

28



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-72698

54. TÍTULO

PIPERAZINAS UTILES PARA EL TRATAMIENTO DE DOLOR

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K31/435 // A61K31/495 // A61P17/00 // A61P25/00.

71. SOLICITANTE

EURO-CELTIQUE S.A.

DOMICILIO

LUXEMBURGO

74. APODERADO

GERMAN CASTILLO GRAU

22. BOGOTÁ, D. C.,

25/01/2006.

SS

PETITORIO

1



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 Rad: 08-072808-00000-0000
 Fec: 2005-07-25 18:25:25 Dep. 2020 NUECREACIONES
 Tm: 11 PATENTE
 Evt: 378 FASE NACIONAL
 Act 411 PRESENTACION Folios: 222

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

30-07-06

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I ☐ Capítulo II

2 SOLICITANTE (71)	Nombre: EURO-CELTIQUE S.A.	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número <u>Cual</u>
	Dirección: 122, Boulevard de la Petrusse	
	Nacionalidad o domicilio: Luxemburgo	
	Lugar de Constitución: Luxemburgo	
	Teléfono: / Fax	
E-mail:		

3 REPRESENTANTE APODERADO	Nombre: GERMAN CASTILLO GRAU	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ OTRO ☐ Cual <u> </u> Número 17017.671 de TP 2.978 del Bogotá C.S.J.
	Dirección: Carrera 13 No. 37-43 Piso 12	
	Teléfono: 285 7460 Fax 285 9267	
	E-mail info@castillograu.com	

4 INVENTOR(ES) (72)	Nombre: Qun Sun; Laykea Tafesse
	Dirección: 19 Aldgate Court, 11 Abbingdon Lane
	Nacionalidad o Domicilio: Princeton, New Jersey, E.U.A.; Robbinsville, New Jersey, E.U.A.

5	PCT (88) Solicitud Internacional No. <u>PCT/US2004/042732</u> Fecha: <u>Diciembre 17, 2004</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2005/066130 A1</u> Fecha: <u>Julio 21, 2005</u>
---	---

6	Título (54) <u>PIPERAZINAS ÚTILES PARA EL TRATAMIENTO DE DOLOR</u>
---	---

7	Clasificación Internacional (51) <u>C07D 213/74</u> <u>A61K31/435 ; A61K31/495, A61P1/00</u> <u>A61P13/00 ; A61P25/00</u>
---	---

8	Prioridad	(33) País de origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	SI ☒ No ☐	<u>E.U.A.</u>	<u>Diciembre 30, 2003</u>	<u>60/533,037</u>

9	Comprobante de pago N°: <u>56222</u> Fecha: <u> </u>
---	---

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

X



**EXTRACTO PARA LA PUBLICACION
SOLICITUD DE PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

.(21) No. SOLICITUD	.(51) INT.CL: C07D 213/74
.(22) FECHA DE PRESENTACION	.(71) SOLICITANTE:
.(30) PRIORIDAD	EURO-CELTIQUE S.A.
.(31) No. DE SOLICITUD 80/533,037	.(72) INVENTOR(ES):
.(32) FECHA DE PRESENTACION Diciembre 30, 2003	Qun Sun Laykea Tafesse
.(33) PAIS E.U.A.	.(74) APODERADO:
	GERMAN CASTILLO GRAU

.(54) TITULO: PIPERAZINAS ÚTILES PARA EL TRATAMIENTO DE DOLOR

.(57) RESUMEN

La presente invención se refiere a Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina, composiciones que comprenden una cantidad efectiva de un Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina y métodos para tratar o prevenir una Condición tal como dolor que comprende la administración a un animal que necesite del mismo una cantidad efectiva de un Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina.

10

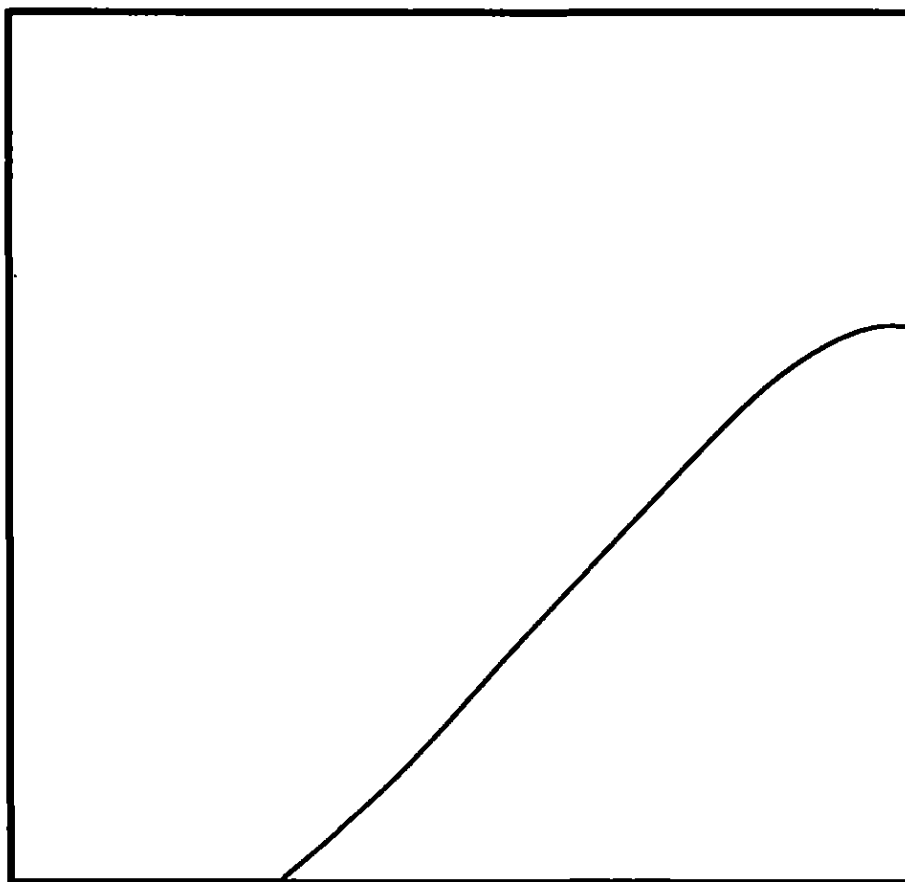
ANEXOS

3

- ☒ 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

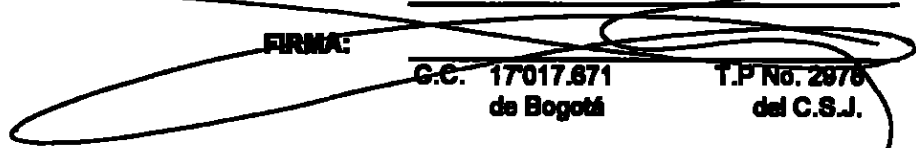
11

FIGURA CARACTERISTICA



12

Solicito la concesión de patente,

NOMBRE: GERMAN CASTILLO GRAUFIRMA: C.C. 17017.671
de BogotáT.P No. 2976
del C.S.J.

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

4 ✓
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-072898- -00000-0000
Fec: 2008-07-25 18:25:26 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tel. 11 PATENTEYII
Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 222

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 56,222
FECHA : JULIO 25 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CASTILLO GRAU Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	53778716	29/07/2006	4,367,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SUN: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Castillo Grau & Associates

LAW OFFICES
P.O. BOX 251473
BOGOTA, COLOMBIA

FOR PATENTS AND TRADE MARKS IN
COLOMBIA

PODER GENERAL

GENERAL POWER OF ATTORNEY

1 Applicant's name

(1)

domiciliado en (2)

2 Applicant's Address

nombró al Dr. (3) Germán Castillo Grau y o
Adriana Castillo Gilsone y o Luis Felipe Castillo
Gilsone

3 Leave blank

..... Con oficinas en la
Carrera 13 N° 37-43 Piso 12 en Bogotá, Colombia
..... Representantes con poder especial
..... para recabar de las oficinas
..... y de las autoridades colombianas, administrati-
..... de policía, en primera o se-
..... gunda instancia, la obtención de Patentes de
..... Invencción, Registro de Marcas, de Modelos y
..... de Dibujos Industriales, de Nombres Comercia-
..... les y Escribas, lo mismo que traspaños, ex-
..... tensiones, renovaciones, cambios de nombre,
..... registro de licencias de explotación y registro
..... de licencias de uso referentes a tales actuaciones,
..... a cuyo efecto las facultades para dar ante
..... dichas autoridades todos los pasos necesari-
..... os al objeto indicarlo, ulver solicitudes, for-
..... mular descripciones, ampliaciones, protestas,
..... declaraciones, apelaciones y reclamos, solici-
..... tar la aplicación de medidas cautelares, aceptar
..... en nuestro nombre y representación la Ce-
..... sión de derechos de invención y de patente
..... de invención que se nos haga por cualquier
..... persona, abonar todos los impuestos, costas
..... y pagos determinados por la ley, recibir todos
..... los documentos y valores dando el descargo
..... respectivo, llenar cualesquiera otros requisi-
..... tos, desistír 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 de-
..... mandantes o como demandados, con todas
..... las demás facultades legales necesarias. Este
..... poder comprende además las facultades de
..... recibir, desistír, transigir, comprometer, susti-
..... tuir, revocar sustituciones, recibir notificaciones
..... y nombrar apoderados judiciales o extra-
..... judiciales.

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 natu-
ral person; and in the
"(Corporational)", when is
a legal one. The Notary's
signature must then be le-
galized by a Colombian
Consular Officer.

La firma del solicitante
debe ser atestada por un
Notario Público por me-
dio de la DECLARACION
NOTARIAL: en la "(Indivi-
dual)", cuando el fir-
mante es una persona na-
tural; y en la de "(Socie-
dades)", cuando es una
persona jurídica. La firma
del Notario deberá ser le-
galizada por el Consulado
Colombiano.

Dado y firmado en (4)

(5)

Corporate Seal to the affiant

Douglas Docherty
Director

Given and signed in (4) MATILDA BERMUDEZ
December 14, 2004

Cese Notario Ventesista del Grupo de
Bogotá, hago constar que esta copia
coincide con original que se ha presentado
Bogotá D.C. - Colombia.

13 JUL 2006

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VENTESISTA

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, Notario Público

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

El Notario Público,

NOTARIAL CERTIFICATE

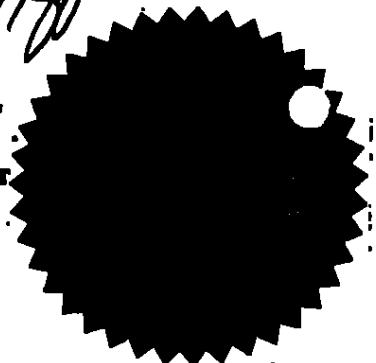
(Individual)

On this 23 day of Dec. 2007, personally
appeared before me, a Notary Public
DOUGLAS DO CHERY

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

[Signature]
Notary Public

CHERYL-ANN MAFF
NOTARY PUBLIC
CANON'S COURT
22 VICTORIA STREET
HAMILTON
BERMUDA



(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,

(Corporations)

The undersigned Notary Public certifies; that
the preceding signature reading

is authentic; that the signer at present fills
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 accordance with the laws of

All the foregoing facts are known to the Notary due to his having examined the respective documents to which he, the Notary attests.

Granted and signed in

Notary Public.

COPIA NOTARIO VENTISIDA del Cirolo de Bogotá, hace constar que esta copia coincide con original que se ha presentado Bogotá D.C. - Colombia.
13 JUL 2006
GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VENTISIDA

(Con legalización Consular)

(With Consular legalization)

HORNE ENGALL & FREEMAN

Solicitors • Commissioners for Oaths • Notaries Public

Kenneth Greenwood - Notary Public

Nicholas D. Jamison - Notary Public

47A HIGH STREET
EGHAM • SURREY
TW20 9ES

Telephone - 01784 432292

Conveyancer
Freddie Botha

FAX No. 01784 431884 DX 53100 Egham

Our Ref

Your Ref

Date

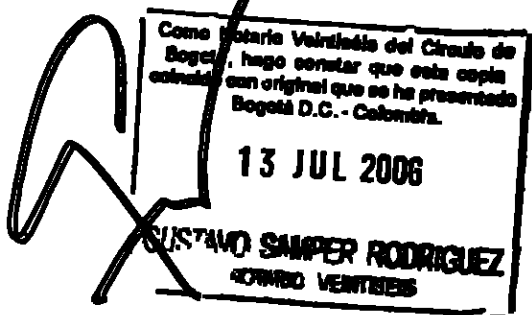
I, KENNETH GREENWOOD, Notary Public of the Town of Egham in Surrey,
duly admitted and sworn, practising in the said Town,

DO HEREBY CERTIFY AND ATTEST:

THAT the signatures set and subscribed at the foot of the hereunto annexed
document are genuine.

IN TESTIMONY WHEREOF I have hereunto set my hand and affixed my Seal
of Office in the Town of Egham aforesaid, this *4th* day of *January* Two
Thousand and Four

NOTARY PUBLIC
MY COMMISSION IS PERMANENT



X

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by Kenneth Greenwood
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

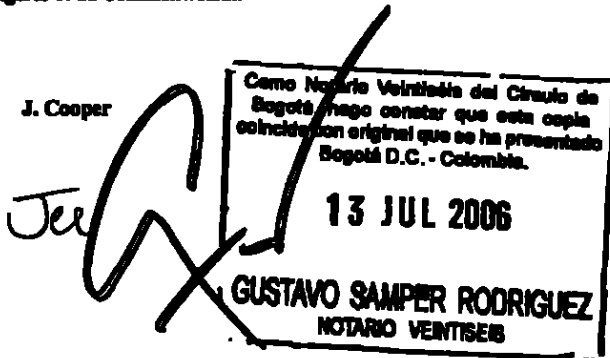
Certified/Attesté

5. at London/à Londres
6. the/le 04 January 2005
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G591656**

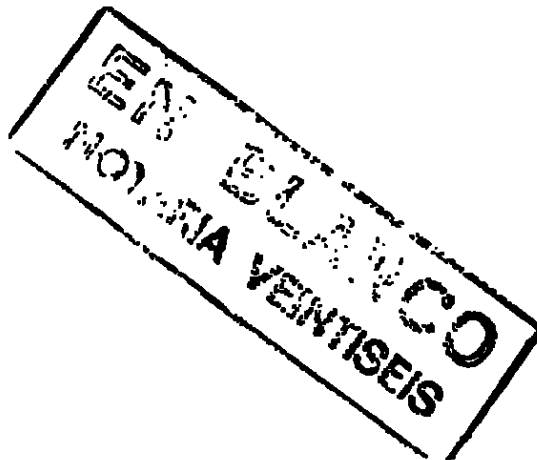
9. Stamp:
timbre:

10. Signature: J. Cooper



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*

This public document

2. has been signed by C. Hightower

3. acting in the capacity of Certifying Officer

4. bears the seal/stamp of Patent and Trademark Office

Certified

5. at Washington, D.C.

6. the nineteenth of June, 2006

7. by *Assistant Authentication Officer, United States Department of State*

8. No. 06024528-1

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Sonya N. Johnson

A 1479759

THE UNITED STATES OF AMERICA

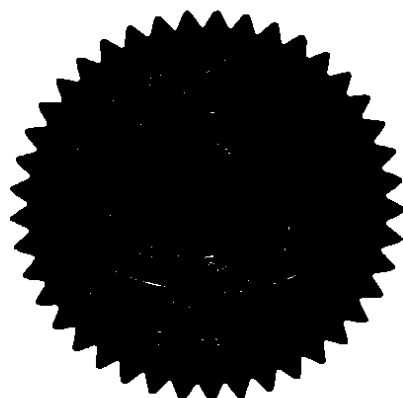
TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

**UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office**

June 15, 2006

**THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
SEPTEMBER 27, 2005.**

**By Authority of the
Under Secretary of Commerce for Intellectual Property
and Director of the United States Patent and Trademark Office**



C. Hightower
C. HIGHTOWER
Certifying Officer

Express Mail No.: EV 532 867 507 US



Y

Attorney Docket Number:
6750-240-888
CAM No.: (305) 581-8823 (D)

**Mail Stop Assignment Recordation Services
Director of the United States Patent and Trademark Office
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450**

Please record the attached original documents or copy thereof.

1. Name of conveying party(ies): Qun SUN and Laykea TAFESSE Additional name(s) of conveying party(ies) attached? ☐ Yes ☒ No 3. Nature of conveyance: ☒ Assignment Merger Security Agreement Change of Name Other Execution Date: <u>September 21, 2005</u>	2. Name and address of receiving party(ies): Name: EURO-CELTIQUE S.A. Address: 122 Boulevard de la Patrie L-2330 Luxembourg Country (if other than USA): Luxembourg Additional name(s) & address(es) attached? ☐ Yes ☒ No
4. Application number(s) or patent number(s): If this document is being filed together with a new application, the execution date of the application is: A. Patent Application No.(s) <u>60/533,037</u> B. Patent No.(s) Additional numbers attached? ☐ Yes ☒ No	
5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed: JONES DAY 222 East 41st Street New York, New York 10017	6. Number of applications and patents involved: <u>1</u> 7. Total fee (37 CFR 3.41):.....\$ <u>40.00</u> Please charge to the deposit account listed in Section 8. 8. Deposit account number: <u>50-3013</u>
DO NOT USE THIS SPACE	
9. Statement and signature. <i>To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document.</i> <u>Samuel B. Abrams</u> Name of Person Signing <u>30,605</u> Reg. No. <i>Samuel B. Abrams by George A. Daniel 43,140</i> Signature <u>September 26, 2005</u> Date	
Total number of pages including cover sheet: 3	

Mail documents to be recorded with required cover sheet information to:
Mail Stop Assignment Recordation Service
Director of the United States Patent and Trademark Office
P.O. Box 1499
Alexandria, VA 22312-1499

10/03/2005 DNYRNE 00000193 503013
01 FC:8021 40.00 DA

60533037

Or fax documents to Fax No.: 571-373-0140

NYDE 1991564.1

PATENT
REEL: 017031 FRAME: 0435

ASSIGNMENT

WHEREAS, WE, Qun SUN and Laykea TAFESSE, ASSIGNORS, citizens of the United States and Ethiopia, respectively, residing at 19 Aldgate Court, Princeton, New Jersey 08540, and 11 Abington Lane, Robbinsville, New Jersey 08691, respectively, are the inventors of the invention in

THERAPEUTIC AGENTS USEFUL FOR TREATING PAIN

for which we have executed an application for a Patent of the United States

- ☐ which is identified by Jones Day docket no. 305158-888238 (formerly 6750-240-888)
- ☐ which was filed on December 30, 2003, as Application No. 60/533,037

and WHEREAS, EURO-CELTIQUE S.A., having a place of business at 122 Boulevard de la Petrusse, L-2330 Luxembourg, ASSIGNEE, is desirous of obtaining our entire right, title and interest in, to and under the said invention and the said application:

NOW, THEREFORE, in consideration of the sum of One Dollar (\$1.00) to us in hand paid, and other good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged, we, the said ASSIGNORS, have sold, assigned, transferred and set over, and by these presents do hereby sell, assign, transfer and set over, unto the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, our entire right, title and interest in, to and under the said invention, and the said United States provisional application and all applications claiming priority thereto under 35 U.S.C. §119(e) and divisions, renewals and continuations thereof, and all Patents of the United States which may be granted thereon and all renewals and extensions thereof; and all applications for industrial property protection, including, without limitation, all applications for patents, utility models, and designs which may hereafter be filed for said invention in any country or countries foreign to the United States, together with the right to file such applications and the right to claim for the same the priority rights derived from said United States application under the Patent Laws of the United States, the International Convention for the Protection of Industrial Property, or any other international agreement or the domestic laws of the country in which any such application is filed, as may be applicable; and all forms of industrial property protection, including, without limitation, patents, utility models, inventors' certificates and designs which may be granted for said invention in any country or countries foreign to the United States and all extensions, renewals and releases thereof;

AND WE HEREBY authorize and request the Commissioner for Patents and any Official of any country or countries foreign to the United States, whose duty it is to issue patents or other evidence or forms of industrial property protection on applications as aforesaid, to issue the same to the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, in accordance with the terms of this instrument.

AND WE HEREBY covenant and agree that we have full right to convey the entire interest herein assigned, and that we have not executed, and will not execute, any agreement in conflict herewith.

AND WE HEREBY further covenant and agree that we will communicate to the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, any facts known to us respecting said invention, and testify in any legal proceeding, sign all lawful papers, execute all divisional, continuing, release and foreign applications, make all rightful oaths, and generally do everything possible to aid the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, to obtain and enforce proper protection for said invention in all countries.

This ASSIGNMENT includes all the inventors of the above-identified application and hereby supersedes and revokes all prior assignments for the above-identified application, including but not limited to the ASSIGNMENT recorded on December 8, 2004, at Reel/Frame No. 016053/0190 which inadvertently without any deceptive intention omitted Laykea TAFESSE as one of the inventors of the above-identified application.

IN TESTIMONY WHEREOF, We hereunto set our hands and seals the day and year set opposite our respective signatures.

Date September 21, 2005

Qun SUN

L.S.

State of New Jersey,
County of Middlesex, SS.:

On September 21, 2005, before me, Michelle A. Harris Notary Public, personally appeared Qun SUN, personally known to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he executed the same in his authorized capacity(ies), and that by his signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

WITNESS my hand and official seal

Michelle A. Harris

MICHELLE A. HARRIS
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires 07/17/2008

- 1 of 2 -

NYJD: 158758.1

PATENT
REEL: 017031 FRAME: 0436

Date September 21, 2005

Layken TAPESSE L.S.

State of New Jersey
County of Middlesex; SS.:

On 09/21, 2005, before me, Nichelle A. Harris, Notary Public, personally appeared Layken TAPESSE, personally known to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he executed the same in his authorized capacity(ies), and that by his signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

WITNESS my hand and official seal

Nichelle A. Harris

NOTARY PUBLIC
My Commission Expires 01/11/2008

- 2 of 2 -

NYJD: 1507581

RECORDED: 09/27/2005

PATENT
REEL: 017031 FRAME: 0437



PIPERAZINAS ÚTILES PARA EL TRATAMIENTO DE DOLOR

Esta solicitud reivindica los beneficios de la solicitud provisional de los Estados Unidos de América N° 60/533,037, solicitada el 30 de septiembre de 2003, cuya descripción se encuentra incorporada en este documento en su totalidad.

5

1. CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina, composiciones que comprenden una cantidad efectiva de un Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina y métodos para tratar o prevenir una Condición tal como dolor que comprende la administración a un animal que necesite del mismo una cantidad efectiva de un Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina.

2. ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El dolor es el síntoma más común por el cual 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)).

Además, el dolor crónico puede clasificarse ya sea como nociceptivo o neuropático. El dolor nociceptivo incluye dolor 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 mGluRs (mGluR1 y mGluR5) (M.E. Fundytus, *CNS Drugs* 15:29-58 (2001)) y receptores vaniloides (VR1) (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 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

14

derrumbamiento de oligonucleótidos antisense de mGluR1 alivia tanto el dolor neuropático como el dolor inflamatorio (M.E. Fundytus *et al.*, *British 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* se describen en, por ejemplo, K. Walker *et al.*, *Neuropharmacology* 40:1-9 (2000) y 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, hidromorfona, metadona, levorfanol, fentanilo, oxicodona, y oximorfona. *Id.* Además de los tratamientos indicados anteriormente, el dolor neuropático, que puede ser difícil de tratar, también se ha tratado con anti-epilépticos (*por ejemplo*, gabapentina, carbamazapina, ácido valpróico, topiramato, fenitoína), antagonistas NMDA (*por ejemplo*, ketamina, dextrometorfano), lidocaina tópica (para neuralgia post-herpética), y anti depresivos tricíclicos (*por ejemplo*, fluoxetina, sertralina y amitriptilina).

La incontinencia urinaria ("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 de salud y en la comunidad en su totalidad. Contracciones fisiológicas de la vejiga se producen en gran parte por la estimulación acetilcolina-inducida de receptores muscarínicos post-gangliónicos en los músculos suaves de la vejiga. Tratamientos para UI incluyen 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 el bromuro de propantelina 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. Mirakhor *et al.*, *Anaesthesia* 38:1195-1204 (1983)). Sin embargo, estas drogas no son efectivas en pacientes con contracciones a la vejiga no

15
16
inhibidas. La administración de medicamentos anticolinérgicos representa la base principal en este tipo de tratamiento.

Sin embargo, 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
5 logrado el tratamiento sin efectos secundarios adversos significativos. Por ejemplo, somnolencia, sequedad bucal, estreñimiento, visión nublada, dolor de cabeza, 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
10 anticolinérgicos en muchos pacientes, drogas anticolinérgicas son actualmente recetadas a pacientes con UI. *The Merck Manual of Medical Information* 631-634 (R. Berkow ed., 1997).

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
15 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

El tratamiento de úlceras típicamente involucra reducir o inhibir los factores agresivos. Por ejemplo, antiácidos tales como hidróxido de aluminio, hidróxido de
20 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 interferir con la absorción de otras drogas hacia el flujo sanguíneo y causar diarrea.

Antagonistas H_2 , tales como cimetidina, ranitidina, famotidina y nizatidina,
25 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, los antagonistas H_2 , pueden causar agrandamiento mamario e impotencia en los hombres, cambios mentales (especialmente en personas de edad avanzada), dolor de cabeza,
30 mareo, náusea, mialgia, diarrea, sarpullido y fiebre.

Inhibidores H^+ , K^+ - ATPase tales como omeprazol y lansoprazol también son utilizados para tratar úlceras. Inhibidores H^+ , K^+ - ATPase inhiben la producción de enzimas utilizadas por el estómago para segregar ácidos. Efectos secundarios asociados

6 ~~7~~

con inhibidores H^+ , K^+ - ATPase incluyen náusea, diarrea, cólico abdominal, dolor de cabeza, mareo, somnolencia, sarpullido en la piel y elevación transitoria de la actividad plasmática de aminotransferasas.

5 El sucralfato también es utilizado para tratar úlceras. El sucralfato se adhiere a células epiteliales y se cree que forma 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.

10 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 coloidal. 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. pylori*. Sin embargo, la ingestión de compuestos de bismuto puede producir concentraciones elevadas de plasma de Bi^{+3} y pueden interferir con la absorción de otras drogas.

15 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 no esteroidales. Sin embargo, dosis orales efectivas de análogos de prostaglandina pueden producir diarrea y dolores abdominales. Asimismo, algunos análogos de prostaglandina son abortivos.

20

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

25

Antagonistas colinérgicos muscarínicos tales como pirenzapina y telenzapina también pueden utilizarse para reducir la secreción de ácido y tratar úlceras. 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, ileítis granulomatosa, e ileocolitis, es una inflamación crónica de la pared intestinal. La 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 la mayoría empieza entre los 14 y 24 años de edad. La enfermedad generalmente afecta el grosor total de la pared intestinal. Generalmente, la enfermedad afecta la porción inferior del intestino delgado (íleo) 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 escalambramiento 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.

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.

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 la inflamación leve, especialmente en el intestino grueso. Sin embargo, estas drogas son menos efectivas en inflamaciones repentinas severas. Corticosteroideas, tales como la prednisona, reducen la fiebre y diarrea como también dolor abdominal y sensibilidad. Sin embargo, una terapia

18
14

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 la azatioprina y mercaptopurina pueden comprometer el sistema inmunológico y son frecuentemente efectivos en
5 pacientes con la enfermedad de Crohn que no responden a 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.

10 Cuando la enfermedad de Crohn causa que el intestino se obstruya o cuando abscesos o fistulas 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).

15 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 pequeño 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 delgado y no
20 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, aminorar los síntomas y reemplazar los fluidos y nutrientes perdidos.

25 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 afecta tres veces más a mujeres que a hombres.

Existen dos tipos principales de IBS. El primer tipo, tipo colon espástico, es comúnmente gatillado por comer y generalmente produce estreñimiento y diarrea con
30 dolor. Generalmente aparece mucosa en la deposición. El dolor puede presentarse en 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

19

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 luego de una comida y a veces inmediatamente después de despertarse.

5 El tratamiento de IBS generalmente involucra modificaciones en la dieta del paciente 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 puede ayudar a mantener el tracto gastrointestinal trabajando en forma correcta. Drogas tales como la propantelina que disminuyen la función del tracto gastrointestinal no son
10 generalmente efectivas para tratar IBS. Drogas antidiarreicas, tales como difenoxilato y loperamida, ayudan con la diarrea. *The Merck Manual of Medical Information* 525-526 (R. Berkow ed., 1997).

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
15 bloqueadores no-tóxicos NMDA co-administrados con una sustancia adictiva para prevenir el desarrollo de tolerancia o 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 los efectos farmacológicos de la sustancia. La Patente de los Estados Unidos N° 5.075.341 de Mendelson *et al.* describe
20 el uso de una mezcla opiato agonista/antagonista para tratar adicciones a la cocaína y opiatos. 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
25 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
30 intolerancia opioide. 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.

20

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.

La ansiedad es un miedo, aprensión o pánico de peligro inminente comúnmente acompañado de inquietud, tensión, taquicardia y disnea. Actualmente, las benzodiazepinas son los agentes anti-ansiedad más utilizados para trastornos generalizados de ansiedad. Sin embargo, las benzodiazepinas, conllevan el riesgo de producir impedimentos cognitivos and funciones motoras especializadas, particularmente en las personas mayores, lo que puede producir confusión, delirio y caídas con fracturas. Los sedativos también son comúnmente recetados para tratar la ansiedad. Las azapironas, tales como la buspirona, también son utilizadas para tratar la ansiedad moderada. Sin embargo, las azapironas son menos útiles para tratar la ansiedad severa acompañada de ataques de pánico.

La epilepsia es un trastorno caracterizado por la tendencia a tener ataques recurrentes. Ejemplos de drogas para tratar ataques y epilepsia incluyen carbamazepina, etosuximida, gabapentina, lamotrigina, fenobarbital, fenitoína, primidona, ácido valproico, trimetadiona, benzodiazepinas, gabapentina, lamotrigina, 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, nalmeveno, 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)).

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)).

Existe, sin embargo, una clara necesidad en el arte de compuestos que sean útiles para tratar o prevenir dolor, UI, una úlcera, IBD, IBS, un trastorno adictivo, la enfermedad de Parkinson, parkinsonismo, ansiedad, epilepsia, infarto, ataque, una condición prurítica, psicosis, trastorno cognitivo, déficit de memoria, función cerebral restringida, Corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrópica ("ALS"), demencia, retinopatía, un espasmo muscular, una migraña, vómitos, diskinesia o depresión.

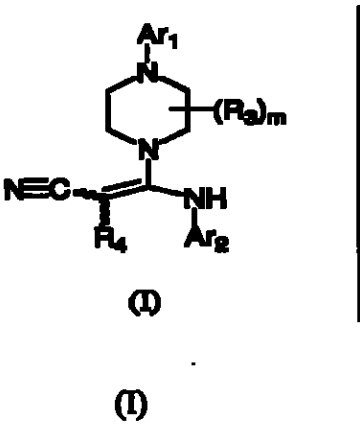
22

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.

5

3. RESUMEN DE LA INVENCION

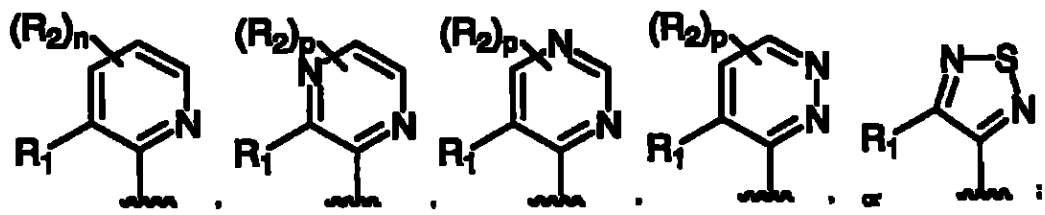
La presente invención comprende compuestos de la fórmula (I):



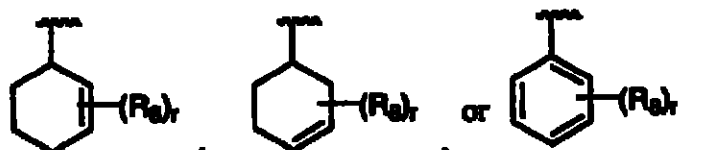
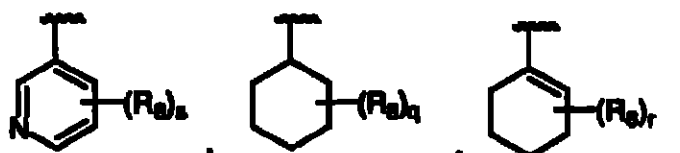
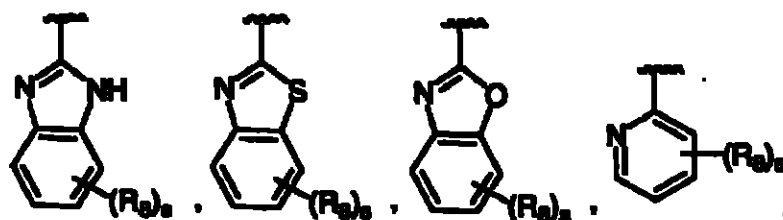
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

10

Ar₁ es



Ar₂ es



R_1 es -H, -halo, -CH₃, -CN, -NO₂, -OH, -OCH₃, -HG₂, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, o -CH₂(halo);

cada R_2 es independientemente:

5 (a) -halo, -OH, -NH₂, -CN, o -NO₂;

(b) -(C₁-C₁₀)alquil, -(C₂-C₁₀)alquenil, -(C₂-C₁₀)alquinil, -(C₃-C₁₀)cicloalquil, -(C₈-C₁₄)bicicloalquil, -(C₈-C₁₄)tricicloalquil, -(C₅-C₈)cicloalquenil, -(C₈-C₁₄)bicicloalquenil, -(C₈-C₁₄)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

10

(c) -fenilo, -naftilo, -(C₁₄)aril o -(5- a 10-cuerpos)heteroaril, cada uno de los cuales es substituido o no con uno o más grupos R_6 ;

cada R_3 es independientemente:

(a) -halo, -OH, -NH₂, -CN, o -NO₂;

15 (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 substituido o no con uno o más grupos R_5 ; o

24 y
n

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

cada R_4 es -H, -CN, $-C(O)O(C_1-C_4)$ alquil, o $-C(O)NH((C_1-C_4)$ alquil;

5 cada R_5 es independientemente -CN, -OH, $-(C_1-C_6)$ alquil, $-(C_2-C_6)$ alquenil, $-(C_2-C_6)$ alquinil, -halo, $-N_3$, $-NO_2$, $-N(R_7)_2$, $-CH=NR_7$, $-NR_7OH$, $-OR_7$, $-COR_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-OC(O)OR_7$, $-SR_7$, $-S(O)R_7$, o $-S(O)_2R_7$;

10 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, -(3- a 5-cuerpos)heterociclo, $-C(halo)_3$, $-CH(halo)_2$, $-CH_2(halo)$, -CN, -OH, -halo, $-N_3$, $-NO_2$, $N(R_7)_2$, $-CH=NR_7$, $-NR_7OH$, $-OR_7$, $-COR_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-OC(O)OR_7$, $-SR_7$, $-S(O)R_7$, 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, $-(C_3-C_8)$ cicloalquenil, -fenilo, -(3- a 5-cuerpos)heterociclo, $-C(halo)_3$, $-CH(halo)_2$, o $CH_2(halo)$;

15 cada R_8 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, $-C(halo)_3$, $-CH(halo)_2$, $-CH_2(halo)$, -CN, -OH, -halo, $-N_3$, $-NO_2$, $-N(R_7)_2$, $-CH=NR_7$, $-NR_7OH$, $-OR_7$, $-COR_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-OC(O)OR_7$, $-SR_7$, $-S(O)R_7$, o $-S(O)_2R_7$;

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

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

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

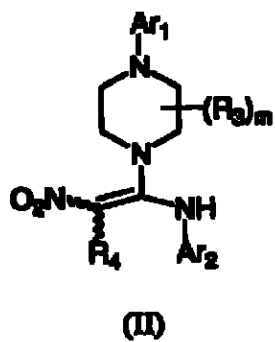
p es un número entero en un rango desde 0 a 2;

q es un número entero en un rango desde 0 a 6;

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

s es un número entero en un rango desde 0 a 4.

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

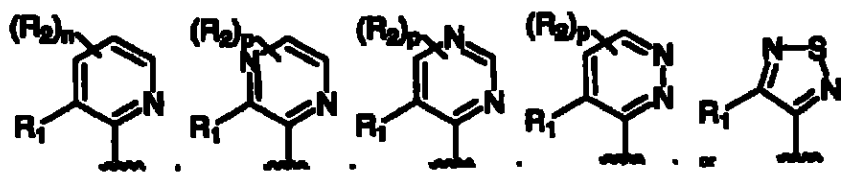


(II)

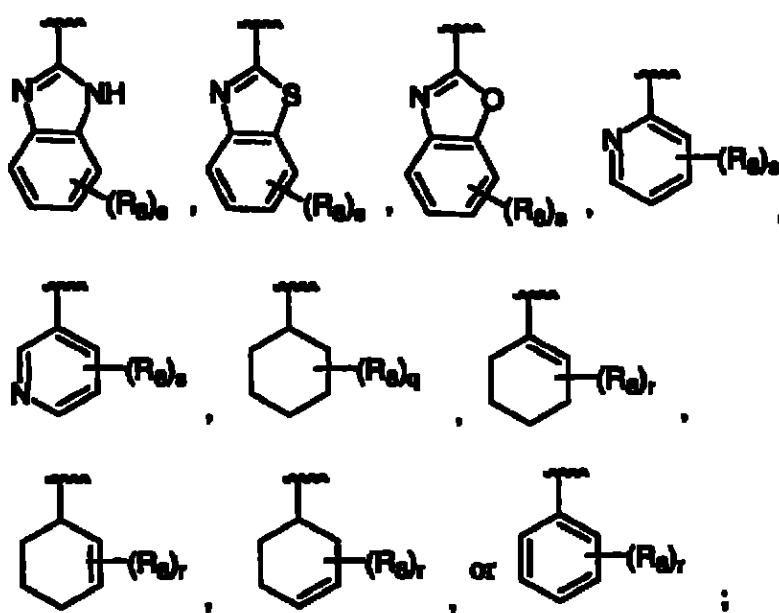
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

Ar_1 es

5



Ar_2 es



10

R_1 es $-H$, $-halo$, $-CH_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, OCH_3 , NH_2 , $-C(halo)_3$, $-CH(halo)_2$, o $-CH_2(halo)$;
cada R_2 es independientemente:



(a) -halo, -OH, -NH₂, -CN, o -NO₂;

(b) -(C₁-C₁₀)alquil, -(C₂-C₁₀)alquenil, -(C₂-C₁₀)alquinil, -(C₃-C₁₀)cicloalquil, -(C₈-C₁₄)bicicloalquil, -(C₈-C₁₄)tricicloalquil, -(C₃-C₈)cicloalquenil, -(C₈-C₁₄)bicicloalquenil, -(C₈-C₁₄)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 R₅; o

(c) -fenilo, -naftilo, -(C₁₄)aril o -(5- a 10-cuerpos)heteroaril, cada uno de los cuales es substituido o no con uno o más grupos R₆;

cada R₃ es independientemente:

10 (a) -halo, -OH, -NH₂, -CN, o -NO₂;

(b) -(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 substituido 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 substituido o no con uno o más grupos R₆;

cada R₄ -H, -CN, -C(O)O(C₁-C₄)alquil, o -C(O)NH((C₁-C₄)alquil);

20 cada R₅ es independientemente -CN, -OH, -(C₁-C₆)alquil, -(C₂-C₆)alquenil, -(C₂-C₆)alquinil, -halo, -N₃, -NO₂, -N(R₇)₂, -CH=NR₇, -NR₇OH, -OR₇, -COR₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -OC(O)OR₇, -SR₇, -S(O)R₇, o -S(O)₂R₇;

25 cada R₆ es independientemente -(C₁-C₆)alquil, -(C₂-C₆)alquenil, -(C₂-C₆)alquinil, -(C₃-C₈)cicloalquil, -(C₃-C₈)cicloalquenil, -fenilo, -(3- a 5-cuerpos)heterociclo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -CN, -OH, -halo, -N₃, -NO₂, N(R₇)₂, -CH=NR₇, -NR₇OH, -OR₇, -COR₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -OC(O)OR₇, -SR₇, -S(O)R₇, o -S(O)₂R₇;

cada R₇ es independientemente -H, -(C₁-C₆)alquil, -(C₂-C₆)alquenil, -(C₂-C₆)alquinil, -(C₃-C₈)cicloalquil, -(C₃-C₈)cicloalquenil, -fenilo, -(3- a 5-cuerpos)heterociclo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, o CH₂(halo);

30 cada R₈ es independientemente -(C₁-C₆)alquil, -(C₂-C₆)alquenil, -(C₂-C₆)alquinil, -(C₃-C₈)cicloalquil, -(C₃-C₈)cicloalquenil, -fenilo, -(3- a 5-cuerpos) heterociclo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -CN, -OH, -halo, -N₃, -NO₂, -N(R₇)₂, -CH=NR₇, -NR₇OH, -OR₇, -COR₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -OC(O)OR₇, -SR₇, -S(O)R₇, o -S(O)₂R₇;

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

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

22 2/11

n es un número entero en un rango desde 0 a 4;
p es un número entero en un rango desde 0 a 2;
q es un número entero en un rango desde 0 a 6;
r es un número entero en un rango desde 0 a 5; y
s es un número entero en un rango desde 0 a 4.

