	0.30	0.04
455	0.30	0.03
456	0.30	0.02
457	0.30	0.05
458	0.30	0.04
459	0.30	0.02
460	0.30	0.03
461	0.30	0.02
462	0.30	0.03
463	0.30	0.21
464	0.30	0.14
465	0.30	0.17
466	0.30	0.27
467	0.30	0.17

Compuesto	α_{IC} (μM)	α_{IH} (μM)
468	0.30	0.09
469	0.30	0.12
470	0.30	0.07
471	0.30	0.06
472	0.30	0.04
473	0.68	0.13
474	0.30	0.04
475	0.30	0.17
476	0.30	0.14
477	0.30	0.06
478	0.30	0.11
479	0.30	0.15
480	0.30	0.18
481	0.30	0.25
482	0.30	0.08
483	0.30	0.11
486	10.00	10.00
487		10.00
488	0.42	0.13
489	0.37	0.12
490	0.30	0.15
491	0.30	0.19
492	0.30	0.09
493	0.30	0.06
494	0.30	0.16
495	0.30	0.09
496	0.30	0.09
497	0.77	0.16
498	0.77	0.22
499	0.30	0.14
500	0.30	0.18
501	0.30	0.12
502	0.59	0.23
503	1.55	7.20
504	0.42	0.42
505	0.77	0.58
506	5.36	1.48
507	2.98	1.48
508	10.00	9.22
510	3.97	10.00
511	0.30	0.09
512	0.30	0.19
513	0.30	0.09
514	0.30	0.31
515	0.31	0.31

Compuesto	α_{IC} (μM)	α_{IH} (μM)
516	0.46	0.22
517	1.10	0.42
518	1.31	0.81
519	0.30	0.24
520	0.30	0.19
522	0.30	0.14
523	5.74	0.91
524	10.00	10.00
525	2.36	0.77
526	10.00	3.24
527	2.65	2.84
528	10.00	8.54
529	5.44	2.51
530	0.59	0.86
531	0.30	0.08
532	0.30	0.13
533	0.43	0.40
534	0.38	0.42
535	3.62	2.14
536	0.30	0.12
537	2.47	0.36
538	0.30	0.06
539	1.68	0.51
540	1.40	0.55
541	0.31	0.41
542	0.98	0.45
543	0.58	0.41
544	0.30	0.17
545	0.47	0.21
546	0.30	0.13
547	0.30	0.03
548	0.30	0.16
549	0.30	0.11
550	0.30	0.02
551	0.37	0.14
552	0.30	0.06
553	2.52	1.73
554	10.00	10.00
555	0.53	0.89
556	1.37	1.77
557	3.58	1.31
558	0.30	0.46
559	9.06	10.00
560	0.47	0.59
561	0.30	0.27

Compuesto	α_{IG} (μM)	α_{IH} (μM)
562	0.40	0.66
563	0.30	0.31
564	0.30	0.10
565	0.31	0.22
566	0.76	0.82
567	0.30	0.35
568	1.36	0.89
579	3.79	4.35
570	2.06	2.36
571	10.00	10.00
572	0.49	1.56
573	1.27	1.01
574	0.30	0.20
575	1.25	1.04
576	0.43	0.93
577	0.30	0.45
578	0.30	0.16
579	0.30	0.05
580	0.30	0.22
581	0.30	0.21
583	0.30	0.15
584	0.30	0.28
585	10.00	10.00
586	10.00	4.80
587	10.00	3.59

Compuesto	α_{IG} (μM)	α_{IH} (μM)
589		10.00
590	0.30	0.07
591		0.17
592		0.08
593		0.26
594		0.16
595		0.08
596		0.16
597		6.52
598		1.65
599		1.47
600		2.05
601		1.87
602		2.41
603		0.81
604		1.90
605		3.58
606		3.30
607		3.17
608		10.00
609		3.05
610		0.77
611		0.29
612		10.00

