



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. 06-11714

54. TÍTULO Compuestos Piridínicos y Compuestos -
Nas Farmacéuticos Que los Contienen.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL Cod. 4014/04, 417/14,
A61K 31/4545, A67P 29/00

71. SOLICITANTE Cuno - Celtrave S.A.

DOMICILIO Luxemburgo.

74. APODERADO German Castillo Grau.

22. BOGOTÁ, D. C., _____

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 06011714 00000000

Folios: 251

Fecha (AMB): 2006-02-07 15:27:26

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 24-02-2006

1

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I

☒

Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: EURO-CELTIQUE S.A.

Dirección: 122, Boulevard de la Petrusse

Nacionalidad o domicilio: Luxemburgo

Lugar de Constitución: Luxemburgo

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT

☐

C.E. ☐

Otro

☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: GERMAN CASTILLO GRAU

Dirección: Carrera 13 No. 37-43 Piso 12

Teléfono: 285 7460 Fax: 285 9267

E-mail: info@castillograu.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT

☐

C.E. ☐

OTRO

☐

Cual

Número 17.017.671
de Bogotá

TP 2.978
del C.S.J.

4

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: Qun Sun; Kate Xin Wen; Xiaoming Zhou

Dirección: 19 Aldgate Court; 155 South Lian Hua Rd. Bldg. 25, Apt. 702; 22 Dogwood Drive

Nacionalidad o Domicilio: Princeton, New Jersey, U.S.A. ; Shanghai, R.P. China; Plainsboro, New Jersey, U.S.A.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/023912

Fecha: Julio 23, 2004

Publicación Internacional No. WO 2005/009987 A1

Fecha: Febrero 3, 2005

6

Título (54)

COMPUESTOS PIPERIDINOS Y COMPOSICIONES
FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN

7

Clasificación Internacional (51) C07D 401/04, 417/14, A61K 31/4545, A61P 28/00

8

Prioridad

SI

☒

No

☐

(33) País de origen
E.U.A.

(32) Fecha

Julio 24, 2003

(31) Número de Solicitud

60/489,515

9

Comprobante de pago N°:

9836

Fecha:

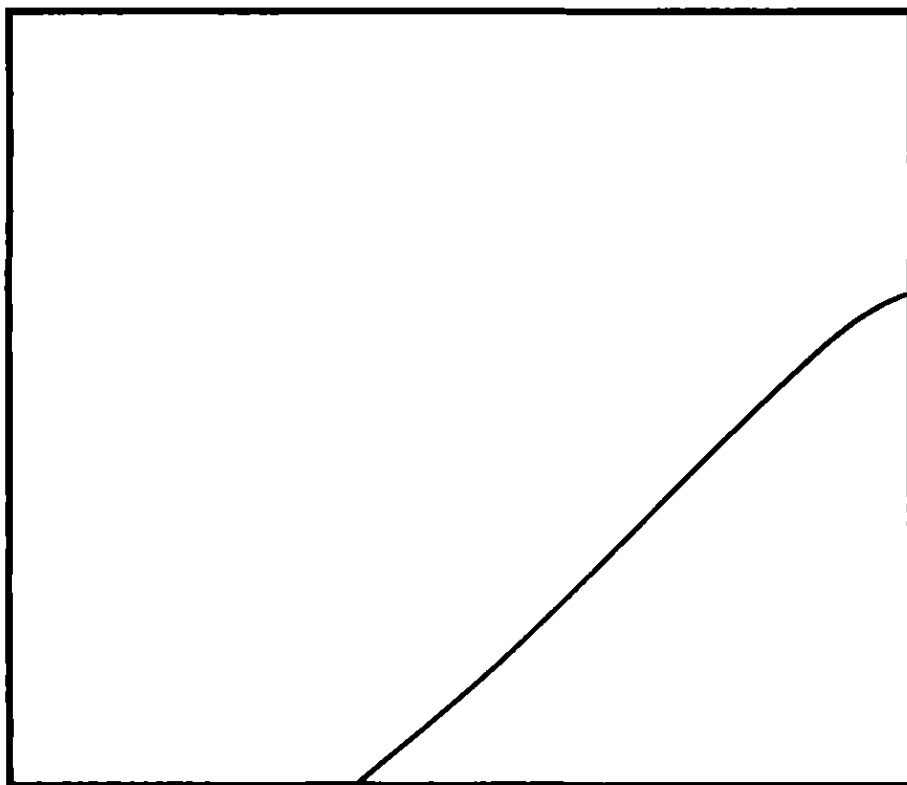
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso **Copia Auténtica**
- ☐ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Documento de Cesión del Inventor al solicitante o a su acusante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito de material biológico.
- ☒ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ Otros

11

FIGURA CARACTERISTICA



12

Solicito la concesión de patente,

NOMBRE: GERMAN CASTILLO GRAU

FIRMA: _____

C.C. 17.617.871
de BogotáT.P. No. 2978
del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 06011714 00000000

Folios: 251

Fecha (AMD): 2006-02-07 15:27:26

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE HACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 9,836
FECHA : FEBRERO 6 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CASTILLO BRAU Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	49953842	06/02/2006	4,851,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

SOM: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

FOR PATENTS AND TRADE MARKS IN

COLOMBIA

PODER GENERAL

GENERAL POWER OF ATTORNEY

EURO-CELTIQUE S.A.

(1).....

domiciled in (2).....
122, Boulevard de la Petrusse
Luxembourg / Luxembourg

hereby appoint Dr. (3) German Castillo Grau and/or
Adriana Castillo Gibeone and/or Luis Felipe Castillo
Gibeone.....

With
offices at Carrera 13 No. 37 -43 Piso 12 en
Bogotá, Colombia as our representatives with
special, ample and sufficient power to obtain
from the offices and Colombian authorities,
administrative, judicial and police, in first or in
second instance, Patents of Invention,
registration of trade Marks, of Models and
Industrial Drawings, of Commercial Names and
ensigns, as well as assignments, extensions,
renewals, changes of name, registration of
licences of exploitation and of licences of use
referring to said actions who are empowered to
take before said authorities all of the necessary
steps for the purposes indicated, to file
applications, to formulate descriptions,
corrections, protests, declarations, appeals and
claims, apply for precautionary measures, to
accept on our behalf and representation the
assignment of rights of invention and titles of
invention that may be done to us by any
person, to pay all taxes, quotas and payments
prescribed by law, to receive all the documents
and proceeds giving the respective acquittance
or receipt; to fulfill any other requisites that may
be deemed conducive to the safeguard of our
interests, and in case oppositions are
presented to intervene as complainant and
defendant, with all necessary legal faculties.
This power of attorney includes the faculties to
receive, desist, compromise, transact,
substitute it in all or in part, to revoke
substitutions, to receive notifications and to
appoint extra-judicial or judicial attorneys.

Given and signed in (4) Zurich
24 November 2006

G. Fischer
Tobias FISCHER
Director

(1) EURO-CELTIQUE S.A.....

domiciliado en (2).....
122, Boulevard de la Petrusse
Luxembourg / Luxembourg

nombra al Dr. (3) German Castillo Grau y/o Adriana
Castillo Gibeone y/o Luis Felipe Castillo Gibeone.

..... con oficinas en la
Carrera 13 No. 37 -43 Piso 12 en Bogotá,
Colombia como sus representantes con poder
especial amplio y suficiente, para recabar de
las oficinas y autoridades Colombianas,
administrativas, judiciales o de policía, en
primera o segunda instancia, la obtención de
Patentes de Invención, Registro de Marcas, de
Modelos y de Dibujos Industriales, de Nombres
Comerciales y Enseñas, lo mismo que
traspasos, extensiones, renovaciones, cambios
de nombre, registro de licencias de explotación
y registro de licencias de uso referentes a tales
actuaciones, a cuyo efecto les faculta para dar
ante dichas autoridades todos los pasos
necesarios al objeto indicado, elevar
solicitudes, formular descripciones, enmiendas,
protestas, declaraciones, apelaciones y
reclamos, solicitar la aplicación de medidas
cautelares, aceptar en nuestro nombre y
representación la Cesión de derechos de
invención y de patente de invención que se nos
haga por cualquier persona, abonar todos los
Impuestos, cuotas y pagos determinados por la
ley, recibir todos los documentos y valores
dando el descargo respectivo, llenar
cualesquiera otros requisitos, desistir y tomar
en fin todas las medidas que creyeren
conducentes al resguardo de nuestros
intereses y en caso de presentarse oposiciones
para que intervengan como demandantes o
como demandados, con todas las demás
facultades legales necesarias. Este poder
comprende además las facultades de recibir,
desistir, transigir, comprometer, sustituir,
revocar sustituciones, recibir notificaciones y
nombrar apoderados judiciales o extra-
judiciales.

Dado y firmado en (4) Notario Venetista del Circuito de
Bogotá, luego verificado que esta copia
coincide con original que se ha presentado
Bogotá D.C. - Colombia.

26 ENE 2006

(5) GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VENETISTA

Corporate Seal to be affixed.....

1 Applicant's name

2 Applicant's Address

3 Leave blank

4 Date

5 Applicant's signature

The applicant's signature
must be attested by a No-
tary Public through the
NOTARIAL CERTIFICATE:
in the "(Individual)", when
the signer is a natural
person; and in the
"(Corporations)", when is a
legal one. The Notary's
signature must then be
legalized by a Colombian
Consular Officer.

La firma del solicitante
debe ser atestada por un
Notario Público por medio
de la DECLARACION
NOTARIAL: en la "(Indivi-
dual)", cuando el firmante
es una persona natural y
en la de "(Sociedades)",
cuando es una persona
jurídica. La firma del
notario deberá ser lega-
lizada por el Consulado
Colombiano.

La declaración Notarial a la vuelta.
Notarial acknowledgement on other side.

DECLARACION NOTARIAL

(Individual)

A los. días del mes. de 19.
comparecí. personalmente ante mí, No-
tario Público.

a quien(es) doy fé de conocer y me consta que
es (son) la(s) persona(s) descritas y fir-
mante(s) del documento que precede, decla-
rando ante mí que otorga(n) el mismo para los
fines y propósitos que en él se expresan.

El Notario Público,

NOTARIAL CERTIFICATE

(Individual)

On this. day of. 19. personally
appeared before me, a Notary Public.

to me known, and known to me be the
person(s) described in and who executed the
foregoing document, and he (they) duly ack-
nowledged to me that he (they) executed same
for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

(Sociedades)

El Infrascrito Notario Certifica: que la firma
que antecede y dice.

es auténtica; que el signatario desempeña
actualmente el cargo de

de

que tiene facultad para otorgar este poder; y
que dicha compañía está domiciliada en

y actualmente existe y está organizada de
acuerdo a las leyes de

Todos los hechos anteriores le constan por
haber examinado los documentos respectivos
y de todo ello da fé.

Dado y firmado en

El Notario Público,

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

(Con legalización Consular)

(Corporations)

The undersigned Notary Public certifies; that
the preceding signature reading

is authentic; that the signor at present fills the
post of

of

and that he is empowered to grant this power;
and that said company is domiciled in

and actually exists and is organized in accor-
dance with the laws of

all the foregoing facts are known to the No-
tary due to his having examined the respetive
documents to which he, the Notary attests

Granted and signed in

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

Notary Public

Como Notario Veintiseis del Circuito de
Bogotá, hago constar que esta copia
coincide con original que se ha presentado
Bogotá D.C. - Colombia.

26 ENE 2006

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

(With Consular legalization)

Official Certification

Seen for authentication of the reverse side signature, acknowledged in our presence by

Mr. Georg Fischer, born 30.08.1951, citizen of Grosswangen LU, residing at Frohburgstrasse 21, 8832 Wollerau, according to his information, who has identified himself by identity card.

This certification does not certify the contents of the document and confirm the validity of the legal transaction.

Zurich, this 24. november 2004

B No. 3983
Fee: Fr. 20.--



NOTARIAT WIEDIKON-ZÜRICH

Andreas Widmer, Notariatsassistent

Cemo Notaria Veintidós del Circuito de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se ha presentado Bogotá D.C. - Colombia.

26 ENE 2006

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

APOSTILLE / APOSTILHA

(Convenio de la Haya de 5 de octubre 1961)
(Convenção de Hava de 5 de Outubro de 1961)

1. País: Confederación Suiza, cantón de Zurich
Confederação Suíça, Cantão de Zurique
El presente documento público / Este documento público

2. Ha sido firmado por
foi assinado por *Andreas Widmer*

3. Actuando en calidad de
na sua qualidade de *Notariatsassistent*

4. Se halla sellado/timbrado con/está provisto do selo/ carimbo do (da)
Notariat Wiedikon-Zürich

Certificado

6. En/em 8090 Zurich/Zurique 8. El/no día **25 Nov. 2004**

7. Por la Cancillería de Estado del cantón de Zurich
pela Chancelaria do Estado do Cantão de Zurique

8. Con el número/cbo o No. *1898/2004*

9. Sello/timbre/selo/carimbo

10. Firma/Assinatura

L. Schärer
L. Schärer



Cemo Notaria Veintidós del Circuito de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se ha presentado Bogotá D.C. - Colombia.

26 ENE 2006

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS



6

Nom : MITCHELL Prénom(s) : Christopher B.

Fonction : Administrateur

Adresse privée ou professionnelle de la personne physique :

15, North Audley Street, GB - W1K 6WZ Londres

Durée du mandat : Déterminée

Date de nomination : 29/05/2003

Jusqu'à l'assemblée générale qui se tiendra en l'année : 2004

Pouvoir de signature : Signature isolée d'un des administrateurs de la société.

Nom : DOCHERTY Prénom(s) : Douglas

Fonction : Administrateur

Adresse privée ou professionnelle de la personne physique :

14, Par-le-Ville Place, BER - HMJX Hamilton, Bermuda

Durée du mandat : Déterminée

Date de nomination : 29/05/2003

Jusqu'à l'assemblée générale qui se tiendra en l'année : 2004

Pouvoir de signature : Signature isolée d'un des administrateurs de la société.

Personne(s) chargée(s) du contrôle des comptes:

Nom : JONES Prénom(s) : Marc

Fonction : Commissaire

Adresse privée ou professionnelle de la personne physique :

122, Boulevard de la Pétrusse, L - 2330 Luxembourg

Durée du mandat : Déterminée

Date de nomination : 29/05/2003

Jusqu'à l'assemblée générale qui se tiendra en l'année : 2004

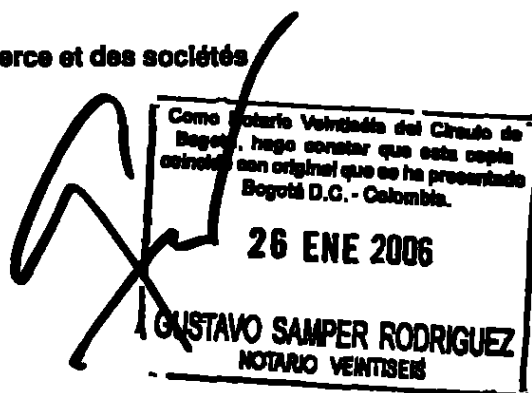
(*) Extrait de l'inscription : Pour le détail prière de se reporter au dossier.

Pour extrait conforme

Luxembourg, le 09/12/2004

Pour le gestionnaire du registre de commerce et des sociétés

Lonien
Philippe LONIEN



de la Haye du 5 octobre 1961
1. Pays: Grand Duché de Luxembourg

Le présent acte public

2. a été signé par M. Philippe Loriau
3. agi sans en qualité de employé RCS
4. est revêtu du sceau/timbre de

Attesté

5. à Luxembourg 6. le 16 DEC. 2006

7. par Ministère
des Affaires Etrangères

8. sous N° 27874/06

9. Sceau/timbre: 10. Signature:



Gerhard BACH
Préposé
du Service des Passeports,
Visas et Légalisations

Como Notario Venticés del Circuito de Bogotá, hego constatar que esta copia coincide con el original que se ha presentado Bogotá D.C. - Colombia.

26 ENE 2006

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VENTISEIS

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS



EXTRAIT

EURO - CELTIQUE S.A.

Numéro d'immatriculation : B 17846

Date d'immatriculation/d'inscription : 19/11/1980

Dénomination(s) ou raison(s) sociale(s) :
EURO - CELTIQUE S.A.

Forme juridique : Société anonyme

Siège social :
122, Boulevard de la Pétrusse
L - 2330 Luxembourg

Indication de l'objet social : La société a pour objet l'acquisition, la vente, le dépôt et la gestion de brevets et de marques y compris la concession de licences. Société de Participations Financières. (*)

Capital social / fonds social :

Montant : 30.986,69 EUR

Etat de libération: Entièrement libéré

Date de constitution : 07/11/1980

Durée :
Illimitée

Administrateur(s)/gérant(s) :

Régime de signature statutaire : La société sera engagée par la seule signature d'un des administrateurs de la société.

Organe : Conseil d'administration

Nom : FISCHER Prénom(s) : Jörg

Fonction : Administrateur

Adresse privée ou professionnelle de la personne physique :

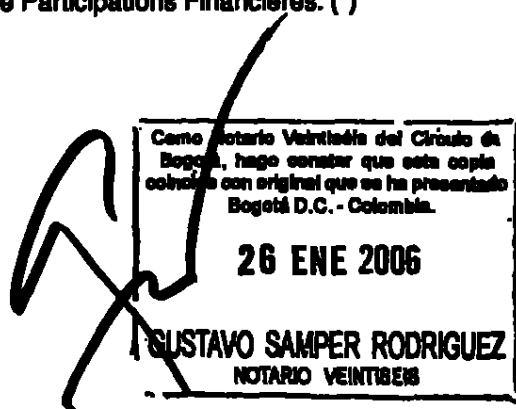
Im Tiergarten 7 - Postfach 770, CH - 8055 Zürich

Durée du mandat : Déterminée

Date de nomination : 29/05/2003

Jusqu'à l'assemblée générale qui se tiendra en l'année : 2004

Pouvoir de signature : Signature isolée d'un des administrateurs de la société.



d

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 015/05 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCÉS, EL CUAL PARA SU IDENTIFICACIÓN SE SELLA CON EL SELLO DEL TRADUCTOR. ESTA ES UNA TRADUCCIÓN OFICIAL EFECTUADA EL DIA 25 DE ENERO DE 2005 POR JEAN-JACQUES TURPIN, C.E.: 193849 DE BOGOTÁ, TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL SEGÚN RESOLUCIÓN No.2680/91 DEL 19 DE DICIEMBRE DE 1991, EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA.

Registro de Comercio y Sociedades - R C S

Luxemburgo

EXTRACTO

EURO – CELTIQUE S.A.

Número de matrícula : B 17846

Fecha de matrícula/inscripción : 19/11/1980

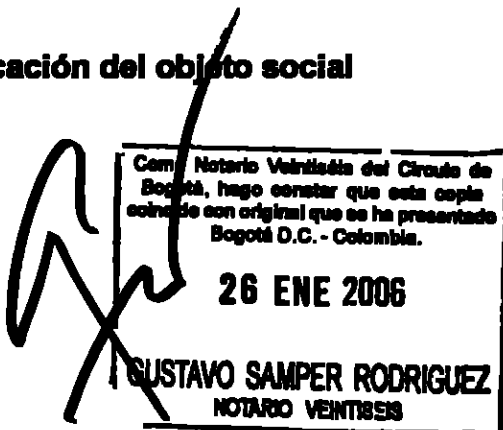
Denominación(nes) o razón(es) social(es) : EURO – CELTIQUE S.A.

Forma jurídica : Sociedad anónima

Sede social : 122, Boulevard de la Pétrusse
L – 2330 Luxemburgo

Indicación del objeto social : La sociedad tiene por objeto la adquisición, venta, presentación de solicitud y gestión de patentes y marcas, incluyendo la concesión de licencias. Sociedad de Participaciones Financieras. (*)

Capital social / fondo social : Valor: 30.986,69 EUROS



Indicación Oficial No. 015/05
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCÉS - ESPAÑOL
Res. Ministerio No. 2680/91

9

Estado de liberación : Totalmente liberado
Fecha de constitución : 07/11/1980
Duración : ilimitada
Administrador(es) / gerente(s) : Régimen de firma estatutaria: la sociedad será comprometida con la sola firma de un de los administradores de la compañía.

Órgano: Junta Directiva

Apellido: FISCHER **Nombre:** Jörg

Cargo: Administrador

Dirección domicilio o profesional de la persona natural:

Im Tiergarten 7 – Postfach 770, CH – 8055 Zurich

Duración del mandato: Determinada **Fecha de nombramiento:** 29/05/2003

Hasta la Asamblea General la cual tendrá lugar en 2004

Poder de firma: Firma individual de uno de los administradores de la sociedad

Apellido: MITCHELL

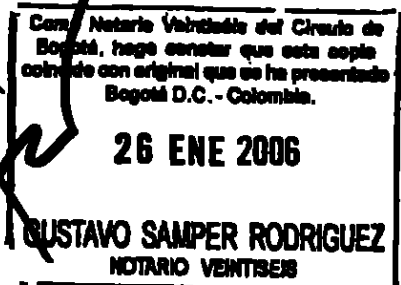
Nombre: Christopher B.

Cargo: Administrador

Dirección domicilio o profesional de la persona natural:

15, North Audley Street, GB – W1K 6WZ Londres

Duración del mandato: Determinada **Fecha de nombramiento:** 29/05/2003



Hasta la Asamblea General la cual tendrá
lugar en 2004

Poder de firma: Firma individual de uno de los administradores de la sociedad

Apellido: DOCHERTY

Nombre: Douglas

Cargo: Administrador

Dirección domicilio o profesional de la persona natural:

14, Par-le-Ville Place, BER – HMJX Hamilton, Bermuda

Duración del mandato: Determinada Fecha de nombramiento: 29/05/2003

Hasta la Asamblea General la cual tendrá
lugar en 2004

Poder de firma: Firma individual de uno de los administradores de la sociedad

Persona(s) a cargo del control de las cuentas:

Apellido: JONES

Nombre: Marc

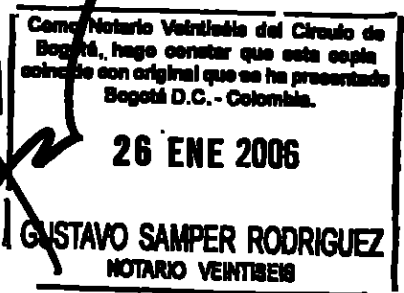
Cargo: Revisor fiscal

Dirección domicilio o profesional de la persona natural:

122, Boulevard de la Pétrusse, L – 2330 Luxemburgo

Duración del mandato: Determinada Fecha de nombramiento: 29/05/2003

Hasta la Asamblea General la cual tendrá
lugar en 2004



(**) Extracto de la inscripción: Para obtener el detalle, favor consultar al expediente.

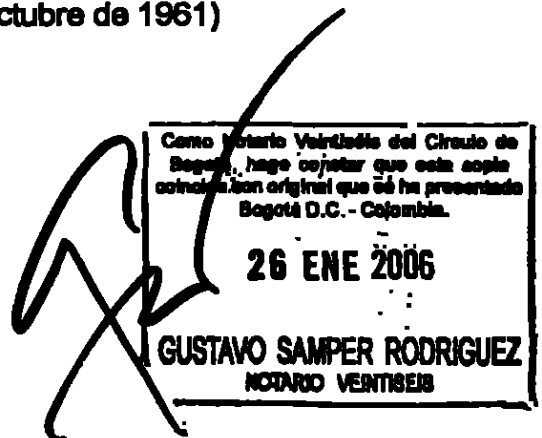
Copia establecida de conformidad, Luxemburgo, el 09/12/2004..

Por el administrador del registro de comercio y sociedades, firma de Philippe LONIEN.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. - País: Gran Ducado de Luxemburgo
- El presente documento público
2. - ha sido firmado por el Señor Philippe Lonien
3. - obrando en calidad de funcionario R.C.S.
4. - con sello de (en blanco)



CERTIFICADO

5. - En Luxemburgo
6. - El 16 de diciembre de 2004
7. - Por el Ministerio de Relaciones Exteriores
8. - Bajo el número 27877A/04
9. - Gran Ducado de Luxemburgo – Cancillería de Estado.
10. - Firma ilegible de Bernard BACH, funcionario del Servicio de Pasaportes, Visas y Legalizaciones

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para confrontación y a la cual me remito.

Traducción oficial No. 015/05

Traductor: Jean-Jacques Turpin.

Bogotá, D.C., el 25 de enero de 2005.

Inducción Oficial No. 015/05
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCÉS - ESPAÑOL
Res. Alcaldía No. 2480/91

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB -1 A 9 23

luc
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

310116

Jean Turpin
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Como Notario Veintiseis del Circuito de
Bogotá, hago constar que esta copia
coincide con original que se ha presentado
Bogotá D.C. - Colombia.

26 ENE 2006

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

12

Nom : MITCHELL Prénom(s) : Christopher B.

Fonction : Administrateur

Adresse privée ou professionnelle de la personne physique :

15, North Audley Street, GB - W1K 6WZ Londres

Durée du mandat : Déterminée

Date de nomination : 29/05/2003

Jusqu'à l'assemblée générale qui se tiendra en l'année : 2004

Pouvoir de signature : Signature isolée d'un des administrateurs de la société.

Nom : DOCHERTY Prénom(s) : Douglas

Fonction : Administrateur

Adresse privée ou professionnelle de la personne physique :

14, Par-le-Ville Place, BER - HMJX Hamilton, Bermuda

Durée du mandat : Déterminée

Date de nomination : 29/05/2003

Jusqu'à l'assemblée générale qui se tiendra en l'année : 2004

Pouvoir de signature : Signature isolée d'un des administrateurs de la société.

Personne(s) chargée(s) du contrôle des comptes:

Nom : JONES Prénom(s) : Marc

Fonction : Commissaire

Adresse privée ou professionnelle de la personne physique :

122, Boulevard de la Pétrusse, L - 2330 Luxembourg

Durée du mandat : Déterminée

Date de nomination : 29/05/2003

Jusqu'à l'assemblée générale qui se tiendra en l'année : 2004

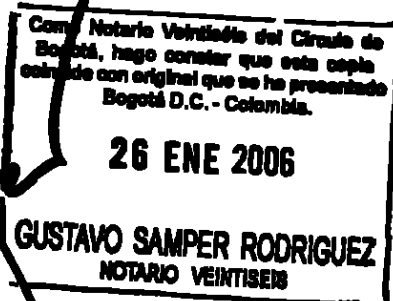
(*) Extrait de l'inscription : Pour le détail prière de se reporter au dossier.

Pour extrait conforme

Luxembourg, le 09/12/2004

Pour le gestionnaire du registre de commerce et des sociétés

Lonien
Philippe LONIEN



13

COMPUESTOS PIPERIDINOS Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud Provisional de Los Estados Unidos N° 60/489,515, solicitada el 24 de julio de 2003, cuya descripción se encuentra insertada en este documento en su totalidad.

5

1. CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a Compuestos Piperidinos, composiciones que comprenden una cantidad efectiva de un Compuesto Piperidino y métodos para tratar o prevenir una condición tal como dolor que comprende la administración a un animal que necesite una cantidad efectiva de un Compuesto Piperidino.

10

2. ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El dolor es uno de los síntomas más comunes por el cual los pacientes solicitan asesoría médica y tratamiento. El dolor puede ser agudo o crónico. Mientras que el dolor agudo es generalmente auto limitado, el dolor crónico persiste durante 3 meses o más y puede producir cambios significativos en la personalidad, estilo de vida, habilidad de funcionamiento y estilo de vida global del paciente (K.M. Foley, *Pain, in Cecil Textbook of Medicine* 100-107 (J.C. Bennett and F. Plum eds., 20th ed. 1996)).

15

Además, el dolor crónico puede clasificarse ya sea como nociceptivo o neuropático. El dolor nociceptivo incluye dolor inducido por daño de tejido y dolor inflamatorio tal como aquel asociado con artritis. El dolor neuropático es causado por daño al sistema nervioso periférico o central y es mantenido por procesos somato sensoriales injuriosos. Hay una amplia gama de evidencia relacionada con la actividad en ambos Grupo I de receptores metabotrópicos de glucamato (mGluRs) (M.E. Fundytus, *CNS Drugs* 15:29-58 (2001)) y receptores vaniloides (V. Di Marzo *et al.*, *Current Opinion in Neurobiology* 12:372-379 (2002)) para el proceso de dolor. Inhibir mGluR1 o mGluR5 reduce el dolor, como se demuestra en el tratamiento in vivo con anticuerpos selectivos para ya sea mGluR1 o mGluR5, en donde el dolor neuropático en ratas fue atenuado (M.E. Fundytus *et al.*, *NeuroReport* 9:731-735 (1998)). También se ha demostrado que el derrumbamiento de oligonucleótidos antisense de mGluR1 alivia

20

25

14

Journal of Pharmacology 132:354-367 (2001); M.E. Fundytus *et al.*, *Pharmacology, Biochemistry & Behavior* 73:401-410 (2002)). Pequeñas moléculas antagonistas para dolor atenuado-mGluR5 en modelos de animales *in vivo* son descritas en, por ejemplo, K. Walker *et al.*, *Neuropharmacology* 40:1-9 (2000) and A. Dogrul *et al.*, *Neuroscience Letters* 292:115-118 (2000).

Tradicionalmente, el dolor nociceptivo se ha manejado mediante la administración de analgésicos no opioides, tal como ácido acetilsalicílico, trisalicilato de magnesio colina, acetaminofeno, ibuprofeno, fenoprofeno, diflusinal y naproxeno; o analgésicos opioides, incluyendo morfina, hidromorfina, metadona, levorfanol, fentanilo, oxycodona, y oximorfona. *Id.* Además de los tratamientos listados anteriormente, el dolor neuropático, que puede ser difícil de tratar, también se ha tratado con anti-epilépticos (por ejemplo, gabapentina, carbamezapina, ácido valproico, topiramato, fenitoína), antagonistas NMDA (por ejemplo, ketamina, dextrometorfano), lidocaina tópica (para neuralgia post-herpética), y anti depresivos tricíclicos (por ejemplo, fluoxetina, sertralina y amitriptilina).

UI es la urinación incontrolable, generalmente causada por inestabilidad del músculo detrusor de la vejiga. UI afecta a personas de todas las edades y niveles de salud física, tanto en entornos del área salud como en la comunidad en su totalidad. Contracciones fisiológicas de la vejiga se producen principalmente por la estimulación acetilcolina-inducida de ubicaciones de receptores muscarínicos post-gangliónicos en músculos suaves de la vejiga. Tratamientos para UI incluye la administración de drogas con propiedades vejiga-relajantes, las cuales ayudan a controlar la sobre actividad del músculo detrusor de la vejiga. Por ejemplo, anticolinérgicos tales como propantelina bromina y glicopirrolato, y combinaciones de relajantes del músculo suave tal como una combinación de oxibutinina racémica y diciclomina o un anticolinérgico, han sido utilizados para tratar UI (*Ver. por ejemplo*, A.J. Wein, *Urol. Clin. N. Am.* 22:557-577 (1995); Levin *et al.*, *J. Urol.* 128:396-398 (1982); Cooke *et al.*, *S. Afr. Med. J.* 63:3 (1983); R.K. Mirakhur *et al.*, *Anaesthesia* 38:1195-1204 (1983)). Sin embargo, estas drogas no son efectivas en pacientes con contracciones a la vejiga no inhibidas. La administración de medicamentos anticolinérgicos representa la base principal en este tipo de tratamiento.

Ninguno de los tratamientos de drogas comercialmente disponibles para UI ha logrado un éxito total en todas las clases de pacientes UI, ni tampoco se ha logrado el tratamiento sin efectos secundarios adversos significativos. Por ejemplo, somnolencia,

sequedad bucal, estreñimiento, visión nublada, jaquecas, taquicardia, y arritmia cardíaca, relacionados con la actividad anticolinérgica de drogas tradicionales anti-UI, pueden ocurrir con frecuencia y afectar negativamente el cumplimiento del paciente. Sin embargo, a pesar de la prevalencia de efectos anticolinérgicos en muchos pacientes, 5 drogas anticolinérgicas son actualmente recetadas a pacientes con UI. *The Merck Manual of Medical Information* 631-634 (R. Berkow ed., 1997).

Úlceras y llagas produciéndose en donde el revestimiento interior del tracto digestivo ha sido corroído por ácidos estomacales o jugos digestivos. Las llagas son típicamente lesiones redondas u ovaladas bien definidas que se producen 10 principalmente en el estómago y duodeno. Alrededor de 1 a 10 personas desarrollan una úlcera. Las úlceras se producen como resultado de un desbalance entre los factores ácido-secretores, también conocidos como "factores agresivos", tales como ácido estomacal, pepsina e infección *Helicobacter pylori*, y factores protectores de mucosa local, tal como secreción de bicarbonato, mucosa y prostaglandinas.

15 El tratamiento de úlceras típicamente involucra reducir o inhibir los factores agresivos. Por ejemplo, antiácidos tales como hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio, bicarbonato de sodio y bicarbonato de calcio pueden utilizarse para neutralizar ácidos estomacales. Sin embargo, los antiácidos pueden causar alcalosis, produciendo náusea, dolor de cabeza y debilidad. Los antiácidos también pueden 20 interferir con la absorción de otras drogas hacia el flujo sanguíneo y causar diarrea.

Antagonistas H_2 , tales como cimetidina, ranitidina, famotidina y nizatidina, también son utilizados para tratar úlceras. Antagonistas H_2 promueven la curación de úlceras al reducir el ácido gástrico y la secreción de enzimas digestivas producto de histaminas y otros antagonistas H_2 en el estómago y duodeno. Sin embargo, 25 los antagonistas H_2 , pueden causar agrandamiento mamario e impotencia en los hombres, cambios mentales (especialmente en personas de edad avanzada), dolor de cabeza, mareo, náusea, mialgia, diarrea, sarpullido y fiebre.

Inhibidores H^+ , K^+ - ATPase tales como omeprazol y lansoprazol son utilizados para tratar úlceras. Inhibidores H^+ , K^+ - ATPase inhiben la producción de 30 enzimas utilizadas por el estómago para segregar ácidos. Efectos secundarios asociados con inhibidores H^+ , K^+ - ATPase incluyen náusea, diarrea, cólico abdominal, dolor de cabeza, mareo, somnolencia, sarpullido en la piel y elevación de la actividad plasmática de aminotransferasas.

16

El sucralfato también es utilizado para tratar úlceras. El sucralfato se adhiere a células epiteliales y se cree que forman una capa protectora en la base de una úlcera para promover su curación. Sin embargo, el sucralfato puede causar estreñimiento, sequedad bucal e interferir en la absorción de otras drogas.

- 5 Se utiliza antibióticos cuando el *Helicobacter pylori* es la causa principal de la úlcera. Con frecuencia, la terapia de antibióticos va aparejada con la administración de compuestos de bismuto tales como subsalicilato de bismuto y citrato de bismuto coloideal. Se cree que los compuestos de bismuto aumentan la secreción de mucosa y HCO_3^- , inhiben la actividad péptica y actúan como un antibacterial contra *H.*
- 10 *pylori*. Sin embargo, la ingestión de compuestos de bismuto puede producir elevadas concentraciones de plasma de Bi^{+3} y pueden interferir con la absorción de otras drogas.

- Análogos de prostaglandina, tal como misoprostal, inhiben la secreción de ácido y estimulan la secreción de mucosa y bicarbonato y también son utilizados para tratar úlceras, especialmente úlceras en pacientes que requieren drogas anti inflamatorias
- 15 no esteroideas. Sin embargo, dosis orales efectivas de análogos de prostaglandina pueden producir diarrea y dolores abdominales. Asimismo, algunos análogos de prostaglandina son abortivos.

- La carbenoxolona, un corticoide mineral, también puede utilizarse para tratar úlceras. La carbenoxolona parece alterar la composición y cantidad de mucosa,
- 20 aumentando así la barrera mucosa. Sin embargo, la carbenoxolona, puede producir retención de Na^+ y fluidos, hipertensión, hipocalcemia y una deteriorada tolerancia a la glucosa.

- Antagonistas colinérgicos muscarínicos tales como pirenzapina y telenzapina también pueden utilizarse para reducir la secreción de ácido y tratar úlceras.
- 25 Los efectos secundarios de antagonistas colinérgicos muscarínicos pueden incluir sequedad bucal, visión nublada y estreñimiento. *The Merck Manual of Medical Information* 496-500 (R. Berkow ed., 1997) and *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* 901-915 (J. Hardman and L. Limbird eds., 9th ed. 1996).

- 30 La enfermedad inflamatoria del intestino ("IBD") es un trastorno crónico en donde el intestino se inflama, produciendo con frecuencia dolor abdominal y diarrea. Las dos clases de IBD son la Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

 La enfermedad de Crohn, la cual puede incluir enteritis regional, ileitis granulomatosa, e ileocolitis, es una inflamación crónica de la pared intestinal. La

17

enfermedad de Crohn se da de igual forma en ambos sexos y es más común en judíos con ancestro europeo occidental. La mayoría de los casos de la enfermedad de Crohn empieza antes de los 30 años y de éstos la mayoría empieza entre los 14 y 24 años de edad. La enfermedad generalmente afecta el grosor total de la pared intestinal.

- 5 Generalmente, la enfermedad afecta la porción inferior del intestino delgado (ileo) y el intestino grueso, pero puede producirse en cualquier parte del tracto digestivo.

- Los primeros síntomas de la enfermedad de Crohn son diarrea crónica, dolor por acalambamiento abdominal, fiebre, pérdida de apetito y pérdida de peso. Las complicaciones asociadas con la enfermedad de Crohn incluyen el desarrollo de obstrucciones intestinales, canales de conexión anormales (fistulas) y abscesos. El riesgo de cáncer en el intestino grueso aumenta en las personas con la enfermedad de Crohn. Con frecuencia, la enfermedad de Crohn se asocia con otros trastornos tales como cálculo biliar, absorción inadecuada de nutrientes, amiloidosis, artritis, episcleritis, estomatitis aftosa, eritema nodosa, pioderma gangrenosa, espondilitis anquilosante, sacroileítis, uveítis y colangitis esclerosa primaria. No hay tratamiento conocido para la enfermedad de Crohn.
- 10
15

- Retortijones y diarrea, efectos secundarios asociados con la enfermedad de Crohn, pueden ser aliviados con drogas anticolinérgicas, difenoxilato, loperamida, tinte de opio deodorizado o codeína. Generalmente, la droga es administrada en forma oral antes de las comidas.
- 20

- Una amplia gama de antibióticos son generalmente administrados para tratar los síntomas de la enfermedad de Crohn. El antibiótico metranidazole es frecuentemente administrado cuando la enfermedad afecta el intestino grueso o causa abscesos y fistulas alrededor del ano. Sin embargo, el uso prolongado de metranidazole puede dañar los nervios, resultando en una sensación de hormigueo en los brazos y piernas. La sulfasalazina y drogas químicamente relacionadas pueden suprimir inflamación leve, especialmente en el intestino grueso. Sin embargo, estas drogas son menos efectivas en inflamaciones repentinas severas. Corticosteroides, tal como prednisona, reduce la fiebre y diarrea como también dolor abdominal y sensibilidad. Sin embargo, una terapia prolongada de corticosteroides inevitablemente resulta en serios efectos secundarios tales como niveles altos de azúcar, aumento en el peligro de infección, osteoporosis, retención de líquido, y fragilidad de la piel. Drogas tales como azatioprina y mercaptopurina pueden comprometer el sistema inmunológico y son frecuentemente efectivos en pacientes con la enfermedad de Crohn que no responden a
- 25
30

14

otras drogas. Sin embargo, estas drogas generalmente necesitan entre 3 a 6 meses antes de producir beneficios y pueden causar serios efectos secundarios tales como alergia, pancreatitis y bajo conteo de células blancas.

5 Cuando la enfermedad de Crohn causa que el intestino se obstruya o cuando abscesos o fístulas no se curan, puede ser necesaria la cirugía para remover secciones enfermas del intestino. Sin embargo, la cirugía no cura la enfermedad, y la inflamación suele volver cuando el intestino es nuevamente unido. En casi la mitad de los casos, una segunda cirugía es necesaria. *The Merck Manual of Medical Information* 528-530 (R. Berkow ed., 1997).

10 La colitis ulcerosa es una enfermedad crónica en donde el intestino grueso se inflama y se ulcera, produciendo episodios de diarrea con sangramiento, dolor abdominal y fiebre. La colitis ulcerosa generalmente empieza entre los 15 y 30 años; sin embargo, un grupo de personas tiene su primer ataque entre los 50 y 70 años. A diferencia de la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa nunca afecta el intestino
15 delgado y no afecta el grosor total del intestino. La enfermedad generalmente comienza en el recto y el colon sigmoide y finalmente se extiende parcial o completamente a través del intestino grueso. No se conoce la causa de la colitis ulcerosa.

El tratamiento de la colitis ulcerosa está dirigido a controlar la inflamación, reducir los síntomas y reemplazar los fluidos y nutrientes perdidos. Drogas
20 anticolinérgicas y bajas dosis de difenoxilato o loperamida son administradas para tratar diarrea leve. Para una diarrea más intensa, dosis más altas de difenoxilato o loperamida, o tinte de opio deodorizado o codeína son administradas. Se puede utilizar sulfasalazina, olsalazina, prednisona, o mesalamina para reducir la inflamación. Se ha utilizado azatioprina y mercaptopurina para mantener en remisión pacientes con colitis ulcerosa
25 quienes de otra forma necesitarían tratamiento corticosteroide a largo plazo. En casos severos de colitis ulcerosa el paciente es hospitalizado y administrado intravenosamente con corticosteroides. Personas con sangramiento rectal severo pueden requerir transfusiones y fluidos intravenosos. Si se desarrolla colitis tóxica y el tratamiento falla, cirugía para remover el intestino grueso puede ser necesaria. Cirugía sin emergencia
30 puede ser practicada si se diagnostica cáncer, si se detectan lesiones precancerígenas o si la enfermedad crónica incesante dejaría de otra forma a la persona inválida o dependiente de altas dosis de corticosteroides. La eliminación total del intestino grueso y recto cura totalmente la colitis ulcerosa. *The Merck Manual of Medical Information* 530-532 (R.

Berkow ed., 1997) and *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (J. Hardman and L. Limbird eds., 9th ed. 1996).

El síndrome del Intestino irritable ("IBS") es un trastorno de movilidad de todo el tracto gastrointestinal, que causa dolor abdominal, estreñimiento, y/o diarrea. IBS
5 afecta tres veces más a mujeres que a hombres. La estimulación de IBS tal como por estrés, dieta, drogas, hormonas o irritantes pueden producir que el tracto gastrointestinal se contraiga en forma anormal. Durante un episodio de IBS, las contracciones del tracto gastrointestinal se toman más severas y frecuentes, resultando un rápido tránsito de la comida y heces a través del intestino delgado, frecuentemente produciendo diarrea. Se
10 producen calambres como resultado de las severas contracciones del intestino grueso como también una mayor sensibilidad de receptores de dolor en el intestino grueso.

Existen dos tipos principales de IBS. El primer tipo, tipo colon espástico, es comúnmente gatillado por comer y generalmente produce estreñimiento y diarrea con dolor. Generalmente aparece sangre en la deposición. El dolor puede presentarse en
15 ataques de dolor débil constante, generalmente en la parte baja del abdomen. La persona sufriendo de IBS tipo colon espástico puede experimentar hinchazón, gases, náusea, dolor de cabeza, fatiga, depresión, ansiedad y dificultad para concentrarse. El segundo tipo de IBS generalmente produce diarrea sin dolor o estreñimiento. La diarrea puede comenzar repentinamente y con extrema urgencia. Con frecuencia, la diarrea se produce
20 luego de una comida y a veces inmediatamente después de despertarse.

El tratamiento de IBS generalmente involucra modificaciones en la dieta de pacientes con IBS. Se recomienda con frecuencia que un paciente con IBS evite porotos, repollo, sorbitol y fructosa. Una dieta baja en grasas y alta en fibras también puede ayudar a algunos pacientes con IBS. La actividad física en forma regular también
25 puede ayudar a mantener el tracto gastrointestinal trabajando en forma correcta. Drogas tal como la propantelina que disminuyen la función del tracto gastrointestinal no son generalmente efectivas para tratar IBS. Drogas antidiarréicas, tales como difenoxilato y loperamida, ayudan con la diarrea. *The Merck Manual of Medical Information* 525-526 (R. Berkow ed., 1997).

30 Ciertos agentes farmacéuticos han sido administrados para tratar adicciones. La Patente de los Estados Unidos N° 5.556.838 de Mayer *et al.* describe el uso de agentes bloqueadores no-tóxicos NMDA co-administrados con una sustancia adictiva para prevenir el desarrollo de síntomas de abstinencia. La Patente de los Estados Unidos N° 5.574.052 de Rose *et al.* describe la co-administración de una

sustancia adictiva con un antagonista para bloquear parcialmente el efecto farmacéutico de la sustancia adictiva. La Patente de los Estados Unidos N° 5.075.341 de Mendelson *et al.* describe el uso de una mezcla agonista/antagonista opioide para tratar adicciones a la cocaína y opio. La Patente de los Estados Unidos N° 5.232.934 de Downs describe la administración de 3-fenoxipiridino para tratar la adicción. La Patente de los Estados Unidos N° 5.039.680 y 5.198.459 de Imperato *et al.* describe la utilización de un antagonista de serotonina para tratar una adicción química. La Patente de los Estados Unidos N° 5.556.837 de Nestler *et. al.* describe como se infunden factores de crecimiento BDNF o NT-4 para inhibir o revertir cambios neurológicos adaptativos que se correlacionan con cambios conductuales en un adicto. La Patente de los Estados Unidos N° 5.762.925 de Sagan describe implantar células medulares adrenales encapsuladas al sistema central nervioso del animal para inhibir el desarrollo de intolerancia al opio. La Patente de los Estados Unidos N° 6.204.284 de Beer *et al.* describe ($\pm$)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano racémico para uso en la prevención o alivio de un síndrome de abstinencia producto de adicción a las drogas y para el tratamiento de dependencias químicas.

Sin tratamiento, la enfermedad de Parkinson evoluciona a un estado akinético rígido en donde los pacientes son incapaces de cuidarse a sí mismos. La muerte ocurre con frecuencia como resultado de complicaciones producto de inmovilidad, incluyendo neumonía aspiratoria o embolia pulmonar. Drogas comúnmente utilizadas para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson incluyen carbidopa/levodopa, pergolida, bromocriptina, selegilina, amantadina, y clorhidrato de trihexifenidil. Sin embargo, persiste la necesidad de drogas útiles para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y con un perfil terapéutico mejorado.

Actualmente, benzodiazepinas son los agentes anti-ansiedad de uso más frecuente en el trastorno generalizado de ansiedad. Sin embargo, las benzodiazepinas, conllevan el riesgo de producir una alteración de funciones cognitivas y motoras, particularmente en las personas de edad avanzada, lo que puede resultar en confusión, delirio, y caídas con fracturas. Los sedantes también son comúnmente recetados para tratar la ansiedad. Las azapironas, tal como buspirona, también son utilizadas para tratar depresión moderada. Sin embargo, las azapironas son menos útiles en el tratamiento de ansiedad severa acompañada con ataques de pánico.

Ejemplos de drogas para tratar ataques y epilepsia incluyen carbamazepina, etosuximida, gabapentina, lamotrigina, fenobarbital, fenitoína,

primidona, ácido valproico, trimetadiona, benzodiazepinas, γ -vinilo GABA, acetazolamida, y felbamato. Sin embargo, drogas anti-ataques, pueden tener efectos secundarios tales como somnolencia, hiperactividad, alucinaciones, inhabilidad para concentrarse, toxicidad del sistema nervioso central y periférico, tales como nistagmus, ataxia, diplopia, y vértigo; hiperplasia gingival; alteración gastrointestinal tal como náusea, vómitos, dolor epigástrico, y anorexia; efectos endocrinos tales como inhibición de la hormona antidiurética, hiperglicemia, glicosuria, osteomalacia; e hipersensibilidad tal como sarpullido escarlatiniforme, sarpullido morbiliforme, síndrome de Stevens-Johnson, lupus eritematoso sistémico, y necrosis hepática; y reacciones hematológicas tales como aplasia de células rojas, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica y anemia megaloblástica. *The Merck Manual of Medical Information* 345-350 (R. Berkow ed., 1997).

Los síntomas de infartos varían dependiendo en la parte del cerebro afectado. Síntomas incluyen pérdida o sensación anormal en un brazo o pierna o un lado del cuerpo, debilidad o parálisis de un brazo o pierna o un lado del cuerpo, pérdida parcial de visión o audición, visión doble, mareo, hablar trapo, dificultad para pensar en la palabra correcta o decirla, inhabilidad de reconocer partes del cuerpo, movimiento inusual, pérdida de control de la vejiga, desequilibrio, caídas y desmayos. Los síntomas pueden ser permanentes y pueden asociarse con estado de coma o estupor. Ejemplos de drogas para tratar infartos incluyen anticoagulantes tal como la heparina, drogas que disuelven coágulos tales como estreptokinasa o activador de tejido plasminógeno, y drogas que reducen la hinchazón tales como mannitol o corticosteroides. *The Merck Manual of Medical Information* 352-355 (R. Berkow ed., 1997).

El prurito es una sensación desagradable que induce a rascarse. Por lo general, el prurito es tratado por fototerapia con ultravioleta B o PUVA o con agentes terapéuticos tales como naltrexona, nalmefeno, danazol, tricíclicos y antidepresivos.

Antagonistas selectivos del receptor metabotrópico glutamato 5 ("mGluR5") han demostrado ejercer una actividad analgésica en modelo de animales *in vivo* (K. Walker *et al.*, *Neuropharmacology* 40:1-9 (2000) and A. Dogrul *et al.*, *Neuroscience Letters*, 292(2):115-118 (2000)).

Antagonistas selectivos del receptor mGluR5 también han demostrado ejercer una actividad ansiolítica y anti-depresiva en modelo de animales *in vivo* (E. Tatarczynska *et al.*, *Br. J. Pharmacol.* 132(7):1423-1430 (2001) and P.J.M. Will *et al.*, *Trends in Pharmacological Sciences* 22(7):331-37 (2001)).

2A

Antagonistas selectivos del receptor mGluR5 también han demostrado ejercer un actividad anti-Parkinson *in vivo* (K. J. Ossowska *et al.*, *Neuropharmacology* 41(4):413-20 (2001) and P.J.M. Will *et al.*, *Trends in Pharmacological Sciences* 22(7):331-37 (2001)).

- 5 Antagonistas selectivos del receptor mGluR5 también han demostrado ejercer un actividad anti-dependiente *in vivo* (C. Chiamulera *et al.*, *Nature Neuroscience* 4(9):873-74 (2001)).

La Publicación Internacional N° WO 01/027107 describe una clase de compuestos heterocíclicos que son inhibidores de intercambio sodio/protón.

- 10 La Publicación Internacional N° WO 99/37304 describe compuestos de oxoazaheterociclo substituidos útiles para inhibir factor Xa.

La Patente de los Estados Unidos N° 6.248.756 de Anthony *et al.* y publicación internacional N° WO 97/38665 describen una clase de compuestos que contienen piperidino que inhiben farnesil-proteína transferasa (Ftase).

- 15 La Publicación Internacional N° WO 98/31669 describe una clase de aminas aromáticas derivadas de aminas cíclicas útiles como drogas antidepresivas.

La Publicación Internacional N° WO 97/28140 describe una clase de piperidinos derivados de 1-(piperazina-1-yl)aril(oxi/amina)carbonil-4-aril-piperidino útiles como receptores 5-HT_{1D} antagonistas.

- 20 La Publicación Internacional N° WO 97/38665 describe una clase de compuestos que contiene piperidino útiles como inhibidores de farnesil-proteína transferasa.

- 25 La Patente de los Estados Unidos N° 4.797.419 de Moos *et al.* describe una clase de compuestos de urea para estimular la liberación de acetilcolina útiles para tratar síntomas de disminución cognitiva senil, caracterizada por una disminución en la producción o liberación de acetilcolina cerebral.

La Patente de los Estados Unidos N° 5.891.889 describe una clase de compuestos piperidinos substituidos útiles como inhibidores de farnesil-proteína transferasa, y la farnesilación de la proteína oncogene Ras.

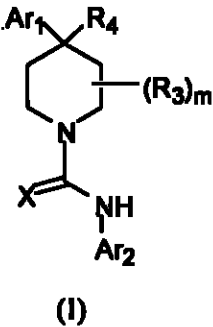
- 30 Sin embargo, persiste la clara necesidad en el arte de nuevas drogas útiles para tratar o prevenir dolor, UI, una úlcera, IBD, IBS, un trastorno adictivo, enfermedad de Parkinson, parkinsonismo, ansiedad, epilepsia, infarto, un ataque, condición de prurito, psicosis, trastorno cognitivo, déficit de memoria, funciones cerebrales

restringidas, Corea de Huntington, ALS, demencia, retinopatía, espasmos musculares, migrañas, vómitos, diskinesia o depresión.

La mención de cualquier referencia en la Sección 2 de la presente solicitud no debe considerarse como una admisión de que dicha referencia es arte previo a la presente solicitud.

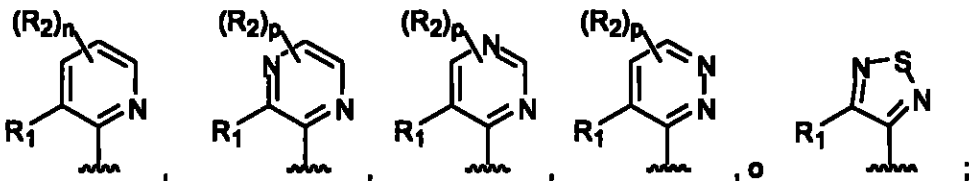
3. RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención incluye compuestos de la formula (I):

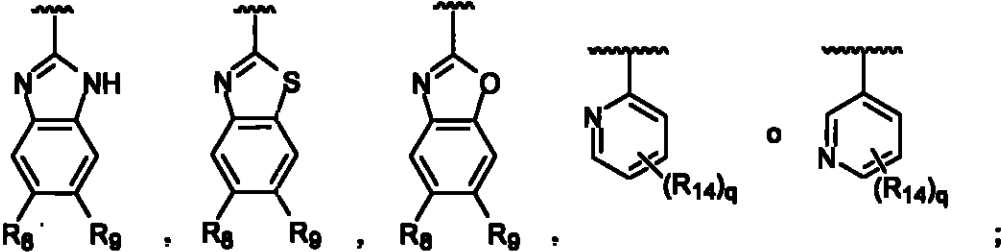


y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

Ar₁ es



Ar₂ es



X es O, S, N-CN, N-OH, o N-OR₁₀;

R₁ es -H, -halo, -CH₃, -NO₂, -CN, -OH, -OCH₃, -NH₂, C(halo)₃, -CH(halo)₂, o -CH₂(halo);

24

cada R_2 es independientemente:

(a) -halo, -OH, -CN, NO_2 , o $-\text{NH}_2$;

(b) $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ alquil, $-(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ alquenil, $-(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ alquinil, $-(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ cicloalquil, $-(\text{C}_8-\text{C}_{14})$ bicicloalquil, $-(\text{C}_8-\text{C}_{14})$ tricicloalquil, $-(\text{C}_5-\text{C}_{10})$ cicloalquenil, $-(\text{C}_8-\text{C}_{14})$ bicicloalquenil, $-(\text{C}_8-\text{C}_{14})$ tricicloalquenil, (3- a 7-cuerpos)heterociclo, o (7- a 10-cuerpos)bicicloheterociclo, cada uno de los cuales es substituido o no con uno o más grupos R_5 ; o

(c) -fenilo, -naftilo, $-(\text{C}_{14})$ aril o (5- a 10-cuerpos)heteroaril, cada uno de los cuales es substituido o no con uno o más grupos R_6 ;

10 cada R_3 es independientemente:

(a) -halo, -CN, -OH, $-\text{NO}_2$, o $-\text{NH}_2$;

(b) $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ alquil, $-(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ alquenil, $-(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ alquinil, $-(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ cicloalquil, $-(\text{C}_8-\text{C}_{14})$ bicicloalquil, $-(\text{C}_8-\text{C}_{14})$ tricicloalquil, $-(\text{C}_5-\text{C}_{10})$ cicloalquenil, $-(\text{C}_8-\text{C}_{14})$ bicicloalquenil, $-(\text{C}_8-\text{C}_{14})$ tricicloalquenil, (3- a 7-cuerpos)heterociclo, o (7- a 10-cuerpos)bicicloheterociclo, cada uno de los cuales es substituido o no con uno o más grupos de R_5 ; o

(c) -fenilo, -naftilo, $-(\text{C}_{14})$ aril o (5- a 10-cuerpos)heteroaril, cada uno de los cuales es substituido o no con uno o más grupos R_6 ;

R_4 es -OH, $-\text{OCF}_3$, -halo, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquil, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CH}_2\text{I}$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}(\text{halo})_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}_{10}$, $-\text{SR}_{13}$, $-\text{COOH}$, $-\text{COOR}_{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{10}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NHR}_{10}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_{13}$, $-\text{CON}(\text{R}_{13})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$, o NO_2 ;

cada R_5 es independientemente -CN, -OH, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquil, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ alquenil, -halo, $-\text{N}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}_7)_2$, $-\text{CH}=\text{NR}_7$, $-\text{NR}_7\text{OH}$, $-\text{OR}_7$, $-\text{COR}_7$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_7$, o $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}_7$;

25 cada R_6 es independientemente $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquil, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ alquenil, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ alquinil, $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ cicloalquil, $-(\text{C}_5-\text{C}_8)$ cicloalquenil, -fenilo, (3- a 5-cuerpos)heterociclo, $-\text{C}(\text{halo})_3$, $-\text{CH}(\text{halo})_2$, $-\text{CH}_2(\text{halo})$, -CN, -OH, -halo, $-\text{N}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CH}=\text{NR}_7$, $-\text{NR}_7\text{OH}$, $-\text{OR}_7$, $-\text{COR}_7$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_7$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}_7$, $-\text{SR}_7$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}_7$, o $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_7$;

30 cada R_7 es independientemente -H, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquil, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ alquenil, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ alquinil, $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ cicloalquil, $-(\text{C}_5-\text{C}_8)$ cicloalquenil, -fenilo, (3- a 5-cuerpos)heterociclo, $-\text{C}(\text{halo})_3$, $-\text{CH}(\text{halo})_2$, o $\text{CH}_2(\text{halo})$;

R_8 y R_9 son cada uno independientemente -H, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquil, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ alquenil, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ alquinil, $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ cicloalquil, $-(\text{C}_5-\text{C}_8)$ cicloalquenil, -fenilo, (3- a 5-

cuerpos)heterociclo, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{halo})_3$, $-\text{C}(\text{halo})_3$, $-\text{CH}(\text{halo})_2$, $-\text{CH}_2(\text{halo})$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{halo}$, $-\text{N}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CH}=\text{NR}_7$, $-\text{NR}_7\text{OH}$, $-\text{OR}_7$, $-\text{COR}_7$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_7$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}_7$, $-\text{SR}_7$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}_7$, o $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_7$;

R_{10} es $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alquil}$;

5

cada R_{13} es independientemente:

(a) $-\text{H}$, o $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alquil}$; o

(b) $-\text{fenilo}$ o $-(3\text{- a } 5\text{-cuerpos})\text{heteroaril}$ cada uno de los cuales es sustituido o no con uno o más grupos R_6 ;

10 cada R_{14} es independientemente $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquil}$, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{alquenil}$, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{alquinil}$, $-(\text{C}_3-\text{C}_8)\text{cicloalquil}$, $-(\text{C}_5-\text{C}_8)\text{cicloalquenil}$, $-\text{fenilo}$, $-(3\text{- a } 5\text{-membered})\text{heterociclo}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{halo})_3$, $-\text{C}(\text{halo})_3$, $-\text{CH}(\text{halo})_2$, $-\text{CH}_2(\text{halo})$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{halo}$, $-\text{N}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CH}=\text{NR}_7$, $-\text{NR}_7\text{OH}$, $-\text{OR}_7$, $-\text{COR}_7$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_7$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}_7$, $-\text{SR}_7$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}_7$, o $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_7$;

cada halo es independientemente $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, o $-\text{I}$;

15

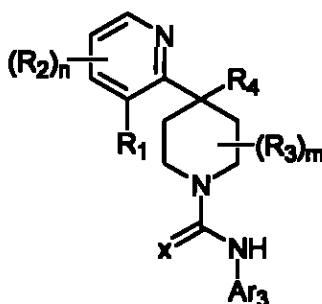
n es un número entero en un rango desde 0 a 3;

p es un número entero en un rango desde 0 a 2;

q es un número entero en un rango desde 0 a 4; y

m es 0 ó 1.

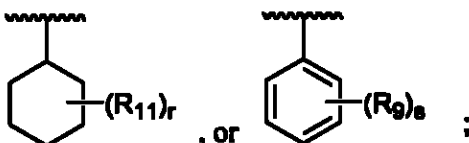
La invención comprende además compuestos de la fórmula (II):



20

(II)

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde Ar_3 es



X es O , S , N-CN , N-OH , o N-OR_{10} ;

96

R_1 es -halo, $-CH_3$, $-NO_2$, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $C(halo)_3$, $-CH(halo)_2$, o $-CH_2(halo)$;

cada R_2 es independientemente:

(a) -halo, $-OH$, o $-NH_2$;

5 (b) $-(C_1-C_{10})$ alquil, $-(C_2-C_{10})$ alquenil, $-(C_2-C_{10})$ alquinil, $-(C_3-C_{10})$ cicloalquil, $-(C_8-C_{14})$ bicicloalquil, $-(C_8-C_{14})$ tricicloalquil, $-(C_3-C_{10})$ cicloalquenil, $-(C_8-C_{14})$ bicicloalquenil, $-(C_8-C_{14})$ tricicloalquenil, $-(3- a 7-cuerpos)$ heterociclo, o $-(7- a 10-cuerpos)$ bicicloheterociclo, cada uno de los cuales es sustituido o no con uno o más grupos R_5 ; o

10 (c) -fenilo, -naftilo, $-(C_{14})$ aril o $-(5- a 10-cuerpos)$ heteroaril, cada uno de los cuales es sustituido o no con uno o más grupos R_6 ;

cada R_3 es independientemente:

(a) -halo, $-CN$, $-OH$, $-NO_2$, o $-NH_2$;

15 (b) $-(C_1-C_{10})$ alquil, $-(C_2-C_{10})$ alquenil, $-(C_2-C_{10})$ alquinil, $-(C_3-C_{10})$ cicloalquil, $-(C_8-C_{14})$ bicicloalquil, $-(C_8-C_{14})$ tricicloalquil, $-(C_3-C_{10})$ cicloalquenil, $-(C_8-C_{14})$ bicicloalquenil, $-(C_8-C_{14})$ tricicloalquenil, $-(3- a 7-cuerpos)$ heterociclo, o $-(7- a 10-cuerpos)$ bicicloheterociclo, cada uno de los cuales es sustituido o no con uno o más grupos R_5 ; o

20 (c) -fenilo, -naftilo, $-(C_{14})$ aril o $-(5- a 10-cuerpos)$ heteroaril, cada uno de los cuales es sustituido o no con uno o más grupos R_6 ;

R_4 es $-OH$, $-OCF_3$, -halo, $-(C_1-C_6)$ alquil, $-CH_2OH$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_2I$, $-CH_2F$, $-CH(halo)_2$, $-CF_3$, $-OR_{10}$, $-SR_{13}$, $-COOH$, $-COOR_{10}$, $-C(O)R_{10}$, $-C(O)H$, $-OC(O)R_{10}$, $-OC(O)NHR_{10}$, $-NHC(O)R_{13}$, $-CON(R_{13})_2$, $-SO_2R_{10}$, o NO_2 ;

25 cada R_5 es independientemente $-CN$, $-OH$, $-(C_1-C_6)$ alquil, $-(C_2-C_6)$ alquenil, -halo, $-N_3$, $-NO_2$, $-N(R_7)_2$, $-CH=NR_7$, $-NR_7OH$, $-OR_7$, $-COR_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, o $-OC(O)OR_7$;

30 cada R_6 es independientemente $-(C_1-C_6)$ alquil, $-(C_2-C_6)$ alquenil, $-(C_2-C_6)$ alquinil, $-(C_3-C_8)$ cicloalquil, $-(C_5-C_8)$ cicloalquenil, -fenilo, $-C(halo)_3$, $-CH(halo)_2$, $-CH_2(halo)$, $-CN$, $-OH$, -halo, $-N_3$, $-NO_2$, $-CH=NR_7$, $-NR_7OH$, $-OR_7$, $-COR_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-OC(O)OR_7$, $-SR_7$, $-S(O)R_7$, o $-S(O)_2R_7$;

cada R_7 es independientemente $-H$, $-(C_1-C_6)$ alquil, $-(C_2-C_6)$ alquenil, $-(C_2-C_6)$ alquinil, $-(C_3-C_8)$ cicloalquil, $-(C_5-C_8)$ cicloalquenil, -fenilo, $-(3- a 5-cuerpos)$ heterociclo, $-C(halo)_3$, $-CH(halo)_2$, o $CH_2(halo)$;

27

cada R_9 es $-(C_1-C_6)$ alquil, $-(C_2-C_6)$ alquenil, $-(C_2-C_6)$ alquinil, $-(C_3-C_8)$ cicloalquil, $-(C_3-C_8)$ cicloalquenil, -fenilo, -(3- a 5-cuerpos)heterociclo, $-CH_2C(halo)_3$, $-C(halo)_3$, $-CH(halo)_2$, $-CH_2(halo)$, $-CN$, $-OH$, -halo, $-N_3$, $-NO_2$, $-CH=NR_7$, $-NR_7OH$, $-OR_7$, $-COR_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-OC(O)OR_7$, $-SR_7$, $-S(O)R_7$, o $-S(O)_2R_7$;

5 R_{10} es $-(C_1-C_4)$ alquil;

cada R_{11} es independientemente $-CN$, $-OH$, $-(C_1-C_6)$ alquil, $-(C_2-C_6)$ alquenil, -halo, $-N_3$, $-NO_2$, $-N(R_7)_2$, $-CH=NR_7$, $-NR_7OH$, $-OR_7$, $-COR_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, o $-OC(O)OR_7$;

cada R_{13} es independientemente:

10 (a) $-H$ o $-(C_1-C_4)$ alquil; o

(b) -fenilo o -(3- a 5-cuerpos)heteroaril, cada uno de los cuales es sustituido o no con uno o más grupos R_6 ;

cada halo es independientemente $-F$, $-Cl$, $-Br$, o $-I$;

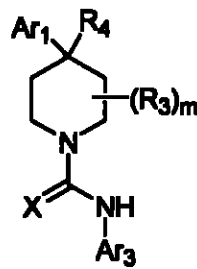
n es un número entero en un rango desde 0 a 3;

15 r es un número entero en un rango desde 0 a 6;

s es un número entero en un rango desde 0 a 5; y

m e 0 ó 1.