5

Un compuesto de la formula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos (un "Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina") 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,
10 un trastorno cognitivo, un déficit de memoria, función cerebral restringida, Corea de Huntington, ALS, demencia, retinopatía, un espasmo muscular, una migraña, vómitos, diskinesia, o depresión (cada una siendo una "Condición") en un animal.

La invención también se refiere a composiciones que contienen una cantidad efectiva de un Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina y un vehículo farmacéuticamente
15 aceptable. Las composiciones son útiles para tratar o prevenir una Condición en un animal.

La invención también se refiere a métodos para tratar una Condición, que comprende administrar a un animal, que necesite del mismo, una cantidad efectiva de un Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina.

20 La invención se refiere además a métodos para prevenir una Condición, que comprende administrar, a un animal que necesite del mismo, una cantidad efectiva de un Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina.

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

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 Nitro(ciano)vinilpiperazina.

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
30 una célula capaz de expresar mGluR1 con una cantidad efectiva de un Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina.

28

La invención se refiere aún más a métodos para preparar una composición comprendiendo el paso de mezclar un Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La invención se refiere aún más a un kit que comprende un contenedor que
5 contiene una cantidad efectiva de Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina.

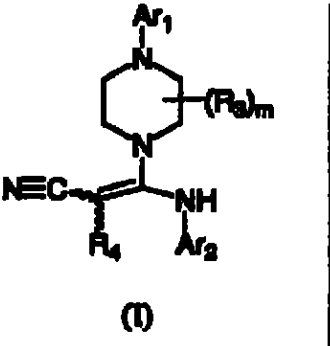
La presente invención puede entenderse en mayor profundidad a través de la siguiente descripción detallada y ejemplos ilustrativos, los que tienen por objeto ejemplificar modalidades no-limitantes, de la invención.

10

4. DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

4.1 Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina de la Fórmula (I)

Como se indica anteriormente, la presente invención comprende Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina de la Fórmula (I)



15

(I)

en donde Ar₁, Ar₂, R₃, X, y m se encuentran definidos más arriba para Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina de la fórmula (I).

- En una modalidad, Ar₁ es un grupo piridilo.
- En otra modalidad, Ar₁ es un grupo pirimidinilo.
- En otra modalidad, Ar₁ es un grupo pirazinilo.
- En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridazinilo.
- En otra modalidad, Ar₁ es un grupo tiadiazolilo.

20

29 

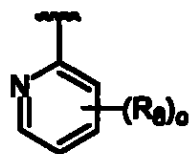
En otra modalidad, Ar₂ es un grupo benzoimidazolilo.

En otra modalidad, Ar₂ es un grupo benzotiazolilo.

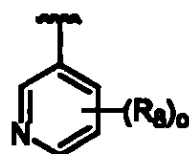
En otra modalidad, Ar₂ es un grupo benzooxazolilo.

En otra modalidad, X es O.

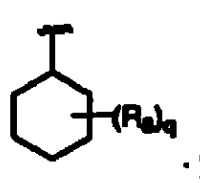
5 En otra modalidad, Ar₂ es



En otra modalidad, Ar₂ es

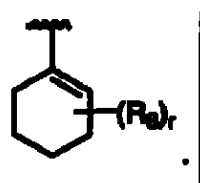


En otra modalidad, Ar₂ es



10

En otra modalidad, Ar₂ es



En otra modalidad, Ar₂ es



En otra modalidad, Ar_2 es

En otra modalidad, Ar2 es

5

En otra modalidad, m es 0.

En otra modalidad, m es 1.

En otra modalidad, m es 2.

10 En otra modalidad, m es 3.

En otra modalidad, n es 0.

En otra modalidad, n es 1.

En otra modalida, n es 2.

En otra modalidad, n es 3.

15 En otra modalidad, p es 0.

En otra modalidad, p es 1.

- En otra modalidad, p es 2.
- En otra modalidad, o es 0.
- En otra modalidad, r es 0.
- En otra modalidad, r es 1.
- 5 En otra modalidad, r es 2.
- En otra modalidad, r es 3.
- En otra modalidad, r es 4.
- En otra modalidad, r es 5.
- En otra modalidad, q es 0.
- 10 En otra modalidad, q es 1.
- En otra modalidad, q es 2.
- En otra modalidad, q es 3.
- En otra modalidad, q es 4.
- En otra modalidad, q es 5.
- 15 En otra modalidad, q es 6.
- En otra modalidad, s es 0.
- En otra modalidad, s es 1.
- En otra modalidad, s es 2.
- En otra modalidad, s es 3.
- 20 En otra modalidad, s es 4.
- En otra modalida, R₁ es -H.
- En otra modalidad, R₁ es -halo.
- En otra modalidad, R₁ es -Cl.
- En otra modalidad, R₁ es -Br.
- 25 En otra modalidad, R₁ es -I.
- En otra modalidad, R₁ es -F.

- En otra modalidad, R_1 es $-\text{CH}_3$.
- En otra modalidad, R_1 es $-\text{CN}$.
- En otra modalidad, R_1 es $-\text{NO}_2$.
- En otra modalidad, R_1 es $-\text{OH}$.
- 5 En otra modalidad, R_1 es $-\text{OCH}_3$.
- En otra modalidad, R_1 es $-\text{NH}_2$.
- En otra modalidad, R_1 es $-\text{C}(\text{halo})_3$.
- En otra modalidad, R_1 es $-\text{CH}(\text{halo})_2$.
- En otra modalidad, R_1 es $-\text{CH}_2(\text{halo})$.
- 10 En otra modalidad, R_1 es $-\text{CF}_3$.
- En otra modalidad, n o p es 1 y R_2 es $-\text{halo}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, o $-\text{NO}_2$.
- En otra modalidad, n o p es 1 y R_2 es $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 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, $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ 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)bicloheterociclo, cada uno de los cuales es substituido o no con uno o más grupos R_5 .
- 15 En otra modalidad, n o p es 1 y R_2 es $-\text{fenilo}$, $-\text{naftilo}$, $-(\text{C}_{14})$ aril o $-(5-$ a $10-$ cuerpos)heteroaril, cada uno de los cuales es substituido o no con uno o más grupos R_6 .
- En otra modalidad, m es 1 y R_3 es $-\text{halo}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, o $-\text{NO}_2$.
- 20 En otra modalidad, m es 1 y R_3 es $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 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, $-(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 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)bicloheterociclo, cada uno de los cuales es substituido o no con uno o más grupos R_5 .
- 25 En otra modalidad, m es 1 y R_3 es $-\text{fenilo}$, $-\text{naftilo}$, $-(\text{C}_{14})$ aril o $-(5-$ a $10-$ cuerpos)heteroaril, cada uno de los cuales es substituido o no con uno o más grupos R_6 .
- En otra modalidad, m es 1 y R_3 es $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ alquil.
- En otra modalidad, m es 1, R_3 es $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ alquil, y el átomo de carbono al cual el grupo R_3 se encuentra adjunto se encuentra en la configuración (R).

33
24

En otra modalidad, m es 1, R₃ es $-(C_1-C_{10})$ alquil, y el átomo de carbono al cual el grupo R₃ se encuentra adjunto se encuentra en la configuración (S).

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

En otra modalidad, m es 1, R₃ es -CH₃, y el átomo de carbono al cual el grupo R₃ se encuentra adjunto se encuentra en la configuración (R).

En otra modalidad, m es 1, R₃ es -CH₃, y el átomo de carbono al cual el grupo R₃ se encuentra adjunto se encuentra en la configuración (S).

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

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

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

En otra modalidad, m es 1 y R₃ es -I.

En otra modalidad, m es 1 y R₃ es -F.

En otra modalidad, R₄ es -H.

En otra modalidad, R₄ es -CN.

En otra modalidad, R₄ es -C(O)O((C₁-C₄)alquil).

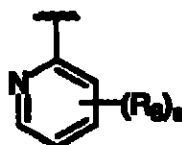
En otra modalidad, R₄ es -(C(O)NH((C₁-C₄)alquil).

En otra modalidad, Ar₂ es un grupo benzotiazolilo y s es 1.

En otra modalidad, Ar₂ es un grupo benzoimidazolilo y s es 1.

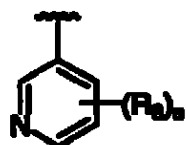
En otra modalidad, Ar₂ es un grupo benzooxazolilo y s es 1.

En otra modalidad, Ar₂ es



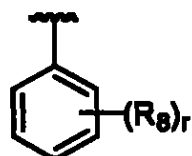
y s es 1.

En otra modalidad, Ar₂ es



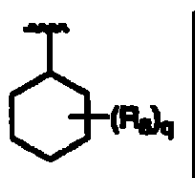
y s es 1.

En otra modalidad, Ar_2 es



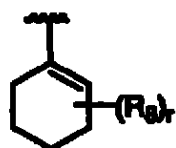
5 y r es 1.

En otra modalidad, Ar_2 es



y q es 1.

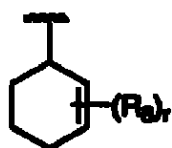
En otra modalidad, Ar_2 es



10

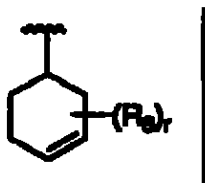
y r es 1.

En otra modalidad, Ar_2 , es



y es 1.

En otra modalidad, Ar_2 es



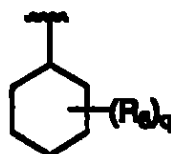
y es 1.

5 En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridilo, m es 0, y Ar_2 es un grupo benzotiazolilo.

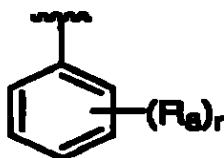
En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridilo, m es 0, y Ar_2 es un grupo benzooxazolilo.

10 En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridilo, m es 0, y Ar_2 es un grupo benzoimidazolilo.

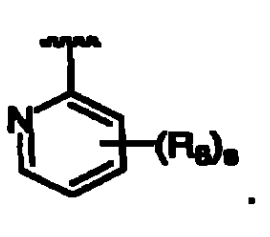
En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridilo, m es 0, y Ar_2 es



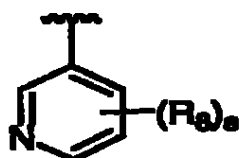
En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridilo, m es 0, y Ar_2 es



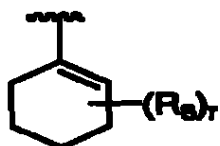
15 En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridilo, m es 0, y Ar_2 es



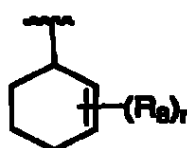
En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridilo, m es 0, y Ar_2 es



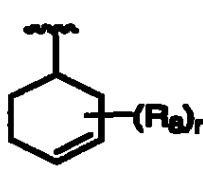
En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridilo, m es 0, y Ar_2 es



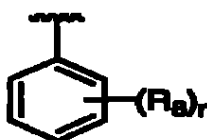
5 En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridilo, m es 0, y Ar_2 es



En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridilo, m es 0, y Ar_2 es



En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridilo, r es 1, m es 0, Ar_2 es

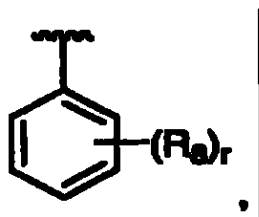


10

y R_8 es un $-(C_1-C_6)$ alquil. En otra modalidad, el $-(C_1-C_6)$ alquil está sustituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, el $-(C_1-C_6)$ alquil es un grupo *tert*-butilo. En otra modalidad, el $-(C_1-C_6)$ alquil es un grupo *tert*-butilo y está sustituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, el $-(C_1-C_6)$ alquil es un grupo *iso*-propilo. En otra modalidad, el $-(C_1-C_6)$ alquil es un grupo *iso*-propilo y está sustituido en la *para*-posición del grupo fenilo.

15

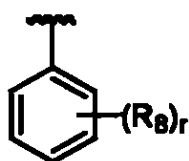
En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridilo, r es 1, m es 0, Ar_2 es



y R_8 es $-\text{CF}_3$. En otra modalidad, el CF_3 está sustituido en la *para*-posición del grupo fenilo.

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridilo, r es 1, m es 0, Ar_2 es

5



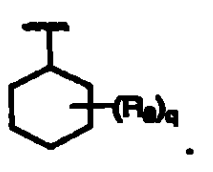
10 y R_8 es -halo. En otra modalidad, el -halo está sustituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es $-\text{Cl}$. En otra modalidad, -halo es $-\text{Cl}$ y está sustituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es $-\text{Br}$. En otra modalidad, -halo es $-\text{Br}$ y está sustituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es $-\text{I}$. En otra modalidad, -halo es $-\text{I}$ y está sustituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es $-\text{F}$. En otra modalidad, -halo es $-\text{F}$ y está sustituido en la *para*-posición del grupo fenilo.

15 En otra modalidad, Ar_1 es un grupo pirazinilo, m es 0, y Ar_2 es un grupo benzotiazolilo.

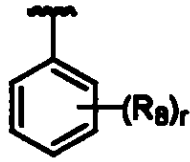
En otra modalidad, Ar_1 es un grupo pirazinilo, m es 0, y Ar_2 es un grupo benzooxazolilo.

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo pirazinilo, m es 0, y Ar_2 es un grupo benzoimidazolilo.

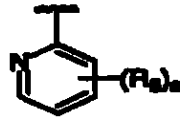
20 En otra modalidad, Ar_1 es un grupo pirazinilo, m es 0, y Ar_2 es



En otra modalidad, Ar_1 es un grupo pirazinilo, m es 0, y Ar_2 es

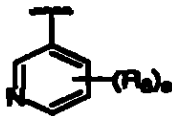


En otra modalidad, Ar_1 es un grupo pirazinilo, m es 0, y Ar_2 es

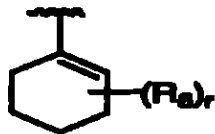


5

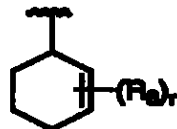
En otra modalidad, Ar_1 es un grupo pirazinilo, m es 0, y Ar_2 es



En otra modalidad, Ar_1 es un grupo pirazinilo, m es 0, y Ar_2 es

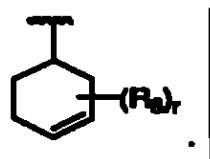


En otra modalidad, Ar_1 es un grupo pirazinilo, m es 0, y Ar_2 es

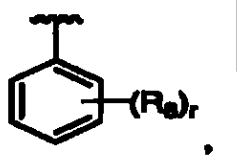


10

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo pirazinilo, m es 0, y Ar_2 es

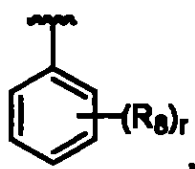


En otra modalidad, Ar_1 es un grupo pirazinilo, m es 0, y Ar_2 es



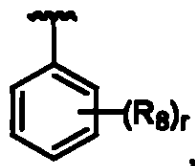
5 y R_8 es un $-(C_1-C_6)$ alquil. En otra modalidad, el $-(C_1-C_6)$ alquil y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, el $-(C_1-C_6)$ alquil es un grupo *tert*-butilo. En otra modalidad, el $-(C_1-C_6)$ alquil es un grupo *tert*-butilo y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, el $-(C_1-C_6)$ alquil es un grupo *iso*-propilo. En otra modalidad, el $-(C_1-C_6)$ alquil es un grupo *iso*-propilo y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo.

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo pirazimilo, r es 1, m es 0, Ar_2 es



10 y R_8 es $-CF_3$. En otra modalidad, el $-CF_3$ está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo.

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo pirazimilo, r es 1, m es 0, Ar_2 es



15 y R_8 es -halo. En otra modalidad, el -halo está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es -Cl. En otra modalidad, -halo es -Cl y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es -Br. En otra modalidad, -halo es -Br y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es -I. En otra modalidad, -halo es -I y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es -F y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo.

20

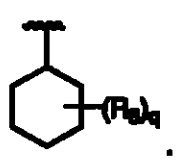
20

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo pirimidinilo, m es 0, y Ar_2 es un grupo benzotiazolilo.

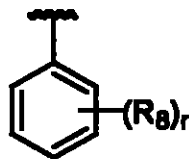
En otra modalidad, Ar_1 es un grupo pirimidinilo, m es 0, y Ar_2 es un grupo benzooxazolilo.

5 En otra modalidad, Ar_1 es un grupo pirimidinilo, m es 0, y Ar_2 es un grupo benzoimidazolilo.

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo pirimidinilo, m es 0, y Ar_2 es

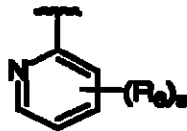


En otra modalidad, Ar_1 es un grupo pirimidinilo, m es 0, y Ar_2 es

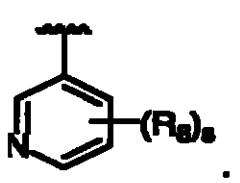


10

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo pirimidinilo, m es 0, y Ar_2 es



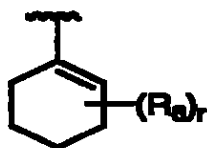
En otra modalidad, Ar_1 es un grupo pirimidinilo, m es 0, y Ar_2 es



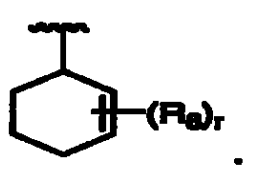
15

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo pirimidinilo, m es 0, Ar_2 es

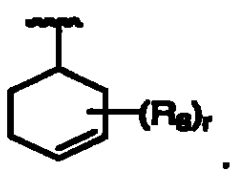
41 ~~2~~



En otra modalidad, Ar₁ es un grupo pirimidinilo, m es 0, Ar₂ es

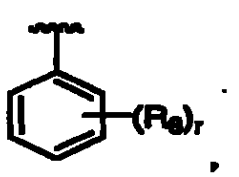


En otra modalidad, Ar₁ es un grupo pirimidinilo, m es 0, Ar₂ es



5

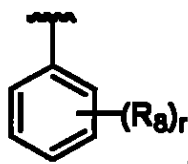
En otra modalidad, Ar₁ es un grupo pirimidinilo, m es 0, Ar₂ es



y R₈ es un -(C₁-C₆)alquil. En otra modalidad, el -(C₁-C₆)alquil está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, el -(C₁-C₆)alquil es un grupo *tert*-butilo. En otra modalidad, el -(C₁-C₆)alquil es un grupo *tert*-butilo y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, el -(C₁-C₆)alquil es un grupo *iso*-propilo. En otra modalidad, el -(C₁-C₆)alquil es un grupo *iso*-propilo y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo.

10

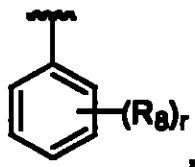
En otra modalidad, Ar₁ es un grupo pirimidinilo, r es 1, m es 0, Ar₂ es



15

y R_8 es $-CF_3$. En otra modalidad, el $-CF_3$ está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo.

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo pirimidinilo, r es 1, m es 0, Ar_2 es



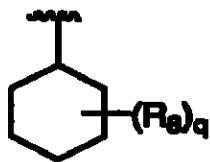
- 5 y R_8 es -halo. En otra modalidad, el -halo está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es $-Cl$. En otra modalidad, -halo es $-Cl$ y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es $-Br$. En otra modalidad, -halo es $-Br$ y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es $-I$. En otra modalidad, -halo es $-I$ y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es $-F$. En otra modalidad, -halo es $-F$ y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo.

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridazinilo, m es 0, y Ar_2 es un grupo benzotiazolilo.

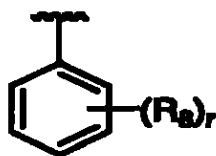
- 15 En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridazinilo, m es 0, y Ar_2 es un grupo benzooxazolilo.

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridazinilo, m es 0, y Ar_2 es un grupo benzoimidazolilo.

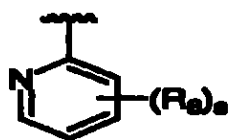
En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridazinilo, m es 0, y Ar_2 es



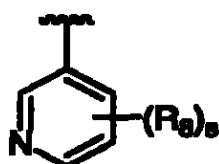
- 20 En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridazinilo, m es 0, y Ar_2 es



En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridazinilo, m es 0, y Ar_2 es

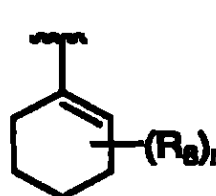


En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridazinilo, m es 0, y Ar_2 es

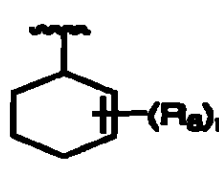


5

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridazinilo, m es 0, Ar_2 es



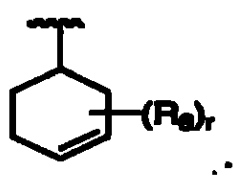
En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridazinilo, m es 0, Ar_2 es



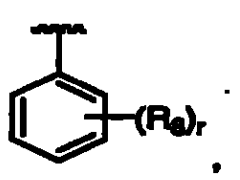
10

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridazinilo, m es 0, Ar_2 es

44

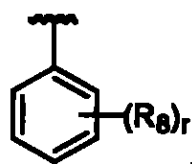


En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridazinilo, r es 1, m es 0, Ar_2 es



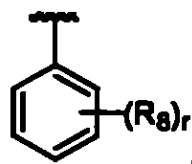
- 5 y R_8 es un $-(C_1-C_6)$ alquil. En otra modalidad, el $-(C_1-C_6)$ alquil está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, el $-(C_1-C_6)$ alquil es un grupo *tert*-butilo. En otra modalidad, el $-(C_1-C_6)$ alquil es un grupo *tert*-butilo y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, el $-(C_1-C_6)$ alquil es un grupo *iso*-propilo. En otra modalidad, el $-(C_1-C_6)$ alquil es un grupo *iso*-propilo y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo.
- 10

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piradizimilo, r es 1, m es 0, Ar_2 es



y R_8 es $-CF_3$. En otra modalidad, el $-CF_3$ está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo.

- 15 En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piradizimilo, r es 1, m es 0, Ar_2 es



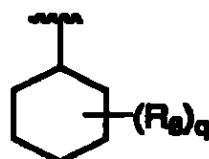
y R_4 es -halo. En otra modalidad, el -halo está sustituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es -Cl. En otra modalidad, -halo es -Cl y está sustituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es -Br. En otra modalidad, -halo es -Br y está sustituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es -I. En otra modalidad, -halo es -I y está sustituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es -F. En otra modalidad, -halo es -F y está sustituido en la *para*-posición del grupo fenilo.

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo tiadiazolilo, m es 0, y Ar_2 es un grupo benzotiazolilo.

10 En otra modalidad, Ar_1 es un grupo tiadiazolilo, m es 0, y Ar_2 es un grupo benzooxazolilo.

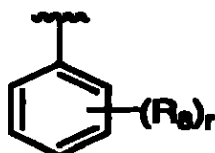
En otra modalidad, Ar_1 es un grupo tiadiazolilo, m es 0, y Ar_2 es un grupo benzoimidazolilo.

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo tiadiazolilo, m es 0, y Ar_2 es

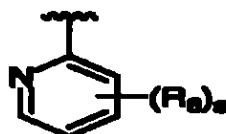


15

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo tiadiazolilo, m es 0, y Ar_2 es

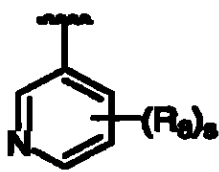


En otra modalidad, Ar_1 es un grupo tiadoazolilo, m es 0, y Ar_2 es

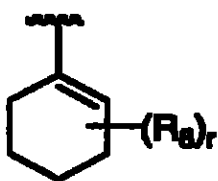


20

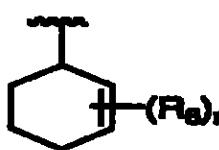
En otra modalidad, Ar_1 es un grupo tiadiazolilo, m es 0, y Ar_2 es



En otra modalidad, Ar_1 es un grupo tiadiazolilo, m es 0, y Ar_2 es

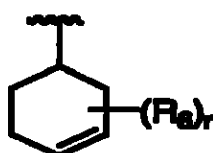


En otra modalidad, Ar_1 es un grupo tiadiazolilo, m es 0, y Ar_2 es

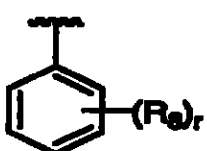


5

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo tiadiazolilo, m es 0, y Ar_2 es



En otra modalidad, Ar_1 es un grupo tiadiazolilo, r es 1, m es 0, Ar_2 es



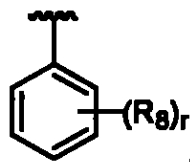
10

y R_8 es un $-(C_1-C_6)$ alquil. En otra modalidad, el $-(C_1-C_6)$ alquil está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, el $-(C_1-C_6)$ alquil es un grupo *tert*-butilo. En otra modalidad, el $-(C_1-C_6)$ alquil es un grupo *tert*-butilo y está substituido en

22

la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, el $-(C_1-C_6)$ alquil es un grupo *iso*-propilo. En otra modalidad, el $-(C_1-C_6)$ alquil es un grupo *iso*-propilo y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo.

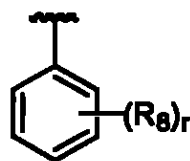
En otra modalidad, Ar_1 es un grupo tiadiazolilo, r es 1, m es 0, Ar_2 es



5

y R_8 es $-CF_3$. En otra modalidad, el $-CF_3$ está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo.

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo tiadiazolilo, r es 1, m es 0, Ar_2 es



10 y R_8 es -halo. En otra modalidad, el -halo está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es -Cl. En otra modalidad, -halo es -Cl y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es -Br. En otra modalidad, -halo es -Br y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es -I. En otra modalidad, -halo es -I y está substituido en la *para*-
15 posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es -F. En otra modalidad, -halo es -F y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo.

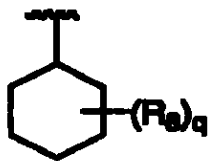
En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridilo, m es 1, R_3 es $-CH_3$, y Ar_2 es un grupo benzotiazolilo.

20 En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridilo, m es 1, R_3 es $-CH_3$, y Ar_2 es un grupo benzooxazolilo.

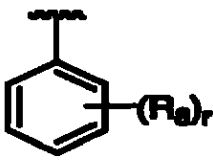
En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridilo, m es 1, R_3 es $-CH_3$ y Ar_2 es un grupo benzoimidazolilo.

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridilo, m es 1, R_3 es $-CH_3$, y Ar_2 es

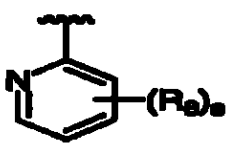
48



En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridilo, m es 1, R₃ es -CH₃, y Ar₂ es

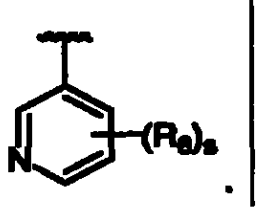


En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridilo, m es 1, R₃ es -CH₃, y Ar₂ es

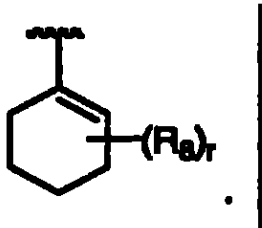


5

En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridilo, m es 1, R₃ es -CH₃, y Ar₂ es

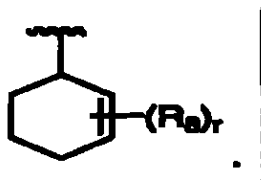


En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridilo, m es 1, R₃ es -CH₃, y Ar₂ es

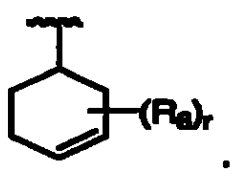


10

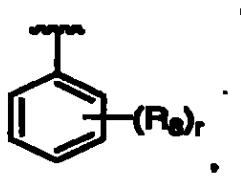
En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridilo, m es 1, R₃ es -CH₃, y Ar₂ es



En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridilo, m es 1, R_3 es $-CH_3$, y Ar_2 es



En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridilo, r es 1, m es 1, R_3 es $-CH_3$, Ar_2 es

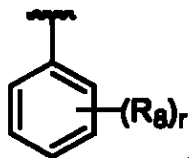


5

y R_8 es un $-(C_1-C_6)$ alquil. En otra modalidad, el $-(C_1-C_6)$ alquil está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, el $-(C_1-C_6)$ alquil es un grupo *tert*-butilo. En otra modalidad, el $-(C_1-C_6)$ alquil es un grupo *tert*-butilo y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, el $-(C_1-C_6)$ alquil es un grupo *iso*-propilo. En otra modalidad, el $-(C_1-C_6)$ alquil es un grupo *iso*-propilo y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo.

10

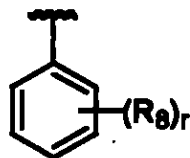
En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridilo, r es 1, m es 1, R_3 es $-CH_3$, Ar_2 es



15

y R_8 es $-CF_3$. En otra modalidad, el $-CF_3$ está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo.

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridilo, r es 1, m es 1, R_3 es $-CH_3$, Ar_2 es



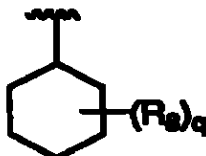
- y R_8 es -halo. En otra modalidad, el -halo está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es -Cl. En otra modalidad, -halo es -Cl y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es -Br. En otra modalidad, -halo es -Br y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es -I. En otra modalidad, -halo es -I y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es -F. En otra modalidad, -halo es -F y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo.

- En otra modalidad, Ar_1 es un grupo pirazinilo, m es 1, R_3 es $-CH_3$, y Ar_2 es un grupo benzotiazolilo.

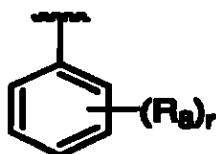
En otra modalidad, Ar_1 es un grupo pirazinilo, m es 1, R_3 es $-CH_3$, y Ar_2 es un grupo benzooxazolilo.

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo pirazinilo, m es 1, R_3 es $-CH_3$ y Ar_2 es un grupo benzoimidazolilo.

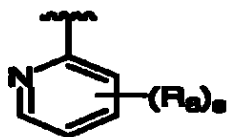
- En otra modalidad, Ar_1 es un grupo pirazinilo, m es 1, R_3 es $-CH_3$, y Ar_2 es



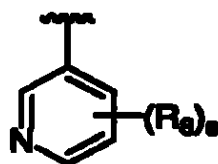
En otra modalidad, Ar_1 es un grupo pirazinilo, m es 1, R_3 es $-CH_3$, y Ar_2 es



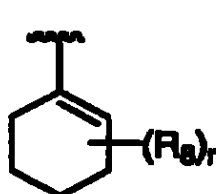
En otra modalidad, Ar_1 es un grupo pirazinilo, m es 1, R_3 es $-CH_3$, y Ar_2 es



En otra modalidad, Ar_1 es un grupo pirazinilo, m es 1, R_3 es $-CH_3$, y Ar_2 es

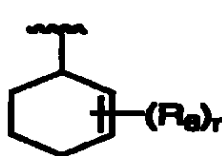


En otra modalidad, Ar_1 es un grupo pirazinilo, m es 1, R_3 es $-CH_3$, y Ar_2 es

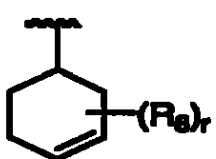


5

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo pirazinilo, m es 1, R_3 es $-CH_3$, y Ar_2 es

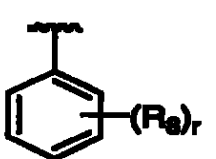


En otra modalidad, Ar_1 es un grupo pirazinilo, m es 1, R_3 es $-CH_3$, y Ar_2 es



10

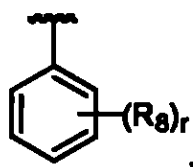
En otra modalidad, Ar_1 es un grupo pirazinilo, r es 1, m es 1, R_3 es $-CH_3$, Ar_2 es



52

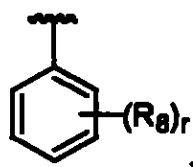
y R_2 es un $-(C_1-C_6)$ alquil. En otra modalidad, el $-(C_1-C_6)$ alquil está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, el $-(C_1-C_6)$ alquil es un grupo *tert*-butilo. En otra modalidad, el $-(C_1-C_6)$ alquil es un grupo *tert*-butilo y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, el $-(C_1-C_6)$ alquil es un grupo *iso*-propilo. En otra modalidad, el $-(C_1-C_6)$ alquil es un grupo *iso*-propilo y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo.

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo pirazinilo, r es 1, m es 1, R_3 es $-CH_3$, Ar_2 es



y R_2 es $-CF_3$. En otra modalidad, el $-CF_3$ está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo.

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo pirazinilo, r es 1, m es 1, R_3 es $-CH_3$, Ar_2 es



y R_2 es -halo. En otra modalidad, el -halo está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es $-Cl$. En otra modalidad, -halo es $-Cl$ y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es $-Br$. En otra modalidad, -halo es $-Br$ y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es $-I$. En otra modalidad, -halo es $-I$ y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es $-F$. En otra modalidad, -halo es $-F$ y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo.

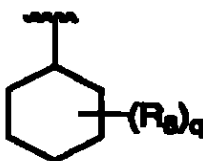
En otra modalidad, Ar_1 es un grupo pirimidinilo, m es 1, R_3 es $-CH_3$, y Ar_2 es un grupo benzotiazolilo.

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo pirimidinilo, m es 1, R_3 es $-CH_3$, y Ar_2 es un grupo benzooxazolilo.

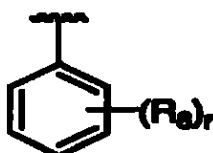
En otra modalidad, Ar_1 es un grupo pirimidinilo, m es 1, R_3 es $-CH_3$ y Ar_2 es un grupo benzoimidazolilo.

[Handwritten signature]

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo pirimidinilo, m es 1, R_3 es $-CH_3$, y Ar_2 es

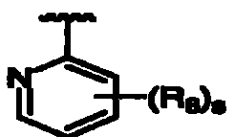


En otra modalidad, Ar_1 es un grupo pirimidinilo, m es 1, R_3 es $-CH_3$, y Ar_2 es

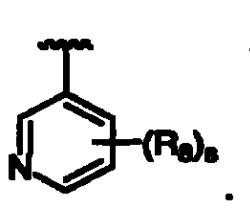


5

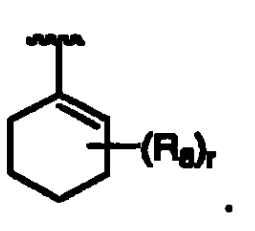
En otra modalidad, Ar_1 es un grupo pirimidinilo, m es 1, R_3 es $-CH_3$, y Ar_2 es



En otra modalidad, Ar_1 es un grupo pirimidinilo, m es 1, R_3 es $-CH_3$, y Ar_2 es



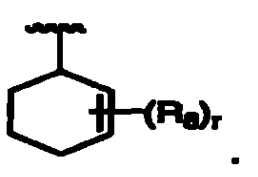
En otra modalidad, Ar_1 es un grupo pirimidinilo, m es 1, R_3 es $-CH_3$, y Ar_2 es



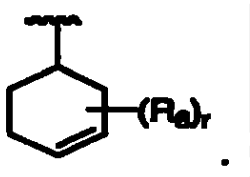
10

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo pirimidinilo, m es 1, R_3 es $-CH_3$, y Ar_2 es

54

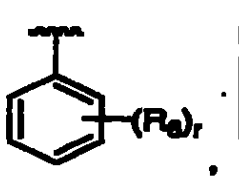


En otra modalidad, Ar₁ es un grupo pirimidinilo, m es 1, R₃ es -CH₃, y Ar₂ es



En otra modalidad, Ar₁ es un grupo pirimidinilo, r es 1, m es 1, R₃ es -CH₃, Ar₂

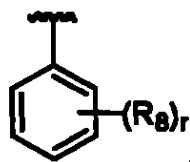
5 es



y R₈ es un -(C₁-C₆)alquil. En otra modalidad, el -(C₁-C₆)alquil está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, el -(C₁-C₆)alquil es un grupo *tert*-butilo. En otra modalidad, el -(C₁-C₆)alquil es un grupo *tert*-butilo y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, el -(C₁-C₆)alquil es un grupo *iso*-propilo. En otra modalidad, el -(C₁-C₆)alquil es un grupo *iso*-propilo y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo.

10

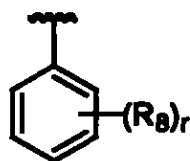
En otra modalidad, Ar₁ es un grupo pirimidinilo, r es 1, m es 1, R₃ es -CH₃, Ar₂ es



15

y R₈ es -CF₃. En otra modalidad, el -CF₃ está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo.

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo pirimidinilo, r es 1, m es 1, R_3 es $-CH_3$, Ar_2 es



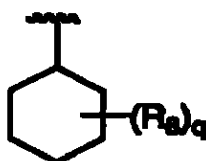
- 5 y R_3 es -halo. En otra modalidad, el -halo está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es -Cl. En otra modalidad, -halo es -Cl y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es -Br. En otra modalidad, -halo es -Br y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es -I. En otra modalidad, -halo es -I y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es -F. En otra modalidad, -halo es -F y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo.
- 10

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridazinilo, m es 1, R_3 es $-CH_3$, y Ar_2 es un grupo benzotiazolilo.

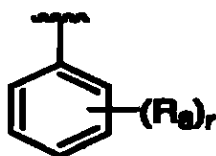
En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridazinilo, m es 1, R_3 es $-CH_3$, y Ar_2 es un grupo benzooxazolilo.