Tabla 5

Bloque de canales HERG K ⁺	
Compuesto	hERG (μm)
26	2,60
59	2,80
115	8,30
153	2,80
159	1,30
160	0,19
178	1,60
179	0,33
334	0,92
343	6,20
344	9,10
362	8,30
363	8,30
364	8,30
366	8,30
367	8,30
368	8,30
371	14,70
374	7,80
375	8,80
376	11,00
391	0,63
427	0,45
457	16,60

Bloque de canales HERG K ⁺	
Compuesto	hERG (µm)
460	6,90
461	7,40
462	4,10
468	4,20
469	9,50
470	2,60
471	2,30
472	2,80
473	2,20
476	16,60
477	16,60
478	16,60
482	7,90
489	8,80
490	10,90
492	4,70
493	2,50
495	4,10
499	11,10
500	5,50
501	5,60
511	2,90
513	16,60
531	2,40
537	17,00
538	13,00
541	17,00
542	6,40
543	5,20
544	6,00
545	6,60
552	1,80
567	17,00
574	4,10
577	17,00
578	5,40
580	8,30
581	11,00
583	1,70
594	17,00
590	2,20

Ejemplo 18

Ligación del nervio espinal L5/L6 (SNL) - Modelo de dolor Chung

[0122] La ligadura del nervio espinal es un modelo animal que representa una lesión del nervio periférico que genera un síndrome de dolor neuropático. En este modelo, los animales experimentales desarrollan los síntomas clínicos de alodinia táctil e hiperalgesia. La lesión por ligadura del nervio espinal L5/L6 (SNL) se puede inducir usando el procedimiento de Kim y Chung (Kim, SH, y col., Pain (1992) 50: 355-363) en ratas macho Sprague-Dawley (Harlan; Indianapolis, IN) con un peso de 200 a 250 gramos.

[0123] La anestesia se puede inducir con 2% de isoflurano en O₂ a 2 L/min y se mantiene con 0,5% de isoflurano en O₂. Las ratas se pueden afeitar y preparar de forma aséptica para las cirugías. Se puede hacer una incisión paraespinal de 2 cm a nivel de L4-S2. L4/L5 puede exponerse al eliminar el proceso transversal por encima de los nervios con una pequeña gubia. El nervio espinal L5 es el más grande de los dos nervios visibles debajo del proceso transversal y se encuentra más cerca de la columna vertebral. El nervio espinal L6 se encuentra debajo de la

esquina del hueso de la pendiente. Se puede usar una varilla Chung de vidrio hecha en casa para enganchar L5 o L6 y un nudo corredizo prefabricado de sutura de seda 4.0 se puede colocar en la punta de la varilla justo arriba del nervio y tirar por debajo para permitir la ligadura apretada. Los nervios espinales L5 y L6 pueden estar estrechamente ligados distalmente al ganglio de la raíz dorsal. La incisión puede cerrarse y los animales pueden recuperarse durante 5 días. Las ratas que exhibieron deficiencia motora (como el arrastre de las patas) o que no exhiban alodinia táctil posterior deben ser excluidas de las pruebas adicionales.

[0124] Las ratas de control de simulacro pueden experimentar la misma operación y manejo que los animales experimentales, pero sin SNL.

[0125] Antes de iniciar la administración del fármaco, deben obtenerse los datos de la prueba conductual inicial. En momentos seleccionados después la infusión del artículo de prueba o de control los datos de comportamiento se pueden recopilar de nuevo.

