



No. 07-070513- -00000-0000

Fecha: 2007-07-11 16:07:50 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 267

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I



Capítulo II

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **JANSSEN PHARMACEUTICA
N.V.**

Dirección: Turnhoutseweg 30, B-2340
Beerse, Bélgica.

Nacionalidad o Domicilio: Beerse, Bélgica.

Lugar de Constitución : Bélgica

Teléfono: Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**

Dirección: Cra. 11 No. 86-53 piso 6

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Número 39.779.452T.P 68228

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: **VER ANEXOS**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/US2005/047329**

Fecha **29 de diciembre de 2005**

Publicación Internacional No. **WO 2006/074025 A1**

Fecha **13 de julio de 2006**

6 **TÍTULO (54)**

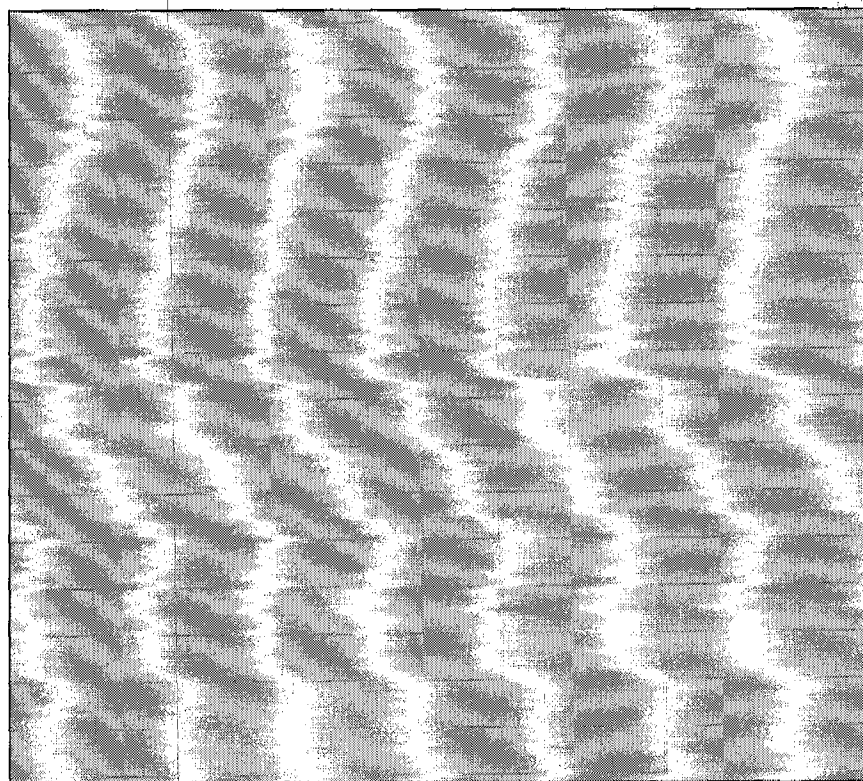
**PIPERACINIL Y PIPERADINIL UREAS COMO MODULADORES DE LA AMIDA
HIDROLASA DE ACIDO GRASO.**

7 **Clasificación Internacional (51)**

C07D 295/20

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona
- ☒ Poderes si fuere el caso * Protocolo No. 17.154
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ 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 internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de 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 deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros * Excedente de palabras.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



2-

3077

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 47,963
FECHA : JUNIO 14 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 07-070513-00000-0000
Fecha 2007-07-11 16:07:50 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 267

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	66415406	14/06/2007	2,892,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

ANEXOS

INVENTORES

- 1.) **APODACA, Richard**
(8448 Via Sonoma, #98, San Diego, California 92037, Estados Unidos de América);
- 2.) **BREITENBUCHER, J., Guy**
(2433 North Summit Circle Glen, Escondido, California 92026, Estados Unidos de América);
- 3.) **PATTABIRAMAN, Kanaka**
(435 Paco Drive, Los Altos, California 94024, Estados Unidos de América);
- 4.) **SEIERSTAD, Mark**
(2230 Shadyridge Avenue, Escondido California 92029, Estados Unidos de América);
- 5.) **XIAO, Wei**
(4043 Carmel Springs Way, San Diego, California 92130, Estados Unidos de América).

Solicito expresamente a nombre de la sociedad
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., sociedad
constituida de conformidad con las leyes de Bélgica,
domiciliada en Turnhoutseweg 30, B-B2340 Beerse,
Bélgica, el otorgamiento de Patente para la invención
titulada **" PIPERACINIL Y PIPERADINIL
UREAS COMO MODULADORES DE LA AMIDA
HIDROLASA DE ACIDO GRASO"**.