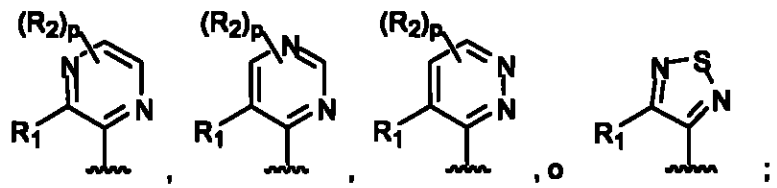
La invención comprende además compuestos de la fórmula (III):



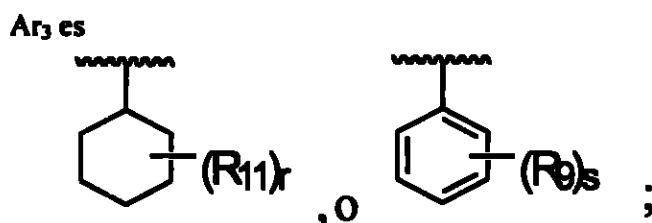
(III)

20 y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde

Ar_1 es



28



- X es O, S, N -CN, N-OH, o N-OR₁₀;
- 5 R₁ es -H, -halo, -CH₃, -NO₂, -CN, -OH, -OCH₃, -NH₂, C(halo)₃, -CH(halo)₂, o -CH₂(halo);
- cada R₂ es independientemente:
- (a) -halo, -OH, -CN, NO₂ o -NH₂;
- (b) -(C₁-C₁₀)alquil, -(C₂-C₁₀)alquenil, -(C₂-C₁₀)alquinil, -(C₃-C₁₀)cicloalquil, -(C₈-C₁₄)bicicloalquil, -(C₈-C₁₄)tricicloalquil, -(C₅-C₁₀)cicloalquenil, -(C₈-C₁₄)bicicloalquenil, -(C₈-C₁₄)tricicloalquenil, -(3- a 7-cuerpos)heterociclo, o -(7- a 10-cuerpos)bicicloheterociclo, cada uno de los cuales es sustituido o no con uno o más grupos R₅; o
- 10 (c) -fenilo, -naftilo, -(C₁₄)aril o -(5- a 10-cuerpos)heteroaril, cada uno de los cuales es sustituido o no con uno o más grupos R₆;
- 15 cada R₃ es independientemente:
- (a) -halo, -CN, -OH, -NO₂, o -NH₂;
- (b) -(C₁-C₁₀)alquil, -(C₂-C₁₀)alquenil, -(C₂-C₁₀)alquinil, -(C₃-C₁₀)cicloalquil, -(C₈-C₁₄)bicicloalquil, -(C₈-C₁₄)tricicloalquil, -(C₅-C₁₀)cicloalquenil, -(C₈-C₁₄)bicicloalquenil, -(C₈-C₁₄)tricicloalquenil, -(3- a 7-cuerpos)heterociclo, o -(7- a 10-membered)bicicloheterociclo, cada uno de los cuales es sustituido o no con uno o más grupos R₅; o
- 20 (c) -fenilo, -naftilo, -(C₁₄)aril o -(5- a 10-cuerpos)heteroaril, cada uno de los cuales es sustituido o no con uno o más grupos R₆;
- 25 R₄ es -OH, -OCF₃, -halo, -(C₁-C₆)alquil, -CH₂OH, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CH₂F, -CH(halo)₂, -CF₃, -OR₁₀, -SR₁₃, -COOH, -COOR₁₀, -C(O)R₁₀, -C(O)H, -OC(O)R₁₀, -OC(O)NHR₁₀, -NHC(O)R₁₃, -CON(R₁₃)₂, -SO₂R₁₀, o NO₂;
- cada R₅ es independientemente -CN, -OH, -(C₁-C₆)alquil, -(C₂-C₆)alquenil, -halo, -N₃, -NO₂, -N(R₇)₂, -CH=NR₇, -NR₇OH, -OR₇, -COR₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, o -OC(O)OR₇;
- 30

2a

cada R_6 es independientemente $-(C_1-C_6)$ alquil, $-(C_2-C_6)$ alquenil, $-(C_2-C_6)$ alquinil, $-(C_3-C_8)$ cicloalquil, $-(C_3-C_8)$ cicloalquenil, -fenilo, $-C(halo)_3$, $-CH(halo)_2$, $-CH_2(halo)$, $-CN$, $-OH$, -halo, $-N_3$, $-NO_2$, $-CH=NR_7$, $-NR_7OH$, $-OR_7$, $-COR_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-OC(O)OR_7$, $-SR_7$, $-S(O)R_7$, o $-S(O)_2R_7$;

5 cada R_7 es independientemente $-H$, $-(C_1-C_6)$ alquil, $-(C_2-C_6)$ alquenil, $-(C_2-C_6)$ alquinil, $-(C_3-C_8)$ cicloalquil, $-(C_3-C_8)$ cicloalquenil, -fenilo, $-(3- a 5-$ cuerpos)heterociclo, $-C(halo)_3$, $-CH(halo)_2$, o $CH_2(halo)$;

cada R_9 es independientemente $-(C_1-C_6)$ alquil, $-(C_2-C_6)$ alquenil, $-(C_2-C_6)$ alquinil, $-(C_3-C_8)$ cicloalquil, $-(C_3-C_8)$ cicloalquenil, -fenilo, $-(3- a 5-$ cuerpos)heterociclo, $-CH_2C(halo)_3$, $-C(halo)_3$, $-CH(halo)_2$, $-CH_2(halo)$, $-CN$, $-OH$, -halo, $-N_3$, $-NO_2$, $-CH=NR_7$, $-NR_7OH$, $-OR_7$, $-COR_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-OC(O)OR_7$, $-SR_7$, $-S(O)R_7$, o $-S(O)_2R_7$;

R_{10} es $-(C_1-C_4)$ alquil;

15 cada R_{11} es independientemente $-CN$, $-OH$, $-(C_1-C_6)$ alquil, $-(C_2-C_6)$ alquenil, -halo, $-N_3$, $-NO_2$, $-N(R_7)_2$, $-CH=NR_7$, $-NR_7OH$, $-OR_7$, $-COR_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, o $-OC(O)OR_7$;

cada R_{13} es independientemente:

(a) $-H$ o $-(C_1-C_4)$ alquil; o

20 (b) -fenilo o $-(3- a 5-$ cuerpos)heteroaril, cada uno de los cuales es sustituido o no con uno o más grupos R_6 ;

cada halo es independientemente $-F$, $-Cl$, $-Br$, o $-I$;

p es un número entero en un rango desde 0 a 2;

r es un número entero en un rango desde 0-6;

s es un número entero en un rango desde 0-5; y

25 m es 0 ó 1.

Un compuesto de la fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (un "Compuesto Piperidino"), es útil para tratar o prevenir dolor, UI, una úlcera, IBD, IBS, un trastorno adictivo, enfermedad de Parkinson, parkinsonismo, ansiedad, epilepsia, infarto, un ataque, una condición de prurito, psicosis, un trastorno cognitivo, un déficit de memoria, función cerebral restringida, Corea de Huntington, ALS, demencia, retinopatía, un espasmo muscular, una migraña, vómito, diskinesia o depresión (Cada uno siendo una "Condición") en un animal.

La invención también se refiere a composiciones que comprenden una cantidad efectiva de un Compuesto Piperidino y un agente portador o excipiente

30

farmacéuticamente aceptable. Las composiciones son útiles para tratar o prevenir una Condición en un animal.

La invención se refiere además a métodos para tratar una Condición que comprende administrar a un animal, que necesite del mismo, una cantidad efectiva de un

5 Compuesto Piperidino.

La invención además se refiere a métodos para prevenir una Condición que comprende administrar a un animal, que necesite del mismo, una cantidad efectiva de un Compuesto Piperidino.

La invención se refiere aún más a métodos para inhibir la función del
10 Receptor Vanilloide 1 ("VR1") en una célula, lo que comprende contactar una célula capaz de expresar VR1 con una cantidad efectiva de un Compuesto Piperidino.

La invención se refiere aún más a métodos para inhibir la función mGluR5 en una célula, lo que comprende contactar una célula capaz de expresar mGluR5 con una cantidad efectiva de un Compuesto Piperidino.

15 La invención se refiere aún más a métodos para inhibir la función del receptor metabotrópico de glutamato 1 ("mGluR1") en una célula, lo que comprende contactar una célula capaz de expresar mGluR1 con una cantidad efectiva de un Compuesto Piperidino.

La invención se refiere aún más a un método para preparar una
20 composición comprendiendo el paso de mezclar un Compuesto Piperidino y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

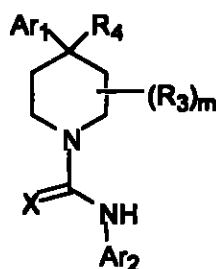
La invención se refiere aún más a un kit que comprende un contenedor que contiene una cantidad efectiva de Compuesto Piperidino.

La presente invención puede entenderse en mayor profundidad a través de
25 la siguiente descripción detallada y ejemplos ilustrativos, los que tienen por objeto ejemplificar modalidades preferidas, pero no exclusivas, de la invención.

4. DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

4.1 COMPUESTOS PIPERIDINOS DE LA FORMULA (I)

Como se indica anteriormente, la presente invención comprende
30 compuestos de la Fórmula (I)



(I)

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde Ar₁, Ar₂, R₃, R₄, X, y m se encuentran definidos más arriba para Compuestos Piperidinos de la fórmula (I).

En una modalidad, Ar₁ es un grupo piridilo.

En otra modalidad, Ar₁ es un grupo pirimidilo

En otra modalidad, Ar₁ es un grupo pirazinilo.

En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piradazinilo.

En otra modalidad, Ar₁ es un grupo tiazinilo.

En otra modalidad, X es O.

En otra modalidad, X es S.

En otra modalidad, X es N-CN.

En otra modalidad, X es N-OH.

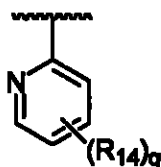
En otra modalidad, X es N-OR₁₀.

En otra modalidad, Ar₂ es un grupo benzoimidazolilo.

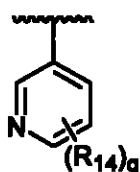
En otra modalidad, Ar₂ es un grupo benzotiazolilo.

En otra modalidad, Ar₂ es un grupo benzoxazolilo.

En otra modalidad, Ar₂ es



En otra modalidad, Ar₂ es

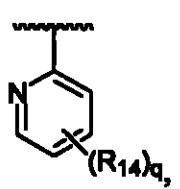


32

- En otra modalidad, n o p es 0.
En otra modalidad, n o p es 1.
En otra modalidad, m es 0.
En otra modalidad, m es 1.
- 5 En otra modalidad, R₁ es -H.
En otra modalidad, R₁ es -halo.
En otra modalidad, R₁ es -CH₃.
En otra modalidad, R₁ es -NO₂.
En otra modalidad, R₁ es -CN.
- 10 En otra modalidad, R₁ es -OH.
En otra modalidad, R₁ es -OCH₃.
En otra modalidad, R₁ es -NH₂.
En otra modalidad, R₁ es -C(halo)₃.
En otra modalidad, R₁ es -CH(halo)₂.
- 15 En otra modalidad, R₁ es -CH₂(halo).
En otra modalidad, n o p es 1 y R₂ es -halo, -CN, -OH, -NO₂, o -NH₂.
En otra modalidad, n o p es 1 y R₂ es -(C₁-C₁₀)alquil, -(C₂-C₁₀)alquenil, -(C₂-C₁₀)alquinil, -(C₃-C₁₀)cicloalquil, -(C₈-C₁₄)bicicloalquil, -(C₈-C₁₄)tricicloalquil, -(C₅-C₁₀)cicloalquenil, -(C₈-C₁₄)bicicloalquenil, -(C₈-C₁₄)tricicloalquenil, -(3- a 7-cuerpos)heterociclo, o -(7- a 10-cuerpos)bicicloheterociclo, cada uno de los cuales es sustituido o no por uno o más grupos R₅.
- 20 En otra modalidad, n o p es 1 y R₂ es -fenilo, -naftilo, -(C₁₄)aril o -(5- a 10-cuerpos)heteroaril, cada uno de los cuales es sustituido o no con uno o más grupos R₆.
En otra modalidad, m es 1 y R₃ es -halo, -CN, -OH, -NO₂, o -NH₂;
- 25 En otra modalidad, m es 1 y R₃ es -(C₁-C₁₀)alquil, -(C₂-C₁₀)alquenil, -(C₂-C₁₀)alquinil, -(C₃-C₁₀)cicloalquil, -(C₈-C₁₄)bicicloalquil, -(C₈-C₁₄)tricicloalquil, -(C₅-C₁₀)cicloalquenil, -(C₈-C₁₄)bicicloalquenil, -(C₈-C₁₄)tricicloalquenil, -(3- a 7-cuerpos)heterociclo, o -(7- a 10-cuerpos)bicicloheterociclo, cada uno de los cuales es sustituido o no con uno o más grupos R₅.
- 30 En otra modalidad, m es 1 y R₃ es -fenilo, -naftilo, -(C₁₄)aril o -(5- a 10-cuerpos)heteroaril, cada uno de los cuales es sustituido o no con uno o más grupos R₆.
En otra modalidad, m es 1 y R₃ es -CH₃.
En otra modalidad, R₄ es -OH.
En otra modalidad, R₄ es -OCF₃

23

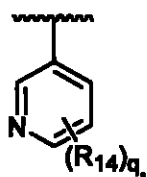
- En otra modalidad, R_4 es -halo.
- En otra modalidad, R_4 es $-(C_1-C_6)$ alquil.
- En otra modalidad, R_4 es $-CH_3$.
- En otra modalidad, R_4 es $-CH_2OH$.
- 5 En otra modalidad, R_4 es $-CH_2Cl$.
- En otra modalidad, R_4 es $-CH_2Br$.
- En otra modalidad, R_4 es $-CH_2I$.
- En otra modalidad, R_4 es $-CH_2F$.
- En otra modalidad, R_4 es $-CH(halo)_2$.
- 10 En otra modalidad, R_4 es $-CF_3$.
- En otra modalidad, R_4 es $-NO_2$.
- En otra modalidad, R_4 es $-OR_{10}$.
- En otra modalidad, R_4 es $-SR_{13}$.
- En otra modalidad, R_4 es $-C(O)R_{10}$.
- 15 En otra modalidad, R_4 es $-COOH$.
- En otra modalidad, R_4 es $-C(O)H$.
- En otra modalidad, R_4 es $-COOR_{10}$.
- En otra modalidad, R_4 es $-OC(O)R_{10}$.
- En otra modalidad, R_4 es $-SO_2R_{10}$.
- 20 En otra modalidad, R_4 es $-OC(O)NHR_{10}$.
- En otra modalidad, R_4 es $-NHC(O)R_{13}$.
- En otra modalidad, R_4 es $-CON(R_{13})_2$.
- En otra modalidad, Ar_2 es un grupo benzotiazolilo, benzoimidazolilo, o benzooxazolilo; y al menos uno de R_8 y R_9 es -H.
- 25 En otra modalidad, Ar_2 es



y q es 1.

En otra modalidad, Ar_2 es

34



y q es 1.

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridilo, X es O, m es 0, R_4 es -halo, y Ar_2 es un grupo benzotiazolilo.

5 En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridilo, X es O, m es 0, R_4 es -F, y Ar_2 es un grupo benzotiazolilo.

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridilo, X es O, m es 0, R_4 es -Cl, y Ar_2 es un grupo benzotiazolilo.

10 En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridilo, X es O, m es 0, R_4 es -Br, e Ar_2 es un grupo benzotiazolilo.

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridilo, X es O, m es 0, R_4 es -I, e Ar_2 es un grupo benzotiazolilo.

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridilo, X es O, m es 0, R_4 es -halo, y Ar_2 es un grupo benzoimidazolilo.

15 En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridilo, X es O, m es 0, R_4 es -F, y Ar_2 es un grupo benzoimidazolilo.

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridilo, X es O, m es 0, R_4 es -Cl, y Ar_2 es un grupo benzoimidazolilo.

20 En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridilo, X es O, m es 0, R_4 es -Br, y Ar_2 es un grupo benzoimidazolilo.

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridilo, X es O, m es 0, R_4 es -I, y Ar_2 es un grupo benzoimidazolilo.

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridilo, X es O, m es 0, R_4 es -halo, y Ar_2 es un grupo benzoxazolilo.

25 En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridilo, X es O, m es 0, R_4 es -F, y Ar_2 es un grupo benzoxazolilo.

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridilo, X es O, m es 0, R_4 es -Cl, y Ar_2 es un grupo benzoxazolilo.

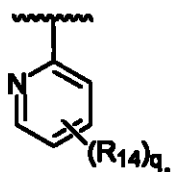
30 En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridilo, X es O, m es 0, R_4 es -Br, y Ar_2 es un grupo benzoxazolilo.

37

En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridilo, X es O, m es 0, R₄ es -I, y Ar₂ es un grupo benzoxazolilo.

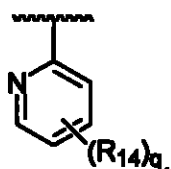
En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridilo, X es O, m es 0, R₄ es -halo, y Ar₂ es

5



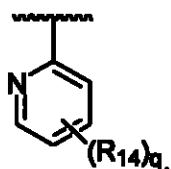
En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridilo, X es O, m es 0, R₄ es -F, y

Ar₂ es



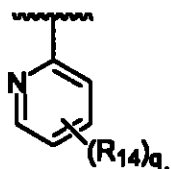
En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridilo, X es O, m es 0, R₄ es -Cl, y

10 Ar₂ es



En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridilo, X es O, m es 0, R₄ es -Br, y

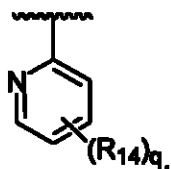
Ar₂ es



15

En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridilo, X es O, m es 0, R₄ es -I, y

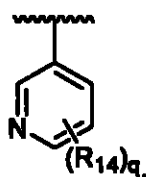
Ar₂ es



3b

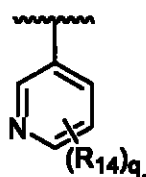
En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridilo, X es O, m es 0, R₄ es -halo, y

Ar₂ es



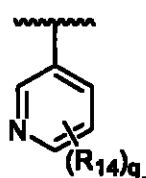
En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridilo, X es O, m es 0, R₄ es -F, y

5 Ar₂ es



En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridilo, X es O, m es 0, R₄ es -Cl, y

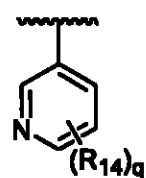
Ar₂ es



10

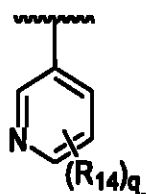
En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridilo, X es O, m es 0, R₄ es -Br, y

Ar₂ es



En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridilo, X es O, m es 0, R₄ es -I, y

Ar₂ es



15

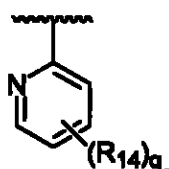
13

En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridilo, X es O, m es 0, R₄ es -OH, y Ar₂ es un grupo benzotiazolilo.

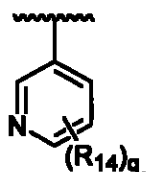
En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridilo, X es O, m es 0, R₄ es -OH, y Ar₂ es un grupo benzoimidazolilo.

5 En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridilo, X es O, m es 0, R₄ es -OH, y Ar₂ es un grupo benzoxazolilo.

En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridilo, X es O, m es 0, R₄ es -OH, y Ar₂ es



10 En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridilo, X es O, m es 0, R₄ es -OH, y Ar₂ es

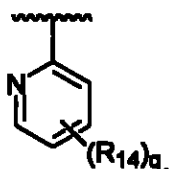


En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridilo, X es O, m es 0, R₄ es -CH₃, y Ar₂ es un grupo benzotiazolilo.

15 En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridilo, X es O, m es 0, R₄ es -CH₃, y Ar₂ es un grupo benzoimidazolilo.

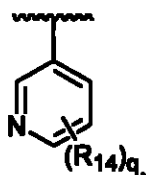
En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridilo, X es O, m es 0, R₄ es -CH₃, y Ar₂ es un grupo benzoxazolilo.

20 En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridilo, X es O, m es 0, R₄ es -CH₃, y Ar₂ es



En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridilo, X es O, m es 0, R₄ es -CH₃, y Ar₂ es

46

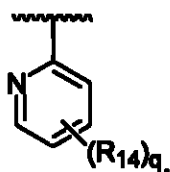


En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridilo, X es O, m es 0, R₄ es -OR₁₀, y Ar₂ es un grupo benzotiazolilo.

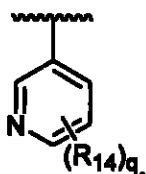
En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridilo, X es O, m es 0, R₄ es -OR₁₀, y Ar₂ es un grupo benzoimidazolilo.

En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridilo, X es O, m es 0, R₄ es -OR₁₀ y Ar₂ es un grupo benzoxazolilo.

En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridilo, X es O, m es 0, R₄ es -OR₁₀, y Ar₂ es



En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridilo, X es O, m es 0, R₄ es -OR₁₀, y Ar₂ es

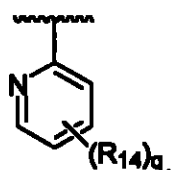


En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridilo, X es O, m es 0, R₄ es -C(O)R₁₀, y Ar₂ es un grupo benzotiazolilo.

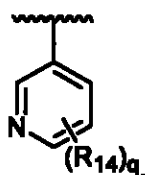
En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridilo, X es O, m es 0, R₄ es -C(O)R₁₀, y Ar₂ es un grupo benzoimidazolilo.

En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridilo, X es O, m es 0, R₄ es -C(O)R₁₀, y Ar₂ es un grupo benzoxazolilo.

En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridilo, X es O, m es 0, R₄ es -C(O)R₁₀, y Ar₂ es



En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridilo, X es O, m es 0, R₄ es -C(O)R₁₀, y Ar₂ es



5 En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridazinilo, X es O, m es 0, R₄ es -halo, y Ar₂ es un grupo benzotiazolilo.

En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridazinilo, X es O, m es 0, R₄ es -F, y Ar₂ es un grupo benzotiazolilo.

10 En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridazinilo, X es O, m es 0, R₄ es -Cl, y Ar₂ es un grupo benzotiazolilo.

En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridazinilo, X es O, m es 0, R₄ es -Br, y Ar₂ es un grupo benzotiazolilo.

En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridazinilo, X es O, m es 0, R₄ es -I, y Ar₂ es un grupo benzotiazolilo.

15 En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridazinilo, X es O, m es 0, R₄ es -halo, y Ar₂ es un grupo benzoimidazolilo.

En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridazinilo, X es O, m es 0, R₄ es -F, y Ar₂ es un grupo benzoimidazolilo.

20 En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridazinilo, X es O, m es 0, R₄ es -Cl, y Ar₂ es un grupo benzoimidazolilo.

En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridazinilo, X es O, m es 0, R₄ es -Br, y Ar₂ es un grupo benzoimidazolilo.

En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridazinilo, X es O, m es 0, R₄ es -I, y Ar₂ es un grupo benzoimidazolilo.

25 En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridazinilo, X es O, m es 0, R₄ es -halo, y Ar₂ es un grupo benzoxazolilo.

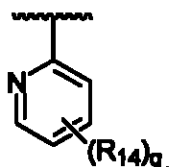
En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridazinilo, X es O, m es 0, R₄ es -F, y Ar₂ es un grupo benzoxazolilo.

En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridazinilo, X es O, m es 0, R₄ es -Cl, y Ar₂ es un grupo benzoxazolilo.

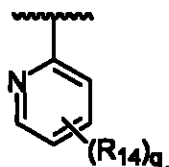
5 En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridazinilo, X es O, m es 0, R₄ es -Br, y Ar₂ es un grupo benzoxazolilo.

En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridazinilo, X es O, m es 0, R₄ es -I, y Ar₂ es un grupo benzoxazolilo.

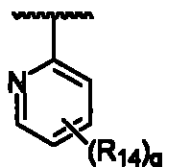
10 En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridazinilo, X es O, m es 0, R₄ es -halo, y Ar₂ es



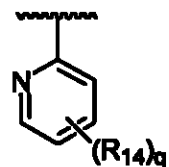
En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridazinilo, X es O, m es 0, R₄ es -F, y Ar₂ es



15 En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridazinilo, X es O, m es 0, R₄ es -Cl, y Ar₂ es



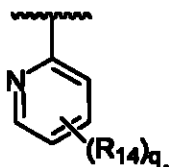
En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridazinilo, X es O, m es 0, R₄ es -Br, y Ar₂ es



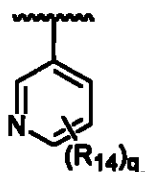
20

41

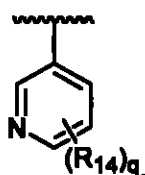
En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridazinilo, X es O, m es 0, R₄ es -I,
y Ar₂ es



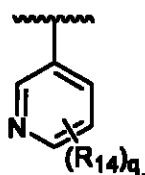
En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridazinilo, X es O, m es 0, R₄ es
5 -halo, y Ar₂ es



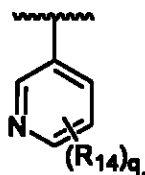
En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridazinilo, X es O, m es 0, R₄ es -F,
y Ar₂ es



En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridazinilo, X es O, m es 0, R₄ es -Cl,
y Ar₂ es

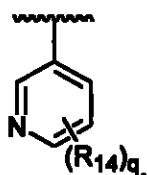


En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridazinilo, X es O, m es 0, R₄ es
-Br, y Ar₂ es



En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridazinilo, X es O, m es 0, R₄ es -I,
y Ar₂ es

42

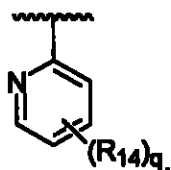


En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridazinilo, X es O, m es 0, R_4 es -OH, y Ar_2 es un grupo benzotiazolilo.

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridazinilo, X es O, m es 0, R_4 es -OH, y Ar_2 es un grupo benzoimidazolilo.

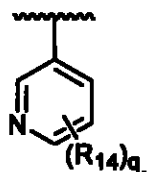
En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridazinilo, X es O, m es 0, R_4 es -OH, y Ar_2 es un grupo benzoxazolilo.

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridazinilo, X es O, m es 0, R_4 es -OH, y Ar_2 es



10

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridazinilo, X es O, m es 0, R_4 es -OH, y Ar_2 es



En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridazinilo, X es O, m es 0, R_4 es -CH₃, y Ar_2 es un grupo benzotiazolilo.

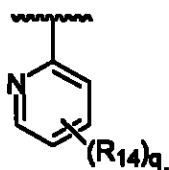
En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridazinilo, X es O, m es 0, R_4 es -CH₃, y Ar_2 es un grupo benzoimidazolilo.

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridazinilo, X es O, m es 0, R_4 es -CH₃, y Ar_2 es un grupo benzoxazolilo.

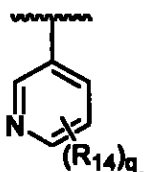
En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridazinilo, X es O, m es 0, R_4 es -CH₃, y Ar_2 es un grupo ciclohexilo.

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridazinilo, X es O, m es 0, R_4 es -CH₃, y Ar_2 es

47



En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridazinilo, X es O , m es 0 , R_4 es $-CH_3$, y Ar_2 es

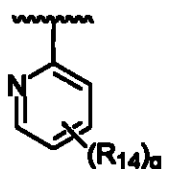


5 En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridazinilo, X es O , m es 0 , R_4 es $-OR_{10}$, y Ar_2 es un grupo benzotiazolilo.

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridazinilo, X es O , m es 0 , R_4 es $-OR_{10}$, y Ar_2 es un grupo benzoimidazolilo.

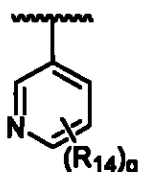
En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridazinilo, X es O , m es 0 , R_4 es $-OR_{10}$, y Ar_2 es un grupo benzoxazolilo.

10 En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridazinilo, X es O , m es 0 , R_4 es $-OR_{10}$, y Ar_2 es



En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridazinilo, X es O , m es 0 , R_4 es $-OR_{10}$, y Ar_2 es

15



En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridazinilo, X es O , m es 0 , R_4 es $-C(O)R_{10}$, y Ar_2 es un grupo benzotiazolilo.

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridazinilo, X es O , m es 0 , R_4 es $-C(O)R_{10}$, y Ar_2 es un grupo benzoimidazolilo.

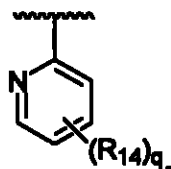
20

454

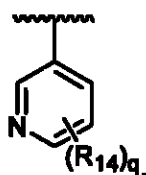
En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridazinilo, X es O, m es 0, R₄ es -C(O)R₁₀, y Ar₂ es un grupo benzoxazolilo.

En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridazinilo, X es O, m es 0, R₄ es -C(O)R₁₀, y Ar₂ es

5

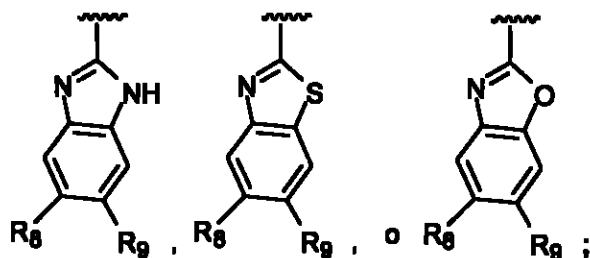


En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridazinilo, X es O, m es 0, R₄ es -C(O)R₁₀, y Ar₂ es



10 La invención también se refiere a compuestos de la formula (I), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

Ar₂ es

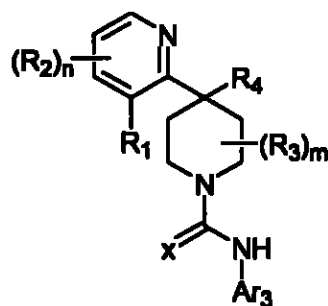


cada R₃ es independientemente:

- 15 (a) -halo, -CN, -OH, -NO₂, o -NH₂; o
 (b) -(C₁-C₁₀)alquil, -(C₂-C₁₀)alquenil, -(C₂-C₁₀)alquinil, cada uno de los cuales es sustituido o no con uno o más grupos R₅; y
 al menos uno de R₈ o R₉ es otro además de -H.

4.2 COMPUESTOS PIPERIDINOS DE LA FORMULA (II)

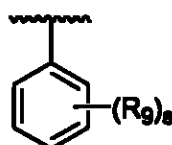
Esta invención también se refiere a compuestos de la formula (II):



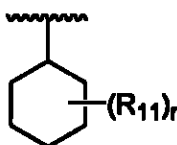
(II)

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde R_1 , R_2 , Ar_3 , R_3 , R_4 , X , n y m son como se definen anteriormente para el Compuesto Piperidino de la fórmula (II).

- 5 En una modalidad, X es O .
 En otra modalidad, X es S .
 En otra modalidad, X es $N-CN$.
 En otra modalidad, X es $N-OH$.
 En otra modalidad, X es $N-OR_{10}$.
 10 En otra modalidad, Ar_3 es



En otra modalidad, Ar_3 es



- 15 Debe entenderse que cuando dos grupos R_{11} se encuentran presentes en el mismo átomo de carbono, los dos grupos R_{11} en el mismo átomo de carbono no son ambos $-CN$, $-OH$, $-N_3$, $-NO_2$, $-N(R_7)_2$, $-CH=NR_7$, $-NR_7OH$, $-COR_7$, $-OC(O)R_7$, o $-OC(O)OR_7$.

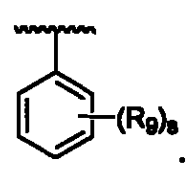
- En otra modalidad, n es 0 .
 En otra modalidad, n es 1 .
 20 En otra modalidad, R_1 es $-halo$.
 En otra modalidad, R_1 es $-CH_3$.

46

- En otra modalidad, R₁ es-NO₂.
 En otra modalidad, R₁ es-CN.
 En otra modalidad, R₁ es-OH.
 En otra modalidad, R₁ es-OCH₃.
 5 En otra modalidad, R₁ es-NH₂.
 En otra modalidad, R₁ es-C(halo)₃.
 En otra modalidad, R₁ es-CH(halo)₂.
 En otra modalidad, R₁ es-CH₂(halo).
 En otra modalidad, n es 1 y R₂ es -halo, -OH, o -NH₂.
 10 En otra modalidad, n es 1 y R₂ es -(C₁-C₁₀)alquil, -(C₂-C₁₀)alquenil, -(C₂-C₁₀)alquinil, -(C₃-C₁₀)cicloalquil, -(C₈-C₁₄)bicicloalquil, -(C₈-C₁₄)tricicloalquil, -(C₅-C₁₀)cicloalquenil, -(C₈-C₁₄)bicicloalquenil, -(C₈-C₁₄)tricicloalquenil, -(3- a 7-cuerpos)heterociclo, o -(7- a 10-cuerpos)bicicloheterociclo, cada uno de los cuales es sustituido o no con uno o más grupos R₅.
 15 En otra modalidad, n es 1 y R₂ es -fenilo, -naftilo, -(C₁₄)aril o -(5- a 10-cuerpos)heteroaril, cada uno de los cuales es sustituido o no con uno o más grupos R₆.
 En otra modalidad, m es 1 y R₃ es -halo, -CN, -OH, -NO₂, o -NH₂;
 En otra modalidad, m es 1 y R₃ es -(C₁-C₁₀)alquil, -(C₂-C₁₀)alquenil, -(C₂-C₁₀)alquinil, -(C₃-C₁₀)cicloalquil, -(C₈-C₁₄)bicicloalquil, -(C₈-C₁₄)tricicloalquil, -(C₅-C₁₀)cicloalquenil, -(C₈-C₁₄)bicicloalquenil, -(C₈-C₁₄)tricicloalquenil, -(3- a 7-cuerpos)heterociclo, o -(7- a 10-cuerpos)bicicloheterociclo, cada uno de los cuales es sustituido o no con uno o más grupos R₅.
 20 En otra modalidad, m es 1 y R₃ es -fenilo, -naftilo, -(C₁₄)aril o -(5- a 10-cuerpos)heteroaril, cada uno de los cuales es sustituido o no con uno o más grupos R₆.
 25 En otra modalidad, m es 1 y R₃ es -CH₃.
 En otra modalidad, R₄ es -OH.
 En otra modalidad, R₄ es -OCF₃
 En otra modalidad, R₄ es -halo.
 En otra modalidad, R₄ es -(C₁-C₆)alquil.
 30 En otra modalidad, R₄ es -CH₃.
 En otra modalidad, R₄ es -CH₂OH.
 En otra modalidad, R₄ es -CH₂Cl.
 En otra modalidad, R₄ es -CH₂Br.
 En otra modalidad, R₄ es -CH₂I.

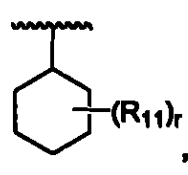
22

- En otra modalidad, R_4 es $-\text{CH}_2\text{F}$.
- En otra modalidad, R_4 es $-\text{CH}(\text{halo})_2$.
- En otra modalidad, R_4 es $-\text{CF}_3$.
- En otra modalidad, R_4 es $-\text{NO}_2$.
- 5 En otra modalidad, R_4 es $-\text{OR}_{10}$.
- En otra modalidad, R_4 es $-\text{SR}_{13}$.
- En otra modalidad, R_4 es $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$.
- En otra modalidad, R_4 es $-\text{COOH}$.
- En otra modalidad, R_4 es $-\text{C}(\text{O})\text{H}$.
- 10 En otra modalidad, R_4 es $-\text{COOR}_{10}$.
- En otra modalidad, R_4 es $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{10}$.
- En otra modalidad, R_4 es $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$.
- En otra modalidad, R_4 es $-\text{OC}(\text{O})\text{NHR}_{10}$.
- En otra modalidad, R_4 es $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_{13}$.
- 15 En otra modalidad, R_4 es $-\text{CON}(\text{R}_{13})_2$.
- En otra modalidad, Ar_3 es



y s es l.

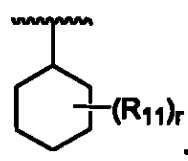
En otra modalidad, Ar_3 es



20

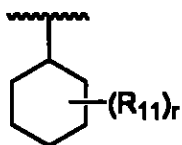
y r es l.

En otra modalidad, X s O, m es 0, R_4 es -halo, y Ar_3 es

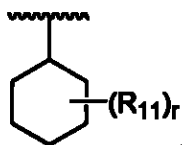


En otra modalidad, X es O, m es 0, R_4 es -F, y Ar_3 es

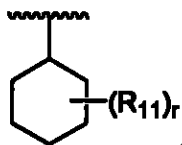
48



En otra modalidad, X es O, m es 0, R₄ es -Cl, y Ar₃ es

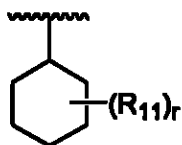


En otra modalidad, X es O, m es 0, R₄ es -Br, y Ar₃ es

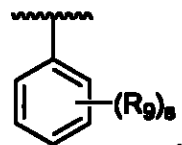


5

En otra modalidad, X es O, m es 0, R₄ es -I, y Ar₃ es

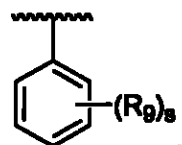


En otra modalidad, X es O, m es 0, R₄ es -halo, y Ar₃ es

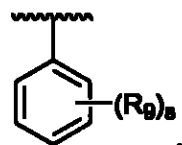


10

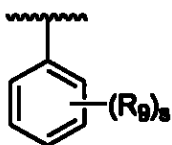
En otra modalidad, X es O, m es 0, R₄ es -F, y Ar₃ es



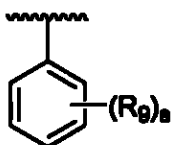
En otra modalidad, X es O, m es 0, R₄ es -Cl, y Ar₃ es



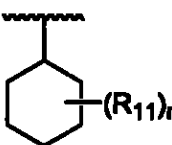
En otra modalidad, X es O, m es 0, R₄ es -Br, y Ar₃ es



En otra modalidad, X es O, m es 0, R₄ es -I, y Ar₃ es

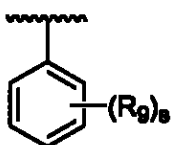


En otra modalidad, X es O, m es 0, R₄ es -OH, y Ar₃ es

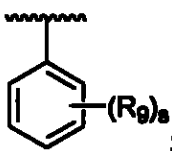


5

En otra modalidad, X es O, m es 0, R₄ es -OH, y Ar₃ es

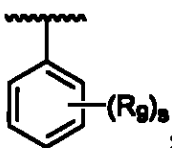


En otra modalidad, X es O, m es 0, R₄ es -OH, y Ar₃ es



10 s es 1; y R₉ es -(C₁-C₆)alquil.

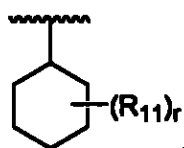
En otra modalidad, X es O, m es 0, R₄ es -OH, y Ar₃ es



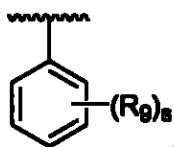
s es 1; y R₉ es -CH₃.

En otra modalidad, X es O, m es 0, R₄ es -CH₃, y Ar₃ es

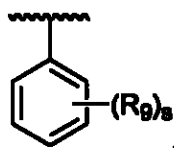
50



En otra modalidad, X es O, m es 0, R₄ es -CH₃, y Ar₃ es



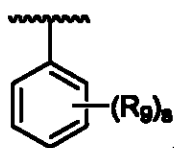
En otra modalidad, X es O, m es 0, R₄ es -CH₃, y Ar₃ es



5

s es I, y R₉ es -(C₁-C₆)alquil.

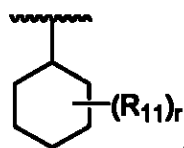
En otra modalidad, X es O, m es 0, R₄ es -CH₃, y Ar₃ es



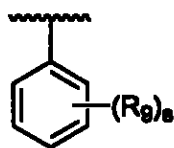
s es I, y R₉ es -CH₃.

10

En otra modalidad, X es O, m es 0, R₄ es -OR₁₀, y Ar₃ es

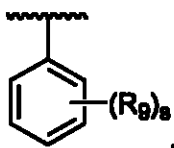


En otra modalidad, X es O, m es 0, R₄ es -OR₁₀, y Ar₃ es



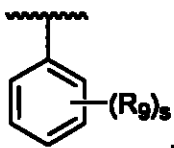
En otra modalidad, X es O, m es 0, R₄ es -OR₁₀, y Ar₃ es

5



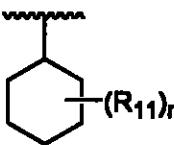
s es 1, y R_9 es $-(C_1-C_6)$ alquil.

En otra modalidad, X es O, m es 0, R_4 es $-OR_{10}$, y Ar_3 es

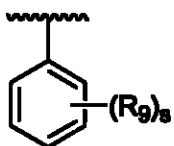


5 s es 1, y R_9 es $-CH_3$.

En otra modalidad, X es O, m es 0, R_4 es $-C(O)R_{10}$, y Ar_3 es

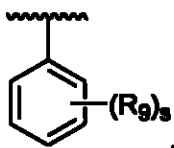


En otra modalidad, X es O, m es 0, R_4 es $-C(O)R_{10}$, y Ar_3 es



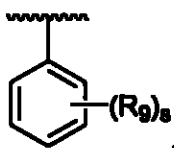
10

En otra modalidad, X es O, m es 0, R_4 es $-C(O)R_{10}$, y Ar_3 es



s es 1, y R_9 es $-(C_1-C_6)$ alquil.

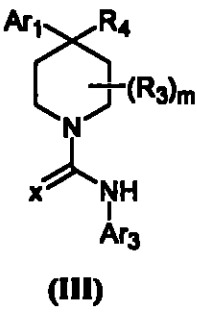
En otra modalidad, X es O, m es 0, R_4 es $-C(O)R_{10}$, y Ar_3 es



15 s es 1, y R_9 es $-CH_3$.

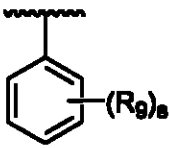
4.3 COMPUESTOS PIPERIDINOS DE LA FORMULA (III)

La invención también se refiere a compuestos de la fórmula (III):

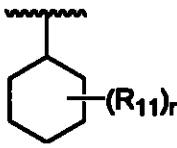


5 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde Ar₁, Ar₃, R₃, R₄, X y m son como se definen anteriormente para los Compuestos Piperidino de la fórmula (III).

- En otra modalidad, X es O.
- En otra modalidad, X es S.
- En otra modalidad, X es N-CN.
- 10 En otra modalidad, X es N-OH.
- En otra modalidad, X es N-OR₁₀.
- En otra modalidad, Ar₁ es un grupo pirimidilo.
- En otra modalidad, Ar₁ es un grupo pirazinilo.
- En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridazinilo.
- 15 En otra modalidad, Ar₁ es un grupo tiazanilo.
- En otra modalidad, Ar₃ es



En otra modalidad, Ar₃



20 Debe entenderse que cuando dos grupos R₁₁ se encuentran presentes en el mismo átomo de carbono, los dos grupos R₁₁ en el mismo átomo de carbono no son

53

ambos -CN, -OH, -N₃, -NO₂, -N(R₇)₂, -CH=NR₇, -NR₇OH, -COR₇, -OC(O)R₇, o -OC(O)OR₇.

En otra modalidad, p es 0.

En otra modalidad, p es 1.

5 En otra modalidad, R₁ es -H.

En otra modalidad, R₁ es -halo.

En otra modalidad, R₁ es -CH₃.

En otra modalidad, R₁ es -NO₂.

En otra modalidad, R₁ es -CN.

10 En otra modalidad, R₁ es -OH.

En otra modalidad, R₁ es -OCH₃.

En otra modalidad, R₁ es -NH₂.

En otra modalidad, R₁ es -C(halo)₃.

En otra modalidad, R₁ es -CH(halo)₂.

15 En otra modalidad, R₁ es -CH₂(halo).

En otra modalidad nt, p es 1 y R₂ es -halo, -CN, -OH, -NO₂, o -NH₂.

En otra modalidad, p es 1 y R₂ es -(C₁-C₁₀)alquil, -(C₂-C₁₀)alquenil, -(C₂-C₁₀)alquinil, -(C₃-C₁₀)cicloalquil, -(C₈-C₁₄)bicicloalquil, -(C₈-C₁₄)tricicloalquil, -(C₃-C₁₀)cicloalquenil, -(C₈-C₁₄)bicicloalquenil, -(C₈-C₁₄)tricicloalquenil, -(3- a 7-cuerpos)heterociclo, o -(7- a 10-cuerpos)bicicloheterociclo, cada uno de los cuales es sustituido o no con uno o más grupos R₃.

En otra modalidad, p es 1 y R₂ es -fenilo, -naftilo, -(C₁₄)aril o -(5- a 10-cuerpos)heteroaril, cada uno de los cuales es sustituido o no con uno o más grupos R₆.

En otra modalidad, m es 1 y R₃ es -halo, -CN, -OH, -NO₂, o -NH₂;

25 En otra modalidad, m es 1 y R₃ es -(C₁-C₁₀)alquil, -(C₂-C₁₀)alquenil, -(C₂-C₁₀)alquinil, -(C₃-C₁₀)cicloalquil, -(C₈-C₁₄)bicicloalquil, -(C₈-C₁₄)tricicloalquil, -(C₃-C₁₀)cicloalquenil, -(C₈-C₁₄)bicicloalquenil, -(C₈-C₁₄)tricicloalquenil, -(3- a 7-cuerpos)heterociclo, o -(7- a 10-cuerpos)bicicloheterociclo, cada uno de los cuales es sustituido o no con uno o más grupos R₃.

30 En otra modalidad, m es 1 y R₃ es -fenilo, -naftilo, -(C₁₄)aril o -(5- a 10-cuerpos)heteroaril, cada uno de los cuales es sustituido o no con uno o más grupos R₆.

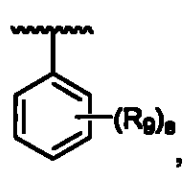
En otra modalidad, m es 1 y R₃ es -CH₃.

En otra modalidad, R₄ es -OH.

En otra modalidad, R₄ es -OCF₃.

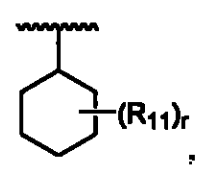
54

- En otra modalidad, R_4 es -halo.
- En otra modalidad, R_4 es $-(C_1-C_6)$ alquil.
- En otra modalidad, R_4 es $-CH_3$.
- En otra modalidad, R_4 es $-CH_2OH$.
- 5 En otra modalidad, R_4 es $-CH_2Cl$.
- En otra modalidad, R_4 es $-CH_2Br$.
- En otra modalidad, R_4 es $-CH_2I$.
- En otra modalidad, R_4 es $-CH_2F$.
- En otra modalidad, R_4 es $-CH(halo)_2$.
- 10 En otra modalidad, R_4 es $-CF_3$.
- En otra modalidad, R_4 es $-NO_2$.
- En otra modalidad, R_4 es $-OR_{10}$.
- En otra modalidad, R_4 es $-SR_{13}$.
- En otra modalidad, R_4 es $-C(O)R_{10}$.
- 15 En otra modalidad, R_4 es $-COOH$.
- En otra modalidad, R_4 es $-C(O)H$.
- En otra modalidad, R_4 es $-COOR_{10}$.
- En otra modalidad, R_4 es $-OC(O)R_{10}$.
- En otra modalidad, R_4 es $-SO_2R_{10}$.
- 20 En otra modalidad, R_4 es $-OC(O)NHR_{10}$.
- En otra modalidad, R_4 es $-NHC(O)R_{13}$.
- En otra modalidad, R_4 es $-CON(R_{13})_2$.
- En otra modalidad, Ar_3 es



25 y s es l.

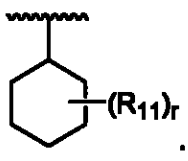
En otra modalidad, Ar_3 es



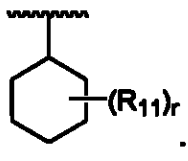
y r es l.

55

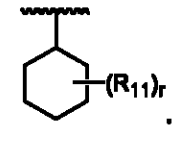
En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piradizinilo, X es O, m es 0, R₄ es -halo, y Ar₃ es



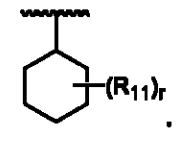
5 y Ar₃ es



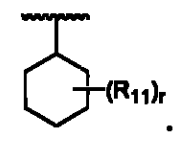
En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piradizinilo, X es O, m es 0, R₄ es -Cl, y Ar₃ es



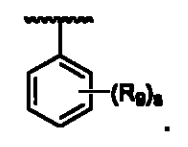
10 En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piradizinilo, X es O, m es 0, R₄ es -Br, y Ar₃ es



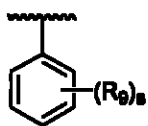
En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piradizinilo, X es O, m es 0, R₄ es -I, y Ar₃ es



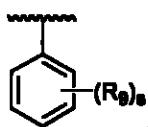
15 En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piradizinilo, X es O, m es 0, R₄ es -halo, y Ar₃ es



En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piradizinilo, X es O, m es 0, R₄ es -F, y Ar₃ es

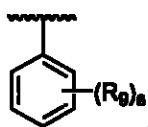


En otra modalidad, X es O, m es 0, R₄ es -Cl, y Ar₃ es



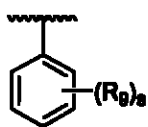
5

En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piradizinilo, X es O, m es 0, R₄ es -Br, y Ar₃ es

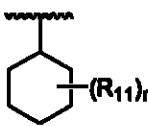


10 y Ar₃ es

En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piradizinilo, X es O, m es 0, R₄ es -I,

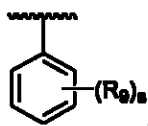


En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piradizinilo, X es O, m es 0, R₄ es -OH, y Ar₃ es



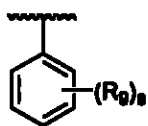
15

En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piradizinilo, X es O, m es 0, R₄ es -OH, y Ar₃ es



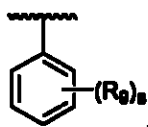
52

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piradizinilo, X es O, m es 0, R_4 es -OH, y Ar_3 es



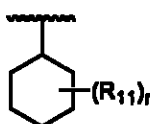
en donde s es 1, y R_9 es $-(C_1-C_6)$ alquil.

5 En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piradizinilo, X es O, m es 0, R_4 es -OH, y Ar_3 es

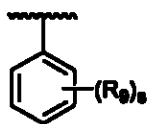


en donde s es 1, y R_9 es $-CH_3$.

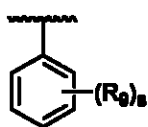
10 En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piradizinilo, X es O, m es 0, R_4 es $-CH_3$, y Ar_3 es



En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piradizinilo, X es O, m es 0, R_4 es $-CH_3$, y Ar_3 es

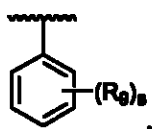


15 En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piradizinilo, X es O, m es 0, R_4 es $-CH_3$, y Ar_3 es



y s es 1, y R_9 es $-(C_1-C_6)$ alquil.

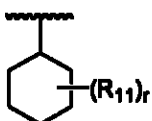
20 En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piradizinilo, X es O, m es 0, R_4 es $-CH_3$, y Ar_3 es



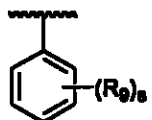
en donde s es 1, y R₉ es -CH₃.

En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piradizinilo, X es O, m es 0, R₄ es -OR₁₀, y Ar₃ es

5

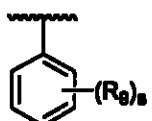


En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piradizinilo, X es O, m es 0, R₄ es -OR₁₀, y Ar₃ es



10

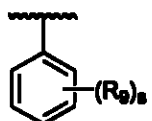
En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piradizinilo, X es O, m es 0, R₄ es -OR₁₀, y Ar₃ es



s es 1, y R₉ es -(C₁-C₆)alquil.

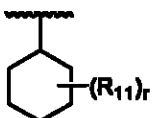
En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piradizinilo, X es O, m es 0, R₄ es -OR₁₀, y Ar₃ es

15

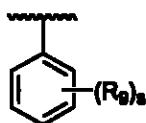


s es 1, y R₉ es -CH₃.

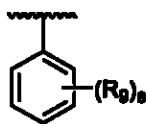
En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piradizinilo, X es O, m es 0, R₄ es -C(O)R₁₀, y Ar₃ es



En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piradizinilo, X es O , m es 0 , R_4 es $-C(O)R_{10}$, y Ar_3 es

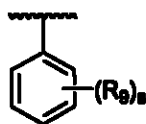


5 En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piradizinilo, X es O , m es 0 , R_4 es $-C(O)R_{10}$, y Ar_3 es



s es 1 ; y R_9 es $-(C_1-C_6)$ alquil.

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piradizinilo, X es O , m es 0 , R_4 es $-C(O)R_{10}$, y Ar_3 es



10

s es 1 ; y R_9 es $-CH_3$.

4.4 COMPUESTOS PIPERIDINOS DE LAS FORMULAS (I) - (III)

En los Compuestos Piperidinos que tienen un grupo R_3 , el grupo R_3 puede
 15 adjuntarse a un átomo de carbono adyacente al átomo de carbono adjunto al grupo R_4 , o
 el grupo R_3 puede adjuntarse a un átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno
 adjunto al grupo $-C(X)NH-Ar_2$ o $-C(X)NH-Ar_3$. En una modalidad, el grupo R_3 está
 adjunto a un átomo de carbono adyacente al átomo de carbono adjunto al grupo R_4 . En
 otra modalidad, el grupo R_3 está adjunto a un átomo de carbono adyacente al átomo de
 20 carbono adjunto al grupo $-C(X)NH-Ar_2$ o $-C(X)NH-Ar_3$.

En una modalidad en donde el Compuesto Piperidino tiene un grupo R_3 ,
 el átomo de carbono al cual el grupo R_3 se encuentra adjunto tiene la configuración (R) .
 En otra modalidad, donde el Compuesto Piperidino tiene un grupo R_3 , el átomo de
 carbono al cual el grupo R_3 se encuentra adjunto tiene la configuración (S) .

En otra modalidad, el Compuesto Piperidino tiene un grupo R_3 , el grupo R_3 está adjunto a un átomo de carbono adyacente al átomo de carbono adjunto al grupo R_4 , y el carbono al cual el grupo R_3 se encuentra adjunto está en la configuración (R). En otra modalidad, el Compuesto Piperidino tiene un grupo R_3 , el grupo R_3 está adjunto a un átomo de carbono adyacente al carbono adjunto al grupo R_4 , el carbono al cual el grupo R_3 se encuentra adjunto está en la configuración (R), y R_3 es $-(C_1-C_4)$ alquil sustituido o no con uno o más grupos halos. En otra modalidad, el Compuesto Piperidino tiene un grupo R_3 , el grupo R_3 está adjunto a un átomo de carbono adyacente al carbono adjunto al grupo R_4 , el carbono al cual el grupo R_3 está adjunto se encuentra en la configuración (R), y R_3 es $-CH_3$. En otra modalidad, el Compuesto Piperidino tiene un grupo R_3 , el grupo R_3 está adjunto a un átomo de carbono adyacente al carbono adjunto al grupo R_4 , el carbono al cual el grupo R_3 se encuentra adjunto está en la configuración (R), y R_3 es $-CF_3$. En otra modalidad, el Compuesto Piperidino tiene un grupo R_3 , el grupo R_3 está adjunto a un átomo de carbono adyacente al carbono adjunto al grupo R_4 , el carbono al cual el grupo R_3 está adjunto se encuentra en la configuración (R), y R_3 es $-CH_2CH_3$.

En otra modalidad, el Compuesto Piperidino tiene un grupo R_3 , el grupo R_3 está adjunto a un átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno adjunto al grupo $-C(X)NH-Ar_2$ o $-C(X)NH-Ar_3$, y el carbono al cual el grupo R_3 se encuentra adjunto se encuentra en la configuración (R). En otra modalidad, el Compuesto Piperidino tiene un grupo R_3 , el grupo R_3 se encuentra adjunto a un átomo de carbono adyacente al nitrógeno adjunto al grupo $-C(X)NH-Ar_2$ o $-C(X)NH-Ar_3$, el carbono al cual el grupo R_3 está adjunto se encuentra en la configuración (R), y R_3 es $-(C_1-C_4)$ alquil sustituido o no con uno o más grupos halos. En otra modalidad, el Compuesto Piperidino tiene un grupo R_3 , el grupo R_3 está adjunto a un átomo de carbono adyacente al nitrógeno adjunto al grupo $-C(X)NH-Ar_2$ o $-C(X)NH-Ar_3$, el carbono al cual el grupo R_3 está adjunto se encuentra en la configuración (R), y R_3 es $-CH_3$. En otra modalidad, el Compuesto Piperidino tiene un grupo R_3 , el grupo R_3 está adjunto a un átomo de carbono adyacente al nitrógeno adjunto al grupo $-C(X)NH-Ar_2$ o $-C(X)NH-Ar_3$, el carbono al cual el grupo R_3 está adjunto se encuentra en la configuración (R), y R_3 es $-CF_3$. En otra modalidad, el Compuesto Piperidino tiene un grupo R_3 , el grupo R_3 está adjunto a un átomo de carbono adyacente al nitrógeno adjunto al grupo $-C(X)NH-Ar_2$ o $-C(X)NH-Ar_3$, el carbono al cual el grupo R_3 está adjunto se encuentra en la configuración (R), y R_3 es $-CH_2CH_3$.

En otra modalidad, el Compuesto Piperidino tiene un grupo R_3 , el grupo R_3 está adjunto al átomo de carbono adyacente al átomo de carbono adjunto al grupo R_4 , y el carbono al cual el grupo R_3 está adjunto se encuentra en la configuración (S). En otra modalidad, el Compuesto Piperidino tiene un grupo R_3 , el grupo R_3 está adjunto a un átomo de carbono adyacente al carbono adjunto al grupo R_4 , el carbono al cual el grupo R_3 está adjunto se encuentra en la configuración (S), y R_3 es $-(C_1-C_4)$ alquil sustituido o no con uno o más grupos halo. En otra modalidad, el Compuesto Piperidino tiene un grupo R_3 , el grupo R_3 está adjunto a un átomo de carbono adyacente al carbono adjunto al grupo R_4 , el carbono al cual el grupo R_3 está adjunto se encuentra en la configuración (S), y R_3 es $-CH_3$. En otra modalidad, el Compuesto Piperidino tiene un grupo R_3 , el grupo R_3 está adjunto a un átomo de carbono adyacente al grupo R_4 , el carbono al cual el grupo R_3 está adjunto se encuentra en la configuración (S), y R_3 es $-CF_3$. En otra modalidad, el Compuesto Piperidino tiene un grupo R_3 , el grupo R_3 está adjunto a un átomo de carbono adyacente al carbono adjunto al grupo R_4 , el carbono al cual el grupo R_3 está adjunto se encuentra en la configuración (S), y R_3 es $-CH_2CH_3$.

En otra modalidad, el Compuesto Piperidino tiene un grupo R_3 , el grupo R_3 está adjunto al átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno adjunto al grupo $-C(X)NH-Ar_2$ o $-C(X)NH-Ar_3$, y el carbono al cual el grupo R_3 está adjunto se encuentra en la configuración (S). En otra modalidad, el Compuesto Piperidino tiene un grupo R_3 , el grupo R_3 está adjunto a un átomo de carbono adyacente al nitrógeno adjunto al grupo $-C(X)NH-Ar_2$ o $-C(X)NH-Ar_3$, el carbono al cual el grupo R_3 está adjunto se encuentra en la configuración (S), y R_3 es $-(C_1-C_4)$ alquil sustituido o no con uno o más grupos halos. En otra modalidad, el Compuesto Piperidino tiene un grupo R_3 , el grupo R_3 está adjunto a un átomo de carbono adyacente al nitrógeno adjunto al grupo $-C(X)NH-Ar_2$ o $-C(X)NH-Ar_3$, el carbono al cual el grupo R_3 está adjunto se encuentra en la configuración (S), y R_3 es $-CH_3$. En otra modalidad, el Compuesto Piperidino tiene un grupo R_3 , el grupo R_3 está adjunto a un átomo de carbono adyacente al nitrógeno adjunto al grupo $-C(X)NH-Ar_2$ o $-C(X)NH-Ar_3$, el carbono al cual el grupo R_3 está adjunto se encuentra en la configuración (S), y R_3 es $-CF_3$. En otra modalidad, el Compuesto Piperidino tiene un grupo R_3 , el grupo R_3 está adjunto a un átomo de carbono adyacente al nitrógeno adjunto al grupo $-C(X)NH-Ar_2$ o $-C(X)NH-Ar_3$, el carbono al cual el grupo R_3 está adjunto se encuentra en la configuración (S), y R_3 es $-CH_2CH_3$.

En otra modalidad, el grupo R_3 está adjunto a un átomo de carbono adyacente al nitrógeno adjunto al grupo $-C(X)NH-Ar_2$ o $-C(X)NH-Ar_3$, y el grupo R_3 es

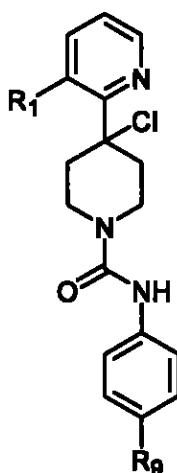
- un $-CH_3$. En otra modalidad, el grupo R_3 está adjunto a un átomo de carbono adyacente al nitrógeno adjunto al grupo $-C(X)NH-Ar_2$ o $-C(X)NH-Ar_3$, y el grupo R_3 es un $-CF_3$. En otra modalidad, el grupo R_3 está adjunto a un átomo de carbono adyacente al nitrógeno adjunto al grupo $-C(X)NH-Ar_2$ o $-C(X)NH-Ar_3$, y el grupo R_3 es un $-CH_2CH_3$.
- 5 En otra modalidad, el grupo R_3 está adjunto al átomo de carbono adyacente al nitrógeno adjunto al grupo $-C(X)NH-Ar_2$ o $-C(X)NH-Ar_3$, y el carbono al cual el grupo R_3 está adjunto se encuentra en la configuración (R). En otra modalidad, el grupo R_3 está adjunto a un átomo de carbono adyacente al nitrógeno adjunto al grupo $-C(X)NH-Ar_2$ o $-C(X)NH-Ar_3$, el carbono al cual el grupo R_3 está adjunto se encuentra en la configuración (R), y el grupo R_3 es un $-CH_3$. En otra modalidad, el grupo R_3 está adjunto a un átomo de carbono adyacente al nitrógeno adjunto al grupo $-C(X)NH-Ar_2$ o $-C(X)NH-Ar_3$, el carbono al cual el grupo R_3 está adjunto se encuentra en la configuración (R), y el grupo R_3 es un $-CF_3$. En otra modalidad, el grupo R_3 está adjunto a un átomo de carbono adyacente al nitrógeno adjunto al grupo $-C(X)NH-Ar_2$ o $-C(X)NH-Ar_3$, el carbono al cual el grupo R_3 está adjunto está en la configuración (R), y el grupo R_3 es un $-CH_2CH_3$.
- 10
- 15

En otra modalidad, m es 1 y R_3 es *cis* a R_4 .

En otra modalidad, m es 1 y R_3 es *trans* a R_4 .