Evaluación de la alodinia táctil - Von Frey

[0126] La evaluación de la alodinia táctil consiste en medir el umbral de retirada de la pata ipsilateral al sitio de lesión del nervio en respuesta a sondeo con una serie de filamentos de von Frey calibrados (estímulos inocuos). Los animales deben aclimatarse a las jaulas de malla de alambre suspendidas durante 30 minutos antes de la prueba. Cada filamento de von Frey se puede aplicar perpendicularmente a la superficie plantar de la pata ligada de las ratas durante 5 segundos. Una respuesta positiva se indica mediante una fuerte extracción de la pata. Para las ratas, el primer filamento de prueba es 4,31. Se pueden tomar medidas antes y después de la administración de los artículos de prueba. El umbral de extracción de la pata se determina mediante el método no paramétrico de Dixon (Dixon, W., Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. (1980) 20: 441-462), en donde el estímulo se incrementa incrementalmente hasta obtenerse una respuesta positiva, y luego disminuirse hasta observarse un resultado negativo. El protocolo puede repetirse hasta que se determinen tres cambios en el comportamiento (método "arriba y abajo") (Chaplan, SR, y col., J. Neuroscience Methods (1994) 53: 55-63). El 50% del umbral de extracción de la pata se puede determinar como $(10^{(X_f + k \delta)})/10,000$, donde X_f = el valor del último filamento de von Frey empleado, k = valor de Dixon para el patrón positivo/negativo, y δ = la diferencia logarítmica entre estímulos. Los valores de corte para las ratas pueden ser no menos de 0,2 g y no más de 15 g (5,18 filamento); para ratones no menos de 0,03 g y no más de 2,34 g (4,56 filamento). Una disminución significativa del umbral de extracción de la pata en comparación con la línea base de pretratamiento se considera alodinia táctil.

B. Evaluación de la hipersensibilidad térmica - Hargreaves

[0127] El método de Hargreaves y colegas (Hargreaves, K., et al, Pain (1988) 32:77-8) se puede emplear para evaluar la latencia de retirada de la pata a un estímulo térmico nocivo.

[0128] Las ratas se pueden dejar aclimatar dentro de un recinto de Plexiglas en una placa de vidrio transparente durante 30 minutos. Una fuente de calor radiante (es decir, una bombilla de halógeno acoplada a un filtro de infrarrojos) puede activarse con un temporizador y enfocarse en la superficie plantar de la pata afectada de las ratas tratadas. La latencia de extracción de la pata se puede determinar mediante una fotocélula que detiene tanto la lámpara como el temporizador cuando se retira la pata. La latencia de la retirada de la pata de la fuente de calor radiante puede determinarse antes de L5/L6 SNL, 7-14 días después de L5/L6 SNL pero antes del fármaco, así como también después de la administración del fármaco. Se emplea un límite máximo de 33 segundos para evitar el daño tisular. La latencia de extracción de la pata se puede determinar al 0,1 segundo más cercano. Una caída significativa de la latencia de retirada de la pata desde la línea base indica el estado de la hiperalgesia térmica. La antinocicepción está indicada por una reversión de la hiperalgesia térmica a la línea base previa al tratamiento o un aumento significativo ($p < 0,05$) en la latencia de retirada de la pata por encima de esta línea base. Los datos se convierten a % anti hiperalgesia o % anti nocicepción mediante la fórmula: $(100 \times (\text{latencia de prueba} - \text{latencia de referencia}) / (\text{corte} - \text{latencia de línea de base}))$ donde el corte es de 21 segundos para determinar la antihiperalgesia y 40 segundos para determinar anti nocicepción.

Ejemplo 19

Modelo de Epilepsia de Prueba de Choque Electroconvulsivo (ECS)

[0129] La actividad proconvulsiva o anticonvulsiva de los compuestos pueden se evaluada usando la prueba de umbral de choque electroconvulsivo siguiendo el método descrito por Swinyard et al., (J. Pharmacol. Exp. Ther., 106, 319-330, 1952).

[0130] Para provocar convulsiones tónicas, un choque electroconvulsivo rectangular se administra a ratones OF1 durante 0,4 s a 50 Hz, a través de electrodos corneales conectados a un generador de corriente constante de choque (Ugo Basile: Tipo 7801). El umbral para las convulsiones tónicas se determina de la siguiente manera: El primer animal está expuesto a 30 mA. Si el primer animal no muestra convulsiones tónicas en 5 segundos, el segundo animal se expone a 40 mA, y así sucesivamente (incrementos de 10 mA) hasta que se observe la primera

convulsión tónica. Una vez que se observa la primera convulsión tónica, la intensidad de ECS disminuye en 5 mA para el próximo animal y luego la intensidad disminuye o aumenta en 5 mA de animal a animal, dependiendo de si el animal anterior se convulsionó o no. La intensidad mínima dada es de 5 mA y la intensidad máxima dada es de 95 mA.