- 15 En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridazinilo, m es 1, R_3 es $-CH_3$ y Ar_2 es un grupo benzoimidazolilo.

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridazinilo, m es 1, R_3 es $-CH_3$, y Ar_2 es



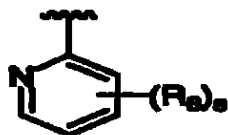
En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridazinilo, m es 1, R_3 es $-CH_3$, y Ar_2 es



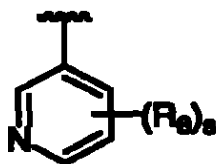
20

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridazinilo, m es 1, R_3 es $-CH_3$, y Ar_2 es

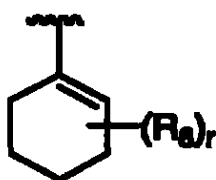
56



En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridazinilo, m es 1, R_3 es $-CH_3$, y Ar_2 es

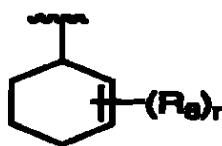


En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridazinilo, m es 1, R_3 es $-CH_3$, y Ar_2 es

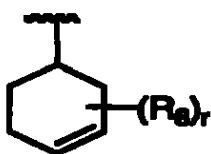


5

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridazinilo, m es 1, R_3 es $-CH_3$, y Ar_2 es



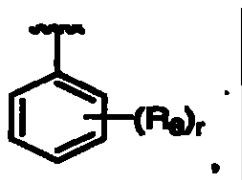
En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridazinilo, m es 1, R_3 es $-CH_3$, y Ar_2 es



10

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridazinilo, r es 1, m es 1, R_3 es $-CH_3$, Ar_2

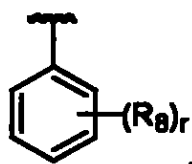
es



5 y R_8 es un $-(C_1-C_6)$ alquil. En otra modalidad, el $-(C_1-C_6)$ alquil está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, el $-(C_1-C_6)$ alquil es un grupo *tert*-butilo. En otra modalidad, el $-(C_1-C_6)$ alquil es un grupo *tert*-butilo y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, el $-(C_1-C_6)$ alquil es un grupo *iso*-propilo. En otra modalidad, el $-(C_1-C_6)$ alquil es un grupo *iso*-propilo y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo.

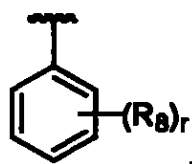
En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridazinilo, r es 1, m es 1, R_3 es $-CH_3$, Ar_2 es

10



y R_8 es $-CF_3$. En otra modalidad, el $-CF_3$ está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo.

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo pirazinilo, r es 1, m es 1, R_3 es $-CH_3$, Ar_2 es



15 y R_8 es -halo. En otra modalidad, el -halo está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es $-Cl$. En otra modalidad, -halo es $-Cl$ y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es $-Br$. En otra modalidad, -halo es $-Br$ y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es $-I$. En otra modalidad, -halo es $-I$ y está substituido en la *para*-
20 posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es $-F$. En otra modalidad, -halo es $-F$ y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo.

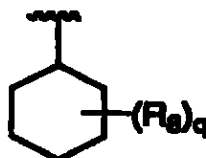
58

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo tiadiazolilo, m es 1, R_3 es $-CH_3$, y Ar_2 es un grupo benzotiazolilo.

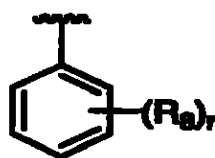
En otra modalidad, Ar_1 es un grupo tiadiazolilo, m es 1, R_3 es $-CH_3$, y Ar_2 es un grupo benzooxazolilo.

5 En otra modalidad, Ar_1 es un grupo tiadiazolilo, m es 1, R_3 es $-CH_3$ y Ar_2 es un grupo benzoimidazolilo.

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo tiadiazolilo, m es 1, R_3 es $-CH_3$, y Ar_2 es

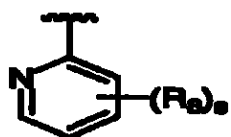


En otra modalidad, Ar_1 es un grupo tiadiazolilo, m es 1, R_3 es $-CH_3$, y Ar_2 es

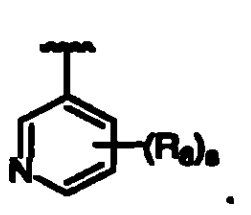


10

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo tiadiazolilo, m es 1, R_3 es $-CH_3$, y Ar_2 es



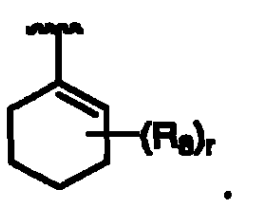
En otra modalidad, Ar_1 es un grupo tiadiazolilo, m es 1, R_3 es $-CH_3$, y Ar_2 es



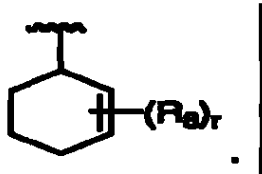
15

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo tiadiazolilo, m es 1, R_3 es $-CH_3$, y Ar_2 es

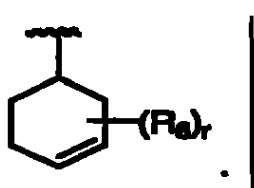
59



En otra modalidad, Ar_1 es un grupo tiadiazolilo, m es 1, R_3 es $-CH_3$, y Ar_2 es

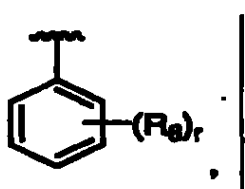


En otra modalidad, Ar_1 es un grupo tiadiazolilo, m es 1, R_3 es $-CH_3$, y Ar_2 es



5

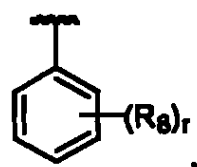
En otra modalidad, Ar_1 es un grupo tiadiazolilo, r es 1, m es 1, R_3 es $-CH_3$, Ar_2 es



10

y R_8 es un $-(C_1-C_6)$ alquil. En otra modalidad, el $-(C_1-C_6)$ alquil está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, el $-(C_1-C_6)$ alquil es un grupo *tert*-butilo. En otra modalidad, el $-(C_1-C_6)$ alquil es un grupo *tert*-butilo y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, el $-(C_1-C_6)$ alquil es un grupo *iso*-propilo. En otra modalidad, el $-(C_1-C_6)$ alquil es un grupo *iso*-propilo y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo.

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo tiadiazolilo, r es 1, m es 1, R_3 es $-CH_3$, Ar_2 es

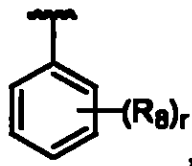


15

9

y R_4 es $-CF_3$. En otra modalidad, el $-CF_3$ está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo.

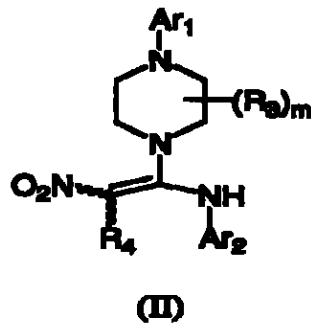
En otra modalidad, Ar_1 es un grupo tiadiazolilo, r es 1, m es 1, R_3 es $-CH_3$, Ar_2 es



- 5 y R_4 es -halo. En otra modalidad, el -halo está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es $-Cl$. En otra modalidad, -halo es $-Cl$ y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es $-Br$. En otra modalidad, -halo es $-Br$ y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es $-I$. En otra modalidad, -halo es $-I$ y está substituido en la *para*-
 10 posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es $-F$. En otra modalidad, -halo es $-F$ y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo.

4.2 COMPUESTOS NITRO(CIANO)VINILPIPERAZINA DE LA FORMULA (II)

- 15 La presente invención comprende además Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina de la fórmula (II)



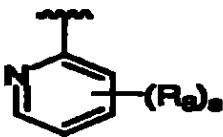
en donde Ar_1 , Ar_2 , R_3 , R_4 y m son definidos más arriba para los Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina de la fórmula (II).

- 20 En una modalidad, Ar_1 es un grupo piridilo.
 En otra modalidad, Ar_1 es un grupo pirimidinilo.
 En otra modalidad, Ar_1 es un grupo pirazinilo.
 En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridazinilo.
 En otra modalidad, Ar_1 es un grupo tiadiazolilo.

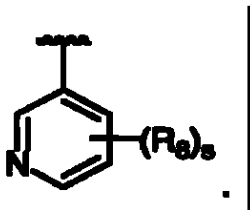
6

En otra modalidad, Ar₂ es un grupo bezoimidazolilo.
 En otra modalidad, Ar₂ es un grupo benzotiazolilo.
 En otra modalidad, Ar₂ es un grupo benzooxazolilo.
 En una modalidad, Ar₂ es

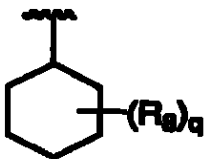
5



En otra modalidad, Ar₂ es

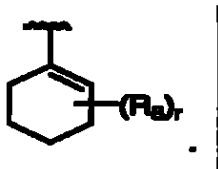


En otra modalidad, Ar₂ es

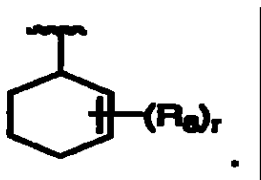


10

En otra modalidad, Ar₂ es

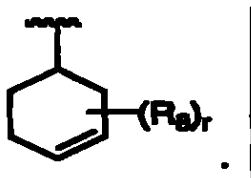


En otra modalidad, Ar₂ es

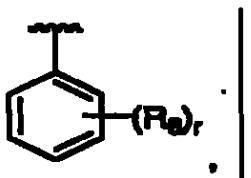


En otra modalidad, Ar₂ es

2



En otra modalidad, Ar₂ es



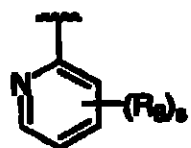
- | | |
|----|---|
| 5 | <p>En otra modalidad, m es 0.</p> <p>En otra modalidad, m es 1.</p> <p>En otra modalidad, m es 2.</p> <p>En otra modalidad, n es 1.</p> <p>En otra modalidad, n es 2.</p> |
| 10 | <p>En otra modalidad, n es 3.</p> <p>En otra modalidad, p es 0.</p> <p>En otra modalidad, p es 1.</p> <p>En otra modalidad, p es 2.</p> <p>En otra modalidad, r es 0.</p> |
| 15 | <p>En otra modalidad, r es 1.</p> <p>En otra modalidad, r es 2.</p> <p>En otra modalidad, r es 3.</p> <p>En otra modalidad, r es 4.</p> <p>En otra modalidad, r es 5.</p> |
| 20 | <p>En otra modalidad, q es 0.</p> <p>En otra modalidad, q es 1.</p> <p>En otra modalidad, q es 2.</p> <p>En otra modalidad, q es 3.</p> <p>En otra modalidad, q es 4.</p> |
| 25 | <p>En otra modalidad, q es 5.</p> <p>En otra modalidad, q es 6.</p> <p>En otra modalidad, s es 0.</p> |

- En otra modalidad, s es 1.
 En otra modalidad, s es 2.
 En otra modalidad, s es 3.
 En otra modalidad, s es 4.
- 5 En otra modalidad, R₁ es -halo.
 En otra modalidad, R₁ es -Cl.
 En otra modalidad, R₁ es -Br.
 En otra modalidad, R₁ es -I.
 En otra modalidad, R₁ es -F.
- 10 En otra modalidad, R₁ es -CH₃.
 En otra modalidad, R₁ es -CN.
 En otra modalidad, R₁ es -NO₂.
 En otra modalidad, R₁ es -OH.
 En otra modalidad, R₁ es -OCH₃.
- 15 En otra modalidad, R₁ es -C(halo)₃.
 En otra modalidad, R₁ es -CH(halo)₂.
 En otra modalidad, R₁ es -CH(halo).
 En otra modalidad, R₁ es -CF₃.
 En otra modalidad, n o p es 1 y R₂ es -halo, -OH, -NH₂, -CN, o -NO₂.
- 20 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, -(C₃-C₈)cicloalquenil, -(C₈-C₁₄)bicicloalquenil, -(C₈-C₁₄)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 R₅.
- 25 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 substituido o no con uno o más grupos R₆.
 En otra modalidad, m es 1 y R₃ es -halo, -OH, -NH₂, -CN, o -NO₂.
 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 substituido o no con uno o más grupos R₅.
- 30

64

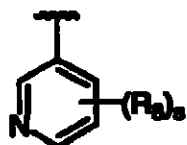
- En otra modalidad, m es 1 y R₃ es -fenilo, -naftilo, -(C₁₄)aril o -(5- a 10-
cuerpos)heteroaril, cada uno de los cuales es substituido o no con uno o más grupos R₆.
- En otra modalidad, m es 1 y R₃ es -(C₁-C₁₀)alquil.
- En otra modalidad, m es 1, R₃ es -(C₁-C₁₀)alquil, y el átomo de carbono al cual
5 el grupo R₃ se encuentra adjunto se encuentra en la configuración (R).
- En otra modalidad, m es 1, R₃ es -(C₁-C₁₀)alquil, y el átomo de carbono al cual el
grupo R₃ se encuentra adjunto se encuentra en la configuración (S).
- En otra modalidad, m es 1 y R₃ es -CH₃.
- En otra modalidad, m es 1, R₃ es -CH₃, y el átomo de carbono al cual el grupo R₃
10 se encuentra adjunto se encuentra en la configuración (R).
- En otra modalidad, m es 1, R₃ es -CH₃, y el átomo de carbono al cual el grupo R₃
se encuentra adjunto se encuentra en la configuración (S).
- En otra modalidad, m es 1 y R₃ es -halo.
- En otra modalidad, m es 1 y R₃ es -Cl.
- 15 En otra modalidad, m es 1 y R₃ es -Br.
- En otra modalidad, m es 1 y R₃ es -I.
- En otra modalidad, m es 1 y R₃ es -F.
- En otra modalidad, R₄ es -H.
- En otra modalidad, R₄ es -CN.
- 20 En otra modalidad, R₄ es -C(O)O(C₁-C₄)alquil.
- En otra modalidad, R₄ es -C(O)NH((C₁-C₄)alquil).
- En otra modalidad, Ar₂ es un grupo benzotiazolilo y s es 1.
- En otra modalidad, Ar₂ es un grupo benzoimidazolilo y s es 1.
- En otra modalidad, Ar₂ es un grupo benzooxazolilo y s es 1.
- 25 En otra modalidad, Ar₂ es

65



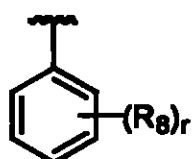
y s es 1.

En otra modalidad, Ar_2 es



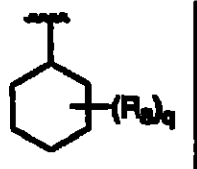
5 y s es 1.

En otra modalidad, Ar_2 es



y r es 1.

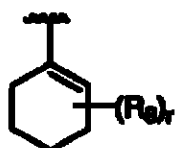
En otra modalidad, Ar_2 es



10

y q es 1.

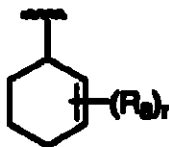
En otra modalidad, Ar_2 es



6

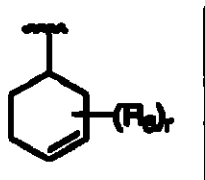
y r es l.

En otra modalidad, Ar₂ es



y r es l.

5 En otra modalidad, Ar₂ es



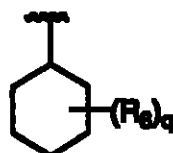
y r es l.

En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridilo, m es 0, y Ar₂ es un grupo benzotiazolilo.

10 En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridilo, m es 0, y Ar₂ es un grupo benzooxazolilo.

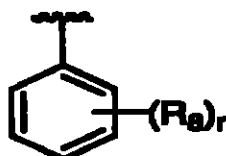
En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridilo, m es 0, y Ar₂ es un grupo benzoimidazolilo.

En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridilo, m es 0, y Ar₂ es



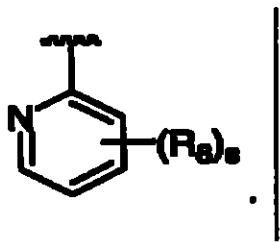
15

En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridilo, m es 0, y Ar₂ es

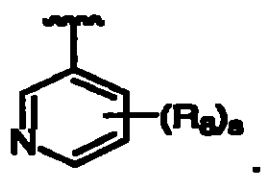


En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridilo, m es 0, y Ar₂ es

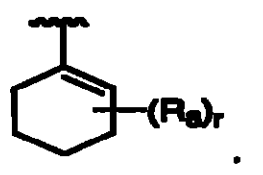
67



En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridilo, m es 0, y Ar_2 es

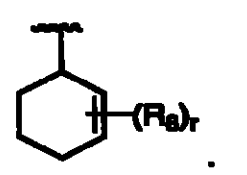


En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridilo, m es 0, y Ar_2 es

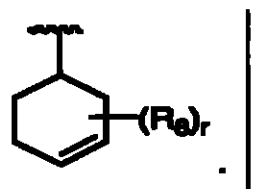


5

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridilo, m es 0, y Ar_2 es

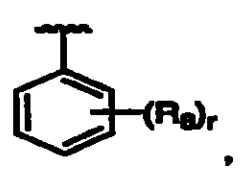


En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridilo, m es 0, y Ar_2 es



10

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridilo, r es 1, m es 0, Ar_2 es

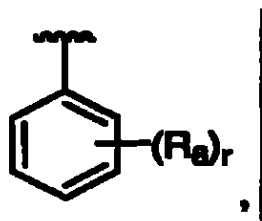


y R_8 es un $-(C_1-C_6)$ alquil. En otra modalidad, el $-(C_1-C_6)$ alquil está sustituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, el $-(C_1-C_6)$ alquil es un grupo *tert*-

6

butilo. En otra modalidad, el $-(C_1-C_6)$ alquil es un grupo *tert*-butilo y está sustituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, el $-(C_1-C_6)$ alquil es un grupo *iso*-propilo. En otra modalidad, el $-(C_1-C_6)$ alquil es un grupo *iso*-propilo y está sustituido en la *para*-posición del grupo fenilo.

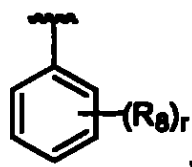
5 En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridilo, r es 1, m es 0, Ar_2 es



y R_a es $-CF_3$. En otra modalidad, el $-CF_3$ está sustituido en la *para*-posición del grupo fenilo.

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridilo, r es 1, m es 0, Ar_2 es

10



y R_a es -halo. En otra modalidad, el -halo está sustituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es -Cl. En otra modalidad, -halo es -Cl y está sustituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es -Br. En otra modalidad, -halo es -Br y está sustituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es -I. En otra modalidad, -halo es -I y está sustituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es -F. En otra modalidad, -halo es -F y está sustituido en la *para*-posición del grupo fenilo.

15

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo pirazinilo, m es 0, y Ar_2 es un grupo benzotiazolilo.

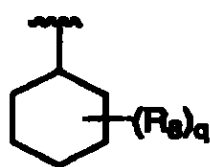
20

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo pirazinilo, m es 0, y Ar_2 es un grupo benzooxazolilo.

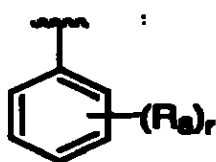
En otra modalidad, Ar_1 es un grupo pirazinilo, m es 0, y Ar_2 es un grupo benzoimidazolilo.

9

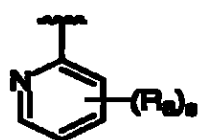
En otra modalidad, Ar₁ es un grupo pirazinilo, m es 0, y Ar₂ es



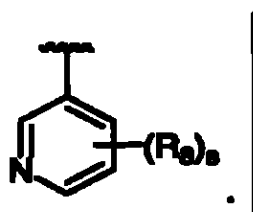
En otra modalidad, Ar₁ es un grupo pirazinilo, m es 0, y Ar₂ es



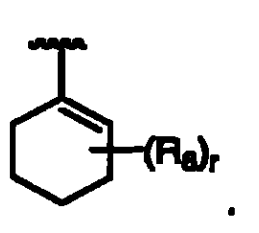
5 En otra modalidad, Ar₁ es un grupo pirazinilo, m es 0, y Ar₂ es



En otra modalidad, Ar₁ es un grupo pirazinilo, m es 0, y Ar₂ es



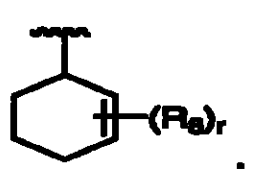
En otra modalidad, Ar₁ es un grupo pirazinilo, m es 0, y Ar₂ es



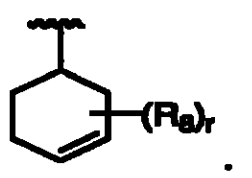
10

En otra modalidad, Ar₁ es un grupo pirazinilo, m es 0, y Ar₂ es

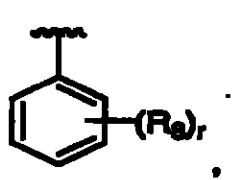
20



En otra modalidad, Ar₁ es un grupo pirazinilo, m es 0, y Ar₂ es



En otra modalidad, Ar₁ es un grupo pirazinilo, r es 1, m es 0, Ar₂ es

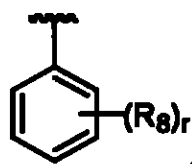


5

y R₈ es un -(C₁-C₆)alquil. En otra modalidad, el -(C₁-C₆)alquil está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, el -(C₁-C₆)alquil es un grupo *tert*-butilo. En otra modalidad, el -(C₁-C₆)alquil es un grupo *tert*-butilo y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, el -(C₁-C₆)alquil es un grupo *iso*-propilo. En otra modalidad, el -(C₁-C₆)alquil es un grupo *iso*-propilo y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo.

10

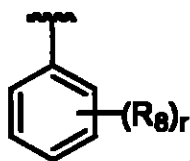
En otra modalidad, Ar₁ es un grupo pirazinilo, r es 1, m es 0, Ar₂ es



15

y R₈ es -CF₃. En otra modalidad, el -CF₃ está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo.

En otra modalidad, Ar₁ es un grupo tiadiazolilo, r es 1, m es 0, Ar₂ es



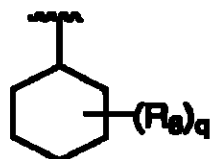
y R_8 es -halo. En otra modalidad, el -halo está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es -Cl. En otra modalidad, -halo es -Cl y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es -Br. En otra modalidad, -halo es -Br y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es -I. En otra modalidad, -halo es -I y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es -F. En otra modalidad, -halo es -F y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo.

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo pirimidinilo, m es 0, y Ar_2 es un grupo benzotiazolilo.

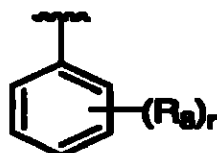
En otra modalidad, Ar_1 es un grupo pirimidinilo, m es 0, y Ar_2 es un grupo benzooxazolilo.

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo pirimidinilo, m es 0, y Ar_2 es un grupo benzoimidazolilo.

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo pirimidinilo, m es 0, y Ar_2 es

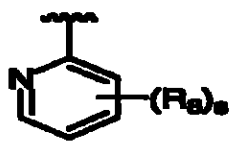


En otra modalidad, Ar_1 es un grupo pirimidinilo, m es 0, y Ar_2 es

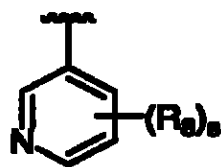


En otra modalidad, Ar_1 es un grupo pirimidinilo, m es 0, y Ar_2 es

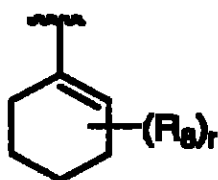
22



En otra modalidad, Ar₁ es un grupo pirimidinilo, m es 0, y Ar₂ es

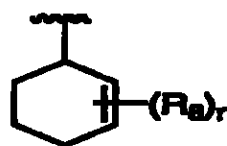


En otra modalidad, Ar₁ es un grupo pirimidinilo, m es 0, y Ar₂ es

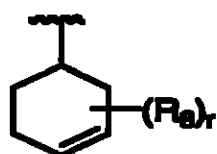


5

En otra modalidad, Ar₁ es un grupo pirimidinilo, m es 0, y Ar₂ es

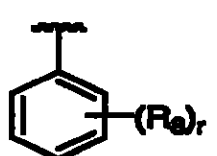


En otra modalidad, Ar₁ es un grupo pirimidinilo, m es 0, y Ar₂ es



10

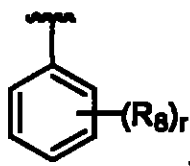
En otra modalidad, Ar₁ es un grupo pirimidinilo, r es 1, m es 0, Ar₂ es



3

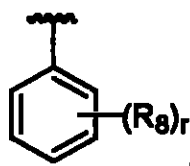
y R_8 es un $-(C_1-C_6)$ alquil. En otra modalidad, el $-(C_1-C_6)$ alquil está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, el $-(C_1-C_6)$ alquil es un grupo *tert*-butilo. En otra modalidad, el $-(C_1-C_6)$ alquil es un grupo *tert*-butilo y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, el $-(C_1-C_6)$ alquil es un grupo *iso*-propilo. En otra modalidad, el $-(C_1-C_6)$ alquil es un grupo *iso*-propilo y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo.

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo pirimidinilo, r es 1, m es 0, Ar_2 es



y R_8 es $-CF_3$. En otra modalidad, el $-CF_3$ está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo.

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo pirimidinilo, r es 1, m es 0, Ar_2 es



y R_8 es -halo. En otra modalidad, el -halo está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es -Cl. En otra modalidad, -halo es -Cl y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es -Br. En otra modalidad, -halo es -Br y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es -I. En otra modalidad, -halo es -I y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es -F. En otra modalidad, -halo es -F y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo.

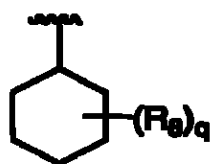
En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridazinilo, m es 0, y Ar_2 es un grupo benzotiazolilo.

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridazinilo, m es 0, y Ar_2 es un grupo benzooxazolilo.

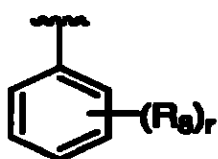
En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridazinilo, m es 0, y Ar_2 es un grupo benzoimidazolilo.

74

En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridazinilo, m es 0, y Ar₂ es

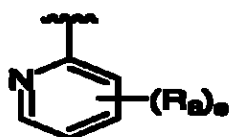


En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridazinilo, m es 0, y Ar₂ es

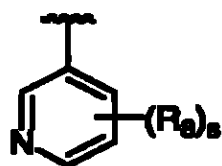


5

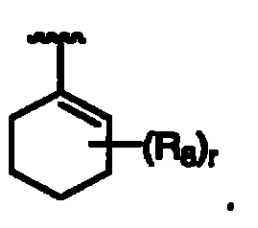
En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridazinilo, m es 0, y Ar₂ es



En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridazinilo, m es 0, y Ar₂ es



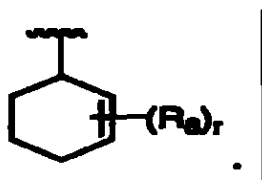
En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridazinilo, m es 0, y Ar₂ es



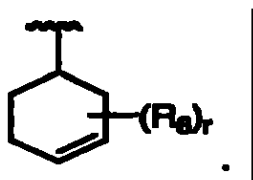
10

En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridazinilo, m es 0, y Ar₂ es

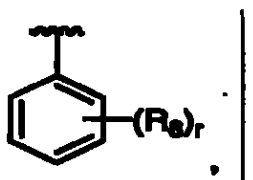
25



En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridazinilo, m es 0, y Ar₂ es



En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridazinilo, r es 1, m es 0, Ar₂ es

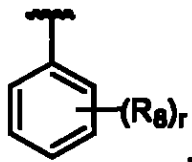


5

y R₈ es un -(C₁-C₆)alquil. En otra modalidad, el -(C₁-C₆)alquil está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, el -(C₁-C₆)alquil es un grupo *tert*-butilo. En otra modalidad, el -(C₁-C₆)alquil es un grupo *tert*-butilo y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, el -(C₁-C₆)alquil es un grupo *iso*-propilo. En otra modalidad, el -(C₁-C₆)alquil es un grupo *iso*-propilo y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo.

10

En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridazinilo, r es 1, m es 0, Ar₂ es

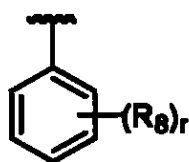


15

y R₈ es -CF₃. En otra modalidad, el -CF₃ está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo.

En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridazinilo, r es 1, m es 0, Ar₂ es

26



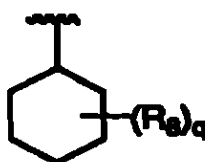
y R_8 es -halo. En otra modalidad, el -halo está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es -Cl. En otra modalidad, -halo es -Cl y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es -Br. En otra modalidad, -halo es -Br y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es -I. En otra modalidad, -halo es -I y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es -F. En otra modalidad, -halo es -F y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo.

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo tiadiazolilo, m es 0, y Ar_2 es un grupo benzotiazolilo.

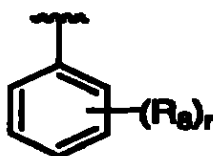
En otra modalidad, Ar_1 es un grupo tiadiazolilo, m es 0, y Ar_2 es un grupo benzoxazolilo.

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo tiadiazolilo, m es 0 y Ar_2 es un grupo benzoimidazolilo.

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo tiadiazolilo, m es 0, y Ar_2 es

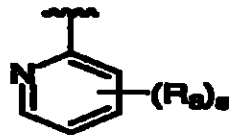


En otra modalidad, Ar_1 es un grupo tiadiazolilo, m es 0, y Ar_2 es

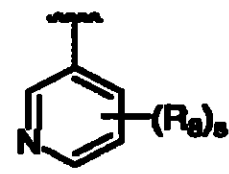


En otra modalidad, Ar_1 es un grupo tiadiazolilo, m es 0, y Ar_2 es

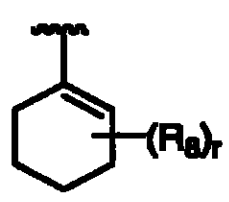
77



En otra modalidad, Ar₁ es un grupo tiadiazolilo, m es 0, y Ar₂ es

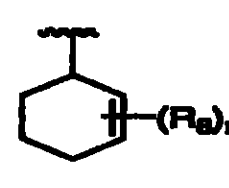


En otra modalidad, Ar₁ es un grupo tiadiazolilo, m es 0, y Ar₂ es

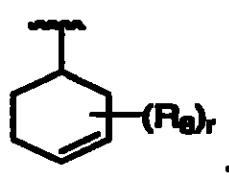


5

En otra modalidad, Ar₁ es un grupo tiadiazolilo, m es 0, y Ar₂ es

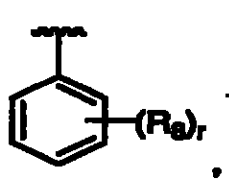


En otra modalidad, Ar₁ es un grupo tiadiazolilo, m es 0, y Ar₂ es



10

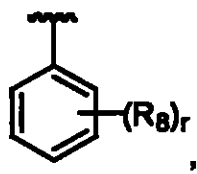
En otra modalidad, Ar₁ es un grupo tiadiazolilo, r es 1, m es 0, Ar₂ es



Handwritten mark: a stylized 'H' or 'B'.

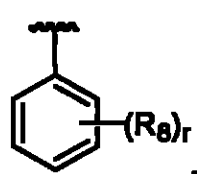
y R_8 es un $-(C_1-C_6)$ alquil. En otra modalidad, el $-(C_1-C_6)$ alquil está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, el $-(C_1-C_6)$ alquil es un grupo *tert*-butilo. En otra modalidad, el $-(C_1-C_6)$ alquil es un grupo *tert*-butilo y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, el $-(C_1-C_6)$ alquil es un grupo *iso*-propilo. En otra modalidad, el $-(C_1-C_6)$ alquil es un grupo *iso*-propilo y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo.

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo tiadiazolilo, r es 1, m es 0, Ar_2 es



y R_8 es $-CF_3$. En otra modalidad, el $-CF_3$ está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo.

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo tiadiazolilo, r es 1, m es 0, Ar_2 es



y R_8 es -halo. En otra modalidad, el -halo está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es -Cl. En otra modalidad, -halo es -Cl y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es -Br. En otra modalidad, -halo es -Br y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es -I. En otra modalidad, -halo es -I y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es -F. En otra modalidad, -halo es -F y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo.

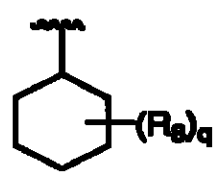
En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridilo, m es 1, R_3 es $-CH_3$, y Ar_2 es un grupo benzotiazolilo.

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridilo, m es 1, R_3 es $-CH_3$, y Ar_2 es un grupo benzooxazolilo.

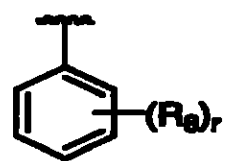
En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridilo, m es 1, R_3 es $-CH_3$ y Ar_2 es un grupo benzoimidazolilo.

29

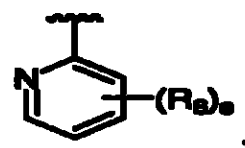
En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridilo, m es 1, R₃ es -CH₃, y Ar₂ es



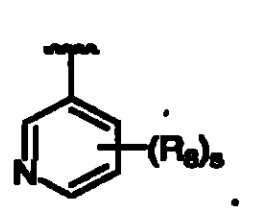
En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridilo, m es 1, R₃ es -CH₃, y Ar₂ es



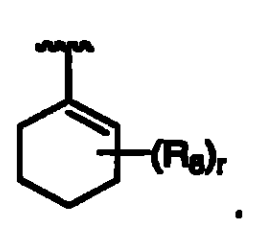
5 En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridilo, m es 1, R₃ es -CH₃, y Ar₂ es



En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridilo, m es 1, R₃ es -CH₃, y Ar₂ es



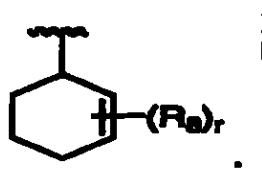
En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridilo, m es 1, R₃ es -CH₃, y Ar₂ es



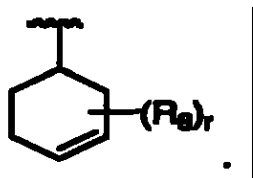
10

En otra modalidad, Ar₁ es un grupo piridilo, m es 1, R₃ es -CH₃, y Ar₂ es

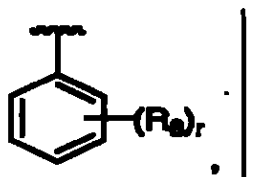
80



En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridilo, m es 1, R_3 es $-CH_3$, y Ar_2 es



En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridilo, r es 1, m es 1, R_3 es $-CH_3$, Ar_2 es

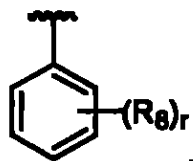


5

y R_8 es un $-(C_1-C_6)$ alquil. En otra modalidad, el $-(C_1-C_6)$ alquil está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, el $-(C_1-C_6)$ alquil es un grupo *tert*-butilo. En otra modalidad, el $-(C_1-C_6)$ alquil es un grupo *tert*-butilo y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, el $-(C_1-C_6)$ alquil es un grupo *iso*-propilo. En otra modalidad, el $-(C_1-C_6)$ alquil es un grupo *iso*-propilo y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo.

10

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridilo, r es 1, m es 1, R_3 es $-CH_3$, Ar_2 es

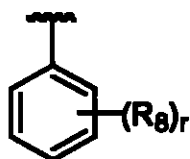


y R_8 es $-CF_3$. En otra modalidad, el $-CF_3$ está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo.

15

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridilo, r es 1, m es 1, R_3 es $-CH_3$, Ar_2 es

81



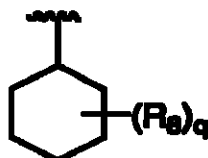
y R_8 es -halo. En otra modalidad, el -halo está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es -Cl. En otra modalidad, -halo es -Cl y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es -Br. En otra modalidad, -halo es -Br y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es -I. En otra modalidad, -halo es -I y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es -F. En otra modalidad, -halo es -F y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo.

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo pirazinilo, m es 1, R_3 es $-CH_3$, y Ar_2 es un grupo benzotiazolilo.

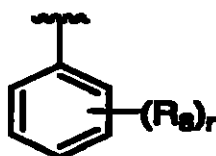
En otra modalidad, Ar_1 es un grupo pirazinilo, m es 1, R_3 es $-CH_3$, y Ar_2 es un grupo benzooxazolilo.

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo pirazinilo, m es 1, R_3 es $-CH_3$ y Ar_2 es un grupo benzoimidazolilo.

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo pirazinilo, m es 1, R_3 es $-CH_3$, y Ar_2 es

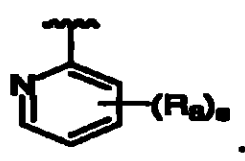


En otra modalidad, Ar_1 es un grupo pirazinilo, m es 1, R_3 es $-CH_3$, y Ar_2 es

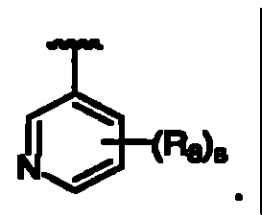


En otra modalidad, Ar_1 es un grupo pirazinilo, m es 1, R_3 es $-CH_3$, y Ar_2 es

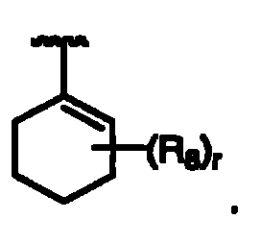
62



En otra modalidad, Ar₁ es un grupo pirazinilo, m es 1, R₃ es -CH₃, y Ar₂ es

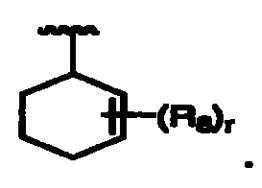


En otra modalidad, Ar₁ es un grupo pirazinilo, m es 1, R₃ es -CH₃, y Ar₂ es

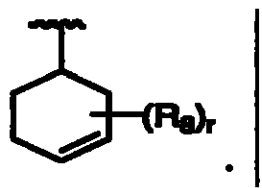


5

En otra modalidad, Ar₁ es un grupo pirazinilo, m es 1, R₃ es -CH₃, y Ar₂ es

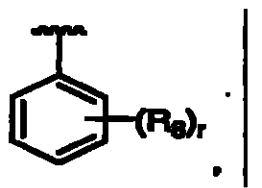


En otra modalidad, Ar₁ es un grupo pirazinilo, m es 1, R₃ es -CH₃, y Ar₂ es



10

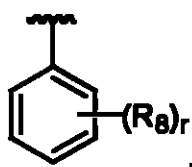
En otra modalidad, Ar₁ es un grupo pirazinilo, r es 1, m es 1, R₃ es -CH₃, Ar₂ es





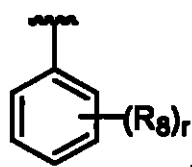
y R_8 es un $-(C_1-C_6)$ alquil. En otra modalidad, el $-(C_1-C_6)$ alquil está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, el $-(C_1-C_6)$ alquil es un grupo *tert*-butilo. En otra modalidad, el $-(C_1-C_6)$ alquil es un grupo *tert*-butilo y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, el $-(C_1-C_6)$ alquil es un grupo *iso*-propilo. En otra modalidad, el $-(C_1-C_6)$ alquil es un grupo *iso*-propilo y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo.