- Compuestos Piperidinos ilustrativos se encuentran listados más abajo en
- 20 las Tablas 1-18:

Tabla 1



(IIa)

63

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

Compuesto	R ₁	R ₉
AAA	-Cl	-H
AAB	-Cl	- <i>tert</i> -butilo
AAC	-Cl	- <i>iso</i> -butilo
AAD	-Cl	- <i>sec</i> -butilo
AAB	-Cl	-ciclohexilo
AAF	-Cl	- <i>tert</i> -butóxido
AAG	-Cl	- <i>iso</i> -propóxido
AAH	-Cl	-CF ₃
AAI	-Cl	-CH ₂ CF ₃
AAJ	-Cl	-OCF ₃
AAK	-Cl	-Cl
AAL	-Cl	-Br
AAM	-Cl	-I
AAN	-Cl	-n- butilo
AAO	-Cl	-n-propilo
AAP	-F	-H
AAQ	-F	- <i>tert</i> -butilo
AAR	-F	- <i>iso</i> -butilo
AAS	-F	- <i>sec</i> -butilo
AAT	-F	-ciclohexilo
AAU	-F	- <i>tert</i> -butóxido
AAV	-F	- <i>iso</i> -propóxido
AAW	-F	-CF ₃
AAX	-F	-CH ₂ CF ₃
AAZ	-F	-OCF ₃
AAZ	-F	-Cl
ABA	-F	-Br
ABB	-F	-I
ABC	-F	-n- butilo
ABD	-F	-n-propilo
ABE	-CH ₃	-H
ABF	-CH ₃	- <i>iso</i> -butilo
ABG	-CH ₃	- <i>tert</i> -butilo
ABH	-CH ₃	- <i>sec</i> -butilo
ABI	-CH ₃	-ciclohexilo
ABJ	-CH ₃	- <i>tert</i> -butóxido
ABK	-CH ₃	- <i>iso</i> -propóxido
ABL	-CH ₃	-CF ₃
ABM	-CH ₃	-CH ₂ CF ₃
ABN	-CH ₃	-OCF ₃
ABO	-CH ₃	-Cl
ABP	-CH ₃	-Br
ABQ	-CH ₃	-I
ABR	-CH ₃	-n- butilo
ABS	-CH ₃	-n- propilo

64

ABT	-CF ₃	-H
ABU	-CF ₃	- <i>tert</i> - butilo
ABV	-CF ₃	- <i>iso</i> - butilo
ABW	-CF ₃	- <i>sec</i> - butilo
ABX	-CF ₃	-ciclohexilo
ABY	-CF ₃	- <i>tert</i> -butóxido
ABZ	-CF ₃	- <i>iso</i> -propóxido
ACA	-CF ₃	-CF ₃
ACB	-CF ₃	-CH ₂ CF ₃
ACC	-CF ₃	-OCF ₃
ACD	-CF ₃	-Cl
ACE	-CF ₃	-Br
ACF	-CF ₃	-I
ACG	-CF ₃	-n- butilo
ACH	-CF ₃	-n-propilo
ACI	-CHF ₂	- <i>tert</i> - butilo
ACJ	-CHF ₂	-H
ACK	-CHF ₂	- <i>iso</i> - butilo
ACL	-CHF ₂	- <i>sec</i> - butilo
ACM	-CHF ₂	-ciclohexilo
CAN	-CHF ₂	- <i>tert</i> -butóxido
ACO	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propóxido
ACP	-CHF ₂	-CF ₃
ACQ	-CHF ₂	-CH ₂ CF ₃
ACR	-CHF ₂	-OCF ₃
ACS	-CHF ₂	-Cl
ACT	-CHF ₂	-Br
ACU	-CHF ₂	-I
ACV	-CHF ₂	-n-butilo
ACW	-CHF ₂	-n-propilo
ACX	-OH	-H
ACY	-OH	- <i>tert</i> - butilo
ACZ	-OH	- <i>iso</i> - butilo
ADA	-OH	- <i>sec</i> - butilo
ADB	-OH	-ciclohexilo
ADC	-OH	- <i>tert</i> -butóxido
ADD	-OH	- <i>iso</i> -propóxido
ADE	-OH	-CF ₃
ADF	-OH	-CH ₂ CF ₃
ADG	-OH	-OCF ₃
ADH	-OH	-Cl
ADI	-OH	-Br
ADJ	-OH	-I
ADK	-OH	-n-butilo
ADL	-OH	-n-propilo
ADM	-NO ₂	-H
AND	-NO ₂	- <i>tert</i> -butilo
ADO	-NO ₂	- <i>iso</i> -butilo

65

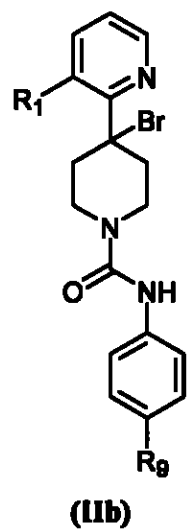
ADP	-NO ₂	- <i>sec</i> -butilo
ADQ	-NO ₂	-ciclohexilo
ADR	-NO ₂	- <i>tert</i> -butóxido
ADS	-NO ₂	- <i>iso</i> -propóxido
ADT	-NO ₂	-CF ₃
ADU	-NO ₂	-CH ₂ CF ₃
ADV	-NO ₂	-OCF ₃
ADW	-NO ₂	-Cl
ADX	-NO ₂	-Br
ADY	-NO ₂	-I
ADZ	-NO ₂	- <i>n</i> -butilo
AEA	-NO ₂	- <i>n</i> -propilo
AEB	-CN	-H
AEC	-CN	- <i>tert</i> -butilo
AED	-CN	- <i>iso</i> -butilo
AEE	-CN	- <i>sec</i> -butilo
AEF	-CN	-ciclohexilo
AEG	-CN	- <i>tert</i> -butóxido
AEH	-CN	- <i>iso</i> -propóxido
AEI	-CN	-CF ₃
AEJ	-CN	-CH ₂ CF ₃
AEK	-CN	-OCF ₃
AEL	-CN	-Cl
AEM	-CN	-Br
AEN	-CN	-I
AEO	-CN	- <i>n</i> -butilo
AEP	-CN	- <i>n</i> -propilo
AEQ	-Br	-H
AER	-Br	- <i>tert</i> -butilo
AES	-Br	- <i>iso</i> -butilo
AET	-Br	- <i>sec</i> -butilo
AEU	-Br	-ciclohexilo
AEV	-Br	- <i>tert</i> -butóxido
AEW	-Br	- <i>iso</i> -propóxido
AEX	-Br	-CF ₃
AEY	-Br	-CH ₂ CF ₃
AEZ	-Br	-OCF ₃
AFA	-Br	-Cl
AFB	-Br	-Br
AFC	-Br	-I
AFD	-Br	- <i>n</i> -butilo
AFE	-Br	- <i>n</i> -propilo
AFF	-I	- <i>tert</i> -butilo
AFG	-I	-H
AFH	-I	- <i>iso</i> -butilo
AFI	-I	- <i>sec</i> -butilo
AFJ	-I	-ciclohexilo
AFK	-I	- <i>tert</i> -butóxido

66

AFL	-I	- <i>iso</i> -propóxido
AFM	-I	-CF ₃
AFN	-I	-CH ₂ CF ₃
AFO	-I	-OCF ₃
AFP	-I	-Cl
AFQ	-I	-Br
AFR	-I	-I
AFS	-I	- <i>n</i> -butilo
AFT	-I	- <i>n</i> -propilo

17
6

Tabla 2



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

Compuesto	R ₁	R ₉
AFU	-Cl	-H
AFV	-Cl	- <i>tert</i> -butilo
AFW	-Cl	- <i>iso</i> -butilo
AFX	-Cl	- <i>sec</i> -butilo
AFY	-Cl	-ciclohexilo
AFZ	-Cl	- <i>tert</i> -butóxido
AGA	-Cl	- <i>iso</i> -propóxido
AGB	-Cl	-CF ₃
AGC	-Cl	-CH ₂ CF ₃
AGD	-Cl	-OCF ₃
AGE	-Cl	-Cl
AGF	-Cl	-Br
AGG	-Cl	-I
AGH	-Cl	-n-butilo
AGI	-Cl	-n-propilo
AGJ	-F	-H
AGK	-F	- <i>tert</i> -butilo
AGL	-F	- <i>iso</i> -butilo
AGM	-F	- <i>sec</i> -butilo
AGN	-F	-ciclohexilo
AGO	-F	- <i>tert</i> -butóxido
AGP	-F	- <i>iso</i> -propóxido
AGQ	-F	-CF ₃
AGR	-F	-CH ₂ CF ₃
AGS	-F	-OCF ₃
AGT	-F	-Cl

28

AGU	-F	-Br
AGV	-F	-I
AGW	-F	-n-butilo
AGX	-F	-n-propilo
AGY	-CH ₃	-H
AGZ	-CH ₃	- <i>tert</i> -butilo
AHA	-CH ₃	- <i>iso</i> -butilo
AHB	-CH ₃	- <i>sec</i> -butilo
AHC	-CH ₃	-ciclohexilo
AHD	-CH ₃	- <i>tert</i> -butóxido
AHE	-CH ₃	- <i>iso</i> -propóxido
AHF	-CH ₃	-CF ₃
AHG	-CH ₃	-CH ₂ CF ₃
AHH	-CH ₃	-OCF ₃
AHI	-CH ₃	-Cl
AHJ	-CH ₃	-Br
AHK	-CH ₃	-I
AHL	-CH ₃	-n-butilo
AHM	-CH ₃	-n-propilo
AHN	-CF ₃	-H
AHO	-CF ₃	- <i>tert</i> -butilo
AHP	-CF ₃	- <i>iso</i> -butilo
AHQ	-CF ₃	- <i>sec</i> -butilo
AHR	-CF ₃	-ciclohexilo
AHS	-CF ₃	- <i>tert</i> -butóxido
AHT	-CF ₃	- <i>iso</i> -propóxido
AHU	-CF ₃	-CF ₃
AHV	-CF ₃	-CH ₂ CF ₃
AHW	-CF ₃	-OCF ₃
AHX	-CF ₃	-Cl
AHY	-CF ₃	-Br
AHZ	-CF ₃	-I
AIA	-CF ₃	-n-butilo
AIB	-CF ₃	-n-propilo
AIC	-CHF ₂	- <i>tert</i> -butilo
AID	-CHF ₂	-H
AIE	-CHF ₂	- <i>iso</i> -butilo
AIF	-CHF ₂	- <i>sec</i> -butilo
AIG	-CHF ₂	-ciclohexilo
AIH	-CHF ₂	- <i>tert</i> -butóxido
AII	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propóxido
AIJ	-CHF ₂	-CF ₃
AIK	-CHF ₂	-CH ₂ CF ₃
AIL	-CHF ₂	-OCF ₃
AIM	-CHF ₂	-Cl
AIN	-CHF ₂	-Br
AIO	-CHF ₂	-I
AIP	-CHF ₂	-n-butilo

69

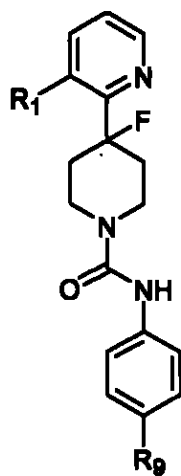
AIQ	-CHF ₂	-n-propilo
AIR	-OH	-H
AIS	-OH	- <i>tert</i> -butilo
AIT	-OH	- <i>iso</i> -butilo
AIU	-OH	- <i>sec</i> -butilo
AIV	-OH	-ciclohexilo
AIW	-OH	- <i>tert</i> -butóxido
AIX	-OH	- <i>iso</i> -propóxido
AIY	-OH	-CF ₃
AIZ	-OH	-CH ₂ CF ₃
AJA	-OH	-OCF ₃
AJB	-OH	-Cl
AJC	-OH	-Br
AJD	-OH	-I
AJE	-OH	-n-butilo
AJF	-OH	-n-propilo
AJG	-NO ₂	-H
AJH	-NO ₂	- <i>tert</i> -butilo
AJI	-NO ₂	- <i>iso</i> -butilo
AJJ	-NO ₂	- <i>sec</i> -butilo
AJK	-NO ₂	-ciclohexilo
AJL	-NO ₂	- <i>tert</i> -butóxido
AJM	-NO ₂	- <i>iso</i> -propóxido
AJN	-NO ₂	-CF ₃
AJO	-NO ₂	-CH ₂ CF ₃
AJP	-NO ₂	-OCF ₃
AJQ	-NO ₂	-Cl
AJR	-NO ₂	-Br
AJS	-NO ₂	-I
AJT	-NO ₂	-n-butilo
AJU	-NO ₂	-n-propilo
AJV	-CN	-H
AJW	-CN	- <i>tert</i> -butilo
AJX	-CN	- <i>iso</i> -butilo
AJY	-CN	- <i>sec</i> -butilo
AJZ	-CN	-ciclohexilo
AKA	-CN	- <i>tert</i> -butóxido
AKB	-CN	- <i>iso</i> -propóxido
AKC	-CN	-CF ₃
AKD	-CN	-CH ₂ CF ₃
AKE	-CN	-OCF ₃
AKF	-CN	-Cl
AKG	-CN	-Br
AKH	-CN	-I
AKI	-CN	-n-butilo
AKJ	-CN	-n-propilo
AKK	-Br	-H
AKL	-Br	- <i>tert</i> -butilo

20

AKM	-Br	-iso-butilo
AKN	-Br	-sec-butilo
AKO	-Br	-ciclohexilo
AKP	-Br	-tert-butóxido
AKQ	-Br	-iso-propóxido
AKR	-Br	-CF ₃
AKS	-Br	-CH ₂ CF ₃
AKT	-Br	-OCF ₃
AKU	-Br	-Cl
AKV	-Br	-Br
AKW	-Br	-I
AKX	-Br	-n-butilo
AKY	-Br	-n-propilo
AKZ	-I	-tert-butilo
ALA	-I	-H
ALB	-I	-iso-butilo
ALC	-I	-sec-butilo
ALD	-I	-ciclohexilo
ALE	-I	-tert-butóxido
ALF	-I	-iso-propóxido
ALG	-I	-CF ₃
ALH	-I	-CH ₂ CF ₃
ALI	-I	-OCF ₃
ALJ	-I	-Cl
ALK	-I	-Br
ALL	-I	-I
ALM	-I	-n-butilo
ALN	-I	-n-propilo

21

Tabla 3



(IIc)

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

Compuesto	R ₁	R ₉
ALO	-Cl	-H
ALP	-Cl	- <i>tert</i> -butilo
ALQ	-Cl	- <i>iso</i> -butilo
ALR	-Cl	- <i>sec</i> -butilo
ALS	-Cl	-ciclohexilo
ALT	-Cl	- <i>tert</i> -butóxido
ALU	-Cl	- <i>iso</i> -propóxido
ALV	-Cl	-CF ₃
ALW	-Cl	-CH ₂ CF ₃
ALX	-Cl	-OCF ₃
ALY	-Cl	-Cl
ALZ	-Cl	-Br
AMA	-Cl	-I
AMB	-Cl	-n-butilo
AMC	-Cl	-n-propilo
AMD	-F	-H
AME	-F	- <i>tert</i> -butilo
AMF	-F	- <i>iso</i> -butilo
AMG	-F	- <i>sec</i> -butilo
AMH	-F	-ciclohexilo
AMI	-F	- <i>tert</i> -butóxido
AMJ	-F	- <i>iso</i> -propóxido
AMK	-F	-CF ₃
AML	-F	-CH ₂ CF ₃
AMM	-F	-OCF ₃
AMN	-F	-Cl

92

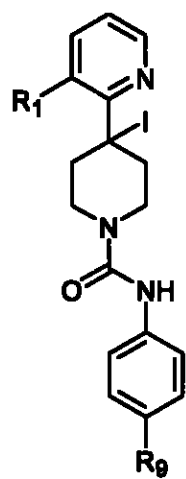
AMO	-F	-Br
AMP	-F	-I
AMQ	-F	-n-butilo
AMR	-F	-n-propilo
AMS	-CH ₃	-H
AMT	-CH ₃	- <i>tert</i> -butilo
AMU	-CH ₃	- <i>iso</i> -butilo
AMV	-CH ₃	- <i>sec</i> -butilo
AMW	-CH ₃	-ciclohexilo
AMX	-CH ₃	- <i>tert</i> -butóxido
AMY	-CH ₃	- <i>iso</i> -propóxido
AMZ	-CH ₃	-CF ₃
ANA	-CH ₃	-CH ₂ CF ₃
ANB	-CH ₃	-OCF ₃
ANC	-CH ₃	-Cl
AND	-CH ₃	-Br
ANE	-CH ₃	-I
ANF	-CH ₃	-n-butilo
ANG	-CH ₃	-n-propilo
ANH	-CF ₃	-H
ANI	-CF ₃	- <i>tert</i> -butilo
ANJ	-CF ₃	- <i>iso</i> -butilo
ANK	-CF ₃	- <i>sec</i> -butilo
ANL	-CF ₃	-ciclohexilo
ANM	-CF ₃	- <i>tert</i> -butóxido
ANN	-CF ₃	- <i>iso</i> -propóxido
ANO	-CF ₃	-CF ₃
ANP	-CF ₃	-CH ₂ CF ₃
ANQ	-CF ₃	-OCF ₃
ANR	-CF ₃	-Cl
ANS	-CF ₃	-Br
ANT	-CF ₃	-I
ANU	-CF ₃	-n-butilo
ANV	-CF ₃	-n-propilo
ANW	-CHF ₂	- <i>tert</i> -butilo
ANX	-CHF ₂	-H
ANY	-CHF ₂	- <i>iso</i> -butilo
ANZ	-CHF ₂	- <i>sec</i> -butilo
AOA	-CHF ₂	-ciclohexilo
AOB	-CHF ₂	- <i>tert</i> -butóxido
AOC	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propóxido
AOD	-CHF ₂	-CF ₃
AOE	-CHF ₂	-CH ₂ CF ₃
AOF	-CHF ₂	-OCF ₃
AOG	-CHF ₂	-Cl
AOH	-CHF ₂	-Br
AOI	-CHF ₂	-I
AOJ	-CHF ₂	-n-butilo

AOK	-CHF ₂	-n-propilo
AOL	-OH	-H
AOM	-OH	- <i>tert</i> -butilo
AON	-OH	- <i>iso</i> -butilo
AOO	-OH	- <i>sec</i> -butilo
AOP	-OH	-ciclohexilo
AOQ	-OH	- <i>tert</i> -butóxido
AOR	-OH	- <i>iso</i> -propóxido
AOS	-OH	-CF ₃
AOT	-OH	-CH ₂ CF ₃
AOU	-OH	-OCF ₃
AOV	-OH	-Cl
AOW	-OH	-Br
AOX	-OH	-I
AOY	-OH	-n-butilo
AOZ	-OH	-n-propilo
APA	-NO ₂	-H
APB	-NO ₂	- <i>tert</i> -butilo
APC	-NO ₂	- <i>iso</i> -butilo
APD	-NO ₂	- <i>sec</i> -butilo
APE	-NO ₂	-ciclohexilo
APF	-NO ₂	- <i>tert</i> -butóxido
APG	-NO ₂	- <i>iso</i> -propóxido
APH	-NO ₂	-CF ₃
API	-NO ₂	-CH ₂ CF ₃
APJ	-NO ₂	-OCF ₃
APK	-NO ₂	-Cl
APL	-NO ₂	-Br
APM	-NO ₂	-I
APN	-NO ₂	-n-butilo
APO	-NO ₂	-n-propilo
APP	-CN	-H
APQ	-CN	- <i>tert</i> -butilo
APR	-CN	- <i>iso</i> -butilo
APS	-CN	- <i>sec</i> -butilo
APT	-CN	-ciclohexilo
APU	-CN	- <i>tert</i> -butóxido
APV	-CN	- <i>iso</i> -propóxido
APW	-CN	-CF ₃
APX	-CN	-CH ₂ CF ₃
APY	-CN	-OCF ₃
APZ	-CN	-Cl
AQA	-CN	-Br
AQB	-CN	-I
AQC	-CN	-n-butilo
AQD	-CN	-n-propilo
AQE	-Br	-H
AQF	-Br	- <i>tert</i> -butilo

74

AQG	-Br	-iso-butilo
AQH	-Br	-sec-butilo
AQI	-Br	-ciclohexilo
AQJ	-Br	-tert-butóxido
AQK	-Br	-iso-propóxido
AQL	-Br	-CF ₃
AQM	-Br	-CH ₂ CF ₃
AQN	-Br	-OCF ₃
AQO	-Br	-Cl
AQP	-Br	-Br
AQQ	-Br	-I
AQR	-Br	-n-butilo
AQS	-Br	-n-propilo
AQT	-I	-tert-butilo
AQU	-I	-H
AQV	-I	-iso-butilo
AQW	-I	-sec-butilo
AQX	-I	-ciclohexilo
AQY	-I	-tert-butóxido
AQZ	-I	-iso-propóxido
ARA	-I	-CF ₃
ARB	-I	-CH ₂ CF ₃
ARC	-I	-OCF ₃
ARD	-I	-Cl
ARE	-I	-Br
ARF	-I	-I
ARG	-I	-n-butilo
ARH	-I	-n-propilo

Tabla 4



(IIId)

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

Compuesto	R ₁	R ₉
ARI	-Cl	-H
ARJ	-Cl	- <i>tert</i> -butilo
ARK	-Cl	- <i>iso</i> -butilo
ARL	-Cl	- <i>sec</i> -butilo
ARM	-Cl	-ciclohexilo
ARN	-Cl	- <i>tert</i> -butóxido
ARO	-Cl	- <i>iso</i> -propóxido
ARP	-Cl	-CF ₃
ARQ	-Cl	-CH ₂ CF ₃
ARR	-Cl	-OCF ₃
ARS	-Cl	-Cl
ART	-Cl	-Br
ARU	-Cl	-I
ARV	-Cl	-n-butilo
ARW	-Cl	-n-propilo
ARX	-F	-H
ARY	-F	- <i>tert</i> -butilo
ARZ	-F	- <i>iso</i> -butilo
ASA	-F	- <i>sec</i> -butilo
ASB	-F	-ciclohexilo
ASC	-F	- <i>tert</i> -butóxido
ASD	-F	- <i>iso</i> -propóxido
ASE	-F	-CF ₃
ASF	-F	-CH ₂ CF ₃
ASG	-F	-OCF ₃
ASH	-F	-Cl

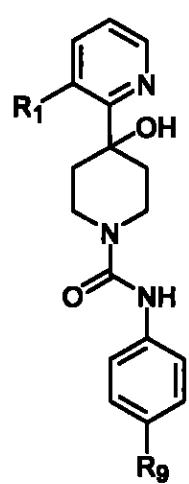
ASI	-F	-Br
ASJ	-F	-I
ASK	-F	-n-butilo
ASL	-F	-n-propilo
ASM	-CH ₃	-H
ASN	-CH ₃	- <i>tert</i> -butilo
ASO	-CH ₃	- <i>iso</i> -butilo
ASP	-CH ₃	- <i>sec</i> -butilo
ASQ	-CH ₃	-ciclohexilo
ASR	-CH ₃	- <i>tert</i> -butóxido
ASS	-CH ₃	- <i>iso</i> -propóxido
AST	-CH ₃	-CF ₃
ASU	-CH ₃	-CH ₂ CF ₃
ASV	-CH ₃	-OCF ₃
ASW	-CH ₃	-Cl
ASX	-CH ₃	-Br
ASY	-CH ₃	-I
ASZ	-CH ₃	-n-butilo
ATA	-CH ₃	-n-propilo
ATB	-CF ₃	-H
ATC	-CF ₃	- <i>tert</i> -butilo
ATD	-CF ₃	- <i>iso</i> -butilo
ATE	-CF ₃	- <i>sec</i> -butilo
ATF	-CF ₃	-ciclohexilo
ATG	-CF ₃	- <i>tert</i> -butóxido
ATH	-CF ₃	- <i>iso</i> -propóxido
ATI	-CF ₃	-CF ₃
ATJ	-CF ₃	-CH ₂ CF ₃
ATK	-CF ₃	-OCF ₃
ATL	-CF ₃	-Cl
ATM	-CF ₃	-Br
ATN	-CF ₃	-I
ATO	-CF ₃	-n-butilo
ATP	-CF ₃	-n-propilo
ATQ	-CHF ₂	- <i>tert</i> -butilo
ATR	-CHF ₂	-H
ATS	-CHF ₂	- <i>iso</i> -butilo
ATT	-CHF ₂	- <i>sec</i> -butilo
ATU	-CHF ₂	-ciclohexilo
ATV	-CHF ₂	- <i>tert</i> -butóxido
ATW	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propóxido
ATX	-CHF ₂	-CF ₃
ATY	-CHF ₂	-CH ₂ CF ₃
ATZ	-CHF ₂	-OCF ₃
AUA	-CHF ₂	-Cl
AUB	-CHF ₂	-Br
AUC	-CHF ₂	-I
AUD	-CHF ₂	-n-butilo

AUE	-CHF ₂	-n-propilo
AUF	-OH	-H
AUG	-OH	- <i>tert</i> -butilo
AUH	-OH	- <i>iso</i> -butilo
AUI	-OH	- <i>sec</i> -butilo
AUJ	-OH	-ciclohexilo
AUK	-OH	- <i>tert</i> -butóxido
AUL	-OH	- <i>iso</i> -propóxido
AUM	-OH	-CF ₃
AUN	-OH	-CH ₂ CF ₃
AUO	-OH	-OCF ₃
AUP	-OH	-Cl
AUQ	-OH	-Br
AUR	-OH	-I
AUS	-OH	-n-butilo
AUT	-OH	-n-propilo
AUU	-NO ₂	-H
AUV	-NO ₂	- <i>tert</i> -butilo
AUW	-NO ₂	- <i>iso</i> -butilo
AUX	-NO ₂	- <i>sec</i> -butilo
AUY	-NO ₂	-ciclohexilo
AUZ	-NO ₂	- <i>tert</i> -butóxido
AVA	-NO ₂	- <i>iso</i> -propóxido
AVB	-NO ₂	-CF ₃
AVC	-NO ₂	-CH ₂ CF ₃
AVD	-NO ₂	-OCF ₃
AVE	-NO ₂	-Cl
AVF	-NO ₂	-Br
AVG	-NO ₂	-I
AVH	-NO ₂	-n-butilo
AVI	-NO ₂	-n-propilo
AVJ	-CN	-H
AVK	-CN	- <i>tert</i> -butilo
AVL	-CN	- <i>iso</i> -butilo
AVM	-CN	- <i>sec</i> -butilo
AVN	-CN	-ciclohexilo
AVO	-CN	- <i>tert</i> -butóxido
AVP	-CN	- <i>iso</i> -propóxido
AVQ	-CN	-CF ₃
AVR	-CN	-CH ₂ CF ₃
AVS	-CN	-OCF ₃
AVT	-CN	-Cl
AVU	-CN	-Br
AVV	-CN	-I
AVW	-CN	-n-butilo
AVX	-CN	-n-propilo
AVY	-Br	-H
AVZ	-Br	- <i>tert</i> -butilo

28

AWA	-Br	-iso-butilo
AWB	-Br	-sec-butilo
AWC	-Br	-ciclohexilo
AWD	-Br	-tert-butóxido
AWE	-Br	-iso-propóxido
AWF	-Br	-CF ₃
AWG	-Br	-CH ₂ CF ₃
AWH	-Br	-OCF ₃
AWI	-Br	-Cl
AWJ	-Br	-Br
AWK	-Br	-I
AWL	-Br	-n-butilo
AWM	-Br	-n-propilo
AWN	-I	-tert-butilo
AWO	-I	-H
AWP	-I	-iso-butilo
AWQ	-I	-sec-butilo
AWR	-I	-ciclohexilo
AWS	-I	-tert-butóxido
AWT	-I	-iso-propóxido
AWU	-I	-CF ₃
AWV	-I	-CH ₂ CF ₃
AWW	-I	-OCF ₃
AWX	-I	-Cl
AWY	-I	-Br
AWZ	-I	-I
AXA	-I	-n-butilo
AXB	-I	-n-propilo

Tabla 5



(IIe)

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

Compuesto	R ₁	R ₉
AXC	-Cl	-H
AXD	-Cl	- <i>tert</i> -butilo
AXE	-Cl	- <i>iso</i> -butilo
AXF	-Cl	- <i>sec</i> -butilo
AXG	-Cl	-ciclohexilo
AXH	-Cl	- <i>tert</i> -butóxido
AXI	-Cl	- <i>iso</i> -propóxido
AXJ	-Cl	-CF ₃
AXK	-Cl	-CH ₂ CF ₃
AXL	-Cl	-OCF ₃
AXM	-Cl	-Cl
AXN	-Cl	-Br
AXO	-Cl	-I
AXP	-Cl	-n-butilo
AXQ	-Cl	-n-propilo
AXR	-F	-H
AXS	-F	- <i>tert</i> -butilo
AXT	-F	- <i>iso</i> -butilo
AXU	-F	- <i>sec</i> -butilo
AXV	-F	-ciclohexilo
AXW	-F	- <i>tert</i> -butóxido
AXX	-F	- <i>iso</i> -propóxido
AXY	-F	-CF ₃
AXZ	-F	-CH ₂ CF ₃
AYA	-F	-OCF ₃
AYB	-F	-Cl

80

AYC	-F	-Br
AYD	-F	-I
AYE	-F	-n-butilo
AYF	-F	-n-propilo
AYG	-CH ₃	-H
AYH	-CH ₃	- <i>tert</i> -butilo
AYI	-CH ₃	- <i>iso</i> -butilo
AYJ	-CH ₃	- <i>sec</i> -butilo
AYK	-CH ₃	-ciclohexilo
AYL	-CH ₃	- <i>tert</i> -butóxido
AYM	-CH ₃	- <i>iso</i> -propóxido
AYN	-CH ₃	-CF ₃
AYO	-CH ₃	-CH ₂ CF ₃
AYP	-CH ₃	-OCF ₃
AYQ	-CH ₃	-Cl
AYR	-CH ₃	-Br
AYS	-CH ₃	-I
AYT	-CH ₃	-n-butilo
AYU	-CH ₃	-n-propilo
AYV	-CF ₃	-H
AYW	-CF ₃	- <i>tert</i> -butilo
AYX	-CF ₃	- <i>iso</i> -butilo
AYY	-CF ₃	- <i>sec</i> -butilo
AYZ	-CF ₃	-ciclohexilo
AZA	-CF ₃	- <i>tert</i> -butóxido
AZB	-CF ₃	- <i>iso</i> -propóxido
AZC	-CF ₃	-CF ₃
AZD	-CF ₃	-CH ₂ CF ₃
AZE	-CF ₃	-OCF ₃
AZF	-CF ₃	-Cl
AZG	-CF ₃	-Br
AZH	-CF ₃	-I
AZI	-CF ₃	-n-butilo
AZJ	-CF ₃	-n-propilo
AZK	-CHF ₂	- <i>tert</i> -butilo
AZL	-CHF ₂	-H
AZM	-CHF ₂	- <i>iso</i> -butilo
AZN	-CHF ₂	- <i>sec</i> -butilo
AZO	-CHF ₂	-ciclohexilo
AZP	-CHF ₂	- <i>tert</i> -butóxido
AZQ	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propóxido
AZR	-CHF ₂	-CF ₃
AZS	-CHF ₂	-CH ₂ CF ₃
AZT	-CHF ₂	-OCF ₃
AZU	-CHF ₂	-Cl
AZV	-CHF ₂	-Br
AZW	-CHF ₂	-I
AZX	-CHF ₂	-n-butilo

81

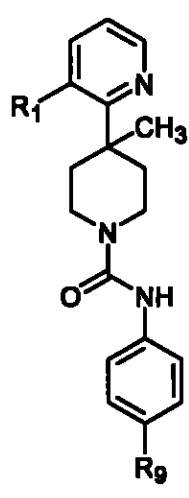
AZY	-CHF ₂	-n-propilo
AZZ	-OH	-H
BAA	-OH	- <i>tert</i> -butilo
BAB	-OH	- <i>iso</i> -butilo
BAC	-OH	- <i>sec</i> -butilo
BAD	-OH	-ciclohexilo
BAE	-OH	- <i>tert</i> -butóxido
BAF	-OH	- <i>iso</i> -propóxido
BAG	-OH	-CF ₃
BAH	-OH	-CH ₂ CF ₃
BAI	-OH	-OCF ₃
BAJ	-OH	-Cl
BAK	-OH	-Br
BAL	-OH	-I
BAM	-OH	-n-butilo
BAN	-OH	-n-propilo
BAO	-NO ₂	-H
BAP	-NO ₂	- <i>tert</i> -butilo
BAQ	-NO ₂	- <i>iso</i> -butilo
BAR	-NO ₂	- <i>sec</i> -butilo
BAS	-NO ₂	-ciclohexilo
BAT	-NO ₂	- <i>tert</i> -butóxido
BAU	-NO ₂	- <i>iso</i> -propóxido
BAV	-NO ₂	-CF ₃
BAW	-NO ₂	-CH ₂ CF ₃
BAX	-NO ₂	-OCF ₃
BAY	-NO ₂	-Cl
BAZ	-NO ₂	-Br
BBA	-NO ₂	-I
BBB	-NO ₂	-n-butilo
BBC	-NO ₂	-n-propilo
BBD	-CN	-H
BBE	-CN	- <i>tert</i> -butilo
BBF	-CN	- <i>iso</i> -butilo
BBG	-CN	- <i>sec</i> -butilo
BBH	-CN	-ciclohexilo
BBI	-CN	- <i>tert</i> -butóxido
BBJ	-CN	- <i>iso</i> -propóxido
BBK	-CN	-CF ₃
BBL	-CN	-CH ₂ CF ₃
BBM	-CN	-OCF ₃
BBN	-CN	-Cl
BBO	-CN	-Br
BBP	-CN	-I
BBQ	-CN	-n-butilo
BBR	-CN	-n-propilo
BBS	-Br	-H
BBT	-Br	- <i>tert</i> -butilo

82

BBU	-Br	-iso-butilo
BBV	-Br	-sec-butilo
BBW	-Br	-ciclohexilo
BBX	-Br	-tert-butóxido
BBY	-Br	-iso-propóxido
BBZ	-Br	-CF ₃
BCA	-Br	-CH ₂ CF ₃
BCB	-Br	-OCF ₃
BCC	-Br	-Cl
BCD	-Br	-Br
BCE	-Br	-I
BCF	-Br	-n-butilo
BCG	-Br	-n-propilo
BCH	-I	-tert-butilo
BCI	-I	-H
BCJ	-I	-iso-butilo
BCK	-I	-sec-butilo
BCL	-I	-ciclohexilo
BCM	-I	-tert-butóxido
BCN	-I	-iso-propóxido
BCO	-I	-CF ₃
BCP	-I	-CH ₂ CF ₃
BCQ	-I	-OCF ₃
BCR	-I	-Cl
BCS	-I	-Br
BCT	-I	-I
BCU	-I	-n-butilo
BCV	-I	-n-propilo

83

Tabla 6



(II)

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

Compuesto	R ₁	R ₉
BCW	-Cl	-H
BCX	-Cl	- <i>tert</i> -butilo
BCY	-Cl	- <i>iso</i> -butilo
BCZ	-Cl	- <i>sec</i> -butilo
BDA	-Cl	-ciclohexilo
BDB	-Cl	- <i>tert</i> -butóxido
BDC	-Cl	- <i>iso</i> -propóxido
BDD	-Cl	-CF ₃
BDE	-Cl	-CH ₂ CF ₃
BDF	-Cl	-OCF ₃
BDG	-Cl	-Cl
BDH	-Cl	-Br
BDI	-Cl	-I
BDJ	-Cl	-n-butilo
BDK	-Cl	-n-propilo
BDL	-F	-H
BDM	-F	- <i>tert</i> -butilo
BDN	-F	- <i>iso</i> -butilo
BDO	-F	- <i>sec</i> -butilo
BDP	-F	-ciclohexilo
BDQ	-F	- <i>tert</i> -butóxido
BDR	-F	- <i>iso</i> -propóxido
BDS	-F	-CF ₃
BDT	-F	-CH ₂ CF ₃
BDU	-F	-OCF ₃
BDV	-F	-Cl

84

BDW	-F	-Br
BDX	-F	-I
BDY	-F	-n-butilo
BDZ	-F	-n-propilo
BEA	-CH ₃	-H
BEB	-CH ₃	- <i>tert</i> -butilo
BEC	-CH ₃	- <i>iso</i> -butilo
BED	-CH ₃	- <i>sec</i> -butilo
BEE	-CH ₃	-ciclohexilo
BEF	-CH ₃	- <i>tert</i> -butóxido
BEG	-CH ₃	- <i>iso</i> -propóxido
BEH	-CH ₃	-CF ₃
BEI	-CH ₃	-CH ₂ CF ₃
BEJ	-CH ₃	-OCF ₃
BEK	-CH ₃	-Cl
BEL	-CH ₃	-Br
BEM	-CH ₃	-I
BEN	-CH ₃	-n-butilo
BEO	-CH ₃	-n-propilo
BEP	-CF ₃	-H
BEQ	-CF ₃	- <i>tert</i> -butilo
BER	-CF ₃	- <i>iso</i> -butilo
BES	-CF ₃	- <i>sec</i> -butilo
BET	-CF ₃	-ciclohexilo
BEU	-CF ₃	- <i>tert</i> -butóxido
BEV	-CF ₃	- <i>iso</i> -propóxido
BEW	-CF ₃	-CF ₃
BEX	-CF ₃	-CH ₂ CF ₃
BEY	-CF ₃	-OCF ₃
BEZ	-CF ₃	-Cl
BFA	-CF ₃	-Br
BFB	-CF ₃	-I
BFC	-CF ₃	-n-butilo
BFD	-CF ₃	-n-propilo
BFE	-CHF ₂	- <i>tert</i> -butilo
BFF	-CHF ₂	-H
BFG	-CHF ₂	- <i>iso</i> -butilo
BFH	-CHF ₂	- <i>sec</i> -butilo
BFI	-CHF ₂	-ciclohexilo
BFJ	-CHF ₂	- <i>tert</i> -butóxido
BFK	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propóxido
BFL	-CHF ₂	-CF ₃
BFM	-CHF ₂	-CH ₂ CF ₃
BFN	-CHF ₂	-OCF ₃
BFO	-CHF ₂	-Cl
BFP	-CHF ₂	-Br
BFQ	-CHF ₂	-I
BFR	-CHF ₂	-n-butilo

45

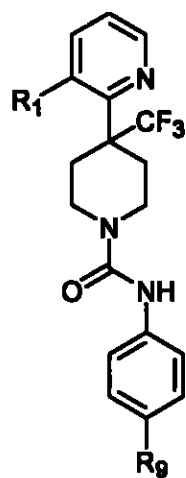
BFS	-CHF ₂	-n-propilo
BFT	-OH	-H
BFU	-OH	- <i>tert</i> -butilo
BFV	-OH	- <i>iso</i> -butilo
BFW	-OH	- <i>sec</i> -butilo
BFX	-OH	-ciclohexilo
BFY	-OH	- <i>tert</i> -butóxido
BFZ	-OH	- <i>iso</i> -propóxido
BGA	-OH	-CF ₃
BGB	-OH	-CH ₂ CF ₃
BGC	-OH	-OCF ₃
BGD	-OH	-Cl
BGE	-OH	-Br
BGF	-OH	-I
BGG	-OH	-n-butilo
BGH	-OH	-n-propilo
BGI	-NO ₂	-H
BGJ	-NO ₂	- <i>tert</i> -butilo
BGK	-NO ₂	- <i>iso</i> -butilo
BGL	-NO ₂	- <i>sec</i> -butilo
BGM	-NO ₂	-ciclohexilo
BGN	-NO ₂	- <i>tert</i> -butóxido
BGO	-NO ₂	- <i>iso</i> -propóxido
BGP	-NO ₂	-CF ₃
BGQ	-NO ₂	-CH ₂ CF ₃
BGR	-NO ₂	-OCF ₃
BGS	-NO ₂	-Cl
BGT	-NO ₂	-Br
BGU	-NO ₂	-I
BGV	-NO ₂	-n-butilo
BGW	-NO ₂	-n-propilo
BGX	-CN	-H
BGY	-CN	- <i>tert</i> -butilo
BGZ	-CN	- <i>iso</i> -butilo
BHA	-CN	- <i>sec</i> -butilo
BHB	-CN	-ciclohexilo
BHC	-CN	- <i>tert</i> -butóxido
BHD	-CN	- <i>iso</i> -propóxido
BHE	-CN	-CF ₃
BHF	-CN	-CH ₂ CF ₃
BHG	-CN	-OCF ₃
BHH	-CN	-Cl
BHI	-CN	-Br
BHJ	-CN	-I
BHK	-CN	-n-butilo
BHL	-CN	-n-propilo
BHM	-Br	-H
BHN	-Br	- <i>tert</i> -butilo

86

BHO	-Br	-iso-butilo
BHP	-Br	-sec-butilo
BHQ	-Br	-ciclohexilo
BHR	-Br	-tert-butóxido
BHS	-Br	-iso-propóxido
BHT	-Br	-CF ₃
BHU	-Br	-CH ₂ CF ₃
BHV	-Br	-OCF ₃
BHW	-Br	-Cl
BHX	-Br	-Br
BHY	-Br	-I
BHZ	-Br	-n-butilo
BIA	-Br	-n-propilo
BIB	-I	-tert-butilo
BIC	-I	-H
BID	-I	-iso-butilo
BIE	-I	-sec-butilo
BIF	-I	-ciclohexilo
BIG	-I	-tert-butóxido
BIH	-I	-iso-propóxido
BII	-I	-CF ₃
BIJ	-I	-CH ₂ CF ₃
BIK	-I	-OCF ₃
BIL	-I	-Cl
BIM	-I	-Br
BIN	-I	-I
BIO	-I	-n-butilo
BIP	-I	-n-propilo

82

Tabla 7



(IIg)

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

Compuesto	R_1	R_9
BIQ	-Cl	-H
BIR	-Cl	- <i>tert</i> -butilo
BIS	-Cl	- <i>iso</i> -butilo
BIT	-Cl	- <i>sec</i> -butilo
BIU	-Cl	-ciclohexilo
BIV	-Cl	- <i>tert</i> -butóxido
BIW	-Cl	- <i>iso</i> -propóxido
BIX	-Cl	- CF_3
BIY	-Cl	- CH_2CF_3
BIZ	-Cl	- OCF_3
BJA	-Cl	-Cl
BJB	-Cl	-Br
BJC	-Cl	-I
BJD	-Cl	-n-butilo
BJE	-Cl	-n-propilo
BJF	-F	-H
BJG	-F	- <i>tert</i> -butilo
BJH	-F	- <i>iso</i> -butilo
BJI	-F	- <i>sec</i> -butilo
BJJ	-F	-ciclohexilo
BJK	-F	- <i>tert</i> -butóxido
BJL	-F	- <i>iso</i> -propóxido
BJM	-F	- CF_3
BJN	-F	- CH_2CF_3
BJO	-F	- OCF_3
BJP	-F	-Cl

88

BJQ	-F	-Br
BJR	-F	-I
BJS	-F	-n-butilo
BJT	-F	-n-propilo
BJU	-CH ₃	-H
BJV	-CH ₃	- <i>tert</i> -butilo
BJW	-CH ₃	- <i>iso</i> -butilo
BJX	-CH ₃	- <i>sec</i> -butilo
BJY	-CH ₃	-ciclohexilo
BJZ	-CH ₃	- <i>tert</i> -butóxido
BJA	-CH ₃	- <i>iso</i> -propóxido
BKB	-CH ₃	-CF ₃
BKC	-CH ₃	-CH ₂ CF ₃
BKD	-CH ₃	-OCF ₃
BKE	-CH ₃	-Cl
BKF	-CH ₃	-Br
BKG	-CH ₃	-I
BKH	-CH ₃	-n-butilo
BKI	-CH ₃	-n-propilo
BKJ	-CF ₃	-H
BKK	-CF ₃	- <i>tert</i> -butilo
BKL	-CF ₃	- <i>iso</i> -butilo
BKM	-CF ₃	- <i>sec</i> -butilo
BKN	-CF ₃	-ciclohexilo
BKO	-CF ₃	- <i>tert</i> -butóxido
BKP	-CF ₃	- <i>iso</i> -propóxido
BKQ	-CF ₃	-CF ₃
BKR	-CF ₃	-CH ₂ CF ₃
BKS	-CF ₃	-OCF ₃
BKT	-CF ₃	-Cl
BKU	-CF ₃	-Br
BKV	-CF ₃	-I
BKW	-CF ₃	-n-butilo
BKX	-CF ₃	-n-propilo
BKY	-CHF ₂	- <i>tert</i> -butilo
BKZ	-CHF ₂	-H
BLA	-CHF ₂	- <i>iso</i> -butilo
BLB	-CHF ₂	- <i>sec</i> -butilo
BLC	-CHF ₂	-ciclohexilo
BLD	-CHF ₂	- <i>tert</i> -butóxido
BLE	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propóxido
BLF	-CHF ₂	-CF ₃
BLG	-CHF ₂	-CH ₂ CF ₃
BLH	-CHF ₂	-OCF ₃
BLI	-CHF ₂	-Cl
BLJ	-CHF ₂	-Br
BLK	-CHF ₂	-I
BLL	-CHF ₂	-n-butilo

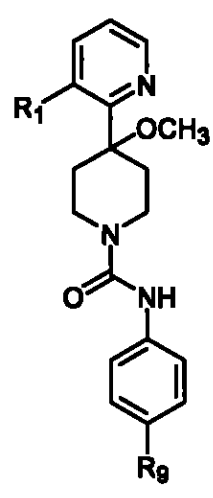
89

BLM	-CHF ₂	-n-propilo
BLN	-OH	-H
BLO	-OH	- <i>tert</i> -butilo
BLP	-OH	- <i>iso</i> -butilo
BLQ	-OH	- <i>sec</i> -butilo
BLR	-OH	-ciclohexilo
BLS	-OH	- <i>tert</i> -butóxido
BLT	-OH	- <i>iso</i> -propóxido
BLU	-OH	-CF ₃
BLV	-OH	-CH ₂ CF ₃
BLW	-OH	-OCF ₃
BLX	-OH	-Cl
BLY	-OH	-Br
BLZ	-OH	-I
BMA	-OH	-n-butilo
BMB	-OH	-n-propilo
BMC	-NO ₂	-H
BMD	-NO ₂	- <i>tert</i> -butilo
BME	-NO ₂	- <i>iso</i> -butilo
BMF	-NO ₂	- <i>sec</i> -butilo
BMG	-NO ₂	-ciclohexilo
BMH	-NO ₂	- <i>tert</i> -butóxido
BMI	-NO ₂	- <i>iso</i> -propóxido
BMJ	-NO ₂	-CF ₃
BMK	-NO ₂	-CH ₂ CF ₃
BML	-NO ₂	-OCF ₃
BMM	-NO ₂	-Cl
BMN	-NO ₂	-Br
BMO	-NO ₂	-I
BMP	-NO ₂	-n-butilo
BMQ	-NO ₂	-n-propilo
BMR	-CN	-H
BMS	-CN	- <i>tert</i> -butilo
BMT	-CN	- <i>iso</i> -butilo
BMU	-CN	- <i>sec</i> -butilo
BMV	-CN	-ciclohexilo
BMW	-CN	- <i>tert</i> -butóxido
BMX	-CN	- <i>iso</i> -propóxido
BMY	-CN	-CF ₃
BMZ	-CN	-CH ₂ CF ₃
BNA	-CN	-OCF ₃
BNB	-CN	-Cl
BNC	-CN	-Br
BND	-CN	-I
BNE	-CN	-n-butilo
BNF	-CN	-n-propilo
BNG	-Br	-H
BNH	-Br	- <i>tert</i> -butilo

90

BNI	-Br	-iso-butilo
BNJ	-Br	-sec-butilo
BNK	-Br	-ciclohexilo
BNL	-Br	-tert-butóxido
BNM	-Br	-iso-propóxido
BNN	-Br	-CF₃
BNO	-Br	-CH₂CF₃
BNP	-Br	-OCF₃
BNQ	-Br	-Cl
BNR	-Br	-Br
BNS	-Br	-I
BNT	-Br	-n-butilo
BNU	-Br	-n-propilo
BNV	-I	-tert-butilo
BNW	-I	-H
BNX	-I	-iso-butilo
BNY	-I	-sec-butilo
BNZ	-I	-ciclohexilo
BOA	-I	-tert-butóxido
BOB	-I	-iso-propóxido
BOC	-I	-CF₃
BOD	-I	-CH₂CF₃
BOE	-I	-OCF₃
BOF	-I	-Cl
BOG	-I	-Br
BOH	-I	-I
BOI	-I	-n-butilo
BOJ	-I	-n-propilo

Tabla 8



(1b)

y sales farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Compuesto	R ₁	R ₉
BOK	-Cl	-H
BOL	-Cl	- <i>tert</i> -butilo
BOM	-Cl	- <i>iso</i> -butilo
BON	-Cl	- <i>sec</i> -butilo
BOO	-Cl	-ciclohexilo
BOP	-Cl	- <i>tert</i> -butóxido
BOQ	-Cl	- <i>iso</i> -propóxido
BOR	-Cl	-CF ₃
BOS	-Cl	-CH ₂ CF ₃
BOT	-Cl	-OCF ₃
BOU	-Cl	-Cl
BOV	-Cl	-Br
BOW	-Cl	-I
BOX	-Cl	-n-butilo
BOY	-Cl	-n-propilo
BOZ	-F	-H
BPA	-F	- <i>tert</i> -butilo
BPB	-F	- <i>iso</i> -butilo
BPC	-F	- <i>sec</i> -butilo
BPD	-F	-ciclohexilo
BPE	-F	- <i>tert</i> -butóxido
BPF	-F	- <i>iso</i> -propóxido
BPG	-F	-CF ₃
BPH	-F	-CH ₂ CF ₃
BPI	-F	-OCF ₃
BPJ	-F	-Cl

92

BPK	-F	-Br
BPL	-F	-I
BPM	-F	-n-butilo
BPN	-F	-n-propilo
BPO	-CH ₃	-H
BPP	-CH ₃	- <i>tert</i> -butilo
BPQ	-CH ₃	- <i>iso</i> -butilo
BPR	-CH ₃	- <i>sec</i> -butilo
BPS	-CH ₃	-ciclohexilo
BPT	-CH ₃	- <i>tert</i> -butóxido
BPU	-CH ₃	- <i>iso</i> -propóxido
BPV	-CH ₃	-CF ₃
BPW	-CH ₃	-CH ₂ CF ₃
BPX	-CH ₃	-OCF ₃
BPY	-CH ₃	-Cl
BPZ	-CH ₃	-Br
BQA	-CH ₃	-I
BQB	-CH ₃	-n-butilo
BQC	-CH ₃	-n-propilo
BQD	-CF ₃	-H
BQE	-CF ₃	- <i>tert</i> -butilo
BQF	-CF ₃	- <i>iso</i> -butilo
BQG	-CF ₃	- <i>sec</i> -butilo
BQH	-CF ₃	-ciclohexilo
BQI	-CF ₃	- <i>tert</i> -butóxido
BQJ	-CF ₃	- <i>iso</i> -propóxido
BQK	-CF ₃	-CF ₃
BQL	-CF ₃	-CH ₂ CF ₃
BQM	-CF ₃	-OCF ₃
BQN	-CF ₃	-Cl
BQO	-CF ₃	-Br
BQP	-CF ₃	-I
BQQ	-CF ₃	-n-butilo
BQR	-CF ₃	-n-propilo
BQS	-CHF ₂	- <i>tert</i> -butilo
BQT	-CHF ₂	-H
BQU	-CHF ₂	- <i>iso</i> -butilo
BQV	-CHF ₂	- <i>sec</i> -butilo
BQW	-CHF ₂	-ciclohexilo
BQX	-CHF ₂	- <i>tert</i> -butóxido
BQY	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propóxido
BQZ	-CHF ₂	-CF ₃
BRA	-CHF ₂	-CH ₂ CF ₃
BRB	-CHF ₂	-OCF ₃
BRC	-CHF ₂	-Cl
BRD	-CHF ₂	-Br
BRE	-CHF ₂	-I
BRF	-CHF ₂	-n-butilo

93

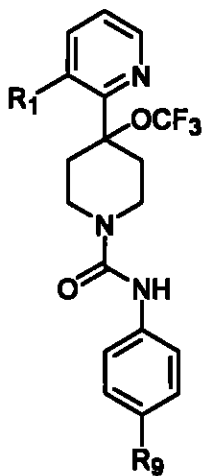
BRG	-CHF ₂	-n-propilo
BRH	-OH	-H
BRI	-OH	- <i>tert</i> -butilo
BRJ	-OH	- <i>iso</i> -butilo
BRK	-OH	- <i>sec</i> -butilo
BRL	-OH	-ciclohexilo
BRM	-OH	- <i>tert</i> -butóxido
BRN	-OH	- <i>iso</i> -propóxido
BRO	-OH	-CF ₃
BRP	-OH	-CH ₂ CF ₃
BRQ	-OH	-OCF ₃
BRR	-OH	-Cl
BRS	-OH	-Br
BRT	-OH	-I
BRU	-OH	-n-butilo
BRV	-OH	-n-propilo
BRW	-NO ₂	-H
BRX	-NO ₂	- <i>tert</i> -butilo
BRY	-NO ₂	- <i>iso</i> -butilo
BRZ	-NO ₂	- <i>sec</i> -butilo
BSA	-NO ₂	-ciclohexilo
BSB	-NO ₂	- <i>tert</i> -butóxido
BSC	-NO ₂	- <i>iso</i> -propóxido
BSD	-NO ₂	-CF ₃
BSE	-NO ₂	-CH ₂ CF ₃
BSF	-NO ₂	-OCF ₃
BSG	-NO ₂	-Cl
BSH	-NO ₂	-Br
BSI	-NO ₂	-I
BSJ	-NO ₂	-n-butilo
BSK	-NO ₂	-n-propilo
BSL	-CN	-H
BSM	-CN	- <i>tert</i> -butilo
BSN	-CN	- <i>iso</i> -butilo
BSO	-CN	- <i>sec</i> -butilo
BSP	-CN	-ciclohexilo
BSQ	-CN	- <i>tert</i> -butóxido
BSR	-CN	- <i>iso</i> -propóxido
BSS	-CN	-CF ₃
BST	-CN	-CH ₂ CF ₃
BSU	-CN	-OCF ₃
BSV	-CN	-Cl
BSW	-CN	-Br
BSX	-CN	-I
BSY	-CN	-n-butilo
BSZ	-CN	-n-propilo
BTA	-Br	-H
BTB	-Br	- <i>tert</i> -butilo

94

BTC	-Br	- <i>iso</i> -butilo
BDT	-Br	- <i>sec</i> -butilo
BTE	-Br	-ciclohexilo
BTF	-Br	- <i>tert</i> -butóxido
BTG	-Br	- <i>iso</i> -propóxido
BTH	-Br	-CF ₃
BTI	-Br	-CH ₂ CF ₃
BTJ	-Br	-OCF ₃
BTK	-Br	-Cl
BTL	-Br	-Br
BTM	-Br	-I
BTN	-Br	-n-butilo
BTO	-Br	-n-propilo
BTP	-I	- <i>tert</i> -butilo
BTQ	-I	-H
BTR	-I	- <i>iso</i> -butilo
BTS	-I	- <i>sec</i> -butilo
BTT	-I	-ciclohexilo
BTU	-I	- <i>tert</i> -butóxido
BTV	-I	- <i>iso</i> -propóxido
BTW	-I	-CF ₃
BTX	-I	-CH ₂ CF ₃
BTY	-I	-OCF ₃
BTZ	-I	-Cl
BUA	-I	-Br
BUB	-I	-I
BUC	-I	-n-butilo
BUD	-I	-n-propilo

95

Tabla 9



(II)

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

Compuesto	R ₁	R ₉
BUE	-Cl	-H
BUF	-Cl	- <i>tert</i> -butilo
BUG	-Cl	- <i>iso</i> -butilo
BUH	-Cl	- <i>sec</i> -butilo
BUI	-Cl	-ciclohexilo
BUJ	-Cl	- <i>tert</i> -butóxido
BUK	-Cl	- <i>iso</i> -propóxido
BUL	-Cl	-CF ₃
BUM	-Cl	-CH ₂ CF ₃
BUN	-Cl	-OCF ₃
BUO	-Cl	-Cl
BUP	-Cl	-Br
BUQ	-Cl	-I
BUR	-Cl	-n-butilo
BUS	-Cl	-n-propilo
BUT	-F	-H
BUU	-F	- <i>tert</i> -butilo
BUV	-F	- <i>iso</i> -butilo
BUW	-F	- <i>sec</i> -butilo
BUX	-F	-ciclohexilo
BUY	-F	- <i>tert</i> -butóxido
BUZ	-F	- <i>iso</i> -propóxido
BVA	-F	-CF ₃
BVB	-F	-CH ₂ CF ₃
BVC	-F	-OCF ₃
BVD	-F	-Cl

96

BVE	-F	-Br
BVF	-F	-I
BVG	-F	-n-butilo
BVH	-F	-n-propilo
BVI	-CH ₃	-H
BVJ	-CH ₃	- <i>tert</i> -butilo
BVK	-CH ₃	- <i>iso</i> -butilo
BVL	-CH ₃	- <i>sec</i> -butilo
BVM	-CH ₃	-ciclohexilo
BVN	-CH ₃	- <i>tert</i> -butóxido
BVO	-CH ₃	- <i>iso</i> -propóxido
BVP	-CH ₃	-CF ₃
BVQ	-CH ₃	-CH ₂ CF ₃
BVR	-CH ₃	-OCF ₃
BVS	-CH ₃	-Cl
BVT	-CH ₃	-Br
BVU	-CH ₃	-I
BVV	-CH ₃	-n-butilo
BVW	-CH ₃	-n-propilo
BVX	-CF ₃	-H
BVY	-CF ₃	- <i>tert</i> -butilo
BVZ	-CF ₃	- <i>iso</i> -butilo
BWA	-CF ₃	- <i>sec</i> -butilo
BWB	-CF ₃	-ciclohexilo
BWC	-CF ₃	- <i>tert</i> -butóxido
BWD	-CF ₃	- <i>iso</i> -propóxido
BWE	-CF ₃	-CF ₃
BWF	-CF ₃	-CH ₂ CF ₃
BWG	-CF ₃	-OCF ₃
BWH	-CF ₃	-Cl
BWI	-CF ₃	-Br
BWJ	-CF ₃	-I
BWK	-CF ₃	-n-butilo
BWL	-CF ₃	-n-propilo
BWM	-CHF ₂	- <i>tert</i> -butilo
BWN	-CHF ₂	-H
BWO	-CHF ₂	- <i>iso</i> -butilo
BWP	-CHF ₂	- <i>sec</i> -butilo
BWQ	-CHF ₂	-ciclohexilo
BWR	-CHF ₂	- <i>tert</i> -butóxido
BWS	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propóxido
BWT	-CHF ₂	-CF ₃
BWU	-CHF ₂	-CH ₂ CF ₃
BWV	-CHF ₂	-OCF ₃
BWW	-CHF ₂	-Cl
BWX	-CHF ₂	-Br
BWY	-CHF ₂	-I
BWZ	-CHF ₂	-n-butilo

97

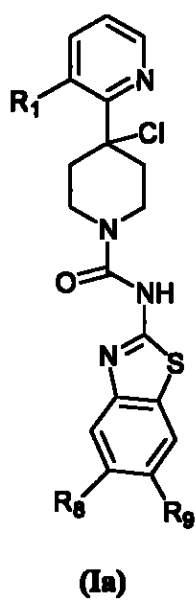
BXA	-CHF ₂	-n-propilo
BXB	-OH	-H
BXC	-OH	- <i>tert</i> -butilo
BXD	-OH	- <i>iso</i> -butilo
BXE	-OH	- <i>sec</i> -butilo
BXF	-OH	-ciclohexilo
BXG	-OH	- <i>tert</i> -butóxido
BXH	-OH	- <i>iso</i> -propóxido
BXI	-OH	-CF ₃
BXJ	-OH	-CH ₂ CF ₃
BXK	-OH	-OCF ₃
BXL	-OH	-Cl
BXM	-OH	-Br
BXN	-OH	-I
BXO	-OH	-n-butilo
BXP	-OH	-n-propilo
BXQ	-NO ₂	-H
BXR	-NO ₂	- <i>tert</i> -butilo
BXS	-NO ₂	- <i>iso</i> -butilo
BXT	-NO ₂	- <i>sec</i> -butilo
BXU	-NO ₂	-ciclohexilo
BXV	-NO ₂	- <i>tert</i> -butóxido
BXW	-NO ₂	- <i>iso</i> -propóxido
BXX	-NO ₂	-CF ₃
BXY	-NO ₂	-CH ₂ CF ₃
BXZ	-NO ₂	-OCF ₃
BYA	-NO ₂	-Cl
BYB	-NO ₂	-Br
BYC	-NO ₂	-I
BYD	-NO ₂	-n-butilo
BYE	-NO ₂	-n-propilo
BYF	-CN	-H
BYG	-CN	- <i>tert</i> -butilo
BYH	-CN	- <i>iso</i> -butilo
BYI	-CN	- <i>sec</i> -butilo
BYJ	-CN	-ciclohexilo
BYK	-CN	- <i>tert</i> -butóxido
BYL	-CN	- <i>iso</i> -propóxido
BYM	-CN	-CF ₃
BYN	-CN	-CH ₂ CF ₃
BYO	-CN	-OCF ₃
BYP	-CN	-Cl
BYQ	-CN	-Br
BYR	-CN	-I
BYS	-CN	-n-butilo
BYT	-CN	-n-propilo
BYU	-Br	-H
BYV	-Br	- <i>tert</i> -butilo

98

BYW	-Br	-iso-butilo
BYX	-Br	-sec-butilo
BYY	-Br	-ciclohexilo
BYZ	-Br	-tert-butóxido
BZA	-Br	-iso-propóxido
BZB	-Br	-CF₃
BZC	-Br	-CH₂CF₃
BZD	-Br	-OCF₃
BZE	-Br	-Cl
BZF	-Br	-Br
BZG	-Br	-I
BZH	-Br	-n-butilo
BZI	-Br	-n-propilo
BZJ	-I	-tert-butilo
BZK	-I	-H
BZL	-I	-iso-butilo
BZM	-I	-sec-butilo
BZN	-I	-ciclohexilo
BZO	-I	-tert-butóxido
BZP	-I	-iso-propóxido
BZQ	-I	-CF₃
BZR	-I	-CH₂CF₃
BZS	-I	-OCF₃
BZT	-I	-Cl
BZU	-I	-Br
BZV	-I	-I
BZW	-I	-n-butilo
BZX	-I	-n-propilo

99

Tabla 10



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

Compuesto	R ₁	R ₈	R ₉
BZY	-Cl	-Cl	-H
BZZ	-Cl	-Br	-H
CAA	-Cl	-F	-H
CAB	-Cl	-CH ₃	-H
CAC	-Cl	-CF ₃	-H
CAD	-Cl	-OCH ₃	-H
CAE	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
CAF	-Cl	-OCF ₃	-H
CAG	-Cl	- <i>tert</i> -butilo	-H
CAH	-Cl	- <i>iso</i> -propilo	-H
CAI	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
CAJ	-Cl	-H	-H
CAK	-Cl	-H	-CH ₃
CAL	-Cl	-H	-CF ₃
CAM	-Cl	-H	-OCH ₃
CAN	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
CAO	-Cl	-H	-OCF ₃
CAP	-Cl	-H	- <i>tert</i> -butilo
CAQ	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
CAR	-Cl	-H	-OCF ₃
CAS	-Cl	-H	- <i>tert</i> -butilo
CAT	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
CAU	-CH ₃	-Cl	-H
CAV	-CH ₃	-Br	-H

100

CAW	-CH ₃	-F	-H
CAX	-CH ₃	-CH ₃	-H
CAY	-CH ₃	-CF ₃	-H
CAZ	-CH ₃	-OCH ₃	-H
CBA	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
CBB	-CH ₃	-OCF ₃	-H
CBC	-CH ₃	- <i>tert</i> -butilo	-H
CBD	-CH ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
CBE	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
CBF	-CH ₃	-H	-H
CBG	-CH ₃	-H	-Cl
CBH	-CH ₃	-H	-Br
CBI	-CH ₃	-H	-F
CBJ	-CH ₃	-H	-CH ₃
CBK	-CH ₃	-H	-CF ₃
CBL	-CH ₃	-H	-OCH ₃
CBM	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
CBN	-CH ₃	-H	-OCF ₃
CBO	-CH ₃	-H	- <i>tert</i> -butilo
CBP	-CH ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
CBQ	-CF ₃	-Cl	-H
CBR	-CF ₃	-Br	-H
CBS	-CF ₃	-F	-H
CBT	-CF ₃	-CH ₃	-H
CBU	-CF ₃	-CF ₃	-H
CBV	-CF ₃	-OCH ₃	-H
CBW	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
CBX	-CF ₃	-OCF ₃	-H
CBY	-CF ₃	- <i>tert</i> -butilo	-H
CBZ	-CF ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
CCA	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
CCB	-CF ₃	-H	-H
CCC	-CF ₃	-H	-Cl
CCD	-CF ₃	-H	-Br
CCE	-CF ₃	-H	-F
CCF	-CF ₃	-H	-CH ₃
CCG	-CF ₃	-H	-CF ₃
CCH	-CF ₃	-H	-OCH ₃
CCI	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
CCJ	-CF ₃	-H	-OCF ₃
CCK	-CF ₃	-H	- <i>tert</i> -butilo
CCL	-CF ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
CCM	-CHF ₂	-Cl	-H
CCN	-CHF ₂	-Br	-H
CCO	-CHF ₂	-F	-H
CCP	-CHF ₂	-CH ₃	-H
CCQ	-CHF ₂	-CF ₃	-H
CCR	-CHF ₂	-OCH ₃	-H

101

CCS	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
CCT	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
CCU	-CHF ₂	- <i>tert</i> -butilo	-H
CCV	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
CCW	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
CCX	-CHF ₂	-H	-H
CCY	-CHF ₂	-H	-Cl
CCZ	-CHF ₂	-H	-Br
CDA	-CHF ₂	-H	-F
CDB	-CHF ₂	-H	-CH ₃
CDC	-CHF ₂	-H	-CF ₃
CDD	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
CDE	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
CDF	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
CDG	-CHF ₂	-H	- <i>tert</i> -butilo
CDH	-CHF ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
CDI	-OH	-Cl	-H
CDJ	-OH	-Br	-H
CDK	-OH	-F	-H
CDL	-OH	-CH ₃	-H
CDM	-OH	-CF ₃	-H
CDN	-OH	-OCH ₃	-H
CDO	-OH	-OCH ₂ CH ₃	-H
CDP	-OH	-OCF ₃	-H
CDQ	-OH	- <i>tert</i> -butilo	-H
CDR	-OH	- <i>iso</i> -propilo	-H
CDS	-OH	-CH ₃	-CH ₃
CDT	-OH	-H	-H
CDU	-OH	-H	-Cl
CDV	-OH	-H	-Br
CDW	-OH	-H	-F
CDX	-OH	-H	-CH ₃
CDY	-OH	-H	-CF ₃
CDZ	-OH	-H	-OCH ₃
CEA	-OH	-H	-OCH ₂ CH ₃
CEB	-OH	-H	-OCF ₃
CEC	-OH	-H	- <i>tert</i> -butilo
CED	-OH	-H	- <i>iso</i> -propilo
CEE	-NO ₂	-Cl	-H
CEF	-NO ₂	-Br	-H
CEG	-NO ₂	-F	-H
CEH	-NO ₂	-CH ₃	-H
CEI	-NO ₂	-CF ₃	-H
CEJ	-NO ₂	-OCH ₃	-H
CEK	-NO ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
CEL	-NO ₂	-OCF ₃	-H
CEM	-NO ₂	- <i>tert</i> -butilo	-H
CEN	-NO ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H

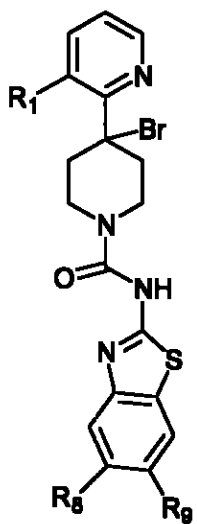
CEO	-NO ₂	-CH ₃	-CH ₃
CEP	-NO ₂	-H	-H
CEQ	-NO ₂	-H	-Cl
CER	-NO ₂	-H	-Br
CES	-NO ₂	-H	-F
CET	-NO ₂	-H	-CH ₃
CEU	-NO ₂	-H	-CF ₃
CEV	-NO ₂	-H	-OCH ₃
CEW	-NO ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
CEX	-NO ₂	-H	-OCF ₃
CEY	-NO ₂	-H	- <i>tert</i> -butilo
CEZ	-NO ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
CFA	-CN	-Br	-H
CFB	-CN	-Cl	-H
CFC	-CN	-F	-H
CFD	-CN	-CH ₃	-H
CFE	-CN	-CF ₃	-H
CFF	-CN	-OCH ₃	-H
CFG	-CN	-OCH ₂ CH ₃	-H
CFH	-CN	-OCF ₃	-H
CFI	-CN	- <i>tert</i> -butilo	-H
CFJ	-CN	- <i>iso</i> -propilo	-H
CFK	-CN	-CH ₃	-CH ₃
CFL	-CN	-H	-H
CFM	-CN	-H	-Cl
CFN	-CN	-H	-Br
CFO	-CN	-H	-F
CFP	-CN	-H	-CH ₃
CFQ	-CN	-H	-CF ₃
CFR	-CN	-H	-OCH ₃
CFS	-CN	-H	-OCH ₂ CH ₃
CFT	-CN	-H	-OCF ₃
CFU	-CN	-H	- <i>tert</i> -butilo
CFV	-CN	-H	- <i>iso</i> -propilo
CFW	-Br	-Br	-H
CFX	-Br	-Cl	-H
CFY	-Br	-F	-H
CFZ	-Br	-CH ₃	-H
CGA	-Br	-CF ₃	-H
CGB	-Br	-OCH ₃	-H
CGC	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
CGD	-Br	-OCF ₃	-H
CGE	-Br	- <i>tert</i> -butilo	-H
CGF	-Br	- <i>iso</i> -propilo	-H
CGG	-Br	-CH ₃	-CH ₃
CGH	-Br	-H	-H
CGI	-Br	-H	-Cl
CGJ	-Br	-H	-Br

103

CGK	-Br	-H	-F
CGL	-Br	-H	-CH ₃
CGM	-Br	-H	-CF ₃
CGN	-Br	-H	-OCH ₃
CGO	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
CGP	-Br	-H	-OCF ₃
CGQ	-Br	-H	- <i>tert</i> -butilo
CGR	-Br	-H	- <i>iso</i> -propilo
CGS	-I	-Cl	-H
CGT	-I	-Br	-H
CGU	-I	-F	-H
CGV	-I	-CH ₃	-H
CGW	-I	-CF ₃	-H
CGX	-I	-OCH ₃	-H
CGY	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
CGZ	-I	-OCF ₃	-H
CHA	-I	- <i>tert</i> -butilo	-H
CHB	-I	- <i>iso</i> -propilo	-H
CHC	-I	-CH ₃	-CH ₃
CHD	-I	-H	-H
CHE	-I	-H	-Cl
CHF	-I	-H	-Br
CHG	-I	-H	-F
CHH	-I	-H	-CH ₃
CHI	-I	-H	-CF ₃
CHJ	-I	-H	-OCH ₃
CHK	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
CHL	-I	-H	-OCF ₃
CHM	-I	-H	- <i>tert</i> -butilo
CHN	-I	-H	- <i>iso</i> -propilo

104

Tabla 11



(1b)

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

Compuesto	R ₁	R ₈	R ₉
CHO	-Cl	-Cl	-H
CHP	-Cl	-Br	-H
CHQ	-Cl	-F	-H
CHR	-Cl	-CH ₃	-H
CHS	-Cl	-CF ₃	-H
CHT	-Cl	-OCH ₃	-H
CHU	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
CHV	-Cl	-OCF ₃	-H
CHW	-Cl	- <i>tert</i> -butilo	-H
CHX	-Cl	- <i>iso</i> -propilo	-H
CHY	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
CHZ	-Cl	-H	-H
CIA	-Cl	-H	-CH ₃
CIB	-Cl	-H	-CF ₃
CIC	-Cl	-H	-OCH ₃
CID	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
CIE	-Cl	-H	-OCF ₃
CIF	-Cl	-H	- <i>tert</i> -butilo
CIG	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
CIH	-Cl	-H	-OCF ₃
CII	-Cl	-H	- <i>tert</i> -butilo
CIJ	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
CIK	-CH ₃	-Cl	-H
CIL	-CH ₃	-Br	-H