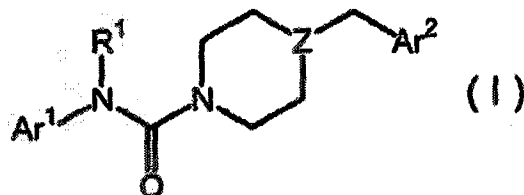
Clase: C07D 295/20


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

(21) N° de solicitud:				(51) Int Cl: C07D 295/20
22) Fecha de solicitud:				(71) Solicitante(s) JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
(30) Prioridad Estadinense	(31) No. Prioridad 60/640,869	32) Fecha 30/12/04	(33) País US	(72) Inventor(es) APODACA, Richard // BREITENBUCHER, J., Guy // PATTABIRAMAN, Kanaka // SEIERSTAD, Mark // XIAO, Wei.
				(74) Agente: JIMENA ESCOBAR URIBE
(85) Fecha inicio fase nacional:	(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT			(87) Publicación internacional
(86) Fecha de presentación de la solicitud: Fecha 29/12/05	No. de solicitud PCT/US2005/047329			Fecha: Fecha (dd/mm/aa) 13/07/06 N° publicación: WO 2006/074025 A1
(54) Título: PIPERACINIL Y PIPERADINIL UREAS COMO MODULADORES DE LA AMIDA HIDROLASA DE ACIDO GRASO.				

Reivindicación(es):

1.- Un compuesto de la Fórmula (I):



en donde: Z es -N o >CH; R¹ es -H o alquilo de C₁₋₄; Ar¹ es 2-tiazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo o fenilo, cada uno no sustituido o sustituido en un miembro del anillo del carbono con uno o dos porciones de R^a; en donde cada porción de R^a se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₄, alquenoilo de C₂₋₄, -OH, -Oalquilo de C₁₋₄, halo, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -SH, -S(O)₀₋₂alquilo de C₁₋₄, -OSO₂alquilo de C₁₋₄, -CO₂alquilo de C₁₋₄, -CO₂H, -COalquilo de C₁₋₄, -N(R^b)R^c, -SO₂NR^bR^c, -NR^bSO₂R^c, -C(=O)NR^bR^c, -NO₂, y -CN, en donde R^b y R^c son cada uno de manera independiente -H o alquilo de C₁₋₄; y Ar² es: (a) 1-naftilo no sustituido; o porciones de fenantrenilo, pirenilo, fluorenilo, 2-naftilo o N-R^d-9H-carbazolilo, en donde R^d se selecciona del grupo que consiste de -H, alquilo de C₁₋₄ y fenilo, cada porción está no sustituida o sustituida con uno, dos o tres sustituyentes R^e, en donde cada sustituyente R^e se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₄, alquenoilo de C₂₋₄, OH, -Oalquilo de C₁₋₄, halo, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -SH, -S(O)₀₋₂alquilo de C₁₋₄, -OSO₂alquilo de C₁₋₄, -CO₂alquilo de C₁₋₄, -CO₂H, -COalquilo de C₁₋₄, -N(R^b)R^c, -SO₂NR^bR^c, -NR^bSO₂R^c, -C(=O)NR^bR^c, -NO₂, y -CN, en donde R^b y R^c son como se definió previamente; (b) fenilo fusionado a dos átomos de carbono del anillo adyacentes a un grupo seleccionado del grupo que consiste de -(CH₂)₃₋₅ que tiene 0 ó 1 dobles enlaces, -OCH₂CH₂O-, y -OCF₂O- para formar una estructura anular fusionada; o fenilo sustituido en los átomos de carbono del anillo adyacentes con -OCH₂O- para formar 4-benzo[1,3]dioxolilo; cada