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo pirazinilo, r es 1, m es 1, R_3 es $-CH_3$, Ar_2 es



y R_8 es $-CF_3$. En otra modalidad, el $-CF_3$ está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo.

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo pirazinilo, r es 1, m es 1, R_3 es $-CH_3$, Ar_2 es



y R_8 es -halo. En otra modalidad, el -halo está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es $-Cl$. En otra modalidad, -halo es $-Cl$ y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es $-Br$. En otra modalidad, -halo es $-Br$ y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es $-I$. En otra modalidad, -halo es $-I$ y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es $-F$. En otra modalidad, -halo es $-F$ y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo.

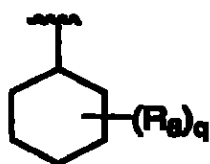
En otra modalidad, Ar_1 es un grupo pirimidinilo, m es 1, R_3 es $-CH_3$, y Ar_2 es un grupo benzotiazolilo.

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo pirimidinilo, m es 1, R_3 es $-CH_3$, y Ar_2 es un grupo benzooxazolilo.

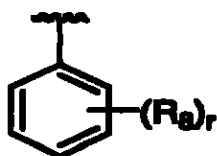
En otra modalidad, Ar_1 es un grupo pirimidinilo, m es 1, R_3 es $-CH_3$ y Ar_2 es un grupo benzoimidazolilo.

64

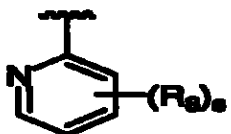
En otra modalidad, Ar₁ es un grupo pirimidinilo, m es 1, R₃ es -CH₃, y Ar₂ es



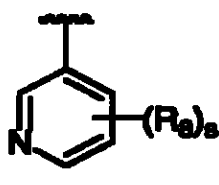
En otra modalidad, Ar₁ es un grupo pirimidinilo, m es 1, R₃ es -CH₃, y Ar₂ es



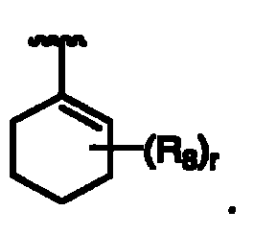
5 En otra modalidad, Ar₁ es un grupo pirimidinilo, m es 1, R₃ es -CH₃, y Ar₂ es



En otra modalidad, Ar₁ es un grupo pirimidinilo, m es 1, R₃ es -CH₃, y Ar₂ es



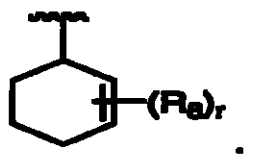
En otra modalidad, Ar₁ es un grupo pirimidinilo, m es 1, R₃ es -CH₃, y Ar₂ es



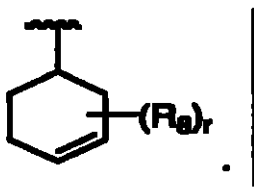
10

En otra modalidad, Ar₁ es un grupo pirimidinilo, m es 1, R₃ es -CH₃, y Ar₂ es

25

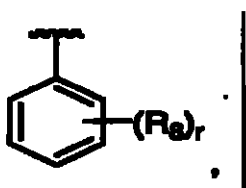


En otra modalidad, Ar₁ es un grupo pirimidinilo, m es 1, R₃ es -CH₃, y Ar₂ es



En otra modalidad, Ar₁ es un grupo pirimidinilo, r es 1, m es 1, R₃ es -CH₃, Ar₂

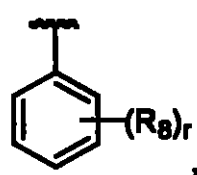
5 es



y R₈ es un -(C₁-C₆)alquil. En otra modalidad, el -(C₁-C₆)alquil está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, el -(C₁-C₆)alquil es un grupo *tert*-butilo. En otra modalidad, el -(C₁-C₆)alquil es un grupo *tert*-butilo y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, el -(C₁-C₆)alquil es un grupo *iso*-propilo. En otra modalidad, el -(C₁-C₆)alquil es un grupo *iso*-propilo y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo.

10

En otra modalidad, Ar₁ es un grupo pirimidinilo, r es 1, m es 1, R₃ es -CH₃, Ar₂ es

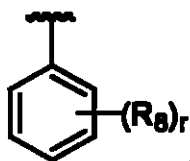


15

y R₈ es -CF₃. En otra modalidad, el -CF₃ está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo.

86

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo pirimidinilo, r es 1, m es 1, R_3 es $-CH_3$, Ar_2 es



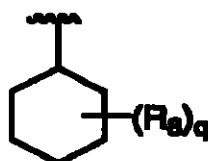
y R_8 es -halo. En otra modalidad, el -halo está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es -Cl. En otra modalidad, -halo es -Cl y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es -Br. En otra modalidad, -halo es -Br y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es -I. En otra modalidad, -halo es -I y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es -F. En otra modalidad, -halo es -F y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo.

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridazinilo, m es 1, R_3 es $-CH_3$, y Ar_2 es un grupo benzotiazolilo.

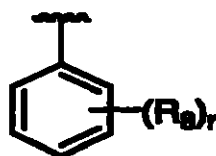
En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridazinilo, m es 1, R_3 es $-CH_3$, y Ar_2 es un grupo benzooxazolilo.

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridazinilo, m es 1, R_3 es $-CH_3$ y Ar_2 es un grupo benzoimidazolilo.

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridazinilo, m es 1, R_3 es $-CH_3$, y Ar_2 es

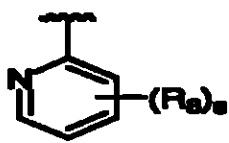


En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridazinilo, m es 1, R_3 es $-CH_3$, y Ar_2 es

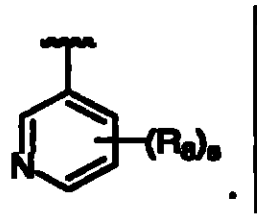


En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridazinilo, m es 1, R_3 es $-CH_3$, y Ar_2 es

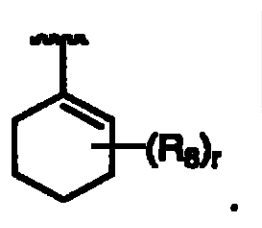
87



En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridazinilo, m es 1, R_3 es $-CH_3$, y Ar_2 es

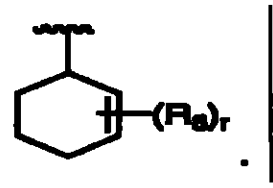


En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridazinilo, m es 1, R_3 es $-CH_3$, y Ar_2 es

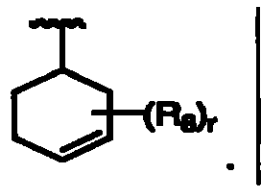


5

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridazinilo, m es 1, R_3 es $-CH_3$, y Ar_2 es



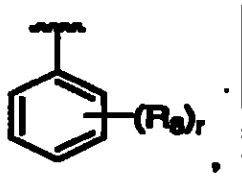
En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridazinilo, m es 1, R_3 es $-CH_3$, y Ar_2 es



10

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridazinilo, r es 1, m es 1, R_3 es $-CH_3$, Ar_2

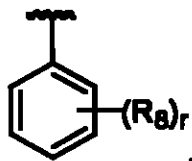
es



5 y R_8 es un $-(C_1-C_6)$ alquil. En otra modalidad, el $-(C_1-C_6)$ alquil está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, el $-(C_1-C_6)$ alquil es un grupo *tert*-butilo. En otra modalidad, el $-(C_1-C_6)$ alquil es un grupo *tert*-butilo y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, el $-(C_1-C_6)$ alquil es un grupo *iso*-propilo. En otra modalidad, el $-(C_1-C_6)$ alquil es un grupo *iso*-propilo y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo.

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridazinilo, r es 1, m es 1, R_3 es $-CH_3$, Ar_2 es

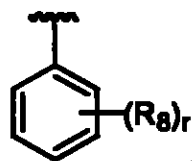
10



y R_8 es $-CF_3$. En otra modalidad, el $-CF_3$ está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo.

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo piridazinilo, r es 1, m es 1, R_3 es $-CH_3$, Ar_2 es

15



20 y R_8 es -halo. En otra modalidad, el -halo está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es -Cl. En otra modalidad, -halo es -Cl y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es -Br. En otra modalidad, -halo es -Br y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es -I. En otra modalidad, -halo es -I y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es -F. En otra modalidad, -halo es -F y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo.

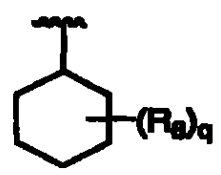
89

En otra modalidad, Ar₁ es un grupo tiadiazolilo, m es 1, R₃ es -CH₃, y Ar₂ es un grupo benzotiazolilo.

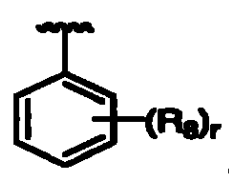
En otra modalidad, Ar₁ es un grupo tiadiazolilo, m es 1, R₃ es -CH₃, y Ar₂ es un grupo benzooxazolilo.

5 En otra modalidad, Ar₁ es un grupo tiadiazolilo, m es 1, R₃ es -CH₃ y Ar₂ es un grupo benzoimidazolilo.

En otra modalidad, Ar₁ es un grupo tiadiazolilo, m es 1, R₃ es -CH₃, y Ar₂ es

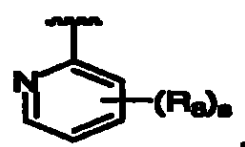


En otra modalidad, Ar₁ es un grupo tiadiazolilo, m es 1, R₃ es -CH₃, y Ar₂ es

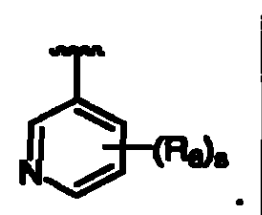


10

En otra modalidad, Ar₁ es un grupo tiadiazolilo, m es 1, R₃ es -CH₃, y Ar₂ es



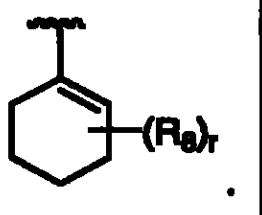
En otra modalidad, Ar₁ es un grupo tiadiazolilo, m es 1, R₃ es -CH₃, y Ar₂ es



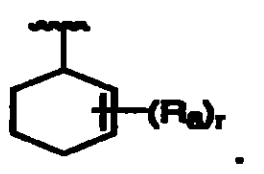
15

En otra modalidad, Ar₁ es un grupo tiadiazolilo, m es 1, R₃ es -CH₃, y Ar₂ es

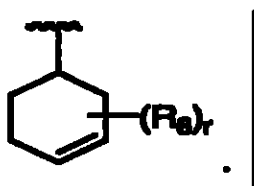
60



En otra modalidad, Ar₁ es un grupo tiadiazolilo, m es 1, R₃ es -CH₃, y Ar₂ es

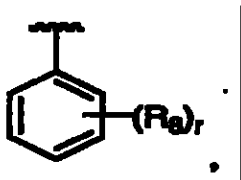


En otra modalidad, Ar₁ es un grupo tiadiazolilo, m es 1, R₃ es -CH₃, y Ar₂ es



5

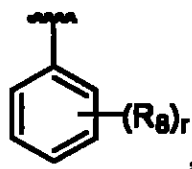
En otra modalidad, Ar₁ es un grupo tiadiazolilo, r es 1, m es 1, R₃ es -CH₃, Ar₂ es



y R₈ es un -(C₁-C₆)alquil. En otra modalidad, el -(C₁-C₆)alquil está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, el -(C₁-C₆)alquil es un grupo *tert*-butilo. En otra modalidad, el -(C₁-C₆)alquil es un grupo *tert*-butilo y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, el -(C₁-C₆)alquil es un grupo *iso*-propilo. En otra modalidad, el -(C₁-C₆)alquil es un grupo *iso*-propilo y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo.

10

En otra modalidad, Ar₁ es un grupo tiadiazolilo, r es 1, m es 1, R₃ es -CH₃, Ar₂ es

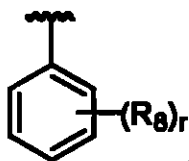


15

9/

y R_8 es $-\text{CF}_3$. En otra modalidad, el $-\text{CF}_3$ está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo.

En otra modalidad, Ar_1 es un grupo tiadiazolilo, r es 1, m es 1, R_3 es $-\text{CH}_3$, Ar_2 es



5 y R_8 es -halo. En otra modalidad, el -halo está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es $-\text{Cl}$. En otra modalidad, -halo es $-\text{Cl}$ y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es $-\text{Br}$. En otra modalidad, -halo es $-\text{Br}$ y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es $-\text{I}$. En otra modalidad, -halo es $-\text{I}$ y está substituido en la *para*-
10 posición del grupo fenilo. En otra modalidad, -halo es $-\text{F}$. En otra modalidad, -halo es $-\text{F}$ y está substituido en la *para*-posición del grupo fenilo.

4.3 COMPUESTOS NITRO(CIANO)VINILPIPERAZINA DE LA FORMULA (I) Y (II)

15

Ciertos Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina pueden tener centros asimétricos y por tanto existir en diferentes formas enantioméricas y diastereoméricas. Esta invención se refiere al uso de todos los isómeros y estereoisómeros ópticos de los Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina, y mezclas de los mismos, y a todas las
20 composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento que puedan emplearlos o contenerlos.

Los Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina tienen un doble enlace al cual se enlaza un grupo R_4 y un grupo $\text{Ar}_2\text{-NH-}$, cada uno de los cuales puede ser *cis* o *trans* relativo uno con otro. Por consiguiente, la presente invención comprende Compuestos
25 Nitro(ciano)vinilpiperazina en donde el grupo R_4 y el grupo $\text{Ar}_2\text{-NH-}$ son *trans* relativo uno con otro, y todas las mezclas de los mismos. La Formula (I) y (II) tienen por propósito comprender: (i) Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina en donde el grupo R_4 y el grupo $\text{Ar}_2\text{-NH-}$ son *trans* relativo uno con otro, (ii) Compuestos

92

Nitro(ciano)vinilpiperazina en donde el grupo R_4 y el grupo Ar_2-NH- son cis relativo uno con otro, y (iii) todas las mezclas de los mismos.

En los Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina cada grupo R_3 puede adjuntarse a un átomo de carbono del anillo piperazino. En una modalidad, los Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina tienen sólo un grupo R_3 , *esto es*, $m=1$, y ese grupo R_3 está adjunto al átomo de nitrógeno adyacente al átomo de carbono adjunto al grupo piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, o tiadiazolilo. En otra modalidad, el Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina tiene sólo un grupo R_3 y ese grupo R_3 está adjunto a un átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno adjunto al grupo $-C(NHAr_2)=C(CN)(R_4)$ o al grupo $-C(NHAr_2)=C(NO_2)(R_4)$.

En otra modalidad, dos grupos R_3 están adjuntos a un único átomo de carbono del anillo piperazina. En otra modalidad, un grupo R_3 está adjunto a un átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno adjunto al grupo piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, o tiadiazolilo y otro grupo R_3 está adjunto a un átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno adjunto del grupo $-C(NHAr_2)=C(CN)(R_4)$ o al grupo $-C(NHAr_2)=C(NO_2)(R_4)$.

En otra modalidad, el Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina tiene dos grupos R_3 , *esto es*, $m=2$, cada uno adjunto a un átomo de carbono diferente adyacente al átomo de nitrógeno adjunto al grupo piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, o tiadiazolilo. En otra modalidad, el Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina tiene dos grupos R_3 , cada uno adjunto a un átomo de carbono diferente adyacente al átomo de carbono adjunto al grupo $-C(NHAr_2)=C(CN)(R_4)$ o al grupo $-C(NHAr_2)=C(NO_2)(R_4)$.

En una modalidad, en donde el Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina tiene uno o dos grupos R_3 , un átomo de carbono al cual el grupo R_3 se encuentra adjunto tiene la configuración (R). En otra modalidad, en donde el Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina tiene uno o dos grupos R_3 un átomo de carbono al cual el grupo R_3 se encuentra adjunto tiene la configuración (S). En otra modalidad, el Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina tiene uno o dos grupos R_3 y al menos uno de los átomos de carbono al cual el grupo R_3 se encuentra adjunto tiene la configuración (R). En otra modalidad, el Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina tiene uno o dos grupos R_3 , y al menos uno de los átomos de carbono al cual un grupo R_3 se encuentra adjunto tiene la configuración (S).

En otra modalidad, el Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina tiene uno o dos grupos R_3 , un grupo R_3 está adjunto a un átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno adjunto al grupo piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, o tiadiazolilo, y el carbono al cual el grupo R_3 está adjunto se encuentra en la Configuración (R). En otra

5 modalidad, el Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina tiene uno o dos grupos R_3 , un grupo R_3 está adjunto a un átomo de carbono adyacente al nitrógeno adjunto al grupo piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, o tiadiazolilo, 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 halo. En otra modalidad, el Compuesto

10 Nitro(ciano)vinilpiperazina tiene uno o dos grupos R_3 , un grupo R_3 está adjunto a un átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno adjunto al grupo piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, o tiadiazolilo, 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 Nitro(ciano)vinilpiperazina tiene uno o dos grupos R_3 , un grupo R_3 está

15 adjunto a un átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno adjunto al grupo piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, o tiadiazolilo, 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 Nitro(ciano)vinilpiperazina tiene uno o dos grupos R_3 , un grupo R_3 está adjunto a un átomo de carbono adyacente al nitrógeno adjunto al grupo piridilo,

20 pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, o tiadiazolilo, 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 Nitro(ciano)vinilpiperazina tiene uno o dos grupos R_3 , un grupo R_3 está adjunto a un átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno adjunto al grupo $-C(NHAr_2)=C(CN)(R_4)$ o al grupo $-C(NHAr_2)=C(NO_2)(R_4)$, y el carbono al cual el grupo R_3 está adjunto se encuentra en la

25 Configuración (R). En otra modalidad, el Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina tiene uno o dos grupos R_3 , un grupo R_3 está adjunto a un átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno adjunto al grupo $-C(NHAr_2)=C(CN)(R_4)$ o al grupo $-C(NHAr_2)=C(NO_2)(R_4)$, y el carbono al cual el grupo R_3 está adjunto se encuentra en la

30 Configuración (R) y R_3 es $-(C_1-C_4)$ alquil, sustituido o no con uno o más grupos halo. En otra modalidad, el Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina tiene uno o dos grupos R_3 , un grupo R_3 está adjunto a un átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno adjunto al

94

grupo $-C(NHAr_2)=C(CN)(R_4)$ o al grupo $-C(NHAr_2)=C(NO_2)(R_4)$, el carbono al cual el grupo R_3 está adjunto se encuentra en la Configuración (R) y R_3 $-CH_3$. En otra modalidad, el Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina tiene uno o dos grupos R_3 , un grupo R_3 está adjunto a un átomo de carbono adyacente al nitrógeno adjunto al grupo $-C(NHAr_2)=C(CN)(R_4)$ o al grupo $-C(NHAr_2)=C(NO_2)(R_4)$, 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 Nitro(ciano)vinilpiperazina tiene uno o dos grupos R_3 , un grupo R_3 está adjunto a un átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno adjunto al grupo $-C(NHAr_2)=C(CN)(R_4)$ o al grupo $-C(NHAr_2)=C(NO_2)(R_4)$, y el carbono al cual el grupo R_3 está adjunto se encuentra en la Configuración (R) y R_3 $-CH_2CH_3$.

En otra modalidad, el Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina tiene uno o dos grupos R_3 , un grupo R_3 está adjunto a un átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno adjunto al grupo piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, o tiadiazolilo, y el carbono al cual el grupo R_3 está adjunto se encuentra en la Configuración (S). En otra modalidad, el Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina tiene uno o dos grupos R_3 , un grupo R_3 está adjunto a un átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno adjunto al grupo piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, o tiadiazolilo, 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 Nitro(ciano)vinilpiperazina tiene uno o dos grupos R_3 , un grupo R_3 está adjunto a un átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno adjunto al grupo piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, o tiadiazolilo, 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 Nitro(ciano)vinilpiperazina tiene uno o dos grupos R_3 , un grupo R_3 está adjunto a un átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno adjunto al grupo piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, o tiadiazolilo, 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 Nitro(ciano)vinilpiperazina tiene uno o dos grupos R_3 , un grupo R_3 está adjunto a un átomo de carbono adyacente al nitrógeno adjunto al grupo piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, o tiadiazolilo, el carbono al cual el grupo R_3 está adjunto se encuentra en la Configuración (S), y R_3 es $-CH_2CH_3$.

93

En otra modalidad, el Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina tiene uno o dos grupos R_3 , un grupo R_3 está adjunto a un átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno adjunto al grupo $-C(NHAr_2)=C(CN)(R_4)$ o al grupo $-C(NHAr_2)=C(NO_2)(R_4)$, y el carbono al cual el grupo R_3 está adjunto se encuentra en la Configuración (S). En otra modalidad, el Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina tiene uno o dos grupos R_3 , un grupo R_3 está adjunto a un átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno adjunto al grupo $-C(NHAr_2)=C(CN)(R_4)$ o al grupo $-C(NHAr_2)=C(NO_2)(R_4)$, y 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 Nitro(ciano)vinilpiperazina tiene uno o dos grupos R_3 , un grupo R_3 está adjunto a un átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno adjunto al grupo $-C(NHAr_2)=C(CN)(R_4)$ o al grupo $-C(NHAr_2)=C(NO_2)(R_4)$, el carbono al cual el grupo R_3 está adjunto se encuentra en la Configuración (S) y R_3 $-CH_3$. En otra modalidad, el Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina tiene uno o dos grupos R_3 , un grupo R_3 está adjunto a un átomo de carbono adyacente al nitrógeno adjunto al grupo $-C(NHAr_2)=C(CN)(R_4)$ o al grupo $-C(NHAr_2)=C(NO_2)(R_4)$, 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 Nitro(ciano)vinilpiperazina tiene uno o dos grupos R_3 , un grupo R_3 está adjunto a un átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno adjunto al grupo $-C(NHAr_2)=C(CN)(R_4)$ o al grupo $-C(NHAr_2)=C(NO_2)(R_4)$, y el carbono al cual el grupo R_3 está adjunto se encuentra en la Configuración (S) y R_3 $-CH_2CH_3$.

En otra modalidad, el Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina tiene sólo un grupo R_3 , el grupo R_3 está adjunto a un átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno adjunto al grupo piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, o tiadiazolilo, y el carbono al cual el grupo R_3 está adjunto se encuentra en la Configuración (R). En otra modalidad, el Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina tiene sólo un grupo R_3 , el grupo R_3 está adjunto a un átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno adjunto al grupo piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, o tiadiazolilo, 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 halo. En otra modalidad, el Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina tiene sólo un grupo R_3 , el grupo R_3 está adjunto a un átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno adjunto al grupo piridilo, pirimidinilo,

9/10

pirazinilo, piridazinilo, o tiadiazolilo, 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 Nitro(ciano)vinilpiperazina tiene sólo un grupo R_3 , el grupo R_3 está adjunto a un átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno adjunto al grupo piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, o tiadiazolilo, 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 Nitro(ciano)vinilpiperazina tiene sólo un grupo R_3 , el grupo R_3 está adjunto a un átomo de carbono adyacente al nitrógeno adjunto al grupo piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, o tiadiazolilo, 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 Nitro(ciano)vinilpiperazina tiene sólo un grupo R_3 , el grupo R_3 está adjunto a un átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno adjunto al grupo $-C(NHAr_2)=C(CN)(R_4)$ o al grupo $-C(NHAr_2)=C(NO_2)(R_4)$, y el carbono al cual el grupo R_3 está adjunto se encuentra en la Configuración (R). En otra modalidad, el Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina tiene sólo un grupo R_3 , el grupo R_3 está adjunto a un átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno adjunto al grupo $-C(NHAr_2)=C(CN)(R_4)$ o al grupo $-C(NHAr_2)=C(NO_2)(R_4)$, y 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 halo. En otra modalidad, el Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina tiene sólo un grupo R_3 , el grupo R_3 está adjunto a un átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno adjunto al grupo $-C(NHAr_2)=C(CN)(R_4)$ o al grupo $-C(NHAr_2)=C(NO_2)(R_4)$, 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 Nitro(ciano)vinilpiperazina tiene sólo un grupo R_3 , el grupo R_3 está adjunto a un átomo de carbono adyacente al nitrógeno adjunto al grupo $-C(NHAr_2)=C(CN)(R_4)$ o al grupo $-C(NHAr_2)=C(NO_2)(R_4)$, 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 Nitro(ciano)vinilpiperazina tiene sólo un grupo R_3 , el grupo R_3 está adjunto a un átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno adjunto al grupo $-C(NHAr_2)=C(CN)(R_4)$ o al grupo $-C(NHAr_2)=C(NO_2)(R_4)$, y el carbono al cual el grupo R_3 está adjunto se encuentra en la Configuración (R) y R_3 es $-CH_2CH_3$.

97

En otra modalidad, el Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina tiene sólo un grupo R_3 , el grupo R_3 está adjunto a un átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno adjunto al grupo piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, o tiadiazolilo, y el carbono al cual el grupo R_3 está adjunto se encuentra en la Configuración (S). En otra modalidad, el Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina tiene sólo un grupo R_3 , el grupo R_3 está adjunto a un átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno adjunto al grupo piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, o tiadiazolilo, 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 Nitro(ciano)vinilpiperazina tiene sólo un grupo R_3 , el grupo R_3 está adjunto a un átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno adjunto al grupo piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, o tiadiazolilo, 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 Nitro(ciano)vinilpiperazina tiene sólo un grupo R_3 , el grupo R_3 está adjunto a un átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno adjunto al grupo piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, o tiadiazolilo, 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 Nitro(ciano)vinilpiperazina tiene sólo un grupo R_3 , el grupo R_3 está adjunto a un átomo de carbono adyacente al nitrógeno adjunto al grupo piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, o tiadiazolilo, 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 Nitro(ciano)vinilpiperazina tiene sólo un grupo R_3 , el grupo R_3 está adjunto a un átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno adjunto al grupo $-C(NHAr_2)=C(CN)(R_4)$ o al grupo $-C(NHAr_2)=C(NO_2)(R_4)$, y el carbono al cual el grupo R_3 está adjunto se encuentra en la Configuración (S). En otra modalidad, el Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina tiene sólo un grupo R_3 , el grupo R_3 está adjunto a un átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno adjunto al grupo $-C(NHAr_2)=C(CN)(R_4)$ o al grupo $-C(NHAr_2)=C(NO_2)(R_4)$, y 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 Nitro(ciano)vinilpiperazina tiene sólo un grupo R_3 , el grupo R_3 está adjunto a un átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno adjunto al grupo $-C(NHAr_2)=C(CN)(R_4)$ o

98

al grupo $-C(NHAr_2)=C(NO_2)(R_4)$, el carbono al cual el grupo R_3 está adjunto se encuentra en la Configuración (S) y R_3 $-CH_3$. En otra modalidad, el Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina tiene sólo un grupo R_3 , el grupo R_3 está adjunto a un átomo de carbono adyacente al nitrógeno adjunto al grupo $-C(NHAr_2)=C(CN)(R_4)$ o al grupo $-C(NHAr_2)=C(NO_2)(R_4)$, 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 Nitro(ciano)vinilpiperazina tiene sólo un grupo R_3 , el grupo R_3 está adjunto a un átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno adjunto al grupo $-C(NHAr_2)=C(CN)(R_4)$ o al grupo $-C(NHAr_2)=C(NO_2)(R_4)$, y el carbono al cual el grupo R_3 está adjunto se encuentra en la Configuración (S) y R_3 $-CH_2CH_3$.

Los enlaces representados por una línea  en los Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina de la Fórmula (I) y Fórmula (II) significan que el grupo R_4 y el grupo Ar_2 pueden ser *cis* relativo uno con otro, *trans* relativo uno con otro, o una mezcla de los isómeros *cis* y *trans*.

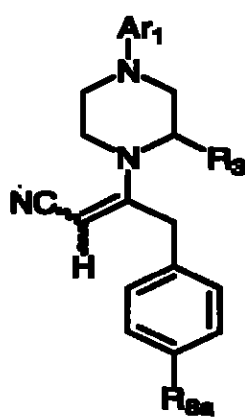
4.4 COMPUESTOS NITRO(CIANO)VINILPIPERAZINA ILUSTRATIVOS

Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina ilustrativos se encuentran listados más abajo en la Tablas 1-7.

Para la estructura química representada, *por ejemplo*, al principio de cada una de las Tablas 1-7, a es independientemente 0 ó 1. Cuando $a = 0$, el grupo en la posición "a" es $-H$. Cuando $a = 1$, el grupo en la posición "a" (R_a) es otro diferente a $-H$, *esto es*, es R_3 .

99

Tabla 1



(III)

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

Compuesto	AR ₁	R _{2a}
A1 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	- <i>tert</i> -butilo
A2 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	- <i>iso</i> -butilo
A3 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	- <i>sec</i> -butilo
A4 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	-ciclohexilo
A5 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	- <i>tert</i> -butoxi
A6 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	- <i>iso</i> -propoxi
A7 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	-CF ₃
A8 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	-OCF ₃
A9 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	-Cl
A10 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	-Br
A11 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	-I
A12 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	-n-butilo
A13 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	-n-propilo
A14 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	- <i>iso</i> -propilo
A15 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	- <i>tert</i> -butilo
A16 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	- <i>iso</i> -butilo
A17 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	- <i>sec</i> -butilo
A18 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	-ciclohexilo
A19 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	- <i>tert</i> -butoxi
A20 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	- <i>iso</i> -propoxi
A21 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	-CF ₃
A22 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	-OCF ₃
A23 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	-Cl
A24 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	-Br
A25 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	-I
A26 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	-n-butilo
A27 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	-n-propilo

100

A28 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	-iso-propilo
A29 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-tert-butilo
A30 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-iso-butilo
A31 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-sec-butilo
A32 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-ciclohexilo
A33 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-tert-butoxi
A34 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-iso-propoxi
A35 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-CF ₃
A36 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-OCF ₃
A37 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-Cl
A38 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-Br
A39 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-I
A40 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-n-butilo
A41 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-n-propilo
A42 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-iso-propilo
A43 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-tert-butilo
A44 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-iso-butilo
A45 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-sec-butilo
A46 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-ciclohexilo
A47 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-tert-butoxi
A48 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-iso-propoxi
A49 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-CF ₃
A50 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-OCF ₃
A51 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-Cl
A52 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-Br
A53 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-I
A54 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-n-butilo
A55 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-n-propilo
A56 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-iso-propilo
A57 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-tert-butilo
A58 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-iso-butilo
A59 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-sec-butilo
A60 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-ciclohexilo
A61 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-tert-butoxi
A62 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-iso-propoxi
A63 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-CF ₃
A64 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-OCF ₃
A65 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-Cl
A66 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-Br
A67 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-I
A68 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-n-butilo
A69 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-n-propilo
A70 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-iso-propilo
A71 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-tert-butilo
A72 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-iso-butilo
A73 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-sec-butilo
A74 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-ciclohexilo
A75 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-tert-butoxi

10

A76 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-iso-propoxi
A77 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-CF ₃
A78 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-OCF ₃
A79 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-Cl
A80 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-Br
A81 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-I
A82 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-n-butilo
A83 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-n-propilo
A84 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-iso-propilo
A85 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-tert-butilo
A86 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-iso-butilo
A87 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-sec-butilo
A88 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-ciclohexilo
A89 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-tert-butoxi
A90 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-iso-propoxi
A91 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-CF ₃
A92 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-OCF ₃
A93 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-Cl
A94 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-Br
A95 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-I
A96 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-n-butilo
A97 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-n-propilo
A98 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-iso-propilo
A99 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-tert-butilo
A100 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-iso-butilo
A101 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-sec-butilo
A102 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-ciclohexilo
A103 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-tert-butoxi
A104 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-iso-propoxi
A105 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-CF ₃
A106 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-OCF ₃
A107 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-Cl
A108 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-Br
A109 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-I
A110 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-n-butilo
A111 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-n-propilo
A112 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-iso-propilo
A113 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-tert-butilo
A114 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-iso-butilo
A115 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-sec-butilo
A116 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-ciclohexilo
A117 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-tert-butoxi
A118 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-iso-propoxi
A119 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-CF ₃
A120 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-OCF ₃
A121 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-Cl
A122 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-Br
A123 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-I

102

A124 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-n-butilo
A125 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-n-propilo
A126 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-iso-propilo
A127 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-tert-butilo
A128 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-iso-butilo
A129 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-sec-butilo
A130 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-ciclohexilo
A131 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-tert-butoxi
A132 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-iso-propoxi
A133 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-CF ₃
A134 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-OCF ₃
A135 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-Cl
A136 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-Br
A137 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-I
A138 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-n-butilo
A139 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-n-propilo
A140 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-iso-propilo
A141 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-tert-butilo
A142 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-iso-butilo
A143 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-sec-butilo
A144 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-ciclohexilo
A145 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-tert-butoxi
A146 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-iso-propoxi
A147 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-CF ₃
A148 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-OCF ₃
A149 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-Cl
A150 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-Br
A151 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-I
A152 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-n-butilo
A153 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-n-propilo
A154 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-iso-propilo
A155 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-tert-butilo
A156 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-iso-butilo
A157 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-sec-butilo
A158 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-ciclohexilo
A159 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-tert-butoxi
A160 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-iso-propoxi
A161 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-CF ₃
A162 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-OCF ₃
A163 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-Cl
A164 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-Br
A165 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-I
A166 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-n-butilo
A167 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-n-propilo
A168 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-iso-propilo
A169 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-tert-butilo
A170 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-iso-butilo
A171 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-sec-butilo

103

A172 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-ciclohexilo
A173 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	- <i>tert</i> -butoxi
A174 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	- <i>iso</i> -propoxi
A175 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-CF ₃
A176 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-OCF ₃
A177 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-Cl
A178 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-Br
A179 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-I
A180 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-n-butilo
A181 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-n-propilo
A182 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	- <i>iso</i> -propilo
A183 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	- <i>tert</i> -butilo
A184 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	- <i>iso</i> -butilo
A185 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	- <i>sec</i> -butilo
A186 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-ciclohexilo
A187 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	- <i>tert</i> -butoxi
A188 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	- <i>iso</i> -propoxi
A189 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-CF ₃
A190 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-OCF ₃
A191 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-Cl
A192 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-Br
A193 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-I
A194 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-n-butilo
A195 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-n-propilo
A196 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	- <i>iso</i> -propilo
A197 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	- <i>tert</i> -butilo
A198 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	- <i>iso</i> -butilo
A199 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	- <i>sec</i> -butilo
A200 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-ciclohexilo
A201 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	- <i>tert</i> -butoxi
A202 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	- <i>iso</i> -propoxi
A203 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-CF ₃
A204 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-OCF ₃
A205 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-Cl
A206 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-Br
A207 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-I
A208 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-n-butilo
A209 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-n-propilo
A210 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	- <i>iso</i> -propilo
A211 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	- <i>tert</i> -butilo
A212 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	- <i>iso</i> -butilo
A213 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	- <i>sec</i> -butilo
A214 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-ciclohexilo
A215 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	- <i>tert</i> -butoxi
A216 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	- <i>iso</i> -propoxi
A217 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-CF ₃
A218 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-OCF ₃
A219 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-Cl

104

A220 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-Br
A221 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-I
A222 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-n-butilo
A223 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-n-propilo
A224 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-iso-propilo
A225 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-tert-butilo
A226 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-iso-butilo
A227 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-sec-butilo
A228 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-ciclohexilo
A229 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-tert-butoxi
A230 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-iso-propoxi
A231 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-CF ₃
A232 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-OCF ₃
A233 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-Cl
A234 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-Br
A235 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-I
A236 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-n-butilo
A237 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-n-propilo
A238 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-iso-propilo
A239 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-tert-butilo
A240 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-iso-butilo
A241 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-sec-butilo
A242 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-ciclohexilo
A243 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-tert-butoxi
A244 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-iso-propoxi
A245 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-CF ₃
A246 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-OCF ₃
A247 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-Cl
A248 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-Br
A249 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-I
A250 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-n-butilo
A251 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-n-propilo
A252 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-iso-propilo
A253 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-tert-butilo
A254 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-iso-butilo
A255 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-sec-butilo
A256 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-ciclohexilo
A257 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-tert-butoxi
A258 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-iso-propoxi
A259 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-CF ₃
A260 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-OCF ₃
A261 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-Cl
A262 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-Br
A263 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-I
A264 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-n-butilo
A265 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-n-propilo
A266 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-iso-propilo
A267 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-tert-butilo

MS

A268 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-iso-butilo
A269 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-sec-butilo
A270 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-ciclohexilo
A271 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-tert-butoxi
A272 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-iso-propoxi
A273 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-CF ₃
A274 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-OCF ₃
A275 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-Cl
A276 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-Br
A277 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-I
A278 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-n-butilo
A279 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-n-propilo
A280 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-iso-propilo
A281 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-tert-butilo
A282 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-iso-butilo
A283 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-sec-butilo
A284 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-ciclohexilo
A285 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-tert-butoxi
A286 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-iso-propoxi
A287 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-CF ₃
A288 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-OCF ₃
A289 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-Cl
A290 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-Br
A291 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-I
A292 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-n-butilo
A293 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-n-propilo
A294 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-iso-propilo
A295 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-tert-butilo
A296 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-iso-butilo
A297 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-sec-butilo
A298 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-ciclohexilo
A299 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-tert-butoxi
A300 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-iso-propoxi
A301 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-CF ₃
A302 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-OCF ₃
A303 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-Cl
A304 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-Br
A305 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-I
A306 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-n-butilo
A307 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-n-propilo
A308 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-iso-propilo

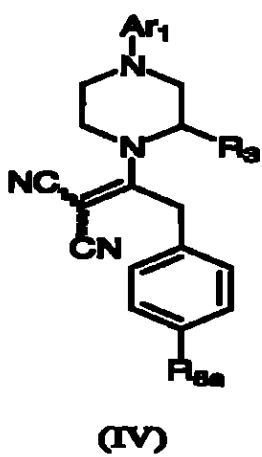
"a" significa que R₃ es -H₃.

"b" significa que R₃ es -CH₃ y el Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina es racémico.

5 "c" significa que R₃ es -CH₃ y el átomo de carbono al cual R₃ está adjunto se encuentra en la configuración (R).

"d" significa que R₃ es -CH₃ y el átomo de carbono al cual R₃ está adjunto se encuentra en la configuración (S).