105

CIM	-CH ₃	-F	-H
CIN	-CH ₃	-CH ₃	-H
CIO	-CH ₃	-CF ₃	-H
CIP	-CH ₃	-OCH ₃	-H
CIQ	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
CIR	-CH ₃	-OCF ₃	-H
CIS	-CH ₃	- <i>tert</i> -butilo	-H
CIT	-CH ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
CIU	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
CIV	-CH ₃	-H	-H
CIW	-CH ₃	-H	-Cl
CIX	-CH ₃	-H	-Br
CIY	-CH ₃	-H	-F
CIZ	-CH ₃	-H	-CH ₃
CJA	-CH ₃	-H	-CF ₃
CJB	-CH ₃	-H	-OCH ₃
CJC	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
CJD	-CH ₃	-H	-OCF ₃
CJE	-CH ₃	-H	- <i>tert</i> -butilo
CJF	-CH ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
CJG	-CF ₃	-Cl	-H
CJH	-CF ₃	-Br	-H
CJI	-CF ₃	-F	-H
CJJ	-CF ₃	-CH ₃	-H
CJK	-CF ₃	-CF ₃	-H
CJL	-CF ₃	-OCH ₃	-H
CJM	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
CJN	-CF ₃	-OCF ₃	-H
CJO	-CF ₃	- <i>tert</i> -butilo	-H
CJP	-CF ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
CJQ	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
CJR	-CF ₃	-H	-H
CJS	-CF ₃	-H	-Cl
CJT	-CF ₃	-H	-Br
CJU	-CF ₃	-H	-F
CJV	-CF ₃	-H	-CH ₃
CJW	-CF ₃	-H	-CF ₃
CJX	-CF ₃	-H	-OCH ₃
CJY	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
CJZ	-CF ₃	-H	-OCF ₃
CKA	-CF ₃	-H	- <i>tert</i> -butilo
CKB	-CF ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
CKC	-CHF ₂	-Cl	-H
CKD	-CHF ₂	-Br	-H
CKE	-CHF ₂	-F	-H
CKF	-CHF ₂	-CH ₃	-H
CKG	-CHF ₂	-CF ₃	-H
CKH	-CHF ₂	-OCH ₃	-H

CKI	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
CKJ	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
CKK	-CHF ₂	- <i>tert</i> -butilo	-H
CKL	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
CKM	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
CKN	-CHF ₂	-H	-H
CKO	-CHF ₂	-H	-Cl
CKP	-CHF ₂	-H	-Br
CKQ	-CHF ₂	-H	-F
CKR	-CHF ₂	-H	-CH ₃
CKS	-CHF ₂	-H	-CF ₃
CKT	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
CKU	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
CKV	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
CKW	-CHF ₂	-H	- <i>tert</i> -butilo
CKX	-CHF ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
CKY	-OH	-Cl	-H
CKZ	-OH	-Br	-H
CLA	-OH	-F	-H
CLB	-OH	-CH ₃	-H
CLC	-OH	-CF ₃	-H
CLD	-OH	-OCH ₃	-H
CLE	-OH	-OCH ₂ CH ₃	-H
CLF	-OH	-OCF ₃	-H
CLG	-OH	- <i>tert</i> -butilo	-H
CLH	-OH	- <i>iso</i> -propilo	-H
CLI	-OH	-CH ₃	-CH ₃
CLJ	-OH	-H	-H
CLK	-OH	-H	-Cl
CLL	-OH	-H	-Br
CLM	-OH	-H	-F
CLN	-OH	-H	-CH ₃
CLO	-OH	-H	-CF ₃
CLP	-OH	-H	-OCH ₃
CLQ	-OH	-H	-OCH ₂ CH ₃
CLR	-OH	-H	-OCF ₃
CLS	-OH	-H	- <i>tert</i> -butilo
CLT	-OH	-H	- <i>iso</i> -propilo
CLU	-NO ₂	-Cl	-H
CLV	-NO ₂	-Br	-H
CLW	-NO ₂	-F	-H
CLX	-NO ₂	-CH ₃	-H
CLY	-NO ₂	-CF ₃	-H
CLZ	-NO ₂	-OCH ₃	-H
CMA	-NO ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
CMB	-NO ₂	-OCF ₃	-H
CMC	-NO ₂	- <i>tert</i> -butilo	-H
CMD	-NO ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H

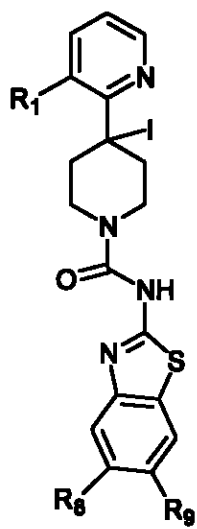
107

CME	-NO ₂	-CH ₃	-CH ₃
CMF	-NO ₂	-H	-H
CMG	-NO ₂	-H	-Cl
CMH	-NO ₂	-H	-Br
CMI	-NO ₂	-H	-F
CMJ	-NO ₂	-H	-CH ₃
CMK	-NO ₂	-H	-CF ₃
CML	-NO ₂	-H	-OCH ₃
CMM	-NO ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
CMN	-NO ₂	-H	-OCF ₃
CMO	-NO ₂	-H	- <i>tert</i> -butilo
CMP	-NO ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
CMQ	-CN	-Br	-H
CMR	-CN	-Cl	-H
CMS	-CN	-F	-H
CMT	-CN	-CH ₃	-H
CMU	-CN	-CF ₃	-H
CMV	-CN	-OCH ₃	-H
CMW	-CN	-OCH ₂ CH ₃	-H
CMX	-CN	-OCF ₃	-H
CMY	-CN	- <i>tert</i> -butilo	-H
CMZ	-CN	- <i>iso</i> -propilo	-H
CNA	-CN	-CH ₃	-CH ₃
CNB	-CN	-H	-H
CNC	-CN	-H	-Cl
CND	-CN	-H	-Br
CNE	-CN	-H	-F
CNF	-CN	-H	-CH ₃
CNG	-CN	-H	-CF ₃
CNH	-CN	-H	-OCH ₃
CNI	-CN	-H	-OCH ₂ CH ₃
CNJ	-CN	-H	-OCF ₃
CNK	-CN	-H	- <i>tert</i> -butilo
CNL	-CN	-H	- <i>iso</i> -propilo
CNM	-Br	-Br	-H
CNN	-Br	-Cl	-H
CNO	-Br	-F	-H
CNP	-Br	-CH ₃	-H
CNQ	-Br	-CF ₃	-H
CNR	-Br	-OCH ₃	-H
CNS	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
CNT	-Br	-OCF ₃	-H
CNU	-Br	- <i>tert</i> -butilo	-H
CNV	-Br	- <i>iso</i> -propilo	-H
CNW	-Br	-CH ₃	-CH ₃
CNX	-Br	-H	-H
CNY	-Br	-H	-Cl
CNZ	-Br	-H	-Br

108

COA	-Br	-H	-F
COB	-Br	-H	-CH ₃
COC	-Br	-H	-CF ₃
COD	-Br	-H	-OCH ₃
COE	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
COF	-Br	-H	-OCF ₃
COG	-Br	-H	- <i>tert</i> -butilo
COH	-Br	-H	- <i>iso</i> -propilo
COI	-I	-Cl	-H
COJ	-I	-Br	-H
COK	-I	-F	-H
COL	-I	-CH ₃	-H
COM	-I	-CF ₃	-H
CON	-I	-OCH ₃	-H
COO	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
COP	-I	-OCF ₃	-H
COQ	-I	- <i>tert</i> -butilo	-H
COR	-I	- <i>iso</i> -propilo	-H
COS	-I	-CH ₃	-CH ₃
COT	-I	-H	-H
COU	-I	-H	-Cl
COV	-I	-H	-Br
COW	-I	-H	-F
COX	-I	-H	-CH ₃
COY	-I	-H	-CF ₃
COZ	-I	-H	-OCH ₃
CPA	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
CPB	-I	-H	-OCF ₃
CPC	-I	-H	- <i>tert</i> -butilo
CPD	-I	-H	- <i>iso</i> -propilo

Tabla 12



(Ic)

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

Compuesto	R ₁	R ₈	R ₉
CPE	-Cl	-Cl	-H
CPF	-Cl	-Br	-H
CPG	-Cl	-F	-H
CPH	-Cl	-CH ₃	-H
CPI	-Cl	-CF ₃	-H
CPJ	-Cl	-OCH ₃	-H
CPK	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
CPL	-Cl	-OCF ₃	-H
CPM	-Cl	- <i>tert</i> -butilo	-H
CPN	-Cl	- <i>iso</i> -propilo	-H
CPO	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
CPP	-Cl	-H	-H
CPQ	-Cl	-H	-CH ₃
CPR	-Cl	-H	-CF ₃
CPS	-Cl	-H	-OCH ₃
CPT	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
CPU	-Cl	-H	-OCF ₃
CPV	-Cl	-H	- <i>tert</i> -butilo
CPW	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
CPX	-Cl	-H	-OCF ₃
CPY	-Cl	-H	- <i>tert</i> -butilo
CPZ	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
CQA	-CH ₃	-Cl	-H
CQB	-CH ₃	-Br	-H

110

CQC	-CH ₃	-F	-H
CQD	-CH ₃	-CH ₃	-H
CQE	-CH ₃	-CF ₃	-H
CQF	-CH ₃	-OCH ₃	-H
CQG	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
CQH	-CH ₃	-OCF ₃	-H
CQI	-CH ₃	- <i>tert</i> -butilo	-H
CQJ	-CH ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
CQK	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
CQL	-CH ₃	-H	-H
CQM	-CH ₃	-H	-Cl
CQN	-CH ₃	-H	-Br
CQO	-CH ₃	-H	-F
CQP	-CH ₃	-H	-CH ₃
CQQ	-CH ₃	-H	-CF ₃
CQR	-CH ₃	-H	-OCH ₃
CQS	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
CQT	-CH ₃	-H	-OCF ₃
CQU	-CH ₃	-H	- <i>tert</i> -butilo
CQV	-CH ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
CQW	-CF ₃	-Cl	-H
CQX	-CF ₃	-Br	-H
CQY	-CF ₃	-F	-H
CQZ	-CF ₃	-CH ₃	-H
CRA	-CF ₃	-CF ₃	-H
CRB	-CF ₃	-OCH ₃	-H
CRC	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
CRD	-CF ₃	-OCF ₃	-H
CRE	-CF ₃	- <i>tert</i> -butilo	-H
CRF	-CF ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
CRG	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
CRH	-CF ₃	-H	-H
CRI	-CF ₃	-H	-Cl
CRJ	-CF ₃	-H	-Br
CRK	-CF ₃	-H	-F
CRL	-CF ₃	-H	-CH ₃
CRM	-CF ₃	-H	-CF ₃
CRN	-CF ₃	-H	-OCH ₃
CRO	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
CRP	-CF ₃	-H	-OCF ₃
CRQ	-CF ₃	-H	- <i>tert</i> -butilo
CRR	-CF ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
CRS	-CHF ₂	-Cl	-H
CRT	-CHF ₂	-Br	-H
CRU	-CHF ₂	-F	-H
CRV	-CHF ₂	-CH ₃	-H
CRW	-CHF ₂	-CF ₃	-H
CRX	-CHF ₂	-OCH ₃	-H

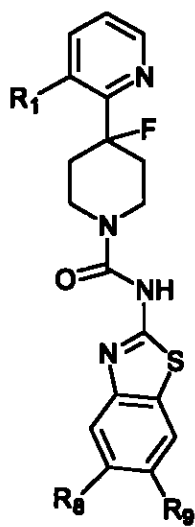
CRY	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
CRZ	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
CSA	-CHF ₂	- <i>tert</i> -butilo	-H
CSB	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
CSC	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
CSD	-CHF ₂	-H	-H
CSE	-CHF ₂	-H	-Cl
CSF	-CHF ₂	-H	-Br
CSG	-CHF ₂	-H	-F
CSH	-CHF ₂	-H	-CH ₃
CSI	-CHF ₂	-H	-CF ₃
CSJ	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
CSK	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
CSL	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
CSM	-CHF ₂	-H	- <i>tert</i> -butilo
CSN	-CHF ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
CSO	-OH	-Cl	-H
CSP	-OH	-Br	-H
CSQ	-OH	-F	-H
CSR	-OH	-CH ₃	-H
CSS	-OH	-CF ₃	-H
CST	-OH	-OCH ₃	-H
CSU	-OH	-OCH ₂ CH ₃	-H
CSV	-OH	-OCF ₃	-H
CSW	-OH	- <i>tert</i> -butilo	-H
CSX	-OH	- <i>iso</i> -propilo	-H
CSY	-OH	-CH ₃	-CH ₃
CSZ	-OH	-H	-H
CTA	-OH	-H	-Cl
CTB	-OH	-H	-Br
CTC	-OH	-H	-F
CTD	-OH	-H	-CH ₃
CTE	-OH	-H	-CF ₃
CTF	-OH	-H	-OCH ₃
CTG	-OH	-H	-OCH ₂ CH ₃
CTH	-OH	-H	-OCF ₃
CTI	-OH	-H	- <i>tert</i> -butilo
CTJ	-OH	-H	- <i>iso</i> -propilo
CTK	-NO ₂	-Cl	-H
CTL	-NO ₂	-Br	-H
CTM	-NO ₂	-F	-H
CTN	-NO ₂	-CH ₃	-H
CTO	-NO ₂	-CF ₃	-H
CTP	-NO ₂	-OCH ₃	-H
CTQ	-NO ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
CTR	-NO ₂	-OCF ₃	-H
CTS	-NO ₂	- <i>tert</i> -butilo	-H
CTT	-NO ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H

112

CTU	-NO ₂	-CH ₃	-CH ₃
CTV	-NO ₂	-H	-H
CTW	-NO ₂	-H	-Cl
CTX	-NO ₂	-H	-Br
CTY	-NO ₂	-H	-F
CTZ	-NO ₂	-H	-CH ₃
CUA	-NO ₂	-H	-CF ₃
CUB	-NO ₂	-H	-OCH ₃
CUC	-NO ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
CUD	-NO ₂	-H	-OCF ₃
CUE	-NO ₂	-H	- <i>tert</i> -butilo
CUF	-NO ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
CUG	-CN	-Br	-H
CUH	-CN	-Cl	-H
CUI	-CN	-F	-H
CUJ	-CN	-CH ₃	-H
CUK	-CN	-CF ₃	-H
CUL	-CN	-OCH ₃	-H
CUM	-CN	-OCH ₂ CH ₃	-H
CUN	-CN	-OCF ₃	-H
CUO	-CN	- <i>tert</i> -butilo	-H
CUP	-CN	- <i>iso</i> -propilo	-H
CUQ	-CN	-CH ₃	-CH ₃
CUR	-CN	-H	-H
CUS	-CN	-H	-Cl
CUT	-CN	-H	-Br
CUU	-CN	-H	-F
CUV	-CN	-H	-CH ₃
CUW	-CN	-H	-CF ₃
CUX	-CN	-H	-OCH ₃
CUY	-CN	-H	-OCH ₂ CH ₃
CUZ	-CN	-H	-OCF ₃
CVA	-CN	-H	- <i>tert</i> -butilo
CVB	-CN	-H	- <i>iso</i> -propilo
CVC	-Br	-Br	-H
CVD	-Br	-Cl	-H
CVE	-Br	-F	-H
CVF	-Br	-CH ₃	-H
CVG	-Br	-CF ₃	-H
CVH	-Br	-OCH ₃	-H
CVI	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
CVJ	-Br	-OCF ₃	-H
CVK	-Br	- <i>tert</i> -butilo	-H
CVL	-Br	- <i>iso</i> -propilo	-H
CVM	-Br	-CH ₃	-CH ₃
CVN	-Br	-H	-H
CVO	-Br	-H	-Cl
CVP	-Br	-H	-Br

CVQ	-Br	-H	-F
CVR	-Br	-H	-CH ₃
CVS	-Br	-H	-CF ₃
CVT	-Br	-H	-OCH ₃
CVU	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
CVV	-Br	-H	-OCF ₃
CVW	-Br	-H	- <i>tert</i> -butilo
CVX	-Br	-H	- <i>iso</i> -propilo
CVY	-I	-Cl	-H
CVZ	-I	-Br	-H
CWA	-I	-F	-H
CWB	-I	-CH ₃	-H
CWC	-I	-CF ₃	-H
CWD	-I	-OCH ₃	-H
CWE	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
CWF	-I	-OCF ₃	-H
CWG	-I	- <i>tert</i> -butilo	-H
CWH	-I	- <i>iso</i> -propilo	-H
CWI	-I	-CH ₃	-CH ₃
CWJ	-I	-H	-H
CWK	-I	-H	-Cl
CWL	-I	-H	-Br
CWM	-I	-H	-F
CWN	-I	-H	-CH ₃
CWO	-I	-H	-CF ₃
CWP	-I	-H	-OCH ₃
CWQ	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
CWR	-I	-H	-OCF ₃
CWS	-I	-H	- <i>tert</i> -butilo
CWT	-I	-H	- <i>iso</i> -propilo

Tabla 13



(Id)

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

Compuesto	R ₁	R ₈	R ₉
CWU	-Cl	-Cl	-H
CWV	-Cl	-Br	-H
CWW	-Cl	-F	-H
CWX	-Cl	-CH ₃	-H
CWY	-Cl	-CF ₃	-H
CWZ	-Cl	-OCH ₃	-H
CXA	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
CXB	-Cl	-OCF ₃	-H
CXC	-Cl	- <i>tert</i> -butilo	-H
CXD	-Cl	- <i>iso</i> -propilo	-H
CXE	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
CXF	-Cl	-H	-H
CXG	-Cl	-H	-CH ₃
CXH	-Cl	-H	-CF ₃
CXI	-Cl	-H	-OCH ₃
CXJ	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
CXK	-Cl	-H	-OCF ₃
CXL	-Cl	-H	- <i>tert</i> -butilo
CXM	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
CXN	-Cl	-H	-OCF ₃
CXO	-Cl	-H	- <i>tert</i> -butilo
CXP	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
CXQ	-CH ₃	-Cl	-H
CXR	-CH ₃	-Br	-H

115

CXS	-CH ₃	-F	-H
CXT	-CH ₃	-CH ₃	-H
CXU	-CH ₃	-CF ₃	-H
CXV	-CH ₃	-OCH ₃	-H
CXW	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
CXX	-CH ₃	-OCF ₃	-H
CXY	-CH ₃	- <i>tert</i> -butilo	-H
CXZ	-CH ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
CYA	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
CYB	-CH ₃	-H	-H
CYC	-CH ₃	-H	-Cl
CYD	-CH ₃	-H	-Br
CYE	-CH ₃	-H	-F
CYF	-CH ₃	-H	-CH ₃
CYG	-CH ₃	-H	-CF ₃
CYH	-CH ₃	-H	-OCH ₃
CYI	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
CYJ	-CH ₃	-H	-OCF ₃
CYK	-CH ₃	-H	- <i>tert</i> -butilo
CYL	-CH ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
CYM	-CF ₃	-Cl	-H
CYN	-CF ₃	-Br	-H
CYO	-CF ₃	-F	-H
CYP	-CF ₃	-CH ₃	-H
CYQ	-CF ₃	-CF ₃	-H
CYR	-CF ₃	-OCH ₃	-H
CYS	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
CYT	-CF ₃	-OCF ₃	-H
CYU	-CF ₃	- <i>tert</i> -butilo	-H
CYV	-CF ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
CYW	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
CYX	-CF ₃	-H	-H
CYY	-CF ₃	-H	-Cl
CYZ	-CF ₃	-H	-Br
CZA	-CF ₃	-H	-F
CZB	-CF ₃	-H	-CH ₃
CZC	-CF ₃	-H	-CF ₃
CZD	-CF ₃	-H	-OCH ₃
CZE	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
CZF	-CF ₃	-H	-OCF ₃
CZG	-CF ₃	-H	- <i>tert</i> -butilo
CZH	-CF ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
CZI	-CHF ₂	-Cl	-H
CZJ	-CHF ₂	-Br	-H
CZK	-CHF ₂	-F	-H
CZL	-CHF ₂	-CH ₃	-H
CZM	-CHF ₂	-CF ₃	-H
CZN	-CHF ₂	-OCH ₃	-H

116

CZO	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
CZP	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
CZQ	-CHF ₂	- <i>tert</i> -butilo	-H
CZR	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
CZS	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
CZT	-CHF ₂	-H	-H
CZU	-CHF ₂	-H	-Cl
CZV	-CHF ₂	-H	-Br
CZW	-CHF ₂	-H	-F
CZX	-CHF ₂	-H	-CH ₃
CZY	-CHF ₂	-H	-CF ₃
CZZ	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
DAA	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
DAB	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
DAC	-CHF ₂	-H	- <i>tert</i> -butilo
DAD	-CHF ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
DAE	-OH	-Cl	-H
DAF	-OH	-Br	-H
DAG	-OH	-F	-H
DAH	-OH	-CH ₃	-H
DAI	-OH	-CF ₃	-H
DAJ	-OH	-OCH ₃	-H
DAK	-OH	-OCH ₂ CH ₃	-H
DAL	-OH	-OCF ₃	-H
DAM	-OH	- <i>tert</i> -butilo	-H
DAN	-OH	- <i>iso</i> -propilo	-H
DAO	-OH	-CH ₃	-CH ₃
DAP	-OH	-H	-H
DAQ	-OH	-H	-Cl
DAR	-OH	-H	-Br
DAS	-OH	-H	-F
DAT	-OH	-H	-CH ₃
DAU	-OH	-H	-CF ₃
DAV	-OH	-H	-OCH ₃
DAW	-OH	-H	-OCH ₂ CH ₃
DAX	-OH	-H	-OCF ₃
DAY	-OH	-H	- <i>tert</i> -butilo
DAZ	-OH	-H	- <i>iso</i> -propilo
DBA	-NO ₂	-Cl	-H
DBB	-NO ₂	-Br	-H
DBC	-NO ₂	-F	-H
DBD	-NO ₂	-CH ₃	-H
DBE	-NO ₂	-CF ₃	-H
DBF	-NO ₂	-OCH ₃	-H
DBG	-NO ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
DBH	-NO ₂	-OCF ₃	-H
DBI	-NO ₂	- <i>tert</i> -butilo	-H
DBJ	-NO ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H

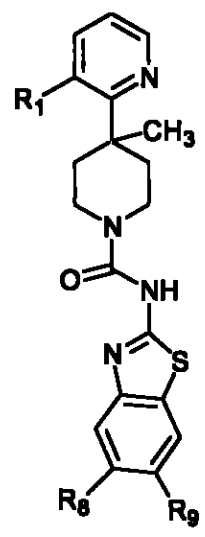
CZO	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
CZP	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
CZQ	-CHF ₂	- <i>tert</i> -butilo	-H
CZR	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
CZS	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
CZT	-CHF ₂	-H	-H
CZU	-CHF ₂	-H	-Cl
CZV	-CHF ₂	-H	-Br
CZW	-CHF ₂	-H	-F
CZX	-CHF ₂	-H	-CH ₃
CZY	-CHF ₂	-H	-CF ₃
CZZ	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
DAA	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
DAB	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
DAC	-CHF ₂	-H	- <i>tert</i> -butilo
DAD	-CHF ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
DAE	-OH	-Cl	-H
DAF	-OH	-Br	-H
DAG	-OH	-F	-H
DAH	-OH	-CH ₃	-H
DAI	-OH	-CF ₃	-H
DAJ	-OH	-OCH ₃	-H
DAK	-OH	-OCH ₂ CH ₃	-H
DAL	-OH	-OCF ₃	-H
DAM	-OH	- <i>tert</i> -butilo	-H
DAN	-OH	- <i>iso</i> -propilo	-H
DAO	-OH	-CH ₃	-CH ₃
DAP	-OH	-H	-H
DAQ	-OH	-H	-Cl
DAR	-OH	-H	-Br
DAS	-OH	-H	-F
DAT	-OH	-H	-CH ₃
DAU	-OH	-H	-CF ₃
DAV	-OH	-H	-OCH ₃
DAW	-OH	-H	-OCH ₂ CH ₃
DAX	-OH	-H	-OCF ₃
DAY	-OH	-H	- <i>tert</i> -butilo
DAZ	-OH	-H	- <i>iso</i> -propilo
DBA	-NO ₂	-Cl	-H
DBB	-NO ₂	-Br	-H
DBC	-NO ₂	-F	-H
DBD	-NO ₂	-CH ₃	-H
DBE	-NO ₂	-CF ₃	-H
DBF	-NO ₂	-OCH ₃	-H
DBG	-NO ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
DBH	-NO ₂	-OCF ₃	-H
DBI	-NO ₂	- <i>tert</i> -butilo	-H
DBJ	-NO ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H

DBK	-NO ₂	-CH ₃	-CH ₃
DBL	-NO ₂	-H	-H
DBM	-NO ₂	-H	-Cl
DBN	-NO ₂	-H	-Br
DBO	-NO ₂	-H	-F
DBP	-NO ₂	-H	-CH ₃
DBQ	-NO ₂	-H	-CF ₃
DBR	-NO ₂	-H	-OCH ₃
DBS	-NO ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
DBT	-NO ₂	-H	-OCF ₃
DBU	-NO ₂	-H	- <i>tert</i> -butilo
DBV	-NO ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
DBW	-CN	-Br	-H
DBX	-CN	-Cl	-H
DBY	-CN	-F	-H
DBZ	-CN	-CH ₃	-H
DCA	-CN	-CF ₃	-H
DCB	-CN	-OCH ₃	-H
DCC	-CN	-OCH ₂ CH ₃	-H
DCD	-CN	-OCF ₃	-H
DCE	-CN	- <i>tert</i> -butilo	-H
DCF	-CN	- <i>iso</i> -propilo	-H
DCG	-CN	-CH ₃	-CH ₃
DCH	-CN	-H	-H
DCI	-CN	-H	-Cl
DCJ	-CN	-H	-Br
DCK	-CN	-H	-F
DCL	-CN	-H	-CH ₃
DCM	-CN	-H	-CF ₃
DCN	-CN	-H	-OCH ₃
DCO	-CN	-H	-OCH ₂ CH ₃
DCP	-CN	-H	-OCF ₃
DCQ	-CN	-H	- <i>tert</i> -butilo
DCR	-CN	-H	- <i>iso</i> -propilo
DCS	-Br	-Br	-H
DCT	-Br	-Cl	-H
DCU	-Br	-F	-H
DCV	-Br	-CH ₃	-H
DCW	-Br	-CF ₃	-H
DCX	-Br	-OCH ₃	-H
DCY	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
DCZ	-Br	-OCF ₃	-H
DDA	-Br	- <i>tert</i> -butilo	-H
ddb	-Br	- <i>iso</i> -propilo	-H
DDC	-Br	-CH ₃	-CH ₃
DDD	-Br	-H	-H
DDE	-Br	-H	-Cl
DDF	-Br	-H	-Br

DDG	-Br	-H	-F
DDH	-Br	-H	-CH ₃
DDI	-Br	-H	-CF ₃
DDJ	-Br	-H	-OCH ₃
DDK	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
DDL	-Br	-H	-OCF ₃
DDM	-Br	-H	- <i>tert</i> -butilo
DDN	-Br	-H	- <i>iso</i> -propilo
DDO	-I	-Cl	-H
DDP	-I	-Br	-H
DDQ	-I	-F	-H
DDR	-I	-CH ₃	-H
DDS	-I	-CF ₃	-H
DDT	-I	-OCH ₃	-H
DDU	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
DDV	-I	-OCF ₃	-H
DDW	-I	- <i>tert</i> -butilo	-H
DDX	-I	- <i>iso</i> -propilo	-H
DDY	-I	-CH ₃	-CH ₃
DDZ	-I	-H	-H
DEA	-I	-H	-Cl
DEB	-I	-H	-Br
DEC	-I	-H	-F
DED	-I	-H	-CH ₃
DEE	-I	-H	-CF ₃
DEF	-I	-H	-OCH ₃
DEG	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
DEH	-I	-H	-OCF ₃
DEI	-I	-H	- <i>tert</i> -butilo
DEJ	-I	-H	- <i>iso</i> -propilo

120

Tabla 14



(Ic)

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

Compuesto	R ₁	R ₈	R ₉
DEK	-Cl	-Cl	-H
DEL	-Cl	-Br	-H
DEM	-Cl	-F	-H
DEN	-Cl	-CH ₃	-H
DEO	-Cl	-CF ₃	-H
DEP	-Cl	-OCH ₃	-H
DEQ	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
DER	-Cl	-OCF ₃	-H
DES	-Cl	- <i>tert</i> -butilo	-H
DET	-Cl	- <i>iso</i> -propilo	-H
DEU	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
DEV	-Cl	-H	-H
DEW	-Cl	-H	-CH ₃
DEX	-Cl	-H	-CF ₃
DEY	-Cl	-H	-OCH ₃
DEZ	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
DFA	-Cl	-H	-OCF ₃
DFB	-Cl	-H	- <i>tert</i> -butilo
DFC	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
DFD	-Cl	-H	-OCF ₃
DFE	-Cl	-H	- <i>tert</i> -butilo
DFF	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
DFG	-CH ₃	-Cl	-H
DFH	-CH ₃	-Br	-H

121

DFI	-CH ₃	-F	-H
DFJ	-CH ₃	-CH ₃	-H
DFK	-CH ₃	-CF ₃	-H
DFL	-CH ₃	-OCH ₃	-H
DFM	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
DFN	-CH ₃	-OCF ₃	-H
DFO	-CH ₃	- <i>tert</i> -butilo	-H
DFP	-CH ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
DFQ	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
DFR	-CH ₃	-H	-H
DFS	-CH ₃	-H	-Cl
DFT	-CH ₃	-H	-Br
DFU	-CH ₃	-H	-F
DFV	-CH ₃	-H	-CH ₃
DFW	-CH ₃	-H	-CF ₃
DFX	-CH ₃	-H	-OCH ₃
DFY	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
DFZ	-CH ₃	-H	-OCF ₃
DGA	-CH ₃	-H	- <i>tert</i> -butilo
DGB	-CH ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
DGC	-CF ₃	-Cl	-H
DGD	-CF ₃	-Br	-H
DGE	-CF ₃	-F	-H
DGF	-CF ₃	-CH ₃	-H
DGG	-CF ₃	-CF ₃	-H
DGH	-CF ₃	-OCH ₃	-H
DGI	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
DGJ	-CF ₃	-OCF ₃	-H
DGK	-CF ₃	- <i>tert</i> -butilo	-H
DGL	-CF ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
DGM	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
DGN	-CF ₃	-H	-H
DGO	-CF ₃	-H	-Cl
DGP	-CF ₃	-H	-Br
DGQ	-CF ₃	-H	-F
DGR	-CF ₃	-H	-CH ₃
DGS	-CF ₃	-H	-CF ₃
DGT	-CF ₃	-H	-OCH ₃
DGU	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
DGV	-CF ₃	-H	-OCF ₃
DGW	-CF ₃	-H	- <i>tert</i> -butilo
DGX	-CF ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
DGY	-CHF ₂	-Cl	-H
DGZ	-CHF ₂	-Br	-H
DHA	-CHF ₂	-F	-H
DHB	-CHF ₂	-CH ₃	-H
DHC	-CHF ₂	-CF ₃	-H
DHD	-CHF ₂	-OCH ₃	-H

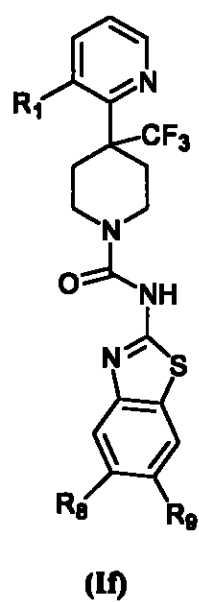
122

DHE	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
DHF	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
DHG	-CHF ₂	- <i>tert</i> -butilo	-H
DHH	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
DHI	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
DHJ	-CHF ₂	-H	-H
DHK	-CHF ₂	-H	-Cl
DHL	-CHF ₂	-H	-Br
DHM	-CHF ₂	-H	-F
DHN	-CHF ₂	-H	-CH ₃
DHO	-CHF ₂	-H	-CF ₃
DHP	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
DHQ	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
DHR	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
DHS	-CHF ₂	-H	- <i>tert</i> -butilo
DHT	-CHF ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
DHU	-OH	-Cl	-H
DHV	-OH	-Br	-H
DHW	-OH	-F	-H
DHX	-OH	-CH ₃	-H
DHY	-OH	-CF ₃	-H
DHZ	-OH	-OCH ₃	-H
DIA	-OH	-OCH ₂ CH ₃	-H
DIB	-OH	-OCF ₃	-H
DIC	-OH	- <i>tert</i> -butilo	-H
DID	-OH	- <i>iso</i> -propilo	-H
DIE	-OH	-CH ₃	-CH ₃
DIF	-OH	-H	-H
DIG	-OH	-H	-Cl
DIH	-OH	-H	-Br
DIJ	-OH	-H	-F
DIK	-OH	-H	-CH ₃
DIL	-OH	-H	-CF ₃
DIM	-OH	-H	-OCH ₃
DIN	-OH	-H	-OCH ₂ CH ₃
DIO	-OH	-H	-OCF ₃
DIP	-OH	-H	- <i>tert</i> -butilo
DIQ	-OH	-H	- <i>iso</i> -propilo
DIR	-NO ₂	-Cl	-H
DIS	-NO ₂	-Br	-H
DIT	-NO ₂	-F	-H
DIU	-NO ₂	-CH ₃	-H
DIV	-NO ₂	-CF ₃	-H
DIV	-NO ₂	-OCH ₃	-H
DIW	-NO ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
DIX	-NO ₂	-OCF ₃	-H
DIY	-NO ₂	- <i>tert</i> -butilo	-H
DIZ	-NO ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H

DJA	-NO ₂	-CH ₃	-CH ₃
DJB	-NO ₂	-H	-H
DJC	-NO ₂	-H	-Cl
DJD	-NO ₂	-H	-Br
DJE	-NO ₂	-H	-F
DJF	-NO ₂	-H	-CH ₃
DJG	-NO ₂	-H	-CF ₃
DJH	-NO ₂	-H	-OCH ₃
DJI	-NO ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
DJJ	-NO ₂	-H	-OCF ₃
DJK	-NO ₂	-H	- <i>tert</i> -butilo
DJL	-NO ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
DJM	-CN	-Br	-H
DJN	-CN	-Cl	-H
DJO	-CN	-F	-H
DJP	-CN	-CH ₃	-H
DJQ	-CN	-CF ₃	-H
DJR	-CN	-OCH ₃	-H
DJS	-CN	-OCH ₂ CH ₃	-H
DJT	-CN	-OCF ₃	-H
DJU	-CN	- <i>tert</i> -butilo	-H
DJV	-CN	- <i>iso</i> -propilo	-H
DJW	-CN	-CH ₃	-CH ₃
DJX	-CN	-H	-H
DJY	-CN	-H	-Cl
DJZ	-CN	-H	-Br
DKA	-CN	-H	-F
DKB	-CN	-H	-CH ₃
DKC	-CN	-H	-CF ₃
DKD	-CN	-H	-OCH ₃
DKE	-CN	-H	-OCH ₂ CH ₃
DKF	-CN	-H	-OCF ₃
DKG	-CN	-H	- <i>tert</i> -butilo
DKH	-CN	-H	- <i>iso</i> -propilo
DKI	-Br	-Br	-H
DKJ	-Br	-Cl	-H
DKK	-Br	-F	-H
DKL	-Br	-CH ₃	-H
DKM	-Br	-CF ₃	-H
DKN	-Br	-OCH ₃	-H
DKO	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
DKP	-Br	-OCF ₃	-H
DKQ	-Br	- <i>tert</i> -butilo	-H
DKR	-Br	- <i>iso</i> -propilo	-H
DKS	-Br	-CH ₃	-CH ₃
DKT	-Br	-H	-H
DKU	-Br	-H	-Cl
DKV	-Br	-H	-Br

DKW	-Br	-H	-F
DKX	-Br	-H	-CH ₃
DKY	-Br	-H	-CF ₃
DKZ	-Br	-H	-OCH ₃
DLA	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
DLB	-Br	-H	-OCF ₃
DLC	-Br	-H	- <i>tert</i> -butilo
DLD	-Br	-H	- <i>iso</i> -propilo
DLE	-I	-Cl	-H
DLF	-I	-Br	-H
DLG	-I	-F	-H
DLH	-I	-CH ₃	-H
DLI	-I	-CF ₃	-H
DLJ	-I	-OCH ₃	-H
DLK	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
DLL	-I	-OCF ₃	-H
DLM	-I	- <i>tert</i> -butilo	-H
DLN	-I	- <i>iso</i> -propilo	-H
DLO	-I	-CH ₃	-CH ₃
DLP	-I	-H	-H
DLQ	-I	-H	-Cl
DLR	-I	-H	-Br
DLS	-I	-H	-F
DLT	-I	-H	-CH ₃
DLU	-I	-H	-CF ₃
DLV	-I	-H	-OCH ₃
DLW	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
DLX	-I	-H	-OCF ₃
DLY	-I	-H	- <i>tert</i> -butilo
DLZ	-I	-H	- <i>iso</i> -propilo

Tabla 15



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

Compuesto	R ₁	R ₈	R ₉
DMA	-Cl	-Cl	-H
DMB	-Cl	-Br	-H
DMC	-Cl	-F	-H
DMD	-Cl	-CH ₃	-H
DME	-Cl	-CF ₃	-H
DMF	-Cl	-OCH ₃	-H
DMG	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
DMH	-Cl	-OCF ₃	-H
DMI	-Cl	- <i>tert</i> -butilo	-H
DMJ	-Cl	- <i>iso</i> -propilo	-H
DMK	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
DML	-Cl	-H	-H
DMM	-Cl	-H	-CH ₃
DMN	-Cl	-H	-CF ₃
DMO	-Cl	-H	-OCH ₃
DMP	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
DMQ	-Cl	-H	-OCF ₃
DMR	-Cl	-H	- <i>tert</i> -butilo
DMS	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
DMT	-Cl	-H	-OCF ₃
DMU	-Cl	-H	- <i>tert</i> -butilo
DMV	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
DMW	-CH ₃	-Cl	-H
DMX	-CH ₃	-Br	-H

DMY	-CH ₃	-F	-H
DMZ	-CH ₃	-CH ₃	-H
DNA	-CH ₃	-CF ₃	-H
DNB	-CH ₃	-OCH ₃	-H
DNC	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
DND	-CH ₃	-OCF ₃	-H
DNE	-CH ₃	- <i>tert</i> -butilo	-H
DNF	-CH ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
DNG	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
DNH	-CH ₃	-H	-H
DNI	-CH ₃	-H	-Cl
DNJ	-CH ₃	-H	-Br
DNK	-CH ₃	-H	-F
DNL	-CH ₃	-H	-CH ₃
DNM	-CH ₃	-H	-CF ₃
DNN	-CH ₃	-H	-OCH ₃
DNO	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
DNP	-CH ₃	-H	-OCF ₃
DNQ	-CH ₃	-H	- <i>tert</i> -butilo
DNR	-CH ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
DNS	-CF ₃	-Cl	-H
DNT	-CF ₃	-Br	-H
DNU	-CF ₃	-F	-H
DNV	-CF ₃	-CH ₃	-H
DNW	-CF ₃	-CF ₃	-H
DNX	-CF ₃	-OCH ₃	-H
DNY	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
DNZ	-CF ₃	-OCF ₃	-H
DOA	-CF ₃	- <i>tert</i> -butilo	-H
DOB	-CF ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
DOC	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
DOD	-CF ₃	-H	-H
DOE	-CF ₃	-H	-Cl
DOF	-CF ₃	-H	-Br
DOG	-CF ₃	-H	-F
DOH	-CF ₃	-H	-CH ₃
DOI	-CF ₃	-H	-CF ₃
DOJ	-CF ₃	-H	-OCH ₃
DOK	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
DOL	-CF ₃	-H	-OCF ₃
DOM	-CF ₃	-H	- <i>tert</i> -butilo
DON	-CF ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
DOO	-CHF ₂	-Cl	-H
DOP	-CHF ₂	-Br	-H
DOQ	-CHF ₂	-F	-H
DOR	-CHF ₂	-CH ₃	-H
DOS	-CHF ₂	-CF ₃	-H
DOT	-CHF ₂	-OCH ₃	-H

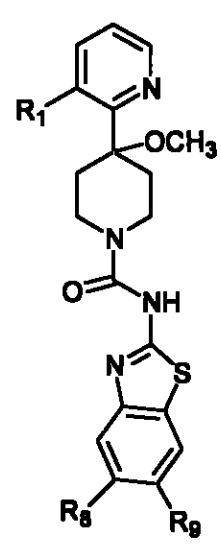
DOU	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
DOV	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
DOW	-CHF ₂	- <i>tert</i> -butilo	-H
DOX	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
DOY	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
DOZ	-CHF ₂	-H	-H
DPA	-CHF ₂	-H	-Cl
DPB	-CHF ₂	-H	-Br
DPC	-CHF ₂	-H	-F
DPD	-CHF ₂	-H	-CH ₃
DPE	-CHF ₂	-H	-CF ₃
DPF	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
DPG	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
DPH	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
DPI	-CHF ₂	-H	- <i>tert</i> -butilo
DPJ	-CHF ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
DPK	-OH	-Cl	-H
DPL	-OH	-Br	-H
DPM	-OH	-F	-H
DPN	-OH	-CH ₃	-H
DPO	-OH	-CF ₃	-H
DPP	-OH	-OCH ₃	-H
DPQ	-OH	-OCH ₂ CH ₃	-H
DPR	-OH	-OCF ₃	-H
DPS	-OH	- <i>tert</i> -butilo	-H
DPT	-OH	- <i>iso</i> -propilo	-H
DPU	-OH	-CH ₃	-CH ₃
DPV	-OH	-H	-H
DPW	-OH	-H	-Cl
DPX	-OH	-H	-Br
DPY	-OH	-H	-F
DPZ	-OH	-H	-CH ₃
DQA	-OH	-H	-CF ₃
DQB	-OH	-H	-OCH ₃
DQC	-OH	-H	-OCH ₂ CH ₃
DQD	-OH	-H	-OCF ₃
DQE	-OH	-H	- <i>tert</i> -butilo
DQF	-OH	-H	- <i>iso</i> -propilo
DQG	-NO ₂	-Cl	-H
DQH	-NO ₂	-Br	-H
DQI	-NO ₂	-F	-H
DQJ	-NO ₂	-CH ₃	-H
DQK	-NO ₂	-CF ₃	-H
DQL	-NO ₂	-OCH ₃	-H
DQM	-NO ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
DQN	-NO ₂	-OCF ₃	-H
DQO	-NO ₂	- <i>tert</i> -butilo	-H
DQP	-NO ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H

128

DQQ	-NO ₂	-CH ₃	-CH ₃
DQR	-NO ₂	-H	-H
DQS	-NO ₂	-H	-Cl
DQT	-NO ₂	-H	-Br
DQU	-NO ₂	-H	-F
DQV	-NO ₂	-H	-CH ₃
DQW	-NO ₂	-H	-CF ₃
DQX	-NO ₂	-H	-OCH ₃
DQY	-NO ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
DQZ	-NO ₂	-H	-OCF ₃
DRA	-NO ₂	-H	- <i>tert</i> -butilo
DRB	-NO ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
DRC	-CN	-Br	-H
DRD	-CN	-Cl	-H
DRE	-CN	-F	-H
DRF	-CN	-CH ₃	-H
DRG	-CN	-CF ₃	-H
DRH	-CN	-OCH ₃	-H
DRI	-CN	-OCH ₂ CH ₃	-H
DRJ	-CN	-OCF ₃	-H
DRK	-CN	- <i>tert</i> -butilo	-H
DRL	-CN	- <i>iso</i> -propilo	-H
DRM	-CN	-CH ₃	-CH ₃
DRN	-CN	-H	-H
DRO	-CN	-H	-Cl
DRP	-CN	-H	-Br
DRQ	-CN	-H	-F
DRR	-CN	-H	-CH ₃
DRS	-CN	-H	-CF ₃
DRT	-CN	-H	-OCH ₃
DRU	-CN	-H	-OCH ₂ CH ₃
DRV	-CN	-H	-OCF ₃
DRW	-CN	-H	- <i>tert</i> -butilo
DRX	-CN	-H	- <i>iso</i> -propilo
DRY	-Br	-Br	-H
DRZ	-Br	-Cl	-H
DSA	-Br	-F	-H
DSB	-Br	-CH ₃	-H
DSC	-Br	-CF ₃	-H
DSD	-Br	-OCH ₃	-H
DSE	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
DSF	-Br	-OCF ₃	-H
DSG	-Br	- <i>tert</i> -butilo	-H
DSH	-Br	- <i>iso</i> -propilo	-H
DSI	-Br	-CH ₃	-CH ₃
DSJ	-Br	-H	-H
DSK	-Br	-H	-Cl
DSL	-Br	-H	-Br

DSM	-Br	-H	-F
DSN	-Br	-H	-CH ₃
DSO	-Br	-H	-CF ₃
DSP	-Br	-H	-OCH ₃
DSQ	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
DSR	-Br	-H	-OCF ₃
DSS	-Br	-H	- <i>tert</i> -butilo
DST	-Br	-H	- <i>iso</i> -propilo
DSU	-I	-Cl	-H
DSV	-I	-Br	-H
DSW	-I	-F	-H
DSX	-I	-CH ₃	-H
DSY	-I	-CF ₃	-H
DSZ	-I	-OCH ₃	-H
DTA	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
DTB	-I	-OCF ₃	-H
DTC	-I	- <i>tert</i> -butilo	-H
DTD	-I	- <i>iso</i> -propilo	-H
DTE	-I	-CH ₃	-CH ₃
DTF	-I	-H	-H
DTG	-I	-H	-Cl
DTH	-I	-H	-Br
DTI	-I	-H	-F
DTJ	-I	-H	-CH ₃
DTK	-I	-H	-CF ₃
DTL	-I	-H	-OCH ₃
DTM	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
DTN	-I	-H	-OCF ₃
DTO	-I	-H	- <i>tert</i> -butilo
DTP	-I	-H	- <i>iso</i> -propilo

Tabla 16



(Ig)

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

Compuesto	R ₁	R ₈	R ₉
DTQ	-Cl	-Cl	-H
DTR	-Cl	-Br	-H
DTS	-Cl	-F	-H
DTT	-Cl	-CH ₃	-H
DTU	-Cl	-CF ₃	-H
DTV	-Cl	-OCH ₃	-H
DTW	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
DTX	-Cl	-OCF ₃	-H
DTY	-Cl	- <i>tert</i> -butilo	-H
DTZ	-Cl	- <i>iso</i> -propilo	-H
DUA	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
DUB	-Cl	-H	-H
DUC	-Cl	-H	-CH ₃
DUD	-Cl	-H	-CF ₃
DUE	-Cl	-H	-OCH ₃
DUF	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
DUG	-Cl	-H	-OCF ₃
DUH	-Cl	-H	- <i>tert</i> -butilo
DUI	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
DUJ	-Cl	-H	-OCF ₃
DUK	-Cl	-H	- <i>tert</i> -butilo
DUL	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
DUM	-CH ₃	-Cl	-H
DUN	-CH ₃	-Br	-H

131

DUO	-CH ₃	-F	-H
DUP	-CH ₃	-CH ₃	-H
DUQ	-CH ₃	-CF ₃	-H
DUR	-CH ₃	-OCH ₃	-H
DUS	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
DUT	-CH ₃	-OCF ₃	-H
DUU	-CH ₃	- <i>tert</i> -butilo	-H
DUV	-CH ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
DUW	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
DUX	-CH ₃	-H	-H
DUY	-CH ₃	-H	-Cl
DUZ	-CH ₃	-H	-Br
DVA	-CH ₃	-H	-F
DVB	-CH ₃	-H	-CH ₃
DVC	-CH ₃	-H	-CF ₃
DVD	-CH ₃	-H	-OCH ₃
DVE	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
DVF	-CH ₃	-H	-OCF ₃
DVG	-CH ₃	-H	- <i>tert</i> -butilo
DVH	-CH ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
DVI	-CF ₃	-Cl	-H
DVJ	-CF ₃	-Br	-H
DVK	-CF ₃	-F	-H
DVL	-CF ₃	-CH ₃	-H
DVM	-CF ₃	-CF ₃	-H
DVN	-CF ₃	-OCH ₃	-H
DVO	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
DVP	-CF ₃	-OCF ₃	-H
DVQ	-CF ₃	- <i>tert</i> -butilo	-H
DVR	-CF ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
DVS	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
DVT	-CF ₃	-H	-H
DVU	-CF ₃	-H	-Cl
DVV	-CF ₃	-H	-Br
DVW	-CF ₃	-H	-F
DVX	-CF ₃	-H	-CH ₃
DVY	-CF ₃	-H	-CF ₃
DVZ	-CF ₃	-H	-OCH ₃
DWA	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
DWB	-CF ₃	-H	-OCF ₃
DWC	-CF ₃	-H	- <i>tert</i> -butilo
DWD	-CF ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
DWE	-CHF ₂	-Cl	-H
DWF	-CHF ₂	-Br	-H
DWG	-CHF ₂	-F	-H
DWH	-CHF ₂	-CH ₃	-H
DWI	-CHF ₂	-CF ₃	-H
DWJ	-CHF ₂	-OCH ₃	-H

132

DWK	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
DWL	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
DWM	-CHF ₂	- <i>tert</i> -butilo	-H
DWN	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
DWO	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
DWP	-CHF ₂	-H	-H
DWQ	-CHF ₂	-H	-Cl
DWR	-CHF ₂	-H	-Br
DWS	-CHF ₂	-H	-F
DWT	-CHF ₂	-H	-CH ₃
DWU	-CHF ₂	-H	-CF ₃
DWV	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
DWW	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
DWX	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
DWY	-CHF ₂	-H	- <i>tert</i> -butilo
DWZ	-CHF ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
DXA	-OH	-Cl	-H
DXB	-OH	-Br	-H
DXC	-OH	-F	-H
DXD	-OH	-CH ₃	-H
DXE	-OH	-CF ₃	-H
DXF	-OH	-OCH ₃	-H
DXG	-OH	-OCH ₂ CH ₃	-H
DXH	-OH	-OCF ₃	-H
DXI	-OH	- <i>tert</i> -butilo	-H
DXJ	-OH	- <i>iso</i> -propilo	-H
DXK	-OH	-CH ₃	-CH ₃
DXL	-OH	-H	-H
DXM	-OH	-H	-Cl
DXN	-OH	-H	-Br
DXO	-OH	-H	-F
DXP	-OH	-H	-CH ₃
DXQ	-OH	-H	-CF ₃
DXR	-OH	-H	-OCH ₃
DXS	-OH	-H	-OCH ₂ CH ₃
DXT	-OH	-H	-OCF ₃
DXU	-OH	-H	- <i>tert</i> -butilo
DXV	-OH	-H	- <i>iso</i> -propilo
DXW	-NO ₂	-Cl	-H
DXX	-NO ₂	-Br	-H
DXY	-NO ₂	-F	-H
DXZ	-NO ₂	-CH ₃	-H
DYA	-NO ₂	-CF ₃	-H
DYB	-NO ₂	-OCH ₃	-H
DYC	-NO ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
DYD	-NO ₂	-OCF ₃	-H
DYE	-NO ₂	- <i>tert</i> -butilo	-H
DYF	-NO ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H

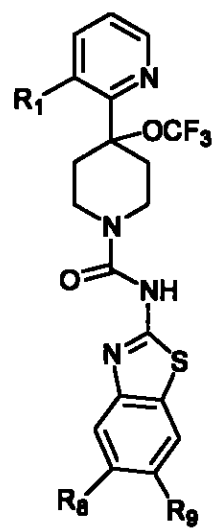
133

DYG	-NO ₂	-CH ₃	-CH ₃
DYH	-NO ₂	-H	-H
DYI	-NO ₂	-H	-Cl
DYJ	-NO ₂	-H	-Br
DYK	-NO ₂	-H	-F
DYL	-NO ₂	-H	-CH ₃
DYM	-NO ₂	-H	-CF ₃
DYN	-NO ₂	-H	-OCH ₃
DYO	-NO ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
DYP	-NO ₂	-H	-OCF ₃
DYQ	-NO ₂	-H	- <i>tert</i> -butilo
DYR	-NO ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
DYS	-CN	-Br	-H
DYT	-CN	-Cl	-H
DYU	-CN	-F	-H
DYV	-CN	-CH ₃	-H
DYW	-CN	-CF ₃	-H
DYX	-CN	-OCH ₃	-H
DYY	-CN	-OCH ₂ CH ₃	-H
DYZ	-CN	-OCF ₃	-H
DZA	-CN	- <i>tert</i> -butilo	-H
DZB	-CN	- <i>iso</i> -propilo	-H
DZC	-CN	-CH ₃	-CH ₃
DZD	-CN	-H	-H
DZE	-CN	-H	-Cl
DZF	-CN	-H	-Br
DZG	-CN	-H	-F
DZH	-CN	-H	-CH ₃
DZI	-CN	-H	-CF ₃
DZJ	-CN	-H	-OCH ₃
DZK	-CN	-H	-OCH ₂ CH ₃
DZL	-CN	-H	-OCF ₃
DZM	-CN	-H	- <i>tert</i> -butilo
DZN	-CN	-H	- <i>iso</i> -propilo
DZO	-Br	-Br	-H
DZP	-Br	-Cl	-H
DZQ	-Br	-F	-H
DZR	-Br	-CH ₃	-H
DZS	-Br	-CF ₃	-H
DZT	-Br	-OCH ₃	-H
DZU	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
DZV	-Br	-OCF ₃	-H
DZW	-Br	- <i>tert</i> -butilo	-H
DZX	-Br	- <i>iso</i> -propilo	-H
DZY	-Br	-CH ₃	-CH ₃
DZZ	-Br	-H	-H
EAA	-Br	-H	-Cl
EAB	-Br	-H	-Br

134

EAC	-Br	-H	-F
EAD	-Br	-H	-CH ₃
EAE	-Br	-H	-CF ₃
EAF	-Br	-H	-OCH ₃
EAG	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
EAH	-Br	-H	-OCF ₃
EAI	-Br	-H	- <i>tert</i> -butilo
EAJ	-Br	-H	- <i>iso</i> -propilo
EAK	-I	-Cl	-H
EAL	-I	-Br	-H
EAM	-I	-F	-H
EAN	-I	-CH ₃	-H
EAO	-I	-CF ₃	-H
EAP	-I	-OCH ₃	-H
EAQ	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
EAR	-I	-OCF ₃	-H
EAS	-I	- <i>tert</i> -butilo	-H
EAT	-I	- <i>iso</i> -propilo	-H
EAU	-I	-CH ₃	-CH ₃
EAV	-I	-H	-H
EAW	-I	-H	-Cl
EAX	-I	-H	-Br
EAY	-I	-H	-F
EAZ	-I	-H	-CH ₃
EBA	-I	-H	-CF ₃
EBB	-I	-H	-OCH ₃
EBC	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
EBD	-I	-H	-OCF ₃
EBE	-I	-H	- <i>tert</i> -butilo
EBF	-I	-H	- <i>iso</i> -propilo

Tabla 17



(Ib)

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

Compuesto	R_1	R_8	R_9
EBG	-Cl	-Cl	-H
EBH	-Cl	-Br	-H
EBI	-Cl	-F	-H
EBJ	-Cl	-CH ₃	-H
EBK	-Cl	-CF ₃	-H
EBL	-Cl	-OCH ₃	-H
EBM	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
EBN	-Cl	-OCF ₃	-H
EBO	-Cl	- <i>tert</i> -butilo	-H
EBP	-Cl	- <i>iso</i> -propilo	-H
EBQ	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
EBR	-Cl	-H	-H
EBS	-Cl	-H	-CH ₃
EBT	-Cl	-H	-CF ₃
EBU	-Cl	-H	-OCH ₃
EBV	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
EBW	-Cl	-H	-OCF ₃
EBX	-Cl	-H	- <i>tert</i> -butilo
EBY	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
EBZ	-Cl	-H	-OCF ₃
ECA	-Cl	-H	- <i>tert</i> -butilo
ECB	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
ECC	-CH ₃	-Cl	-H
ECD	-CH ₃	-Br	-H

ECE	-CH ₃	-F	-H
ECF	-CH ₃	-CH ₃	-H
ECG	-CH ₃	-CF ₃	-H
ECH	-CH ₃	-OCH ₃	-H
ECI	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
ECJ	-CH ₃	-OCF ₃	-H
ECK	-CH ₃	- <i>tert</i> -butilo	-H
ECL	-CH ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
ECM	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
ECN	-CH ₃	-H	-H
ECO	-CH ₃	-H	-Cl
ECP	-CH ₃	-H	-Br
ECQ	-CH ₃	-H	-F
ECR	-CH ₃	-H	-CH ₃
ECS	-CH ₃	-H	-CF ₃
ECT	-CH ₃	-H	-OCH ₃
ECU	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
ECV	-CH ₃	-H	-OCF ₃
ECW	-CH ₃	-H	- <i>tert</i> -butilo
ECX	-CH ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
ECY	-CF ₃	-Cl	-H
ECZ	-CF ₃	-Br	-H
EDA	-CF ₃	-F	-H
EDB	-CF ₃	-CH ₃	-H
EDC	-CF ₃	-CF ₃	-H
EDD	-CF ₃	-OCH ₃	-H
EDE	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
EDF	-CF ₃	-OCF ₃	-H
EDG	-CF ₃	- <i>tert</i> -butilo	-H
EDH	-CF ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
EDI	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
EDJ	-CF ₃	-H	-H
EDK	-CF ₃	-H	-Cl
EDL	-CF ₃	-H	-Br
EDM	-CF ₃	-H	-F
EDN	-CF ₃	-H	-CH ₃
EDO	-CF ₃	-H	-CF ₃
EDP	-CF ₃	-H	-OCH ₃
EDQ	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
EDR	-CF ₃	-H	-OCF ₃
EDS	-CF ₃	-H	- <i>tert</i> -butilo
EDT	-CF ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
EDU	-CHF ₂	-Cl	-H
EDV	-CHF ₂	-Br	-H
EDW	-CHF ₂	-F	-H
EDX	-CHF ₂	-CH ₃	-H
EDY	-CHF ₂	-CF ₃	-H
EDZ	-CHF ₂	-OCH ₃	-H

137

EEA	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
EEB	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
EEC	-CHF ₂	- <i>tert</i> -butilo	-H
EED	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
EEE	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
EEF	-CHF ₂	-H	-H
EEG	-CHF ₂	-H	-Cl
EEH	-CHF ₂	-H	-Br
EEI	-CHF ₂	-H	-F
EEJ	-CHF ₂	-H	-CH ₃
EEK	-CHF ₂	-H	-CF ₃
EEL	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
EEM	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
EEN	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
EEO	-CHF ₂	-H	- <i>tert</i> -butilo
EEP	-CHF ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
EEQ	-OH	-Cl	-H
EER	-OH	-Br	-H
EES	-OH	-F	-H
EET	-OH	-CH ₃	-H
EEU	-OH	-CF ₃	-H
EEV	-OH	-OCH ₃	-H
EEW	-OH	-OCH ₂ CH ₃	-H
EEX	-OH	-OCF ₃	-H
EEY	-OH	- <i>tert</i> -butilo	-H
EEZ	-OH	- <i>iso</i> -propilo	-H
EFA	-OH	-CH ₃	-CH ₃
EFB	-OH	-H	-H
EFC	-OH	-H	-Cl
EFD	-OH	-H	-Br
EFE	-OH	-H	-F
EFF	-OH	-H	-CH ₃
EFG	-OH	-H	-CF ₃
EFH	-OH	-H	-OCH ₃
EFI	-OH	-H	-OCH ₂ CH ₃
EFJ	-OH	-H	-OCF ₃
EFK	-OH	-H	- <i>tert</i> -butilo
EFL	-OH	-H	- <i>iso</i> -propilo
EFM	-NO ₂	-Cl	-H
EFN	-NO ₂	-Br	-H
EFO	-NO ₂	-F	-H
EFP	-NO ₂	-CH ₃	-H
EFQ	-NO ₂	-CF ₃	-H
EFR	-NO ₂	-OCH ₃	-H
EFs	-NO ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
EFT	-NO ₂	-OCF ₃	-H
EFU	-NO ₂	- <i>tert</i> -butilo	-H
EFV	-NO ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H

176

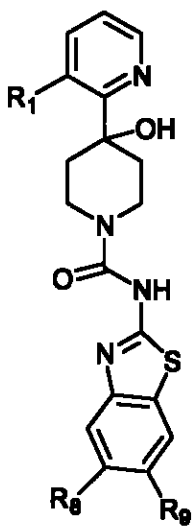
EFW	-NO ₂	-CH ₃	-CH ₃
EFX	-NO ₂	-H	-H
EFY	-NO ₂	-H	-Cl
EFZ	-NO ₂	-H	-Br
EGA	-NO ₂	-H	-F
EGB	-NO ₂	-H	-CH ₃
EGC	-NO ₂	-H	-CF ₃
EGD	-NO ₂	-H	-OCH ₃
EGE	-NO ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
EGF	-NO ₂	-H	-OCF ₃
EGG	-NO ₂	-H	- <i>tert</i> -butilo
EGH	-NO ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
EGI	-CN	-Br	-H
EGJ	-CN	-Cl	-H
EGK	-CN	-F	-H
EGL	-CN	-CH ₃	-H
EGM	-CN	-CF ₃	-H
EGN	-CN	-OCH ₃	-H
EGO	-CN	-OCH ₂ CH ₃	-H
EGP	-CN	-OCF ₃	-H
EGQ	-CN	- <i>tert</i> -butilo	-H
EGR	-CN	- <i>iso</i> -propilo	-H
EGS	-CN	-CH ₃	-CH ₃
EGT	-CN	-H	-H
EGU	-CN	-H	-Cl
EGV	-CN	-H	-Br
EGW	-CN	-H	-F
EGX	-CN	-H	-CH ₃
EGY	-CN	-H	-CF ₃
EGZ	-CN	-H	-OCH ₃
EHA	-CN	-H	-OCH ₂ CH ₃
EHB	-CN	-H	-OCF ₃
EHC	-CN	-H	- <i>tert</i> -butilo
EHD	-CN	-H	- <i>iso</i> -propilo
EHE	-Br	-Br	-H
EHF	-Br	-Cl	-H
EHG	-Br	-F	-H
EHH	-Br	-CH ₃	-H
EHI	-Br	-CF ₃	-H
EHJ	-Br	-OCH ₃	-H
EHK	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
EHL	-Br	-OCF ₃	-H
EHM	-Br	- <i>tert</i> -butilo	-H
EHN	-Br	- <i>iso</i> -propilo	-H
EHO	-Br	-CH ₃	-CH ₃
EHP	-Br	-H	-H
EHQ	-Br	-H	-Cl
EHR	-Br	-H	-Br

139 ~~139~~

EHS	-Br	-H	-F
EHT	-Br	-H	-CH ₃
EHU	-Br	-H	-CF ₃
EHV	-Br	-H	-OCH ₃
EHW	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
EHX	-Br	-H	-OCF ₃
EHY	-Br	-H	- <i>tert</i> -butilo
EHZ	-Br	-H	- <i>iso</i> -propilo
EIA	-I	-Cl	-H
EIB	-I	-Br	-H
EIC	-I	-F	-H
EID	-I	-CH ₃	-H
EIE	-I	-CF ₃	-H
EIF	-I	-OCH ₃	-H
EIG	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
EIH	-I	-OCF ₃	-H
EII	-I	- <i>tert</i> -butilo	-H
EIJ	-I	- <i>iso</i> -propilo	-H
EIK	-I	-CH ₃	-CH ₃
EIL	-I	-H	-H
EIM	-I	-H	-Cl
EIN	-I	-H	-Br
EIO	-I	-H	-F
EIP	-I	-H	-CH ₃
EQ	-I	-H	-CF ₃
EIR	-I	-H	-OCH ₃
EIS	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
EIT	-I	-H	-OCF ₃
EIU	-I	-H	- <i>tert</i> -butilo
EIV	-I	-H	- <i>iso</i> -propilo

149

Tabla 18



(II)

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

Compuesto	R ₁	R ₈	R ₉
EIW	-Cl	-Cl	-H
EIX	-Cl	-Br	-H
EIY	-Cl	-F	-H
EIZ	-Cl	-CH ₃	-H
EJA	-Cl	-CF ₃	-H
EJB	-Cl	-OCH ₃	-H
EJC	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
EJD	-Cl	-OCF ₃	-H
EJE	-Cl	- <i>tert</i> -butilo	-H
EJF	-Cl	- <i>iso</i> -propilo	-H
EJG	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
EJH	-Cl	-H	-H
EJI	-Cl	-H	-CH ₃
EJJ	-Cl	-H	-CF ₃
EJK	-Cl	-H	-OCH ₃
EJL	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
EJM	-Cl	-H	-OCF ₃
EJN	-Cl	-H	- <i>tert</i> -butilo
EJO	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
EJP	-Cl	-H	-OCF ₃
EJQ	-Cl	-H	- <i>tert</i> -butilo
EJR	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
EJS	-CH ₃	-Cl	-H
EJT	-CH ₃	-Br	-H

141

EJU	-CH ₃	-F	-H
EJV	-CH ₃	-CH ₃	-H
EJW	-CH ₃	-CF ₃	-H
EJX	-CH ₃	-OCH ₃	-H
EJY	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
EJZ	-CH ₃	-OCF ₃	-H
EKA	-CH ₃	- <i>tert</i> -butilo	-H
EKB	-CH ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
EKC	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
EKD	-CH ₃	-H	-H
EKE	-CH ₃	-H	-Cl
EKF	-CH ₃	-H	-Br
EKG	-CH ₃	-H	-F
EKH	-CH ₃	-H	-CH ₃
EKI	-CH ₃	-H	-CF ₃
EKJ	-CH ₃	-H	-OCH ₃
EKK	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
EKL	-CH ₃	-H	-OCF ₃
EKM	-CH ₃	-H	- <i>tert</i> -butilo
EKN	-CH ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
EKO	-CF ₃	-Cl	-H
EKP	-CF ₃	-Br	-H
EKQ	-CF ₃	-F	-H
EKR	-CF ₃	-CH ₃	-H
EKS	-CF ₃	-CF ₃	-H
EKT	-CF ₃	-OCH ₃	-H
EKU	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
EKV	-CF ₃	-OCF ₃	-H
EKW	-CF ₃	- <i>tert</i> -butilo	-H
EKX	-CF ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
EKY	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
EKZ	-CF ₃	-H	-H
ELA	-CF ₃	-H	-Cl
ELB	-CF ₃	-H	-Br
ELC	-CF ₃	-H	-F
ELD	-CF ₃	-H	-CH ₃
ELE	-CF ₃	-H	-CF ₃
ELF	-CF ₃	-H	-OCH ₃
ELG	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
ELH	-CF ₃	-H	-OCF ₃
ELI	-CF ₃	-H	- <i>tert</i> -butilo
ELJ	-CF ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
ELK	-CHF ₂	-Cl	-H
ELL	-CHF ₂	-Br	-H
ELM	-CHF ₂	-F	-H
ELN	-CHF ₂	-CH ₃	-H
ELO	-CHF ₂	-CF ₃	-H
ELP	-CHF ₂	-OCH ₃	-H

142

ELQ	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
ELR	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
ELS	-CHF ₂	- <i>tert</i> -butilo	-H
ELT	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
ELU	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
ELV	-CHF ₂	-H	-H
ELW	-CHF ₂	-H	-Cl
ELX	-CHF ₂	-H	-Br
ELY	-CHF ₂	-H	-F
ELZ	-CHF ₂	-H	-CH ₃
EMA	-CHF ₂	-H	-CF ₃
EMB	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
EMC	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
EMD	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
EME	-CHF ₂	-H	- <i>tert</i> -butilo
EMF	-CHF ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
EMG	-OH	-Cl	-H
EMH	-OH	-Br	-H
EMI	-OH	-F	-H
EMJ	-OH	-CH ₃	-H
EMK	-OH	-CF ₃	-H
EML	-OH	-OCH ₃	-H
EMM	-OH	-OCH ₂ CH ₃	-H
EMN	-OH	-OCF ₃	-H
EMO	-OH	- <i>tert</i> -butilo	-H
EMP	-OH	- <i>iso</i> -propilo	-H
EMQ	-OH	-CH ₃	-CH ₃
EMR	-OH	-H	-H
EMS	-OH	-H	-Cl
EMT	-OH	-H	-Br
EMU	-OH	-H	-F
EMV	-OH	-H	-CH ₃
EMW	-OH	-H	-CF ₃
EMX	-OH	-H	-OCH ₃
EMY	-OH	-H	-OCH ₂ CH ₃
EMZ	-OH	-H	-OCF ₃
ENA	-OH	-H	- <i>tert</i> -butilo
ENB	-OH	-H	- <i>iso</i> -propilo
ENC	-NO ₂	-Cl	-H
END	-NO ₂	-Br	-H
ENE	-NO ₂	-F	-H
ENF	-NO ₂	-CH ₃	-H
ENG	-NO ₂	-CF ₃	-H
ENH	-NO ₂	-OCH ₃	-H
ENI	-NO ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
ENJ	-NO ₂	-OCF ₃	-H
ENK	-NO ₂	- <i>tert</i> -butilo	-H
ENL	-NO ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H

143

ENM	-NO ₂	-CH ₃	-CH ₃
ENN	-NO ₂	-H	-H
ENO	-NO ₂	-H	-Cl
ENP	-NO ₂	-H	-Br
ENQ	-NO ₂	-H	-F
ENR	-NO ₂	-H	-CH ₃
ENS	-NO ₂	-H	-CF ₃
ENT	-NO ₂	-H	-OCH ₃
ENU	-NO ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
ENV	-NO ₂	-H	-OCF ₃
ENW	-NO ₂	-H	- <i>tert</i> -butilo
ENX	-NO ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
ENY	-CN	-Br	-H
ENZ	-CN	-Cl	-H
EOA	-CN	-F	-H
EOB	-CN	-CH ₃	-H
EOC	-CN	-CF ₃	-H
EOD	-CN	-OCH ₃	-H
EOE	-CN	-OCH ₂ CH ₃	-H
EOF	-CN	-OCF ₃	-H
EOG	-CN	- <i>tert</i> -butilo	-H
EOH	-CN	- <i>iso</i> -propilo	-H
EOI	-CN	-CH ₃	-CH ₃
EOJ	-CN	-H	-H
EOK	-CN	-H	-Cl
EOL	-CN	-H	-Br
EOM	-CN	-H	-F
EON	-CN	-H	-CH ₃
EOO	-CN	-H	-CF ₃
EOP	-CN	-H	-OCH ₃
EOQ	-CN	-H	-OCH ₂ CH ₃
EOR	-CN	-H	-OCF ₃
EOS	-CN	-H	- <i>tert</i> -butilo
EOT	-CN	-H	- <i>iso</i> -propilo
EOU	-Br	-Br	-H
EOV	-Br	-Cl	-H
EOW	-Br	-F	-H
EOX	-Br	-CH ₃	-H
EOY	-Br	-CF ₃	-H
EOZ	-Br	-OCH ₃	-H
EPA	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
EPB	-Br	-OCF ₃	-H
EPC	-Br	- <i>tert</i> -butilo	-H
EPD	-Br	- <i>iso</i> -propilo	-H
EPE	-Br	-CH ₃	-CH ₃
EPF	-Br	-H	-H
EPG	-Br	-H	-Cl
EPH	-Br	-H	-Br

EPI	-Br	-H	-F
EPJ	-Br	-H	-CH ₃
EPK	-Br	-H	-CF ₃
EPL	-Br	-H	-OCH ₃
EPM	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
EPN	-Br	-H	-OCF ₃
EPO	-Br	-H	- <i>tert</i> -butilo
EPP	-Br	-H	- <i>iso</i> -propilo
EPQ	-I	-Cl	-H
EPR	-I	-Br	-H
EPS	-I	-F	-H
EPT	-I	-CH ₃	-H
EPU	-I	-CF ₃	-H
EPV	-I	-OCH ₃	-H
EPW	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
EPX	-I	-OCF ₃	-H
EPY	-I	- <i>tert</i> -butilo	-H
EPZ	-I	- <i>iso</i> -propilo	-H
EQA	-I	-CH ₃	-CH ₃
EQB	-I	-H	-H
EQC	-I	-H	-Cl
EQD	-I	-H	-Br
EQE	-I	-H	-F
EQF	-I	-H	-CH ₃
EQG	-I	-H	-CF ₃
EQH	-I	-H	-OCH ₃
EQI	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
EQJ	-I	-H	-OCF ₃
EQK	-I	-H	- <i>tert</i> -butilo
EQL	-I	-H	- <i>iso</i> -propilo

145

4.5 DEFINICIONES

De acuerdo a la utilización dada en este documento, los términos utilizados anteriormente tienen el siguiente significado:

“(C₁-C₁₀)alquil” significa una cadena lineal o ramificada de hidrocarbano no-cíclico teniendo de 1 a 10 átomos de carbono. Cadena lineal representativa de -(C₁-C₁₀)alquils incluye -metilo, -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo, -n-hexilo, -n-heptilo, -n-octilo, -n-nonilo, y -n-decilo. Ramificadas representativas -(C₁-C₁₀)alquils incluye -*iso*-propilo, -*sec*-butilo, -*iso*-butilo, -*tert*-butilo, -*iso*-pentilo, -*neo*-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 3-etilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-metilhexilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 1,2-dimetilpentilo, 1,3-dimetilpentilo, 1,2-dimetilhexilo, 1,3-dimetilhexilo, 3,3-dimetilhexilo, 1,2-dimetilheptilo, 1,3-dimetilheptilo, y 3,3-dimetilheptilo.