previamente; (e) fenilo sustituido en la posición 3 ó 4 con R^g , y sustituido opcionalmente además con uno, dos o tres sustituyentes R^h , en donde cada R^g se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de alquilo de C_{2-8} , alquenilo de C_{2-8} , -O-cicloalquilo de C_{3-8} , -O-heterocicloalquilo de C_{3-8} , y -O-alquilo de C_{2-10} sustituido opcionalmente con - NR^iR^j , en donde R^i y R^j son cada uno de manera independiente -H o alquilo de C_{1-8} , o R^i y R^j se toman junto con el átomo del anillo de nitrógeno del unión para formar un anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 ó 7 miembros, que tiene opcionalmente un átomo del anillo del carbono adicional reemplazado con O, S, >NH o >Nalquilo de C_{1-4} ; y cada sustituyente R^h se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4} , alquenilo de C_{2-4} , -OH, -Oalquilo de C_{1-4} , halo, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -SH, -S(O)₀₋₂alquilo de C_{1-4} , -OSO₂alquilo de C_{1-4} , -CO₂alquilo de C_{1-4} , -CO₂H, -COalquilo de C_{1-4} , -N(R^b)R^c, -SO₂NR^bR^c, -NR^bSO₂R^c, -C(=O)NR^bR^c, -NO₂, y -CN, en donde R^b y R^c son como se definió previamente; (f) fenilo sustituido en la posición 3 ó 4 con -L-Ar³, en donde: L es un enlazante seleccionado del grupo que consiste de -(CH₂)₁₋₃-, -CH=CH-, -O-, -OCH₂-, -CH₂O-, -NH-, >Nalquilo de C_{1-4} , >S(=O)₀₋₂-, -OSO₂-, -C≡C-, -C(=O)-, y un enlace covalente; y Ar³ es una porción seleccionada del grupo que consiste de: (1) fenilo, naftilo y fenantrenilo, (2) Ar⁶, en donde Ar⁶ es un heteroarilo monocíclico de 6 miembros, que tiene un carbono como un punto de unión, que tiene uno o dos heteroátomos del nitrógeno, (3) Ar⁵, en donde Ar⁵ es un heteroarilo monocíclico de 5 miembros, que tiene un carbono como un punto de unión, con un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de O, S, >NH y >NRⁱ, en donde Rⁱ es alquilo de C_{1-8} o fenilalquilo de C_{0-3} , y que tiene cero, uno, dos o tres heteroátomos de nitrógeno adicionales, y (4) un heteroarilo bicíclico fusionado de 9 ó 10 miembros, que tiene un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de N, O y S, con un carbono como el punto de unión al anillo, y que tiene opcionalmente hasta cuatro átomos del anillo de carbono adicionales reemplazados con nitrógeno, el heteroarilo bicíclico fusionado tiene no más que cinco heteroátomos; en donde cada una de las porciones (1) hasta (4) está disustituida opcionalmente en carbonos adyacentes con -Oalquilen de C_{1-4} O-, -(CH₂)₂₋₃NH-, -(CH₂)₁₋₂NH(CH₂)-, -(CH₂)₂₋₃N(alquilo de C_{1-4}) o (CH₂)₁₋₂N(alquil de C_{1-4})(CH₂), para formar una estructura anular fusionada, y está sustituida opcionalmente además con uno, dos o tres sustituyentes R^k, en donde cada sustituyente R^k se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4} , alquenilo de C_{2-4} , -OH, -Oalquilo de C_{1-4} , halo, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -SH, -S(O)₀₋₂alquilo de C_{1-4} , -OSO₂alquilo de C_{1-4} , -CO₂alquilo de C_{1-4} , -CO₂H, -COalquilo de C_{1-4} , -N(R^b)R^c, -SO₂NR^bR^c, -NR^bSO₂R^c, -C(=O)NR^bR^c, -NO₂, y -CN, en donde R^b y R^c son como se definió previamente; (g) 2-hidroxifenilo o 2-metoxifenilo, no sustituidos o sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes R^l, en donde cada sustituyente R^l se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de -CH₃, 6-alquilo de C_{2-4} , 6-alquenilo de C_{2-4} , -OH, -OCH₃, 6-Oalquilo de C_{2-6} , halo, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -SH, -Salquilo de C_{1-4} , -SO₂alquilo de C_{1-4} , -CO₂alquilo de C_{1-4} , -CO₂H, -COalquilo de C_{1-4} , -N(R^b)R^c, -SO₂NR^bR^c, -NR^bSO₂R^c, -C(=O)NR^bR^c, -NO₂, y -CN, en donde R^b y R^c son como se definió previamente; (h) 4-halofenilo, no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R^m, en donde cada sustituyente R^m se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de -CH₃, 2-alquilo de C_{2-4} , 2-alquenilo de C_{2-4} , 3-hidroxi, 4-hidroxi, -OCH₃, 2-Oalquilo de C_{2-6} , halo, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -SH, -Salquilo de C_{1-4} , -SO₂alquilo de C_{1-4} , -CO₂alquilo de C_{1-4} , -CO₂H, -COalquilo de C_{1-4} , -N(R^b)R^c, -SO₂NR^bR^c, -NR^bSO₂R^c, -C(=O)NR^bR^c, -NO₂, y -CN, en donde R^b y R^c son como se definió previamente; o (i) 2-bromofenilo, 3-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, o 3,4-dimetoxifenilo; en donde cuando Ar² es el 4-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 4-clorofenilo o 3-metoxifenilo, Ar¹ no es fenilo no sustituido o fenilo sustituido con 4-Cl, -NO₂, -CF₃, o 4-CO₂Et; y en donde cuando Ar² es el 3,4-diclorofenilo, Ar¹ no es fenilo sustituido con 4-Cl, -NO₂, -CF₃, o 4-CO₂Et; o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o un metabolito farmacéuticamente activo del compuesto.

RESUMEN DE LA INVENCION

Los compuestos de fórmula (I): en donde: Z es -N o >CH; R¹ es -H o alquilo de C₁₋₄; Ar¹ es 2-tiazolilo, 2-píridilo, 3-píridilo, 4-píridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo o fenilo, cada uno no sustituido o sustituido en un miembro del anillo del carbono con uno o dos porciones de R^a; en donde cada porción de R^a se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₄, alquenilo de C₂₋₄, -OH, -Oalquilo de C₁₋₄, halo, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -SH, -S(O)₀₋₂alquilo de C₁₋₄, -OSO₂alquilo de C₁₋₄, -CO₂alquilo de C₁₋₄, -CO₂H, -COalquilo de C₁₋₄, -N(R^b)R^c, -SO₂NR^bR^c, -NR^bSO₂R^c, -C(=O)NR^bR^c, -NO₂, y -CN, en donde R^b y R^c son cada uno de manera independiente -H o alquilo de C₁₋₄; y Ar² se define en las reivindicaciones, son útiles como inhibidores de la FAAH; tales compuestos pueden utilizarse en composiciones farmacéuticas y métodos para el tratamiento de estados de enfermedad, trastornos y condiciones mediadas por la actividad de la amida hidrolasa del ácido graso (FAAH); así, los compuestos pueden administrarse para tratar, por ejemplo, ansiedad, dolor, inflamación, trastornos del sueño, trastornos de la alimentación o trastornos del movimiento (tales como esclerosis múltiple).