Tabla 2



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

Compuesto	Ar ₁	R _{9a}
B1 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	- <i>tert</i> -butilo
B2 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	- <i>iso</i> -butilo
B3 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	- <i>sec</i> -butilo
B4 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	-ciclohexilo
B5 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	- <i>tert</i> -butoxi
B6 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	- <i>iso</i> -propoxi
B7 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	-CF ₃
B8 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	-OCF ₃
B9 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	-Cl
B10 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	-Br
B11 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	-I
B12 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	- <i>n</i> -butilo
B13 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	- <i>n</i> -propilo
B14 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	- <i>iso</i> -propilo
B15 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	- <i>tert</i> -butilo
B16 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	- <i>iso</i> -butilo
B17 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	- <i>sec</i> -butilo
B18 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	-ciclohexilo
B19 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	- <i>tert</i> -butoxi
B20 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	- <i>iso</i> -propoxi
B21 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	-CF ₃
B22 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	-OCF ₃
B23 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	-Cl
B24 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	-Br
B25 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	-I
B26 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	- <i>n</i> -butilo
B27 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	- <i>n</i> -propilo
B28 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	- <i>iso</i> -propilo

10X

B29 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	- <i>tert</i> -butilo
B30 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	- <i>iso</i> -butilo
B31 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	- <i>sec</i> -butilo
B32 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-ciclohexilo
B33 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	- <i>tert</i> -butoxi
B34 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	- <i>iso</i> -propoxi
B35 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-CF ₃
B36 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-OCF ₃
B37 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-Cl
B38 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-Br
B39 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-I
B40 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-n-butilo
B41 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-n-propilo
B42 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	- <i>iso</i> -propilo
B43 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	- <i>tert</i> -butilo
B44 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	- <i>iso</i> -butilo
B45 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	- <i>sec</i> -butilo
B46 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-ciclohexilo
B47 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	- <i>tert</i> -butoxi
B48 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	- <i>iso</i> -propoxi
B49 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-CF ₃
B50 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-OCF ₃
B51 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-Cl
B52 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-Br
B53 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-I
B54 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-n-butilo
B55 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-n-propilo
B56 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	- <i>iso</i> -propilo
B57 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	- <i>tert</i> -butilo
B58 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	- <i>iso</i> -butilo
B59 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	- <i>sec</i> -butilo
B60 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-ciclohexilo
B61 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	- <i>tert</i> -butoxi
B62 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	- <i>iso</i> -propoxi
B63 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-CF ₃
B64 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-OCF ₃
B65 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-Cl
B66 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-Br
B67 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-I
B68 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-n-butilo
B69 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-n-propilo
B70 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	- <i>iso</i> -propilo
B71 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	- <i>tert</i> -butilo
B72 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	- <i>iso</i> -butilo
B73 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	- <i>sec</i> -butilo
B74 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-ciclohexilo
B75 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	- <i>tert</i> -butoxi
B76 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	- <i>iso</i> -propoxi

108

B77 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-CF ₃
B78 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-OCF ₃
B79 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-Cl
B80 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-Br
B81 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-I
B82 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-n-butilo
B83 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-n-propilo
B84 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-iso-propilo
B85 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-tert-butilo
B86 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-iso-butilo
B87 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-sec-butilo
B88 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-ciclohexilo
B89 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-tert-butoxi
B90 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-iso-propoxi
B91 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-CF ₃
B92 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-OCF ₃
B93 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-Cl
B94 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-Br
B95 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-I
B96 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-n-butilo
B97 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-n-propilo
B98 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-iso-propilo
B99 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-tert-butilo
B100 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-iso-butilo
B101 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-sec-butilo
B102 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-ciclohexilo
B103 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-tert-butoxi
B104 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-iso-propoxi
B105 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-CF ₃
B106 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-OCF ₃
B107 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-Cl
B108 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-Br
B109 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-I
B110 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-n-butilo
B111 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-n-propilo
B112 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-iso-propilo
B113 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-tert-butilo
B114 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-iso-butilo
B115 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-sec-butilo
B116 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-ciclohexilo
B117 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-tert-butoxi
B118 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-iso-propoxi
B119 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-CF ₃
B120 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-OCF ₃
B121 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-Cl
B122 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-Br
B123 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-I
B124 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-n-butilo

109

B125 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-n-propilo
B126 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-iso-propilo
B127 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-tert-butilo
B128 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-iso-butilo
B129 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-sec-butilo
B130 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-ciclohexilo
B131 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-tert-butoxi
B132 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-iso-propoxi
B133 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-CF ₃
B134 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-OCF ₃
B135 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-Cl
B136 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-Br
B137 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-I
B138 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-n-butilo
B139 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-n-propilo
B140 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-iso-propilo
B141 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-tert-butilo
B142 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-iso-butilo
B143 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-sec-butilo
B144 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-ciclohexilo
B145 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-tert-butoxi
B146 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-iso-propoxi
B147 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-CF ₃
B148 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-OCF ₃
B149 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-Cl
B150 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-Br
B151 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-I
B152 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-n-butilo
B153 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-n-propilo
B154 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-iso-propilo
B155 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-tert-butilo
B156 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-iso-butilo
B157 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-sec-butilo
B158 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-ciclohexilo
B159 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-tert-butoxi
B160 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-iso-propoxi
B161 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-CF ₃
B162 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-OCF ₃
B163 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-Cl
B164 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-Br
B165 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-I
B166 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-n-butilo
B167 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-n-propilo
B168 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-iso-propilo
B169 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-tert-butilo
B170 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-iso-butilo
B171 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-sec-butilo
B172 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-ciclohexilo

110
112

B173 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	- <i>tert</i> -butoxi
B174 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	- <i>iso</i> -propoxi
B175 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-CF ₃
B176 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-OCF ₃
B177 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-Cl
B178 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-Br
B179 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-I
B180 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-n-butilo
B181 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-n-propilo
B182 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	- <i>iso</i> -propilo
B183 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	- <i>tert</i> -butilo
B184 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	- <i>iso</i> -butilo
B185 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	- <i>sec</i> -butilo
B186 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-ciclohexilo
B187 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	- <i>tert</i> -butoxi
B188 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	- <i>iso</i> -propoxi
B189 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-CF ₃
B190 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-OCF ₃
B191 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-Cl
B192 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-Br
B193 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-I
B194 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-n-butilo
B195 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-n-propilo
B196 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	- <i>iso</i> -propilo
B197 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	- <i>tert</i> -butilo
B198 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	- <i>iso</i> -butilo
B199 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	- <i>sec</i> -butilo
B200 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-ciclohexilo
B201 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	- <i>tert</i> -butoxi
B202 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	- <i>iso</i> -propoxi
B203 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-CF ₃
B204 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-OCF ₃
B205 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-Cl
B206 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-Br
B207 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-I
B208 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-n-butilo
B209 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-n-propilo
B210 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	- <i>iso</i> -propilo
B211 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	- <i>tert</i> -butilo
B212 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	- <i>iso</i> -butilo
B213 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	- <i>sec</i> -butilo
B214 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-ciclohexilo
B215 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	- <i>tert</i> -butoxi
B216 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	- <i>iso</i> -propoxi
B217 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-CF ₃
B218 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-OCF ₃
B219 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-Cl
B220 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-Br

B221 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-I
B222 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-n-butilo
B223 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-n-propilo
B224 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-iso-propilo
B225 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-tert-butilo
B226 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-iso-butilo
B227 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-sec-butilo
B228 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-ciclohexilo
B229 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-tert-butoxi
B230 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-iso-propoxi
B231 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-CF ₃
B232 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-OCF ₃
B233 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-Cl
B234 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-Br
B235 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-I
B236 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-n-butilo
B237 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-n-propilo
B238 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-iso-propilo
B239 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-tert-butilo
B240 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-iso-butilo
B241 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-sec-butilo
B242 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-ciclohexilo
B243 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-tert-butoxi
B244 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-iso-propoxi
B245 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-CF ₃
B246 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-OCF ₃
B247 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-Cl
B248 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-Br
B249 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-I
B250 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-n-butilo
B251 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-n-propilo
B252 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-iso-propilo
B253 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-tert-butilo
B254 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-iso-butilo
B255 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-sec-butilo
B256 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-ciclohexilo
B257 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-tert-butoxi
B258 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-iso-propoxi
B259 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-CF ₃
B260 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-OCF ₃
B261 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-Cl
B262 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-Br
B263 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-I
B264 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-n-butilo
B265 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-n-propilo
B266 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-iso-propilo
B267 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-tert-butilo
B268 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-iso-butilo

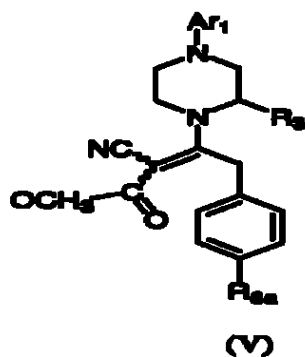
112

B269 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-sec-butilo
B270 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-ciclohexilo
B271 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-tert-butoxi
B272 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-iso-propoxi
B273 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-CF ₃
B274 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-OCF ₃
B275 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-Cl
B276 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-Br
B277 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-I
B278 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-n-butilo
B279 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-n-propilo
B280 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-iso-propilo
B281 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-tert-butilo
B282 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-iso-butilo
B283 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-sec-butilo
B284 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-ciclohexilo
B285 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-tert-butoxi
B286 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-iso-propoxi
B287 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-CF ₃
B288 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-OCF ₃
B289 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-Cl
B290 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-Br
B291 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-I
B292 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-n-butilo
B293 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-n-propilo
B294 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-iso-propilo
B295 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-tert-butilo
B296 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-iso-butilo
B297 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-sec-butilo
B298 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-ciclohexilo
B299 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-tert-butoxi
B300 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-iso-propoxi
B301 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-CF ₃
B302 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-OCF ₃
B303 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-Cl
B304 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-Br
B305 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-I
B306 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-n-butilo
B307 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-n-propilo
B308 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-iso-propilo

- “a” significa que R₃ es -H₃.
- “b” significa que R₃ es -CH₃ y el Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina es racémico.
- “c” significa que R₃ es -CH₃ y el átomo de carbono al cual R₃ está adjunto se encuentra en la configuración (R).
- “d” significa que R₃ es -CH₃ y el átomo de carbono al cual R₃ está adjunto se encuentra en la configuración (S).

5

Tabla 3



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

Compuesto	Ar ₁	R _{2a}
C1 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	- <i>tert</i> -butilo
C2 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	- <i>iso</i> -butilo
C3 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	- <i>sec</i> -butilo
C4 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	-ciclohexilo
C5 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	- <i>tert</i> -butoxi
C6 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	- <i>iso</i> -propoxi
C7 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	-CF ₃
C8 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	-OCF ₃
C9 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	-Cl
C10 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	-Br
C11 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	-I
C12 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	- <i>n</i> -butilo
C13 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	- <i>n</i> -propilo
C14 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	- <i>iso</i> -propilo
C15 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	- <i>tert</i> -butilo
C16 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	- <i>iso</i> -butilo
C17 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	- <i>sec</i> -butilo
C18 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	-ciclohexilo
C19 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	- <i>tert</i> -butoxi
C20 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	- <i>iso</i> -propoxi
C21 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	-CF ₃
C22 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	-OCF ₃
C23 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	-Cl
C24 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	-Br
C25 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	-I
C26 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	- <i>n</i> -butilo
C27 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	- <i>n</i> -propilo
C28 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	- <i>iso</i> -propilo
C29 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	- <i>tert</i> -butilo
C30 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	- <i>iso</i> -butilo

114

C31 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-sec-butilo
C32 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-ciclohexilo
C33 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-tert-butoxi
C34 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-iso-propoxi
C35 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-CF ₃
C36 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-OCF ₃
C37 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-Cl
C38 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-Br
C39 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-I
C40 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-n-butilo
C41 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-n-propilo
C42 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-iso-propilo
C43 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-tert-butilo
C44 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-iso-butilo
C45 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-sec-butilo
C46 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-ciclohexilo
C47 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-tert-butoxi
C48 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-iso-propoxi
C49 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-CF ₃
C50 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-OCF ₃
C51 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-Cl
C52 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-Br
C53 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-I
C54 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-n-butilo
C55 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-n-propilo
C56 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-iso-propilo
C57 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-tert-butilo
C58 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-iso-butilo
C59 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-sec-butilo
C60 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-ciclohexilo
C61 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-tert-butoxi
C62 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-iso-propoxi
C63 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-CF ₃
C64 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-OCF ₃
C65 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-Cl
C66 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-Br
C67 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-I
C68 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-n-butilo
C69 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-n-propilo
C70 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-iso-propilo
C71 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-tert-butilo
C72 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-iso-butilo
C73 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-sec-butilo
C74 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-ciclohexilo
C75 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-tert-butoxi
C76 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-iso-propoxi
C77 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-CF ₃
C78 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-OCF ₃

115

C79 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-Cl
C80 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-Br
C81 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-I
C82 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-n-butilo
C83 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-n-propilo
C84 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-iso-propilo
C85 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-tert-butilo
C86 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-iso-butilo
C87 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-sec-butilo
C88 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-ciclohexilo
C89 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-tert-butoxi
C90 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-iso-propoxi
C91 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-CF ₃
C92 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-OCF ₃
C93 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-Cl
C94 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-Br
C95 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-I
C96 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-n-butilo
C97 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-n-propilo
C98 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-iso-propilo
C99 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-tert-butilo
C100 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-iso-butilo
C101 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-sec-butilo
C102 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-ciclohexilo
C103 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-tert-butoxi
C104 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-iso-propoxi
C105 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-CF ₃
C106 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-OCF ₃
C107 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-Cl
C108 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-Br
C109 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-I
C110 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-n-butilo
C111 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-n-propilo
C112 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-iso-propilo
C113 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-tert-butilo
C114 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-iso-butilo
C115 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-sec-butilo
C116 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-ciclohexilo
C117 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-tert-butoxi
C118 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-iso-propoxi
C119 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-CF ₃
C120 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-OCF ₃
C121 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-Cl
C122 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-Br
C123 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-I
C124 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-n-butilo
C125 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-n-propilo
C126 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-iso-propilo

116

C127 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	- <i>tert</i> -butilo
C128 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	- <i>iso</i> -butilo
C129 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	- <i>sec</i> -butilo
C130 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-ciclohexilo
C131 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	- <i>tert</i> -butoxi
C132 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	- <i>iso</i> -propoxi
C133 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-CF ₃
C134 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-OCF ₃
C135 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-Cl
C136 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-Br
C137 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-I
C138 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-n-butilo
C139 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-n-propilo
C140 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	- <i>iso</i> -propilo
C141 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	- <i>tert</i> -butilo
C142 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	- <i>iso</i> -butilo
C143 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	- <i>sec</i> -butilo
C144 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-ciclohexilo
C145 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	- <i>tert</i> -butoxi
C146 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	- <i>iso</i> -propoxi
C147 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-CF ₃
C148 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-OCF ₃
C149 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-Cl
C150 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-Br
C151 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-I
C152 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-n-butilo
C153 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-n-propilo
C154 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	- <i>iso</i> -propilo
C155 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	- <i>tert</i> -butilo
C156 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	- <i>iso</i> -butilo
C157 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	- <i>sec</i> -butilo
C158 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-ciclohexilo
C159 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	- <i>tert</i> -butoxi
C160 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	- <i>iso</i> -propoxi
C161 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-CF ₃
C162 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-OCF ₃
C163 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-Cl
C164 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-Br
C165 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-I
C166 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-n-butilo
C167 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-n-propilo
C168 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	- <i>iso</i> -propilo
C169 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	- <i>tert</i> -butilo
C170 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	- <i>iso</i> -butilo
C171 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	- <i>sec</i> -butilo
C172 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-ciclohexilo
C173 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	- <i>tert</i> -butoxi
C174 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	- <i>iso</i> -propoxi

C175 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-CF ₃
C176 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-OCF ₃
C177 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-Cl
C178 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-Br
C179 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-I
C180 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-n-butilo
C181 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-n-propilo
C182 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-iso-propilo
C183 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-tert-butilo
C184 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-iso-butilo
C185 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-sec-butilo
C186 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-ciclohexilo
C187 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-tert-butoxi
C188 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-iso-propoxi
C189 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-CF ₃
C190 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-OCF ₃
C191 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-Cl
C192 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-Br
C193 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-I
C194 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-n-butilo
C195 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-n-propilo
C196 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-iso-propilo
C197 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-tert-butilo
C198 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-iso-butilo
C199 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-sec-butilo
C200 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-ciclohexilo
C201 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-tert-butoxi
C202 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-iso-propoxi
C203 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-CF ₃
C204 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-OCF ₃
C205 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-Cl
C206 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-Br
C207 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-I
C208 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-n-butilo
C209 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-n-propilo
C210 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-iso-propilo
C211 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-tert-butilo
C212 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-iso-butilo
C213 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-sec-butilo
C214 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-ciclohexilo
C215 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-tert-butoxi
C216 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-iso-propoxi
C217 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-CF ₃
C218 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-OCF ₃
C219 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-Cl
C220 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-Br
C221 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-I
C222 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-n-butilo

117

118

C223 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-n-propilo
C224 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-iso-propilo
C225 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-tert-butilo
C226 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-iso-butilo
C227 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-sec-butilo
C228 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-ciclohexilo
C229 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-tert-butoxi
C230 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-iso-propoxi
C231 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-CF ₃
C232 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-OCF ₃
C233 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-Cl
C234 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-Br
C235 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-I
C236 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-n-butilo
C237 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-n-propilo
C238 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-iso-propilo
C239 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-tert-butilo
C240 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-iso-butilo
C241 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-sec-butilo
C242 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-ciclohexilo
C243 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-tert-butoxi
C244 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-iso-propoxi
C245 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-CF ₃
C246 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-OCF ₃
C247 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-Cl
C248 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-Br
C249 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-I
C250 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-n-butilo
C251 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-n-propilo
C252 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-iso-propilo
C253 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-tert-butilo
C254 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-iso-butilo
C255 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-sec-butilo
C256 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-ciclohexilo
C257 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-tert-butoxi
C258 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-iso-propoxi
C259 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-CF ₃
C260 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-OCF ₃
C261 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-Cl
C262 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-Br
C263 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-I
C264 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-n-butilo
C265 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-n-propilo
C266 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-iso-propilo
C267 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-tert-butilo
C268 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-iso-butilo
C269 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-sec-butilo
C270 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-ciclohexilo

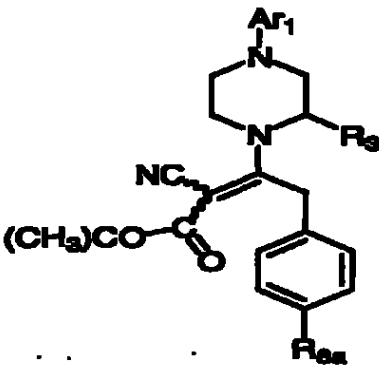
119

C271 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	- <i>tert</i> -butoxi
C272 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	- <i>iso</i> -propoxi
C273 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-CF ₃
C274 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-OCF ₃
C275 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-Cl
C276 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-Br
C277 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-I
C278 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-n-butilo
C279 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-n-propilo
C280 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	- <i>iso</i> -propilo
C281 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	- <i>tert</i> -butilo
C282 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	- <i>iso</i> -butilo
C283 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	- <i>sec</i> -butilo
C284 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-ciclohexilo
C285 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	- <i>tert</i> -butoxi
C286 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	- <i>iso</i> -propoxi
C287 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-CF ₃
C288 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-OCF ₃
C289 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-Cl
C290 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-Br
C291 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-I
C292 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-n-butilo
C293 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-n-propilo
C294 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	- <i>iso</i> -propilo
C295 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	- <i>tert</i> -butilo
C296 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	- <i>iso</i> -butilo
C297 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	- <i>sec</i> -butilo
C298 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-ciclohexilo
C299 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	- <i>tert</i> -butoxi
C300 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	- <i>iso</i> -propoxi
C301 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-CF ₃
C302 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-OCF ₃
C303 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-Cl
C304 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-Br
C305 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-I
C306 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-n-butilo
C307 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-n-propilo
C308 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	- <i>iso</i> -propilo

- “a” significa que R₃ es -H₃.
 “b” significa que R₃ es -CH₃ y el Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina es racémico.
 “c” significa que R₃ es -CH₃ y el átomo de carbono al cual R₃ está adjunto se encuentra en la configuración (R).
 “d” significa que R₃ es -CH₃ y el átomo de carbono al cual R₃ está adjunto se encuentra en la configuración (S).

221

Tabla 4



(VI)

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

5

Compuesto	Ar ₁	R _{sa}
D1 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	- <i>tert</i> -butilo
D2 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	- <i>iso</i> -butilo
D3 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	- <i>sec</i> -butilo
D4 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	-ciclohexilo
D5 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	- <i>tert</i> -butoxi
D6 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	- <i>iso</i> -propoxi
D7 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	-CF ₃
D8 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	-OCF ₃
D9 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	-Cl
D10 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	-Br
D11 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	-I
D12 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	-n-butilo
D13 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	-n-propilo
D14 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	- <i>iso</i> -propilo
D15 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	- <i>tert</i> -butilo
D16 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	- <i>iso</i> -butilo
D17 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	- <i>sec</i> -butilo
D18 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	-ciclohexilo
D19 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	- <i>tert</i> -butoxi
D20 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	- <i>iso</i> -propoxi
D21 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	-CF ₃
D22 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	-OCF ₃
D23 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	-Cl
D24 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	-Br
D25 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	-I
D26 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	-n-butilo
D27 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	-n-propilo
D28 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	- <i>iso</i> -propilo
D29 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	- <i>tert</i> -butilo
D30 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	- <i>iso</i> -butilo

121

D31 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-sec-butilo
D32 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-ciclohexilo
D33 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-tert-butoxi
D34 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-iso-propoxi
D35 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-CF ₃
D36 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-OCF ₃
D37 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-Cl
D38 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-Br
D39 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-I
D40 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-n-butilo
D41 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-n-propilo
D42 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-iso-propilo
D43 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-tert-butilo
D44 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-iso-butilo
D45 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-sec-butilo
D46 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-ciclohexilo
D47 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-tert-butoxi
D48 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-iso-propoxi
D49 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-CF ₃
D50 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-OCF ₃
D51 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-Cl
D52 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-Br
D53 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-I
D54 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-n-butilo
D55 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-n-propilo
D56 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-iso-propilo
D57 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-tert-butilo
D58 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-iso-butilo
D59 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-sec-butilo
D60 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-ciclohexilo
D61 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-tert-butoxi
D62 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-iso-propoxi
D63 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-CF ₃
D64 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-OCF ₃
D65 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-Cl
D66 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-Br
D67 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-I
D68 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-n-butilo
D69 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-n-propilo
D70 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-iso-propilo
D71 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-tert-butilo
D72 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-iso-butilo
D73 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-sec-butilo
D74 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-ciclohexilo
D75 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-tert-butoxi
D76 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-iso-propoxi
D77 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-CF ₃
D78 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-OCF ₃

22

D79 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-Cl
D80 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-Br
D81 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-I
D82 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-n-butilo
D83 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-n-propilo
D84 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-iso-propilo
D85 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-tert-butilo
D86 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-iso-butilo
D87 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-sec-butilo
D88 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-ciclohexilo
D89 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-tert-butoxi
D90 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-iso-propoxi
D91 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-CF ₃
D92 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-OCF ₃
D93 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-Cl
D94 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-Br
D95 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-I
D96 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-n-butilo
D97 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-n-propilo
D98 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-iso-propilo
D99 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-tert-butilo
D100 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-iso-butilo
D101 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-sec-butilo
D102 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-ciclohexilo
D103 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-tert-butoxi
D104 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-iso-propoxi
D105 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-CF ₃
D106 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-OCF ₃
D107 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-Cl
D108 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-Br
D109 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-I
D110 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-n-butilo
D111 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-n-propilo
D112 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-iso-propilo
D113 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-tert-butilo
D114 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-iso-butilo
D115 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-sec-butilo
D116 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-ciclohexilo
D117 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-tert-butoxi
D118 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-iso-propoxi
D119 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-CF ₃
D120 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-OCF ₃
D121 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-Cl
D122 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-Br
D123 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-I
D124 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-n-butilo
D125 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-n-propilo
D126 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-iso-propilo

123

D127 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	- <i>tert</i> -butilo
D128 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	- <i>iso</i> -butilo
D129 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	- <i>sec</i> -butilo
D130 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-ciclohexilo
D131 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	- <i>tert</i> -butoxi
D132 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	- <i>iso</i> -propoxi
D133 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-CF ₃
D134 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-OCF ₃
D135 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-Cl
D136 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-Br
D137 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-I
D138 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-n-butilo
D139 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-n-propilo
D140 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	- <i>iso</i> -propilo
D141 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	- <i>tert</i> -butilo
D142 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	- <i>iso</i> -butilo
D143 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	- <i>sec</i> -butilo
D144 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-ciclohexilo
D145 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	- <i>tert</i> -butoxi
D146 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	- <i>iso</i> -propoxi
D147 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-CF ₃
D148 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-OCF ₃
D149 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-Cl
D150 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-Br
D151 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-I
D152 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-n-butilo
D153 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-n-propilo
D154 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	- <i>iso</i> -propilo
D155 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	- <i>tert</i> -butilo
D156 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	- <i>iso</i> -butilo
D157 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	- <i>sec</i> -butilo
D158 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-ciclohexilo
D159 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	- <i>tert</i> -butoxi
D160 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	- <i>iso</i> -propoxi
D161 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-CF ₃
D162 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-OCF ₃
D163 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-Cl
D164 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-Br
D165 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-I
D166 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-n-butilo
D167 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-n-propilo
D168 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	- <i>iso</i> -propilo
D169 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	- <i>tert</i> -butilo
D170 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	- <i>iso</i> -butilo
D171 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	- <i>sec</i> -butilo
D172 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-ciclohexilo
D173 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	- <i>tert</i> -butoxi
D174 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	- <i>iso</i> -propoxi

124

D175 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-CF ₃
D176 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-OCF ₃
D177 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-Cl
D178 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-Br
D179 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-I
D180 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-n-butilo
D181 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-n-propilo
D182 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-iso-propilo
D183 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-tert-butilo
D184 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-iso-butilo
D185 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-sec-butilo
D186 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-ciclohexilo
D187 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-tert-butoxi
D188 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-iso-propoxi
D189 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-CF ₃
D190 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-OCF ₃
D191 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-Cl
D192 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-Br
D193 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-I
D194 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-n-butilo
D195 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-n-propilo
D196 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-iso-propilo
D197 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-tert-butilo
D198 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-iso-butilo
D199 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-sec-butilo
D200 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-ciclohexilo
D201 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-tert-butoxi
D202 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-iso-propoxi
D203 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-CF ₃
D204 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-OCF ₃
D205 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-Cl
D206 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-Br
D207 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-I
D208 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-n-butilo
D209 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-n-propilo
D210 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-iso-propilo
D211 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-tert-butilo
D212 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-iso-butilo
D213 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-sec-butilo
D214 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-ciclohexilo
D215 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-tert-butoxi
D216 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-iso-propoxi
D217 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-CF ₃
D218 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-OCF ₃
D219 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-Cl
D220 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-Br
D221 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-I
D222 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-n-butilo

125

D223 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-n-propilo
D224 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-iso-propilo
D225 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-tert-butilo
D226 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-iso-butilo
D227 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-sec-butilo
D228 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-ciclohexilo
D229 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-tert-butoxi
D230 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-iso-propoxi
D231 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-CF ₃
D232 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-OCF ₃
D233 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-Cl
D234 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-Br
D235 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-I
D236 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-n-butilo
D237 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-n-propilo
D238 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-iso-propilo
D239 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-tert-butilo
D240 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-iso-butilo
D241 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-sec-butilo
D242 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-ciclohexilo
D243 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-tert-butoxi
D244 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-iso-propoxi
D245 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-CF ₃
D246 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-OCF ₃
D247 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-Cl
D248 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-Br
D249 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-I
D250 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-n-butilo
D251 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-n-propilo
D252 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-iso-propilo
D253 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-tert-butilo
D254 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-iso-butilo
D255 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-sec-butilo
D256 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-ciclohexilo
D257 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-tert-butoxi
D258 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-iso-propoxi
D259 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-CF ₃
D260 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-OCF ₃
D261 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-Cl
D262 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-Br
D263 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-I
D264 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-n-butilo
D265 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-n-propilo
D266 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-iso-propilo
D267 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-tert-butilo
D268 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-iso-butilo
D269 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-sec-butilo
D270 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-ciclohexilo

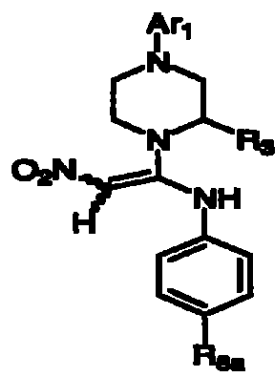
D271 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	- <i>tert</i> -butoxi
D272 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	- <i>iso</i> -propoxi
D273 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-CF ₃
D274 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-OCF ₃
D275 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-Cl
D276 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-Br
D277 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-I
D278 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-n-butilo
D279 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-n-propilo
D280 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	- <i>iso</i> -propilo
D281 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	- <i>tert</i> -butilo
D282 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	- <i>iso</i> -butilo
D283 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	- <i>sec</i> -butilo
D284 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-ciclohexilo
D285 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	- <i>tert</i> -butoxi
D286 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	- <i>iso</i> -propoxi
D287 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-CF ₃
D288 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-OCF ₃
D289 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-Cl
D290 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-Br
D291 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-I
D292 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-n-butilo
D293 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-n-propilo
D294 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	- <i>iso</i> -propilo
D295 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	- <i>tert</i> -butilo
D296 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	- <i>iso</i> -butilo
D297 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	- <i>sec</i> -butilo
D298 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-ciclohexilo
D299 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	- <i>tert</i> -butoxi
D300 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	- <i>iso</i> -propoxi
D301 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-CF ₃
D302 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-OCF ₃
D303 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-Cl
D304 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-Br
D305 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-I
D306 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-n-butilo
D307 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-n-propilo
D308 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	- <i>iso</i> -propilo

- “a” significa que R₃ es -H₃.
- “b” significa que R₃ es -CH₃ y el Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina es racémico.
- “c” significa que R₃ es -CH₃ y el átomo de carbono al cual R₃ está adjunto se encuentra en la configuración (R).
- “d” significa que R₃ es -CH₃ y el átomo de carbono al cual R₃ está adjunto se encuentra en la configuración (S).

5

127

Tabla 5



(VII)

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

Compuesto	Ar ₁	R ₂
E1 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	- <i>tert</i> -butilo
E2 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	- <i>iso</i> -butilo
E3 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	- <i>sec</i> -butilo
E4 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	-ciclohexilo
E5 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	- <i>tert</i> -butoxi
E6 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	- <i>iso</i> -propoxi
E7 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	-CF ₃
E8 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	-OCF ₃
E9 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	-Cl
E10 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	-Br
E11 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	-I
E12 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	- <i>n</i> -butilo
E13 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	- <i>n</i> -propilo
E14 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	- <i>iso</i> -propilo
E15 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	- <i>tert</i> -butilo
E16 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	- <i>iso</i> -butilo
E17 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	- <i>sec</i> -butilo
E18 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	-ciclohexilo
E19 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	- <i>tert</i> -butoxi
E20 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	- <i>iso</i> -propoxi
E21 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	-CF ₃
E22 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	-OCF ₃
E23 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	-Cl
E24 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	-Br
E25 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	-I
E26 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	- <i>n</i> -butilo
E27 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	- <i>n</i> -propilo
E28 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	- <i>iso</i> -propilo
E29 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	- <i>tert</i> -butilo
E30 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	- <i>iso</i> -butilo

128

E31 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	- <i>sec</i> -butilo
E32 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-ciclohexilo
E33 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	- <i>tert</i> -butoxi
E34 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	- <i>iso</i> -propoxi
E35 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-CF ₃
E36 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-OCF ₃
E37 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-Cl
E38 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-Br
E39 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-I
E40 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-n-butilo
E41 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-n-propilo
E42 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	- <i>iso</i> -propilo
E43 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	- <i>tert</i> -butilo
E44 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	- <i>iso</i> -butilo
E45 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	- <i>sec</i> -butilo
E46 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-ciclohexilo
E47 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	- <i>tert</i> -butoxi
E48 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	- <i>iso</i> -propoxi
E49 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-CF ₃
E50 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-OCF ₃
E51 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-Cl
E52 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-Br
E53 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-I
E54 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-n-butilo
E55 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-n-propilo
E56 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	- <i>iso</i> -propilo
E57 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	- <i>tert</i> -butilo
E58 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	- <i>iso</i> -butilo
E59 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	- <i>sec</i> -butilo
E60 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-ciclohexilo
E61 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	- <i>tert</i> -butoxi
E62 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	- <i>iso</i> -propoxi
E63 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-CF ₃
E64 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-OCF ₃
E65 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-Cl
E66 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-Br
E67 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-I
E68 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-n-butilo
E69 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-n-propilo
E70 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	- <i>iso</i> -propilo
E71 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	- <i>tert</i> -butilo
E72 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	- <i>iso</i> -butilo
E73 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	- <i>sec</i> -butilo
E74 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-ciclohexilo
E75 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	- <i>tert</i> -butoxi
E76 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	- <i>iso</i> -propoxi
E77 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-CF ₃
E78 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-OCF ₃

129

E79 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-Cl
E80 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-Br
E81 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-I
E82 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-n-butilo
E83 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-n-propilo
E84 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-iso-propilo
E85 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-tert-butilo
E86 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-iso-butilo
E87 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-sec-butilo
E88 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-ciclohexilo
E89 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-tert-butoxi
E90 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-iso-propoxi
E91 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-CF ₃
E92 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-OCF ₃
E93 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-Cl
E94 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-Br
E95 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-I
E96 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-n-butilo
E97 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-n-propilo
E98 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-iso-propilo
E99 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-tert-butilo
E100 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-iso-butilo
E101 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-sec-butilo
E102 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-ciclohexilo
E103 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-tert-butoxi
E104 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-iso-propoxi
E105 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-CF ₃
E106 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-OCF ₃
E107 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-Cl
E108 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-Br
E109 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-I
E110 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-n-butilo
E111 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-n-propilo
E112 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-iso-propilo
E113 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-tert-butilo
E114 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-iso-butilo
E115 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-sec-butilo
E116 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-ciclohexilo
E117 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-tert-butoxi
E118 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-iso-propoxi
E119 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-CF ₃
E120 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-OCF ₃
E121 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-Cl
E122 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-Br
E123 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-I
E124 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-n-butilo
E125 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-n-propilo
E126 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-iso-propilo

E127 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	- <i>tert</i> -butilo
E128 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	- <i>iso</i> -butilo
E129 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	- <i>sec</i> -butilo
E130 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-ciclohexilo
E131 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	- <i>tert</i> -butoxi
E132 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	- <i>iso</i> -propoxi
E133 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-CF ₃
E134 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-OCF ₃
E135 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-Cl
E136 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-Br
E137 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-I
E138 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-n-butilo
E139 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-n-propilo
E140 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	- <i>iso</i> -propilo
E141 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	- <i>tert</i> -butilo
E142 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	- <i>iso</i> -butilo
E143 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	- <i>sec</i> -butilo
E144 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-ciclohexilo
E145 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	- <i>tert</i> -butoxi
E146 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	- <i>iso</i> -propoxi
E147 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-CF ₃
E148 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-OCF ₃
E149 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-Cl
E150 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-Br
E151 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-I
E152 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-n-butilo
E153 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-n-propilo
E154 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	- <i>iso</i> -propilo
E155 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	- <i>tert</i> -butilo
E156 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	- <i>iso</i> -butilo
E157 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	- <i>sec</i> -butilo
E158 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-ciclohexilo
E159 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	- <i>tert</i> -butoxi
E160 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	- <i>iso</i> -propoxi
E161 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-CF ₃
E162 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-OCF ₃
E163 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-Cl
E164 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-Br
E165 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-I
E166 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-n-butilo
E167 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-n-propilo
E168 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	- <i>iso</i> -propilo
E169 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	- <i>tert</i> -butilo
E170 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	- <i>iso</i> -butilo
E171 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	- <i>sec</i> -butilo
E172 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-ciclohexilo
E173 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	- <i>tert</i> -butoxi
E174 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	- <i>iso</i> -propoxi

E175 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-CF ₃
E176 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-OCF ₃
E177 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-Cl
E178 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-Br
E179 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-I
E180 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-n-butilo
E181 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-n-propilo
E182 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-iso-propilo
E183 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-tert-butilo
E184 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-iso-butilo
E185 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-sec-butilo
E186 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-ciclohexilo
E187 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-tert-butoxi
E188 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-iso-propoxi
E189 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-CF ₃
E190 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-OCF ₃
E191 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-Cl
E192 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-Br
E193 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-I
E194 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-n-butilo
E195 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-n-propilo
E196 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-iso-propilo
E197 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-tert-butilo
E198 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-iso-butilo
E199 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-sec-butilo
E200 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-ciclohexilo
E201 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-tert-butoxi
E202 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-iso-propoxi
E203 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-CF ₃
E204 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-OCF ₃
E205 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-Cl
E206 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-Br
E207 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-I
E208 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-n-butilo
E209 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-n-propilo
E210 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-iso-propilo
E211 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-tert-butilo
E212 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-iso-butilo
E213 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-sec-butilo
E214 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-ciclohexilo
E215 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-tert-butoxi
E216 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-iso-propoxi
E217 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-CF ₃
E218 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-OCF ₃
E219 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-Cl
E220 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-Br
E221 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-I
E222 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-n-butilo

62

E223 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-n-propilo
E224 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-iso-propilo
E225 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-tert-butilo
E226 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-iso-butilo
E227 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-sec-butilo
E228 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-ciclohexilo
E229 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-tert-butoxi
E230 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-iso-propoxi
E231 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-CF ₃
E232 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-OCF ₃
E233 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-Cl
E234 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-Br
E235 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-I
E236 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-n-butilo
E237 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-n-propilo
E238 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-iso-propilo
E239 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-tert-butilo
E240 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-iso-butilo
E241 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-sec-butilo
E242 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-ciclohexilo
E243 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-tert-butoxi
E244 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-iso-propoxi
E245 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-CF ₃
E246 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-OCF ₃
E247 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-Cl
E248 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-Br
E249 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-I
E250 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-n-butilo
E251 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-n-propilo
E252 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-iso-propilo
E253 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-tert-butilo
E254 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-iso-butilo
E255 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-sec-butilo
E256 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-ciclohexilo
E257 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-tert-butoxi
E258 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-iso-propoxi
E259 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-CF ₃
E260 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-OCF ₃
E261 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-Cl
E262 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-Br
E263 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-I
E264 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-n-butilo
E265 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-n-propilo
E266 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-iso-propilo
E267 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-tert-butilo
E268 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-iso-butilo
E269 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-sec-butilo
E270 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-ciclohexilo

133

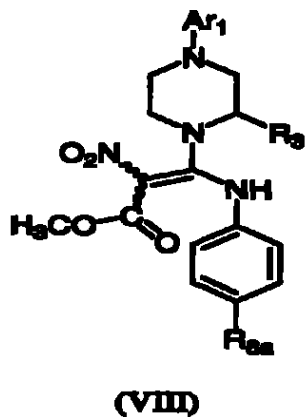
E271 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	- <i>tert</i> -butoxi
E272 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	- <i>iso</i> -propoxi
E273 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-CF ₃
E274 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-OCF ₃
E275 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-Cl
E276 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-Br
E277 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-I
E278 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	- <i>n</i> -butilo
E279 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	- <i>n</i> -propilo
E280 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	- <i>iso</i> -propilo
E281 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	- <i>tert</i> -butilo
E282 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	- <i>iso</i> -butilo
E283 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	- <i>sec</i> -butilo
E284 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-ciclohexilo
E285 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	- <i>tert</i> -butoxi
E286 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	- <i>iso</i> -propoxi
E287 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-CF ₃
E288 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-OCF ₃
E289 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-Cl
E290 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-Br
E291 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-I
E292 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	- <i>n</i> -butilo
E293 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	- <i>n</i> -propilo
E294 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	- <i>iso</i> -propilo
E295 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	- <i>tert</i> -butilo
E296 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	- <i>iso</i> -butilo
E297 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	- <i>sec</i> -butilo
E298 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-ciclohexilo
E299 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	- <i>tert</i> -butoxi
E300 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	- <i>iso</i> -propoxi
E301 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-CF ₃
E302 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-OCF ₃
E303 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-Cl
E304 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-Br
E305 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-I
E306 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	- <i>n</i> -butilo
E307 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	- <i>n</i> -propilo
E308 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	- <i>iso</i> -propilo

- “a” significa que R₃ es -H₃.
- “b” significa que R₃ es -CH₃ y el Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina es racémico.
- “c” significa que R₃ es -CH₃ y el átomo de carbono al cual R₃ está adjunto se encuentra en la configuración (R).
- “d” significa que R₃ es -CH₃ y el átomo de carbono al cual R₃ está adjunto se encuentra en la configuración (S).