“(C₁-C₆)alquil” significa una cadena lineal o ramificada de hidrocarbano no-cíclico teniendo de 1 a 6 átomos de carbono. Cadena lineal representativa de -(C₁-C₆)alquils incluye -metilo, -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo, y -n-hexilo. Ramificada representativa -(C₁-C₆)alquils incluye -*iso*-propilo, -*sec*-butilo, -*iso*-butilo, -*tert*-butilo, -*iso*-pentilo, -*neo*-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 3-etilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, y 3,3-dimetilbutilo.

“(C₁-C₄)alquil” significa una cadena lineal o ramificada de hidrocarbano no-cíclico teniendo de 1 a 4 átomos de carbono. Cadena lineal representativa de -(C₁-C₄)alquils incluye -metilo, -etilo, -n-propilo, y -n-butilo. Ramificada representativa de -(C₁-C₄)alquils incluye -*iso*-propilo, -*sec*-butilo, -*iso*-butilo, y -*tert*-butilo.

“(C₂-C₁₀)alquenil” significa una cadena lineal o ramificada de hidrocarbano no-cíclico teniendo de 2 a 10 átomos de carbono e incluyendo al menos un doble enlace carbono-carbono. Cadena lineal y ramificada representativa de (C₂-C₁₀)alquenils incluye -vinilo, -alilo, -1-butenilo, -2-butenilo, -*iso*-butilenilo, -1-pentenilo, -2-pentenilo, -3-metilo-1-butenilo, -2-metilo-2-butenilo, -2,3-dimetilo-2-butenilo, -1-hexenilo, -2-hexenilo, -3-hexenilo, -1-heptenilo, -2-heptenilo,

146

-3-heptenilo, -1-octenilo, -2-octenilo, -3-octenilo, -1-nonenilo, -2-nonenilo, -3-nonenilo, -1-decenilo, -2-decenilo, -3-decenilo y similares.

5 “-(C₂-C₆)alquenil” significa una cadena lineal o ramificada de hidrocarburo no-cíclico teniendo de 2 a 6 átomos e incluyendo al menos un doble enlace carbono-carbono. Cadena lineal y ramificada representativa de (C₂-C₆)alquenils incluye -vinilo, -alilo, -1-butenilo, -2-butenilo, -*iso*-butilenilo, -1-pentenilo, -2-pentenilo, -3-metilo-1-butenilo, -2-metilo-2-butenilo, -2,3-dimetilo-2-butenilo, -1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo y similares.

10 “-(C₂-C₁₀)alquinil” significa una cadena lineal o ramificada de hidrocarburo no-cíclico teniendo de 2 a 10 átomos de carbono e incluyendo al menos un triple enlace carbono-carbono. Cadena lineal y ramificada representativa de -(C₂-C₁₀)alquinils incluye -acetilenilo, -propinilo, -1-butenilo, -2-butenilo, -1-pentinilo, -2-pentinilo, -3-metilo-1-butenilo, -4-pentinilo, -1-hexinilo, -2-hexinilo, -5-hexinilo, -1-heptinilo, -2-heptinilo, -6-heptinilo, -1-octinilo, -2-octinilo, -7-octinilo, -1-noninilo, -2-
15 noninilo, -8-noninilo, -1-decinilo, -2-decinilo, -9-decenilo y similares.

20 “-(C₂-C₆)alquinil” significa una cadena lineal o ramificada de hidrocarburo no-cíclico teniendo de 2 a 6 átomos de carbono incluyendo al menos un triple enlace de carbono-carbono. Cadena lineal y ramificada representativa de (C₂-C₆)alquinils incluye -acetilenilo, -propinilo, -1-butenilo, -2-butenilo, -1-pentinilo, -2-pentinilo, -3-metilo-1-butenilo, -4-pentinilo, -1-hexinilo, -2-hexinilo, -5-hexinilo y similares.

25 “-(C₃-C₁₀)cicloalquil” significa un hidrocarburo cíclico saturado teniendo de 3 a 10 átomos de carbono. (C₃-C₁₀)cicloalquils representativos son -ciclopropilo, -ciclobutilo, -ciclopentilo, -ciclohexilo, -cicloheptilo, -ciclooctilo, -ciclononilo, y -ciclodecilo.

“-(C₃-C₈)cicloalquil” significa un hidrocarburo cíclico saturado teniendo de 3 a 8 átomos de carbono. (C₃-C₈)cicloalquils representativos son -ciclopropilo, -ciclobutilo, -ciclopentilo, -ciclohexilo, -cicloheptilo, y -ciclooctilo.

30 “-(C₈-C₁₄)bicicloalquil” significa un sistema de anillo de hidrocarburo bi-cíclico teniendo de 8 a 14 átomos de carbono y al menos un anillo alquil cíclico saturado. -(C₈-C₁₄)bicicloalquils representativo incluye -indanilo, -1,2,3,4-tetrahidronaftilo, -5,6,7,8-tetrahidronaftilo, -perhidronaftilo y similares.

“-(C₈-C₁₄)tricicloalquil” significa un sistema de anillo de hidrocarburo tri-cíclico teniendo de 8 a 14 átomos de carbono y al menos un anillo saturado. -(C₈-

C₁₄)trícicloalquils representativo incluye -pirenilo, -1,2,3,4-tetrahidroantraceno, -perhidroantraceno, -aceantreno, -1,2,3,4-tetrahydrofenantreno, -5,6,7,8-tetrahydrofenantreno, perhidrofenantreno y similares.

5 “-(C₅-C₁₀)cicloalquénil” significa un hidrocarburo cíclico no-aromático teniendo al menos un doble enlace carbono-carbono en el sistema cíclico y de 5 a 10 átomos de carbono. (C₅-C₁₀)cicloalquénils representativo incluye -ciclopentenilo, -ciclopentadienilo, ciclohexenilo, -ciclohexadienilo, -cicloheptenilo, -cicloheptadienilo, -cicloheptatrienilo, ciclooctenilo, -ciclooctadienilo, -ciclooctatrienilo, -ciclooctatetraenyl, -ciclononenilo, -ciclononadienilo, -ciclodecenilo, -ciclodecadienilo y similares.

10 “-(C₅-C₈)cicloalquénil” significa un hidrocarburo cíclico no-aromático teniendo al menos un doble enlace carbono-carbono en el sistema cíclico y de 5 a 8 átomos de carbono. -(C₅-C₈)cicloalquénils representativo incluye -ciclopentenilo, -ciclopentadienilo, -ciclohexenilo, -ciclohexadienilo, -cicloheptenilo, -cicloheptadienilo, -cicloheptatrienilo, -ciclooctenilo, -ciclooctadienilo, -ciclooctatrienilo, -ciclooctatetraenilo y similares.

15 “-(C₈-C₁₄)bicicloalquénil” significa un sistema de anillo de hidrocarburo bi-cíclico teniendo al menos un doble enlace carbono-carbono en cada anillo y de 8 a 14 átomos de carbono. -(C₈-C₁₄)bicicloalquénils representativo incluye -indenilo, -pentalenilo, -naftalenilo, -azulenilo, -heptalenilo, -1,2,7,8-tetrahidronaftalenilo y similares.

20 “-(C₈-C₁₄)trícicloalquénil” significa un sistema de anillo de hidrocarburo tri-cíclico teniendo al menos un doble enlace carbono-carbono en cada anillo y de 8 a 14 átomos de carbono. -(C₈-C₁₄)trícicloalquénils representativo incluye -antraceno, -fenantreno, -fenalenilo, -acenaftalenilo, *αs*-indaceno, *s*-indaceno y similares.

25 “-(3- a 7-cuerpos)heterociclo” o “-(3- a 7-cuerpos)heterociclo” significa un anillo monocíclico heterocíclico de 3- a 7-cuerpos el cual es saturado, no-aromático insaturado, o aromático. Un heterociclo de 3- ó 4-cuerpos puede contener hasta 3 heteroátomos, un heterociclo de 5-cuerpos puede contener hasta 4 heteroátomos, un heterociclo de 6-cuerpos puede contener hasta 6 heteroátomos, y un heterociclo de 7-
30 cuerpos puede contener hasta 7 heteroátomos. Cada heteroátomo es independientemente seleccionado de nitrógeno, el cual puede ser cuaternizado; oxígeno; y azufre, incluyendo sulfoxido y sulfona. El -(3- a 7-cuerpos)heteroaril puede adjuntarse por medio de un átomo de nitrógeno o carbono. -(3- a 7-cuerpos)heteroarilos incluye piridilo, furilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo,

148

isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, morfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopirano y similares.

5 “(3- a 5-cuerpos)heterociclo” o “-(3- a 5-cuerpos)heterociclo” significa un anillo monocíclico heterocíclico de 3- a 5-cuerpos el cual es ya sea saturado, no-aromático insaturado o aromático. Un heterociclo de 3- o 4-cuerpos puede contener hasta 3 heteroátomos, y un heterociclo de 5-cuerpos puede contener hasta 4 heteroátomos. Cada heteroátomo es independientemente seleccionado de nitrógeno, el
10 cual puede ser cuaternizado; oxígeno; y azufre, incluyendo sulfóxido y sulfona. El -(3- a 5-cuerpos)heteroaril puede adjuntarse por medio de un átomo de nitrógeno o carbono. -(3- a 5-cuerpos)heteroarilos representativos incluye piridilo, furilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, triazinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, hidantoinilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofenilo y similares.
15

 “(7- a 10-cuerpos)bicicloheterociclo” o “-(7- a 10-cuerpos)bicicloheterociclo” significa un anillo bicíclico heterocíclico de 7- a 10-cuerpos el cual es ya sea saturado, no-aromático insaturado o aromático. Un -(7- a 10-cuerpos)bicicloheterociclo contiene entre 1 a 4 heteroátomos independientemente
20 seleccionados de nitrógeno, los cuales pueden ser cuaternizados; oxígeno; y azufre, incluyendo sulfóxido y sulfona. El -(7- a 10-cuerpos)bicicloheterociclo puede adjuntarse por medio de un átomo de carbono o nitrógeno. -(7- a 10-cuerpos)bicicloheterociclos representativo incluye-quinolinilo, -isoquinolinilo, -cromonilo, -coumarinilo, -indolilo, -indolizínilo, -benzo[b]furano, -benzo[b]tiofenilo, -indazolilo, -purinilo, -4H-quinolizínilo, -isoquinolilo, -quinolilo, -flalazinilo, -naftiridinilo, -carbazolilo, - β -carbolinilo y similares.
25

 “(C₁₄)aril” significa una porción de carbocíclico aromático de 14-cuerpos tales como -antrilo o -fenantrilo.

 “(5- a 10-cuerpos)heteroaril” significa un anillo aromático heterociclo de
30 5 a 10 cuerpos, incluyendo tanto el sistema monocíclico como el bicíclico, en donde al menos un átomo de carbono de ambos o uno de los anillos es reemplazado con un heteroátomo independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre. En una modalidad, uno de los anillos de -(5- a 10-cuerpos)heteroaril contiene al menos un átomo de carbono. En otra modalidad, ambos de los anillos -(5- a 10-cuerpos)heteroaril

5 contienen al menos un átomo de carbono. -(5- a 10-cuerpos)heteroariles representativos incluyen piridilo, furilo, benzofuranilo, tiofenilo, benzotiofenilo, quinolinilo, pirrolilo, indolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, imidazolilo, benzimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiadiazolilo, triazinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, y quinazolinilo.

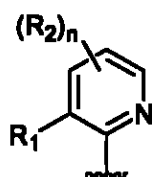
"-CH₂(halo)" significa un grupo metilo en donde uno de los hidrógenos del grupo metilo ha sido reemplazado con un halógeno. Grupos -CH₂(halo) representativos incluyen -CH₂F, -CH₂Cl, -CH₂Br, y -CH₂I.

10 "-CH(halo)₂" significa un grupo metilo en donde dos de los hidrógenos del grupo metilo han sido reemplazados con halógeno. Grupos -CH(halo)₂ representativos incluyen -CHF₂, -CHCl₂, -CHBr₂, CHBrCl, CHClI, y -CHI₂.

"-C(halo)₃" significa un grupo metilo en donde cada uno de los hidrógenos del grupo metilo han sido reemplazados con halógeno. Grupos -C(halo)₃ representativos incluyen -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, y -CI₃.

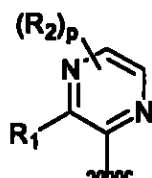
15 "-Halógeno" o "-halo" significa -F, -Cl, -Br, o -I.

La frase "grupo piridilo" significa



en donde R₁, R₂, y n se encuentran definidos más arriba para los Compuestos Piperidino.

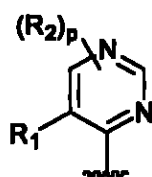
La frase "grupo pirazinilo" significa,



20

en donde R₁, R₂, y p se encuentran definidos más arriba para los Compuestos Piperidino.

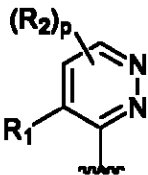
La frase "grupo pirimidinilo" significa



150

en donde R_1 , R_2 , y p se encuentran definidos más arriba para los Compuestos Piperidino.

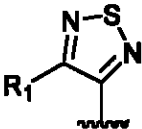
La frase “grupo piridazinilo” significa



en donde R_1 , R_2 , y p se encuentran definidos más arriba para los Compuestos Piperidino.

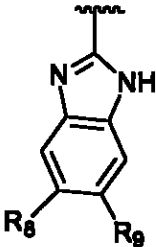
5

La frase “grupo tiazanilo” significa



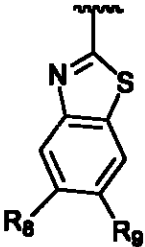
en donde R_1 se encuentra definido más arriba para los Compuestos Piperidino.

La frase “grupo benzoimidiazolilo” significa



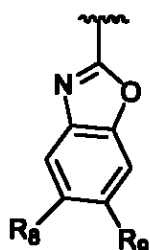
10 En donde R_8 y R_9 se encuentran definidos más arriba para los Compuestos Piperidino.

La frase “grupo benzotiazolilo” significa



en donde R_8 y R_9 se encuentran definidos más arriba para los Compuestos Piperidino.

La frase “grupo benzoxazolilo” significa



en donde R_8 y R_9 se encuentran definidos más arriba para los Compuestos Piperidino.

El término "animal," incluye, pero no se encuentra limitado a, una vaca, mono, mandril, chimpancé, caballo, oveja, cerdo, pollo, pavo, codorniz, gato, perro, rata, ratón, conejillo de indias y humano.

La frase "sal farmacéuticamente aceptable," de acuerdo al uso aquí otorgado, es cualquier sal farmacéuticamente aceptable que se pueda preparar a partir de un Compuesto Piperidino, incluyendo una sal formada de un ácido y un grupo básico funcional, tal como un grupo de nitrógeno, de uno de los Compuestos Piperidinos. Sales ilustrativas incluyen, pero no están limitadas a, sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, iodo, nitrato, bisulfato, fosfato, ácido fosfónico, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tannato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, benzenosulfonato, *p*-toluenosulfonato, y pamoato (*esto es*, sales 1,1'-metilene-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). El término "sal farmacéuticamente aceptable" también incluye una sal preparada a partir de un Compuesto Piperidino teniendo un grupo ácido funcional, tal como un grupo de ácido carboxílico funcional, y una base inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable. Bases adecuadas incluyen, pero no están limitadas a hidróxidos de metales alcali tal como sodio, potasio y litio; hidróxidos de metales alcalinos tales como calcio y magnesio; hidróxidos de otros metales tales como aluminio y zinc; amoníaco y aminas orgánicas, tales como mono-, di-, hidroxí sustituidos o insustituidos, o trialkilaminas; dicitclohexiloamina; tributilo amina; piridino; N-metilo,N-etiloamina; dietiloamina; trietiloamina; mono-, bis-, o tris-(2-hidroxí- alquil aminas más bajas), tal como mono-, bis-, o tris-(2-hidroxietilo)amina. 2-hidroxí-*tert*-butiloaminc, o tris-(hidroximetilo)metiloamina, N,N-di- alquil más bajo-N-(hidroxí alquil más bajo)-aminas, tal como N,N-dimetilo-N-(2-hidroxietilo)amina, o tri-(2-hidroxietilo)amina; N-metilo-D-glucamina; y amino ácidos tales como arginina, lisina y similares.

La frase "cantidad efectiva," utilizada en conexión con un Compuesto Piperidino significa una cantidad efectiva para: (a) tratar o prevenir una Condición; o (b) inhibir la función VR1, mGluR1, o mGluR5 en una célula.

La frase "cantidad efectiva," utilizada en conexión con otro agente terapéutico significa una cantidad para proporcionar el efecto terapéutico del agente terapéutico.

Cuando un primer grupo es "substituido con uno o más" segundos grupos, uno o más átomos de hidrógeno del primer grupo es reemplazado con un número correspondiente de segundos grupos. Cuando el número de segundos grupos es dos o más, cada segundo grupo puede ser igual o diferente. En una modalidad, el número de segundos grupos es uno o dos. En otra modalidad, el número de segundos grupos es uno.

El término "THF" significa tetrahidrofurano.

El término "DCM" significa diclorometano.

El término "DMF" significa dimetilformamida.

El término "DAST" significa "(dietilamina) sulfuro trifluorido.

El término "DMSO" significa sulfóxido dimetilo.

El término "IBD" significa enfermedad inflamatoria del intestino.

El término "IBS" significa síndrome del intestino irritable.

El término "ALS" significa esclerosis amiotrófica lateral.

Las frases "tratamiento de," "tratar" y similares incluyen el alivio o aminoramiento de una Condición o síntomas del mismo.

En una modalidad, tratar incluye inhibir, por ejemplo, disminuir la frecuencia global de episodios de una Condición o un síntoma del mismo.

Las frases "prevención de," "prevenir" y similares incluyen evitar el inicio de una Condición o un síntoma del mismo.

4.6 MÉTODOS PARA PREPARAR COMPUESTOS PIPERIDINOS

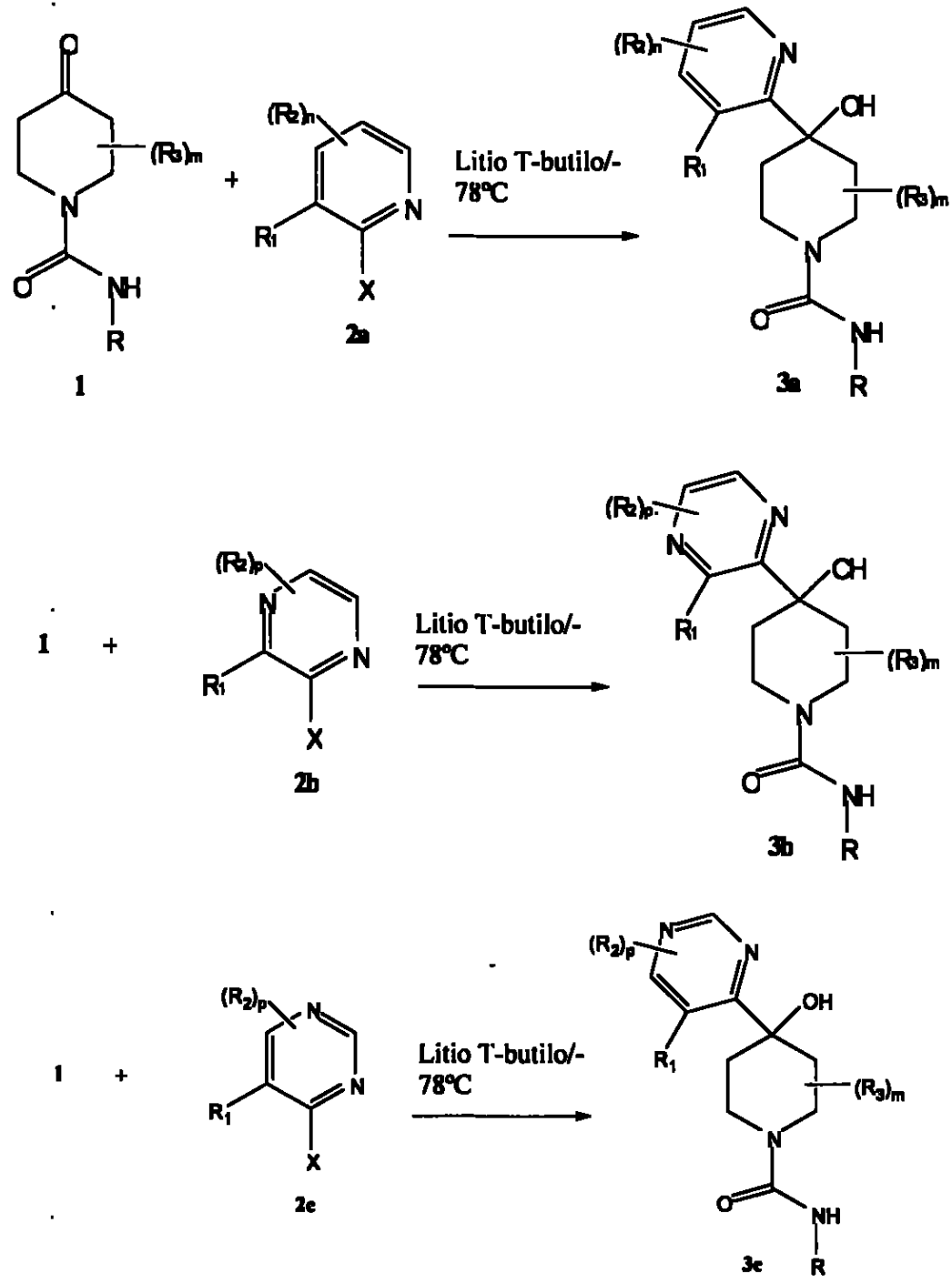
Los Compuestos Piperidinos pueden prepararse utilizando síntesis orgánicas convencionales o por medio de los siguientes métodos ilustrativos mostrados en los siguientes esquemas.

30 4.6.1 Métodos para preparar los Compuestos Piperidinos En donde X es O y R₄ es -OH

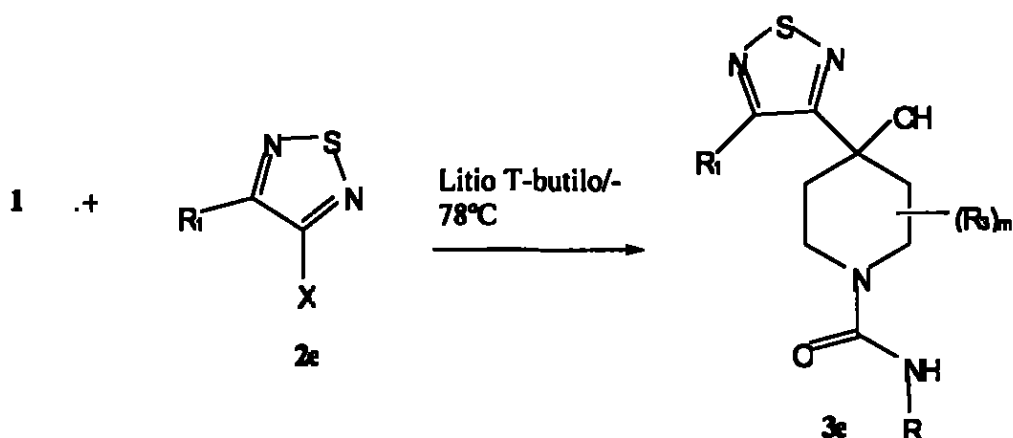
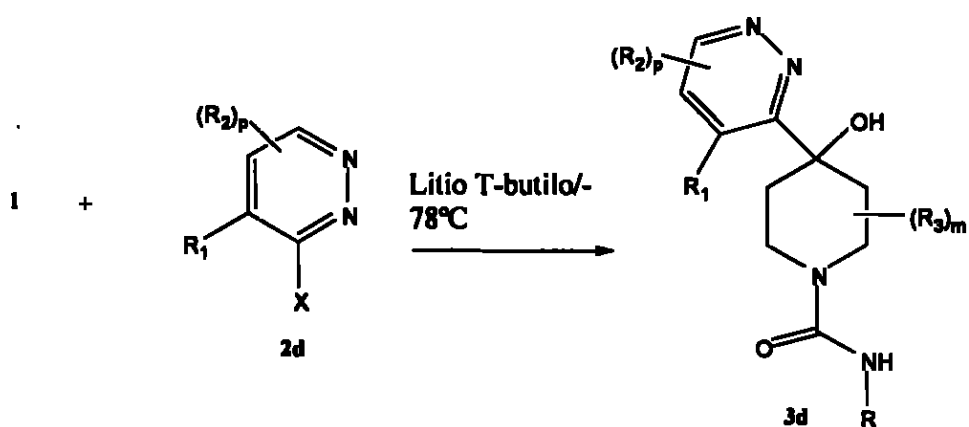
153

Los Compuestos Piperidinos en donde X es O y R₄ es -OH pueden obtenerse de acuerdo al método ilustrado más abajo en el Esquema 1:

Esquema 1



154



5 en donde R_1 , R_2 , R_3 , n , m , y p son se encuentran definidos más arriba para los Compuestos Piperidinos; R es Ar_2 o Ar_3 , y X es un halógeno.

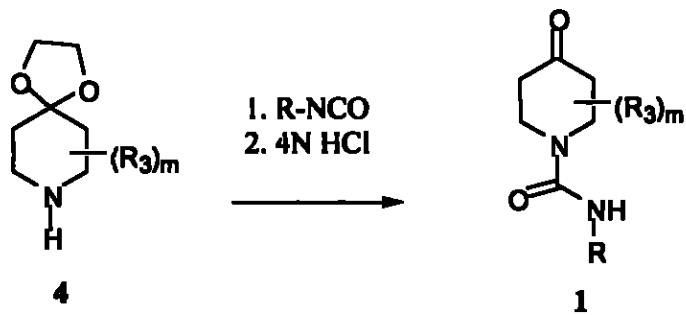
Una solución de un compuesto de la fórmula **2a-e** en presencia de *tert*-butilo litio (1,7 M en heptano, 6,45 mL, 11,12 mmol) en THF (20 mL) un compuesto de la fórmula **1** en THF anhidrico (10 mL) es añadida por goteo a -78°C . La mezcla de
 10 reacción resultante es agitada a -78°C durante alrededor de 3 horas y es estabilizada con NH_4Cl acuosa a alrededor de 0°C y las capas orgánicas y acuosas separadas. La capa acuosa se extrae con THF, la capa orgánica combinada, y las capas orgánicas combinadas secadas (Na_2SO_4). La solución resultante es concentrada bajo presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo es purificado utilizando cromatografía
 15 flash sobre una columna de gel de sílice eluida con etil acetato/hexano (gradiente de elución entre 30:70 a 70:30) para proporcionar un Compuesto Piperidino en donde X es O y R_4 es $-\text{OH}$ (**3a-e**).

15

Los compuestos de la formula 2a-e se encuentran comercialmente disponibles o pueden ser preparados por métodos conocidos por aquellas personas versadas en el arte.

El compuesto de la fórmula 1 puede obtenerse reaccionando un compuesto de la fórmula 4 con un isocianato de acuerdo a lo ilustrado más abajo en el Esquema 2.

Esquema 2



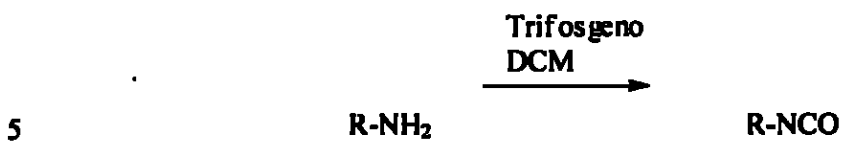
en donde R_3 , y m se encuentran definidos más arriba para los Compuestos Piperidinos; y R es Ar_2 o Ar_3 .

Un compuesto de la fórmula 4 (20 mmol) en cloroforma es añadido a una solución de un isocianato de fórmula R-NCO en cloroforma (30 mL) a alrededor de 25°C. La reacción resultante es agitada durante alrededor de 3 horas a alrededor de 25°C. El solvente es entonces removido bajo presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo es suspendido en THF (50 mL) y 4N HCl (50 mL) es añadido a la solución resultante y la mezcla de reacción agitada durante alrededor de 12 horas. La mezcla de reacción es entonces vertida en agua (200 mL) y el pH ajustado a un valor mayor a 10 con carbonato potásico acuoso. La solución resultante es extractada con etil acetato y las capas de etil acetato son combinadas y secadas ($MgSO_4$). El solvente es entonces removido bajo presión reducida para proporcionar un residuo que pueda ser purificado utilizando cromatografía flash sobre una columna de gel de sílice eluida con etil acetato/hexano (gradiente de elución entre 30:70 a 70:30) para proporcionar un compuesto de la fórmula 1.

Isocianatos de fórmula R-NCO se encuentran comercialmente disponibles o pueden ser preparados reaccionando una amina RNH_2 con fosgeno de acuerdo a métodos conocidos (ver. por ejemplo, H. Eckert and B. Foster, *Angew. Chem. Int. Ed.*

156

Engl., 26, 894 (1987); H. Eckert, Ger. Offen. DE 3 440 141; *Chem. Abstr.* 106, 4294d (1987); and L. Contarca et al., *Synthesis*, 553-576 (1996). Por ejemplo, una amina Ar_2NH_2 puede ser reaccionada con trifosgeno de acuerdo al Esquema ilustrado más abajo.



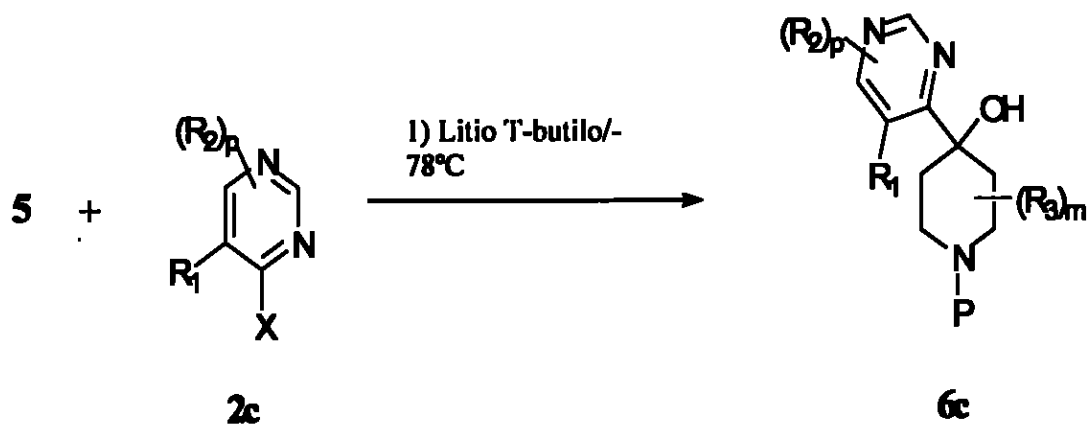
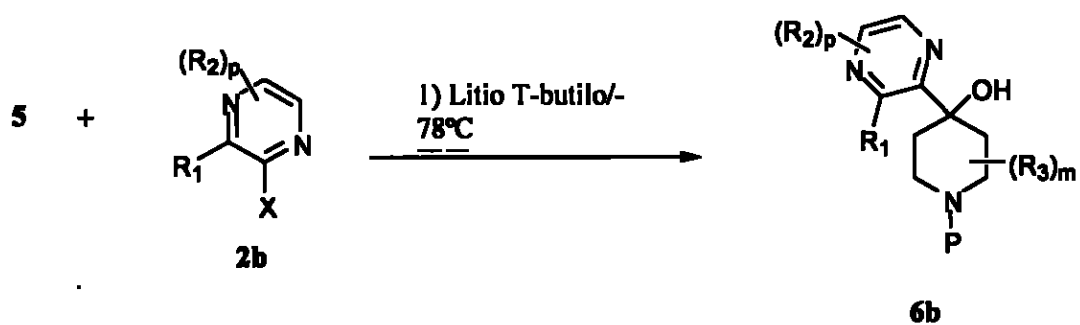
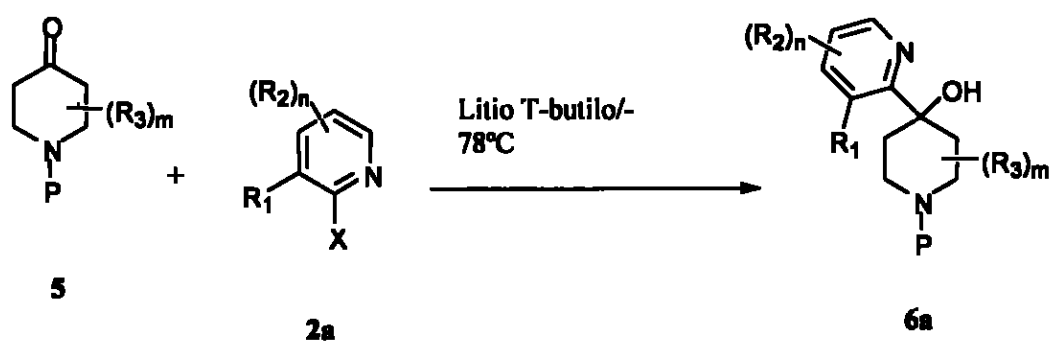
Típicamente, una solución de trifosgeno (alrededor de 0,3 eq.) en DCM (alrededor de 0,3M) es añadida lentamente a una solución agitada de la amina (alrededor de 1,0 eq.) en DCM (alrededor de 0,3M) a alrededor de 25°C. La mezcla de reacción es entonces agitada a alrededor de 25°C durante alrededor de 10 min. y la temperatura entonces elevada a alrededor de 70°C. Después de agitar a alrededor de 70°C durante alrededor de 3 horas, la mezcla de reacción es enfriada a alrededor de 25°C, filtrada, y, el concentrado es filtrado para obtener el isocianato deseado.

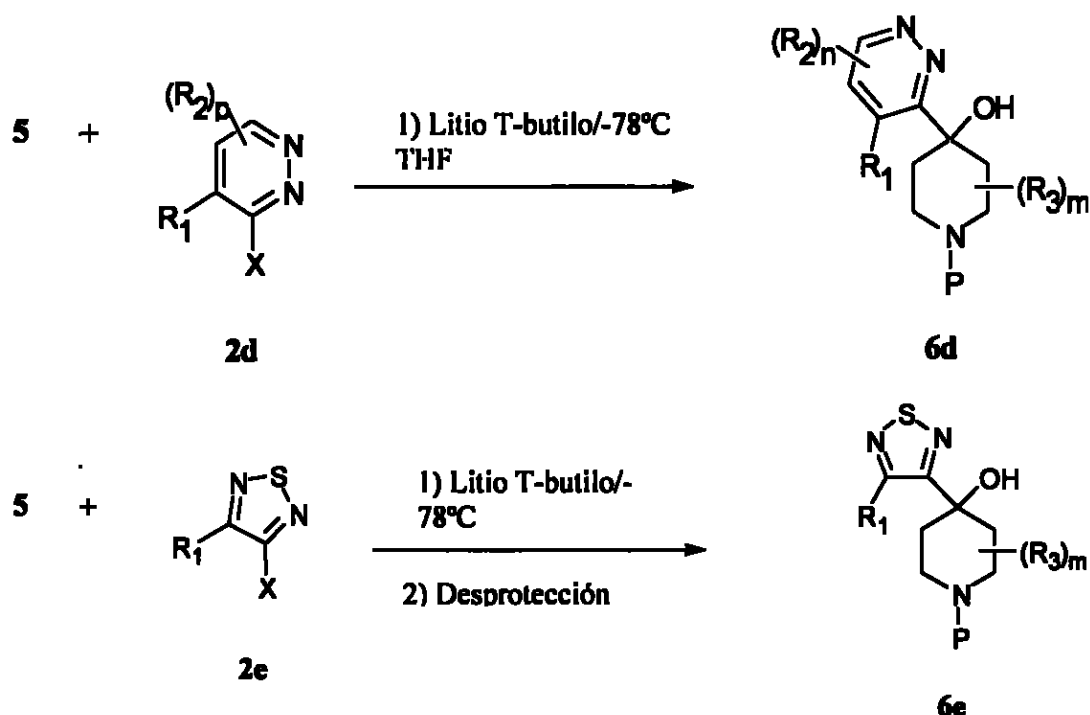
Compuestos de la fórmula 4 se encuentran comercialmente disponibles o pueden ser preparados por métodos conocidos por aquellas personas versadas en el arte.

Los Compuestos Piperidinos en donde X es O y R_4 es -OH también se pueden obtener a través del método ilustrado más abajo en los Esquemas 3 y 4.

152

Esquema 3



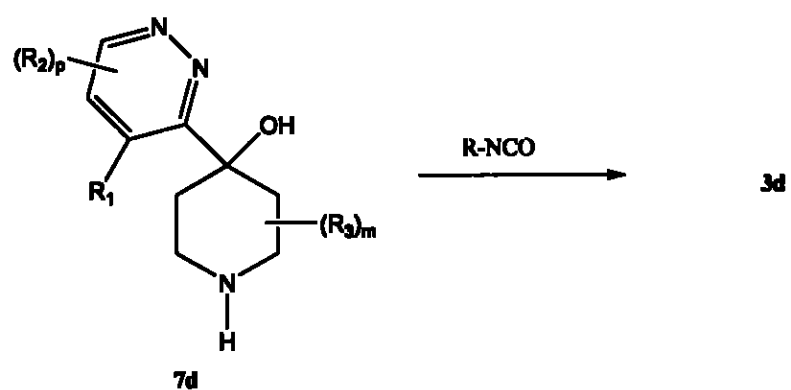
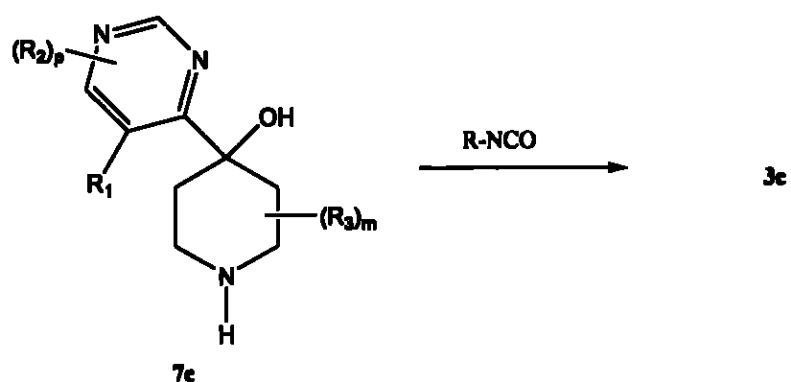
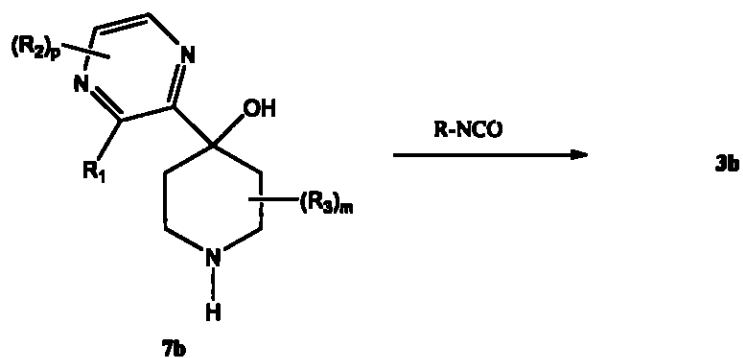
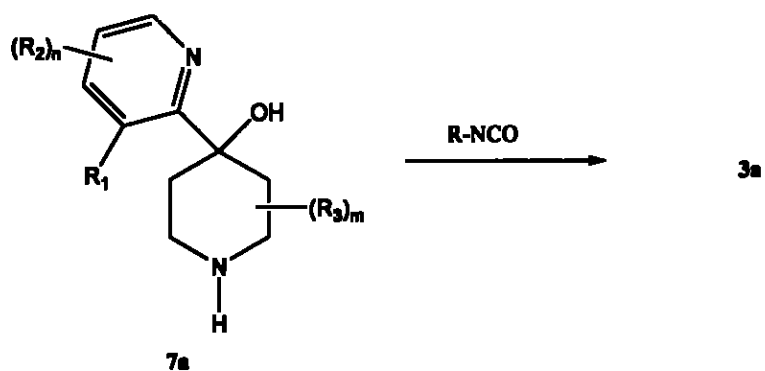


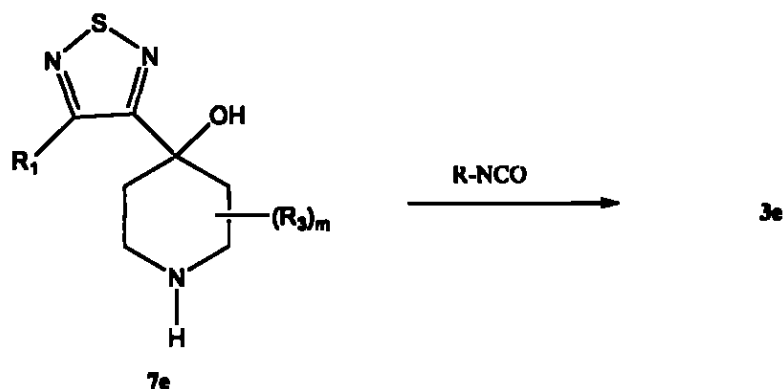
en donde R_1 , R_2 , R_3 , n , m , y p son definidos anteriormente para los Compuestos Piperidinos; X es un halógeno; y P es un grupo protector de nitrógeno (ver, por ejemplo, T.W. Greene et al., *Protective Groups in Organic Synthesis* 494-653 (3d ed. 1999)).

A una solución de $t\text{-BuLi}$ (1,7 M en heptano, 18,4 mL, 31,3 mmol) o $n\text{-BuLi}$ (1,6 M en heptano, 19,5 mL, 31,3 mmol) en éter (30 mL) se añade por goteo una solución de un compuesto de la fórmula 2a-e (31,3 mmol) en éter (20 mL) a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante es agitada a -78°C durante alrededor de 1 hora. A la solución resultante se añade por goteo un compuesto de la fórmula 5 (25,0 mmol) disuelto en éter (20 mL) a -78°C y la mezcla resultante es agitada a alrededor de -50°C durante 3 horas. La mezcla de reacción es entonces estabilizada con NH_4Cl acuoso a 0°C y la mezcla de reacción resultante es extractada con éter. Las capas orgánicas son combinadas y secadas (Na_2SO_4), y concentradas bajo presión reducida para proporcionar un residuo que puede ser purificado utilizando cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluida con etil acetato/ hexano (gradiente de elución entre 30/70 a 70/30) para proporcionar un compuesto de la fórmula 6a-e. El grupo protector de nitrógeno es entonces removido para proporcionar un compuesto de la fórmula 7a-e, respectivamente. El compuesto de la fórmula 7a-e es entonces reaccionado con un isocianato de fórmula R-NCO para proporcionar el compuesto de la fórmula 3a-e, como se indica más abajo en el Esquema 4.

159

Esquema 4

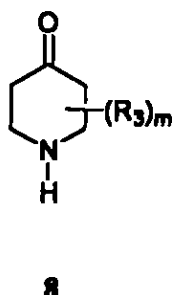




en donde R_1 , R_2 , R_3 , n , m , y p se encuentran definidos más arriba para los Compuestos Piperidinos; R es Ar_2 o Ar_3 ; y X es un halógeno.

A una solución de un compuesto de la fórmula 7a-e (1 mmol) en DCM (1 mL), una solución de isocianato R-NCO (1 mmol) en DCM (1 mL) es añadida por goteo a alrededor de 25°C. La mezcla resultante es agitada a alrededor de 25°C durante alrededor de 3 horas. El solvente es entonces removido bajo presión reducida para proporcionar un residuo que puede ser purificado utilizando una columna de gel de sílice eluida con etil acetato/ hexano (gradiente de elución 10/90 a 70/30) para proporcionar un compuesto de la fórmula 3a-e.

Un compuesto de la fórmula 5 se encuentra comercialmente disponible o puede ser preparado protegiendo el átomo de nitrógeno de la fórmula 8, ilustrada a continuación:



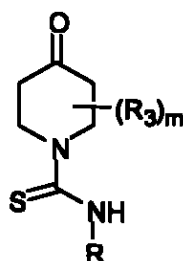
Compuestos de la fórmula 8 se encuentran comercialmente disponibles o pueden ser preparados por métodos conocidos por aquellas personas versadas en el arte.

Cualquier grupo protector de nitrógeno conocido por aquellas personas versadas en el arte puede utilizarse para proteger el átomo de nitrógeno en el compuesto de la fórmula 8. Grupos adecuados de protección son descritos en T.W. Greene et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 494-653 (3d ed. 1999).

Isocianatos de fórmula R-NCO se encuentran comercialmente disponibles y pueden prepararse como se describe anteriormente.

4.6.2 Métodos para Preparar Compuestos Piperidinos
En donde X es S y R₄ es -OH

5 El Compuesto Piperidino en donde X es S y R₄ es -OH puede obtenerse por un método análogo a aquel descrito en el Esquema 1 para proporcionar Compuestos Piperidinos en donde X es O y R₄ es -OH (3a-e) excepto que un compuesto de la fórmula 9, ilustrada más abajo,



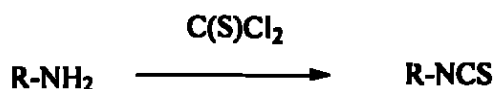
10

9

en donde R₃ y m se encuentran definidos más arriba para los Compuestos Piperidinos y R es Ar₂ o Ar₃ es utilizado en lugar del compuesto de la fórmula 1.

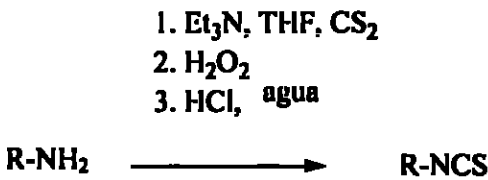
El compuesto de la fórmula 9 puede obtenerse por un método análogo a aquel descrito en el Esquema 2 para proporcionar el compuesto de la fórmula 1 excepto
 15 que un isotiocianato de fórmula R-NCS es utilizado en lugar del isocianato R-NCO.

Isotiocianatos se encuentran comercialmente disponibles o pueden ser preparados reaccionando una amina de fórmula Ar₂NH₂ con tiofosgeno de acuerdo a lo
 ilustrado en el esquema siguiente (ver, por ejemplo, *Tett. Lett.*, 41(37), 7207-7209
 (2000); *Org. Prep. Proced., Int.*, 23(6), 729-734 (1991); *J. Heterociclo Chem.*, 28(4),
 20 1091-1097 (1991); *J. Fluorine Chem.*, 41(3), 303-310 (1988); and *Tett. Lett.*, 42(32),
 5414-5416 (2001).



Alternativamente, isotiocianatos de fórmula R-NCS pueden prepararse reaccionando una amina de fórmula RNH₂ con disulfuro de carbono en presencia de
 25 trietiloamina en THF, seguido por una reacción con peróxido de hidrógeno y ácido

hidroclórico en agua tal como se ilustra en el siguiente esquema (ver. por ejemplo, *J. Org. Chem.*, 62(13), 4539-4540 (1997)).

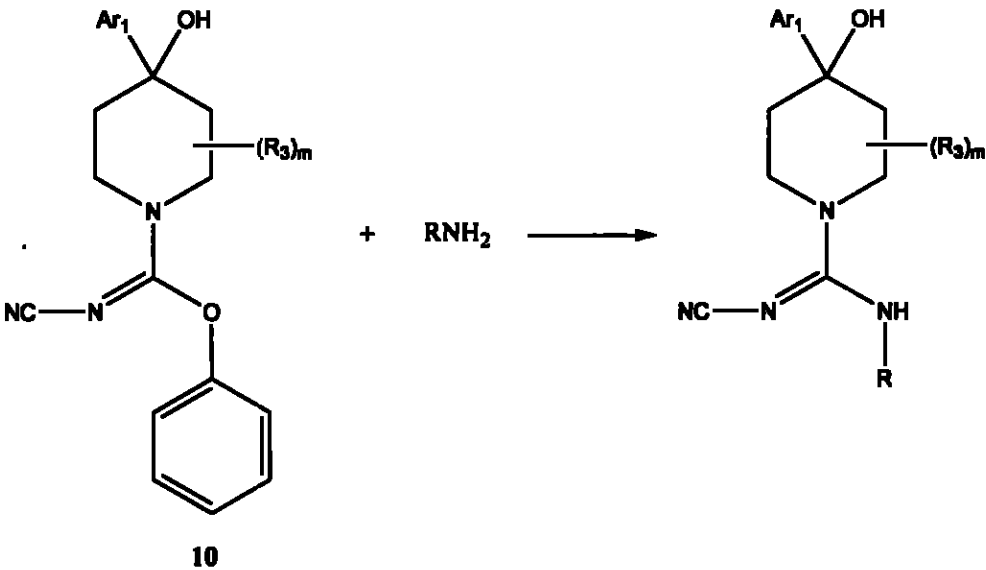


El Compuesto Piperidino en donde X es S y R₄ es -OH puede obtenerse a través de un método análogo a aquel descrito en los Esquemas 3 y 4 para proporcionar los Compuestos Piperidinos en donde X es O y R₄ es -OH (3a-e) excepto que un isotiocianato de fórmula R-NCS es utilizado en lugar del isocianato de fórmula R-NCO.

**4.6.3 Métodos para preparar Compuestos Piperidinos
En donde X es N-CN y R₄ es -OH**

El Compuesto Piperidino en donde X es N-CN y R₄ es -OH puede obtenerse de acuerdo a lo ilustrado a continuación en el Esquema 5

Esquema 5



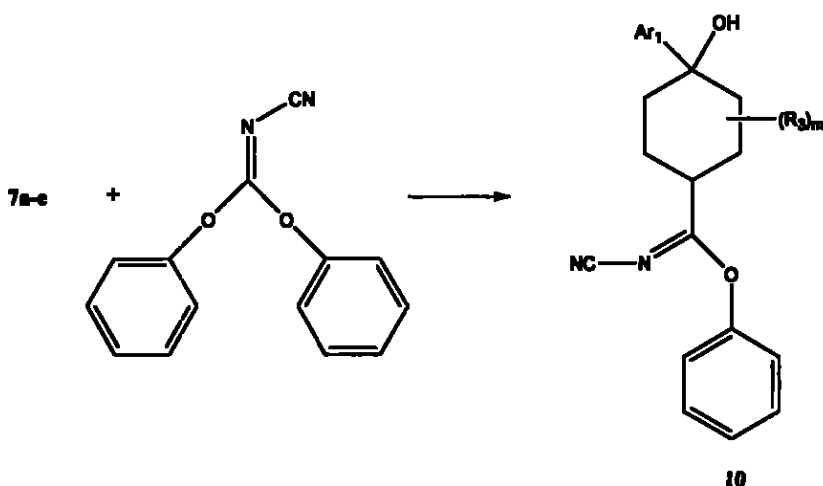
en donde Ar₁, R₃ y m se encuentran definidos más arriba para los Compuestos Piperidinos; y R es Ar₂ o Ar₃.

Un compuesto de la fórmula 10 es reaccionado con una amina de fórmula R-NH₂ en un solvente orgánico prótico tal como éter dietilo, éter di-n-propilo, THF, DCM, o tolueno a una temperatura variando desde alrededor de 25°C a alrededor de la

temperatura de recirculación del solvente por un período de alrededor de 0,5 horas a alrededor de 24 horas para proporcionar el Compuesto Piperidino en donde X es N-CN y R₁ es -OH. En una modalidad, el solvente orgánico prótico es éter di-n-propilo. En otra modalidad, una mezcla de reacción de éter di-n-propilo, un compuesto de la fórmula 10 y la amina de fórmula R-NH₂ son calentados a una temperatura de alrededor de 70° a alrededor de 80° C. En otra modalidad, la mezcla de reacción de éter di-n-propilo, un compuesto de la fórmula 10 y la amina de fórmula R-NH₂ son calentados a una temperatura de alrededor de 75°C durante alrededor de 12 horas.

El compuesto de la fórmula 10 puede obtenerse según el Esquema 6
ilustrado a continuación:

Esquema 6



15

en donde Ar₁ se encuentra definido más arriba para los Compuestos Piperidinos.

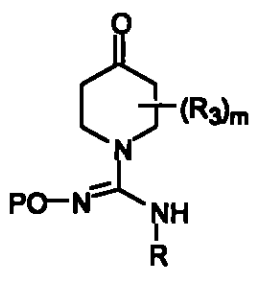
Un compuesto de la fórmula 7a-e es reaccionado con difenilcianocarbodimidato (comercialmente disponible en Sigma-Aldrich, St. Louis, MO (www.sigma-aldrich.com)) en un solvente prótico tal como éter dietilo, éter di-n-propilo, THF, DCM, o tolueno para proporcionar el compuesto de la fórmula 10. En una modalidad, el solvente prótico es DCM y la mezcla de reacción del compuesto de la fórmula 7a-e y difenilcianocarbodimidato se deja reaccionar a alrededor de 25°C. En otra modalidad, el solvente prótico es tolueno y la mezcla de reacción del compuesto de la fórmula 7a-e y difenilcianocarbodimidato se deja reaccionar a alrededor de 110°C. El

compuesto de la fórmula 7a-e y difenilcianocabodimidato es típicamente dejado reaccionar por un período de alrededor de 0,5 horas a alrededor de 24 horas. Típicamente, el compuesto de la fórmula 10 es utilizado sin purificación adicional.

Los compuestos de la fórmula 7a-e pueden obtenerse de acuerdo a lo descrito anteriormente en la Sección 4.6.1.

4.6.4 Métodos para preparar Compuestos Piperidinos
En donde X es N-OH y R₄ es -OH

El Compuesto Piperidino en donde X es N-OH y R₄ es -OH puede prepararse a través de un método análogo a aquel descrito en el Esquema 1 para proporcionar los Compuestos Piperidinos en donde X es O y R₄ es -OH (3a-e) excepto que un compuesto de la fórmula 11, ilustrado abajo,

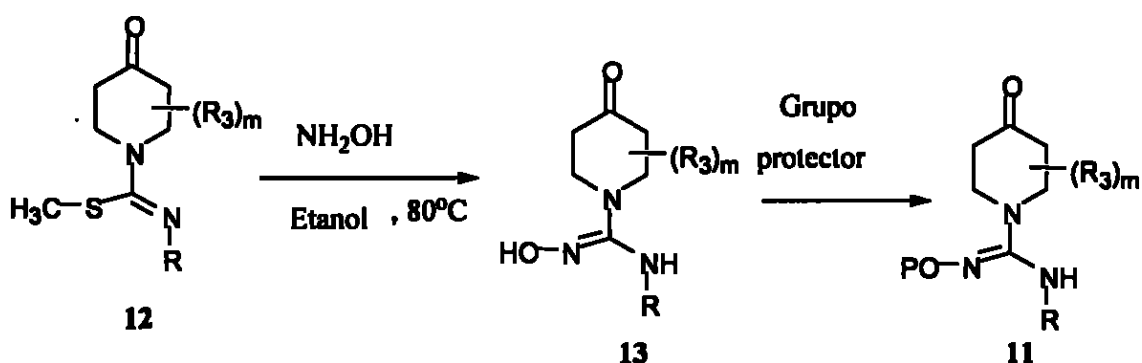


11

en donde R₃ y m se encuentran definidos más arriba para los Compuestos Piperidinos, R es Ar₂ o Ar₃, y P es un grupo protector de oxígeno, es utilizado en lugar del compuesto de la fórmula 1 seguido por la eliminación del grupo protector de oxígeno.

El compuesto de la fórmula 11 puede obtenerse de acuerdo a lo ilustrado a continuación en el Esquema 7

Esquema 7

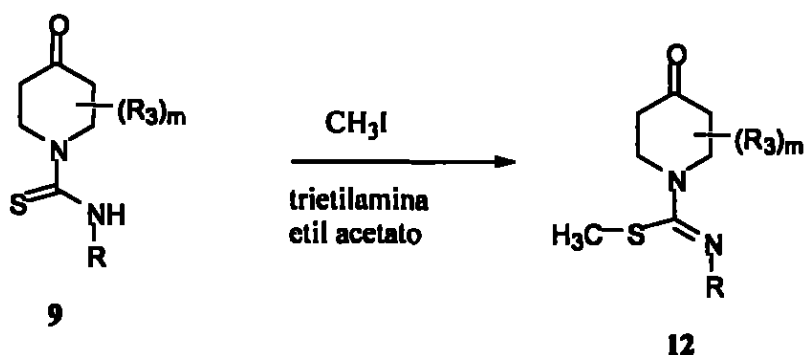


En donde R_3 y m se encuentran definidos más arriba para los Compuestos Piperidinos, R es Ar_2 o Ar_3 , y P es un grupo protector de nitrógeno.

Un compuesto de la fórmula 12 (alrededor de 0,3 mmol) es reaccionado con hidroxilamina (50 por ciento de peso en agua, alrededor de 5,8 mmol) en alrededor de 1,5 mL de etanol con agitación a una temperatura de alrededor de $80^\circ C$ durante alrededor de 2 horas. La mezcla es entonces concentrada bajo presión reducida para proporcionar un compuesto de la fórmula 13. El grupo hidroxilo del compuesto de la fórmula 13 es entonces protegido utilizando un grupo protector de oxígeno para proporcionar el compuesto de la fórmula 11. Cualquier grupo protector de oxígeno conocido por personas versadas en el arte puede utilizarse para proteger el átomo de oxígeno en el compuesto de la fórmula 13. Grupos protectores de oxígeno adecuados son descritos en T.W. Greene et al., *Protective Groups in Organic Synthesis* 17-200 (3d ed. 1999). En una modalidad, el compuesto de la fórmula 11 es purificado utilizando cromatografía en columna o recristalización.

El compuesto de la fórmula 12 puede obtenerse de acuerdo al Esquema 8 ilustrado a continuación.

Esquema 8



5 en donde R_3 y m se encuentran definidos más arriba para los Compuestos Piperidinos, y R es Ar_2 o Ar_3 .

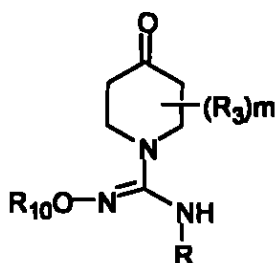
10 Una solución de un compuesto de la fórmula 9 (alrededor de 0,6 mmol), obtenida de acuerdo a lo descrito anteriormente, en DCM es reaccionada con iodometano (alrededor de 0,9 mmol) en alrededor de 3 mL de tetrahidrofurano con agitación a alrededor de 25°C durante alrededor de 12 h. El iodometano en exceso es removido de la mezcla utilizando presión reducida. Una solución de trietiloamina (alrededor de 1,74 mmol) en alrededor de 2,5 mL de etil acetato es entonces añadido a la mezcla y ésta se deja agitar durante alrededor de 2 horas. La mezcla es entonces concentrada bajo presión reducida para proporcionar el compuesto de la fórmula 12 el cual puede entonces ser purificado. En una modalidad, el compuesto de la fórmula 12 es purificado utilizando cromatografía en columna o recristalización.

15

4.6.5 Métodos para preparar Compuestos Piperidinos
en donde X es N-OR₁₀ y R₄ es -OH

El Compuesto Piperidino en donde X es N-OR₁₀ y R₄ es -OH puede obtenerse por un método análogo a aquel descrito en el Esquema 1 para proporcionar los Compuestos Piperidinos en donde X es O y R₄ es -OH (3a-e) excepto que un compuesto de la fórmula 14, ilustrado a continuación,

20



14

en donde R_3 , R_{10} y m se encuentran definidos más arriba para los Compuestos Piperidinos, y R es Ar_2 o Ar_3 es utilizado en lugar del compuesto de la fórmula 1.

5 El compuesto de la fórmula 14 puede prepararse reaccionando el compuesto de la fórmula 13, obtenido de acuerdo a lo descrito anteriormente en el Esquema 7, con $X-(C_1-C_4)$ alquil, en donde X es -I, -Br, -Cl, o -F en presencia de hidrato de sodio en DMF a alrededor de $25^\circ C$. En una modalidad, X es -I o -Br.

4.6.6 Métodos para Preparar Compuestos Piperidinos En donde R_4 es un Grupo distinto a -OH

10

Los Compuestos Piperidinos en donde R_4 es -halo, $-OCF_3$, $-(C_1C_6)$ alquil, $-CH_2OH$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_2I$, $-CH_2F$, $-CH(halo)_2$, $-CF_3$, $-OR_{10}$, $-SR_{13}$, $-COOH$, $-COOR_{10}$, $-C(O)R_{10}$, $-C(O)H$, $-OC(O)R_{10}$, $-OC(O)NHR_{10}$, $-NHC(O)R_{13}$, $-SO_2R_{10}$, $-CON(R_{13})_2$ o $-NO_2$ pueden obtenerse de los Compuestos Piperidinos en donde R_4 es -

15

OH. Los Compuestos Piperidinos en donde R_4 es -F pueden obtenerse reaccionando un Compuesto Piperidino en donde R_4 es -OH con DAST de acuerdo con el procedimiento descrito en M. Schlosser *et al.*, *Tetrahedron* **52**(24):8257-62 (1996).

20

Los Compuestos Piperidinos en donde R_4 es -Cl pueden obtenerse reaccionando un Compuesto Piperidino en donde R_4 es -OH con $SOCl_2$ o PCl_3 de acuerdo al procedimiento descrito en *J. Amer. Chem. Soc.* **120** (4):673-79 (1998) o con CH_3COCl de acuerdo al procedimiento descrito en *Tett. Lett.* **41**(47):9037-42 (2000).