20

DH

P07-1149F

PIPERACINIL Y PIPERADINIL UREAS COMO MODULADORES DE LA**AMIDA HIDROLASA DE ACIDO GRASO****REFERENCIA CRUZADA A LA SOLICITUD RELACIONADA**

5

Esta solicitud reclama la prioridad de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. 60/640,869, presentada en Diciembre 30 del 2004.

CAMPO DE LA INVENCION

10

La presente invención se relaciona con ciertos compuestos de piperacinilo y de piperidinilo, composiciones farmacéuticas que los contienen, y métodos para utilizarlos para el tratamiento de estados de enfermedad, trastornos y condiciones mediadas por la actividad de la amida hidrolasa del

15 ácido graso (FAAH).

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Durante siglos, se han atribuido beneficios medicinales a la

20 planta de cannabis. El constituyente bioactivo primario del cannabis es Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC). El descubrimiento del THC condujo eventualmente a la identificación de dos receptores cannabinoides endógenos responsables de sus acciones farmacológicas, a saber CB₁ y CB₂ (Goya, Exp.

Opin. Ther. Patents 2000, 10, 1529). Estos descubrimientos no sólo establecieron el sitio de acción del THC, sino también inspiraron investigaciones de los agonistas endógenos de estos receptores, o "endocannabinoides". El primer endocannabinoides identificado fue la amida

5 anandamida de ácido graso (AEA). La AEA misma provoca muchos de los efectos farmacológicos de los cannabinoides exógenos (Piomelli, *Nat. Rev. Neurosci.* 2003, 4(11), 873). El catabolismo de la AEA es atribuido principalmente a la proteína unida a la membrana integral amida hidrolasa de ácido graso (FAAH), que hidroliza la AEA a ácido araquidónico. La FAAH se

10 caracterizó en 1996 por Cravatt y colaboradores (Cravatt, *Nature* 1996, 384, 83). Se determinó posteriormente que la FAAH es responsable además del catabolismo de un gran número de importantes amidas de ácido graso que señalizan los lípidos incluyendo: otro endocannabinoides principal, 2-araquidonoilglicerol (2-AG) (*Science* 1992, 258, 1946-1949); la sustancia que

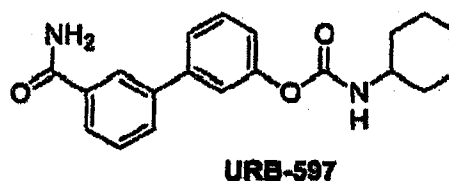
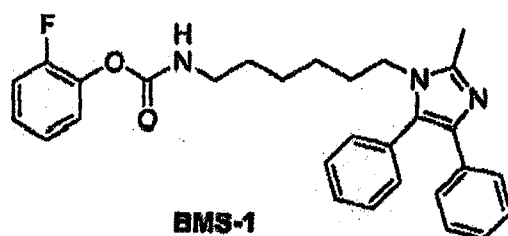
15 induce el sueño, oleamida (OEA) (*Science* 1995, 268, 1506); el agente que suprime el apetito, N-oleoiletanolamina (Rodríguez de Fonesca, *Nature* 2001, 414, 209); y el agente antiinflamatorio, palmitoiletanolamida (Lambert, *Curr. Med. Chem.* 2002, 9(6), 663).

Los inhibidores de molécula pequeña de la FAAH deben elevar

20 las concentraciones de estos lípidos de señalización endógenos y producir por lo tanto, sus efectos farmacológicos benéficos asociados. Ha habido algunos reportes de los efectos de varios inhibidores de FAAH en modelos preclínicos.

En particular, se reportaron dos inhibidores basados en carbamato de la FAAH, que tienen propiedades analgésicas en modelos animales. En ratas, se reportó que BMS-1 (véase WO 02/087569), que tiene la estructura mostrada a continuación, tiene un efecto analgésico en el modelo de ligado del nervio espinal de Chung del dolor neuropático, y en la prueba de Hargraves del nocicepción térmica aguda. Se reportó que el URB-597 tiene eficacia en el modelo de cero más laberinto de ansiedad en ratas, así como eficacia analgésica en las pruebas de la placa caliente y formalina en ratas (Kathuria, *Nat. Med.* 2003, 9(1), 76). El fluoruro de sulfonilo AM374 también

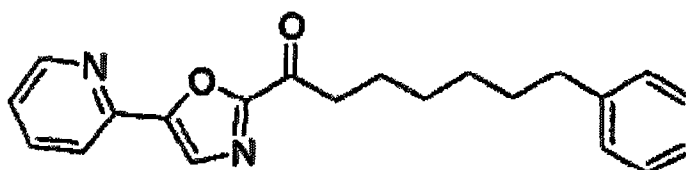
10 mostró reducir de manera significativa la espasticidad en ratones con encefalomiелitis autoinmune experimental con recaída crónica (CREAE), un modelo animal de la esclerosis múltiple (Baker, *FASEB J.* 2001, 15(2), 300).