5

134

Tabla 6



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

Compuesto	Ar ₁	R ₂
F1 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	- <i>tert</i> -butilo
F2 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	- <i>iso</i> -butilo
F3 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	- <i>sec</i> -butilo
F4 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	-ciclohexilo
F5 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	- <i>tert</i> -butoxi
F6 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	- <i>iso</i> -propoxi
F7 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	-CF ₃
F8 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	-OCF ₃
F9 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	-Cl
F10 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	-Br
F11 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	-I
F12 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	- <i>n</i> -butilo
F13 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	- <i>n</i> -propilo
F14 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	- <i>iso</i> -propilo
F15 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	- <i>tert</i> -butilo
F16 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	- <i>iso</i> -butilo
F17 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	- <i>sec</i> -butilo
F18 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	-ciclohexilo
F19 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	- <i>tert</i> -butoxi
F20 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	- <i>iso</i> -propoxi
F21 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	-CF ₃
F22 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	-OCF ₃
F23 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	-Cl
F24 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	-Br
F25 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	-I
F26 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	- <i>n</i> -butilo
F27 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	- <i>n</i> -propilo
F28 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	- <i>iso</i> -propilo
F29 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	- <i>tert</i> -butilo
F30 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	- <i>iso</i> -butilo

35

F31 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-sec-butilo
F32 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-ciclohexilo
F33 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-tert-butoxi
F34 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-iso-propoxi
F35 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-CF ₃
F36 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-OCF ₃
F37 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-Cl
F38 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-Br
F39 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-I
F40 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-n-butilo
F41 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-n-propilo
F42 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-iso-propilo
F43 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-tert-butilo
F44 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-iso-butilo
F45 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-sec-butilo
F46 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-ciclohexilo
F47 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-tert-butoxi
F48 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-iso-propoxi
F49 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-CF ₃
F50 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-OCF ₃
F51 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-Cl
F52 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-Br
F53 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-I
F54 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-n-butilo
F55 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-n-propilo
F56 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-iso-propilo
F57 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-tert-butilo
F58 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-iso-butilo
F59 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-sec-butilo
F60 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-ciclohexilo
F61 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-tert-butoxi
F62 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-iso-propoxi
F63 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-CF ₃
F64 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-OCF ₃
F65 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-Cl
F66 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-Br
F67 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-I
F68 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-n-butilo
F69 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-n-propilo
F70 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-iso-propilo
F71 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-tert-butilo
F72 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-iso-butilo
F73 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-sec-butilo
F74 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-ciclohexilo
F75 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-tert-butoxi
F76 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-iso-propoxi
F77 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-CF ₃
F78 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-OCF ₃

136

F79 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-Cl
F80 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-Br
F81 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-I
F82 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-n-butilo
F83 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-n-propilo
F84 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-iso-propilo
F85 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-tert-butilo
F86 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-iso-butilo
F87 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-sec-butilo
F88 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-ciclohexilo
F89 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-tert-butoxi
F90 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-iso-propoxi
F91 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-CF ₃
F92 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-OCF ₃
F93 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-Cl
F94 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-Br
F95 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-I
F96 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-n-butilo
F97 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-n-propilo
F98 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-iso-propilo
F99 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-tert-butilo
F100 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-iso-butilo
F101 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-sec-butilo
F102 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-ciclohexilo
F103 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-tert-butoxi
F104 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-iso-propoxi
F105 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-CF ₃
F106 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-OCF ₃
F107 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-Cl
F108 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-Br
F109 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-I
F110 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-n-butilo
F111 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-n-propilo
F112 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-iso-propilo
F113 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-tert-butilo
F114 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-iso-butilo
F115 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-sec-butilo
F116 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-ciclohexilo
F117 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-tert-butoxi
F118 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-iso-propoxi
F119 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-CF ₃
F120 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-OCF ₃
F121 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-Cl
F122 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-Br
F123 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-I
F124 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-n-butilo
F125 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-n-propilo
F126 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-iso-propilo

137

F127 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	- <i>tert</i> -butilo
F128 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	- <i>iso</i> -butilo
F129 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	- <i>sec</i> -butilo
F130 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-ciclohexilo
F131 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	- <i>tert</i> -butoxi
F132 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	- <i>iso</i> -propoxi
F133 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-CF ₃
F134 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-OCF ₃
F135 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-Cl
F136 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-Br
F137 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-I
F138 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-n-butilo
F139 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-n-propilo
F140 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	- <i>iso</i> -propilo
F141 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	- <i>tert</i> -butilo
F142 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	- <i>iso</i> -butilo
F143 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	- <i>sec</i> -butilo
F144 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-ciclohexilo
F145 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	- <i>tert</i> -butoxi
F146 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	- <i>iso</i> -propoxi
F147 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-CF ₃
F148 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-OCF ₃
F149 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-Cl
F150 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-Br
F151 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-I
F152 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-n-butilo
F153 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-n-propilo
F154 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	- <i>iso</i> -propilo
F155 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	- <i>tert</i> -butilo
F156 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	- <i>iso</i> -butilo
F157 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	- <i>sec</i> -butilo
F158 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-ciclohexilo
F159 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	- <i>tert</i> -butoxi
F160 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	- <i>iso</i> -propoxi
F161 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-CF ₃
F162 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-OCF ₃
F163 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-Cl
F164 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-Br
F165 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-I
F166 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-n-butilo
F167 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-n-propilo
F168 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	- <i>iso</i> -propilo
F169 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	- <i>tert</i> -butilo
F170 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	- <i>iso</i> -butilo
F171 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	- <i>sec</i> -butilo
F172 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-ciclohexilo
F173 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	- <i>tert</i> -butoxi
F174 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	- <i>iso</i> -propoxi

136

F175 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-CF ₃
F176 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-OCF ₃
F177 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-Cl
F178 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-Br
F179 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-I
F180 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-n-butilo
F181 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-n-propilo
F182 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-iso-propilo
F183 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-tert-butilo
F184 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-iso-butilo
F185 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-sec-butilo
F186 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-ciclohexilo
F187 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-tert-butoxi
F188 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-iso-propoxi
F189 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-CF ₃
F190 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-OCF ₃
F191 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-Cl
F192 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-Br
F193 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-I
F194 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-n-butilo
F195 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-n-propilo
F196 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-iso-propilo
F197 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-tert-butilo
F198 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-iso-butilo
F199 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-sec-butilo
F200 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-ciclohexilo
F201 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-tert-butoxi
F202 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-iso-propoxi
F203 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-CF ₃
F204 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-OCF ₃
F205 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-Cl
F206 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-Br
F207 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-I
F208 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-n-butilo
F209 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-n-propilo
F210 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-iso-propilo
F211 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-tert-butilo
F212 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-iso-butilo
F213 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-sec-butilo
F214 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-ciclohexilo
F215 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-tert-butoxi
F216 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-iso-propoxi
F217 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-CF ₃
F218 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-OCF ₃
F219 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-Cl
F220 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-Br
F221 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-I
F222 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-n-butilo

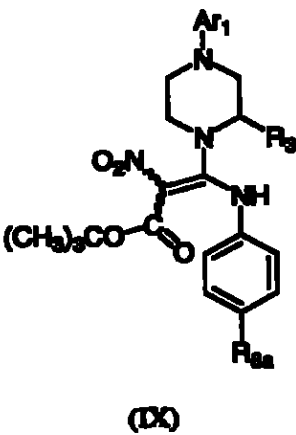
F223 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-n-propilo
F224 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-iso-propilo
F225 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-tert-butilo
F226 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-iso-butilo
F227 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-sec-butilo
F228 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-ciclohexilo
F229 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-tert-butoxi
F230 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-iso-propoxi
F231 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-CF ₃
F232 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-OCF ₃
F233 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-Cl
F234 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-Br
F235 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-I
F236 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-n-butilo
F237 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-n-propilo
F238 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-iso-propilo
F239 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-tert-butilo
F240 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-iso-butilo
F241 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-sec-butilo
F242 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-ciclohexilo
F243 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-tert-butoxi
F244 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-iso-propoxi
F245 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-CF ₃
F246 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-OCF ₃
F247 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-Cl
F248 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-Br
F249 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-I
F250 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-n-butilo
F251 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-n-propilo
F252 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-iso-propilo
F253 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-tert-butilo
F254 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-iso-butilo
F255 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-sec-butilo
F256 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-ciclohexilo
F257 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-tert-butoxi
F258 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-iso-propoxi
F259 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-CF ₃
F260 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-OCF ₃
F261 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-Cl
F262 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-Br
F263 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-I
F264 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-n-butilo
F265 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-n-propilo
F266 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-iso-propilo
F267 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-tert-butilo
F268 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-iso-butilo
F269 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-sec-butilo
F270 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-ciclohexilo

F271 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	- <i>tert</i> -butoxi
F272 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	- <i>iso</i> -propoxi
F273 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-CF ₃
F274 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-OCF ₃
F275 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-Cl
F276 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-Br
F277 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-I
F278 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-n-butilo
F279 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-n-propilo
F280 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	- <i>iso</i> -propilo
F281 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	- <i>tert</i> -butilo
F282 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	- <i>iso</i> -butilo
F283 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	- <i>sec</i> -butilo
F284 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-ciclohexilo
F285 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	- <i>tert</i> -butoxi
F286 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	- <i>iso</i> -propoxi
F287 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-CF ₃
F288 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-OCF ₃
F289 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-Cl
F290 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-Br
F291 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-I
F292 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-n-butilo
F293 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-n-propilo
F294 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	- <i>iso</i> -propilo
F295 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	- <i>tert</i> -butilo
F296 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	- <i>iso</i> -butilo
F297 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	- <i>sec</i> -butilo
F298 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-ciclohexilo
F299 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	- <i>tert</i> -butoxi
F300 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	- <i>iso</i> -propoxi
F301 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-CF ₃
F302 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-OCF ₃
F303 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-Cl
F304 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-Br
F305 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-I
F306 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-n-butilo
F307 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-n-propilo
F308 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	- <i>iso</i> -propilo

- “a” significa que R₃ es -H₃.
- “b” significa que R₃ es -CH₃ y el Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina es racémico.
- “c” significa que R₃ es -CH₃ y el átomo de carbono al cual R₃ está adjunto se encuentra en la configuración (R).
- “d” significa que R₃ es -CH₃ y el átomo de carbono al cual R₃ está adjunto se encuentra en la configuración (S).

5

Tabla 7



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

Compuesto	Ar ₁	R _{2a}
G1 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	- <i>tert</i> -butilo
G2 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	- <i>iso</i> -butilo
G3 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	- <i>sec</i> -butilo
G4 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	-ciclohexilo
G5 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	- <i>tert</i> -butoxi
G6 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	- <i>iso</i> -propoxi
G7 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	-CF ₃
G8 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	-OCF ₃
G9 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	-Cl
G10 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	-Br
G11 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	-I
G12 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	-n-butilo
G13 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	-n-propilo
G14 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropiridilo)	- <i>iso</i> -propilo
G15 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	- <i>tert</i> -butilo
G16 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	- <i>iso</i> -butilo
G17 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	- <i>sec</i> -butilo
G18 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	-ciclohexilo
G19 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	- <i>tert</i> -butoxi
G20 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	- <i>iso</i> -propoxi
G21 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	-CF ₃
G22 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	-OCF ₃
G23 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	-Cl
G24 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	-Br
G25 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	-I
G26 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	-n-butilo
G27 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	-n-propilo
G28 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropiridilo)	- <i>iso</i> -propilo
G29 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	- <i>tert</i> -butilo

142

G30 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-iso-butilo
G31 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-sec-butilo
G32 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-ciclohexilo
G33 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-tert-butoxi
G34 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-iso-propoxi
G35 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-CF ₃
G36 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-OCF ₃
G37 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-Cl
G38 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-Br
G39 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-I
G40 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-n-butilo
G41 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-n-propilo
G42 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpiridilo)	-iso-propilo
G43 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-tert-butilo
G44 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-iso-butilo
G45 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-sec-butilo
G46 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-ciclohexilo
G47 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-tert-butoxi
G48 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-iso-propoxi
G49 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-CF ₃
G50 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-OCF ₃
G51 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-Cl
G52 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-Br
G53 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-I
G54 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-n-butilo
G55 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-n-propilo
G56 (a, b, c, y d)	-2-(3-CF ₃ -piridilo)	-iso-propilo
G57 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-tert-butilo
G58 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-iso-butilo
G59 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-sec-butilo
G60 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-ciclohexilo
G61 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-tert-butoxi
G62 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-iso-propoxi
G63 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-CF ₃
G64 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-OCF ₃
G65 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-Cl
G66 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-Br
G67 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-I
G68 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-n-butilo
G69 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-n-propilo
G70 (a, b, c, y d)	-2-(3-CHF ₂ -piridilo)	-iso-propilo
G71 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-tert-butilo
G72 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-iso-butilo
G73 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-sec-butilo
G74 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-ciclohexilo
G75 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-tert-butoxi
G76 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-iso-propoxi
G77 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-CF ₃

143

G78 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-OCF ₃
G79 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-Cl
G80 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-Br
G81 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-I
G82 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-n-butilo
G83 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-n-propilo
G84 (a, b, c, y d)	-2-(3-hidroxipiridilo)	-iso-propilo
G85 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-tert-butilo
G86 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-iso-butilo
G87 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-sec-butilo
G88 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-ciclohexilo
G89 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-tert-butoxi
G90 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-iso-propoxi
G91 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-CF ₃
G92 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-OCF ₃
G93 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-Cl
G94 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-Br
G95 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-I
G96 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-n-butilo
G97 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-n-propilo
G98 (a, b, c, y d)	-2-(3-nitropiridilo)	-iso-propilo
G99 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-tert-butilo
G100 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-iso-butilo
G101 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-sec-butilo
G102 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-ciclohexilo
G103 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-tert-butoxi
G104 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-iso-propoxi
G105 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-CF ₃
G106 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-OCF ₃
G107 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-Cl
G108 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-Br
G109 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-I
G110 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-n-butilo
G111 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-n-propilo
G112 (a, b, c, y d)	-2-(3-cianopiridilo)	-iso-propilo
G113 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-tert-butilo
G114 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-iso-butilo
G115 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-sec-butilo
G116 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-ciclohexilo
G117 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-tert-butoxi
G118 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-iso-propoxi
G119 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-CF ₃
G120 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-OCF ₃
G121 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-Cl
G122 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-Br
G123 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-I
G124 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-n-butilo
G125 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-n-propilo

144

G126 (a, b, c, y d)	-2-(3-bromopiridilo)	-iso-propilo
G127 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-tert-butilo
G128 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-iso-butilo
G129 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-sec-butilo
G130 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-ciclohexilo
G131 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-tert-butoxi
G132 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-iso-propoxi
G133 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-CF ₃
G134 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-OCF ₃
G135 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-Cl
G136 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-Br
G137 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-I
G138 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-n-butilo
G139 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-n-propilo
G140 (a, b, c, y d)	-2-(3-iodopiridilo)	-iso-propilo
G141 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-tert-butilo
G142 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-iso-butilo
G143 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-sec-butilo
G144 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-ciclohexilo
G145 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-tert-butoxi
G146 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-iso-propoxi
G147 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-CF ₃
G148 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-OCF ₃
G149 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-Cl
G150 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-Br
G151 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-I
G152 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-n-butilo
G153 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-n-propilo
G154 (a, b, c, y d)	-4-(5-cloropirimidinilo)	-iso-propilo
G155 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-tert-butilo
G156 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-iso-butilo
G157 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-sec-butilo
G158 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-ciclohexilo
G159 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-tert-butoxi
G160 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-iso-propoxi
G161 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-CF ₃
G162 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-OCF ₃
G163 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-Cl
G164 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-Br
G165 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-I
G166 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-n-butilo
G167 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-n-propilo
G168 (a, b, c, y d)	-4-(5-metilpirimidinilo)	-iso-propilo
G169 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-tert-butilo
G170 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-iso-butilo
G171 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-sec-butilo
G172 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-ciclohexilo
G173 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-tert-butoxi

145

G174 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-iso-propoxi
G175 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-CF ₃
G176 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-OCF ₃
G177 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-Cl
G178 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-Br
G179 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-I
G180 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-n-butilo
G181 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-n-propilo
G182 (a, b, c, y d)	-4-(5-fluoropirimidinilo)	-iso-propilo
G183 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-tert-butilo
G184 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-iso-butilo
G185 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-sec-butilo
G186 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-ciclohexilo
G187 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-tert-butoxi
G188 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-iso-propoxi
G189 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-CF ₃
G190 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-OCF ₃
G191 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-Cl
G192 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-Br
G193 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-I
G194 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-n-butilo
G195 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-n-propilo
G196 (a, b, c, y d)	-2-(3-cloropirazinilo)	-iso-propilo
G197 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-tert-butilo
G198 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-iso-butilo
G199 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-sec-butilo
G200 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-ciclohexilo
G201 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-tert-butoxi
G202 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-iso-propoxi
G203 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-CF ₃
G204 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-OCF ₃
G205 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-Cl
G206 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-Br
G207 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-I
G208 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-n-butilo
G209 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-n-propilo
G210 (a, b, c, y d)	-2-(3-metilpirazinilo)	-iso-propilo
G211 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-tert-butilo
G212 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-iso-butilo
G213 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-sec-butilo
G214 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-ciclohexilo
G215 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-tert-butoxi
G216 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-iso-propoxi
G217 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-CF ₃
G218 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-OCF ₃
G219 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-Cl
G220 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-Br
G221 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-I

146

G222 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-n-butilo
G223 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-n-propilo
G224 (a, b, c, y d)	-2-(3-fluoropirazinilo)	-iso-propilo
G225 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-tert-butilo
G226 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-iso-butilo
G227 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-sec-butilo
G228 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-ciclohexilo
G229 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-tert-butoxi
G230 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-iso-propoxi
G231 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-CF ₃
G232 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-OCF ₃
G233 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-Cl
G234 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-Br
G235 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-I
G236 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-n-butilo
G237 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-n-propilo
G238 (a, b, c, y d)	-3-(4-cloropiridazinilo)	-iso-propilo
G239 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-tert-butilo
G240 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-iso-butilo
G241 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-sec-butilo
G242 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-ciclohexilo
G243 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-tert-butoxi
G244 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-iso-propoxi
G245 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-CF ₃
G246 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-OCF ₃
G247 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-Cl
G248 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-Br
G249 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-I
G250 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-n-butilo
G251 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-n-propilo
G252 (a, b, c, y d)	-3-(4-metilpiridazinilo)	-iso-propilo
G253 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-tert-butilo
G254 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-iso-butilo
G255 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-sec-butilo
G256 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-ciclohexilo
G257 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-tert-butoxi
G258 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-iso-propoxi
G259 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-CF ₃
G260 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-OCF ₃
G261 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-Cl
G262 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-Br
G263 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-I
G264 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-n-butilo
G265 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-n-propilo
G266 (a, b, c, y d)	-3-(4-fluoropiridazinilo)	-iso-propilo
G267 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-tert-butilo
G268 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-iso-butilo
G269 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-sec-butilo

127 ~~127~~

G270 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-ciclohexilo
G271 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-tert-butoxi
G272 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-iso-propoxi
G273 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-CF ₃
G274 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-OCF ₃
G275 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-Cl
G276 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-Br
G277 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-I
G278 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-n-butilo
G279 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-n-propilo
G280 (a, b, c, y d)	-5-(4-clorotiadiazolilo)	-iso-propilo
G281 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-tert-butilo
G282 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-iso-butilo
G283 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-sec-butilo
G284 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-ciclohexilo
G285 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-tert-butoxi
G286 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-iso-propoxi
G287 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-CF ₃
G288 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-OCF ₃
G289 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-Cl
G290 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-Br
G291 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-I
G292 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-n-butilo
G293 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-n-propilo
G294 (a, b, c, y d)	-5-(4-metiltiadiazolilo)	-iso-propilo
G295 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-tert-butilo
G296 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-iso-butilo
G297 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-sec-butilo
G298 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-ciclohexilo
G299 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-tert-butoxi
G300 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-iso-propoxi
G301 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-CF ₃
G302 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-OCF ₃
G303 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-Cl
G304 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-Br
G305 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-I
G306 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-n-butilo
G307 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-n-propilo
G308 (a, b, c, y d)	-5-(4-fluorotiadiazolilo)	-iso-propilo

- 5 “a” significa que R₃ es -H₃.
 “b” significa que R₃ es -CH₃ y el Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina es racémico.
 “c” significa que R₃ es -CH₃ y el átomo de carbono al cual R₃ está adjunto se encuentra en la configuración (R).
 “d” significa que R₃ es -CH₃ y el átomo de carbono al cual R₃ está adjunto se encuentra en la configuración (S).

118

4.4 Definiciones

De acuerdo al uso otorgado en este documento, los términos utilizados anteriormente tienen el significado:

- 5 “(C₁-C₁₀)alquil” significa una cadena lineal o ramificada de hidrocarbano no cíclico teniendo de 1 a 10 átomos de carbono. Cadena lineal representativa -(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
- 10 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,
- 15 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 -(C₁-C₆)alquils incluye -metilo, -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo, y -n-hexilo.
- 20 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.

- 25 “(C₂-C₁₀)alquenil” significa una cadena lineal o ramificada de hidrocarbano no cíclico teniendo de 2 a 10 átomos de carbono incluyendo al menos un doble enlace carbono-carbono. Cadena lineal y ramificada representativa (C₂-C₁₀)alquenils incluye -vinilo, -alilo, -1-butenilo, -2-butenilo, -iso-butenilo, -1-pentenilo, -2-pentenilo, -3-metilo-1-butenil, -2-metilo-2-butenil, -2,3-dimetilo-2-butenil, -1-hexenilo, -2-hexenilo,
- 30 -3-hexenilo, -1-heptenilo, -2-heptenilo, -3-heptenilo, -1-octenilo, -2-octenilo, -3-octenilo, -1-nonenilo, -2-nonenilo, -3-nonenilo, -1-decenilo, -2-decenilo, -3-decenilo y similares.

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

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

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

“(C₃-C₁₀)cicloalquil” significa un hidrocarbano cíclico saturado teniendo de 3 a
20 10 átomos de carbono. (C₃-C₁₀)cicloalquils representativos son -ciclopropilo, -ciclobutilo, -ciclopentilo, -ciclohexilo, -cicloheptilo, -ciclooctilo, -ciclononilo, y -ciclodecilo.

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

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

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

151

C₁₄)trícicloalquil representativos incluye -pirenilo, -1,2,3,4-tetrahidroantraceno, -perhidroantraceno, -aceantreno, -1,2,3,4-tetrahidrofenantreno, -5,6,7,8-tetrahidrofenantreno, -perhidrofenantreno y similares.

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

“-(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 representativos incluyen -ciclopentenilo, -ciclopentadienilo, -ciclohexenilo, -ciclohexadienilo, -cicloheptenilo, -cicloheptadienilo, -cicloheptatrienilo, -ciclooctenilo, -ciclooctadienilo, -ciclooctatrienilo, -ciclooctatetraenilo y
15 similares.

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

“-(C₈-C₁₄)trícicloalquénil” significa un sistema de anillo de hidrocarburo tricíclico teniendo al menos un doble enlace carbono-carbono en cada anillo y de 8 a 14 átomos de carbono. -(C₈-C₁₄)trícicloalquénils representativos incluyen -antraceno, -fenantreno, -fenalenilo, -acenaftalenilo, -as-indaceno, -s-indaceno y similares.
25

“(3- a 7-cuerpos)heterociclo” o “-(3- a 7-cuerpos)heterociclo” significa un anillo heterocíclico monocíclico de 3- a 7-cuerpos el cual es ya sea saturado, insaturado no-aromático, o aromático. Un heterociclo de 3- o 4-cuerpos puede contener hasta 3 heteroátomos, un heterociclo de 5-cuerpos puede contener hasta 4 heteroátomos, un
30 heterociclo de 6-cuerpos puede contener hasta 6 heteroátomos, y un heterociclo de 7-cuerpos puede contener hasta 7 heteroátomos. Cada heteroátomo es independientemente

seleccionado de nitrógeno, el cual puede ser cuaternizado; oxígeno; y sulfuro, incluyendo sulfóxido y sulfona. El -(3- a 7-cuerpos)heterociclo puede adjuntarse por medio de un átomo de nitrógeno o carbono. -(3- a 7-cuerpos)heterociclos representativos incluyen piridilo, furilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, morfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo y similares.

10 “-(3- a 5-cuerpos)heterociclo” o “-(3- a 5-cuerpos)heterociclo” significa un anillo heterocíclico monocíclico de 3- a 5-cuerpos el cual es ya sea saturado, insaturado no aromático, 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 cual puede ser
15 cuaternizado; oxígeno; y sulfuro, incluyendo sulfóxido y sulfona. El -(3- a 5-cuerpos)heterociclo puede adjuntarse por medio de un átomo de nitrógeno o carbono. -(3- a 5-cuerpos)heterociclos representativos incluyen furilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, triazinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, hidantoinilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo y similares.

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

30 “-(C₁₄)aril” significa una porción carbocíclica aromática de 14-cuerpos tal como -antrilo o -fenantrilo.

“-(5- a 10-cuerpos)heteroaril” significa un anillo heterocíclico aromático de 5 a 10 cuerpos, incluyendo tanto sistemas de anillos mono- y bicíclicos, en donde al menos un átomo de carbono de uno o ambos anillos está substituido con un heteroátomo independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno y sulfuro. En una modalidad, uno de los anillos de -(5- a 10-cuerpos)heteroaril contiene al menos un átomo de carbono. En otra modalidad, ambos anillos del -(5- a 10-cuerpos)heteroaril contiene al menos un átomo de carbono. -(5- a 10-cuerpos)heteroarils representativos incluyen piridilo, furilo, benzofuranilo, tiofenilo, benzotiofenilo, quinolinilo, pirrolilo, indolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, imidazolilo, benzimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidilo, pirimidinilo, tiadiazolilo, triazinilo, cinnolinilo, ftalazinilo y quinazolinilo.

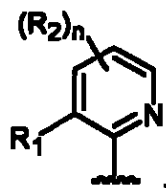
“-CH₂(halo)” significa un grupo metilo en donde uno de los hidrógenos del grupo metilo ha sido reemplazado con un halógeno. Grupos -CH₂(halo) representativos incluyen -CH₂F, -CH₂Cl, -CH₂Br, y -CH₂I.

15 “-CH(halo)₂” significa un grupo metilo en donde dos de los hidrógenos del grupo metilo has sido reemplazados con un 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 ha sido reemplazado con un halógeno. Grupos -C(halo)₃ representativos incluyen -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, y -CI₃.

“-Halógeno” o “-halo” significa -F, -Cl, -Br, o -I.

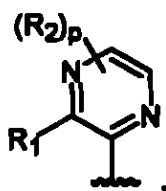
La frase “grupo piridilo” significa



en donde R₁, R₂, y n se definen más arriba para los Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina de las fórmulas (I) y (II).

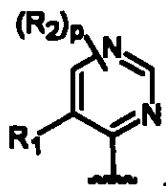
La frase “grupo pirazinilo” significa,

153



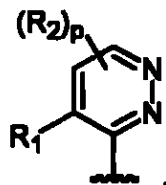
en donde R_1 , R_2 , y p están definidos más arriba para los Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina de las fórmulas (I) y (II).

5 La frase "grupo pirimidinilo" significa



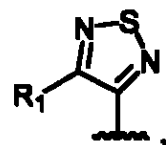
en donde R_1 , R_2 , y p están definidos más arriba para los Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina de las fórmulas (I) y (II).

10 La frase "grupo piridazinilo" significa



en donde R_1 , R_2 , y p están definidos más arriba para los Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina de las fórmulas (I) y (II).

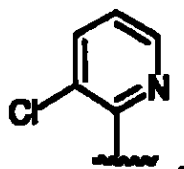
15 La frase "grupo tiadiazolilo" significa



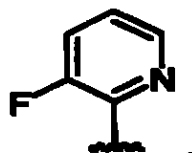
en donde R_1 está definido más arriba para los Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina de las fórmulas (I) y (II).

15K

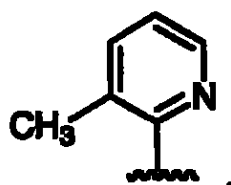
La frase "2-(3-cloropiridilo)" significa



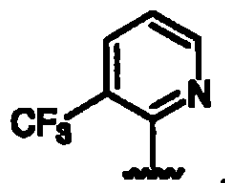
La frase "2-(3-fluoropiridilo)" significa



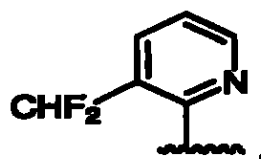
5 La frase "2-(3-metilpiridilo)" significa



La frase "2-(3-CF₃-piridilo)" significa



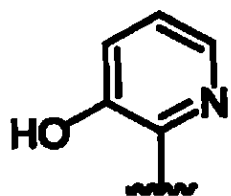
La frase "2-(3-CHF₂-piridilo)" significa



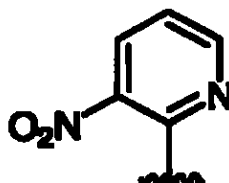
10

La frase "2-(3-idroxi-piridilo)" significa

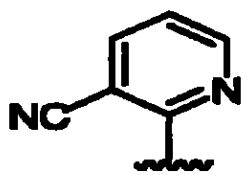
151



La frase "2-(3-nitropiridilo)" significa

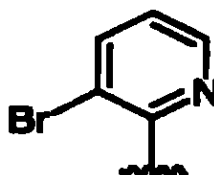


La frase "2-(3-cianopiridilo)" significa

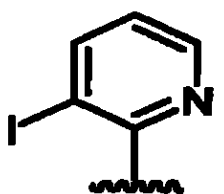


5

La frase "2-(3-bromopiridilo)" significa

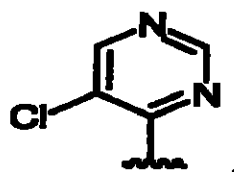


La frase "2-(3-iodopiridilo)" significa

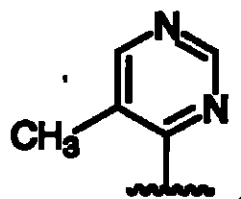


10

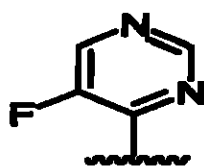
La frase "4-(5-cloropirimidinilo)" significa



La frase "4-(5-metilpirimidinilo)" significa

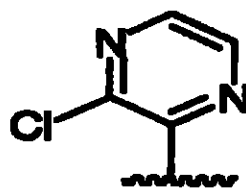


La frase "4-(5-fluoropirimidinilo)" significa

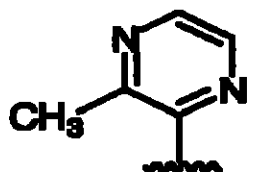


5

La frase "2-(3-cloropirazinilo)" significa

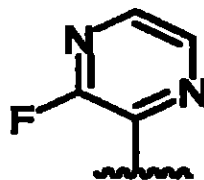


La frase "2-(3-metilpirazinilo)" significa

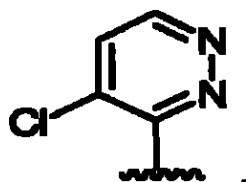


10

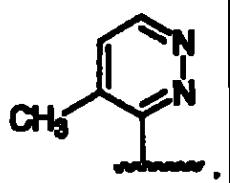
La frase "2-(3-fluoropirazinilo)" significa



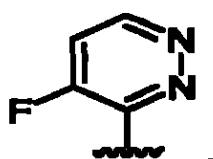
La frase "3-(4-cloropiridazinilo)" significa



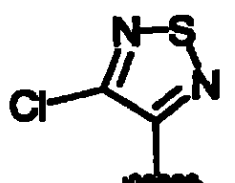
La frase "3-(4-metilpiridazinilo)" significa



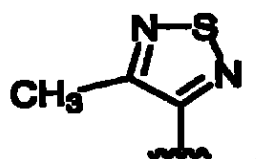
5 La frase "3-(4-fluoropiridazinilo)" significa



La frase "5-(4-clorotiadiazolilo)" significa

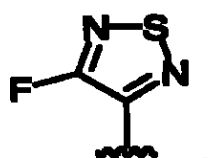


La frase "5-(4-metiltiadiazolilo)" significa



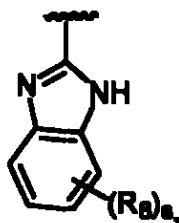
10

La frase "5-(4-fluorotiadiazolilo)" significa



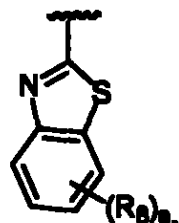
158

La frase "grupo benzoimidiazolilo" significa



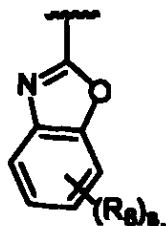
en donde R_8 y s están definidos más arriba para los Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina de las fórmulas (I) y (II).

5 La frase "grupo benzotiazolilo" significa



en donde R_8 y s están definidos más arriba para los Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina de las fórmulas (I) y (II).

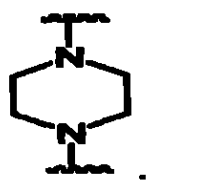
La frase "grupo benzooxazolilo" significa



10

en donde R_8 y s están definidos más arriba para los Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina de las fórmulas (I) y (II).

La frase "anillo piperazina" significa



15

El término "animal," incluye, pero no se encuentra limitado a, una vaca, mono, chimpancé, mandril, 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 Nitro(ciano)vinilpiperazina, incluyendo una sal formada de un ácido y un grupo básico funcional, tal como un grupo de nitrógeno, de uno de los Compuestos

5 Nitro(ciano)vinilpiperazina. Sales ilustrativas incluyen, pero no están limitadas a, sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, 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, 10 benzenosulfonato, *p*-toluenosulfonato, y pamoato (*esto es, sales 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)*). El término "sal farmacéuticamente aceptable" también incluye una sal preparada a partir de un Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina teniendo un grupo ácido funcional, tal como un grupo de ácido carboxílico funcional, y una base inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable. Bases adecuadas incluyen, 15 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-, hidroxil sustituidos o insustituidos, o trialkilaminas; dicitclohexiloamina; tributilo amina; piridino; N-metilo,N-etiloamina; dietiloamina; trietiloamina; mono-, bis-, o 20 tris-(2-hidroxi- alquil aminas más bajas), tal como mono-, bis-, o tris-(2-hidroxi-etilo)amina, 2-hidroxi-*tert*-butiloamine, o tris-(hidroximetilo)metiloamina, N,N-di- alquil más bajo-N-(hidroxil alquil más bajo)-aminas, tal como N,N-dimetilo-N-(2-hidroxi-etilo)amina, o tri-(2-hidroxi-etilo)amina; N-metilo-D-glucamina; y amino ácidos tales como arginina, lisina y similares.

25 La frase "cantidad efectiva," utilizada en conexión con un Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina 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.

30 Cuando un primer grupo es "sustituido con uno o más" segundos grupos, uno o más átomos de hidrógeno del primer grupo es reemplazado con un número correspondiente de segundos grupos. En una modalidad, cada átomo de carbono de un primer grupo es independientemente sustituido con uno o dos segundos grupos. En otra

160

modalidad, cada átomo de carbono es independientemente sustituido con sólo un segundo grupo.

El término "UI" significa incontinencia urinaria.

El término "IBD" significa enfermedad inflamatoria del intestino.

5 El término "IBS" significa síndrome del intestino irritable.

El término "ALS" significa esclerosis amiotrófica lateral.

El término "DMF" significa dimetilformamida.

El término "DIEA" significa di-*iso*-propiletilo amina.

El término "DIC" significa di-*iso*-propilcarbodimida.

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

En una modalidad, tratar incluye inhibir, por ejemplo, disminuyendo la frecuencia global de episodios de una Condición o síntomas del mismo.

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

4.6 Métodos para Preparar Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina

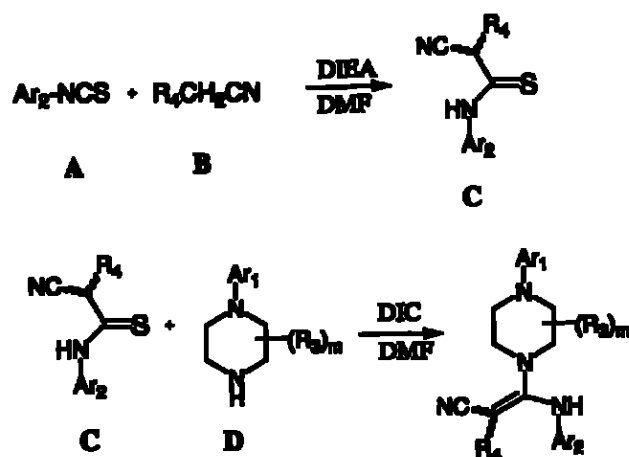
Los Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina pueden prepararse utilizando síntesis orgánicas convencionales o por medio de los siguientes métodos ilustrativos
20 mostrados en los siguientes esquemas.

4.6.1 Métodos Para Preparar los Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina de la Fórmula I

Los Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina de la Fórmula (I) pueden obtenerse por medio del siguiente método ilustrativo ilustrado más abajo en el Esquema 1.

25

Esquema 1



**Compuestos Ciano(nitro)vinilpiperazina
de la Fórmula (I)**

5 en donde Ar₁, Ar₂, R₃, R₄, y m se encuentran definidos más arriba para los Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina de la fórmula (I).

Por ejemplo, una solución DMF de isotiocianato A (2,5 mmol) y nitrilo B se deja reaccionar en presencia de DIEA (2,5 mmol) a una temperatura de alrededor de 25°C durante alrededor de 16 h para proporcionar una solución DMF de un compuesto de fórmula C. Un compuesto de fórmula D (3 mmol) y DIC (4,5 mmol) es entonces
10 añadido a la solución DMF del compuesto de fórmula C y la solución resultante se permite agitar a una temperatura de alrededor de 25°C durante alrededor de 16 h. El solvente es entonces removido bajo presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo es entonces purificado utilizando cromatografía en columna flash (gel de sílice
15 eluido con un gradiente de 5:95 etilacetato:hexano a 20:80 etilacetato:hexano) para proporcionar el Compuesto Ciano(nitro)vinilpiperazina de la Fórmula (I). Típicamente, el Compuesto Ciano(nitro)vinilpiperazina de la fórmula (I) se obtiene como una mezcla del isómero en donde el grupo R₄ y el grupo Ar₂-NH- son *cis* relativos uno con otro y el isómero en donde el grupo R₄ y el grupo Ar₂-NH son *trans* relativo uno con otro. Los
20 isómeros individuales *cis* y *trans* pueden ser separados utilizando métodos conocidos por aquellas personas versadas en el arte. Métodos representativos para separar los isómeros *cis* y *trans* incluyen, pero no están limitados, a recristalización y cromatografía en columna.