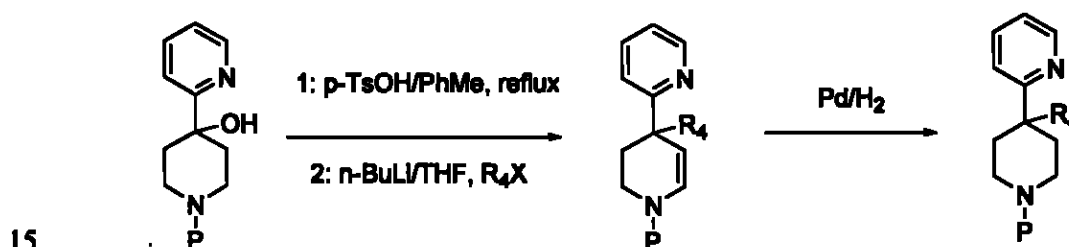
25

Los Compuestos Piperidinos en donde R_4 es -Br pueden obtenerse reaccionando un Compuesto Piperidino en donde R_4 es -OH con piridino y $SOBr_2$ de acuerdo al procedimiento descrito en *J. Organometallic Chemistry* **627**(2):179-88 (2001) o reaccionando un Compuesto Piperidino en donde R_4 es -OH con piridino y PPh_3/Br_2 de acuerdo al procedimiento descrito en *J. Amer. Chem. Soc.* **112** (9):3607-14 (1990).

Los Compuestos Piperidinos en donde R_4 es -I pueden obtenerse reaccionando un Compuesto Piperidino en donde R_4 es -OH con HI en anhídrido acético de acuerdo al procedimiento descrito en *J. Amer. Chem. Soc.* **87**(3):539-542 (1965).

Los Compuestos Piperidinos en donde R_4 es -CH₃ pueden obtenerse reaccionando un Compuesto Piperidino en donde R_4 es -OH con PCl₅ y CH₃TiCl₃ de acuerdo al procedimiento descrito en *Angewandte Chemie*, **92**(11), 933-4 (1980).

Los Compuestos Piperidinos en donde R_4 es -(C₁-C₆)alquil pueden obtenerse reaccionando un Compuesto Piperidino en donde R_4 es -OH con p-ácido toluenosulfónico en tolueno seguido por n-butilo litio y X-(C₁-C₆)alquil, en donde X es un halógeno, de acuerdo al procedimiento descrito en Charles J. Barnett, *et al*, *J. Org. Chem.*, **54**(20) 4795-4800 (1989) seguido por la hidrogenización del producto de acuerdo al procedimiento descrito en Thomas E. D'Ambra *et al*, *J. Org. Chem.*, **54**(23) 5632-5 (1989) como se describe en el siguiente Esquema.



Los Compuestos Piperidinos en donde R_4 es -CH₂OH pueden obtenerse reaccionando un Compuesto Piperidino en donde R_4 es -COOH con LiAlH₄ de acuerdo a procedimientos conocidos por aquellas personas versadas en el arte. Los Compuestos Piperidinos en donde R_4 es -CH₂OH pueden obtenerse reaccionando un Compuesto Piperidino en donde R_4 es -C(O)H con NaBH₄ de acuerdo a procedimientos conocidos por aquellas personas versadas en el arte.

Los Compuestos Piperidinos en donde R_4 es -COOH pueden obtenerse reaccionando un Compuesto Piperidino en donde R_4 es -CN con KOH de acuerdo a procedimientos conocidos por aquellas personas versadas en el arte.

Los Compuestos Piperidinos en donde R_4 es -CN pueden obtenerse reaccionando un Compuesto Piperidino en donde R_4 es -OH con KCN y SOCl₂ de acuerdo al procedimiento descrito en *Armynskii Khimicheskii Zhurnal*, **30**(9) 723-7 (1977).

Los Compuestos Piperidinos en donde R_4 es -C(O)H pueden obtenerse reaccionando un Compuesto Piperidino en donde R_4 es -CN con di-*iso*-butiloaluminio

hídrico (DIBAL-H) de acuerdo a procedimientos conocidos por aquellas personas versadas en el arte.

Los Compuestos Piperidinos en donde R_4 es $-OCF_3$ pueden obtenerse reaccionando un Compuesto Piperidino en donde R_4 es $-OH$ con CS_2 ; metilo yodado; y
 5 bromosuccinimida y piridino/HF en DCM de acuerdo al procedimiento descrito en *Chemical Communications (Cambridge)* **3** 309-10 (1997) o *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, **73**(2) 471-484 (2000).

Los Compuestos Piperidinos en donde R_4 es $-CH_2Cl$ pueden obtenerse reaccionando un Compuesto Piperidino en donde R_4 es $-CH_2OH$, obtenido como se
 10 describe anteriormente, con PCl_5 de acuerdo al procedimiento descrito en *J. Amer. Chem. Soc.*, **120** (4) 673-9 (1998).

Los Compuestos Piperidinos en donde R_4 es $-CH_2Br$ pueden obtenerse reaccionando un Compuesto Piperidino en donde R_4 es $-CH_2OH$, obtenido como se describe anteriormente, con $SOBr_2$ de acuerdo al procedimiento descrito en *J. Organomet. Chem.*, **627** (2) 179-88 (2001) o con PPh_3/Br_2 de acuerdo al procedimiento
 15 descrito en *J. Amer. Chem. Soc.*, **112** (9) 3607-14 (1990).

Los Compuestos Piperidinos en donde R_4 es $-CH_2F$ pueden obtenerse reaccionando un Compuesto Piperidino en donde R_4 es $-CH_2OH$, obtenido como se describe anteriormente, con 1 eq. de DAST de acuerdo al procedimiento descrito en M.
 20 Schlosser *et al.*, *Tetrahedron* **52**(24):8257-62 (1996) and *Organic Letters*, **3**(17) 2713-15 (2001).

Los Compuestos Piperidinos en donde R_4 es $-CH_2I$ pueden obtenerse reaccionando un Compuesto Piperidino en donde R_4 es $-CH_2OH$, obtenido como se describe anteriormente, con PPh_3/I_2 de acuerdo al procedimiento descrito en *Organic
 25 Process Research and Development* **6**(2) 190-1 (2002).

Los Compuestos Piperidinos en donde R_4 es $-CH(halo)_2$ pueden obtenerse reaccionando un Compuesto Piperidino en donde R_4 es $-C(O)H$, obtenido como se describe anteriormente, con $(F_3CSO_2)_2O$ seguido por $Mg(halo)_2$ en CS_2 de acuerdo al
 procedimiento descrito en *Synthesis* **12** 1076-8 (1986).

Los Compuestos Piperidinos en donde R_4 es $-CHF_2$ pueden también obtenerse reaccionando un Compuesto Piperidino en donde R_4 es $-C(O)H$, obtenido como se describe anteriormente, con 2 eq. de DAST de acuerdo al procedimiento
 30 descrito en M. Schlosser *et al.*, *Tetrahedron* **52**(24):8257-62 (1996) and *Organic Letters*, **3**(17) 2713-15 (2001).

Los Compuestos Piperidinos en donde R_4 es $-CF_3$ pueden obtenerse reaccionando un Compuesto Piperidino en donde R_4 es $-C(O)H$, obtenido como se describe anteriormente, con cobre (I) iodo y sodio trifluoroacetato de acuerdo al procedimiento descrito en la Patente de los Estados Unidos N° 4.866.197 de Bauman.

5 Los Compuestos Piperidinos en donde R_4 es $-OR_{10}$ pueden obtenerse reaccionando un Compuesto Piperidino en donde R_4 es $-OH$, obtenido como se describe anteriormente, con $R_{10}-X$ en donde X es un halógeno en presencia de $NaOH$ de acuerdo al procedimiento descrito en *European Journal of Medicinal Chemistry* **24**(4) 391-6 (1989).

10 Los Compuestos Piperidinos en donde R_4 es $-SR_{13}$ pueden obtenerse reaccionando un Compuesto Piperidino en donde R_4 es $-OH$, obtenido de acuerdo a lo descrito anteriormente, con $R_{13}-SH$ de acuerdo al procedimiento descrito en la Patente de los Estados Unidos N° 4.409.229 de Ong et al. o *Journal of Medicinal Chemistry* **24**(1) 74-9 (1981).

15 Los Compuestos Piperidinos en donde R_4 es $-COOR_{10}$ pueden obtenerse esterificando un Compuesto Piperidino en donde R_4 es $-COOH$, obtenido de acuerdo a lo descrito anteriormente, con $R_{10}-OH$. Métodos para esterificar ácidos carboxílicos son conocidos por aquellas personas versadas en el arte.

20 Los Compuestos Piperidinos en donde R_4 es $-OC(O)R_{10}$ pueden obtenerse reaccionando un Compuesto Piperidino en donde R_4 es $-OH$, obtenido de acuerdo a lo descrito anteriormente, con $R_{10}C(O)Cl$ de acuerdo al procedimiento descrito en *European Journal of Medicinal Chemistry* **24**(4) 391-6 (1989). Los ácidos clorados, $R_{10}C(O)Cl$, pueden prepararse a partir del ácido carboxílico correspondiente, $R_{10}COOH$, utilizando procedimientos conocidos por aquellas personas versadas en el arte.

25 Los Compuestos Piperidinos en donde R_4 es $-NHC(O)R_{13}$ pueden obtenerse reaccionando un Compuesto Piperidino en donde R_4 es $-OH$ con $R_{10}CN$ en presencia de H_2SO_4 seguido por K_2CO_3 en DCM como se describe en *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* **10**(17):2001-2014 (2000).

30 Los Compuestos Piperidinos en donde R_4 es $-OC(O)NH_2$ pueden obtenerse reaccionando un Compuesto Piperidino en donde R_4 es $-OH$ con $Cl_3CCONCO$ en DCM a $0^\circ C$ con agitación durante alrededor de 2 horas y después añadiendo a la mezcla resultante K_2CO_3 en agua-metanol y permitiendo que la mezcla resultante se agite durante alrededor de 4 horas a $0^\circ C$ y alrededor de 2 horas a alrededor de $25^\circ C$ de

121

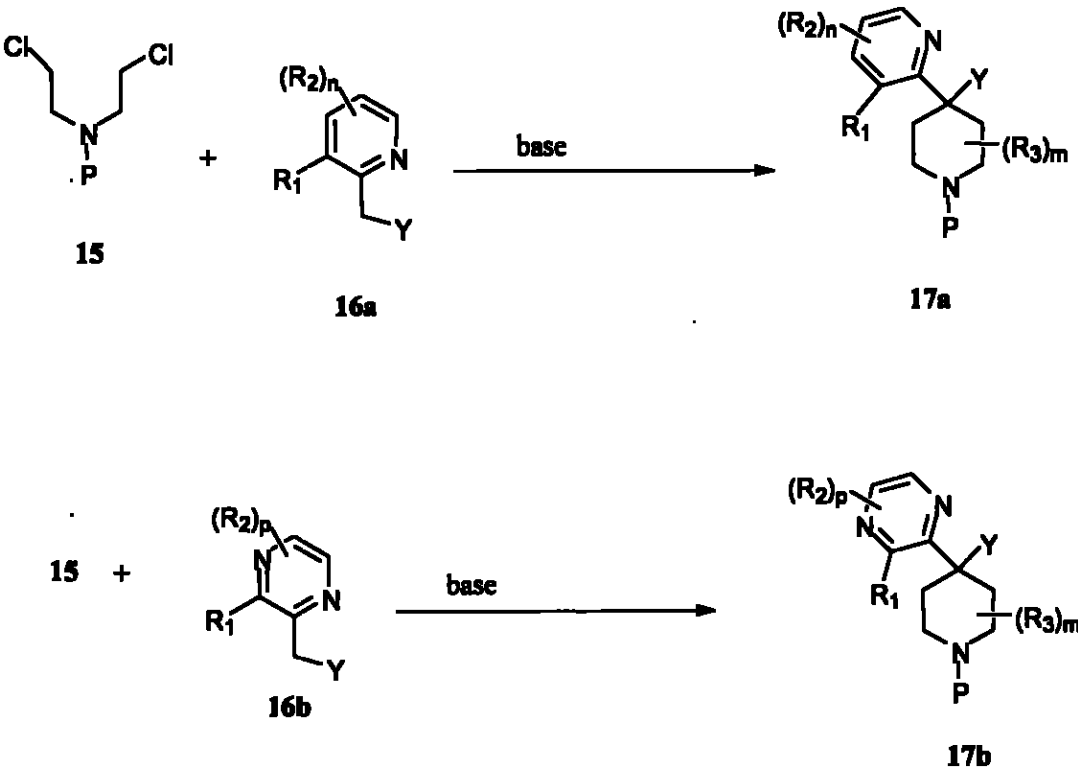
acuerdo al procedimiento descrito en Christopher P. Holmes *et al.*, *J. Org. Chem.*, 54(1) 98-108 (1989).

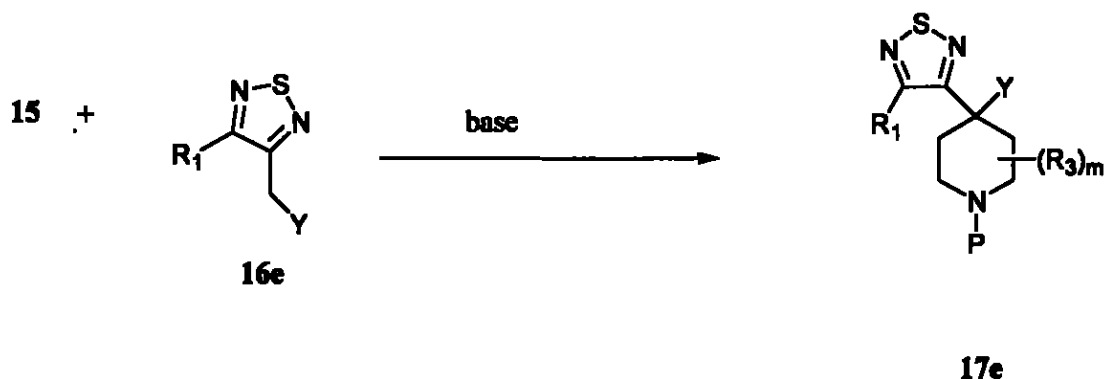
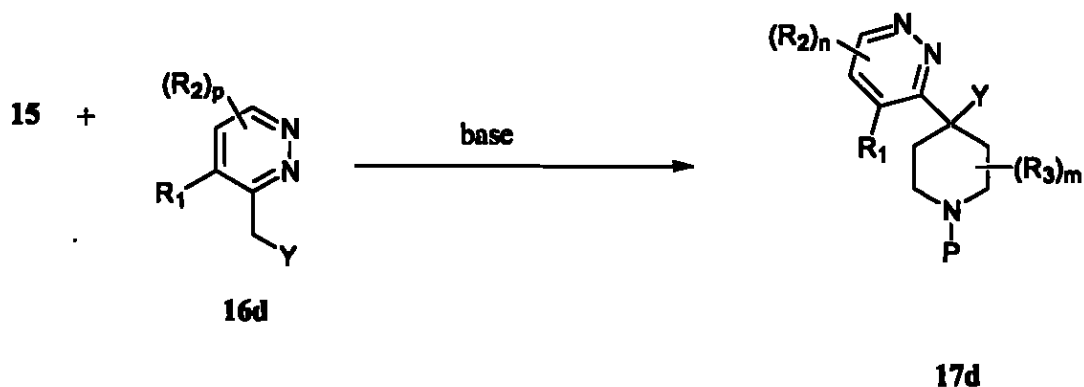
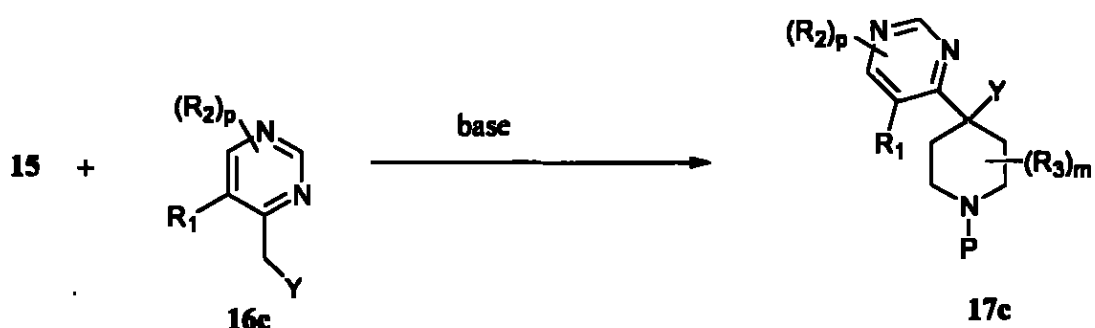
Los Compuestos Piperidinos en donde R_4 es $-\text{OC}(\text{O})\text{NHR}_{10}$ pueden obtenerse reaccionando un Compuesto Piperidino en donde R_4 es $-\text{OH}$ con un isocianato de fórmula R_{10}NCO en THF recirculante durante alrededor de 24 horas a alrededor de 25°C de acuerdo al procedimiento descrito en Andre Hallot *et al.*, *J. Med. Chem.*, 29(3) 369-75 (1986).

Los Compuestos Piperidinos en donde R_4 es $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{COR}_{10}$, $-\text{COOR}_{10}$, y $\text{CON}(\text{R}_{13})_2$ pueden prepararse de acuerdo con los métodos ilustrativos descritos más abajo.

Un compuesto de la fórmula 15 es reaccionado con un compuesto de la fórmula 16a-e en presencia de una base de acuerdo al procedimiento descrito en *Journal of Heterociclo Chemistry*, 23(1):73-75 (1986) or *Organic Chemistry and Procedures International* 28(4): 478-80 (1996) para proporcionar un compuesto de la fórmula 17a-e, como se describe a continuación en el Esquema 9.

Esquema 9





en donde R_1 , R_2 , R_3 , n , m , y p se encuentran definidos más arriba para los Compuestos Piperidinos; Y es $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{COR}_{10}$, $-\text{COOR}_{10}$, o $\text{CON}(\text{R}_{13})_2$; y P es un grupo protector de nitrógeno.

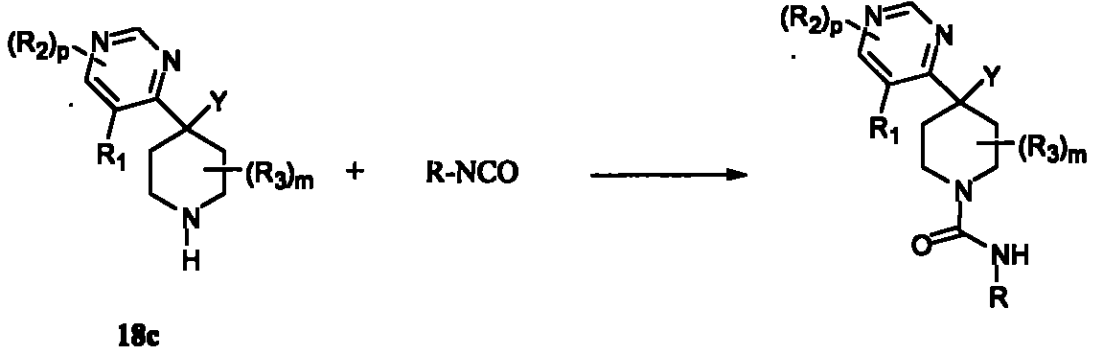
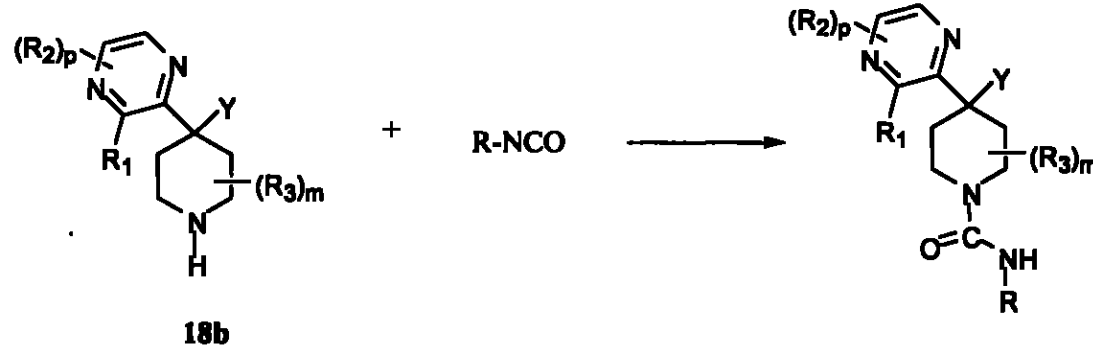
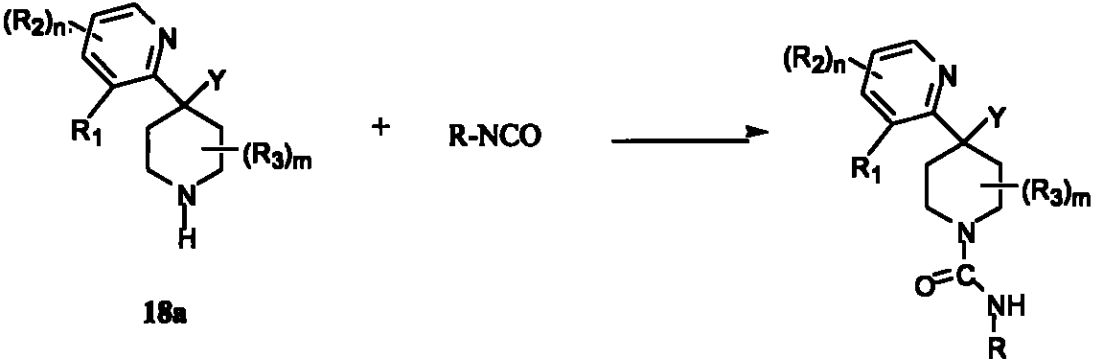
El grupo protector de nitrógeno es entonces removido del compuesto de la fórmula 17a-e para proporcionar un compuesto de la fórmula 18a-e. Cualquier grupo protector de nitrógeno conocido por aquellas personas versadas en el arte puede ser utilizado para proteger el nitrógeno en el compuesto de la fórmula 15.

Para proporcionar los Compuestos Piperidinos de fórmula (I) en donde X es O y R_4 es $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{COR}_{10}$, $-\text{COOR}_{10}$, o $\text{CON}(\text{R}_{13})_2$, el compuesto de la fórmula 18a-e es entonces reaccionado con un isocianato de fórmula R-NCO de acuerdo

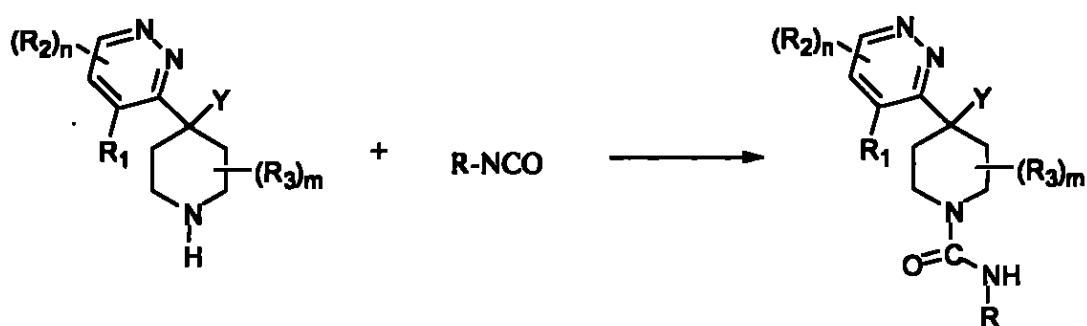
123

a un procedimiento análogo a aquel descrito anteriormente en el Esquema 4 y descrito a continuación en el Esquema 10.

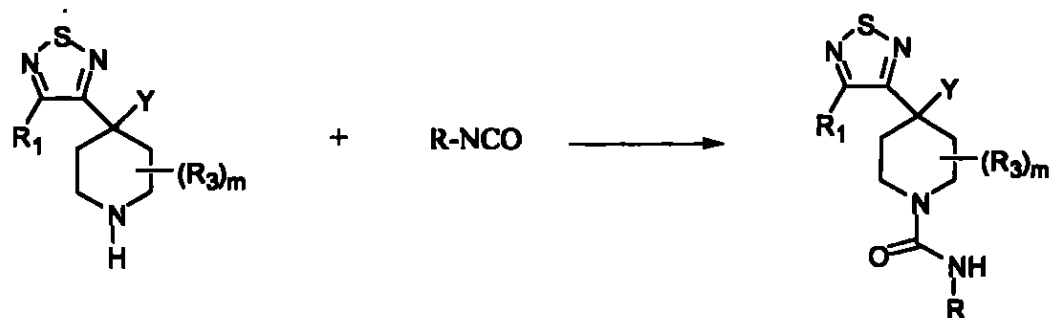
Esquema 10



174



18d



18e

5 en donde R_1 , R_2 , R_3 , n , m , y p se encuentran definidos más arriba para los Compuestos Piperidinos; Y es $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{COR}_{10}$, o $-\text{CON}(\text{R}_{13})_2$; y R es Ar_2 o Ar_3 .

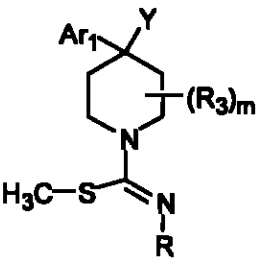
Un compuesto de la fórmula 18a-e es reaccionado con un compuesto de fórmula R-NCO de acuerdo a un procedimiento análogo a aquel descrito en el Esquema 4.

10 Para proporcionar los Compuestos Piperidinos en donde X es S y R_4 es $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{COR}_{10}$, $-\text{COOR}_{10}$, o $\text{CON}(\text{R}_{13})_2$, el compuesto de la fórmula 18a-e es reaccionada con un isotiocianato de fórmula R-NCS de acuerdo a un procedimiento análogo a aquel descrito anteriormente en la Sección 4.6.2.

15 Para proporcionar los Compuestos Piperidinos en donde X es N-CN y R_4 es $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{COR}_{10}$, $-\text{COOR}_{10}$, o $\text{CON}(\text{R}_{13})_2$, el compuesto de la fórmula 18a-e es reaccionado con difenilcianocarbodimidato y después con una amina de fórmula R-NH_2 de acuerdo a un procedimiento análogo a aquel descrito anteriormente en la Sección 4.6.3.

Para proporcionar los Compuestos Piperidinos en donde X es N-OH y R_4 es $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{COR}_{10}$, $-\text{COOR}_{10}$, o $\text{CON}(\text{R}_{13})_2$, el Compuesto Piperidino en

donde X es S y R₄ es -SO₂R₁₀, -NO₂, -CN, -COR₁₀, -COOR₁₀, y CON(R₁₃)₂ es reaccionado con metilo iodado de acuerdo a un procedimiento análogo a aquel descrito en el Esquema 8 para proporcionar un compuesto de la fórmula 19



5

19

en donde Ar₁, R₃, m, e Y se encuentran definidos más arriba para los Compuestos Piperidinos, y R es Ar₂ o Ar₃.

El compuesto de la fórmula 19 es entonces reaccionado con hidroxilamina en etanol de acuerdo a un procedimiento análogo a aquel descrito en el Esquema 8 para proporcionar los Compuestos Piperidinos en donde X es N-OH y R₄ es -SO₂R₁₀, -NO₂, -CN, -COR₁₀, -COOR₁₀, o CON(R₁₃)₂.

Para proporcionar los Compuestos Piperidinos en donde X es N-OR₁₀ y R₄ es -SO₂R₁₀, -NO₂, -CN, -COR₁₀, -COOR₁₀, o CON(R₁₃)₂, el Compuesto Piperidino X es NOH y R₄ es -SO₂R₁₀, -NO₂, -CN, -COR₁₀, -COOR₁₀, y CON(R₁₃)₂ es reaccionado con X-(C₁-C₄)alquil, en donde X es -I, -Br, -Cl, o -F en presencia de trietiloamina de acuerdo a un procedimiento análogo a aquel descrito en la Sección 4.6.6.

El compuesto de la fórmula 15 se encuentra comercialmente disponible o puede prepararse por métodos conocidos por aquellas personas versadas en el arte.

Los compuestos de la fórmula 16a-e en donde Y es -SO₂R₁₀ pueden obtenerse reaccionando un compuesto de la fórmula 16a-e, en donde Y es un halógeno, con R₁₀SO₂H de acuerdo al procedimiento descrito en *J. Org. Chem.* 67(13): 4387-91 (2002) o publicación internacional N° WO 02/48098.

Los compuestos de la fórmula 16a-e en donde Y es -CN pueden obtenerse reaccionando un compuesto de la fórmula 16a-e, en donde Y es un halógeno, con cianuro de potasio de acuerdo al procedimiento descrito en *Farmaco* 45(9): 945-53 (1990).

Los compuestos de la fórmula 16a-e en donde Y es -COOR₁₀ pueden obtenerse reaccionando un compuesto de la fórmula 16a-e, en donde Y es un halógeno,

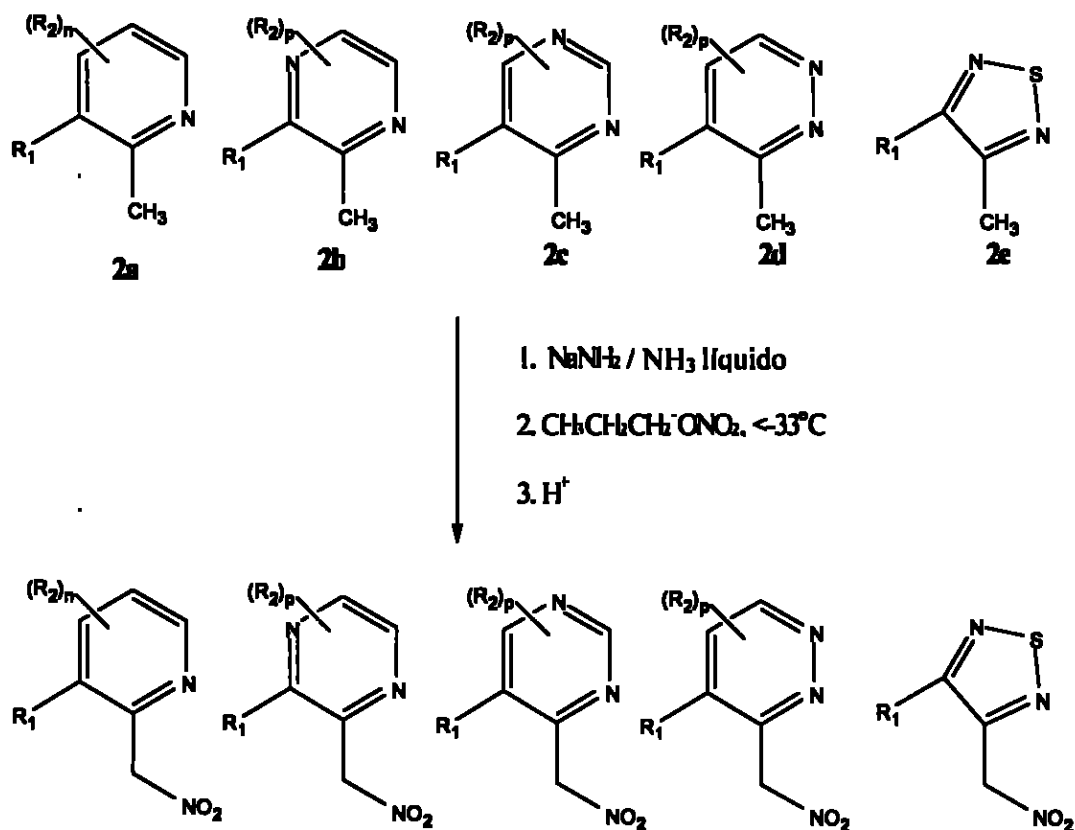
con (a) cianuro de potasio, (b) agua, y (c) $R_{10}OH$ y SO_2Cl de acuerdo al procedimiento descrito en *Farmaco* 45(9): 945-53 (1990).

- 5 Los compuestos de la fórmula 16a-e en donde Y es $-COR_{10}$ pueden obtenerse reaccionando un compuesto de la fórmula 16a-e, en donde Y es un halógeno, con $R_{10}C(O)H$ y trimetilsilil cianuro de acuerdo al procedimiento descrito en la publicación internacional N° WO 01/81333.

- 10 Los compuestos de la fórmula 16a-e en donde Y es $-CON(R_{13})_2$ pueden obtenerse reaccionando un compuesto de la fórmula 16a-e, en donde Y es un halógeno, con (a) cianuro de potasio, (b) agua, y (c) $NH(R_{13})_2$ y SO_2Cl de acuerdo al procedimiento descrito en *Farmaco* 45(9): 945-53 (1990)

- 15 Los compuestos de la fórmula 16a-e en donde Y es $-NO_2$ pueden obtenerse reaccionando un compuesto de la fórmula 2a-e en donde X es $-CH_3$ con $NaNH_2$ en NH_3 líquida seguido por $CH_3CH_2CH_3-ONO_2$ a una temperatura menor a $-33^\circ C$ para proporcionar un nitronato el cual es reaccionado bajo una condición ácida para proporcionar un compuesto de la fórmula 16a-e en donde Y es $-NO_2$ de acuerdo al procedimiento descrito en Henry Feuer et al., J. Am. Chem. Soc. 91(7) 1856-7 (1969) y de acuerdo a lo descrito en el siguiente Esquema:

177 ~~178~~



5 en donde R_1 , R_2 , n y p se encuentran definidos más arriba para los Compuestos Piperidinos.

Los compuestos de la fórmula 16a-e en donde Y es -halo están comercialmente disponibles o pueden prepararse por métodos conocidos por aquellas personas versadas en el arte.

10 Ciertos Compuestos Piperidinos pueden tener uno o más centros asimétricos y en consecuencia existir en diferentes formas enantioméricas y diastereoméricas. Un Compuesto Piperidino presentarse en la forma de un isómero óptico o un distómero. Por consiguiente, la invención comprende Compuestos Piperidinos y sus usos, como se describe en este documento, en la forma de sus isómeros ópticos, diastómeros y mezclas de los mismos, incluyendo una mezcla racémica.

15 Isómeros ópticos de los Compuestos Piperidinos pueden obtenerse a través de técnicas tales como cromatografía quiral o formación de sales diastereoméricas a partir de un ácido o base ópticamente activo.

128

Adicionalmente, uno o más átomos de hidrógeno, carbono u otros átomos de un Compuesto Piperidino pueden ser reemplazados con un isótopo de los átomos de hidrógeno, carbono u otros. Tales compuestos, los que se encuentran comprendidos en la presente invención, son útiles como herramientas de investigación y diagnóstico y estudios de metabolismo farmacocinéticos y en ensayos concluyentes.

4.7 USOS TERAPEUTICOS DE LOS COMPUESTOS PIPERIDINOS

De acuerdo con la invención, los Compuestos Piperidinos son administrados a animales en necesidad de tratamiento o prevención de una Condición.

En una modalidad, una cantidad efectiva de un Compuesto Piperidino puede utilizarse para tratar o prevenir cualquier condición tratable o prevenible por medio de la inhibición de VR1. Ejemplos de condiciones tratables o prevenibles por medio de la inhibición de VR1 incluyen, pero no están limitados a, dolor, UI, una úlcera, IBD, e IBS.

En otra modalidad, una cantidad efectiva de un Compuesto Piperidino puede utilizarse para tratar o prevenir una condición tratable o prevenible por medio de la inhibición de mGluR5. Ejemplos de condiciones tratables o prevenibles por la inhibición de mGluR5 incluyen, pero no están limitados a dolor, trastornos adictivos, enfermedad de Parkinson, parkinsonismo, ansiedad, condición prurítica, y psicosis.

En otra modalidad, una cantidad efectiva de un Compuesto Piperidino puede utilizarse para tratar o prevenir cualquier condición tratable o prevenible por medio de la inhibición de mGluR1. Ejemplos de condiciones tratables o prevenibles por medio de la inhibición de mGluR1 incluyen, pero no están limitados a, dolor, UI, un trastorno adictivo, enfermedad de Parkinson, parkinsonismo, ansiedad, epilepsia, infarto, un ataque, una condición prurítica, psicosis, trastorno cognitivo, un déficit de memoria, función cerebral restringida, Corea de Huntington, ALS, demencia, retinopatía, espasmos musculares, una migraña, vómitos, diskinesia y depresión.

Los Compuestos Piperidinos pueden utilizarse para tratar o prevenir dolor agudo o crónico. Ejemplo de dolor tratable o prevenible utilizando el Compuesto Piperidino incluye, pero no está limitado a, dolor producto de cáncer, dolor de parto, dolor por infartación del miocardio, dolor pancreático, dolor por cólicos, dolor post-operatorio, dolor de cabeza, dolor muscular, dolor artrítico, y dolor asociado con una enfermedad periodóntica, incluyendo gingivitis y periodontitis.

Los Compuestos Piperidinos también pueden utilizarse para tratar o prevenir dolor asociado con inflamación o con una enfermedad inflamatoria en un animal. Dicho dolor puede presentarse en donde haya una inflamación de tejido del cuerpo lo que puede ser una respuesta inflamatoria local y/o una inflamación sistémica.

- 5 Por ejemplo, los Compuestos Piperidinos pueden utilizarse para tratar o prevenir dolor asociado con enfermedades inflamatorias, incluyendo, pero no limitadas a: rechazo de transplante de órgano, lesión de reoxigenación producto de un transplante de órgano (*ver Grupp et al., J. Mol. Cell Cardiol.* 31:297-303 (1999)) incluyendo, pero no limitado a, transplante de corazón, pulmón, hígado o riñones; enfermedades inflamatorias crónicas
- 10 de las articulaciones, incluyendo artritis, artritis reumática, osteoartritis y enfermedades a los huesos asociadas con reabsorción incrementada de la masa ósea; enfermedades inflamatorias del intestino, tales como ileitis, colitis ulcerosa, síndrome de Barret y enfermedad de Crohn; enfermedades inflamatorias de los pulmones, tales como asma, síndrome de angustia respiratoria en adultos, y enfermedad de obstrucción de vía
- 15 respiratoria crónica; enfermedades inflamatorias del ojo, incluyendo distrofia corneal, tracoma, oncocerciasis, uveitis, oftalmítis simpática y endoftalmítis; enfermedades crónicas de la encía, incluyendo gingivitis y periodontitis; tuberculosis; lepra; enfermedades inflamatorias del riñón, incluyendo complicaciones urémicas, glomerulonefritis y nefrosis; enfermedades inflamatorias de la piel, incluyendo
- 20 esclerodermatitis, soriasis y eccema; enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central, incluyendo enfermedades de desmielinización crónica del sistema nervioso central, esclerosis múltiple, neurodegeneración relacionada con SIDA y enfermedad de Alzheimer, meningitis infecciosa, encefalomielitis, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis amiotrófica lateral y encefalitis viral o
- 25 autoinmune; enfermedades autoinmunes, incluyendo diabetes mellitus Tipo I y Tipo II; complicaciones diabéticas, incluyendo, pero no limitadas a catarata diabética, glaucoma, retinopatía, nefropatía (tal como microalbuminuria y nefropatía diabética progresiva), polineuropatía, mononeuropatías, neuropatía autonómica, gangrena de los pies, enfermedad coronaria arterial aterosclerótica, enfermedad arterial periférica, coma
- 30 hiperglicémica-hiperosmolar no cetótica, úlcera de los pies, problemas en las articulaciones, y complicación en la piel o mucosa (tal como una infección, un área con espinillas, una infección diabética pura o necrobiosis lipídica); vasculitis inmunocompleja y lupus eritematoso sistémico (SLE); enfermedades inflamatorias del corazón, tal como cardiomiopatía, enfermedad isquémica del corazón

hipercolesterolemia y aterosclerosis; como también otras enfermedades que pueden tener componentes inflamatorios significativos, incluyendo preclamsia, falla crónica del hígado, trauma cerebral y de la médula espinal, y cáncer. Los Compuestos Piperidinos también pueden utilizarse para inhibir, tratar o prevenir dolor asociado con una enfermedad inflamatoria que pueda, por ejemplo, ser una inflamación sistémica del cuerpo, ejemplificada por shock gram-positivo o gram negativo, shock hemorrágico o anafiláctico, o shock producto de quimioterapia para cáncer en respuesta de citoquinas pro-inflamatorias, *por ejemplo*, shock asociado con citoquinas pro-inflamatorias. Tal shock puede ser inducido, *por ejemplo*, un agente quimioterapéutico administrado como tratamiento para el cáncer.

Los Compuestos Piperidinos pueden utilizarse para tratar o prevenir UI. Ejemplos de UI tratables o prevenibles utilizando Compuestos Piperidinos incluyen, pero no están limitados a, incontinencia impulsiva, incontinencia por estrés, incontinencia desbordante, incontinencia neurogénica e incontinencia total.

Los Compuestos Piperidinos pueden utilizarse para tratar o prevenir una úlcera. Ejemplos de úlceras tratables o prevenibles utilizando Compuestos Piperidinos incluyen, pero no están limitados a, úlcera duodenal, úlcera gástrica, úlcera marginal, úlcera al esófago o úlcera producto de estrés.

Los Compuestos Piperidinos pueden utilizarse para tratar o prevenir IBD, incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

Los Compuestos Piperidinos pueden utilizarse para tratar o prevenir IBS. Ejemplos de IBS tratables o prevenibles utilizando los Compuestos Piperidinos incluyen, pero no están limitados a, colon espástico tipo IBS y estreñimiento predominante IBS.

Los Compuestos Piperidinos pueden utilizarse para tratar o prevenir un trastorno adictivo, incluyendo pero no limitado a, un trastorno alimenticio, un trastorno de control de impulso, un trastorno relacionado con el alcohol, un trastorno relacionado con la nicotina, un trastorno relacionado con anfetaminas, trastorno relacionado con cannabis, un trastorno relacionado con cocaína, un trastorno relacionado con alucinógenos, trastornos relacionados con inhalantes y un trastorno relacionado con opioides, todos los cuales se encuentran sub-clasificados más abajo.

Trastornos alimenticios incluyen, pero no están limitados a Bulimia Nerviosa, Tipo No-Purgativa; Bulimia Nerviosa, Tipo Purgativa; Anorexia; y trastornos Alimenticios de otra forma no especificados (NOS).

181

Trastornos de control de impulso incluyen, pero no están limitados a trastorno Explosivo Intermitente, Cleptomanía, Piromanía, apostador impulsivo, Tricotilomanía, y trastornos de Impulso de Control de otra forma no especificados (NOS).

- 5 Trastornos relacionados con el alcohol incluyen, pero no están limitados a, trastorno Sicótico Inducido por el Alcohol con delirios, Abuso de Alcohol, Intoxicación por Alcohol, Abstinencia de Alcohol, Delirio por Intoxicación con Alcohol, Delirio por Abstinencia de Alcohol, Demencia Persistente Inducida por Alcohol, trastorno amnésico persistente inducido por el Alcohol, Dependencia al Alcohol, 10 trastornos Anímicos Inducidos por el Alcohol, trastornos Sicóticos con alucinaciones Inducidas por Alcohol, trastornos de Ansiedad Inducidos por el Alcohol, Disfunción Sexual Inducida por el Alcohol, trastornos del Dormir Inducidos por el Alcohol y trastornos Inducidos por Alcohol de otra forma no especificados (NOS).

- Trastornos relacionados con Nicotina incluyen, pero no están limitados a, 15 Nicotina Dependencia, Abstinencia de Nicotina, y trastornos relacionados con Nicotina de otra forma no especificados (NOS).

- Trastornos relacionados con Anfetaminas incluyen, pero no están limitados a Anfetamina Dependencia, Abuso de Anfetaminas, Intoxicación por Anfetaminas, Abstinencia de Anfetaminas, Delirio de Intoxicación por Anfetaminas, 20 trastorno Sicótico con delirio Inducido por Anfetaminas, trastorno Sicótico con alucinaciones Inducido por Anfetaminas, trastorno Anímico Inducido por Anfetaminas, trastorno de Ansiedad Inducido por anfetaminas, Disfunción Sexual Inducida por anfetaminas, trastorno del Dormir Inducido por Anfetaminas, y otros trastornos Relacionados con Anfetaminas de otra no especificados (NOS).

- 25 Trastornos relacionados con Cannabis incluyen, pero no están limitados a, Cannabis Dependencia, Abuso de Cannabis, Intoxicación por Cannabis, Intoxicación con Delirio por Cannabis, trastorno Sicótico con Delirios producto de Cannabis, trastornos Sicóticos con alucinaciones Inducidas por Cannabis, trastorno de Ansiedad Inducido por Cannabis, y trastornos Relacionados con Cannabis de otra forma no 30 especificados (NOS).

 Trastornos relacionados con cocaína incluyen, pero no están limitados a, cocaína Dependencia, Abuso de cocaína, Intoxicación por cocaína, Abstinencia de cocaína, Delirio de Intoxicación por cocaína, trastorno Sicótico con Delirios Inducidos por cocaína, trastornos Sicóticos con alucinaciones Inducidas por cocaína, trastornos

Anímicos Inducidos por cocaína, trastorno de Ansiedad Inducido por cocaína, Disfunción Sexual Inducida por cocaína, trastorno del Dormir Inducido por cocaína, y trastornos Relacionados con cocaína de otra forma no especificados (NOS).

Trastornos relacionados con alucinógenos incluyen, pero no están limitados a, Alucinógeno Dependencia, Abuso de Alucinógeno, Intoxicación por Alucinógeno, Abstinencia de Alucinógeno, Delirio de Intoxicación por Alucinógeno, trastornos de Percepción Persistente por Alucinógeno (Flashbacks), trastorno Sicótico con delirios Inducido por Alucinógeno, trastorno Sicótico con alucinaciones Inducidos por Alucinógeno, trastorno Anímico Inducido por Alucinógeno, trastorno de Ansiedad Inducido por Alucinógeno, Disfunción Sexual Inducida por Alucinógeno, Trastorno del Dormir Inducido por Alucinógeno, y otros trastornos Relacionados con Alucinógeno de otra forma no especificados (NOS).

Trastornos relacionados con Inhalantes incluyen, pero no están limitados a, Dependencia de Inhalantes, Abuso de Inhalante, Intoxicación por Inhalante, Delirio de Intoxicación por Inhalante, trastorno Sicótico con Delirios Inducidos por Inhalantes, trastorno Sicótico con alucinaciones Inducidos por Inhalantes, trastorno de Ansiedad Inducido por Inhalantes, y trastornos Relacionados con Inhalantes de otra forma no especificados (NOS).

Trastornos relacionados con opioides incluyen, pero no están limitados a, Opio Dependencia, Abuso de Opio, Abstinencia de Opio, Intoxicación por Opio, Delirio de Intoxicación por Opio, trastorno Sicótico con delirios Inducido por Opio, trastorno Sicótico con alucinaciones Inducido por Opio, trastorno de Ansiedad Inducido por Opio, y otros trastornos de otra forma no especificados (NOS).

Los Compuestos Piperidinos pueden utilizarse para tratar o prevenir la enfermedad de Parkinson o parkinsonismo y los síntomas asociados con la enfermedad de Parkinson y parkinsonismo, incluyendo, pero no limitado a, bradikinesia, rigidez muscular, temblor pasivo, y alteración en el balance postural.

Los Compuestos Piperidinos pueden utilizarse para tratar o prevenir ansiedad generalizada o severa y los síntomas asociados con la ansiedad, incluyendo, pero no limitado a, agitación, tensión, taquicardia, disnea; depresión, incluyendo depresión "neurótica" crónica; trastorno de pánico; agorafobia y otras fobias específicas; trastornos alimenticios; y trastornos de la personalidad.

Los Compuestos Piperidinos pueden utilizarse para tratar o prevenir epilepsia, incluyendo pero no limitado a epilepsia parcial, epilepsia generalizada, y los

síntomas asociados con epilepsia, incluyendo, pero no limitados a, ataques simples parciales, ataques jacksonianos, ataques parciales complejos (sicomotor), ataques convulsivos (grand mal o ataque tónico-clónico), ataques petit mal (ausencia), y estado epiléptico.

- 5 Los Compuestos Piperidinos pueden utilizarse para tratar o prevenir infartos, incluyendo, pero no limitado a infartos isquémicos e infartos hemorrágicos.

Los Compuestos Piperidinos pueden utilizarse para tratar o prevenir un ataque, incluyendo, pero no limitado a, espasmos infantiles, ataques febriles y ataques epilépticos.

- 10 Los Compuestos Piperidinos pueden utilizarse para tratar o prevenir una condición prurítica, incluyendo, pero no limitada a, prurito producto de piel seca, costras, dermatitis, herpetiformis, dermatitis atópica, *pruritus vulvae et ani*, miliaria, mordedura de insectos, pediculosis, dermatitis por contacto, reacciones por drogas, urticaria, erupciones urticariales del embarazo, soriasis, lichen planus, lichen simplex chronicus, dermatitis exfoliante, foliculitis, penfigoide bullosa, o dermatitis causada por el contacto con fibra de vidrio.

- 20 Los Compuestos Piperidinos pueden utilizarse para tratar o prevenir psicosis, incluyendo pero no limitada a. esquizofrenia, incluyendo esquizofrenia paranoíca, esquizofrenia hebefrénica o desorganizada, esquizofrenia indiferenciada, esquizofrenia del subtipo negativo o déficit, y esquizofrenia no-deficitaria; un trastorno de delirio, incluyendo trastorno de subtipo erotomático ilusorio, trastorno de subtipo ostentoso ilusorio, trastorno del subtipo celoso ilusorio, trastorno de subtipo delirio de persecución, y trastorno del subtipo de delirio somático; y psicosis breve.

- 25 Los Compuestos Piperidinos pueden utilizarse para tratar o prevenir un trastorno cognitivo, incluyendo pero no limitado a delirio y demencia tal como demencia multi-infartante, demencia pugilística, demencia causada por AIDS, y demencia causada por Alzheimer.

- 30 Los Compuestos Piperidinos pueden utilizarse para tratar o prevenir un déficit de memoria, incluyendo pero no limitado a amnesia disociada y disociación fugaz.

Los Compuestos Piperidinos pueden utilizarse para tratar o prevenir funciones cerebrales restringidas, incluyendo, pero no limitado a, aquella causada por cirugía o transplante de órgano, suministro restringido de sangre al cerebro, lesión a la médula espinal, lesión en la cabeza, hipoxia, paro cardíaco o hipoglicemia.

Los Compuestos Piperidinos pueden utilizarse para tratar o prevenir Corea de Huntington.

Los Compuestos Piperidinos pueden utilizarse para tratar o prevenir ALS.

5 Los Compuestos Piperidinos pueden utilizarse para tratar o prevenir retinopatía, incluyendo pero no limitado a, retinopatía arteriosclerótica, retinopatía diabética arteriosclerótica, retinopatía hipertensa, retinopatía no-proliferante y retinopatía proliferante.

10 Los Compuestos Piperidinos pueden utilizarse para tratar o prevenir un espasmo muscular.

Los Compuestos Piperidinos pueden utilizarse para tratar o prevenir una migraña.

15 Los Compuestos Piperidinos pueden utilizarse para tratar o prevenir vómitos, incluyendo pero no limitado a, vómito producto de náusea, vómito seco (arcadas) y regurgitación.

Los Compuestos Piperidinos pueden utilizarse para tratar o prevenir diskinesia, incluyendo pero no limitado a, diskinesia tardía y diskinesia biliar.

Los Compuestos Piperidinos pueden utilizarse para tratar o prevenir depresión, incluyendo pero no limitada a depresión grave y trastorno bi-polar.

20 Los solicitantes creen que los Compuestos Piperidinos son antagonistas para VR1.

La invención también se refiere a métodos para inhibir la función VR1 en una célula lo que comprende contactar la célula capaz de expresar VR1 con una cantidad efectiva de un Compuesto Piperidino. Este método puede utilizarse *in vitro*, por ejemplo, como un ensayo para seleccionar células que expresan VR1 y, por consiguiente, útiles como parte de un ensayo para seleccionar compuestos útiles para tratar o prevenir dolor, UI, una úlcera, IBD, o IBS. El método también es útil para inhibir la función VR1 en una célula *in vivo*, en un animal, un humano en una modalidad, contactando una célula, en un animal, con una cantidad efectiva de un Compuesto Piperidino. En una modalidad, el método es útil para tratar o prevenir dolor en un animal. En otra modalidad, el método es útil para tratar o prevenir UI en un animal. En otra modalidad, el método es útil para tratar o prevenir una úlcera en un animal. En otra modalidad, el método es útil para tratar o prevenir IBD en un animal. En otra modalidad, el método es útil para tratar o prevenir IBS en un animal.

Ejemplos de tejidos que comprenden células capaces de expresar VR1 incluyen, pero no están limitados a, neuronales, cerebrales, riñones, urotélicas, y tejido de vejiga. Métodos para estudiar células que expresan VR1 son conocidos en el arte.

Los solicitantes creen que los Compuestos Piperidinos son antagonistas para mGluR5.

La invención también se refiere a métodos para inhibir la función mGluR5 en una célula que comprende contactar una célula capaz de expresar mGluR5 con una cantidad efectiva de un Compuesto Piperidino para inhibir la función mGluR5 en la célula. Este método puede utilizarse *in vitro*, por ejemplo, como un ensayo para seleccionar células que expresen mGluR5 y, por consiguiente, útiles como parte de un ensayo para seleccionar compuestos útiles para tratar o prevenir dolor, un trastorno adictivo, enfermedad de Parkinson, parkinsonismo, ansiedad, una condición prurítica o psicosis. El método también es útil para inhibir la función mGluR5 en una célula *in vivo*, en un animal, un humano en una modalidad, contactando una célula, en un animal, con una cantidad efectiva de un Compuesto Piperidino para inhibir la función mGluR5 en la célula. En una modalidad, el método es útil para tratar o prevenir dolor en un animal en necesidad del mismo. En otra modalidad, el método es útil para tratar o prevenir un trastorno adictivo en un animal que necesite del mismo. En otra modalidad, el método es útil para tratar o prevenir la enfermedad de Parkinson en un animal que necesite del mismo. En otra modalidad, el método es útil para tratar o prevenir parkinsonismo en un animal que necesite del mismo. En otra modalidad, el método es útil para tratar o prevenir ansiedad en un animal que necesite del mismo. En otra modalidad, el método es útil para tratar o prevenir una condición prurítica en un animal que necesite del mismo. En otra modalidad, el método es útil para tratar o prevenir psicosis en un animal que necesite del mismo.

Ejemplos de células capaces de expresar mGluR5 son las células neuronales y gliales del sistema nervioso central, particularmente del cerebro, especialmente en el núcleo acumbente. Métodos para estudiar células que expresen mGluR5 son conocidos en el arte.

Los solicitantes creen que Compuestos Piperidinos son antagonistas para mGluR1.

La invención también se refiere a métodos para inhibir la función mGluR1 en una célula, lo que comprende contactar una célula capaz de expresar mGluR1, con una cantidad efectiva de un Compuesto Piperidino a fin de inhibir la

función mGluR1 en la célula. Este método puede utilizarse *in vitro*, por ejemplo, como un ensayo para seleccionar células que expresen mGluR1 y, por consiguiente, útiles como parte de un ensayo para seleccionar compuestos útiles para tratar o prevenir dolor, UI, un trastorno adictivo, enfermedad de Parkinson, parkinsonismo, ansiedad, epilepsia, infarto, ataque, una condición prurítica, psicosis, trastorno cognitivo, un déficit en la memoria, función cerebral restringida, Corea de Huntington, ALS, demencia, retinopatía, un espasmo muscular, una migraña, vómitos, diskinesia o depresión. El método también es útil para inhibir la función mGluR1 en una célula *in vivo*, en un animal, un humano en una modalidad, contactando una célula, en un animal, con una cantidad efectiva de un

10 Compuesto Piperidino a fin de inhibir la función mGluR1 en la célula. En una modalidad, el método es útil para tratar o prevenir dolor en un animal que necesite del mismo. En otra modalidad, el método es útil para tratar o prevenir UI en un animal que necesite del mismo. En otra modalidad, el método es útil para tratar o prevenir un trastorno adictivo en un animal que necesite del mismo. En otra modalidad, el método es

15 útil para tratar o prevenir la enfermedad de Parkinson en un animal que necesite del mismo. En otra modalidad, el método es útil para tratar o prevenir parkinsonismo en un animal que necesite del mismo. En otra modalidad, el método es útil para tratar o prevenir ansiedad en un animal que necesite del mismo. En otra modalidad, el método es útil para tratar o prevenir epilepsia en un animal que necesite del mismo. En otra

20 modalidad, el método es útil para tratar o prevenir un infarto en un animal que necesite del mismo. En otra modalidad, el método es útil para tratar o prevenir un ataque en un animal que necesite del mismo. En otra modalidad, el método es útil para tratar o prevenir una condición prurítica en un animal que necesite del mismo. En otra modalidad, el método es útil para tratar o prevenir psicosis en un animal que necesite del

25 mismo. En otra modalidad, el método es útil para tratar o prevenir un trastorno cognitivo en un animal que necesite del mismo. En otra modalidad, el método es útil para tratar o prevenir un déficit de memoria en un animal que necesite del mismo. En otra modalidad, el método es útil para tratar o prevenir función cerebral restringida en un animal que necesite del mismo. En otra modalidad, el método es útil para tratar o prevenir Corea de

30 Huntington en un animal que necesite del mismo. En otra modalidad, el método es útil para tratar o prevenir ALS en un animal que necesite del mismo. En otra modalidad, el método es útil para tratar o prevenir demencia en un animal que necesite del mismo. En otra modalidad, el método es útil para tratar o prevenir retinopatía en un animal que necesite del mismo. En otra modalidad, el método es útil para tratar o prevenir un

107

5 espasmo muscular en un animal que necesite del mismo. En otra modalidad, el método es útil para tratar o prevenir una migraña en un animal que necesite del mismo. En otra modalidad, el método es útil para tratar o prevenir vómitos en un animal que necesite del mismo. En otra modalidad, el método es útil para tratar o prevenir diskinesia en un animal en necesidad del mismo. En otra modalidad, el método es útil para tratar o prevenir depresión en un animal que necesite del mismo.

10 Ejemplos de células capaces de expresar mGluR1 incluyen, pero no están limitadas a, células neuronales del cerebelo de Purkinje, cuerpos de células de Purkinje (punteado), células de la médula espinal(es) del cerebelo; neuronas y células neurófilas y células neurófilas de bulbo olfatorio glomerulo; células de la capa superficial del cortex cerebral; células del hipocampo; células del tálamo; células colículos superiores; y células del núcleo de la médula espinal trigeminal. Métodos para estudiar células que expresen mGluR1 son conocidos en el arte.

15 4.8 **ADMINISTRACION TERAPEUTICA/PROFILACTICA Y COMPOSICIONES DE LA INVENCION**

Debido a su actividad, los Compuestos Piperidinos son ventajosamente útiles en medicina veterinaria y humana. Tal como se describe anteriormente, los Compuestos Piperidinos son útiles para tratar o prevenir una Condición.

20 Al ser administrado a un animal, los Compuestos Piperidinos son administrados como un componente de una composición que comprende un portador o agente farmacéuticamente aceptable. Las presentes composiciones, las cuales comprenden un Compuesto Piperidino, pueden administrarse oralmente. Los Compuestos Piperidinos de la invención también pueden administrarse por medio de cualquier otra vía conveniente, por ejemplo, por infusión o inyección en bolus, por absorción a través de los revestimientos epitelial o mucocutáneo (*por ejemplo*, mucosa oral, rectal, e intestinal, *etc.*) y puede administrarse conjuntamente con otra agente terapéuticamente activo. La administración puede ser sistémica o local. Se conocen varios sistemas de entrega, *por ejemplo*, encapsulación en liposomas, micropartículas, microcápsulas, cápsulas, *etc.*, y pueden utilizarse para administrar el Compuesto Piperidino.

30 Métodos de administración incluyen, pero no están limitados a, intradermal, intradermal, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural, oral, sublingual, intracerebral, intravaginal, transdermal, rectal, por inhalación, o tópica, particularmente a los oídos, nariz, ojos o piel. El modo de

administración se deja a discreción del facultativo. En la mayoría de las instancias, la administración resultará en la liberación de los Compuestos Piperidinos al sistema sanguíneo.

En modalidades específicas, puede ser deseable administrar los
 5 Compuestos Piperidinos localmente. Esto se puede lograr, por ejemplo, y bajo ningún caso limitativo, por infusión durante cirugía, aplicación tópica, *por ejemplo*, conjuntamente con un vendaje dispuesto en la herida después de la cirugía, por inyección, por medio de un catéter, por medio de un supositorio o enema, o por medio de un implante, dicho implante siendo de un material poroso, no poroso o gelatinoso,
 10 incluyendo membranas, tales como membranas de silastic, o fibras.

En ciertas modalidades, puede ser deseable introducir los Compuestos Piperidinos al sistema nervioso central o tracto gastrointestinal a través de cualquier vía adecuada, incluyendo inyección intraventricular, intratecal, y epidural, y enema. La inyección intraventricular puede facilitarse a través de un catéter intraventricular, por
 15 ejemplo, adjuntado a un reservorio, tal como un reservorio Ommaya.

También se puede emplear la administración pulmonar, *por ejemplo*, por medio del uso de un inhalador o nebulizador, y formulación con un agente aerolizante, o vía perfusión en un surfactante pulmonar de fluorocarbono o sintético. En ciertas modalidades, los Compuestos Piperidinos pueden formularse como supositorios, con
 20 revestimientos y excipientes tradicionales tales como triglicéridos.

En otra modalidad, los Compuestos Piperidinos pueden entregarse en una vesícula, en particular una liposoma (*ver* Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990) and Treat *et al.*, *Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer* 317-327 and 353-365 (1989)).

En aún otra modalidad, los Compuestos Piperidinos pueden entregarse
 25 bajo un sistema de entrega controlada o sistema de entrega sostenida (*ver*, por ejemplo, Goodson, in *Medical Applications of Controlled Release*, *supra*, vol. 2, pp. 115-138 (1984)). Otros sistemas de entrega controlada y sostenida discutida en la publicación de Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990) pueden utilizarse. En una modalidad, se puede
 30 utilizar un bombín (Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990); Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14:201 (1987); Buchwald *et al.*, *Surgery* 88:507 (1980); and Saudek *et al.*, *N. Engl. J. Med.* 321:574 (1989)). En otra modalidad, se pueden usar materiales poliméricos (*ver* *Medical Applications of Controlled Release* (Langer and Wise eds., 1974); *Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance* (Smolen

and Ball eds., 1984); Ranger and Peppas, *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.* **23**:61 (1983); Levy *et al.*, *Science* **228**:190 (1985); During *et al.*, *Ann. Neurol.* **25**:351 (1989); and Howard *et al.*, *J. Neurosurg.* **71**:105 (1989)). En aún otra modalidad, un sistema controlado o sostenido puede colocarse cerca de un objetivo de los Compuestos Piperidinos, *por ejemplo*, la columna vertebral, cerebro o tracto gastrointestinal, de forma tal que sólo se requiere de una fracción de la dosis sistémica.

Las presentes composiciones pueden comprender opcionalmente una cantidad adecuada de un excipiente farmacéuticamente aceptable a fin de proporcionar la forma para una correcta administración al animal.

10 Tales excipientes farmacéuticos pueden ser líquidos, tales como agua y aceites, incluyendo aquellos de origen de petróleo, animal, vegetal o sintético, tal como aceite de maní o cacahuete, aceite de soya, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Los excipientes farmacéuticos pueden ser salinos, goma de acacia, gelatina, pasta de almidón, talco, keratina, sílice coloidal, urea y similares. Asimismo, agentes auxiliares, 15 estabilizantes, engrosantes, lubricantes y colorantes pueden utilizarse. En una modalidad, los excipientes farmacéuticamente aceptables se encuentran estériles al administrarse a un animal. El agua es un excipiente particularmente útil cuando los Compuestos Piperidinos se administran intravenosamente. Soluciones salinas y dextrosa acuosa y soluciones de glicerol también pueden emplearse como excipientes líquidos, 20 particularmente para soluciones inyectables. Excipientes farmacéuticamente adecuados también incluyen almidón, glucosa, lactosa, sucrosa, gelatina, malta, arroz, , harina, tiza, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche descremada en polvo, glicerol, propileno, glicol, agua, etanol y similares. Las presentes composiciones, si se desea, también pueden contener cantidades menores de agentes 25 mojanter o emulsionantes, o agentes búferes de pH.

Las presentes composiciones pueden tomar la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, tabletas, píldoras, pelets, cápsulas, cápsulas que contienen líquidos, polvos, formulaciones de entrega sostenida, supositorios, emulsiones, aerosoles, sprays, suspensiones, o cualquier otra forma de uso adecuado. En una modalidad, la 30 composición se encuentra en la forma de una cápsula (*ver por ejemplo*, Patente de los Estados Unidos N° 5.698.155). Otros ejemplos de excipientes farmacéuticamente adecuados se encuentran descritos en *Remington's Pharmaceutical Sciences* 1447-1676 (Alfonso R. Gennaro ed., 19th ed. 1995), incorporado por referencia a este documento.

En una modalidad, los Compuestos Piperidinos se encuentran formulados de acuerdo con procedimientos de rutina como una composición adaptada para administración oral en seres humanos. Composiciones para entrega oral pueden presentarse, por ejemplo, en forma de tabletas, pastillas, suspensiones acuosas o
5 aceitosas, gránulos, polvos, emulsiones, cápsulas, jarabes o elixires. Composiciones administradas oralmente pueden contener uno o más agentes, por ejemplo, agentes endulzantes tales como fructosa, aspartame o sacarina; agentes saborizantes tales como menta, aceite de gaulteria o cereza; agentes colorantes; y agentes preservantes, para proporcionar una preparación farmacéuticamente agradable al paladar. Más aún, al
10 encontrarse en forma de tableta o píldora, la composición puede estar cubierta para demorar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal proporcionando de tal manera una acción sostenida durante un período prolongado de tiempo. Membranas permeables selectivas envolviendo el compuesto activo de liberación osmótica también son adecuadas para composiciones administradas oralmente. En estas últimas
15 plataformas, fluido del entorno envolviendo la cápsula es incrustado por el compuesto de liberación, el que se hincha para desplazar el agente o agentes a través de una apertura. Estas plataformas pueden proporcionar un perfil de liberación esencialmente de orden cero al contrario de los perfiles instantáneos de formulaciones de liberación inmediata. Un material de liberación retardada tal como glicerol monoestearato o glicerol estearato
20 también puede utilizarse. Composiciones orales también pueden incluir excipientes estándares tales como manitol, lactosa, almidón, magnesio estearato, sacarina de sodio, celulosa, y carbonato de magnesio. En una modalidad, los excipientes son de grado farmacéutico.

En otra modalidad, los Compuestos Piperidinos pueden formularse para
25 administración intravenosa. Típicamente, composiciones para administración oral comprenden un búfer isotónico acuoso. De ser necesario, las composiciones también pueden incluir un agente solubilizante. Composiciones para administración intravenosa pueden opcionalmente incluir un anestésico local tal como lignocaina para aminorar el dolor en el lugar de la inyección. Generalmente, los ingredientes son proporcionados ya
30 sea separadamente o mezclados en dosis unitarias, por ejemplo, como un polvo seco liofilizado o concentrado libre de agua en un contenedor herméticamente sellado tal como una ampolla o sachette indicando la cantidad de agente activo. Donde los Compuestos Piperidinos deban ser administrados por infusión, éstos pueden ser dispensados, por ejemplo, con una botella de infusión que contenga agua o una solución

salina farmacéuticamente estéril. Donde los Compuestos Piperidinos deban ser administración por inyección, una ampolla de agua esterilizada para inyección o salina puede proporcionarse a fin de que los ingredientes puedan mezclarse antes de ser administrados.