[0131] Cada grupo de tratamiento consiste en un número de ratones que están todos expuestos a ECS, pero solo los primeros 3 animales se usan para estimar el umbral de corriente y no se incluyen en el análisis.

[0132] Para obtener resultados óptimos, cada sustancia de prueba se evalúa a dosis múltiples, administradas i.p. o p.o., antes de que ECS coincida con tiempos de máximo efecto óptimo (Tmax), y se compara con un grupo de control de vehículo. El diazepam administrado bajo las mismas condiciones experimentales se puede usar como sustancia de referencia y el vehículo solo se puede administrar como un control de vehículo.

[0133] Los resultados se presentan como la media de intensidad administrada, el número de muertes y el porcentaje de cambio de control para cada grupo de tratamiento durante aproximadamente 30 minutos después de que el animal recibe ECS. Un cambio porcentual positivo indica un efecto anticonvulsivo, mientras que un cambio porcentual negativo indica un efecto proconvulsivo. Para las sustancias de prueba, los datos (intensidad) se pueden analizar utilizando un ANOVA de una vía seguido de la prueba t de Dunnett en caso de un efecto de grupo significativo. Los efectos de la sustancia de referencia (diazepam) se pueden analizar utilizando una prueba t de Student.

Ejemplo 20

Modelo de Epilepsia GAERS (Rata de Epilepsia por Ausencia Genética de Estrasburgo)

[0134] El GAERS (Ratas de Epilepsia por Ausencia Genética de Estrasburgo) se destaca por sus episodios de crisis de ausencia prolongada y con frecuencia recurrente. Los investigadores han determinado, usando registros electrofisiológicos de neuronas dentro del tálamo, que la actividad y expresión de los canales de calcio de bajo voltaje se incrementa significativamente en GAERS. Ocho ratas hembra GAERS, criadas en el Instituto Ludwig para la Investigación del Cáncer, se utilizaron para este estudio. Las ratas pesaban entre 180 y 250 g y tenían entre 18 y 26 semanas al inicio del experimento.

[0135] Los electrodos se fabricaron en nuestro laboratorio soldando conectores hembra chapados en oro (220-S02 Ginder Scientific, VA, Canadá), alambre revestido de teflón de acero inoxidable (tecnología clínica SDR, NSW, Australia) y un tornillo pequeño de acero inoxidable (1,4 x 3 mm, Mr. Specks, Australia). Los animales se anestesiaron con inhalación de isoflurano en partes iguales de aire y oxígeno médicos (5% de inducción, 2,5 - 1,5% de mantenimiento) o alternativamente mediante inyección intraperitoneal con xilazina (10 mg/kg) y ketamina (75 mg/kg). Los animales se fijaron en un marco estereotáxico mediante barras para oídos. Se realizó una incisión en la línea media en el cuero cabelludo, se raspó la piel y el tejido conectivo y se empujó lateralmente para exponer el cráneo subyacente. Se perforaron 6 agujeros bilateralmente, 2 en el hueso frontal y 4 en el hueso parietal, aproximadamente 2 mm anterior a bregma, y 4 y 10 mm posterior a bregma. Se implantaron 6 electrodos en los orificios, y los enchufes dorados se fijaron en un enchufe de 9 pasadores ABS (GS09PLG-220, Ginder Scientific, Canadá). 2 tornillos de anclaje lateral se colocaron lateralmente en el cráneo para mejorar la fuerza de fijación de la tapa, luego se mantuvieron las tapas en su lugar con cemento dental.

[0136] Después de la operación, se administró a los animales el analgésico Rimadilo (4 mg/kg), se colocaron en sus jaulas sobre una estera de calor y se observaron hasta la recuperación. Las ratas se enjaularon por separado durante todo el estudio, se pesaron y se comprobaron a diario, y se les permitió recuperarse durante 7 días antes del comienzo de los procedimientos experimentales. A las ratas se les permitió el acceso libre a los roedores chinos (marca, alimentadores de reserva WA) y al agua en condiciones de luz oscura 12:12 en la instalación de investigación biológica del Departamento de Medicina (RMH).