Si el grupo Ar₁ del compuesto de fórmula D es substituido con un grupo
25 hidroxilo o amina o -R₃ es un grupo hidroxilo o amina, el grupo hidroxilo o amina puede ser protegido utilizando un grupo protector adecuado, utilizando métodos conocidos para

aquellas personas versadas en el arte, antes de que el compuesto de fórmula D sea reactado con un compuesto de fórmula C. Grupos protectores adecuados incluyen, pero no están limitados a, metil éter, éter metoximetilo, éter metoxitiometilo, éter 2-metoxietoximetilo, éter bis(2-cloroetoxi)etilo, éter tetrahidropiranilo, éter tetrahidrotiopiranilo, éter 4-metoxitetrahidropiranilo, éter metoxitetrahidrotiopiranilo, éter tetrahidrofuranilo, éter tetrahidrotiofuranilo, éter 1-etoxietilo, éter 1-metilo-1-metoxietilo, 2-(fenilselenilo éter), éter *tert*-butilo, éter alilo, éter benzilo, éter *o*-nitrobenzilo, éter trifenilmetilo, éter *o*-naftildifenilmetilo, éter *p*-metoxidifenilmetilo, 9-(9-fenilo-10-oxo)antrilo éter (tritolona), éter trimetilsililo, éter *iso*-propildimetilsililo, éter *tert*-butildimetilsililo, éter *tert*-butildifenilsililo, éter tribenzilsililo, éter tri-*iso*-propilsililo, éster formiato, éster acetato, éster tricloroacetato, éster fenoxiacetato, éster *iso*-butirato, éster pivaloato, éster adamantato, éster benzoato, éster 2,4,6-trimetilo (mesitoato), metilo carbonato, 2,2,2-triclorocarbonato, alilo carbonato, *p*-nitrofenilo carbonato, benzilo carbonato, *p*-nitrobenzilo carbonato, S-benziltiocarbonato, N-fenilcarbamato, éster nitrato, y éster 2,4-dinitrofenilsulfenato (*Ver, por ejemplo*, T.W. Greene *et al.*, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 17-200 (3d ed, 1999)). Grupos protectores adecuados para una amina incluyen, pero no están limitados a, 1,1-dimetilo-2,2,2-tricloroetilo carbamato, 1-metilo-1-(4-bifeniloilo)etilo carbamato, 2-trimetilsiletilo carbamato, 9-fluorenilmétilo carbamato y *tert*-butilo carbamato (T.W. Greene *et al.*, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 494-653 (2d ed. 1991)).

Los isotiocianatos, Ar₂NCS (A), se encuentran comercialmente disponibles o pueden ser preparados por métodos conocidos por aquellas personas versadas en el arte (*Ver, por ejemplo*, J. March, *Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms, and Structure* 417, 429, 670, 904, and 930 (4th ed. 1992)).

Los nitrilos (B) se encuentran comercialmente disponibles o pueden ser preparados por métodos conocidos por aquellas personas versadas en el arte. El nitrilo (B) en donde R₄ es -CN se encuentra comercialmente disponible en Sigma-Aldrich, St. Louis, MO (www.sigma-aldrich.com). Los nitrilos (B) en donde R₄ es -C(O)O(C₁-C₄)alquil o -C(O)NH((C₁-C₄)alquil) pueden ser obtenidos al reaccionar un alcohol de fórmula R₉OH o una amina de fórmula R₉NH₂, en donde R₉ es un grupo C₁-C₄ alquil con un haluro cianoacetilo. En una modalidad, el haluro cianoacetilo es cloruro de cianoacetilo (Cl-C(O)CH₂CN). Haluros de cianoacetilo pueden obtenerse de ácido cianoacético (comercialmente disponible en Sigma-Aldrich. Métodos para preparar

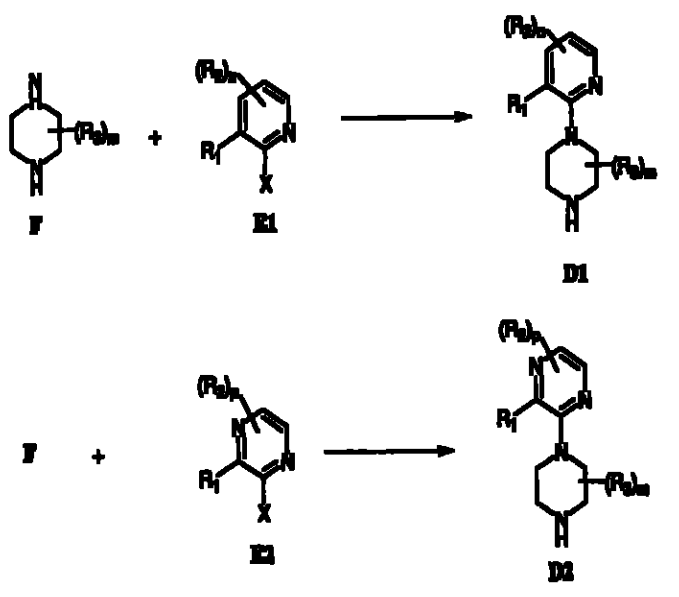
haluros ácidos a partir de ácidos carboxílicos son conocidos por aquellas personas versadas en el arte y se describen en J. March, *Advanced Organic Chemistry, Reactions Mechanisms, and Structure* 437-8 (4th ed. 1992). Por ejemplo, ácidos haluros pueden prepararse reaccionando el ácido carboxílico con cloruro de tionilo, bromuro, o yoduro.

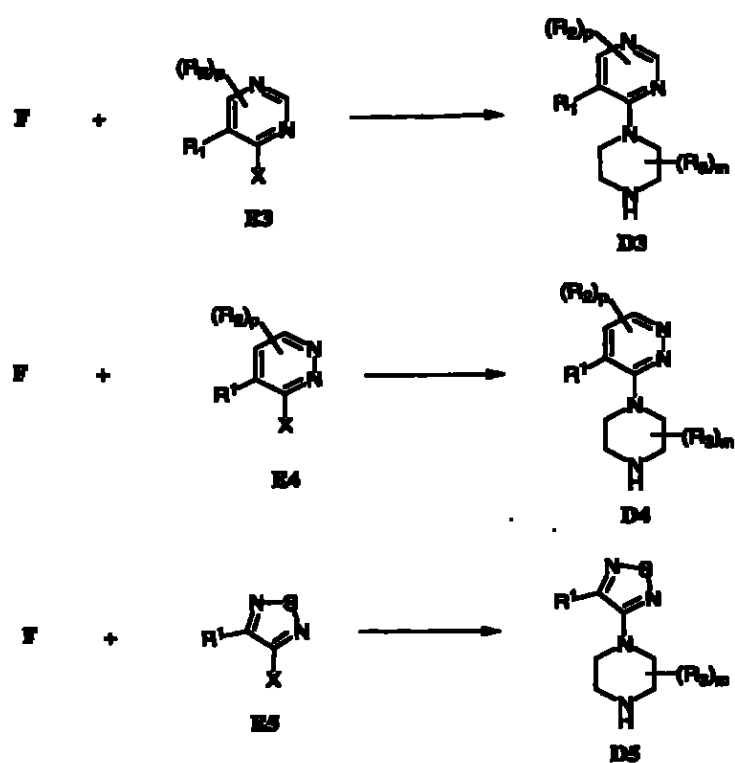
- 5 Un cloruro ácido también puede prepararse reaccionando un ácido carboxílico con tricloruro fosforoso o tribromuro. Un cloruro ácido también puede prepararse reaccionando el ácido carboxílico con Ph_3P en tetracloruro de carbono. Un fluoruro ácido puede obtenerse reaccionando un ácido carboxílico con fluoruro cianúrico.

El Compuesto de fórmula D puede obtenerse de acuerdo a lo ilustrado en el

10 Esquema 2:

Esquema 2





en donde R₁, R₂, R₃, m, n, y p se encuentran definidos más arriba para los Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina de de la fórmula (I) y X es un halógeno. En una modalidad, X es bromuro, cloruro, o yoduro.

- 5 Por ejemplo, un compuesto de fórmula E1-E5 (alrededor de 20 mmol) es reaccionado con un compuesto de fórmula F (alrededor de 27,5 mmol) en alrededor de 15 mL de sulfóxido dimetilo en presencia de trietilamina (alrededor de 30 mmol), opcionalmente con calor, durante alrededor de 24 horas para proporcionar un compuesto de fórmula D1-D5. El compuesto de fórmula D1-D5 puede ser aislado de la mezcla de
- 10 reacción y purificado. En una modalidad, el compuesto de fórmula D1-D5 es purificado utilizando cromatografía en columna o recrystalización. Si el compuesto de fórmula F es substituido con un grupo hidroxilo o amina, el grupo hidroxilo o amina puede ser protegido utilizando un grupo protector adecuado, utilizando métodos conocidos por aquellas personas versadas en el arte, antes de ser reaccionado con un compuesto de
- 15 fórmula E1-E5. Grupos protectores adecuados incluyen, pero no están limitados, a aquellos descritos anteriormente.

Compuestos de fórmula E y F se encuentran comercialmente disponibles o pueden prepararse por métodos conocidos por aquellas personas versadas en el arte. El

165

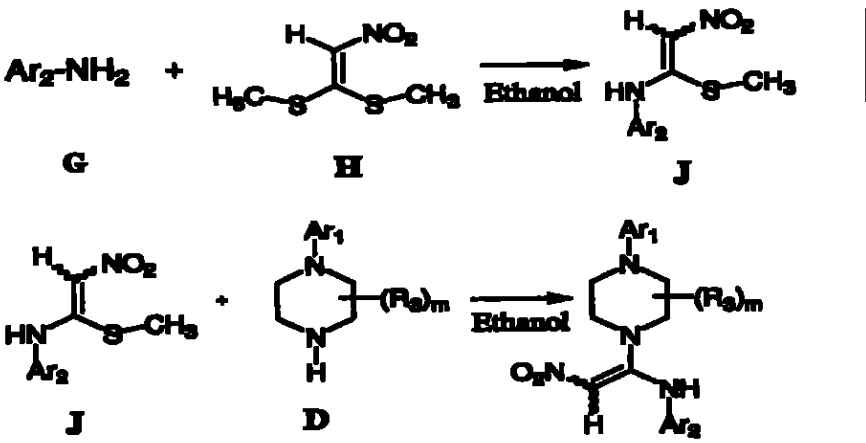
compuesto de fórmula F en donde m es 0 se encuentra comercialmente disponible en Sigma-Aldrich.

5

4.6.2 Métodos para Preparar Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina de la Fórmula (II)

Los Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina de la fórmula (II) en donde R4 es - H pueden obtenerse por medio del siguiente método ilustrativo ilustrado en el Esquema 3:

10



Compuesto Ciano(nitro)vinilpiperazina de la Fórmula (II)

15

en donde Ar_1 , Ar_2 , R_3 , R_4 , y m se encuentran definidos más arriba para los Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina de la fórmula (II).

20

Por ejemplo, una solución etanol de amina Ar_2NH_2 (G) (1 mmol) y un compuesto de fórmula H se dejan reaccionar a una temperatura de alrededor de 70°C durante alrededor de 15 h para proporcionar una solución etanol de un compuesto de fórmula J. Un compuesto de fórmula D (1,2 mmol) es entonces añadido a la solución etanol de un compuesto de fórmula J y la solución resultante se deja recircular durante alrededor de 15 h. El solvente es entonces removido bajo presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo es entonces purificado utilizando cromatografía en columna (gel de sílice eluido con un gradiente de 20:80 etil acetato:hexano a 50:50 etil acetato:hexano) para proporcionar el Compuesto Ciano(nitro)vinilpiperazina de la Fórmula (I). Típicamente, el Compuesto Ciano(nitro)vinilpiperazina de la fórmula (II) es obtenido como una mezcla del isómero en donde el grupo R_4 y en grupo Ar_2-NH son

25

166

cis relativo uno con otro y el isómero en donde el grupo R_4 y el grupo Ar_2-NH son *trans* relativo uno con otro. Los isómeros *cis* y *trans* individuales pueden ser separados utilizando métodos conocidos por aquellas personas versadas en el arte. Métodos representativos para separar los isómeros *cis* y *trans* incluye, pero no está limitado a, 5 recristalización y cromatografía en columna.

Los Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina de la fórmula (II) en donde R_4 es $-CN$ pueden obtenerse utilizando un procedimiento análogo a aquel utilizado para preparar Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina de la fórmula (I) en donde R_4 es $-CN$, como se describe anteriormente en los Esquemas 1 y 2, excepto que se utiliza un 10 compuesto de fórmula O_2N-CH_2-CN en lugar del compuesto de la fórmula B. El compuesto de fórmula O_2N-CH_2-CN puede obtenerse reaccionando cianuro sódico con bromonitrometano O_2N-CH_2-Br , (comercialmente disponible en Sigma-Aldrich), en DMF a $70^\circ C$.

Los Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina de la fórmula (II) en donde R_4 es $-C(O)O(C_1-C_4)alquil$ o $-C(O)NH((C_1-C_4)alquil)$ pueden obtenerse utilizando un 15 procedimiento análogo a aquel utilizado para preparar Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina de la fórmula (I) en donde R_4 es $C(O)O(C_1-C_4)alquil$ o $-C(O)NH((C_1-C_4)alquil)$, respectivamente, como se describe anteriormente en los Esquemas 1 y 2, excepto que se utiliza un compuesto de fórmula $O_2N-CH_2-C(O)O(C_1-C_4)alquil$ o $-C(O)NH((C_1-C_4)alquil)$, respectivamente, es utilizado en lugar del 20 compuesto de la fórmula B. El compuesto de fórmula $O_2N-CH_2-C(O)O(C_1-C_4)alquil$ puede obtenerse reaccionando un haluro de nitroacetilo con un alcohol de R_9OH en donde R_9 es un grupo C_1-C_4 alquil. El compuesto de fórmula $O_2N-CH_2-C(O)(NHC_1-C_4)alquil$ puede obtenerse reaccionando un haluro de nitroacetilo con una amina de 25 fórmula R_9NH_2 en donde R_9 es un grupo C_1-C_4 alquil. Haluros de nitroacetilo pueden obtenerse de ácido nitroacético utilizando métodos conocidos por aquellas personas versadas en el arte incluyen, pero no limitado a, los métodos descritos anteriormente para preparar haluro ácido. El ácido nitroacético puede obtenerse hidrolizando metilo nitroacetato (comercialmente disponible en Sigma-Aldrich) utilizando métodos 30 conocidos por aquellas personas versadas en el arte.

Ciertos Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina pueden tener uno o más centros asimétricos y por tanto existir en diferentes formas enantioméricas y diastereoméricas. Un Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina puede estar en la forma de un isómero o un diastereómero óptico. Por consiguiente, la invención comprende Compuestos

Nitro(ciano)vinilpiperazina y sus usos como se describe en este documento en la forma de sus isómeros ópticos, diastereómeros, y mezclas de los mismos, incluyendo una mezcla racémica. Isómeros ópticos de los Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina pueden obtenerse por técnicas conocidas tal como cromatografía quiral o formación de sales diastereoméricas a partir de un ácido ópticamente activo o base.

Además, uno o más átomos de hidrógeno, carbono u otro de un Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina puede ser reemplazado con un isótopo de átomos de hidrógeno, carbono u otro. Tales compuestos, abarcados por la presente invención, son útiles como herramienta de investigación y diagnóstico en estudios de metabolismo farmacocinético y en ensayos.

4.7 USOS TERAPÉUTICOS DE LOS COMPUESTO NITRO(CIANO)VINILPIPERAZINA

De acuerdo con la invención, los Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina son administrados a un animal en necesidad de tratamiento o prevención de una Condición.

En una modalidad, una cantidad efectiva de un Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina puede utilizarse para tratar o prevenir una 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 Nitro(ciano)vinilpiperazina 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 Nitro(ciano)vinilpiperazina puede utilizarse para tratar o prevenir cualquier condición tratable o prevenible por medio de la inhibición de mGluR1. Ejemplos de condiciones que son 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 de prurito, psicosis,

168

un trastorno cognitivo, un déficit de memoria, función cerebral restringida, Corea de Huntington, ALS, demencia, retinopatía, un espasmo muscular, una migraña, vómitos, diskinesia, y depresión.

5 Los Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina pueden utilizarse para tratar o prevenir dolor agudo o crónico. Ejemplos de dolor tratable o prevenible utilizando el Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina incluyen, pero no está limitados 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
10 y periodontitis.

Los Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina 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
15 sistémica. Por ejemplo, los Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina 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;
20 enfermedades inflamatorias crónicas 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 ileítis, colitis ulcerosa, síndrome de Barret y enfermedad de Crohn; enfermedades inflamatorias de los pulmones, tales como asma, síndrome de angustia respiratoria en
25 adultos, y enfermedad de obstrucción de vía respiratoria crónica; enfermedades inflamatorias del ojo, incluyendo distrofia corneal, tracoma, oncocerciasis, uveitis, oftalmítis simpática y endoftalmitis; enfermedades crónicas de la encía, incluyendo gingivitis y periodontitis; tuberculosis; lepra; enfermedades inflamatorias del riñón, incluyendo complicaciones urémicas, glomerulonefritis y nefrosis; enfermedades
30 inflamatorias de la piel, incluyendo esclerodermatitis, soriasis y eczema; 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 auto inmune; enfermedades auto inmunes, 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
 5 diabética progresiva), polineuropatía, mononeuropatías, neuropatía autonómica,
 gangrena de los pies, enfermedad coronaria arterial aterosclerótica, enfermedad arterial
 periférica, coma 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
 10 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
 15 Nitro(ciano)vinilpiperazina también pueden utilizarse para 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 shock negativo,
 shock hemorrágico o anafiláctico, o shock producto de quimioterapia para cáncer en
 respuesta de citoquinas pro-inflamatorias, *por ejemplo*, shock asociado con citoquinas
 20 pro-inflamatorias. Tal shock puede ser inducido, *por ejemplo*, un agente
 quimioterapéutico administrado como tratamiento para el cáncer.

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

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

Los Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina pueden utilizarse para tratar o
 prevenir IBD, incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

17

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

- 5 Los Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina 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.
- 10

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).

- 15 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).

- 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, 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).
- 20
- 25

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

- 30 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, Trastorno Sicótico con delirio Inducido por Anfetaminas, trastorno Psicótico con alucinaciones

121

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).

- 5 Trastornos relacionados con Cannabis incluyen, pero no están limitados a, Cannabis Dependencia, Abuso de Cannabis, Intoxicación por Cannabis, Intoxicación con Delirio por Cannabis, Trastorno Psicótico con Delirios producto de Cannabis, trastornos Psicóticos con alucinaciones Inducidas por Cannabis, trastorno de Ansiedad Inducido por Cannabis, y trastornos Relacionados con Cannabis de otra forma no especificados
10 (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 Psicótico con Delirios Inducidos por cocaína, trastornos Psicóticos con alucinaciones Inducidas por cocaína, trastornos
15 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
20 Percepción Persistente por Alucinógeno (Flashbacks), trastorno Psicótico con delirios Inducido por Alucinógeno, trastorno Psicótico con alucinaciones Inducidos por Alucinógeno, trastorno Anímico Inducido por Alucinógeno, trastorno de Ansiedad Inducido por Alucinógeno, Disfunción Sexual Inducida por Alucinógeno, Trastorno del
25 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 Psicótico con Delirios Inducidos por Inhalantes, trastorno Psicótico con alucinaciones Inducidos por Inhalantes, trastorno de Ansiedad
30 Inducido por Inhalantes, y trastornos Relacionados con Inhalantes de otra forma no especificados (NOS).

Trastornos relacionados con opioides incluyen, pero no están limitados a, Dependencia Opiode, Abuso de Opiode, Abstinencia de Opiode, Intoxicación por

Opioide, Delirio de Intoxicación por Opioides, trastorno Psicótico con delirios Inducido por Opioides, trastorno Psicótico con alucinaciones Inducido por Opioides, trastorno de Ansiedad Inducido por Opioides, y otros trastornos de otra forma no especificados (NOS).

5 Los Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina pueden utilizarse para tratar o prevenir la enfermedad de Parkinson, parkinsonismo y los síntomas asociados con la enfermedad de Parkinson y parkinsonismo, incluyendo pero no limitado a, bradikinesia, rigidez muscular, temblores de descanso y alteración de balance postural.

10 Los Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina 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.

15 Los Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina 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.

20 Los Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina pueden utilizarse para tratar o prevenir infartos, incluyendo, pero no limitado a infartos isquémicos e infartos hemorrágicos.

25 Los Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina pueden utilizarse para tratar o prevenir un ataque, incluyendo, pero no limitado a, espasmos infantiles, ataques febriles y ataques epilépticos.

30 Los Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina pueden utilizarse para tratar o prevenir una condición prurítica, incluyendo, pero no limitada a, prurito producto de piel seca, costras, dermatitis, herpetiformia, 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.

Los Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina pueden utilizarse para tratar o prevenir psicosis, incluyendo pero no limitada a, esquizofrenia, incluyendo esquizofrenia

paranoica, esquizofrenia hebefrénica o desorganizada, esquizofrenia catatónica, 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, 5 trastorno de subtipo delirio de persecución, y trastorno del subtipo de delirio somático; y psicosis breve.

Los Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina 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 SIDA, y 10 demencia causada por Alzheimer.

Los Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina pueden utilizarse para tratar o prevenir un déficit de memoria, incluyendo pero no limitado a amnesia disociada y disociación fugaz.

Los Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina pueden utilizarse para tratar o 15 prevenir funciones cerebrales restringidas, incluyendo, pero no limitado a, aquella causada por cirugía o trasplante de órgano, suministro restringido de sangre al cerebro, lesión a la médula espinal, lesión en la cabeza, hipoxia, paro cardíaco o hipoglicemia.

Los Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina pueden utilizarse para tratar o prevenir Corea de Huntington.

20 Los Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina pueden utilizarse para tratar o prevenir ALS.

Los Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina pueden utilizarse para tratar o prevenir retinopatía, incluyendo pero no limitado a, retinopatía arteriosclerótica, retinopatía diabética arteriosclerótica, retinopatía hipertensa, retinopatía no-proliferante y 25 retinopatía proliferante.

Los Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina pueden utilizarse para tratar o prevenir un espasmo muscular.

Los Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina pueden utilizarse para tratar o prevenir una migraña incluyendo, pero no limitado a, migraña sin aura ("migraña común"), migraña con aura ("migraña clásica"), migraña sin dolor de cabeza, migraña 30 basilar, migraña familiar hemipléjica, infartación migrañosa, y migraña con aura prolongada.

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

5 Los Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina pueden utilizarse para tratar o prevenir diskinesia, incluyendo pero no limitado a, diskinesia tardía y diskinesia biliar.

Los Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina pueden utilizarse para tratar o prevenir depresión, incluyendo pero no limitada a depresión grave y trastorno bi-polar.

Sin desear estar limitados por la teoría, los Solicitantes creen que los Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina son antagonistas para VR1.

10 La invención también se refiere a métodos para inhibir la función VR1 en una célula lo que comprende contactar una célula capaz de expresar VR1 con una cantidad efectiva de un Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina para inhibir la función VR1 en la célula. Este método puede utilizarse *in vitro*, por ejemplo, como un ensayo para seleccionar células capaces de expresar VR1 y, por consiguiente, útiles como parte de un
15 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 (*por ejemplo*, un humano), contactando una célula en un animal con una cantidad efectiva de un Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina. En una modalidad, el método es útil para tratar o prevenir dolor en un animal que necesite del mismo. En
20 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 una úlcera en un animal que necesite del mismo. En otra modalidad, el método es útil para tratar o prevenir IBD en un animal que necesite del mismo. En otra modalidad, el método es útil para tratar o prevenir IBS en un animal que necesite del mismo.

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

Sin desear estar limitados por la teoría, los Solicitantes creen que los Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina son antagonistas para mGluR5.

30 La invención se refiere adicionalmente 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 Nitro(ciano)vinilpiperazina para inhibir la función

mGluR5 en la célula. Este método puede utilizarse *in vitro*, por ejemplo, como un ensayo para seleccionar células capaces de expresar mGluR5 y, por consiguiente, son 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 de prurito, o psicosis. El método también es útil para inhibir la función mGluR5 en una célula *in vivo*, en un animal (*por ejemplo*, un humano), contactando una célula en un animal con una cantidad efectiva de un Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina para inhibir la función mGluR5 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 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 de prurito 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 el cerebro, especialmente en el núcleo acumbente. Métodos para estudiar células que expresen mGluR5 son conocidos en el arte.

Sin desear estar limitados por la teoría, Los solicitantes creen que los Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina 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 Nitro(ciano)vinilpiperazina a fin de inhibir la función mGluR1 en la célula. Este método puede utilizarse *in vitro*, por ejemplo, como un ensayo para seleccionar células capaces de expresar mGluR1 y, por consiguiente, son útiles como parte de un ensayo para seleccionar compuestos para tratar o prevenir dolor, UI, 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, vómitos, diskinesia, o depresión. El método también es útil para inhibir la función mGluR1 en una célula *in vivo*, en un animal (*por ejemplo*, un humano), contactando una célula en un animal con una cantidad efectiva de un Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina. 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 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 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 de prurito 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. 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 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 una 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 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 que necesite del mismo. En

otra modalidad, el método es útil para tratar o prevenir depresión en un animal que necesite del mismo.

Ejemplos de células capaces de expresar mGluR1 incluyen, pero no están limitados a, células neuronales del cerebelo Purkinje, cuerpos de células Purkinje (punteado), células de la médula espinal(es) del cerebelo; neuronas 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 trigleminal. Métodos para estudiar células que expresen mGluR1 son conocidos en el arte.

10

4.8 ADMINISTRACIÓN TERAPÉUTICA/PROFILÁCTICA Y COMPOSICIONES DE LA INVENCION

Debido a su actividad, los Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina son ventajosamente útiles en medicina veterinaria y humana. Tal como se describe anteriormente, los Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina son útiles para tratar o prevenir una Condición en un animal que necesite del mismo.

Al ser administrado a un animal, los Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina pueden administrarse como un componente de una composición que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las presentes composiciones, las cuales comprenden un Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina, pueden administrarse oralmente. Los Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina 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 epiteliales o mucocutáneos (*por ejemplo*, mucosa oral, rectal, y mucosa intestinal, *etc.*) y puede administrarse en conjunto con otro agente terapéutico 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 Nitro(ciano)vinilpiperazina.

Métodos de administración incluyen, pero no están limitados a 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 criterio del facultativo. En la mayoría de las instancias, la administración resultará en la liberación de los Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina al sistema sanguíneo.

En modalidades específicas, puede ser deseable administrar los Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina localmente. Esto se puede lograr, por ejemplo, y no por limitación, por infusión local 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, incluyendo membranas, tales como membranas de silastic, o fibras.

En ciertas modalidades, puede ser deseable introducir los Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina 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 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 Nitro(ciano)vinilpiperazina pueden formularse como supositorios, con ligantes y excipientes tradicionales tales como triglicéridos.

En otra modalidad, los Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina 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 Nitro(ciano)vinilpiperazina pueden entregarse 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 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 Nitro(ciano)vinilpiperazina, *por ejemplo*, la columna vertebral, cerebro o tracto gastrointestinal, de forma tal que sólo se requiere de una fracción de la dosis sistémica.

- 10 En una modalidad, el vehículo farmacéuticamente aceptable es un excipiente. Tal excipiente farmacéutico puede ser un líquido tal como agua o un aceite, incluyen aquellos de origen de petróleo, animal, vegetal o sintético, tal como aceite de mani/cacahuate, aceite de soya, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. El excipiente farmacéutico puede ser salina, goma de acacia, gelatina, pasta de almidón,
- 15 talco,, queratina, sílice coloidal, urea y similares. Además, se puede utilizar agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes, lubricantes y colorantes. En una modalidad, el excipiente farmacéuticamente aceptable se encuentra esteril cuando se administra a un animal. El agua es un excipiente particularmente útil cuando el Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina es administrado intravenosamente. Soluciones salinas y
- 20 dextrosa acuosa y soluciones de glicerol también pueden emplearse como excipientes líquidos, particularmente para soluciones inyectables. Excipientes farmacéuticos adecuados también incluyen almidón, glucosa, lactosa, sucrosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato sódico, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche descremada en polvo, glicerol, propileno, glicol, agua, etanol y similares.
- 25 La presente composición, si se desca, también puede contener cantidades menores de agentes humidificantes o emulsificantes, 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 liberación sostenida, supositorios, emulsiones, aerosoles, sprays,

30 suspensiones, o cualquier otra forma de uso adecuado. En una modalidad, la composición se encuentra en la forma de una cápsula (ver *por ejemplo*, Patente de los Estados Unidos Nº 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 Nitro(ciano)vinilpiperazina 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 recubierta 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, estearato de magnesio, sacarina de sodio, celulosa, y carbonato de magnesio. En una modalidad, los excipientes son de grado farmacéutico.

En otra modalidad, los Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina pueden
 25 formularse para 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
 30 ingredientes son proporcionados ya 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 Nitro(ciano)vinilpiperazina deban ser administrados por infusión, éstos pueden ser dispensados, por ejemplo, con una botella

86

de infusión que contenga agua o una solución salina farmacéuticamente estéril de grado farmacéutico. Donde los Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina 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.

Los Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina pueden ser administrados por medio de liberación controlada o liberación sostenida o por mecanismos de entrega conocidos por aquellas personas 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; 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 hidropropilometilo, otras matrices polímeras, gela, membranas permeables, sistemas osmóticos, revestimientos multicapas, 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 abarca 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 liberación controlada o sostenida comprenda una cantidad mínima de un Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina para tratar o prevenir la Condición o síntoma del mismo 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. 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 Nitro(ciano)vinilpiperazina, y de tal forma reducir la ocurrencia de efectos secundarios adversos.

Composiciones de liberación controlada o sostenida pueden, en principio, liberar una cantidad de Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina que inmediatamente produzca el efecto terapéutico o profiláctico deseado, y gradual y continuamente liberar otras cantidades de Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina a fin de mantener este nivel de efectividad terapéutica o profiláctica durante un período de tiempo prolongado. Para mantener un nivel constante de Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina en el cuerpo, el Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina puede liberarse de su forma de dosis a una velocidad que reemplace la cantidad de Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina 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 Nitro(ciano)vinilpiperazina efectivo para el tratamiento o prevención de una condición puede determinarse por técnicas clínicas estándares. Asimismo, ensayos *in vitro* o *in vivo* pueden emplearse opcionalmente 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 criterio 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 Nitro(ciano)vinilpiperazina, 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 es, si más de un Compuesto de Nitro(ciano)vinilpiperazina 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 Nitro(ciano)vinilpiperazina *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 Nitro(ciano)vinilpiperazina 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 Nitro(ciano)vinilpiperazina *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 Nitro(ciano)vinilpiperazina, 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. 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.

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

Los métodos presentes para tratar o prevenir una Condición en un animal que necesite del mismo puede comprender, además, la administración al animal siendo

184

tratado un Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina, otro agente terapéutico. En una modalidad, el otro agente terapéutico es administrado en una cantidad efectiva.

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

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

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

15 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, cuando otro agente terapéutico es administrado a un animal, la cantidad efectiva mínima del Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina es menor de lo que sería la cantidad mínima efectiva de no haberse administrado el otro agente terapéutico. En esta modalidad, sin estar limitado a la teoría, se cree que los Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina y el otro agente terapéutico actúan sinérgicamente para

20 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

25 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 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

30 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

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, benzilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetilotiambuteno, dioxafetilo butirato, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxiptetidina, isometadona, ketobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanila, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, 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, propóxido-feno, sufentanila, tilidina, tramadol, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y 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.

Ejemplos de analgésicos no-opioides útiles 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, acemetacina, 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 analgésicos no-opioides adecuados incluyen los siguientes clases químicas, no-limitantes de analgésicos, antipiréticos, y drogas anti-inflamatorias no esteroidales: derivados de ácidos salicílicos, incluyendo aspirina, salicilato de sodio, magnesio colina trisalicilato, salsalato, difunisal, ácido salicilsalicílico, sulfasalazina, y olsalazina; derivados para-aminofenol incluyendo acetaminofeno y fenacetina; ácidos indole e indene

acéticos, incluyendo indometacina, 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, *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 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, rofecoxib y celecoxib.

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

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, ondansetrona, granisetrona, hidroxizina, acetilleucina monoetanolamina, alizaprida, azasetrona, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetrona, meclizina, metallatal, metopimazina, nabilona, oxiperendil, pipamizina, scopolamina, sulpirida, tetrahidrocanabinol, tietilperazina, tioproperazina, tropisetrona, y mezclas de los mismos.

Ejemplos de bloqueadores β -adrenérgicos útiles incluyen, pero no están limitados a, acebutolol, alprenolol, amosulabol, arotinolol, atenolol, befunolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, bucumolol, bufetolol, bufuralol, bunitrolol,

182

bupranolol, clorhidrato de butidrina, butofilolol, carazolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, cetamolol, cloranolol, dilevalol, epanolol, esmolol, indenolol, labetalol, levobunolol, mepindolol, metipranolol, metoprolol, moprolol, nadolol, nadoxolol, nebivalol, nifenalol, nipradilol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, practolol, pronetalol, propranolol, sotalol, sulfinalol, talinolol, tertatolol, tilisolol, timolol, toliprolol, y xibenolol.

Ejemplos de anticonvulsivos útiles incluyen, pero no están limitados a acetilfeneturida, albutoína, aloxidona, aminoglutetimida, ácido 4-amina-3-hidroxi-butírico, atrolactamida, beclamida, buramato, bromuro de calcio, carbamazepina, cinromida, clometiazole, clonazepam, decimemida, dietadiona, dimetadiona, doxenitroína, eterobarb, etadiona, etosuximida, etotoína, felbamato, fluoresona, gabapentina, 5-hidroxitriptofano, lamotrigina, bromuro de magnesio, sulfato de magnesio, mefenitoína, mefobarbital, metarbitol, metetoina, metsuximida, 5-metilo-5-(3-fenantril)-hidantoina, 3-metilo-5-fenilhidantoina, narcobarbital, nimetazepam, nitrazepam, oxcarbazepina, parametadiona, fenacemida, fenetarbitol, feneturida, fenobarbital, fensuximida, ácido fenilmetilbarbitúrico, fenitoína, 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.

Ejemplos de antidepresivos útiles incluyen, pero no están limitados a binedalina, caroxazona, citalopram, (S)-citalopram, dimetazan, fencamina, indalpina, clorhidrato de indeloxazina, nefopam, nomifensina, oxitriptano, oxipertina, paroxetina, sertralina, tiazesim, 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-óxido, iprindol, lofepramina, melitraceno, metapramina, nortriptilina, noxiptilina, opipramol, pizotilina, propizepina, protriptilina, quinupramina, tianeptina, trimipramina, adrafinil, benactyzina, bupropiona, butacetina, dioxadrol, duloxetina, etoperidona, febarbamato, femoxetina, fenpentadiol, fluoxetina, fluvoxamina, hematoporfirina, hipericina, levofacetoperano, medifoxamina, milnacipran, minaprina, moclobemida, nefazodona, oxaflozane, piberalina, prolintano, piri succideanol, ritanserina, roxindole, rubidium clorado, sulpirida, tandospirona,

tozalina, tofenacina, toloxatona, tranilcipromina, L-triptofano, 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, 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, aldesleukina, altretamina, ambomicina, ametantrona acetato, aminoglutetimida, amsacrina, anastrozola, antrammina, asparaginasa, asperlin, azacitidina, azetepa, azotomicina, batimastato, benzodepa, bicalutamida, clorhidrato de bisantreno, binafida dimesilato, bizelesin, bleomicina sulfato, brequinar sodio, bropirimina, busulfano, cactinomicina, calusterona, caracemida, carbetimer, carboplatina, carmustina, clorhidrato de carubicina, carzelesin, cedefingol, clorambucilo, cirolemicina, cisplatina, cladribina, crisnatol mesilato, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, clorhidrato de daunorubicina, decitabina, dexormaplatina, dezaguanina, dezaguanina mesilato, diazicuona, docetaxel, doxorubicina, clorhidrato de doxorubicina, droloxifeno, droloxifeno citrato, dromostanolona propionato, duazomicina, edatrexato, clorhidrato de eflornitina, elsamitrucina, enloplatina, empromato, epipropidina, clorhidrato de epirubicina, erbulozole, clorhidrato de esorubicina, estramustina, estramustina fosfato sódico, 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-I a, interferona gamma-I b, iproplatina, 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, meturedopa, mitindomide, mitocarcin, mitocromin, mitogilina, mitomalcin, mitomicina,

mitosper, mitotano, clorhidrato de mitoxantrona, ácido myiofenólico, nocodazole, nogalamicina, ormaplatina, oxisurano, paclitaxel, pegaspargaso, peliomicina, pentamustine, peplomicina sulfato, perfosfamida, pipobromano, piposulfano, clorhidrato de piroxantrona, plicamicina, plomestan, porfímero sodio, porfiromicina, prednimustina, 5 clorhidrato de procarbazona, puromicina, clorhidrato de puromicina, pirazofurina, riboprime, 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, temoporfina, teniposida, teroxirona, testolactona, 10 tiamiprina, tioguanina, tiotepa, tiazofurina, tirapazamina, toremifeno citrato, trestolona acetato, fosfato de triciribina, trimetrexato, trimetrexato glucuronato, triptorelina, clorhidrato de tubulozola, uracil mostaza, uredepa, vaporeotida, verteporfina, vinblastina sulfato, vincristina sulfato, vindesina, vindesina sulfato, vinepidina sulfato, vinglicinato sulfato, vinleurosina sulfato, vinorelbina tartrato, vinrosidina sulfato, vinzolidina sulfato, 15 vorozol, zeniplatina, zinostatina, clorhidrato de zorubicina.