Además, se reporta que la oxazolopiridin cetona OL-135 es un potente inhibidor de la FAAH, y se ha reportado que tiene actividad analgésica

en las pruebas de la placa caliente y la emersión de la cola de la nocicepción térmica en ratas (WO 04/033652).

5

**OL-135**

Los resultados de la investigación de los efectos de ciertos cannabinoides exógenos han aclarado que un inhibidor de la FAAH puede ser
10 útil para tratar varias condiciones, enfermedades, trastornos o síntomas. Estos incluyen dolor, náusea/emesis, anorexia, espasticidad, trastornos del movimiento, epilepsia y glaucoma. A la fecha, los usos terapéuticos aprobados para los cannabinoides incluyen el alivio de la náusea y la emesis inducidas por quimioterapia en pacientes con cáncer y la mejora del apetito en
15 pacientes con VIH/SIDA que experimenten anorexia como resultado del síndrome de consunción. Dos productos están comercialmente disponibles en algunos países para estas indicaciones, a saber, dronabinol (Marinol®) y nabilona.

Aparte de las indicaciones aprobadas, un campo terapéutico que
20 ha recibido mucha atención para el uso de cannabinoides es la analgesia, es decir, tratamiento del dolor. Cinco ensayos pequeños controlados, aleatorizados, mostraron que la THC es superior al placebo, produciendo analgesia relacionada con la dosis (Robson, *Br. J. Psychiatry* 2001, 178,

107-115). Se reporta que Atlantic Pharmaceuticals está desarrollando un cannabinoide sintético, CT-3, un derivado de 1,1-dimetil heptilo del metabolito carboxílico del tetrahidrocannabinol, como un analgésico oralmente activo y un agente antiinflamatorio. Se reportó que un ensayo de fase II piloto en el dolor neuropático crónico con CT-3 se ha iniciado en Alemania en Mayo de 2002.

Varios individuos con esclerosis múltiple han reclamado un beneficio del cannabis para el dolor y la espasticidad, relacionados con la enfermedad, con el apoyo de ensayos controlados pequeños (Svendsten, *Br. Med. J.* 2004, 329, 253). De igual manera, varias víctimas de las lesiones de la médula espinal, tales como paraplejía, han reportado que sus espasmos dolorosos son aliviados después de fumar marihuana. Un reporte que muestra que los cannabinoides parecen controlar la espasticidad y el temblor en el modelo de CREAE de esclerosis múltiple demostró que estos efectos son mediados por los receptores CB₁ y CB₂ (Baker, *Nature* 2000, 404, 84-87). Se han realizado ensayos clínicos de fase 3 en pacientes con esclerosis múltiple y lesión de la médula espinal, con una mezcla de relación estrecha del tetrahidrocannabinol/cannabidiol (THC/CBD).

Se han hecho reportes de que se han realizado ensayos controlados a pequeña escala para investigar otros usos comerciales potenciales de los cannabinoides. Se ha reportado que los ensayos en voluntarios han confirmado que los cannabinoides orales, inyectados y fumados producen reducciones relacionadas con la dosis en la presión

intraocular (IOP) y por lo tanto, pueden aliviar los síntomas del glaucoma. Los oftalmólogos han prescrito el cannabis para pacientes con glaucoma en quienes otros fármacos han fallado para controlar de manera adecuada la presión intraocular (Robson, 2001).

- 5 La inhibición de la FAAH utilizando un inhibidor de molécula pequeña puede ser ventajosa en comparación con el tratamiento con un agonista de CB₁ que actúe directamente. La administración de agonistas exógenos de CB₁ puede producir una gama de respuestas, incluyendo nocicepción reducida, catalepsia, hipotermia, y un comportamiento de
- 10 alimentación incrementado. Estos cuatro en particular, se denominan la "tétrada cannabinoide". Los experimentos con FAAH en ratones -/- mostraron respuestas reducidas en pruebas de nocicepción, pero no mostraron catalepsia, hipotermia, o un comportamiento de alimentación incrementada (Cravatt, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2001, 98(16), 9371). El ayuno causó que
- 15 los niveles de AEA se incrementen en el prosencéfalo límbico de las ratas, pero no en otras áreas del cerebro, proporcionando evidencia que la estimulación de la biosíntesis de la AEA puede ser regionalizada de manera anatómica a trayectorias del CNS seleccionadas (Kirkham, *Br. J. Pharmacol.* 2002, 136, 550). El hallazgo de que los incrementos de AEA están
- 20 localizados dentro del cerebro, más que sistémicos, sugieren que la inhibición de la FAAH con una molécula pequeña podría mejorar las acciones de la AEA y de otras amidas de ácido grasos en las regiones del tejido fino en donde la

síntesis y liberación de estas moléculas de señalización está ocurriendo en una condición patofisiológica dada (Piomelli, 2003).