- 5 Los Compuestos Piperidinos pueden ser administrados por medio de entrega controlada o entrega sostenida o por mecanismos de entrega conocidos por aquellas personas medianamente versadas en el arte. Ejemplos incluyen, pero no se limitan, a aquellos descritos en las Patentes de los Estados Unidos N°s: 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; 4.008.719; 5.674.533; 5.059.595; 5.591.767; 10 5.120.548; 5.073.543; 5.639.476; 5.354.556; y 5.733.566, cada uno de los cuales se encuentra incorporado a este documento por referencia. Tales formas de dosis pueden utilizarse para proporcionar liberación controlada o sostenida de uno o más agentes activos utilizando, por ejemplo, celulosa hidropilometilo, otras matrices polímeras, gels, membranas permeables, sistemas osmóticos, revestimientos multicapas, 15 micropartículas, liposomas, microesferas, o una combinación de los mismos para proporcionar la liberación deseada en proporciones variables. Formulaciones adecuadas de liberación controlada o sostenida conocidas por aquellas personas versadas en el arte, incluyendo aquellas descritas en este documento, pueden seleccionarse fácilmente para su uso con los ingredientes activos de la invención. En consecuencia, la invención 20 comprende dosis unitarias adecuadas para administración oral, tal como, pero no limitado a, tabletas, cápsulas y cápsulas blandas, adaptados para liberación controlada o sostenida.

- Composiciones farmacéuticas de liberación controlada o sostenida pueden tener un objetivo común de mejorar la terapia de droga sobre aquella lograda por las contrapartes no-controladas o no-sostenidas. En una modalidad, una composición de 25 liberación controlada o sostenida comprenda una cantidad mínima de un Compuesto Piperidino para curar o controlar la condición en el mínimo de tiempo. Las ventajas de composiciones de liberación controlada o sostenida incluyen actividad prolongada de la droga, disminución en la frecuencia de la dosis, y un mayor cumplimiento del paciente. 30 Asimismo, composiciones de liberación controlada o sostenida pueden afectar favorablemente el tiempo de partida de la acción u otras características, tales como niveles de sangre del Compuesto Piperidino, y de tal forma reducir la ocurrencia de efectos secundarios adversos.

Composiciones de liberación controlado o sostenida pueden, en principio, liberar una cantidad de Compuesto Piperidino que inmediatamente produzca el efecto terapéutico o profiláctico deseado, y gradual y continuamente libere otras cantidades de Compuesto Piperidino a fin de mantener este nivel de efectividad terapéutica o profiláctica durante un período de tiempo prolongado. Para mantener un nivel constante de Compuesto Piperidino en el cuerpo, el Compuesto Piperidino puede liberarse de su forma de dosis a una velocidad que reemplace la cantidad de Compuesto Piperidino siendo metabolizado y excretado del cuerpo. La liberación controlada o sostenida de un ingrediente activo puede estimularse por varias condiciones, incluyendo, pero no limitadas a, cambios en el pH, cambios en la temperatura, concentración o disponibilidad de enzimas, concentración o disponibilidad de agua, u otras condiciones fisiológicas o compuestos.

La cantidad de Compuesto de Piperidino efectiva en el tratamiento o prevención de una condición puede determinarse por técnicas clínicas estándares. Asimismo, ensayos *in vitro* o *in vivo* pueden opcionalmente emplearse a fin de ayudar a identificar los rangos óptimos de dosis. La dosis precisa a ser empleada también dependerá en la vía de administración, y la seriedad de la Condición y puede decidirse de acuerdo al juicio de un médico y/o la circunstancia de cada animal. Sin embargo, cantidades adecuadas efectivas de dosis, varían entre alrededor de 0,01 mg/kg de peso corporal a alrededor de 2500 mg/kg de peso corporal, aunque típicamente son de 100 mg/kg de peso corporal o menos. En una modalidad, la cantidad efectiva de dosis varía entre alrededor de 0,01 mg/kg de peso corporal a alrededor de 100 mg/kg de peso corporal de un Compuesto de Piperidino. En otra modalidad, alrededor de 0,02 mg/kg de peso corporal a alrededor de 50 mg/kg de peso corporal, y en otra modalidad, alrededor de 0,025 mg/kg de peso corporal a alrededor de 20 mg/kg de peso corporal. En una modalidad, una cantidad de dosis efectiva es administrada cada 24 horas hasta que la Condición es controlada. En otra modalidad, una cantidad de dosis efectiva es administrada cada 12 horas hasta que la Condición es controlada. En otra modalidad, una cantidad de dosis efectiva es administrada cada 8 horas hasta que la Condición es controlada. En otra modalidad, una cantidad de dosis efectiva es administrada cada 6 horas hasta que la Condición es controlada. En otra modalidad, una cantidad de dosis efectiva es administrada cada 4 horas hasta que la Condición es controlada. La cantidad de dosis efectiva descrita en este documento se refiere a la cantidad total administrada;

esto, si más de un Compuesto de Piperidino es administrado, las cantidades de dosis efectivas corresponden a la cantidad total administrada.

En donde una célula capaz de expresar VR1, mGluR5 o mGluR1 es contactada con un Compuesto Piperidino *in vitro*, la cantidad efectiva para inhibir la función receptora VR1, mGluR5 o mGluR1 en una célula variará típicamente entre alrededor de 0,01 µg/L a alrededor de 5 mg/L, en una modalidad, desde alrededor de 0,01 µg/L a alrededor de 2,5 mg/L, en otra modalidad, desde alrededor de 0,01 µg/L a alrededor de 0,5 mg/L, y en otra modalidad, desde alrededor de 0,01 µg/L a alrededor de 0,25 mg/L de una solución o suspensión de un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, el volumen de solución o suspensión que comprende el Compuesto Piperidino es de alrededor de 0,01 µL a alrededor de 1 mL. En otra modalidad, el volumen de solución o suspensión es de alrededor de 200 µL.

En donde una célula capaz de expresar VR1, mGluR5, o mGluR1 es contactada con un Compuesto Piperidino *in vivo*, la cantidad efectiva para inhibir la función receptora en una célula variará típicamente entre alrededor de 0,01 mg/kg de peso corporal a alrededor de 2500 mg/kg de peso corporal, aunque típicamente varía desde alrededor de 100 mg/kg de peso corporal o menos. En una modalidad, la cantidad de dosis efectiva varía entre alrededor de 0,01 mg/kg de peso corporal a alrededor de 100 mg/kg de peso corporal de un Compuesto Piperidino, en otra modalidad, alrededor de 0,020 mg/kg de peso corporal a alrededor de 50 mg/kg de peso corporal, y en otra modalidad, alrededor de 0,025 mg/kg de peso corporal a alrededor de 20 mg/kg de peso corporal. En una modalidad, una cantidad de dosis efectiva es administrada cada 24 horas. En otra modalidad, una cantidad de dosis efectiva es administrada cada 12 horas. En otra modalidad, una cantidad de dosis efectiva es administrada cada 8 horas. En otra modalidad, una cantidad de dosis efectiva es administrada cada 6 horas. En otra modalidad, una cantidad de dosis efectiva es administrada cada 4 horas.

En donde una célula capaz de expresar VR1, mGluR5, o mGluR1 es conectada con un Compuesto Piperidino *in vitro*, la cantidad efectiva para inhibir la función receptora en una célula variará típicamente desde alrededor de 0,01 µg/L a alrededor de 5 mg/L, en una modalidad, desde alrededor de 0,01 µg/L a alrededor de 2,5 mg/L, en otra modalidad, desde alrededor de 0,01 µg/L a alrededor de 0,5 mg/L, y en otra modalidad, desde alrededor de 0,01 µg/L a alrededor de 0,25 mg/L de una solución o suspensión de un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. En una modalidad,

el volumen de solución o suspensión es de alrededor de 1 μ L a alrededor de 1 mL. En otra modalidad, el volumen de solución o suspensión es alrededor de 200 μ L.

En donde una célula capaz de expresar VR1, mGluR5, o mGluR1 es conectada con un Compuesto Piperidino *in vivo*, la cantidad efectiva para inhibir la función receptora en una célula variará típicamente desde alrededor de 0,01 mg a
5 alrededor de 100 mg/kg de peso corporal por día, en una modalidad, desde alrededor de 0,1 mg a alrededor de 50 mg/kg de peso corporal por día, y en otra modalidad, desde alrededor de 1 mg a alrededor de 20 mg/kg de peso corporal por día.

Los Compuestos Piperidinos pueden ser analizados *in vitro* o *in vivo* para
10 la actividad terapéutica o profiláctica deseada antes de utilizarse en humanos. Sistemas de modelo animales pueden utilizarse para demostrar seguridad y eficacia.

Los presentes métodos para tratar o prevenir una Condición en un animal en necesidad del mismo puede comprender, además, la administración al animal siendo administrado un Compuesto Piperidino, otro agente terapéutico. En una modalidad, el
15 otro agente terapéutico es administrado en una cantidad efectiva.

Los presentes métodos para inhibir la función VR1 en una célula capaz de expresar VR1 puede comprender, además, contactar la célula con una cantidad efectiva de otro agente terapéutico.

Los presentes métodos para inhibir la función mGluR5 en una célula capaz de expresar mGluR5 puede comprender, además, contactar la célula con una
20 cantidad efectiva de otro agente terapéutico.

Los presentes métodos para inhibir la función mGluR1 en una célula capaz de expresar mGluR1 puede comprender, además, contactar la célula con una cantidad efectiva de otro agente terapéutico.

Cantidades efectivas de otros agentes terapéuticos son conocidos por aquellas personas versadas en el arte. Sin embargo, está dentro del ámbito de la persona versada, determinar la variación de la cantidad efectiva óptima del otro agente terapéutico. En una modalidad de la invención, en donde otro agente terapéutico es administrado a un animal, la cantidad efectiva del Compuesto Piperidino es menor de lo
25 que sería la cantidad efectiva de no haberse administrado el otro agente terapéutico. En este caso, sin estar limitado a teoría, se cree que los Compuestos Piperidinos y el otro agente terapéutico actúan de manera sinérgica para tratar o prevenir una Condición.

El otro agente terapéutico puede ser, pero no está limitado a, un agonista opioide, un analgésico no-opioide, un agente anti-inflamatorio no-esteroidal, un agente

- anti-migraña, un inhibidor Cox-II, un antiemético, un bloqueador β -adrenérgico, un anticonvulsivo, un antidepresivo, un bloqueador de canal Ca^{2+} , un agente anticancerígeno, un agente para tratar o prevenir UI, un agente para tratar o prevenir una úlcera, un agente para tratar o prevenir IBD, un agente para tratar o prevenir IBS, un
- 5 agente para tratar trastornos adictivos, un agente para tratar la enfermedad de Parkinson y parkinsonismo, un agente para tratar la ansiedad, un agente para tratar epilepsia, un agente para tratar un infarto, un agente para tratar un ataque, un agente para tratar un condición prurítica un agente para tratar psicosis, un agente para tratar Corea de Huntington, un agente para tratar ALS, un agente para tratar un trastorno cognitivo, un
- 10 agente para tratar una migraña, un agente para tratar vómitos, un agente para tratar diskinesia o un agente para tratar depresión y mezclas de los mismos.

- Ejemplos de agonistas opioides útiles incluyen, pero no están limitados a, alfentanila, aliloprodina, alfaprodina, anileridina, benzil morfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina,
- 15 diampromida, diamorfina, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimeseptanol, dimetilolotiambuteno, dioxafetilo butirato, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, ketobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanila, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona,
- 20 metopona, morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, opio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, proheptazina, promedol, properidina, propiram, propóxidofeno, sufentanila, tilidina, tramadol, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y
- 25 mezclas de los mismos.

- En ciertas modalidades, el agonista opioide es seleccionado de codeína, hidromorfona, hidrocodona, oxicodona, dihidrocodeína, dihidromorfina, morfina, tramadol, oximorfona, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de los mismos.

- 30 Ejemplos de analgésicos no-opioides incluye agentes anti-inflamatorios no-esteroidales, tales como aspirina, ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenprofeno, flubufeno, ketoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pramoprofeno, muprofeno, trioxaprofeno, suprofeno, aminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ácido buclórico, indometacina, sulindaco, tolmetina,

zomepirac, tiopinac, zidometacina, acetmetacina, fentiazaco, clidanaco, oxpinac, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflumico, ácido tolfenámico, diflurisal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam, isoxicam, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de los mismos. Otros
5 analgésicos no-opioides adecuados incluyen los siguientes analgésicos, antipiréticos, y drogas anti-inflamatorias no esteroideas: derivados de ácidos salicílicos, incluyendo aspirina, salicilato de sodio, magnesio colina trisalicilato, salsalato, diflunisal, ácido salicilsalicílico, sulfasalazina, y olsalazina; derivados para-aminofenol incluyendo acetaminofeno y fenacetina; ácidos indole e indene acéticos, incluyendo indometacina,
10 sulindaco, y etodolaco; ácidos heteroaril acéticos, incluyendo tolmetina, diclofenaco, y ketorolaco; ácidos antranílicos (fenamatos), incluyendo ácido mefenámico y ácido meclofenámico; ácidos enólicos, incluyendo oxicams (piroxicam, tenoxicam), y pirazolidindionas (fenilbutazona, oxifentartazona); y alcanonas, incluyendo nabumetona. Para una descripción más detallada de los NSAIDs, ver *Paul A. Insel*,
15 *Analgesic-Antipyretic and Anti-inflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout, in Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* 617-57 (Perry B. Molinoff and Raymond W. Ruddon eds., 9th ed. 1996) and Glen R. Hanson, *Analgesic, Antipyretic and Anti-Inflammatory Drugs in Remington: The Science and Practice of Pharmacy Vol II* 1196-1221 (A.R. Gennaro ed., 19th ed. 1995) los cuales
20 se encuentran íntegramente incorporados en este documento por referencia.

Ejemplos de inhibidores Cox-II e inhibidores 5-lipoxigenasa útiles, como también combinaciones de los mismos, están descritos en la Patente de los Estados Unidos N° 6.136.839, el cual se encuentra íntegramente incorporado en este documento por referencia. Ejemplos de inhibidores Cox-II incluyen, pero no están limitados a,
25 rofecoxib y celecoxib.

Ejemplos de agentes anti-migraña útiles incluyen, pero no están limitados a, alpiropride, bromocriptina, dihidroergotamina, dolasetrona, ergocomina, ergocominina, ergocriptina, ergonovina, ergot, ergotamina, acetato de flumedroxona, fonazine, ketanserina, lisurida, lomerizina, metilergonovina, metisergida, metoprolol,
30 naratriptano, oxetorona, pizotilina, propranolol, risperidona, rizatriptano, sumatriptano, timolol, trazodona, zolmitriptano, y mezclas de los mismos.

El otro agente terapéutico también puede ser un agente útil para reducir cualquier efecto secundario potencial de un Compuesto Piperidino. Por ejemplo, el otro agente terapéutico puede ser un agente antiemético. Ejemplos de agentes antieméticos

útiles incluyen, pero no están limitados a, metoclopromida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, ondansetróna, granisetrona, hidroxizina, acetilleucina monoetanolamina, alizaprida, azasetrona, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, 5 dimenhidrinato, difenidol, dolasetrona, meclizina, metallatal, metopimazina, nabilona, oxiperendil, pipamizina, scopolamina, sulpirida, tetrahydrocannabinol, tietilperazina, tioproperazina, tropisetrona, y mezclas de los mismos.

Ejemplos de bloqueadores β -adrenérgicos útiles incluyen, pero no están limitados a, acebutolol, alprenolol, amosulaból, arotinolol, atenolol, befunolol, betaxolol, 10 bevantolol, bisoprolol, bopindolol, bucumolol, bufetolol, bufuralol, bunitrolol, bupranolol, clorhidrato de butidrine, butofilolol, carazolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, cetamolol, cloranolol, dilevalol, epanolol, esmolol, indcnolol, labetalol, levobunolol, mepindolol, metipranolol, metoprolol, moprolol, nadolol, nadoxolol, nebivalol, nifenalol, nipradilol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, practolol, pronetalol, 15 propranolol, sotalol, sulfinalol, talinolol, tertatolol, tilisolol, timolol, toliprolol, y xibenolol.

Ejemplos de anticonvulsivos útiles incluyen, pero no están limitados a acetilfeneturida, albutoina, aloxidona, aminoglutetimida, ácido 4-amina-3-hidroxibutirico, atrolactamida, beclamida, buramato, bromuro de calcio, 20 carbamazepina, cinromida, clometiazole, clonazepam, decimemida, dietadiona, dimetadiona, doxenitroina, eterobarb, etadiona, etosuximida, etotoina, felbamato, fluoresona, gabapentina, 5-hidroxitriptofano, lamotrigina, bromuro de magnesio, sulfato de magnesio, mefenitoina, mefobarbital, metarbital, metetoina, metsuximida, 5-metilo-5-(3-fenantril)-hidantoina, 3-metilo-5-fenilhidantoina, narcobarbital, 25 nimetazepam, nitrazepam, oxcarbazepina, parametadiona, fenacemida, fenetarbital, feneturida, fenobarbital, fensuximida, ácido fenilmetilbarbitúrico, fenitoina, fetenilato de sodio, bromuro de potasio, pregabalina, primidona, progabida, bromuro de sodio, solanum, bromuro de estroncio, suclofenida, sultiamo, tetrantoina, tiagabina, topiramato, trimetadiona, ácido valpróico, valpromida, vigabatrina, y zonisamida.

30 Ejemplos de antidepresivos útiles incluyen, pero no están limitados a bincetalina, caroxazona, citalopram, (S)-citalopram, dimetazan, fencamina, indalpina, clorhidrato de indcloxazina, nefopam, nomifensina, oxitriptano, oxipertina, paroxetina, sertralina, tiazcsim, trazodona, benmoxina, iproclozida, iproniazida, isocarboxazida, nialamida, octamoxina, fenelzina, cotinina, roliciprina, rolipram, maprotilina,

metralindol, mianserina, mirtazepina, adinazolam, amitriptilina, amitriptilinoxida, amoxapina, butriptilina, clomipramina, demexiptilina, desipramina, dibenzepina, dimetacrina, dotiepina, doxepina, fluacizina, imipramina, imipramina N-oxido, iprindol, lofepramina, melitraceno, metapramina, nortriptilina, noxiptilina, opipramol, pizotilina, 5 propizepina, protriptilina, quinupramina, tianeptina, trimipramina, adrafinil, benactyzina, bupropiona, butacetina, dioxadrol, duloxetina, etoperidona, febarbamato, femoxetina, fentpentadiol, fluoxetina, fluvoxamina, hematoporfirina, hipericina, levofacetoperano, medifoxamina, milnacipran, minaprina, moclobemida, nefazodona, oxaflozane, piberalina, prolintano, pirisuccideanol, ritanserina, roxindole, rubidium clorado, 10 sulpirida, tandospirona, tozalinona, tofenacina, toloxatona, tranilcipromina, L-tryptofano, venlafaxina, viloxazina, y zimeldina.

Ejemplos de bloqueadores de canales Ca^{2+} incluyen, pero no están limitados a, bepridila, clentiazem, diltiazem, fendilina, galopamil, mibefradil, prenilamina, semotiadil, terodilina, verapamila, amlodipina, aranidipina, barnidipina, 15 benidipina, cilnidipina, efonidipina, elgodipina, felodipina, isradipina, lacidipina, lercanidipina, manidipina, nicardipina, nifedipina, nilvadipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, cinarizina, flunarizina, lidoflazina, lomerizina, benciclano, etafenona, fantofarona, y perhexilina.

Ejemplos de agentes anticancerígenos útiles incluyen, pero no están limitados a, acivicina, aclarubicina, clorhidrato de acodazole, acronine, adozelesina, 20 aldesleukina, altretamina, ambomicina, ametantrona acetato, aminoglutetimida, amsacrina, anastrozola, antramicina, asparaginasa, asperlin, azacitidina, azetepa, azotomicina, batimastato, benzodepa, bicalutamida, clorhidrato de bisantreno, bisnafida dimesilato, bizelesin, bleomicina sulfato, brequinar sodio, broprimina, busulfano, 25 cactinomicina, calusterona, caracemida, carbetimer, carboplatina, carmustina, clorhidrato de carubicina, carzelesin, cedefingol, clorambucilo, cirolemicina, cisplatina, cladribina, crisnatol mesilato, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, clorhidrato de daunórubicina, decitabina, dexormaplatina, dezaguanina, dezaguanina mesilato, diazicuona, docetaxel, doxorubicina, clorhidrato de doxorubicina, droloxifeno, 30 droloxifeno citrato, dromostanolona propionato, duazomicina, edatrexato, clorhidrato de eflornitina, elsamitrucina, enloplatina, empromato, epipropidina, clorhidrato de epirubicina, erbulozole, clorhidrato de esorubicina, estramustina, estramustina fostato sodio, etanidazole, etoposida, etoposida fosfato, etoprina, clorhidrato de fadrozola, fazarabina, fenretinida, floxuridina, fludarabina fosfato, fluorouracilo, flurocitabina,

- fosquidone, fostriecina sodio, gemcitabina, clorhidrato de gemcitabina, hidroxiurea, clorhidrato de idarubicina, ifosfamida, ilmofofina, interleukina II (incluyendo interleukina recombinante II o rIL2), interferona alfa-2a, interferona alfa-2b, interferona alfa-n1, interferona alfa-n3, interferona beta-1 a, interferona gamma-1 b, iproplatina,
- 5 clorhidrato de irinotecano, lanreotida acetato, letrozola, leuprolida acetato, clorhidrato de liarozol, lometrexol sodio, lomustina, clorhidrato de losoxantrona, masoprocol, maitansina, clorhidrato de mecloretamina, megestrol acetato, melengestrol acetato, melfalán, menogaril, mercaptopurina, metotrexato, metotrexato sodio, metoprina, meturedapa, mitindomide, mitocarcin, mitocromin, mitogilina, mitomalcin, mitomicina,
- 10 mitosper, mitotano, clorhidrato de mitoxantrona, ácido myiofenólico, nocodazole, nogalamicina, ormaplatina, oxisurano, paclitaxel, pegaspargaso, peliomicina, pentamustine, peplomicina sulfato, perfosfamida, pipobromano, pipsulfano, clorhidrato de piroxantrona, plicamicina, plomestan, porfímero sodio, porfíromicina, prednimustina, clorhidrato de procarbazona, puomicina, clorhidrato de puomicina, pirazofurina,
- 15 riboprine, rogletimida, safingol, clorhidrato de safingol, semustina, simtrazena, esparfosato sódico, esparsomicina, clorhidrato de espirogermanium, espiromustina, espiroplatina, estreptonigrina, estreptozocina, sulofenur, talisomicina, tecogalan sodio, tegafur, clorhidrato de teloxantrona, temoporquina, teniposida, teroxirona, testolactona, tiamiprina, tioguanina, tiotepa, tiazofurina, tirapazamina, toremifeno citrato, trestolona
- 20 acetato, fosfato de triciribina, trimetrexato, trimetrexato glucuronato, triptorelina, clorhidrato de tubulozola, uracil mostaza, uredepa, vapreotida, verteporfina, vinblastina sulfato, vincristina sulfato, vindesina, vindesina sulfato, vinepidina sulfato, vinglicinato sulfato, vinleurosina sulfato, vinorelbina tartrato, vinrosidina sulfato, vinzolidina sulfato, vorozol, zeniplatina, zinostatina, clorhidrato de zorubicina.
- 25 Ejemplos de otros agentes anti cancerígenos incluyen, pero no están limitados a, 20-epi-1,25 dihidroxivitamina D3; 5-etiniluracil; abiraterona; aclarubicina; acilo fulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleukina; antagonistas ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicino; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografolida; inhibidores angiogenesis; antagonista D;
- 30 antagonista G; antarelix; proteína-1 morfogenética anti-desdoblamiento; antiandrogeno, carcinoma prostático; antiestrogeno; antineoplaston; antisense oligonucleotides; glicinato de afidicolina; moduladores del gen apoptosis; reguladores apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina deaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatin 1; axinastatin 2; axinastatin 3; azasetrona; azatoxina; azatirosina; derivados

de bacatin III; balanol; batimastato; antagonistas BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilstaurosporina; derivados de beta lactam; beta-aletina; betaclamicina B; ácido betulínico; inhibidor bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilpermina; bisnafide; bistraten A; bizelesina; breflate; bropirimina; budotitan; butionina sulfoximina;

5 calcipotriol; calfostina C; derivados de camptotecina; canaripox IL-2; capecitabina; carboxamida-amina-triazola; carboxiamidotriazola; CaRest M3; CARN 700; cartilage inhidor derivado de cartilago; carzelesina; inhibidores casein kinase (ICOS); castanospermina; cecropina B; cetorelix; clorlms; cloroquinoxalina sulfonamida; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; clomifeno análogos; clotrimazol; colismicina A;

10 colismicina B; combretastatina A4; combretastatina análogo; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacin A; ciclopentantraquinones; cicloplatam; cipemicina; citarabina ocfosfato; factor citolítico; citostatina; daclicximab; decitabina; dehidrodidemnina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamil; diazicuona; didemnina B; didox;

15 dietilonorspermina; dihidro-5-azacitidina; 9-dihidrotaxol; dioxamicina; difenil spiromustina; docetaxel; docosanol; dolasetrona; doxifluridina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselen; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemene; emitefur; epirubicina; epristerida; estramustina análogo; antagonistas de estrógeno; antagonistas de estrógeno; etanidazola; etoposide fosfato; exemestano; fadrozol;

20 fazarabina; fenretinida; filgrastima; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorunicina; forfenimex; formestano; fostriaccina; fotemustina; gadolinium texafilina; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutathione; hepsulfam; heregulina; hexametileno bisacetamida; hipericina; ácido ibandrónico; idarubicin; idoxifene;

25 idramantone; ilmofofina; ilomastat; imidazoacridonas; imiquimod; inmunostimulant péptidos inmunoestimulantes; inhibidor de receptor de crecimiento del factor-1 tipo insulina; agonistas interferonas; interferonsa; interleukinas; iobenguane; iododoxorubicina; 4-ipomeanol; iroplact; irsogladine; isobengazole; isohomohalicondrina B; itasetron; jasplakinolida; kahalalida F; lamelarina-N triacetato;

30 lanreotida; leinamicina; lenograstima; lentinan sulfato; leptolstatin; letrozole; factores inhibidores de leucemia; interferona de leucocitos alfa; leuprolida+estrogeno+progesterona; leuprorelina; levamisola; liarozola; poliamina linear análogo; péptido lipofílico disacarida; compuestos lipofílicos platino; lissoclinamida 7; lobaplatina; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; lovastatina; loxoribina;

- lurtotecan; texafirina de luteciu; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastato; masoprocol; maspina; inhibidores de matrilisina; inhibidores de matriz metaloproteínasa; menogaril; merbarona; meterelin; metioninasa; metoclopramida; inhibidor MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; RNA dispareja de doble eslabón;
- 5 mitoguazona; mitolactol; mitomicina análogos; mitonafida; factor saporino del crecimiento micotoxina fibroblasto; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticuerpo monoclonal, gonadotropina humana coriónica; lípido monofosforil pared de célula A+miobacteria sk; mopidamol; inhibidor del gen para la resistencia de drogas múltiples; terapia 1-basada supresor de tumores múltiples; agente anticancerígeno de
- 10 mostaza; micaperoxida B; extracto de pared celular micobacterial; miriaporona; N-acetildinalina; benzamidas N-sustituidas; nafarelina; nagrestip; naloxona+pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatina; nemorubicina; ácido neridróico; endopeptidasa neutral; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidantes de nitrógeno; nitrulin; O6-benzilguanina; octreotida; okicenone;
- 15 oligonucleótidos; onapristona; ondansetrona; ondansetrona; oracina; inductor de citokina oral; ormaplatina; osaterona; oxaliplatina; oxaunomicina; paclitaxel; análogos de paclitaxel; derivados de paclitaxel; palauamina; palmitoilrhizoxina; ácido pamidróico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargasa; peldesina; polisulfato de pentosano sódico; pentostatina; pentozole; perflubron; perfosfamida; perill alcohol;
- 20 fenazinomycin; fenilacetato; inhibidores de fosfatasa; picibanil; clorhidrato de pilocarpina; pirarubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor de activador plasminógeno; complejos de platino; compuestos de platino; complejos de platino-triamino; sodio porfímero; porfíromicina; prednisona; propilo bis-acridone; prostaglandina J2; inhibidores de proteasoma; modulador de proteína inmune A-basada;
- 25 inhibidor de proteína quinasa C, microalgal; inhibidores de proteína tirosina fosfatada; inhibidores de nucleosida purina fosforilasa; purpurina; pirazoloacridina; conjugado de hemoglobina piridoxilada plioxietileno; antagonistas raf; raltitrexed; ramosetrona; inhibidores de proteína ras farnesil transferasa; inhibidores ras; inhibidor ras-GAP; reteliptina demetilado; rhenium Re 186 etidronato; rhizoxin; ribozimas; RH
- 30 retinamida; rogletimida; rohitukina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxil; safingol; saintopina; SarCNU; sarcositol A; sargramostina; Sdi 1 miméticos; semustina; inhibidor 1 derivado de senescence; oligonucleótidos sense; signal transduction inhibidores de la señal de transducción; moduladores de la señal de transducción; proteína simple ligante de la cadena antigénica; sizofirana; sobuzoxano; borocaptato de

sodio; fenilacetato de sodio; solverol; proteína ligante de somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; csplenopentina; espongistatina I; escualamina; inhibidor de de la raíz celular; inhibidores de división raíz-célula; estipiamida; inhibidores de estromelina; sulfinosina; antagonista superactivo vasoactivo del péptido intestinal; suradista; suramina; swainsonina; glicosaminoglicanos sintéticos; talimustina; tamoxifeno metiodido; tauromustina; tazaroteno; tecogalan sodio; tegafur; telurapirillum; inhibidores telomerasa; temoporfina; temozolomida; teniposida; tetraclorodecaoxida; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoietina; trombopoietina mimética; timalfasina; receptor antagonista de timopoietina; timotrinano; hormona estimulante de la tiroide; tin etilo etiopurpurina; tirapazamina; titanoceno biclorado; topsentina; toremifeno; factor totipotente de raíz celular; inhibidores de traducción; tretinoina; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetrona; turosterida; inhibidores tirosina kinasa; tirfostinas; inhibidores UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento urogenital seno-derivado; receptor antagonista de urokinasa; vaporeotida; variolin B; sistema vector, terapia de genes eritrocitos; velaresol; veramina; verdins; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozole; zanoterona; zeniplatina; zilascorb; y zinostatina stimalamer.

Ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir UI, incluyen, pero no están limitados a, propantelina, imipramina, hiosciamina, oxibutinina, y dicitlomina.

Ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir una úlcera incluyen, antiácidos tales como hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio, bicarbonato de sodio, y bicarbonato de calcio; sucralfato; compuestos de bismuto tales como subsalicilato de bismuto y subcitrato de bismuto; antagonistas H_2 tales como cimetidina, ranitidina, famotidina, y nizatidina; inhibidores H^+ , K^+ - ATPase tales como omeprazole, lansoprazol, y lansoprazol; carbenoxolona; misprostol; y antibióticos tales como tetraciclina, metronidazola, timidazol, claritromicina, y amoxicilina.

Ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir IBD incluyen, pero no están limitados a, drogas anticolinérgicas; difenoxilato; loperamida; tinte de opio deodorizado; codeína; amplia gama de antibióticos tales como metronidazola; sulfasalazina; olsalazina; mesalamina; prednisona; azatioprina; mercaptopurina; y metotrexato.

Ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir IBS incluyen, pero no están limitados a, propantelina; receptores antagonistas de muscarina

tales como pirenzapina, metoctramina, ipratropium, tiotropium, scopolamina, metoscopolamina, homatropina, homatropina metilbromuro, y metantelina; y drogas antidiarréicas tales como difenoxilato y loperamida.

5 Ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir un trastorno adictivo incluyen, pero no están limitados a, metadona, desipramina, amantadina, fluoxetina, buprenorfina, un agonista opiótico, 3-fenoxipiridino, clorhidrato de levometadilo acetato, y antagonistas serotonininos.

10 Ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la enfermedad de Parkinson y parkinsonismo incluye, pero no están limitados a, carbidopa/levodopa, pergolida, bromocriptina, ropinirola, pramipexola, entacapona, tolcapona, selegilina, amantadina, y clorhidrato de trihexifenidilo.

Ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir ansiedad, incluyen, pero no están limitados a, benzodiazepinas, tales como alprazolam, brotizolam, clordiazepoxide, clobazam, clonazepam, clorazepate, demoxepam, diazepam, estazolam, 15 flumazenil, flurazepam, halazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, nordazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, temazepam, y triazolam; agentes no-benzodiazepinos, tales como buspirona, gepirona, ipsapirona, tiospirona, zolpicona, zolpidem, y zaleplona; tranquilizantes, tales como barbitúricos, *por ejemplo*, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butalbital, mefobarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, 20 secobarbital, y tiopental; y carbomatos propanediol, tales como meprobamato y tibamato.

Ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir epilepsia incluyen, pero no están limitados a carbamazepina, etosuximida, gabapentina, lamotrigina, fenobarbital, fenitoina, primidona, ácido valproico, trimetadiona, benzodiazepinas, gabapentina, lamotrigina, γ -vinilo GABA, acetazolamida, y felbamato.

25 Ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir infartos incluyen, pero no están limitados a, anticoagulantes tales como heparina, agentes que disuelven coágulos tales como streptokinasa o activador de tejido plasminógeno, agentes que reducen hinchazón tales como manitol o corticoesteroides, y ácido acetilsalicílico.

30 Ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir un ataque incluyen, pero no están limitados a, carbamazepina, etosuximida, gabapentina, lamotrigina, fenobarbital, fenitoina, primidona, ácido valproico, trimetadiona, benzodiazepinas, gabapentina, lamotrigina, γ -vinilo GABA, acetazolamida, y felbamato.

Ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir una condición prurítica incluyen, pero no están limitados a, naltrexono; nalmefeno; danazol;

204

tricíclicos tales como amitriptilina, imipramina, y doxepina; antidepresivos tales como los indicados más abajo, mentol; camfor, fenol, pramoxina, capsaicina, alquitrán; esteroides; y antihistamínicos.

5 Ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir psicosis incluyen, pero no están limitados a, fenotiazinas tales como clorhidrato de clorpromazina, mesoridazina besilato, y clorhidrato de toridazina; tioxantenos tales como cloroprotixeno y clorhidrato de tiotixeno; clozapina; risperidona; olanzapina; quetiapina; quetiapina fumarato; haloperidol; haloperidol decanoato; loxapina succinato; clorhidrato de molindona; pimozida; y ziprasidona.

10 Ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir Corea de Huntington incluyen, pero no están limitados a, haloperidol y pimozida.

Ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir ALS incluyen, pero no están limitados a, baclofeno, factores neurotrópicos, riluzola, tizanidina, benzodiazepinas tales como clonazepam y dantroleno.

15 Ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir trastornos cognitivos incluyen, pero no están limitados a, agentes para tratar o prevenir demencia tales como tacrina; donepezilo; ibuprofeno; drogas antisicóticas tales como tioridazina y haloperidol; y drogas antidepresivas tales como las indicadas más abajo.

20 Ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir una migraña incluyen, pero no están limitados a sumatriptán; metisergida; ergotamina; cafeína; y bloqueadores-beta tales como propranolol, verapamil, y divalproex.

25 Ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir vómitos incluyen, pero no están limitados a, receptores antagonistas 5-HT₃ tales como ondansetrona, dolasetrona, granisetrona, y tropisetrona; receptores antagonistas de dopamina tales como proclorperazina, tietilperazina, clorpromazina, metoclopramida, y domperidona; glucocorticoides tales como dexametasona; y benzodiazepinas tales como lorazepam y alprazolam.

Ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir diskinesia incluyen, pero no están limitados a, reserpina y tetrabenazina.

30 Ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir depresión incluyen, pero no están limitados a, antidepresivos tricíclicos tales como amitriptilina, amoxapina, bupropiona, clomipramina, desipramina, doxepina, imipramina, maprotilina, nefazadona, nortriptilina, protriptilina, trazodona, trimipramina, y venlafaxina; inhibidores selectivos de serotonina reuptake, tales como citalopram, (S)-citalopram,

fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, y setralina; inhibidores de monoamina oxidasa tales como isocarboxazida, pargilina, fenelzina, y tranilcipromina; y sicoestimulantes tales como dextroamfetamina y metilfenidato.

Un Compuesto Piperidino y el otro agente terapéutico pueden actuar conjuntamente o, en una modalidad, sinérgicamente. En una modalidad un Compuesto Piperidino es administrada concurrentemente con otro agente terapéutico; por ejemplo una composición que comprende una cantidad efectiva de un Compuesto Piperidino y una cantidad efectiva de otro agente terapéutico pueden administrarse. Alternativamente, una composición que comprende una cantidad efectiva de un Compuesto Piperidino y una composición diferente que comprende una cantidad efectiva de otro agente terapéutico pueden administrarse concurrentemente. En otra modalidad, una cantidad efectiva de un Compuesto Piperidino puede administrarse antes o después de la administración de una cantidad efectiva de otro agente terapéutico. En esta modalidad, el Compuesto Piperidino es administrado mientras el otro agente terapéutico ejerce su efecto terapéutico, o el otro agente terapéutico es administrado mientras el Compuesto Piperidino ejerce su efecto terapéutico para tratar o prevenir una Condición.

Una composición de la invención es preparada de acuerdo a un método que comprende mezclar un Compuesto Piperidino o una sal farmacéuticamente aceptable y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. La mezcla se puede lograr utilizando métodos conocidos para mezclar un compuesto (o sal) y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. En una modalidad el Compuesto Piperidino está presente en la composición en una cantidad efectiva.

4.9 KITS

La invención comprende kits que pueden simplificar la administración de un Compuesto Piperidino a un animal.

Un kit típico de la invención comprende formulación de dosis unitaria de un Compuesto Piperidino. En una modalidad, la dosis unitaria es un contenedor, el cual puede ser estéril, conteniendo una cantidad efectiva de un Compuesto Piperidino y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. El kit puede adicionalmente comprender una etiqueta o instrucciones impresas instruyendo sobre el uso del Compuesto Piperidino para tratar una Condición. El kit puede comprender además una dosis unitaria de otro agente terapéutico, por ejemplo, un segundo contenedor conteniendo una cantidad efectiva del otro agente terapéutico y un portador o excipiente

206

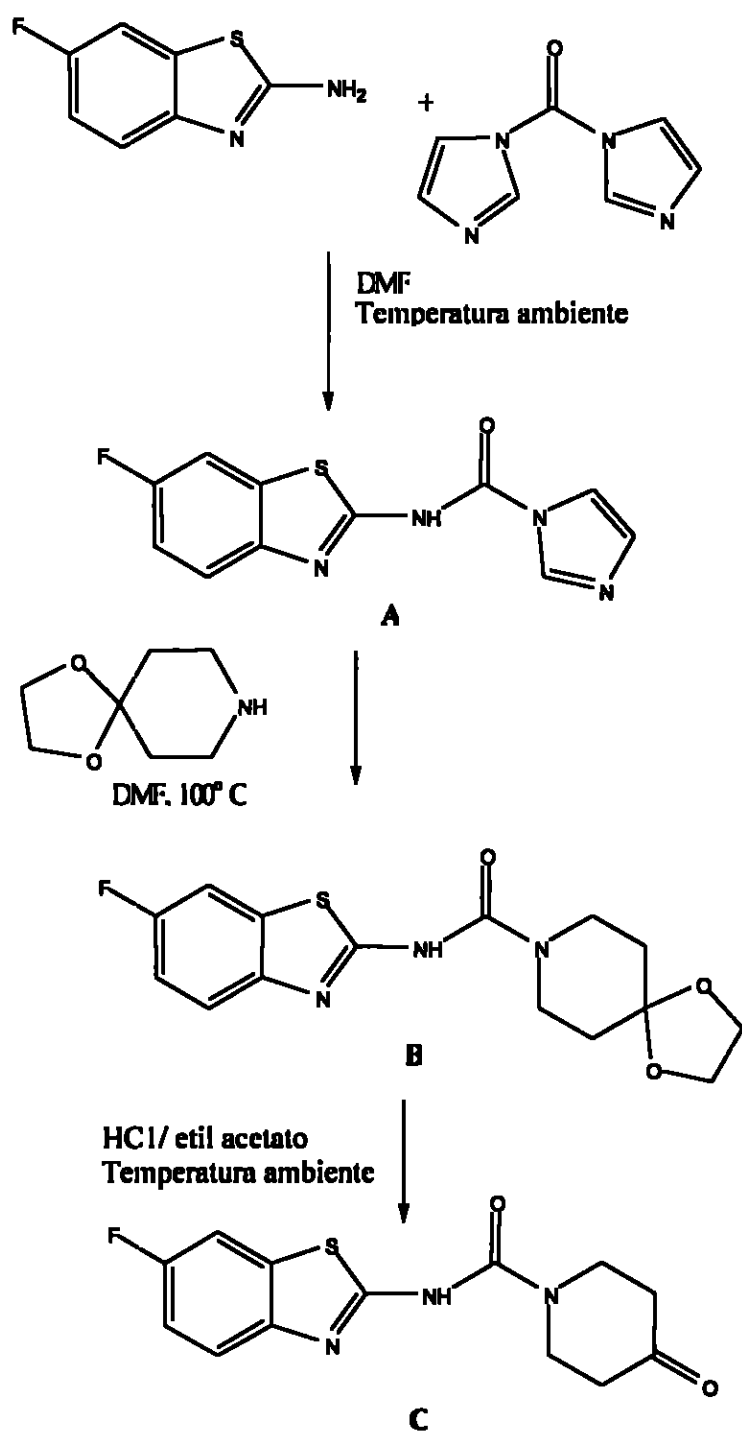
farmacéuticamente aceptable. En otra modalidad, el kit comprende un contenedor
conteniendo una cantidad efectiva de un Compuesto Piperidino, una cantidad efectiva de
otro agente terapéutico un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. Ejemplos
de otros agentes terapéuticos incluyen, pero no están limitados, a aquellos indicados
5 anteriormente.

Kits de la invención pueden además comprender un dispositivo útil para
administrar las dosis unitarias. Ejemplos de dichos dispositivos incluyen, pero no están
limitados a, una jeringa, una bolsa de goteo, un parche, un inhalador y una bolsa enema.

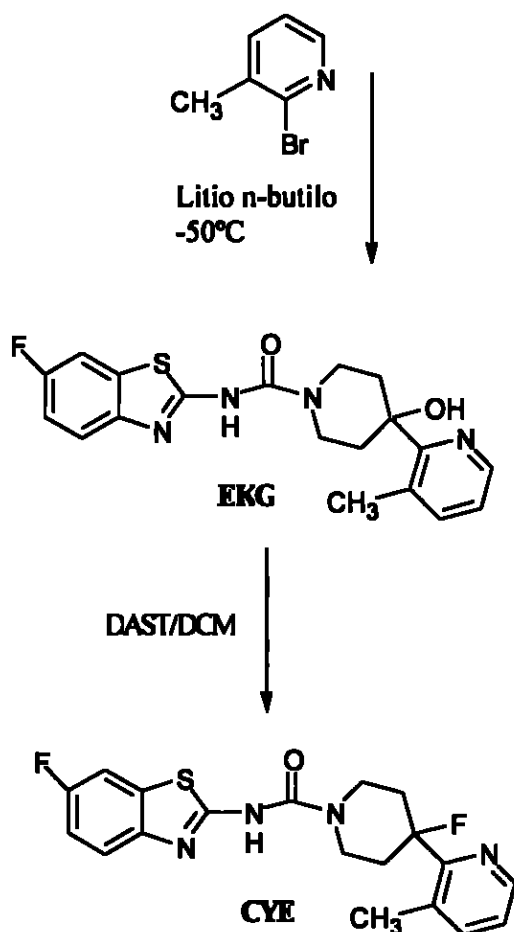
Se exponen los siguientes ejemplos para asistir en el entendimiento de la
10 invención y no debieran entenderse como limitantes de la invención descrita y
reivindicada en este documento. Tales variaciones de la invención, incluyendo la
sustitución de todos los equivalentes actualmente conocidos o desarrollados en el futuro,
los que se encontrarían dentro del ámbito de aquellas personas versadas en el arte, y
cambios en las formulaciones o cambios menores en el diseño experimental, deberán
15 considerarse dentro del campo de la invención aquí incorporada.

5. EJEMPLOS

5.1 EJEMPLO 1: SINTESIS DE COMPUESTOS PIPERIDINOS CYE Y EKG



208



2-aminobenzotiazole (15,0 g, 89,2 mmol) fue disuelto en DMF (100 mL) y enfriado a alrededor de 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. 1,1-Carbonildiimidazole (15,2g, 93,6 mmol) fue añadido a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se dejó agitar a alrededor de 0°C durante alrededor de 1 h. La mezcla de reacción se dejó calentarse a alrededor de 25°C y agitada durante alrededor de 3 horas. La mezcla de reacción resultante fue entonces diluida con acetona (100 mL) y filtrada para proporcionar el acil-imidaxole A (14,5 g, 55,2 mmol) como un sólido amarillento. El acil-imidaxole A fue suspendido en DMF anhídrico (100 mL), 1,4-dioxo-8-aza-espiro [4,5] decano (7,9g, 55,2 mmol) fue añadido a la suspensión resultante, y la suspensión se dejó agitar durante alrededor de 1 hora a alrededor de 100°C bajo una atmósfera de nitrógeno. El solvente fue entonces removido bajo presión reducida y el residuo resultante vertido a una solución acuosa 1M de sodio bicarbonato y dejado agitar durante alrededor de 1 hora. La mezcla de reacción fue entonces filtrada y el filtrado fue secado al vacío. El sólido resultante fue lavado con éter dietilo (150 mL) para proporcionar el Compuesto B como un sólido amarillento (19,0 g, 65% en proporción).

El Compuesto B (19,0 g) fue suspendido en una mezcla de etil acetato (150 mL) y ácido hidroclicóric (50 mL) y calentado bajo recirculación durante alrededor de 4 horas. La mezcla de reacción resultante fue entonces enfriado a alrededor de 25°C, vertido en agua (400 mL) y el pH de la solución resultante ajustado a un valor de más de 10 utilizando potasio carbonatado acuoso. La solución resultante fue entonces extractada con etil acetato. El etil acetato fue secado (MgSO₄) y removido bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto de fórmula C como un solo amarillo claro (12,0g, 82% en proporción).

A una solución de n-butilo litio (1,6M en hexano, 6,31 mL, 10,24 mmol) en éter dietilo (5 mL) una solución de 2-bromo-3-metilpiridino (1,76 g, 10,24 mmol) fue añadida por goteo en etilo éter anhídric (95 mL) a alrededor de -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante fue dejada calentarse a alrededor de -50°C y agitada durante alrededor de 1 hora. El compuesto de fórmula C (1 g, 3,41 mmol), disuelto en THF (15 mL), fue entonces añadido por goteo a la mezcla resultante y agitada durante alrededor de 1 hora a -50°C. La mezcla de reacción resultante fue entonces estabilizado con clorato de amonio acuoso saturado a alrededor de 0°C y la mezcla resultante extractada con éter dietilo. La capa de éter fue secada (Na₂SO₄) y concentrada bajo presión reducida para proporcionar un sólido el cual fue purificado utilizando cromatografía flash (gel de sílice eluido con un gradiente de elución desde 30:70 etil acetato:hexano a 70:30 etil acetato:hexano) para proporcionar Compuesto EKG como un sólido blanco.

A una suspensión de Compuesto EKG (0,74 g, 1,92 mmol) en DCM (10 mL) una solución de DAST (0,62 g, 3,84 mmol) fue añadida por goteo a alrededor de -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante fue dejada calentar a alrededor de -50°C y agitada a alrededor de -50°C durante alrededor de 2 horas. La mezcla resultante fue entonces estabilizado con NaHCO₃ acuoso saturado y extractado con DCM. El DCM fue secado (Na₂SO₄) y el DCM removido bajo presión reducida para proporcionar un sólido el cual fue purificado utilizando una columna de sílice eluido con 30:70 etil acetato:hexano para proporcionar Compuesto CYE como un sólido blanco.

La Estructura de Compuestos B, C, EKG, y CYE fue confirmado por ¹H NMR.

Compuesto B: ¹H NMR (CDCl₃) δ 9,67 (br s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,44 (br, s, 1H), 7,23 (d, J=7.9 Hz, 1H), 3,97 (m, 4H), 2,58 (t, J=6,2 Hz, 4H), 2,49 (m, 4H) ppm.

Compuesto C: ^1H NMR (CDCl_3) δ 9,44 (br s, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,51 (d, $J=6,6$ Hz, 1H), 7,17 (m, 1H), 3,95 (t, $J=6,0$ Hz, 4H), 2,61 (t, $J=6,0$ Hz, 4H) ppm.

Compuesto EKG: ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,35 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J=4,5$, 8,7 Hz, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,16 (dd, $J=8,7$, 11,6 Hz, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,68 (br s, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,58 (t, $J=12,4$ Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,42 (m, 3H), 1,50 (d, $J=12,4$ Hz, 2H) ppm.

Compuesto CYE: ^1H NMR (CDCl_3) δ 10,40 (br s 1H), 8,32 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J=7,7$ Hz, 2H), 7,13 (m, 2H), 4,41 (d, $J=12,0$ Hz, 2H), 3,44 (t, $J=12,4$ Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,36 (m, 3H), 2,07 (t, $J=12,4$ Hz, 2H) ppm.

10 5.2 EXEMPLO 2: SINTESIS DE COMPUESTOS PIPERIDINOS AYH Y AMT

Compuestos AYH y AMT fueron obtenidos por medio de un método análogo a aquél utilizado para obtener Compuestos EKG y CYE como se describe anteriormente en el Ejemplo 1 excepto que se utilizó 4-*tert*-butilo anilina en lugar de 2-aminoo6-fluorobenzotiazole.

15 5.3 EJEMPLO 3: SINTESIS DE COMPUESTOS PIPERIDINOS EKE Y CYC

Compuestos EKE y CYC fueron obtenidos por medio de métodos análogos a aquellos descritos anteriormente.

La Estructura de Compuestos EKE y CYC fue confirmada por ^1H NMR y espectrometría en masa (MS).

Compuesto EKE: ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,40 (dd, $J=1,0$, 4,7 Hz, 1H), 7,77 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,55 (dd, $J=0,8$, 7,6 Hz, 1H), 7,36 (dd, $J=2,0$, 8,6 Hz, 1H), 7,22 (dd, $J=4,7$, 7,6 Hz, 1H), 6,75 (br s, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,64 (t, $J=12,2$ Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,40 (dt, $J=4,9$, 13,1 Hz, 2H), 1,73 (br s, 1H), 1,58 (d, $J=12,7$ Hz, 2H) ppm.

MS: 403,2 m/z ($m+1$).

Compuesto CYC: ^1H NMR (CDCl_3) δ 9,24 (br s, 1H), 8,36 (d, $J=4,6$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J=2,0$, 8,6 Hz, 1H), 7,15 (dd, $J=4,7$, 7,6 Hz, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,48 (t, $J=12,7$ Hz, 2H), 2,52 (d, $J=5,9$ Hz, 3H), 2,17 (dt, $J=1,6$, 9,9 Hz, 2H), 1,67 (m, 2H) ppm.

MS: 405,1 m/z ($m+1$).

211

5.4 **EJEMPLO 4: LIGAZÓN O UNIÓN DE COMPUESTOS PIPERIDINOS A mGluR5**

El siguiente ensayo puede utilizarse para demostrar que Compuestos Piperidinos se ligan o unen a mGluR5 y, por consiguiente, son útiles para tratar o
5 prevenir, *por ejemplo*, dolor.

Cultivo de Células: Cultivos gliales primarios son preparados a partir de córtices de embriones Sprague-Dawley de 18 días. Las córtices son disectadas y luego disociadas por trituración. La célula homogénea resultante es dispuesta en la placa sobre frascos T175 pre-revestidos con poli-D-lisina (BIOCOAT, comercialmente disponible en
10 Becton Dickinson and Company, Inc. de Franklin Lakes, NJ) en el Medio de Eagle y Dulbecco Modificado ("DMEM," pH 7.4), amortiguados (*buffered*) con 25 mM HEPES, y apoyados con un 15% de suero fetal de ternero ("FCS," comercialmente disponible en Hyclone Laboratories Inc. de Omaha, NE), e incubado a 37°C y 5% CO₂. Después de 24 horas, el suplemento FCS es reducido a un 10%. En el sexto día, oligodendrocitos y
15 microglia son removidos golpeando fuertemente el contorno del frasco. Un día después de este paso de purificación, cultivos de astrocitos secundarios son establecidos subplantando en 96 frascos T175 de poli-D-lisina pre revestidos (BIOCOAT) a una densidad de 65.000 células/originales en DMEM y 10% FCS. Después de 24 horas, los astrocitos son lavados con un medio libre de suero y después cultivados en DMEM, sin
20 glutamato, suplementado con un 0,5% FCS, 20 mM HEPES, 10 ng/mL de factor de crecimiento epidermal ("EGF"), 1 mM sodio piruvato, y 1X penicilina/streptomycin a pH 7,5 durante 3 a 5 días a 37°C y 5% CO₂. El procedimiento permite la expresión de receptor mGluR5 por astrocitos, como lo demuestra S. Miller *et al.*, *J. Neuroscience* **15**(9):6103-6109 (1995).

Protocolo de Ensayo: Después de una incubación de 3 a 5 días con EGF, los astrocitos son lavados con 127 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM MgCl₂, 700 mM NaH₂PO₄, 2 mM CaCl₂, 5 mM NaHCO₃, 8 mM HEPES, 10 mM Glucosa a pH 7,4 ("Búfer de Ensayo") y cargados con tinte Fluo-4 (comercialmente disponible en Molecular Probes Inc. de Eugene, OR) utilizando 0,1 mL de Búfer de Ensayo
25 conteniendo Fluo-4 (3 mM final). Después de 90 minutos de carga de tinte, las células son lavadas dos veces con 0,2 mL de Búfer de Ensayo y resuspendidas en 0,1 mL de Búfer de Ensayo. Las placas que contienen los astrocitos son entonces transferidas a un Lector de Placa de Imagen Fluorométrica ("FLIPR," comercialmente disponible en Molecular Devices Corporation de Sunnyvale, CA) para el cálculo de flujo de
30

movilización de calcio presente en el glutamato y en presencia o ausencia de antagonista. Después de monitorear fluorescencia durante 15 segundos a fin de establecer una línea base, soluciones DMSO que contienen varias concentraciones de un Compuesto Piperidino en Búfer de Ensayo (0,05 mL de disoluciones 4X para curvas competitivas) son añadidas a la placa celular y la fluorescencia es monitoreada durante 2 minutos. 0,05 mL de una solución de 4X glutamato (agonista) es entonces añadida a cada original para proporcionar una concentración final de glutamato en cada original de 10 mM. La fluorescencia de la Placa es entonces monitoreada durante 60 segundos adicionales después de la añadidura del agonista. La concentración final de DMSO en el ensayo es 1,0%. En cada experimento, la fluorescencia es monitoreada como una función de tiempo y los datos analizados utilizando Microsoft Excel y GraphPad Prism. Las curvas de dosis-respuesta son ajustadas utilizando una regresión no lineal para determinar el valor IC_{50} . En cada experimento, cada punto de dato es determinado dos veces.

Alternativamente, el siguiente ensayo puede utilizarse para demostrar que Compuestos Piperidinos se ligan o unen a mGluR5.

40.000 células/originales de CHO-rat mGluR5 son dispuestas en placas dentro de 96 placas para originales (Costar 3409, negras, fondo claro, 96 depósitos, tratadas con cultivo de tejido) para una incubación de un día para otro en Medio de Eagle Dulbecco Modificado (DMEM, pH 7.4) y suplementado con glutamina, 10% FBS, 1% Pen/Strep, y 500ug/mL Geneticina. Las células CHO-rat mGluR5 son lavadas y tratadas con un medio Optimem e incubadas durante 1 a 4 horas antes de cargar las células. Las placas celulares son entonces lavadas con un búfer de carga (127 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM $MgCl_2$, 700 μM Na H_2PO_4 , 2 mM $CaCl_2$, 5 mM $NaHCO_3$, 8 mM Hepes, y 10 mM glucosa, pH 7,4) y después incubadas con 3 μM Fluo 4 (comercialmente disponible en Molecular probes Inc. de Eugene, OR) en 0,1 mL de búfer de carga. Después de 90 minutos de carga de tinte, las células son lavadas dos veces con 0,2 mL de búfer de carga y resuspendidas en 0,1 mL de búfer de carga.

Las placas que contienen las células CHO-rat mGluR5 son entonces transferidas a un FLIPR para el cálculo de flujo de movilización de calcio en presencia de glutamato y en presencia o ausencia de compuestos de testeo. Después de monitorcar la fluorescencia durante 15 segundos a fin de establecer una línea base, las soluciones DMSO que contienen varias concentraciones del compuesto de testeo diluidos en un búfer de carga (0,05 mL de disoluciones 4X para las curvas de competencia) son

añadidas a las placas celulares y su fluorescencia es monitoreada durante 2 minutos. 0,05 mL de solución 4X glutamato (agonista) es entonces añadido a cada original para proporcionar una concentración final de glutamato en cada original de 10 uM. La fluorescencia de la placa es entonces monitoreada durante 60 segundos adicionales después de la añadidura del agonista. La concentración final de DMSO en el ensayo es de un 1,0%. En cada experimento, la fluorescencia es monitoreada como una función de tiempo y los datos analizados utilizando Microsoft Excel y GraphPad Prism. Los gráficos de dosis-respuesta son ajustados utilizando una regresión no lineal para determinar el valor IC_{50} . En cada experimento, cada punto de dato es determinado dos veces.

5.5 EJEMPLO 5: ENSAYOS IN VIVO PARA LA PREVENCIÓN O TRATAMIENTO DE DOLOR

Animales de prueba: Cada experimento utiliza ratas que pesan entre 200-260 g al comienzo del experimento. Las ratas son agrupadas y tienen libre acceso a comida y agua en cualquier tiempo, excepto antes de la administración oral de un Compuesto Piperidino cuando el alimento es removido 16 horas antes de la dosis. Un grupo de control actúa como comparación para ratas tratadas con un Compuesto Piperidino. Al grupo de control se le administra el portador del Compuesto Piperidino. El volumen de portador administrado al grupo de control es igual al volumen de portador y Compuesto Piperidino administrado al grupo de prueba.

Dolor Agudo: A fin de evaluar las acciones de los Compuestos Piperidinos para el tratamiento o prevención de dolor agudo, la prueba de movimiento rápido de la cola de la rata puede utilizarse. Las ratas son cuidadosamente restringidas con la mano y la cola es expuesta a un rayo focalizado de luz de calor radiante en un punto 5 cm. de la punta utilizando una unidad de movimiento rápido de cola (Modelo 7360, comercialmente disponible en Ugo Basile de Italia). Las latencias de los movimientos rápidos de cola se definen como el intervalo entre el comienzo del estímulo termal y el movimiento rápido de la cola. Los animales que no responden dentro de 20 segundos son removidos de la unidad de movimiento rápido de cola y asignados un retraimiento de latencia de 20 segundos. Las latencias de movimientos rápidos de cola son medidos inmediatamente antes (pre-tratamiento) y 1, 3, y 5 horas después de la administración de un Compuesto Piperidino. Los datos son expresados como latencia(s)

de movimiento rápido de cola y el porcentaje de efecto máximo posible (% MPE), *esto es*, 20 segundos, es calculado como sigue:

$$5 \quad \% \text{ MPE} = \frac{[(\text{latencia post-administración}) - (\text{latencia pre-administración})]}{(20 \text{ s latencia pre-administración})} \times 100$$

La prueba de movimiento rápido de cola en ratas se describe en F.E. D'Amour *et al.*, "A Method for Determining Loss of Pain Sensation," *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **72**:74-79 (1941).

También se puede evaluar el dolor agudo midiendo la respuesta del animal a estímulo mecánico nocivo determinando el umbral de retraimiento de la pata ("PWT"), como se describe más abajo.

Dolor Inflamatorio: A fin de evaluar las acciones de los Compuestos Piperidinos para el tratamiento o prevención de dolor inflamatorio, el modelo de dolor inflamatorio adyuvante completo de Freund ("FCA") es utilizado. La inflamación FCA-inducida de la pata trasera de la rata está asociada con el desarrollo de hiperalgesia mecánica inflamatoria persistente y proporciona predicciones fiables de la acción anti-hiperalgésica de drogas analgésicas clínicamente útiles. (L. Bartho *et al.*, "Involvement of Capsaicin-sensitive Neurons in Hyperalgesia and Enhanced Opioid Antinociception in Inflammation," *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacol.* **342**:666-670 (1990)). En la pata trasera izquierda de cada animal se administra una inyección intraplantar de 50 µL de 50% FCA. 24 horas después de la inyección, el animal es evaluado sobre su respuesta a estímulo mecánico nocivo, determinando el PWT, como se describe más abajo. A las ratas se les administra entonces una única inyección de 1, 3, 10 ó 30 mg/Kg de ya sea un Compuesto Piperidino; 30 mg/Kg de un control seleccionado de Celebrex, indometacina o naproxeno; o portador. Las respuestas de estímulo mecánico nocivo son entonces determinadas 1, 3, 5 y 24 horas después de su administración. El porcentaje de inversión de hiperalgesia para cada animal se define como:

$$[(\text{PWT post administración}) - (\text{PWT pre-administración})]$$

$$\% \text{ Inversión} = \frac{\quad}{[(\text{línea base PWT}) - (\text{PWT pre-administración})]} \times 100$$

5 **Dolor Neuropático:** Para evaluar las acciones de Compuestos Piperidinos para el tratamiento de dolor neuropático, se puede utilizar ya sea el modelo Seltzer o Chung.

En el modelo Seltzer, se utiliza el modelo de dolor neuropático de ligación parcial del nervio ciático, para producir hiperalgesia neuropática en ratas. (Z. Seltzer *et al.*, "A Novel Behavioral Model of Neuropathic Pain Disorders Produced in Rats by Partial Sciatic Nerve Injury," *Pain* 43:205-218 (1990)). La ligación parcial del nervio ciático izquierdo se lleva a cabo bajo la inhalación de anestesia isoflurano/O₂. Después de la inducción de anestesia, el muslo izquierdo de la rata es afeitado y el nervio ciático expuesto a nivel de altura del muslo a través de una pequeña incisión y es cuidadosamente aislado del tejido conectivo circundante, en un lugar cerca del tronco justo distal al punto en donde los nervios semitendinosos de los bíceps posteriores se ramifican fuera del nervio ciático común. Una sutura de seda 7-0 es insertada al nervio con una mini-aguja de corte reversible con una curva de 3/8 firmemente ligado a fin de que el grosor de 1/3 a 1/2 del nervio sea contenido dentro de la ligadura. La herida es cerrada con una sutura muscular única (4-0 nylon (Vicryl)) y pegamento de tejido vetbond. Después de la cirugía, el área de la herida es espolvoreada con antibiótico en polvo. Las ratas sustitutas-tratadas se someten a un procedimiento quirúrgico idéntico excepto que el nervio ciático no es manipulado. Después de la cirugía, los animales son pesados y dispuestos sobre una almohadilla tibia hasta que se recuperan de la anestesia. Los animales son entonces devueltos a sus jaulas hasta que empiecen las pruebas de comportamiento. El animal es evaluado respecto de su respuesta a estímulo mecánico nocivo, determinando PWT, como se describe más abajo, antes de la cirugía (línea base), entonces inmediatamente previo a y 1, 3, y 5 horas después de la administración de drogas a la pata trasera del animal. El porcentaje de inversión de hiperalgesia se define como:

$$[(\text{PWT post administración}) - (\text{PWT pre-administración})]$$

$$\% \text{ Inversión} = \frac{\text{[(PWT post administración) - (PWT pre-administración)]}}{\text{[(línea base PWT) - (PWT pre-administración)]}} \times 100$$

5

En el modelo Chung, se utiliza el modelo de dolor neuropático de ligadura del nervio vertebral para producir hiperalgesia mecánica, hiperalgesia termal y alodinia táctil en ratas. La cirugía se lleva a cabo bajo inhalación de anestesia isoflurano/O₂. Después de la inducción de anestesia, se hace una incisión de 3 cm. y los músculos paraespinales izquierdos son separados de su proceso vertebral en los niveles L₄ - S₂. El proceso transversal L₆ es cuidadosamente removido con un par de pequeñas pinzas para identificar visualmente los nervios vertebrales L₄ - L₆. El nervio(s) izquierdo L₅ (o L₅ y L₆) es aislado y firmemente ligado con hilo de seda. Una completa hemóstasis es confirmada y la herida es suturada utilizando suturas no absorbentes, tales como suturas de nylon o grapas de acero inoxidable. Ratas sustituidas-tratadas son sometidas a un procedimiento quirúrgico idéntico, excepto que el nervio(s) vertebral no es manipulado. Después de la cirugía, los animales son pesados, administrados una inyección subcutánea de salina o lactosa, el área de la herida es espolvoreada con polvo antibiótico y son entonces mantenidos en una almohadilla tibia hasta que se recuperen de la anestesia. Los animales son entonces devueltos a sus jaulas hasta que la prueba de comportamiento comience. Los animales son evaluados respecto de su respuesta a estímulo mecánico nocivo, determinando PWT, como se describe más abajo, antes de la cirugía (línea base), entonces inmediatamente previo a y 1, 3, y 5 horas después de que se les administra un Compuesto Piperidino por la pata trasera izquierda del animal. El animal también puede ser evaluado respecto de su respuesta a estímulo termal nocivo o alodinia táctil, como se describe más abajo. El modelo Chung para dolor neuropático se describe en S.H. Kim, "An Experimental Model for Peripheral Neuropathy Produced by Segmental Spinal Nerve Ligation in the Rat," *Pain* 50(3):355-363 (1992).

- 20 Respuesta a Estímulo Mecánico como Evaluación de Hiperalgesia
- 30 Mecánica: El ensayo de presión de pata puede utilizarse para evaluar hiperalgesia mecánica. Para este ensayo, los umbrales de retraimiento de la pata trasera (PWT) a un estímulo mecánico nocivo, son determinados utilizando un analgesímetro (Modelo 7200, comercialmente disponibles en Ugo Basile de Italia) como se describe en C. Stein,

“Unilateral Inflammation of the Hindpaw in Rats as a Model of Prolonged Noxious Stimulation: Alterations in Behavior and Nociceptive Thresholds.” *Pharmacol. Biochem. and Behavior* **31**:451-455 (1988). El peso máximo que puede ser aplicado en la pata trasera está fijado en 250 g y el punto final se toma como el retraimiento completo de la pata. PWT se determina una vez para cada rata en cada punto de tiempo y sólo la pata afectada (ipsilateral) es testeada.

Respuesta a Estímulo Termal como Evaluación de Hiperalgnesia Termal:

La prueba plantar puede utilizarse para evaluar hiperalgnesia termal. Para esta prueba, latencias de retraimiento de la pata trasera a un estímulo termal nocivo son determinados utilizando un aparato de prueba plantar (comercialmente disponible en Ugo Basile de Italia) siguiendo la técnica descrita por K. Hargreaves *et al.*, “A New and Sensitive Method for Measuring Thermal Nociception in Cutaneous Hyperalgnesia,” *Pain* **32**(1):77-88 (1988). El tiempo máximo de exposición está fijado en 32 segundos a fin de evitar daño de tejido y cualquier retraimiento directo de la pata de la fuente de calor es tomado en este punto final. Tres latencias son determinadas en cada período de tiempo y promediadas. Sólo la pata afectada (ipsilateral) es testeada.