Ejemplos de otras drogas anticancerígenas 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; amasacrina; anagrelida; 20 anastrozol; andrografolida; inhibidores angiogenesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína-1 morfogenética anti-desdoblamiento; antiandrogeno, carcinoma prostático; antiestrogeno; antineoplaston; oligonucleotides antisense; glicinato de afidicolina; moduladores del gen apoptosis; reguladores apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina deaminasa; asulacrina; atamestano; atrinmustina; 25 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; 30 calcipotriol; calfofina C; derivados de camptotecina; canaripox IL-2; capecitabina; carboxamida-amina-triazola; carboxiamidotriazola; CaRest M3; CARN 700; inhidor derivado de cartilago; carzelesina; inhibidores casein kinase (ICOS); castanospermina; cecropina B; cetorelix; clorina; cloroquinoxalina sulfonamida; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; clomifeno análogos; clotrimazol; colismicina A; colismicina B;

190

combretastatina A4; combretastatina análogo; conagenina; crambeacidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacin A; ciclopentantraquinones; cicloplatam; cipemicina; citarabina ocfosfato; factor citolítico; citostatina; daciximab; decitabina; dehidrodidemina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; 5 dexrazoxano; dexverapamil; diazicuona; didemina B; didox; 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 10 estrógeno; etamidazola; etoposide fosfato; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastima; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorunicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; gadolinium taxafilina; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatona; hepsulfam; heregulina; hexametileno 15 bisacetamida; hipericina; ácido ibandróico; idarubicin; idoxifene; idramantone; ilmofosina; ilomastat; imidazoacridonas; imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor de receptor de crecimiento del factor-1 tipo insulina; agonistas interferonas; interferonsa; interleukinas; iobenguane; iododoxorubicina; 4-ipomeanol; iroplact; irsogladina; isobengazole; isohomohalicondrina B; itasetron; jasplakinolida; kahalalida 20 F; lamelarina-N triacetato; 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; 25 lurtotecan; texafirina de luteciu; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastato; masoprocol; maspina; inhibidores de matrilisina; inhibidores de matriz metaloproteinasas; menogaril; merbarona; meterelin; metioninasa; metoclopramida; inhibidor MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; RNA desapareja de doble eslabón; mitoguazona; mitolactol; mitomicina análogos; mitonafida; factor saporino del 30 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 l-basada supresor de tumores múltiples; agente anticancerígeno de mostaza; micaperoxida B; extracto de pared celular micobacterial; miriaporona;

161

N-acetildinalina; benzamidas N-substituidas; nafarelina; nagrestip; naloxona+pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatina; nemorubicina; ácido neridróico; endopeptidasa neutral; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidantes de nítróido; nitruin; O6-benzilguanina; octreotida; okicenone; 5 oligonucleotidos; 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; pazelitina; pegaspargasa; peldesina; polisulfato de pentosano sóico; pentostatina; pentozole; perflubron; perfosfamida; perill alcohol; 10 fenazinomicina; 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; 15 inhibidor de proteína kinasa 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 demetiloatado; rhenium Re 186 etidronato; rhizoxin; ribozimas; RII 20 retinamida; rogletimida; rohitukina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxil; safingol; saintopina; SarCNU; sarcositol A; sargramostima; Sdi 1 miméticos; semustina; inhibidor 1 derivado de senescence; oligonucleotidos sense; inhibidores de la seña de traducción; moduladores de la seña de traducción; proteína simple ligante de la cadena antigena; sizofirana; sobuzoxano; borocaptato de sodio; fenilacetato de sodio; solverol; 25 proteína ligante de somatomedina; sonermina; ácido esparfóico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongistatina 1; escualamina; inhibidor 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 30 metiodido; tauromustina; tazaroteno; tecogalan sodio; tegafur; telurapirilium; inhibidores telomerasa; temoporina; temozolomida; teniposida; tetraclorodecaoxida; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoietina; trombopoietina mimética; timalfasina; receptor antagonista de timopoietine; timotrinano; hormona estimulante de la tiroide; tin etilo etiopurpurina; tirapazamina; titanoceno biclorado; topsentina; toremifeno; factor

totipotente de raíz celular; inhibidores de traducción; tretinoína; triacetiluridina; tricinibina; trimetrexato; triptorelina; tropisetrona; turosterida; inhibidores tirosina kinasa; tirfostinas; inhibidores UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento urogenital seno-derivado; receptor antagonista de urokinasa; vapreotida; variolin B; sistema vector,
 5 terapia de genes eritrocitos; velaresol; veramina; verdina; verteporfina; vinorelbina; vimxaltina; 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.

10 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
 15 omeprazole iansoprazol, 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;
 20 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, metocramina, ipratropium, tiotropium, scopolamina, metscopolamina,
 25 homatropina, homatropina metilbromuro, y metantelina; y drogas antidiarréicas tales como difenoxilato y loperamida.

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
 30 levometadilo acetato, y antagonistas serotoninos.

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, 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, 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.

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.

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

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.

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.

5 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 antipsicóticas tales como tioridazina y haloperidol; y drogas antidepresivas tales como las indicadas más abajo.

10 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.

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; 15 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.

20 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, 25 pargilina, fenelzina, y tranilcipromina; y psicoestimulantes tales como dextroamfetamina y metilfenidato.

Un Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina y el otro agente terapéutico pueden actuar conjuntamente o, en una modalidad, sinérgicamente. En una modalidad un Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina es administrado concurrentemente con otro 30 agente terapéutico, por ejemplo una composición que comprende una cantidad efectiva de un Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina y una cantidad efectiva de otro agente terapéutico pueden administrarse. Alternativamente, una composición que comprende una cantidad efectiva de un Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina 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 Nitro(ciano)vinilpiperazina puede administrarse antes o después de la administración de una cantidad efectiva de otro agente terapéutico. En esta modalidad, el Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina es administrado mientras el otro agente terapéutico ejerce su efecto terapéutico, o el otro agente terapéutico es administrado mientras el Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina 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 Nitro(ciano)vinilpiperazina y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. La mezcla se puede lograr utilizando métodos conocidos para mezclar un compuesto (o sal) y un vehículos farmacéuticamente aceptable. En una modalidad el Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina está presente en la composición en una cantidad efectiva.

4.9 KITS

La invención comprende kits que pueden simplificar la administración de un Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina a un animal.

Un kit típico de la invención comprende formulación de dosis unitaria de un Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina. En una modalidad, la dosis unitaria es un contenedor, el cual puede ser estéril, conteniendo una cantidad efectiva de un Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina y un vehículo farmacéuticamente aceptable. El kit puede adicionalmente comprender una etiqueta o instrucciones impresas instruyendo sobre el uso del Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina 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 farmacéuticamente aceptable. En otra modalidad, el kit comprende un contenedor conteniendo una cantidad efectiva de un Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina, 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 anteriormente.

Kits de la invención pueden además comprender un dispositivo útil para administrar las formas de dosis unitarias. Ejemplos de dichos dispositivos incluyen, pero

196

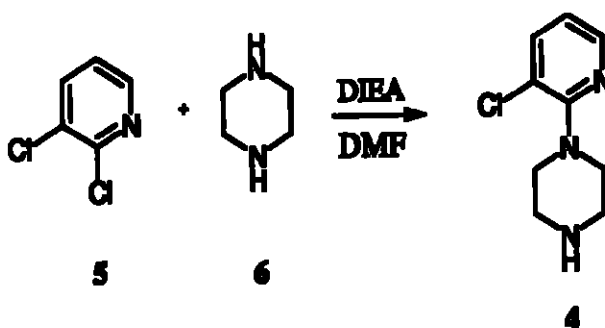
no están limitados a, una jeringa, una bolsa de goteo, un parche, un inhalador y una bolsa enema.

Se exponen los siguientes ejemplos para asistir en el entendimiento de la 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 en el diseño experimental, deberán considerarse dentro del campo de la invención aquí incorporada.

5. Ejemplos

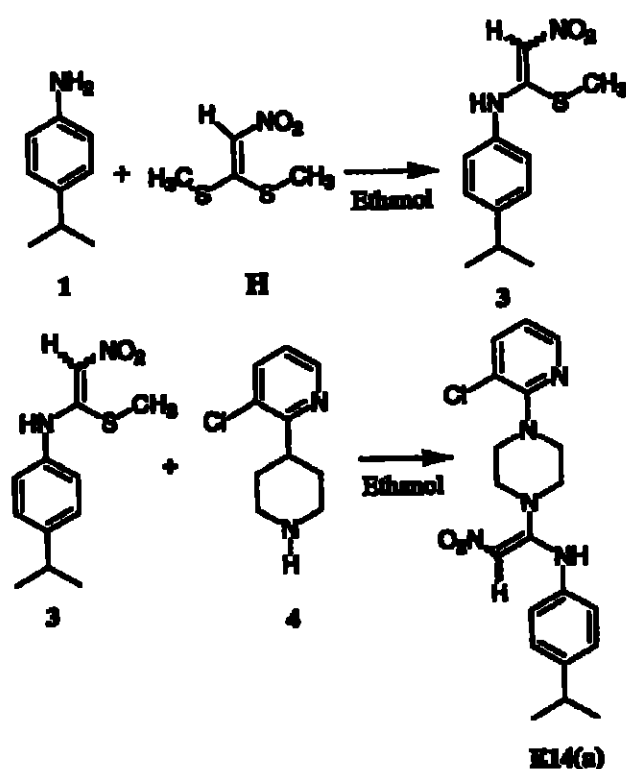
Los ejemplos 1-8 se refieren a la síntesis de Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina ilustrativos.

5.1 Ejemplo 1: Síntesis del Compuesto E14(a)



2,3-dicloropiridino (5) (5g) y piperazina (6) (8 g, 04,5 mmol) (cada uno de los cuales se encuentra comercialmente disponible en Sigma-Aldrich) fue disuelto en 70 mL de DMF. A la solución resultante se añadió DIEA (12,21 g, 94,5 mmol) y la mezcla de reacción resultante se dejó agitar a una temperatura de alrededor de 150°C durante alrededor de 15 h. Agua (100 mL) y etil acetato (150 mL) fueron añadidos a la mezcla de reacción y la fase orgánica y las fases acuosas separadas. La fase acuosa fue extractada con etil acetato (alrededor de 100 mL/extractación) y las capas de etil acetato combinadas. Las capas combinadas de etil acetato fueron entonces lavadas con agua (50 mL), lavadas con salmuera (50 mL) y secadas (Na₂SO₄). El solvente fue removido bajo presión reducida para proporcionar un residuo que fue purificado utilizando

cromatografía en columna (gel de sílice eluido con 20% metanol en etil acetato) para proporcionar el compuesto de fórmula 4 (5,2 g, 81% de entrega)



4-*Isopropilo* anilina (1) (0,5 g, 3,6 mmol) y 1,1-bis(metil)-2-nitroetileno (H) (0,61 g, 3.6 mmol) (comercialmente disponible en Sigma-Aldrich) fueron disueltos en etanol y la solución resultante calentada a temperatura recirculante durante alrededor de 2 h. El solvente fue removido bajo presión reducida para proporcionar un residuo que fue purificado utilizando cromatografía en columna (gel de sílice con gradiente de elusión de 10% etil acetato en hexano a 20% etil acetato en hexano) para proporcionar un compuesto de la fórmula 3 como un sólido amarillo (85 mg, 93% entrega).

El compuesto de fórmula 3 y un compuesto de fórmula 4 fueron disueltos en 50 mL de etanol y la solución resultante calentada a temperatura recirculante durante alrededor de 2 h. Luego, el solvente fue removido bajo presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo fue purificado utilizando cromatografía en columna (gel de sílice con gradiente de elusión de 20% etil acetato en hexano a 50% etil acetato en hexano) para proporcionar Compuesto E14(a) como un sólido amarillo (55 mg, 68%

198
entrega). La identidad del Compuesto E14(a) fue confirmada utilizando ¹H NMR y espectroscopía de masa (MS).

Compuesto E14(a): ¹H NMR (400 MHz CD₃OD): δ 1,3 (bs, 6H), 2,72 (m, 1H), 3,33 (bd, 4H), 3,45 (bd, 4H) 6,72 (s, 1H), 6,91 (m, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,26 (t, 2H), 7,75 (t, 1H), 8,22 (t, 1H), 11,09 (s, 1H) ppm.

5.2 Ejemplo 2: Síntesis del Compuesto E1(a)

El Compuesto E1(a) se preparó por un procedimiento análogo al utilizado para preparar el Compuesto E14(a) excepto que se utilizó 4-*tert*-butil anilina (comercialmente disponible en Sigma-Aldrich) en lugar de 4-*iso*-propil anilina. La identidad del Compuesto E1(a) fue confirmada utilizando ¹H NMR y MS.

Compuesto E1(a): ¹H NMR(400 MHz CD₃OD): δ 1,3 (s, 9H), 3,33-3,75 (bd, 4H), 3,40-3,45 (bd, 4H) 6,72 (s, 1H), 6,91 (m, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,45 (t, 2H), 7,65 (t, 1H), 8,22 (t, 1H), 11,09 (s, 1H) ppm.

MS (EI): m/z=415 (m + 1).

5.3 Ejemplo 3: Síntesis del Compuesto E141(a)

El Compuesto E141(a) se preparó por un procedimiento análogo al utilizado para preparar el Compuesto E1(a) excepto que se utilizó 4, 5-dicloropirimidino en lugar de 2, 3-dicloropiridino. La identidad del Compuesto E141(a) fue confirmada utilizando ¹H NMR y MS.

Compuesto E141(a): ¹H NMR(400 MHz CD₃OD): δ 1,3 (s, 9H), 3,32-3,34 (bd, 4H), 3,35-3,36 (bd, 4H) 6,72 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,45 (t, 2H), 7,99 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 11,19 (s, 1H) ppm.

MS (EI): m/z=416 (m + 1).

5.4 Ejemplo 4: Síntesis del Compuesto E7(a)

El Compuesto E7(a) se preparó por un procedimiento análogo al utilizando para preparar el Compuesto E14(a) excepto que se utilizó 4-trifluorometilo anilina en lugar de

199
4-iso-propil anilina. La identidad del Compuesto E7(a) fue confirmada utilizando ^1H NMR y MS.

Compuesto E7(a): ^1H NMR(400 MHz CD_3OD): δ 3,25-4,25 (bm, 8H), 5,68 (s, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,88 (t, 2H), 7,91 (m, 1H), 7,22 (t, 1H), 10,01 (s, 1H) ppm.

MS (EI): $m/z=427$ ($m + 1$).

5.5 Ejemplo 5: Síntesis del Compuesto E267(a)

El Compuesto E267(a) se preparó por un procedimiento análogo al utilizado para elaborar el Compuesto E1(a) excepto que se utilizó 4,5-dicloro-2-tia-1,3-diazola en lugar de 2,3-dicloropiridino. La identidad del Compuesto E267(a) fue confirmada utilizando ^1H NMR y MS.

Compuesto E267(a): ^1H NMR(400 MHz CD_3OD): δ 1,3 (s, 9H), 3,12-3,14 (bd, 4H), 3,25-3,26 (bd, 4H), 6,25 (s, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 11,20 (s, 1H) ppm.

MS (EI): $m/z=422$ ($m + 1$).

5.6 Ejemplo 6: Síntesis del Compuesto E1(c)

El Compuesto E1(c) se preparó por un procedimiento análogo al utilizado para elaborar el Compuesto E1(a) excepto que se utilizó (R)-2-metilpiperazina (comercialmente disponible en Sigma-Aldrich) en lugar de piperazina. La identidad del Compuesto E1(c) fue confirmada utilizando ^1H NMR y MS.

Compuesto E1(c): ^1H NMR(400 MHz CD_3OD): δ 1,3 (s, 9H), 1,52 (t, 3H), 2,85-2,87 (bm, 2H), 3,25-3,27 (bm, 3H), 3,68 (s, 1H), 3,72 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,75 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,55 (t, 2H), 7,79 (t, 1H), 8,25 (s, 1H), 11,35 (s, 1H) ppm.

MS (EI): $m/z=429$ ($m + 1$).

5.7 Ejemplo 7: Síntesis del Compuesto E43(a)

El Compuesto E43(a) se preparó por un procedimiento análogo al utilizado para elaborar el Compuesto E1(a) excepto que se utilizó 2-cloro-3-trifluorometilpiridino en

200

Compuesto E267(a): ^1H NMR(400 MHz CD_3OD): δ 1,35 (s, 9H), 3,54 (t, 4H), 3,60 (t, 4H), 6,55 (s, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,21 (t, 2H), 7,49 (t, 2H), 7,78 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 11,05 (s, 1H) ppm.

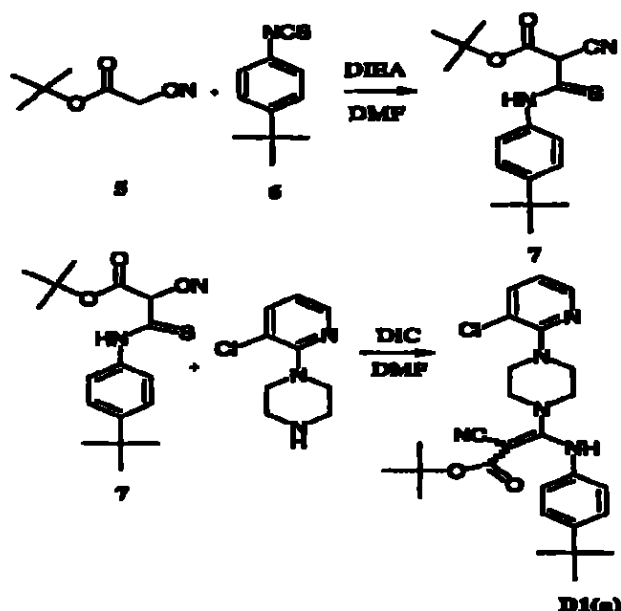
MS (EI): m/z 449 ($m + 1$).

5

5.8 Ejemplo 8: Síntesis del Compuesto D1(a)

10

15



tert-Butilo isocianato, 5, (0,353 g, 2,5 mmol) (comercialmente disponible en Lancaster Chemicals de Windham, NH (www.lancastersynthesis.com)); 4-*tert*-butilo isotiocianato, 6, (comercialmente disponible en Transworld Chemicals, Inc, de Rockville, MD), y DIEA (0,87 mL, 5 mmol) fueron disueltos en DMF y la solución resultante agitada durante alrededor de 16 h a 25°C para proporcionar el compuesto 7. La reacción se monitoreó utilizando cromatografía líquida de alta presión hasta que la reacción estuvo completa. Cuando la reacción estuvo completa, se añadió piperazina 4 (0,593 g, 3 mmol) y DIC (0,568 g, 4,5 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se dejó agitar durante alrededor de 18 h a una temperatura de alrededor de 25°C. El solvente fue entonces removido bajo presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo resultante fue purificado utilizando cromatografía en columna en gel de sílice eluido con un gradiente de 5:95 etil acetato:hexano a 20:80 etil acetato:hexano

25°C. El solvente fue entonces removido bajo presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo resultante fue purificado utilizando cromatografía en columna en gel de sílice eluido con un gradiente de 5:95 etil acetato:hexano a 20:80 etil acetato:hexano para proporcionar el Compuesto D1(a) como un sólido (110 mg, 9% entrega). La identidad del Compuesto D1(a) fue confirmada utilizando ^1H NMR y MS.

Compuesto D1(a): ^1H NMR(400 MHz CD_3OD): δ 1,3 (s, 9H), 1,51 y 1,58 (s, 9H), 3,35-3,40 (m, 4H), 3,43-3,48 (m, 4H), 6,85 (dd, 1H), 6,95 (2, dH), 7,37 (d, 2H), 7,58 (dd, 1H), 8.14 (dd, 1H), 9,85 (s, 1H) ppm.

MS (EI): $m/z=496$ ($m + 1$).

10

5.9 Ejemplo 9: Ligazón o Unión de Compuestos Nitro(ciano)vinil(piperazina a mGluR5

El siguiente ensayo puede utilizar para demostrar que Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina se ligan o unen a mGluR5 y, por consiguiente, son útiles para tratar o prevenir, *por ejemplo*, dolor.

Cultivo de Células: Cultivos de células gliales primarios son preparados a partir de córtices de embriones Sprague-Dawley de 18 días. Las córtices son disectadas y luego disociadas por medio de trituración. La célula homogénea resultante es dispuesta en la placa sobre frascos T175 pre-revestidos con poli-D-lisina ((BIOCOAT, comercialmente disponibles en Becton Dickinson and Company Inc. en Franklin Lakes, NJ) en el medio Eagle Dulbecco Modificado ("DMEM," pH 7,4), amortiguados (*buffered*) con 25 mM HEPES, y suplementados con un 15% de suero fetal de ternero ("FCS," comercialmente disponible en Hyclone Laboratories Inc. en Omaha, NE), e incubados a 37°C y 5% CO_2 . Luego de 24 horas, el suplemento FCS es reducido a un 10%. En el sexto día, oligodendrocitos y microglia son removidos golpeando fuertemente el contorno de los frascos. Un día después de este paso de purificación, cultivos de astrocitos secundarios son establecidos subplantando en 96 frascos T175 de poli-D-lisina pre recubiertos (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 glutamato, suplementado con un 0,5% FCS, 20 mM HEPES, 10 ng/mL de factor de crecimiento epidermal ("EGF"), 1 mM

30

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
5 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 conteniendo Fluo-4 (3 mM
final). Después de 90 minutos de carga de tinte, las células son lavadas dos veces con
10 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 movilización de calcio en presencia de
glutamato y en presencia o ausencia de antagonista. Después de monitorear la
15 fluorescencia durante 15 segundos a fin de establecer una línea base, soluciones DMSO
que contienen varias concentraciones de un Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina
diluido 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
20 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 adición 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
25 de dosis-respuesta son ajustadas utilizando una regresión no lineal para determinar el
valor IC₅₀. En cada experimento, cada punto de dato es determinado dos veces.

5.10 Ejemplo 10: Ensayos *In Vivo* para la Prevención o Tratamiento de Dolor

Animales de prueba: Cada experimento utiliza ratas que pesan entre 200-260 g
30 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
Nitro(ciano)vinilpiperazina cuando el alimento es removido 16 horas antes de la dosis.
Un grupo de control actúa como comparación para ratas tratadas con un Compuesto

Nitro(ciano)vinilpiperazina. Al grupo de control se le administra el portador del Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina. El volumen de portador administrado al grupo de control es igual al volumen de portador y Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina administrado al grupo de prueba.

- 5 **Dolor Agudo:** A fin de evaluar las acciones de los Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina 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 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
- 10 (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
- 15 son medidas inmediatamente antes (pre-tratamiento) y 1, 3, y 5 horas después de la administración de un Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina. 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:

$$20 \quad \begin{aligned} & [(\text{latencia post-administración}) - (\text{latencia pre-administración})] \\ \% \text{ MPE} = & \frac{\quad}{(20 \text{ s latencia pre-administración})} \times 100 \end{aligned}$$

- 25 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.

- 30 **Dolor Inflamatorio:** A fin de evaluar las acciones de los Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina 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 Neurones 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 Nitro(ciano)vinilpiperazina; 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:

$$\% \text{ Inversión} = \frac{[(\text{PWT post administración}) - (\text{PWT pre-administración})]}{[(\text{línea base PWT}) - (\text{PWT pre-administración})]} \times 100$$

Dolor Neuropático: Para evaluar las acciones de Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina 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 enflurano/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

102

que el dorsal 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), luego inmediatamente antes de 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:

$$\% \text{ Inversión} = \frac{[(\text{PWT post administración}) - (\text{PWT pre-administración})]}{[(\text{línea base PWT}) - (\text{PWT pre-administración})]} \times 100$$

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 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 (s.c.) de salina o lactosa, el área de la herida espolvoreada con polvo antibiótico 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), luego inmediatamente previo a y 1, 3, y 5 horas después de que se les administra un Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina para 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).

Respuesta a Estímulo Mecánico como Evaluación de Hiperalgnesia Mecánica: El ensayo de presión de pata puede utilizarse para evaluar hiperalgnesia 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 testada.

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 testada.

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.

5.11 Ejemplo 11: Ensayos In Vivo para la Prevención o Tratamiento de Ansiedad

Se puede utilizar la prueba de laberinto elevado plus o el test de ocultamiento sonda-shock para evaluar la actividad ansiolítica de Compuestos Nitro(ciano)vinilpiperazina 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 min 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*.

5.12 Ejemplo 12: 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 Nitro(ciano)vinilpiperazina para atenuar las propiedades gratificantes de abuso de drogas conocidas.

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 compartimento 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 términos de sombra (blanco vs. negro), nivel de iluminación (la puerta de plexiglás del compartimento blanco está cubierto con papel aluminio a excepción de una ventana de 7 x 7 cm), textura (el compartimento 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 compartimento blanco y 1 mL de un 10% de ácido acético en el compartimento negro). En los días de habituación y prueba,

209

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 compartimento gris más pequeño permanecen 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 Nitro(ciano)vinilpiperazina pre tratamiento + portador, portador pre tratamiento + morfina, Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina pre-tratamiento + morfina. Durante cada sesión, la rata es inyectada con una de las combinaciones de drogas y confinada a un compartimento durante 30 minutos. Al día siguiente, la rata recibe un tratamiento portador + portador y es confinada al otro compartimento grande. Cada rata recibe tres sesiones de condicionamiento consistente en 3 combinaciones-compartimentos de drogas y tres pares de compartimento-portador. El orden de las inyecciones y los pares compartimento/droga son contrabalanceados dentro de los grupos. En el día de la prueba, las ratas son inyectadas, antes de la prueba (30 min a 1 hora), con ya sea morfina o un portador y la rata es colocada en el aparato, las puertas al compartimento gris permanecen abiertas y la rata puede explorar la totalidad del aparato durante 20 min. El tiempo que permanece en cada compartimento es registrado. Abuso de drogas conocidas aumentan el tiempo de permanencia en el compartimento par-droga durante la sesión de prueba. Si el Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina bloquea 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 Nitro(ciano)vinilpiperazina 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 compartimento (par-combinación droga vs. par-portador). Por lo general, el experimento es repetido con un mínimo de 3 dosis de un Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina.

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 (FR1) (*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 Nitro(ciano)vinilpiperazina en la auto-administración de drogas. En el día de la prueba, las ratas son pre tratadas con un Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina o excipiente y luego se les permite la auto-administración de drogas, como de costumbre. Si el Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina bloquea el efecto de recompensa de la morfina, las ratas pre tratadas con el Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina 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).

5.13 Ejemplo 13: Ensayo Funcional para Caracterizar Propiedades

25

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-rata mGluR1 utilizando cDNA codificador del receptor rata mGluR1 (M. Masu y S. Nakanishi, *Nature* 349:760-765 (1991)). El cDNA codificador del receptor mGluR1 puede obtenerse a partir de, *por ejemplo*, el Prof. S. Nakanishi (Kioto, Japón).

30

40,000 células/originales CHO-rata 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) e incubadas en un Medio de Eagle Dulbecco Modificado (DMEM, pH 7,4) suplementadas con glutamina, 10% FBS, 1% Pen/Strep, y 500 µg/mL Geneticina durante alrededor de 12 horas. Después, las células CHO-rata 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. Después de su incubación, las placas celulares son lavadas con un búfer de carga (127 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM MgCl₂, 700 µM, NaH₂PO₄, 2 mM CaCl₂, 5 mM NaHCO₃, 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 Nitro(ciano)vinilpiperazina.

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 Nitro(ciano)vinilpiperazina 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.

5.14 Ejemplo 14: Ligazón o Unión de Compuesto Nitro(ciano)vinilpiperazina a VR1

Métodos para demostrar la habilidad de un compuesto 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.*

Ligazón o Unión del Compuesto E1(a) a VR1: Protocolo de Ensayo

5 Clonación de VR1 Humana: Se utilizó RNA de médula espinal humana (comercialmente disponible en Clontech, Palo Alto, CA). Transcripción reversa fue realizada en 1,0 µg de RNA total, utilizando Transcriptasa Reversa Termoscript (comercialmente disponible en Invitrogen) 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 min, y tratadas con RNase H- a 37°C durante 20 minutos.

10 La secuencia de VR1 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) flanqueando la región de codificación de VR1 humano fueron diseñados como sigue: imprimante (primer) delantero, AAGATCTTCGCTGGTTGCACACTGGGCCACA; e imprimante (primer) reverso, GAAGATCTTCGGGGACAGTGACGGTTGGATGT.

20 PCR de VR1 se llevó a cabo 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 llevó 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 fue gel aislado utilizando agarosa a un 1,0%, gel Tris-Acetato 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 VR1 PCR fue 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 se llevaron a cabo de acuerdo a protocolos estándares. Secuenciamiento del largo-total confirma la identidad de VR1 humano.

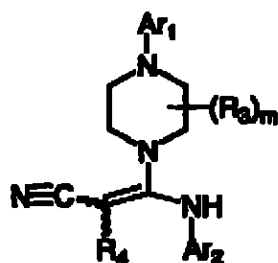
30 Generación de Líneas de Células Inducibles: Salvo indicación a lo contrario, reactivos de cultivos de células fueron adquiridos en Life Technologies de Rockville,

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 VR1-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, 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 µM 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) 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 fueron 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 µM PonA para inducir expresión. En el día del ensayo, las placas fueron lavadas con 0,2 mL 1x Solución de Sal Balanceada de Hank (comercialmente disponible en Life Technologies) conteniendo 1,6 mM CaCl₂ y 20 mM HEPES, pH 7,4 ("búfer de lavado"), y cargadas utilizando 0,1 mL de búfer de lavado conteniendo Fluo-4 (3 µM concentración final, comercialmente disponible en Molecular Probes). Después de 1 hora, las células fueron 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 conteniendo 3,5 mM CaCl₂ y 10 mM Citrato, pH 7,4 ("búfer de ensayo"). Las placas fueron entonces transferidas a un FLIPR para ensayo. El Compuesto E1(a) fue diluido en el búfer de ensayo, y 50 µL de la solución resultante fue añadida a las placas celulares y la solución monitoreada durante 2 minutos. La concentración final del Compuesto E1(a) varía entre alrededor de 50 pM a alrededor de 3 µM. Un búfer agonista (búfer de lavado tratado con 1N HCl para proporcionar una solución con un pH

REIVINDICACIONES

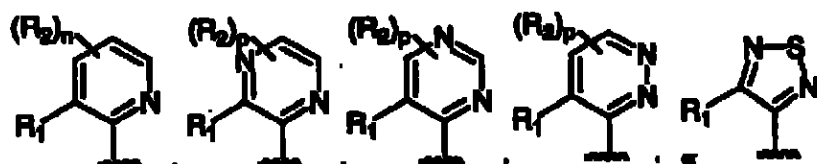
1. Un compuesto de la fórmula (I):



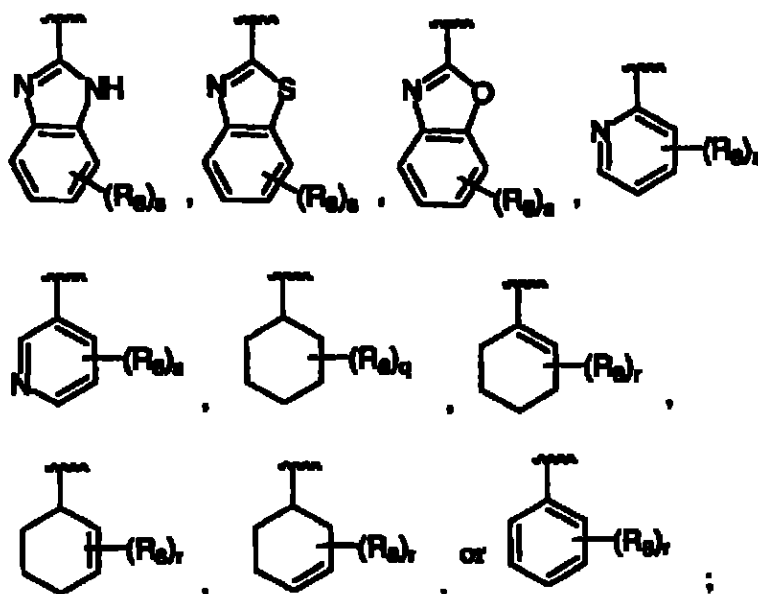
(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, **CARACTERIZADO** porque:

Ar₁ es



Ar₂ es



R_1 es $-H$, $-\text{halo}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{halo})_3$, $-\text{CH}(\text{halo})_2$, o $-\text{CH}_2(\text{halo})$;

cada R_2 es independientemente:

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

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

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

cada R_3 es independientemente:

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

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

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

R_4 es $-H$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alquil}$, o $-\text{C}(\text{O})\text{NH}((\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alquil})$;

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

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

cada R₇ es independientemente -H, -(C₁-C₆)alquil, -(C₂-C₆)alquenil, -(C₂-C₆)alquinil, -(C₃-C₆)cicloalquil, -(C₅-C₆)cicloalquenil, -fenilo, -(3- a 5-cuerpos)heterociclo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, o CH₂(halo);

cada R_8 es independientemente $-(C_1-C_6)$ alquil, $-(C_2-C_6)$ alquenil, $-(C_2-C_6)$ alquinil, $-(C_3-C_6)$ cicloalquil, $-(C_5-C_6)$ cicloalquenil, -fenilo, -(3 a 5 cuerpos)heterociclo, $-C(halo)_3$, $-CH(halo)_2$, $-CH_2(halo)$, $-CN$, $-OH$, -halo, $-N_3$, $-NO_2$, $-N(R_7)_2$, $-CH=NR_7$, $-NR_7OH$, $-OR_7$, $-COR_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-OC(O)OR_7$, $-SR_7$, $-S(O)R_7$, o $-S(O)_2R_7$;

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

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

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

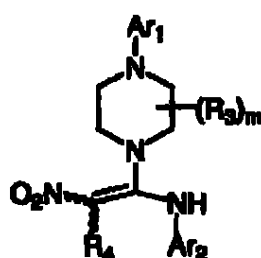
p es un número entero en un rango desde 0 a 2;

q es un número entero en un rango desde 0 a 6;

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

s es un número entero en un rango desde 0 a 4.

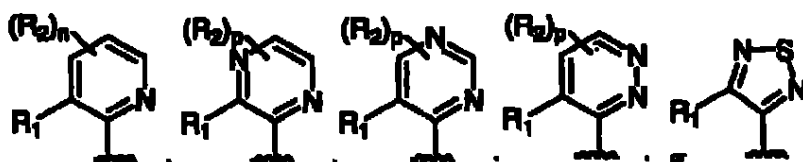
2. Compuesto de fórmula (II)



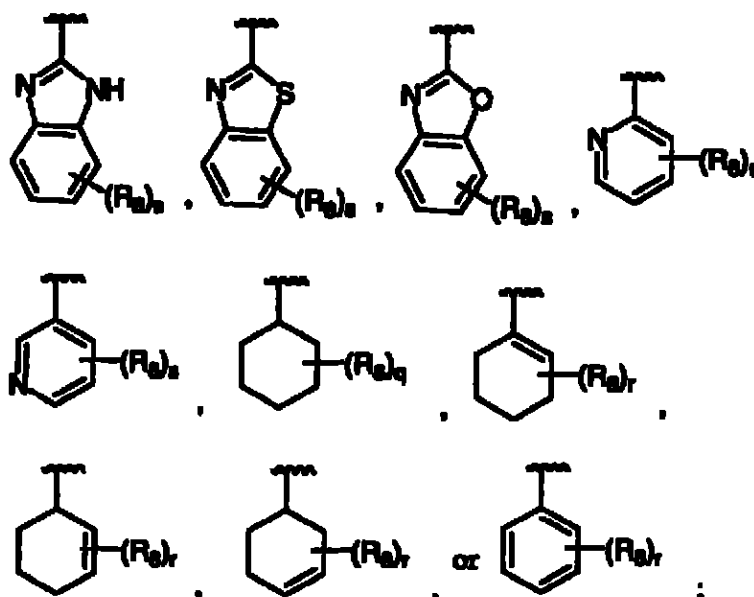
(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, CARACTERIZADO porque:

Ar, 65



Ar₂ es



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

cada R₂ es independientemente:

(a) -halo, -OH, -NH₂, -CN, o -NO₂;

(b) -(C₁-C₁₀)alquil, -(C₂-C₁₀)alquenil, -(C₂-C₁₀)alquinil, -(C₃-C₁₀)cicloalquil, -(C₈-C₁₄)bicicloalquil, -(C₈-C₁₄)tricicloalquil, -(C₅-C₈)cicloalquenil, -(C₈-C₁₄)bicicloalquenil, -(C₈-C₁₄)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 R₅; o

(c) -fenilo, -naftilo, -(C₁₄)aril o -(5- a 10-cuerpos)heteroaril, cada uno de los cuales es substituido o no con uno o más grupos R₆;

cada R₃ es independientemente:

(a) -halo, -OH, -NH₂, -CN, o -NO₂;

(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 substituido o no con uno o más grupos R₅; o

(c) -fenilo, -naftilo, $-(C_{1-4})$ 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 -H, -CN, $-C(O)O(C_1-C_4)$ alquil, O $-C(O)NH((C_1-C_4)$ alquil);

cada R_5 es independientemente -CN, -OH, $-(C_1-C_6)$ alquil, $-(C_2-C_6)$ alquenil, $-(C_2-C_6)$ alquinil, -halo, $-N_3$, $-NO_2$, $-N(R_7)_2$, $-CH=NR_7$, $-NR_7OH$, $-OR_7$, $-COR_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-OC(O)OR_7$, $-SR_7$, $-S(O)R_7$, o $-S(O)_2R_7$;

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, $-N_3$, $-NO_2$, $N(R_7)_2$, $-CH=NR_7$, $-NR_7OH$, $-OR_7$, $-COR_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-OC(O)OR_7$, $-SR_7$, $-S(O)R_7$, 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 $CH_2(halo)$;

cada R_8 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, $-(3 a 7 cuerpos)$ heterociclo, $-C(halo)_3$, $-CH(halo)_2$, $-CH_2(halo)$, -CN, -OH, -halo, $-N_3$, $-NO_2$, $-N(R_7)_2$, $-CH=NR_7$, $-NR_7OH$, $-OR_7$, $-COR_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-OC(O)OR_7$, $-SR_7$, $-S(O)R_7$, o $-S(O)_2R_7$;

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

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

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

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

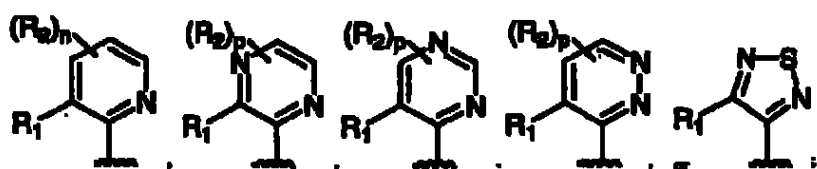
q es un número entero en un rango desde 0 a 6;

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

s es un número entero en un rango desde 0 a 4.

3. Compuesto de acuerdo a la Reivindicación 1 ó 2, **CARACTERIZADO** porque R_4 es -H;

Ar_1 es

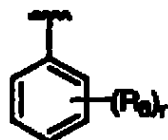


p o n es 0;

m es 0;

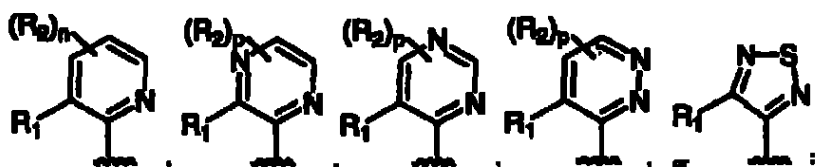
R₁ es -halo, -CF₃, o -CH₃; y

Ar₂ es



4. Compuesto de acuerdo a la Reivindicación 1 ó 2, **CARACTERIZADO** porque R₄ es -H;

Ar₁ es



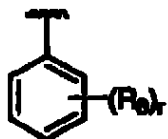
p o n es 0;

m es 1;

R₁ es -halo, -CF₃, o -CH₃;

R₃ es metilo; y

Ar₂ es



5. Compuesto de acuerdo de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones 3-4, **CARACTERIZADO** porque r es 0 o r es 1 y Ar₂ se encuentra sustituido en su *para*-posición.

6. Compuesto de acuerdo a la Reivindicación 5, **CARACTERIZADO** porque R_8 es un grupo $-CF_3$ o R_8 es un grupo $-(C_1-C_6)$ alquil, preferentemente un grupo *tert*-butilo o un grupo *iso*-propilo.

7. Composición **CARACTERIZADA** porque comprende una cantidad efectiva del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de acuerdo a la Reivindicación 1 ó 2 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.



Expediente No		060 72 698	No de Folio
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	X	1
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

contiene Arte final

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A

PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD

☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que 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 un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

Fecha

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10

Conmutador: 3 82 08 40

Fax: 350 52 20

E-mail: info@sic.gov.co

www.sic.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CASTILLO GRAU GERMAN

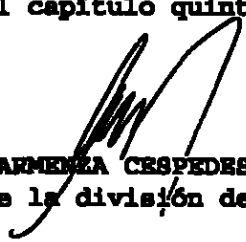
REFERENCIA	Radicación No.	6 72698
	Solicitud internacional	US2004/042732
	Fecha inicio fase nacional	30/07/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	10477

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. En la documentación allegada no se evidencia la existencia y representación de la sociedad solicitante, por lo tanto debe allegar el documento que así lo acredite.

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 Única No.10 de 2001.


ALIX CARMEN CRESPIDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 15 SET. 2006
adpal