Además de los efectos de un inhibidor de la FAAH en la AEA y otros endocannabinoides, el catabolismo de los inhibidores de la FAAH de
5 otros mediadores lipídicos puede utilizarse para tratar otras indicaciones terapéuticas. Por ejemplo, PEA ha demostrado los efectos biológicos en modelos animales de la inflamación, inmunosupresión, analgesia, y neuroprotección (Ueda, *J. Biol. Chem.* 2001, 276(38), 35552). La oleamida, otra sustancia de la FAAH, induce el sueño (Boger, *Proc. Natl. Acad. Sci USA*
10 2000, 97(10), 5044; Mendelson, *Neuropsychopharmacology* 2001, 25, S36).

Ciertos derivados de piperacínilo o de piperidinilo se han descrito en la literatura para diversos usos. Por ejemplo, la JP 11139969 describe ciertos derivados de fenol como antioxidantes e inhibidores de la ACAT; la WO 96/21648 describe varios derivados de piperacina como agentes
15 antitumor; la JP 48010160 describe ciertos derivados de piperacina como agentes antiinflamatorios; la WO 04/072025 describe ciertos N-arilheterociclos sustituidos como agentes para la obesidad, diabetes y abuso de las drogas; la DE 2123784 y la Patente de E.U.A. No. 3,813,395 describen varias piperacíniltienobenzotiacepinas como psicotrópicos y anestésicos; y la WO
20 98/37077 y la WO 99/42107 describen ciertos compuestos basados en piperacina como miméticos de la calcitonina para el tratamiento del déficit óseo. Además, la WO 97/42230 describe una síntesis en fase sólida de ciertas piperacín ureas. La WO 97/23458 describe ciertos derivados de piperidina

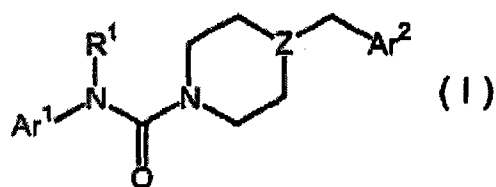
como intermedios hacia los ligandos del receptor de NMDA. Además, se han reportado varios moduladores de la FAAH de molécula pequeña, por ejemplo, en la WO 04/033652, Patente de E.U.A. No. 6,462,054, Patente de E.U.A. No. 6,096,784, WO 99/26584, WO 97/49667 y WO 96/09817. Sin embargo, existe
 5 todavía la necesidad de otros moduladores potentes de la FAAH con propiedades farmacéuticas deseables.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

10 Se ha encontrado ahora que ciertos derivados de piperacínilo o piperidinilo tienen una actividad que modula la FAAH.

En particular, en un aspecto general, la invención se relaciona con compuestos de la siguiente fórmula (I):

15



en donde:

Z es -N o >CH;

20 R¹ es -H o alquilo de C₁₋₄;

Ar¹ es 2-tiazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo o fenilo, cada uno no sustituido o sustituido en un miembro del anillo del carbono con uno o dos porciones de R^a;

en donde cada porción de R^a se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4} , alquenilo de C_{2-4} , -OH, -Oalquilo de C_{1-4} , halo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-SCF_3$, -SH, $-S(O)_{0-2}$ alquilo de C_{1-4} , $-OSO_2$ alquilo de C_{1-4} , $-CO_2$ alquilo de C_{1-4} , $-CO_2H$, $-CO$ alquilo de C_{1-4} ,
 5 $-N(R^b)R^c$, $-SO_2NR^bR^c$, $-NR^bSO_2R^c$, $-C(=O)NR^bR^c$, $-NO_2$, y $-CN$, en donde R^b y R^c son cada uno de manera independiente -H o alquilo de C_{1-4} ; y

Ar^2 es:

(a) 1-naftilo no sustituido; o porciones de fenantrenilo, pirenilo, fluorenilo, 2-naftilo o $N-R^d$ -9H-carbazolilo, en donde R^d se selecciona
 10 del grupo que consiste de -H, alquilo de C_{1-4} y fenilo, cada porción está no sustituida o sustituida con uno, dos o tres sustituyentes R^e ,



en donde cada sustituyente R^e se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4} , alquenilo de C_{2-4} , OH, -Oalquilo de C_{1-4} , halo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-SCF_3$, -SH, $-S(O)_{0-2}$ alquilo de C_{1-4} ,
 15 $-OSO_2$ alquilo de C_{1-4} , $-CO_2$ alquilo de C_{1-4} , $-CO_2H$, $-CO$ alquilo de C_{1-4} , $-N(R^b)R^c$, $-SO_2NR^bR^c$, $-NR^bSO_2R^c$, $-C(=O)NR^bR^c$, $-NO_2$, y $-CN$, en donde R^b y R^c son como se definió previamente (cada uno de manera independiente -H o alquilo de C_{1-4});

(b) fenilo fusionado a dos átomos de carbono del anillo
 20 adyacentes a un grupo seleccionado del grupo que consiste de $-(CH_2)_{3-5}$ que tiene 0 ó 1 dobles enlaces, $-(CH_2)_{2-3}O-$, $-OCH_2CH_2O-$, y $-OCF_2O-$ para formar una estructura anular fusionada; o fenilo sustituido en los átomos de carbono del anillo adyacentes con $-OCH_2O-$ (para formar 4-benzo[1,3]dioxolilo); cada

porción fenilo está no sustituida o sustituida además con uno, dos o tres sustituyentes R^e como se definió previamente;