[0137] Antes del primer tratamiento de drogas, las ratas fueron ensayadas para convulsiones de tipo ausencia, que van acompañadas por Spike generalizada y las descargas de onda (SWD) en una grabación de EEG. Las pruebas y todos los experimentos posteriores se realizaron en una habitación silenciosa y bien iluminada con ratas en sus jaulas. Las ratas se conectaron a través de cables de 6 canales, que se cortaron y soldaron a 6 pasadores chapados en oro insertados en un zócalo de 9 patillas. Los cables se conectaron a una computadora con el software de adquisición CompumedicsTM EEG (Melbourne, Australia). 3 ratas que no tenían convulsiones iniciales adecuadas al inicio del estudio se iniciaron en la semana 2 y sus tratamientos se recuperaron al final de acuerdo con el cronograma (véase tabla 2). En la semana 1, día 1 después del período de aclimatación posterior a la implantación quirúrgica de electrodos subdurales, se habituaron 4 animales (n° 1 a 4) con el cable conectado durante 15 minutos, y luego se registraron sus SWD durante 60 minutos como valor inicial. Inmediatamente después de la línea base, a las ratas se les proporcionó uno de los artículos de prueba, referencia o control de acuerdo con el programa de tratamiento, y el período objetivo se registró a partir de 15 después de la inyección durante 120 minutos. Los animales fueron monitoreados durante todo el experimento, y se mantuvieron silenciosamente despiertos durante los períodos de referencia y objetivo

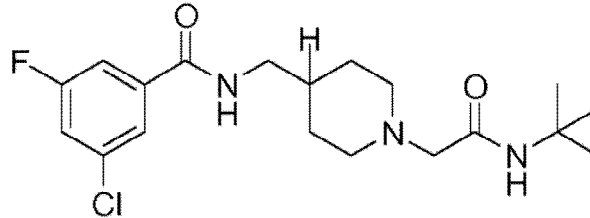
[0138] La expresión de convulsión por 60 minutos antes de la inyección y 120 minutos después de la inyección de grabación EEG (comenzando 15 minutos después de la administración de drogas) se cuantificó al marcar el inicio y el final de la ráfaga de SWDs. Esto se hizo con la ayuda del software SWCFinder®, diseñado a medida para cuantificar las convulsiones de GAERS, y los investigadores estaban cegados a la naturaleza del fármaco administrado, por lo que el análisis se cegó. El criterio estándar para las convulsiones GAERS es una ráfaga de amplitud SWD de más de tres veces la línea base, una frecuencia de 7 a 12 Hz y una duración superior a 0,5 s. A partir de esto, se determinó el porcentaje total de tiempo transcurrido en el ataque durante los 120 minutos posteriores al registro de EEG (porcentaje de tiempo en el ataque) como la variable principal de resultado.

[0139] La Tabla 6 muestra el porcentaje de tiempo promedio en la incautación de vehículo, los compuestos 365 y 368 administrados IP con una dosis de 30 mg/kg en comparación con la línea de base. Ambos compuestos 365 y 368 demostraron una disminución significativa en el porcentaje de tiempo en la actividad convulsiva en comparación con la línea de base y el vehículo.

Tabla 6		
Tiempo de grabación porcentual en actividad convulsiva		
Nº de comp.	Línea de base	Post-inyección
Vehículo	13,85 ± 2,89	9,67 ± 1,92
364	12,12 ± 1,82	0,45 ± 0,20
367	9,99 ± 2,07	0,87 ± 0,44

Reivindicaciones

1. Un compuesto con la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para uso en el tratamiento del dolor crónico o agudo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, para uso en el tratamiento del dolor crónico.

3. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que dicho dolor crónico es dolor neuropático periférico, dolor neuropático central, dolor musculoesquelético, dolor inflamatorio, dolor de cabeza, dolor visceral o dolor mixto.

4. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que dicho dolor crónico es dolor visceral.

5. El compuesto de la reivindicación 1, para uso en el tratamiento del dolor agudo.