Evaluación de Alodinia Táctil: Para evaluar alodinia táctil, las ratas son colocadas en compartimentos de plexiglás transparentes con un suelo enmallado donde se permite que se habitúen durante un período de al menos 15 minutos. Después de su habituación, una serie de monofilamentos von Frey son puestos en la superficie plantar de la pata izquierda (operada) de cada rata. Las series de monofilamentos von Frey consisten en seis monofilamentos de diámetro creciente, con la fibra de menor diámetro presentada primero. Se conducen cinco pruebas con cada filamento, cada prueba con aproximadamente 2 minutos de separación. Cada presentación dura un período de 4-8 segundos o hasta que se observa un comportamiento de retraimiento nociceptivo. Retracción, retraimiento de la pata o lamido de la pata son respuestas consideradas como comportamiento nociceptivo.

218

5.6 EJEMPLO 6: ENSAYOS IN VIVO PARA LA PREVENCIÓN O TRATAMIENTO DE ANSIEDAD

Se pueden utilizar las pruebas laberinto elevado plus o la prueba de ocultamiento sonda-shock para evaluar la actividad ansiolítica de Compuestos Piperidínicos en ratas y ratones.

Prueba de Laberinto Elevado Plus: La prueba de laberinto elevado plus consiste de una plataforma con cuatro mangas, dos abiertas y dos cerradas (50x10x50 cm. encerrados con un techo abierto). Las ratas (o ratones) son colocadas en el centro de la plataforma, en el cruce de las cuatro mangas, mirando hacia uno de las mangas cerradas. El tiempo de estadía en las mangas abiertas vs. las mangas cerradas y número de entradas de las mangas abiertas es registrado. Esta prueba se conduce antes de la administración de droga y nuevamente, después de la administración de droga. Los resultados de la prueba son expresados como el tiempo promedio de estadía en mangas abiertas y el número promedio de entradas hacia mangas abiertas. Ansiolíticos conocidos incrementan tanto el tiempo de estadía en mangas abiertas y el número de entrada a mangas abiertas. La prueba de laberinto elevado plus se describe en D. Treit, "Animal Models for the Study of Anti-anxiety Agents: A Review," *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 9(2):203-222 (1985).

Prueba de ocultamiento sonda-shock: Para la prueba de ocultamiento sonda-shock el aparato de prueba consiste en una caja de plexiglás que mide 40x30x40 cm., cubierta uniformemente con aproximadamente 5 cm. de material de lecho (lecho para gatos absorbente de olores) con un pequeño orificio en un extremo a través del cual se introduce una sonda de shock (6,5 cm. de largo y con un diámetro de 0,5 cm.). La sonda de descarga de plexiglás está espiralmente envuelta con dos cables de cobre a través de los cuales se administra corriente eléctrica. La corriente se fija a 2 mA. Las ratas se habitúan al aparato de prueba durante 30 minutos durante 4 días consecutivos sin la sonda de shock en la caja. En el día de la prueba, las ratas son colocadas en una esquina de la cámara de prueba después de la administración de droga. La sonda no se encuentra electrificada sino hasta que la rata la toca con su hocico o patas delanteras, punto en el cual la rata recibe una breve descarga de 2 mA. El período de prueba de 15 minutos comienza una vez que la rata recibe su primera descarga y la sonda se mantiene electrificada durante el resto del período de prueba. La descarga induce a un comportamiento de entierro u ocultamiento por parte de la rata. Después de la primera descarga, el tiempo de duración que la rata pasa salpicando material de lecho hacia o

encima de la sonda con su nariz o patas delanteras (comportamiento de entierro u ocultamiento) es medido como también el número de descargas que la rata recibe de la sonda inducidas por contacto. Drogas ansiolíticas conocidas reducen la cantidad de comportamiento de entierro u ocultamiento. Asimismo, el índice de la reactividad de la rata a cada descarga es registrada en una escala de 4 puntos. El tiempo total de inmovilidad durante el período de prueba de 15 minutos es utilizado como un índice de actividad general. La prueba de ocultamiento sonda-shock se describe en D. Treit, 1985, *supra*.

10 5.7 **EJEMPLO 7: ENSAYOS *IN VIVO* PARA LA PREVENCIÓN O TRATAMIENTO DE UN TRASTORNO ADICTIVO**

La prueba de preferencia de lugar condicionado o prueba de auto-administración de droga puede utilizarse para evaluar la habilidad de Compuestos Piperidinos para atenuar las propiedades gratificantes de abuso de drogas conocidas.

15 La prueba de preferencia de lugar condicionado: El aparato para la prueba de preferencia de lugar condicionado consiste en dos grandes compartimentos (45 x 45 x 30 cm.) hechos de madera con una pared frontal de plexiglás. Estos dos grandes compartimentos son claramente diferentes. Puertas en la parte trasera de cada compartimiento conducen a una caja más pequeña (36 x 18 x 20 cm.) hecha de madera, pintada gris, con un techo de malla. Los dos compartimentos grandes difieren en 20 términos de sombra (blanco vs. negro), nivel de iluminación (la puerta de plexiglás del compartimiento blanco está cubierto con papel aluminio a excepción de una ventana de 7 x 7 cm.), textura (el compartimiento blanco tiene una tabla de 3 cm. de grosor (40 x 40 cm.) con nueve orificios de un diámetro de 5 cm. igualmente espaciados y el negro tiene un piso de malla), y testigos de olfato (salino en el compartimiento blanco y 1 mL de un 25 10% de ácido acético en el compartimiento negro). En los días de habituación y prueba, las puertas hacia la caja pequeña permanecen abiertas, otorgándole a la rata libre acceso a ambos compartimentos grandes.

La primera sesión en la que una rata es colocada en el aparato, es una sesión de habituación y las entradas al compartimiento gris más pequeño permanecen 30 abiertas dándole a la rata libre acceso a ambos compartimentos grandes. Durante la habituación, por lo general las ratas no muestran preferencia por ninguno de los dos compartimentos. Después de la habituación, a las ratas se les otorga 6 sesiones de condicionamiento. Las ratas son divididas en 4 grupos: portador pre tratamiento +

portador (grupo de control), Compuesto Piperidino pre tratamiento + portador, portador pre tratamiento + morfina, Compuesto Piperidino pre-tratamiento + morfina. Durante cada sesión, la rata es inyectada con una de las combinaciones de drogas y confinada a un compartimiento durante 30 minutos. Al día siguiente, la rata recibe un portador + tratamiento portador y es confinada al otro compartimiento grande. Cada rata recibe tres sesiones de condicionamiento consistente en 3 combinaciones de drogas y tres pares de compartimiento-portador. El orden de las inyecciones y los pares compartimiento/droga son contrabalanceados dentro de los grupos. En el día de la prueba, las ratas son inyectadas, antes de la prueba (30 minutos a 1 hora), con ya sea morfina o un portador y la rata es colocada en el aparato, las puertas al compartimiento gris permanecen abiertas y la rata puede explorar la totalidad del aparato durante 20 min. El tiempo que permanece en cada compartimiento es registrado. Abuso de drogas conocidas aumentan el tiempo de permanencia en el compartimiento par-droga durante la sesión de prueba. Si el Compuesto Piperidino bloquea la el alcance de la preferencia del lugar condicionado con morfina (premio), no habrá diferencia en el tiempo de permanencia en cada lado en ratas pre tratadas con un Compuesto Piperidino y el grupo no será diferente al grupo de ratas que se les dio portador + portador en ambos compartimentos. La información será analizada como el tiempo de permanencia en cada compartimiento (par-combinación droga vs. par-portador). Por lo general, el experimento es repetido con un mínimo de 3 dosis de un Compuesto Piperidino.

Prueba de Droga Auto-Administrada: El aparato para la prueba de droga auto-administrada es una cámara estándar comercialmente disponible como cámara condicionante operativa. Antes de que comiencen las pruebas de drogas, las ratas son entrenadas para presionar una palanca para una recompensa en alimento. Una vez que se adquiere un comportamiento estable de presión de la palanca, las ratas son testeadas para ejercer presión en la palanca para una recompensa en drogas. A las ratas se les implanta catéteres yugulares de residencia crónica para la administración intra venosa de compuestos y se les permite recuperarse durante 7 días antes del comienzo del entrenamiento. Sesiones experimentales son conducidas a diario durante 5 días en sesiones de 3 horas. Las ratas son entrenadas para auto-administrarse una droga de abuso conocida, tal como morfina. Las ratas son entonces presentadas con dos palancas, una palanca "activa" y una palanca "inactiva". Presionar la palanca activa resulta en una infusión de droga en un programa de proporción fija de 1 (FRI) (*esto es*, una presión de palanca otorga una infusión) seguido por un período de receso de 20 segundos (indicado

por la iluminación de una luz encima de las palancas). Presionar la palanca inactiva resulta en la infusión de excipientes. El entrenamiento continúa hasta que el número total de infusiones de morfina se estabilizan a dentro de un $\pm 10\%$ por sesión. Las ratas son entrenadas para evaluar el efecto de pre tratamiento con Compuestos Piperidinos en la auto-administración de drogas. En el día de la prueba, las ratas son pre tratadas con un Compuesto Piperidino o excipiente y luego se les permite la auto-administración de drogas, como de costumbre. Si el Compuesto Piperidino bloquea el efecto de recompensa de la morfina, las ratas pre tratadas con el Compuesto Piperidino demostrarán una menor velocidad de respuesta en comparación a la velocidad previa de respuesta y comparado a ratas pre-tratadas con excipientes. La información es analizada conforme al cambio en el número de infusiones de drogas por sesión de prueba (número de infusiones durante la sesión de prueba- número de infusiones durante sesión de entrenamiento).

5.8 **EJEMPLO 8: ENSAYO FUNCIONAL PARA CARACTERIZAR PROPIEDADES ANTAGONISTAS mGluR1**

Ensayos funcionales para la caracterización de propiedades antagonistas mGluR1 son conocidos en el arte. Por ejemplo, se puede utilizar el siguiente procedimiento.

Se genera una línea de célula CHO-rat mGluR1 utilizando cDNA codificador del receptor rat mGluR1 (M. Masu y S. Nakanishi. *Nature* 349:760-765 (1991)). El cDNA codificador del receptor mGluR1 puede obtenerse de, *por ejemplo*, el Prof. S. Nakanishi (Kioto, Japón).

40,000 células/originales CHO-rat mGluR1 son dispuestas en placas dentro de una placa tratada con tejido de cultivo, 96 depósitos, fondo claro, negra, COSTAR 3409 (comercialmente disponible en Fisher Scientific de Chicago, IL) y son incubadas en un Medio de Eagle Dulbecco Modificado (DMEM, pH 7,4) suplementadas con glutamina, 10% FBS, 1% Pen/Strep, y 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ Geneticina durante alrededor de 12 horas. Después, las células CHO-rat mGluR1 son lavadas y tratadas con un medio OPTIMEM (comercialmente disponible en Invitrogen, Carlsbad, CA) e incubadas por un lapso de tiempo de 1 a 4 horas antes de cargar las células con tinte FLUO-4 (comercialmente disponible en Molecular Probes Inc., Eugene, OR).

Después de su incubación, las placas celulares son lavadas con un búfer de carga (127 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM MgCl_2 , 700 μM , NaH_2PO_4 , 2 mM CaCl_2 , 5

mmNaHCO₃, 8 mM HEPES, y 10 mM glucosa, pH 7,4) e incubadas con 3 µM FLUO-4 en 0,1 mL de búfer de carga durante 90 minutos. Después las células son lavadas dos veces con 0,2 mL de búfer de carga, resuspendidas en 0,1 mL de búfer de carga, y transferidas a un FLIPR para medición de flujo de movilización de calcio en presencia de glutamato y en presencia o ausencia de un Compuesto Piperidino.

Para medir el flujo de movilización de calcio, se monitorea la fluorescencia durante alrededor de 15 segundos para establecer una línea base y soluciones DMSO conteniendo una variedad de concentraciones de un Compuesto Piperidino variando entre 50 µM a alrededor de 0,8 nM diluido en un agente de carga (0,05 mL de una dilución de 4X) son añadidas a placas celulares y la fluorescencia monitoreada durante alrededor de 2 minutos. Luego, 0,05 mL de una solución de glutamato 4X (agonista) es añadida a cada original para proporcionar una concentración final de glutamato en cada original de 10 µM y la fluorescencia es monitoreada durante alrededor de 1 minuto adicional. La concentración final de DMSO en el ensayo es de un 1%. En cada experimento, la fluorescencia es monitoreada como una función de tiempo y los datos son analizados utilizando una regresión no-lineal para determinar el valor IC₅₀. En cada experimento, cada punto de datos es determinado dos veces.

5.9 EJEMPLO 9: LIGAZÓN O UNION DE COMPUESTOS PIPERIDINOS A VR1

Métodos para analizar compuestos capaces de inhibir VR1 son conocidos por aquellas personas versadas en el arte, por ejemplo, aquellos métodos descritos en la Patente de los Estados Unidos N° 6.239.267 de Duckworth *et al.*; Patente de los Estados Unidos N° 6.406.908 de McIntyre *et al.*; o Patente de los Estados Unidos N° 6.335.180 de Julius *et al.* El resultado de estos ensayos demostrará que Compuestos Piperidinos se ligan a y modulan la actividad de VR1.

Clonación de VR1 Humana: RNA de médula espinal humana (comercialmente disponible en Clontech, Palo Alto, CA) es utilizado. Transcripción reversa es realizada en 1.0 µg de RNA total, utilizando Transcriptasa Reversa Termoscript (comercialmente disponible en Invitrogen, Carlsbad, CA) e imprimantes (primers) oligo dT como se detalla en la descripción del producto. Reacciones de transcripción reversa son incubadas a 55°C durante 1 hora, inactivadas por calor a 85°C durante 5 minutos, y tratadas con RNase H- a 37°C durante 20 minutos.

La secuencia de VRI cDNA humana es obtenida por la comparación de la secuencia genómica humana, previo a la anotación, con la secuencia publicada de la rata. Las secuencias del intrón son removidas y las secuencias exónicas flanqueadoras son unidas para generar el cDNA humano hipotético. Imprimantes (primers) que flanquean la región de codificación de VRI humana tienen el siguiente diseño: imprimante (primer) delantero, GAAGATCTTTCGCTGGTTGCACACTGGGCCACA; e imprimante (primer) reverso, GAAGATCTTCGGGGACAGTGACGGTTGGATGT.

PCR de VRI es llevado a cabo en un décimo de la mezcla de reacción de transcripción reversa, utilizando Expand Long Template Polymerasa y Expand Buffer 2 en un volumen final de 50 µL de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Roche Applied Sciences, Indianapolis, IN). Después de la denaturación a 94°C durante 2 minutos, la amplificación PCR se lleva a cabo por 25 ciclos a 94°C durante 15 segundos, 58°C durante 30 segundos, y 68°C durante 3 minutos, seguido por una incubación final a 72°C durante 7 minutos para completar la amplificación. Un producto PCR de ~2,8 kb es gel aislado utilizando agarosa a un 1,0%, gel Tris-Acetao conteniendo 1,6 µg/mL de cristal violeta y purificado con un S.N.A.P. kit de purificación de gel libre de UV (comercialmente disponible en Invitrogen). El producto VRI PCR es clonado dentro del vector pIND/V5-His-TOPO (comercialmente disponible en Invitrogen) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Preparaciones DNA, digestión restringida de enzimas, y secuenciamiento preliminar de DNA son llevados a cabo de acuerdo a protocolos estándares. Secuenciamiento del largo-total confirma la identidad de VRI humano.

Generación de Líneas de Células Inducibles: Salvo indicación a lo contrario, reactivos de cultivos de células son adquiridos en Life Technologies de Rockville, MD. Células HEK293-EcR expresando el receptor ecdisona (comercialmente disponible en Invitrogen) son cultivadas en un Medio de Crecimiento (Medio de Eagle Dulbecco Modificado) con un 10% de suero fetal bovino (comercialmente disponible en HYCLONE, Logan, UT), 1x penicilina/streptomycin, 1x glutamina, 1 mM piruvato de sodio y 400 µg/mL Zeocin (comercialmente disponible en Invitrogen)). Las construcciones VRI-pIND son transfectadas dentro de la línea de células HEK293-EcR utilizando reactivo de transfección Fugene (comercialmente disponible en Roche Applied Sciences, Basel, Suiza). Después de 48 horas, las células son transferidas a un Medio de Selección (Medio de Crecimiento conteniendo 300 µg/mL G418 (comercialmente disponible en Invitrogen)). Aproximadamente 3 semanas después,

724

colonias individuales resistentes Zeocin/G418 son aisladas y expandidas. A fin de identificar clones funcionales, las colonias múltiples son dispuestas en placas dentro de 96 depósitos y la expresión es inducida durante 48 horas utilizando un Medio de Selección suplementado con 5 μ M ponasterona A ("PonA") (comercialmente disponible en Invitrogen). En el día del ensayo, las células son cargadas con Fluo-4 (un tinte sensible al calcio comercialmente disponible en Molecular Probes, Eugene, OR) y el influjo de calcio CAP-mediado es medido utilizando un FLIPR, como se describe más abajo. Clones funcionales son re-analizados, expandidos y criopreservados.

Ensayo pH-Basado: Dos días antes de llevar a cabo este ensayo, las células son sembradas en 96 placas negras de fondo transparente cubiertas con poli-D-lisina- (comercialmente disponible en Becton-Dickinson) a 75.000 células/originales en un medio de crecimiento conteniendo 5 μ M PonA (comercialmente disponible en Invitrogen) para inducir expresión. En el día del ensayo, las placas son lavadas con 0,2 mL 1x Solución de Sal Balanceada de Hank (comercialmente disponible en Life Technologies) conteniendo 1,6 mM CaCl_2 y 20 mM HEPES, pH 7,4 ("búfer de lavado"), y cargadas utilizando 0,1 mL de búfer de lavado conteniendo Fluo-4 (3 μ M concentración final, comercialmente disponible en Molecular Probes). Después de 1 hora, las células son lavadas dos veces con 0,2 mL de búfer de lavado y resuspendidas en 0,05 mL 1x de Solución de Sal Balanceada de Hank (comercialmente disponibles en Life Technologies) conteniendo 3,5 mM CaCl_2 y 10 mM Citrato, pH 7,4 ("búfer de ensayo"). Las placas son entonces transferidas a un FLIPR para ensayo. Un Compuesto Piperidino es diluido en el búfer de ensayo, y 50 μ L de la solución resultante es añadida a las placas celulares y la solución es monitoreada durante 2 minutos. La concentración final del Compuesto Piperidino varía entre alrededor de 50 pM a alrededor de 3 μ M. Un búfer agonista (búfer de lavado tratado con 1N HCl para proporcionar una solución con un pH de 5,5 al mezclarse 1:1 con búfer de ensayo) (0,1 mL) es entonces añadido a cada original, y las placas incubadas durante 1 minuto adicional. Los datos son recolectados sobre el curso de tiempo total y utilizando Excel y Graph Pad Prism.

Ensayo Capsaicina-basado: Dos días antes de llevar a cabo este ensayo, las células son sembradas en 96 placas negras de fondo transparente cubiertas con poli-D-lisina- (50.000 células/originales) en un medio de crecimiento conteniendo 5 μ M PonA (comercialmente disponible en Invitrogen) para inducir expresión. En el día del ensayo, las placas son lavadas con 0,2 mL 1x de Solución de Sal Balanceada de Hank (comercialmente disponible en Life Technologies) conteniendo 1 mM CaCl_2 y 20 mM

HEPES. pH 7,4, y las células son cargadas utilizando 0,1 mL de búfer de lavado
conteniendo Fluo-4 (3 μ M final). Luego de una hora, las células son lavadas dos veces
con 0,2 mL de búfer de lavado y resuspendidas en 0,1 mL de búfer de lavado. Las placas
son transferidas a un FLIPR para ensayo. 50 μ L del Compuesto Piperidino, diluido con
5 búfer de lavado es añadido a las placas celulares e incubado durante 2 minutos. La
concentración final del Compuesto Piperidino varía desde alrededor de 50 pM a
alrededor de 3 μ M. La VR1 humana se activa por la añadidura de 50 μ L de capsaicina
(400 nM), y las placas son incubadas durante 3 minutos adicionales. Los datos son
recolectados durante todo el período y analizados utilizando Excel y GraphPad Prism.

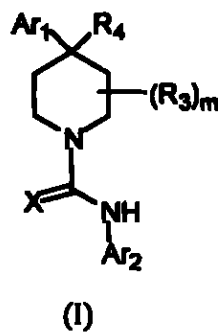
10 La presente invención no debe limitarse en su alcance por las modalidades
descritas en los ejemplos los cuales pretenden ilustrar algunos aspectos de la invención y
cualesquiera modalidades que sean funcionalmente equivalentes se encuentran dentro del
ámbito de esta invención. En efecto, diversas modificaciones de la invención, además de
las indicadas en este documento, serán aparentes a aquellas personas versadas en el arte y
15 caen dentro del alcance de las Reivindicaciones solicitadas.

Se han citado un número de referencias, cuyas descripciones se
encuentran íntegramente incorporadas a este documento por referencia.

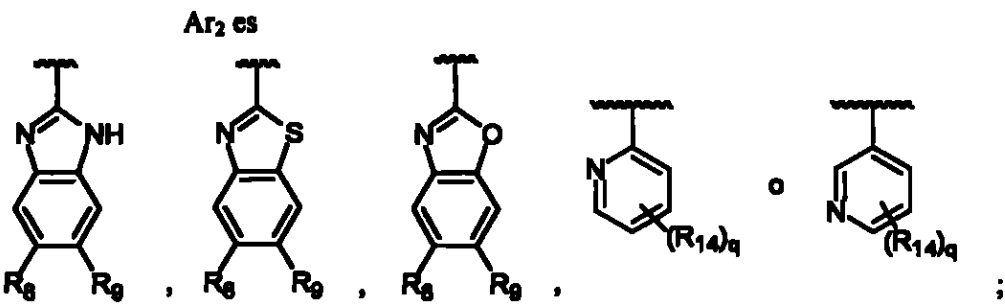
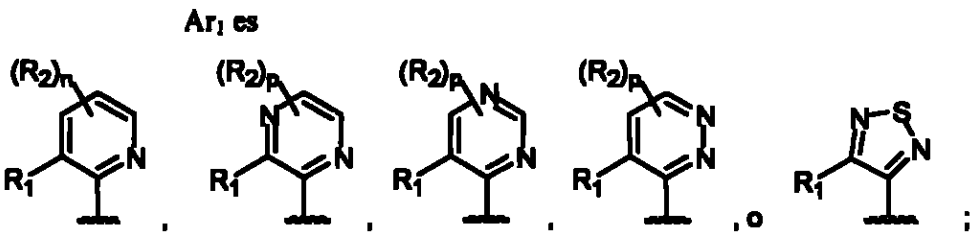
226

Reivindicaci nes

1. Un Compuesto de la fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, **CARACTERIZADO** porque



X es O, S, N-CN, N-OH, o N-O₁₀;

R₁ es -H, -halo, -CH₃, -NO₂, -CN, -OH, -OCH₃, -NH₂, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, o -CH₂(halo);

cada R₂ es independientemente:

(a) -halo, -OH, -CN, -NO₂ o -NH₂;

(b) -(C₁-C₁₀)alquil, -(C₂-C₁₀)alquenil, -(C₂-C₁₀)alquinil, -(C₃-C₁₀)cicloalquil, -(C₈-C₁₄)bicicloalquil, -(C₈-C₁₄)tricicloalquil, -(C₅-C₁₀)cicloalquenil, -(C₈-C₁₄)bicicloalquenil, -(C₈-C₁₄)tricicloalquenil, -(3- a 7-cuerpos)heterociclo, o -(7- a 10-cuerpos)bicicloheterociclo, cada uno de los cuales es sustituido o no con uno o más grupos R₅; o

AX
N

(c) -fenilo, -naftilo, $-(C_{14})$ aril o $-(5- a 10-cuerpos)$ heteroaril, cada uno de los cuales es sustituido o no con uno o más grupos R_4 ;

cada R_3 es independientemente:

(a) -halo, -CN, -OH, $-NO_2$, o $-NH_2$;

(b) $-(C_1-C_{10})$ alquil, $-(C_2-C_{10})$ alquenil, $-(C_2-C_{10})$ alquinil, $-(C_3-C_{10})$ cicloalquil, $-(C_8-C_{14})$ bicicloalquil, $-(C_8-C_{14})$ tricicloalquil, $-(C_3-C_{10})$ cicloalquenil, $-(C_8-C_{14})$ bicicloalquenil, $-(C_8-C_{14})$ tricicloalquenil, $-(3- a 7-cuerpos)$ heterociclos, o $-(7- a 10-cuerpos)$ bicicloheterociclo, cada uno de los cuales es sustituido o no con uno o más grupos R_5 ; o

(c) -fenilo, -naftilo, $-(C_{14})$ aril o $-(5- a 10-cuerpos)$ heteroaril, cada uno de los cuales es sustituido o no con uno o más grupos R_4 ;

R_4 es -OH, $-OCF_3$, -halo, $-(C_1-C_6)$ alquil, $-CH_2OH$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_2I$, $-CH_2F$, $-CH(halo)_2$, $-CF_3$, $-O_{10}$, $-SR_{13}$, $-COOH$, $-COO_{10}$, $-C(O)R_{10}$, $-C(O)H$, $-OC(O)R_{10}$, $-OC(O)NHR_{10}$, $-NHC(O)R_{13}$, $-CON(R_{13})_2$, $-SO_2R_{10}$, o $-NO_2$;

R_5 es independientemente -CN, -OH, $-(C_1-C_6)$ alquil, $-(C_2-C_6)$ alquenil, -halo, $-N_3$, $-NO_2$, $-N(R_7)_2$, $-CH=NR_7$, $-NR_7OH$, $-O_7$, $-CO_7$, $-C(O)O_7$, $-OC(O)R_7$, o $-OC(O)O_7$;

cada R_6 es independientemente $-(C_1-C_6)$ alquil, $-(C_2-C_6)$ alquenil, $-(C_2-C_6)$ alquinil, $-(C_3-C_8)$ cicloalquil, $-(C_5-C_8)$ cicloalquenil, -fenilo, $-(3- a 5-cuerpos)$ heterociclo, $-C(halo)_3$, $-CH(halo)_2$, $-CH_2(halo)$, -CN, -OH, -halo, $-N_3$, $-NO_2$, $-CH=NR_7$, $-NR_7OH$, $-O_7$, $-CO_7$, $-C(O)O_7$, $-OC(O)R_7$, $-OC(O)O_7$, $-SR_7$, $-S(O)R_7$, o $-S(O)_2R_7$;

cada R_7 es independientemente -H, $-(C_1-C_6)$ alquil, $-(C_2-C_6)$ alquenil, $-(C_2-C_6)$ alquinil, $-(C_3-C_8)$ cicloalquil, $-(C_5-C_8)$ cicloalquenil, -fenilo, $-(3- a 5-cuerpos)$ heterociclo, $-C(halo)_3$, $-CH(halo)_2$, o $-CH_2(halo)$;

cada R_8 y R_9 son independientemente -H, $-(C_1-C_6)$ alquil, $-(C_2-C_6)$ alquenil, $-(C_2-C_6)$ alquinil, $-(C_3-C_8)$ cicloalquil, $-(C_5-C_8)$ cicloalquenil, -fenilo, $-(3- a 5-cuerpos)$ heterociclo, $-CH_2C(halo)_3$, $-C(halo)_3$, $-CH(halo)_2$, $-CH_2(halo)$, -CN, -OH, -halo, $-N_3$, $-NO_2$, $-CH=NR_7$, $-NR_7OH$, $-O_7$, $-CO_7$, $-C(O)O_7$, $-OC(O)R_7$, $-OC(O)O_7$, $-SR_7$, $-S(O)R_7$, o $-S(O)_2R_7$;

R_{10} es $-(C_1-C_4)$ alquil;

cada R_{13} es independientemente:

(a) -H, o $-(C_1-C_4)$ alquil; o

(b) -fenilo o $-(3- a 5-cuerpos)$ heteroaril cada uno de los cuales es sustituido o no con uno o más grupos R_6 ;

cada R_{14} es independientemente $-(C_1-C_6)$ alquil, $-(C_2-C_6)$ alquenil, $-(C_2-C_6)$ alquinil, $-(C_3-C_8)$ cicloalquil, $-(C_5-C_8)$ cicloalquenil, -fenilo, $-(3- a 5-cuerpos)$ heterociclo,

28
29

$-\text{CH}_2\text{C}(\text{halo})_3$, $-\text{C}(\text{halo})_3$, $-\text{CH}(\text{halo})_2$, $-\text{CH}_2(\text{halo})$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{halo}$, $-\text{N}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CH}=\text{NR}_7$, $-\text{NR}_7\text{OH}$, $-\text{O}_7$, $-\text{CO}_7$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}_7$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_7$, $-\text{OC}(\text{O})\text{O}_7$, $-\text{SR}_7$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}_7$, o $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_7$;

cada halo es independientemente $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, o $-\text{I}$;

n es un número entero en un rango desde 0 a 3;

p es un número entero en un rango desde 0 a 2;

q es un número entero en un rango desde 0 a 4; y

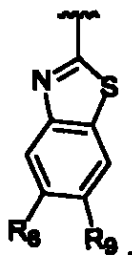
m es 0 o 1.

2. Compuesto de acuerdo a la Reivindicación 1, **CHARACTERIZADO** porque X es O y R_4 es $-\text{halo}$ o $-\text{OH}$.

3. Compuesto de acuerdo a la Reivindicación 2, **CHARACTERIZADO** porque m es 0, n o p es 0, y Ar_1 es un grupo piridilo o un grupo piridazinilo.

4. Compuesto de acuerdo a la Reivindicación 3, **CHARACTERIZADO** porque R_1 es $-\text{Cl}$ o $-\text{CH}_3$.

5. Compuesto de acuerdo a la Reivindicación 4, **CHARACTERIZADO** porque Ar_2 es



6. Compuesto de acuerdo a la Reivindicación 5, **CHARACTERIZADO** porque R_8 y R_9 son $-\text{H}$ o R_8 es $-\text{H}$, y R_9 es un grupo $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquil}$, preferentemente un grupo *iso*-propilo o un grupo *tert*-butilo, o $-\text{halo}$.

7. Compuesto de acuerdo a la Reivindicación 6, **CHARACTERIZADO** porque R_9 es un $-\text{halo}$, seleccionado del grupo $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$ y $-\text{I}$.

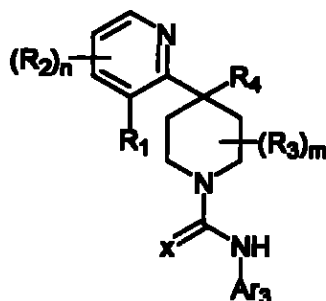
8. Compuesto de acuerdo a la Reivindicación 2, **CHARACTERIZADO** porque Ar_1 es un grupo piridilo.

9. Compuesto de acuerdo a la Reivindicación 8, **CHARACTERIZADO** porque R_1 es $-\text{Cl}$ o $-\text{CH}_3$.

10. Compuesto de acuerdo a la Reivindicación 9, **CARACTERIZADO** porque R_8 y R_9 son -H o R_8 es -H, y R_9 es $-(C_1-C_6)$ alquil, preferentemente un grupo *iso*-propilo o un grupo *tert*-butilo, o -halo.

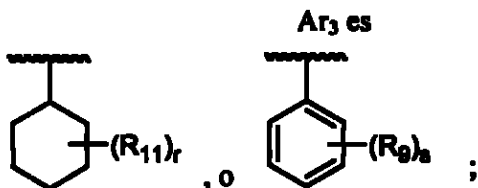
11. Compuesto de acuerdo a la Reivindicación 10, **CARACTERIZADO** porque R_9 es un -halo, seleccionado del grupo de -F, -Cl, -Br y -I.

12. Un compuesto de la fórmula (II):



(II)

o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, **CARACTERIZADO** porque



X es O, S, N-CN, N-OH, o N-O₁₀;

R_1 es -halo, -CH₃, -NO₂, -CN, -OH, -OCH₃, -NH₂, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, o -CH₂(halo);

cada R_2 es independientemente:

(a) -halo, -OH, o -NH₂;

(b) $-(C_1-C_{10})$ alquil, $-(C_2-C_{10})$ alquenil, $-(C_2-C_{10})$ alquinil, $-(C_3-C_{10})$ cicloalquil, $-(C_8-C_{14})$ bicicloalquil, $-(C_8-C_{14})$ tricicloalquil, $-(C_5-C_{10})$ cicloalquenil, $-(C_8-C_{14})$ bicicloalquenil, $-(C_8-C_{14})$ tricicloalquenil, $-(3- a 7-uerpos)$ heterociclo, o $-(7- a 10-uerpos)$ bicicloheterociclo, cada uno de los cuales es sustituido o no con uno o más grupos R_5 ; o

(c) -fenilo, -naftilo, $-(C_{14})$ aril o $-(5- a 10-uerpos)$ heteroaril, cada uno de los cuales es sustituido o no con uno o más grupos R_6 ;

cada R_3 es independientemente:

(a) -halo, -CN, -OH, -NO₂, o -NH₂;

(b) $-(C_1-C_{10})$ alquil, $-(C_2-C_{10})$ alquenil, $-(C_2-C_{10})$ alquinil, $-(C_3-C_{10})$ cicloalquil, $-(C_8-C_{14})$ bicicloalquil, $-(C_8-C_{14})$ tricicloalquil, $-(C_5-C_{10})$ cicloalquenil, $-(C_8-C_{14})$ bicicloalquenil, $-(C_8-C_{14})$ tricicloalquenil, $-(3- a 7-cuerpos)$ heterociclo, o $-(7- a 10-cuerpos)$ bicicloheterociclo, cada uno de los cuales es sustituido o no con uno o más grupos R_5 ; o

(c) -fenilo, -naftilo, $-(C_{14})$ aril o $-(5- a 10-cuerpos)$ heteroaril, cada uno de los cuales es sustituido o no con uno o más grupos R_6 ;

R_4 es -OH, -OCF₃, -halo, $-(C_1-C_6)$ alquil, -CH₂OH, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CH₂F, -CH(halo)₂, -CF₃, -O₁₀, -SR₁₃, -COOH, -COO₁₀, -C(O)R₁₀, -C(O)H, -OC(O)R₁₀, -OC(O)NHR₁₀, -NHC(O)R₁₃, -SO₂R₁₀, o -NO₂;

cada R_5 es independientemente -CN, -OH, $-(C_1-C_6)$ alquil, $-(C_2-C_6)$ alquenil, -halo, -N₃, -NO₂, -N(R₇)₂, -CH=NR₇, -NR₇OH, -O₇, -CO₇, -C(O)O₇, -OC(O)R₇, o -OC(O)O₇;

cada R_6 es independientemente $-(C_1-C_6)$ alquil, $-(C_2-C_6)$ alquenil, $-(C_2-C_6)$ alquinil, $-(C_3-C_8)$ cicloalquil, $-(C_5-C_8)$ cicloalquenil, -fenilo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -CN, -OH, -halo, -N₃, -NO₂, -CH=NR₇, -NR₇OH, -O₇, -CO₇, -C(O)O₇, -OC(O)R₇, -OC(O)O₇, -SR₇, -S(O)R₇, o -S(O)₂R₇;

cada R_7 es independientemente -H, $-(C_1-C_6)$ alquil, $-(C_2-C_6)$ alquenil, $-(C_2-C_6)$ alquinil, $-(C_3-C_8)$ cicloalquil, $-(C_5-C_8)$ cicloalquenil, -fenilo, $-(3- a 5-cuerpos)$ heterociclo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, o -CH₂(halo);

cada R_9 es independientemente $-(C_1-C_6)$ alquil, $-(C_2-C_6)$ alquenil, $-(C_2-C_6)$ alquinil, $-(C_3-C_8)$ cicloalquil, $-(C_5-C_8)$ cicloalquenil, -fenilo, $-(3- a 5-cuerpos)$ heterociclo, -CH₂C(halo)₃, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -CN, -OH, -halo, -N₃, -NO₂, -CH=NR₇, -NR₇OH, -O₇, -CO₇, -C(O)O₇, -OC(O)R₇, -OC(O)O₇, -SR₇, -S(O)R₇, o -S(O)₂R₇;

R_{10} es $-(C_1-C_4)$ alquil;

cada R_{11} es independientemente -CN, -OH, $-(C_1-C_6)$ alquil, $-(C_2-C_6)$ alquenil, -halo, -N₃, -NO₂, -N(R₇)₂, -CH=NR₇, -NR₇OH, -O₇, -CO₇, -C(O)O₇, -OC(O)R₇, o -OC(O)O₇;

cada R_{13} es independientemente:

(a) -H o $-(C_1-C_4)$ alquil; o

(b) -fenilo o $-(3- a 5-cuerpos)$ heteroaril, cada uno de los cuales es sustituido o no con uno o más grupos R_6 ;

cada halo es independientemente -F, -Cl, -Br, o -I;

n es un número entero en un rango desde 0 a 3;

p es un número entero en un rango desde 0 a 2;

r es un número entero en un rango desde 0 a 6;

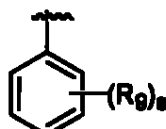
231

s es un número entero en un rango desde 0 a 5; y
m es 0 ó 1.

13. Compuesto de acuerdo a la Reivindicación 12, **CARACTERIZADO** porque X es O y R₄ es -halo o -OH.

14. Compuesto de acuerdo a la Reivindicación 13, **CARACTERIZADO** porque R₁ es -CH₃ o -halo.

15. Compuesto de acuerdo a la Reivindicación 14, **CARACTERIZADO** porque Ar₃ es

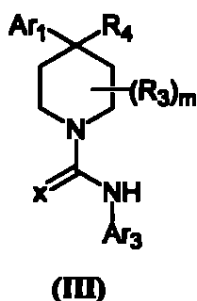


16. Compuesto de acuerdo a la Reivindicación 15, **CARACTERIZADO** porque s es 1 y R₉ está en la posición 4- del anillo fenilo.

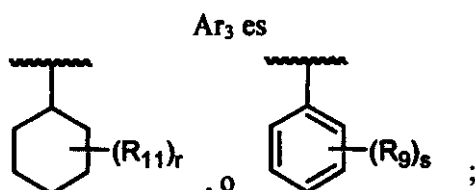
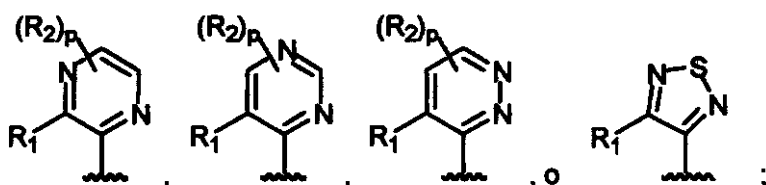
17. Compuesto de acuerdo a la Reivindicación 15, **CARACTERIZADO** porque R₉ es un grupo -(C₁-C₆)alquil, preferentemente un grupo *iso*-propilo o un grupo *tert*-butilo, o un -halo.

18. Compuesto de acuerdo a la Reivindicación 17, **CARACTERIZADO** porque R₉ es un -halo, seleccionado del grupo de -F, -Cl, -Br y -I.

19. Un compuesto de la fórmula (III):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, **CARACTERIZADO** porque Ar₁ es



X es O, S, N-CN, N-OH, o N-O₁₀;

R₁ es -H, -halo, -CH₃, -NO₂, -CN, -OH, -OCH₃, -NH₂, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, o -CH₂(halo);

cada R₂ es independientemente:

(a) -halo, -OH, -CN, -NO₂, o -NH₂;

(b) -(C₁-C₁₀)alquil, -(C₂-C₁₀)alquenil, -(C₂-C₁₀)alquinil, -(C₃-C₁₀)cicloalquil, -(C₈-C₁₄)bicicloalquil, -(C₈-C₁₄)tricicloalquil, -(C₅-C₁₀)cicloalquenil, -(C₈-C₁₄)bicicloalquenil, -(C₈-C₁₄)tricicloalquenil, -(3- a 7-cuerpos)heterociclo, o -(7- a 10-cuerpos)bicloheterociclo, cada uno de los cuales es sustituido o no con uno o más grupos R₅; o

(c) -fenilo, -naftilo, -(C₁₄)aril o -(5- a 10-cuerpos)heteroaril, cada uno de los cuales es sustituido o no con uno o más grupos R₆;

cada R₃ es independientemente:

(a) -halo, -CN, -OH, -NO₂, o -NH₂;

(b) -(C₁-C₁₀)alquil, -(C₂-C₁₀)alquenil, -(C₂-C₁₀)alquenil, -(C₃-C₁₀)cicloalquil, -(C₈-C₁₄)bicicloalquil, -(C₈-C₁₄)tricicloalquil, -(C₅-C₁₀)cicloalquenil, -(C₈-C₁₄)bicicloalquenil, -(C₈-C₁₄)tricicloalquenil, -(3- a 7-cuerpos)heterociclo, o -(7- a 10-cuerpos)bicloheterociclo, cada uno de los cuales es sustituido o no con uno o más grupos R₅; o

(c) -fenilo, -naftilo, -(C₁₄)aril o -(5- a 10-cuerpos)heteroaril, cada uno de los cuales es sustituido o no con uno o más grupos R₆;

R₄ es -OH, -OCF₃, -halo, -(C₁-C₆)alquil, -CH₂OH, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CH₂F, -CH(halo)₂, -CF₃, -O₁₀, -SR₁₃, -COOH, -COO₁₀, -C(O)R₁₀, -C(O)H, -OC(O)R₁₀, -OC(O)NHR₁₀, -NHC(O)R₁₃, -SO₂R₁₀, o -NO₂;

cada R_5 es independientemente -CN, -OH, $-(C_1-C_6)$ alquil, $-(C_2-C_6)$ alquenil, -halo, $-N_3$, $-NO_2$, $-N(R_7)_2$, $-CH=NR_7$, $-NR_7OH$, $-O_7$, $-CO_7$, $-C(O)O_7$, $-OC(O)R_7$, o $-OC(O)O_7$;

cada R_6 es independientemente $-(C_1-C_6)$ alquil, $-(C_2-C_6)$ alquenil, $-(C_2-C_6)$ alquenil, $-(C_3-C_8)$ cicloalquil, $-(C_5-C_8)$ cicloalquenil, -fenilo, $-C(halo)_3$, $-CH(halo)_2$, $-CH_2(halo)$, -CN, -OH, -halo, $-N_3$, $-NO_2$, $-CH=NR_7$, $-NR_7OH$, $-O_7$, $-CO_7$, $-C(O)O_7$, $-OC(O)R_7$, $-OC(O)O_7$, $-SR_7$, $-S(O)R_7$, o $-S(O)_2R_7$;

cada R_7 es independientemente $-H$, $-(C_1-C_6)$ alquil, $-(C_2-C_6)$ alquenil, $-(C_2-C_6)$ alquenil, $-(C_3-C_8)$ cicloalquil, $-(C_5-C_8)$ cicloalquenil, -fenilo, $-(3- a 5-cuerpos)$ heterociclo, $-C(halo)_3$, $-CH(halo)_2$, o $-CH_2(halo)$;

cada R_9 es independientemente $-(C_1-C_6)$ alquil, $-(C_2-C_6)$ alquenil, $-(C_2-C_6)$ alquenil, $-(C_3-C_8)$ cicloalquil, $-(C_5-C_8)$ cicloalquenil, -fenilo, $-(3- a 5-cuerpos)$ heterociclo, $-CH_2C(halo)_3$, $-C(halo)_3$, $-CH(halo)_2$, $-CH_2(halo)$, -CN, -OH, -halo, $-N_3$, $-NO_2$, $-CH=NR_7$, $-NR_7OH$, $-O_7$, $-CO_7$, $-C(O)O_7$, $-OC(O)R_7$, $-OC(O)O_7$, $-SR_7$, $-S(O)R_7$, o $-S(O)_2R_7$;

R_{10} es $-(C_1-C_4)$ alquil;

cada R_{11} es independientemente -CN, -OH, $-(C_1-C_6)$ alquil, $-(C_2-C_6)$ alquenil, -halo, $-N_3$, $-NO_2$, $-N(R_7)_2$, $-CH=NR_7$, $-NR_7OH$, $-O_7$, $-CO_7$, $-C(O)O_7$, $-OC(O)R_7$, o $-OC(O)O_7$;

cada R_{13} es independientemente:

(a) $-H$ o $-(C_1-C_4)$ alquil; o

(b) -fenilo o $-(3- a 5-cuerpos)$ heteroaril, cada uno de los cuales es sustituido o no con uno o más grupos R_6 ;

cada halo es independientemente -F, -Cl, -Br, o -I;

p es un número entero en un rango desde 0 a 2;

r es un número entero en un rango desde 0-6;

s es un número entero en un rango desde 0-5; y

m es 0 ó 1.

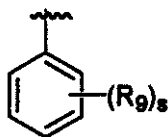
20. Compuesto de acuerdo a la Reivindicación 19, **CARACTERIZADO** porque X es O y R_4 es -halo o -OH.

21. Compuesto de acuerdo a la Reivindicación 20, **CARACTERIZADO** porque m es 0, p es 0, y Ar_1 es un grupo piridazinilo.

22. Compuesto de acuerdo a la Reivindicación 21, **CARACTERIZADO** porque R_1 es -Cl o $-CH_3$.

1234

23. Compuesto de acuerdo a la Reivindicación 22, **CARACTERIZADO** porque Ar_3 es



24. Compuesto de acuerdo a la Reivindicación 23, **CARACTERIZADO** porque s es 1 y R_9 está en la posición 4- del anillo fenilo.

25. Compuesto de acuerdo a la Reivindicación 23, **CARACTERIZADO** porque R_9 es un grupo $-(C_1-C_6)$ alquil, preferentemente un grupo *iso*-propilo o un grupo *tert*-butilo, o un -halo.

26. Compuesto de acuerdo a la Reivindicación 23, **CARACTERIZADO** porque R_9 es un -halo, seleccionado del grupo de -F, -Cl, -Br y -I.

27. Composición **CARACTERIZADA** porque comprende un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1- 26 y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

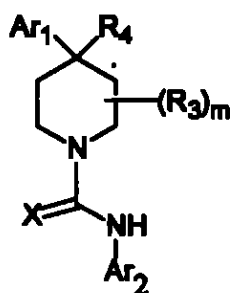
28. Método para inhibir la función VR1 en una célula, **CARACTERIZADO** porque comprende contactar una célula capaz de expresar VR1 con una cantidad efectiva del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 - 26.

29. Kit **CARACTERIZADO** porque comprende un contenedor que contiene una cantidad efectiva del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones 1 - 26.

30. Método para preparar una composición, **CARACTERIZADO** porque comprende comprimir el paso de mezcla de un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 - 26 y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

RESUMEN

Compuestos Piperidinos; composiciones que comprenden un Compuesto Piperidino; y métodos para tratar o prevenir dolor, UI, una ulcera, IBD, IBS, un trastorno adictivo, enfermedad de Parkinson, parkinsonismo, ansiedad, epilepsia, infarto, un ataque, una condición prurítica, psicosis, un trastorno cognitivo, un déficit de memoria, función cerebral restringida, Corea de Huntington, esclerosis amiotrófica lateral, demencia, retinopatía, un espasmo muscular, una migraña, vómitos, diskinesia, o depresión en un animal que comprende administrar, a un animal que necesite del mismo, una cantidad efectiva de un Compuesto Piperidino se encuentran descritos. En una modalidad, el Compuesto Piperidino tiene la fórmula:



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde Ar₁, Ar₂, X, R₃, R₄, y m son como se describen en este documento.

PATENT COOPERATION TREATY
PCT
INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
 (Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)
 (PCT Article 38 and Rule 70)

Applicant or agent's file reference 6760-189-828	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA/10	
International application No. PCT/J82004/023012	International filing date (Month/year) 23.07.2004	Priority date (Month/year) 24.07.2003
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D401A4, C07D417A4, A61K31A54E, A61P28D0		
Applicant EURO-CELTIQUE S.A.		
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 38 and transmitted to the applicant according to Article 58. 2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.10 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 602 of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☒ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 17.02.2005	Date of completion of this report 27.08.2005	
Name and mailing address of the International preliminary examining authority:  European Patent Office - Glöckner Str. 108 D-10588 Berlin Tel. +49 30 35931 - 0 Fax: +49 30 35931 - 840	Authorized Officer Hase, C Telephone No. +49 30 35931- 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/US2004/023912

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 28.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 65.2 and/or 65.3)

2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on (replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):

Description, Pages

1-205 as originally filed

Claims, Numbers

1-65 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/dgs
- ☐ the sequence listing (specify):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (specify):

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/dgs
- ☐ the sequence listing (specify):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (specify):

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/US2004/023912

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
- ☒ claims Nos. 54-64 (with regard to industrial applicability)
because:
 - ☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):
 - ☐ the description, claims or drawings (indicate particular elements below) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify):
 - ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
 - ☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 54-64 (with regard to industrial applicability).
 - ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
 - the written form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
 - the computer readable form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
 - ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-4a of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

9
3
2

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/US2004/023912

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-66
	No: Claims	-
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-66
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-63, 65, 68
	No: Claims	-

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claims 54-64 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

V.1 Cited documents

- D1: WO 02/18348 A (HOFFMANN LA ROCHE) 7 March 2002 (2002-03-07)
- D2: EP-A-0 333 025 (HOECHST ROUSSEL PHARMA) 20 September 1989 (1989-09-20)
- D3: WO 03/029199 A (YAMAMOTO MASATAKA ; MATSUMOTO TAKAHIRO (JP); MOCHIZUKI MANABU (JP)) 10 April 2003 (2003-04-10)
- D4: WO 99/10313 A (HOFFMANN LA ROCHE) 4 March 1999 (1999-03-04)
- D5: WO 02/083134 A (PHARMACOEPIA INC) 24 October 2002 (2002-10-24)
- D6: US 2002/019389 A1 (OH CHUL MIN ET AL) 14 February 2002 (2002-02-14)
- D7: WO 98/31889 A (JORAND LEBRUN CATHERINE ; LAMOTHE MARIE (FR); PF MEDICAMENT (FR)) 23 July 1998 (1998-07-23)
- D8: WO 97/28140 A (PF MEDICAMENT ; HALAZY SERGE (FR); JORAND LEBRUN CATHERINE (FR)) 7 August 1997 (1997-08-07)
- D9: WO 01/21577 A (ISHIHARA YUJI ; KATO KANEYOSHI (JP); MORI MASAOKI (JP); SHIMOMURA YUKI) 29 March 2001 (2001-03-29)

The indicated designations will be adhered to throughout the examination procedure.

V.2 Novelty

The subject-matter of independent compound claims 1, 26 and 39 is novel over the cited prior art documents D1 to D9 for the following reasons (see also the relevant passages given in the international search report):

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2004/023912

D1, D2, D4, D5, D6, D7: The R₁-corresponding portion is different.

D3: The Ar₁ portion (in claim 28: pyridinyl) is not heterocyclic.

D8, D9: The R₁-corresponding portion is hydrogen.

Therefore the subject-matter of compound claims 1-62 and of pharmaceutical claims 63-68 is novel with regard to D1-D9.

V.3 Inventive step

V.3.1 According to the description, the problem underlying the present application is to be seen in the provision of further piperidine compounds which are useful in the treatment of a number of diseases and conditions, e.g. pain, urinary incontinence, inflammatory bowel disease.

V.3.2 The applicant states this problem to have been solved with the compounds presently on file.

V.3.3 All of the documents D1 to D9 are relevant state of the art since all of them have the same basic structure as the present compounds. Documents D1 to D4 are considered as to represent the closest prior art since the D1 and D2 compounds are useful in the treatment of pain, the D1 and D3 compounds are useful in the treatment of urinary incontinence, and the D4 compounds are useful in the treatment of inflammatory bowel disease (see again the relevant passages given in the International search report). Of these four documents, D3 is the only one which discloses a compound where the R₁-corresponding portion is in accordance with the definition of the present claims (i.e. OH). However, this compound (no. 334 of D3) is the only one in this document amongst several hundred compounds which is structurally similar to the presently claimed compounds. Moreover, of these four documents, D1 is the only one which generically discloses that the Ar₁-corresponding portion (being pyridinyl in claim 28) can be heterocaryl, but D1 does not disclose any concrete compound where this portion is actually heterocaryl (all examples have phenyl).

V.3.4 It will thus appear that the combination of the specific substituents Ar₁ (which is always heterocyclic in the application) and R₁ is nowhere disclosed or foreshadowed in the prior art. Moreover, it seems that the prior art does not even disclose any concrete compound where the Ar₁-corresponding portion is a heteroring as defined in claims 1, 28 or 38. Since all of the relevant prior art documents concretely merely disclose (subst.) phenyl on this position, the skilled person would not have had an

Incentive to alter this structural element into pyridinyl or another heteroring system.

V.3.5 It follows therefrom that the subject-matter of the independent claims 1, 28 and 39 is structurally unobvious with regard to the cited prior art documents. The problem as defined above has thus been solved in a non-obvious way. Consequently, the presence of an inventive step is to be acknowledged for the subject-matter of compound claims 1-53 and pharmaceutical claims 54-66.

V.4 Industrial applicability

V.4.1 The subject-matter of claims 1-53, 65 and 66 is industrially applicable.

V.4.2 For the assessment of the present claims 54-64 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Re Item VII

Certain defects in the international application

There does not appear to exist a reason why this application contains three different independent compound claims (claims 1, 28 and 39). At the moment, claim 1 does not comprise the complete scope of compounds claimed: In claims 28 and 39, Ar₂ (instead of Ar₁) appears, which is totally different from Ar₁ in claim 1. It seems that the subject-matter of these three claims could have been incorporated in one single claim.

243

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(Artículo PCT 36 y Regla 70)

Referencia archivo del solicitante o Agente 6750-182-228	PARA ACCIÓN POSTERIOR Ver Forma PCT/IPEA/416)	
Solicitud Internacional No. PCT/US2004.0232912	Fecha radicación internacional 23.07.2004	Fecha de Prioridad 24.07.2003
Clasificación Patente Internacional (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D401/04, C07D417/14, A61K31/4515, A61P2900		
Solicitante EURO-CELTIQUE S.A.		
1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido elaborado por la Autoridad Examinadora Internacional Preliminar y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este INFORME consta de 7 hojas, incluida esta portada. 3. A este informe también se le adjuntan ANEXOS, los cuales comprenden: a ☐ enviado al solicitante y a la Oficina Internacional, un total de hojas así: ☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que hayan sido modificados y que formen la base de este informe, y/u hojas que contengan rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas) ☐ hojas que reemplacen hojas anteriores, pero que esta Autoridad considere que contienen una modificación que sobrepase la descripción en la solicitud internacional presentada, tal como se indica en el Punto 4 de la Casilla No. 1 y la Casilla Suplementaria. b ☐ (<i>enviado solo a la Oficina Internacional</i>) un total de (indique el tipo y el número de portadores electrónicos, que contengan una lista en secuencia y/o sus tablas, solo en forma legible por computador, tal como se indica en la Casilla Suplementaria relacionada con el Listado en Secuencia (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).		
4. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes puntos: ☒ Casilla No. I Base del concepto. ☐ Casilla No. II Prioridad ☒ Casilla No. III No establecimiento de concepto con respecto a novedad, paso inventivo y aplicabilidad industrial. ☐ Casilla No. IV Falta de unidad de la invención ☒ Casilla No. V Declaración motivada conforme al Artículo 35(2) con respecto a novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que soporten dicha declaración. ☐ Casilla No. VI Ciertos documentos citados ☒ Casilla No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional. ☐ Casilla No. VIII Ciertas observaciones acerca de la solicitud internacional.		

2674

Fecha de autorización de la solicitud 17.02.2005	Fecha de diligenciamiento de este informe: 27.09.2005
Nombre y dirección de la autoridad examinadora: European Patent Office – D-80298 Munich Tel: +49 89 2399 – 0 Tx: 523656, epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Funcionario Autorizado Haas, C.. Tel: +49 30 25901

Casilla 1 Base del informe

1. Con respecto al idioma, este informe se basa en la solicitud internacional en el idioma en que fue radicado, salvo que este punto indique otra cosa.

☐ Este informe se basa en traducciones del idioma original al siguiente idioma:

No aplica

2. En relación con los elementos de la solicitud internacional, este informe se basa en *(hojas de reemplazo que hayan sido entregadas a la Oficina receptora en respuesta a una invitación de acuerdo con el Artículo 14, se refieren en este informe como "radicadas originalmente" y no se adjuntan a este informe)*:

Descripción, páginas

1-205 tal como fueron radicadas originalmente

Reivindicaciones, Números

1-66 tal como fueron radicadas originalmente

Puntos - 3 - 4 No aplican

Casilla No. III No establecimiento de concepto con respecto a novedad, paso inventivo y aplicabilidad industrial.

1. No se han examinado aspectos de si la invención parece ser novedosa, involucra un paso inventivo (que sea no obvio), o si es industrialmente aplicable, con respecto a:

☒ Reivindicaciones Nos. 54-64 (con respecto a aplicabilidad industrial)

☒ No se ha hecho búsqueda internacional para las reivindicaciones Nos 54-64 (con respecto a aplicabilidad industrial)

246

**Declaración motivada con respecto a novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial;
citas y explicaciones que soporten dicha declaración.**

1. Declaración

Novedad (N)

Sí: Reivindicaciones 1-66

No: Reivindicaciones -

Paso Inventivo (IS)

Sí: Reivindicaciones 1-66

No: Reivindicaciones

Aplicabilidad Industrial (IA)

Sí: Reivindicaciones 1-54, 65-687

No: Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones

Ver hoja aparte

247

Con respecto al Punto III

No establecimiento de concepto con respecto a novedad, paso inventivo y aplicabilidad industrial.

Las Reivindicaciones 54-64 se refieren al objeto materia que esta Autoridad considera cubierto por las disposiciones de la Regla 67.1(iv) PCT. Por lo tanto, no se formulará ningún concepto con respecto a la aplicabilidad industrial del objeto materia de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) PCT).

Con respecto al Punto V

Declaración motivada conforme a novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que soporten dicha declaración.

V.1 Documentos citados

- D1: WO 02/18348 A (HOFFMANN LA ROCHE) 7 de marzo de 2002 (2002-03-07)
- D2: EP-A-0 333 025 (HOECHST ROUSSEL PHARMA) 20 de septiembre de 1989 (1989-09-20)
- D3: WO 03/029199 (YAMAMOTO MASATAKA; MATSUMOTO TAKAHIRO (JP); MOCHIZUKI MANABU (JP) 10 de abril de 2003 (2003-04-10)
- D4: WO 99/10313 A (HOFFMANN LA ROCHE) 4 de marzo de 1999 (1999-03-04)
- D5: WO 02/083134 A (PHARMAPOPEIA INC) 24 de octubre de 2002 (2002-10-24)
- D6: US 2002/019389 A1 (OH CHUL MIN et al) 14 de febrero de 2002 (2002-02-14)
- D7: WO 98/31669 A (JORAND LEBRUN CATHERINE; LAMOTHE MARIE (FR); PF MEDICAMENT (FR). 23 de Julio de 1998 (1998-08-23).
- D8: WO 97/28140 A (PF MEDICAMENT; HALAZY SERGE (FR); JORAND LEBRUN CATHERINE (FR)). 7 de agosto de 1997 (1997-08-07)
- D9: WO 01/21577 A (ISHIHARA YUJI; KATO KANEYOSHI (JP); MORI MASSAKI (JP); SHIMOMURA AUKI). 29 de marzo de 2001 (2001-03-29)

Se observarán las designaciones indicadas en todo el procedimiento de examen.

V.2 Novedad:

El objeto materia de las reivindicaciones independientes del compuesto: 1, 26 y 30 es novedoso sobre los documentos antes citados – D1 a D9 por las siguientes razones (ver también las descripciones relevantes que aparecen en el informe de búsqueda internacional):

D1, D2, D4, D5, D6, D7: La porción correspondiente de R₄ es diferente.
D3: La porción A_{r1} (en la reivindicación 26; piridinilo) no es heterocíclica.
D8, D9: la porción correspondiente R₄ es hidrógeno.

Por lo tanto, el objeto materia de las reivindicaciones del compuesto 1-52 y de las reivindicaciones farmacéuticas es novedoso con respecto a los documentos D1-D9.

V.3 Paso inventivo:

V.3.1 Según la descripción, el problema fundamental de la presente solicitud debe verse en la provisión de otros compuestos de piperidina los cuales son útiles en el tratamiento de un número de enfermedades y condiciones, como por ej: dolor, incontinencia urinaria, enfermedad del intestino inflamado.

V.3.2 El solicitante manifiesta que el problema a solucionar con los compuestos ya se encuentra radicado.

V.3.3 Todos los documentos D1 a D9 son estado de la técnica relevante puesto que todos ellos tienen la misma estructura de base que los compuestos de la invención. Los documentos D1 a D4 se consideran que representan la técnica anterior más cercana, ya que los compuestos de los documentos D1 y D3 son útiles para el tratamiento de dolor, y los compuestos de los documentos D1 y D3 son útiles para el tratamiento de incontinencia urinaria, y los compuestos del documento D4 son útiles para el tratamiento de enfermedad de intestino inflamado (ver nuevamente descripción relevante en el informe de búsqueda internacional). De estos cuatro documentos el D3 es el único que describe un compuesto en el cual la porción R₄ correspondiente está de acuerdo con la definición de las presentes reivindicaciones (es decir: OH). Sin embargo, este compuesto (No. 334 del D3) es el único en este documento entre varios cientos de compuestos que es estructuralmente similar a los compuestos reivindicados en esta invención. Además, de estos cuatro documentos, el D1 es el único que genéricamente divulga que la porción correspondiente A_{r1} (siendo piridinilo en la reivindicación 26) puede ser heteroarilo, pero el D1 no describe ningún compuesto concreto donde esta porción sea realmente heteroarilo (todos los ejemplos tienen fenilo).

V.3.4 Por lo tanto tal parece que la combinación de los sustituyentes específicos A_{r1} (la cual siempre es heterocíclica en la solicitud) y R₄ no se describe ni se da a entender en la técnica anterior. Además, tal parece que la técnica anterior ni siquiera describe ningún compuesto concreto donde la porción A_{r1} correspondiente es un hetero anillo tal como se define en las reivindicaciones 1, 26 o 39. Puesto que todos los documentos relevantes de la técnica anterior únicamente describen fenilo (sust) en esta posición, la persona versada en la técnica no tendría un incentivo para alterar este elemento estructural en piridinilo u otro sistema de hetero anillo.

V.3.5 Se desprende de ello que el objeto materia de las reivindicaciones independientes 1, 26 y 39 es estructuralmente no obvio con respecto a los documentos de la técnica anterior citados. Por lo tanto, el problema, tal como se define arriba, ha sido resuelto de una forma no obvia. En consecuencia, la presencia de un paso inventivo debe reconocerse para el objeto materia de las reivindicaciones del compuesto 1-53 y las reivindicaciones farmacéuticas 54-66.

V.4 Aplicabilidad Industrial

V.4.1 El objeto materia de las reivindicaciones 1-53, 65 y 66 es industrialmente aplicable.

V.4.2 Para la evaluación de las reivindicaciones 54-64 acerca de si éstas son industrialmente aplicables, no existe un criterio unificado en los Estados Contratantes de PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable el objeto materia de reivindicaciones para el uso de un compuesto en tratamiento médico, pero sí puede permitir reivindicaciones a un compuesto conocido para primer uso en tratamiento médico y el uso de un compuesto de este tipo para la manufactura de un medicamento para un tratamiento médico nuevo.

Con respecto al Punto VII

Ciertos defectos en la solicitud internacional.

No parece que exista una razón de por qué esta solicitud contiene tres reivindicaciones de compuesto diferentes (reivindicaciones 1, 26 y 39). Por el momento, la reivindicación 1 no comprende el alcance completo de los compuestos reivindicados: En las reivindicaciones 26 y 39, aparece A_{13} (en lugar de A_{12}), lo cual es totalmente diferente de A_{12} en la reivindicación 1. Tal parece que el objeto materia de estas tres reivindicaciones se hubiera podido incorporar en una sola reivindicación.



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Ingeniería de Soluciones

250

Expediente No		06-011714	No de Folio
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	✓
8	SOBRE BLANCO TAMANO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMANO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

CONTIENE ACTO FINAL

282
251

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 06011714 00000000

Folios: 251

Fecha (MM): 2006-02-07 15:27:26

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

PCT

PATENTE DE INVENCION	MODELO DE UTILIDAD ()	USUARIO ()	RADICADOR ()
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()	(X)
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()	(X)
-Descripción de la invención.	()	()	(X)
-Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()	(X)
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()	(X)
COMPLETA (X)	INCOMPLETA ()	()	()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

Fecha:

253
252

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



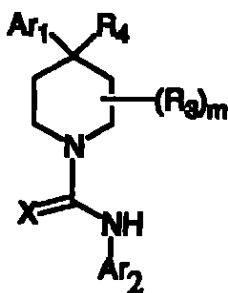
(43) International Publication Date
3 February 2005 (03.02.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/009987 A1

- (51) International Patent Classification⁷: C07D 401/04, 417/14, A61K 31/4545, A61P 29/00
- (21) International Application Number: PCT/US2004/023912
- (22) International Filing Date: 23 July 2004 (23.07.2004)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60489,515 24 July 2003 (24.07.2003) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): EURO-CELTIQUE S.A. [LU/LU]; 122, Boulevard de la Petrusse, L-2330 Luxembourg (LU).
- (72) Inventors; and
- (73) Inventors/Applicants (for US only): SUN, Qun [US/US]; 19 Aldgate Court, Princeton, NJ 08540 (US). WEN, Xin [CN/US]; 1 Devon Drive, East Brunswick, NJ 08816 (US). ZHOU, Xiaoming [CN/US]; 22 Dogwood Drive, Plainsboro, NJ 08536 (US).
- (74) Agents: ABRAMS, Samuel, B. et al.; Jones Day, 222 East 41st Street, New York, NY 10017-6702 (US).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR, GU, HD, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— with international search report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PIPERIDINE COMPOUNDS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM



(57) Abstract: Piperidine Compounds; compositions comprising a Piperidine Compound; and methods for treating or preventing pain, UI, an ulcer, IBD, IBS, an addictive disorder, Parkinson's disease, parkinsonism, anxiety, epilepsy, stroke, a seizure, a pruritic condition, psychosis, a cognitive disorder, a memory deficit, restricted brain function, Huntington's chorea, amyotrophic lateral sclerosis, dementia, retinopathy, a muscle spasm, a migraine, vomiting, dyskinesia, or depression in an animal comprising administering to an animal in need thereof an effective amount of a Piperidine Compound are disclosed. In embodiment, the Piperidine Compound has the formula: and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein Ar₁, Ar₂, X, R₃, R₄, and m are as disclosed herein.

WO 2005/009987 A1

254
253

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CASTILLO GRAU GERMAN

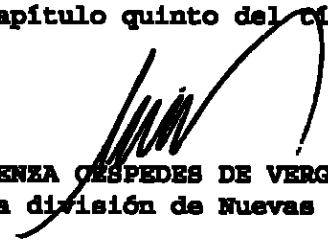
REFERENCIA	Radicación No.	6 11714
	Solicitud internacional.	US2004/023912
	Fecha inicio fase nacional	24/02/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	3834

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.
2. Deberá presentar el documento que acredita la representación legal de la sociedad solicitante, ya que en la documentación allegada aparece que su nombramiento está vigente hasta el 2.004
3. Debe aclarar el nombre del (a) inventor(a) WEN XIN por cuanto difiere en la publicación internacional y en el petitorio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA OZPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 31 MAR 2006 jramos


31/03/008