(c) Ar^6 , en donde Ar^6 es un heteroarilo monocíclico de 6 miembros que tiene un carbono como un punto de unión, con uno o dos
5 heteroátomos del nitrógeno (-N=), no sustituidos o sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes R^e como se definió previamente;

(d) Ar^5 , en donde Ar^5 es un heteroarilo monocíclico de 5 miembros, que tiene un carbono como un punto de unión, con un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de O, S, NH, y NR^f , en donde R^f es
10 alquilo de C_{1-8} o fenilalquilo de C_{0-3} , que tiene cero, uno, dos o tres heteroátomos de nitrógeno (-N=) adicionales, no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R^e como se definió previamente;

(e) un heteroarilo bicíclico fusionado que tiene 9 ó 10 miembros que tiene un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de
15 N, O y S, con un átomo de carbono como el punto de unión al anillo, y que tiene opcionalmente hasta cuatro átomos del anillo de carbono adicionales reemplazados con nitrógeno, el heteroarilo bicíclico fusionado tiene no más que cinco heteroátomos, y está no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R^e como se definió previamente;

20 (f) fenilo sustituido en la posición 3 ó 4 con R^g , y sustituido opcionalmente además con uno, dos o tres sustituyentes R^h ,

en donde cada R^g se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de alquilo de C_{2-8} , alquenilo de C_{2-8} , -Ocicloalquilo de C_{3-8} ,

-Oheterocicloalquilo de C₃₋₈, y -O-alquilo de C₂₋₁₀ sustituido opcionalmente con -NRⁱR^j, en donde Rⁱ y R^j son cada uno de manera independiente -H o alquilo de C₁₋₈, o Rⁱ y R^j se toman junto con el átomo del anillo de nitrógeno del unión para formar un anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 ó 7 miembros, que tiene
5 opcionalmente un átomo del anillo del carbono adicional reemplazado con O, S, >NH o >Nalquilo de C₁₋₄; y

cada sustituyente R^h se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₄, alquenilo de C₂₋₄, -OH, -Oalquilo de C₁₋₄, halo, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -SH, -S(O)₀₋₂alquilo de C₁₋₄, -OSO₂alquilo de C₁₋₄,
10 -CO₂alquilo de C₁₋₄, -CO₂H, -COalquilo de C₁₋₄, -N(R^b)R^c, -SO₂NR^bR^c, -NR^bSO₂R^c, -C(=O)NR^bR^c, -NO₂, y -CN, en donde R^b y R^c son como se definió previamente;

(g) fenilo sustituido en la posición 3 ó 4 con -L-Ar³, en donde:

L es un enlazante seleccionado del grupo que consiste de
15 -(CH₂)₁₋₃-, -CH=CH-, -O-, -OCH₂-, -CH₂O-, -NH-, >Nalquilo de C₁₋₄, >S(=O)₀₋₂, -OSO₂-, -C≡C-, -C(=O)-, y un enlace covalente; y

Ar³ es una porción seleccionada del grupo que consiste de:

(1) fenilo, naftilo y fenantrenilo,

(2) Ar^{6'}, en donde Ar^{6'} es un heteroarilo monocíclico de 6
20 miembros, que tiene un carbono como un punto de unión, que tiene uno o dos heteroátomos del nitrógeno (-N=),

(3) Ar^{5'}, en donde Ar^{5'} es un heteroarilo monocíclico de 5 miembros, que tiene un carbono como un punto de unión, con un heteroátomo

seleccionado del grupo que consiste de O, S, >NH y >NR^f, en donde R^f es alquilo de C₁₋₈ o fenilalquilo de C₀₋₃, y que tiene cero, uno, dos o tres heteroátomos de nitrógeno (-N=) adicionales, y

- (4) un heteroarilo bicíclico fusionado de 9 ó 10 miembros, que
 5 tiene un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de N, O y S, con un carbono como el punto de unión al anillo, y que tiene opcionalmente hasta cuatro átomos del anillo de carbono adicionales reemplazados con nitrógeno, el heteroarilo bicíclico fusionado tiene no más que cinco heteroátomos;

en donde cada una de las porciones (1) hasta (4) está
 10 disustituida opcionalmente en carbonos adyacentes con -Oalquilen de C₁₋₄O-, -(CH₂)₂₋₃NH-, -(CH₂)₁₋₂NH(CH₂)-, -(CH₂)₂₋₃N(alquilo de C₁₋₄) o (CH₂)₁₋₂N(alquil de C₁₋₄)(CH₂), para formar una estructura anular fusionada, y está sustituida opcionalmente además con uno, dos o tres sustituyentes R^k,

en donde cada sustituyente R^k se selecciona de manera
 15 independiente del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₄, alquenilo de C₂₋₄, -OH, -Oalquilo de C₁₋₄, halo, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -SH, -S(O)₀₋₂alquilo de C₁₋₄, -OSO₂alquilo de C₁₋₄, -CO₂alquilo de C₁₋₄, -CO₂H, -COalquilo de C₁₋₄, -N(R^b)R^c, -SO₂NR^bR^c, -NR^bSO₂R^c, -C(=O)NR^bR^c, -NO₂, y -CN, en donde R^b y R^c son como se definió previamente;

- 20 (h) 2-hidroxifenilo o 2-metoxifenilo, no sustituidos o sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes R^l, en donde cada sustituyente R^l se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de -CH₃, 6-alquilo de C₂₋₄, 6-alquenilo de C₂₋₄, -OH, -OCH₃, 6-Oalquilo de C₂₋₆, halo, -CF₃, -OCF₃,

-SCF₃, -SH, -Salquilo de C₁₋₄, -SO₂alquilo de C₁₋₄, -CO₂alquilo de C₁₋₄, -CO₂H, -COalquilo de C₁₋₄, -N(R^b)R^c, -SO₂NR^bR^c, -NR^bSO₂R^c, -C(=O)NR^bR^c, -NO₂, y -CN, en donde R^b y R^c son como se definió previamente;

(i) 4-halofenilo, no sustituido o sustituido con uno, dos o tres
 5 sustituyentes R^m, en donde cada sustituyente R^m se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de -CH₃, 2-alquilo de C₂₋₄, 2-alquenilo de C₂₋₄, 3-hidroxi, 4-hidroxi, -OCH₃, 2-Oalquilo de C₂₋₆, halo, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -SH, -Salquilo de C₁₋₄, -SO₂alquilo de C₁₋₄, -CO₂alquilo de C₁₋₄, -CO₂H, -COalquilo de C₁₋₄, -N(R^b)R^c, -SO₂NR^bR^c, -NR^bSO₂R^c, -C(=O)NR^bR^c, -NO₂, y
 10 -CN, en donde R^b y R^c son como se definió previamente; o

(j) 2-bromofenilo, 3-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, o 3,4-dimetoxifenilo;

en donde cuando Ar² es el 4-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 4-clorofenilo o 3-metoxifenilo, Ar¹ no es fenilo no sustituido o fenilo sustituido
 15 con 4-Cl, -NO₂, -CF₃, o 4-CO₂Et; y

en donde cuando Ar² es el 3,4-diclorofenilo, Ar¹ no es fenilo sustituido con 4-Cl, -NO₂, -CF₃, o 4-CO₂Et;

o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o un metabolito farmacéuticamente activo del
 20 compuesto.

En las modalidades preferidas, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto descrito o ejemplificado de manera específica en la descripción detallada siguiente.

En un aspecto general adicional, la invención se relaciona con composiciones farmacéuticas, cada uno que comprende: (a) una cantidad efectiva de un agente seleccionado de compuestos de la fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables, profármacos farmacéuticamente aceptables, y
5 metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos; y (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto general, invención está dirigida a un método de tratar a un sujeto que sufre o está diagnosticado con una enfermedad, trastorno, o condición médica mediada por la actividad de la FAAH, que
10 comprende administrar al sujeto en necesidad de tal tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I) en donde:

Z es como se definió anteriormente;

R¹ es como se definió anteriormente;

Ar¹ es como se definió anteriormente; y

15 Ar² es:

(a) porciones de fenantrenilo, pirenilo, fluorenilo, naftilo o N-R^d-9H-carbazolilo, en donde R^d se selecciona del grupo que consiste de -H, alquilo de C₁₋₄ y fenilo, cada porción está no sustituida o sustituida con uno, dos o tres sustituyentes R^e,

20 en donde cada sustituyente R^e se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₄, alquenilo de C₂₋₄, OH, -Oalquilo de C₁₋₄, halo, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -SH, -S(O)₀₋₂alquilo de C₁₋₄, -OSO₂alquilo de C₁₋₄, -CO₂alquilo de C₁₋₄, -CO₂H, -COalquilo de C₁₋₄,

$-N(R^b)R^c$, $-SO_2NR^bR^c$, $-NR^bSO_2R^c$, $-C(=O)NR^bR^c$, $-NO_2$, y $-CN$, en donde R^b y R^c son como se definió previamente (cada uno de manera independiente -H o alquilo de C_{1-4});

(b) fenilo fusionado en dos átomos de carbono del anillo
5 adyacentes a un grupo seleccionado del grupo que consiste de $-(CH_2)_{3-5}$ que tienen 0 ó 1 dobles enlaces, $-(CH_2)_{2-3}O-$, $-OCH_2CH_2O-$, $-OCF_2O-$ y $-OCH_2O-$, para formar una estructura anular fusionada, no sustituida o sustituida con uno, dos o tres sustituyentes R^e como se definió previamente;

(c) Ar^6 , en donde Ar^6 es un heteroarilo monocíclico de 6
10 miembros que tiene un carbono como un punto de unión, con uno o dos heteroátomos de nitrógeno ($-N=$), no sustituidos o sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes R^e como se definió previamente;

(d) Ar^5 , en donde Ar^5 es un heteroarilo monocíclico de 5
miembros, que tiene un carbono como un punto de unión, con un heteroátomo
15 seleccionado del grupo que consiste de O, S, $>NH$, y $>NR^f$, en donde R^f es alquilo de C_{1-8} o fenilalquilo de C_{0-3} , que tiene cero, uno, dos o tres heteroátomos de nitrógeno ($-N=$) adicionales, no sustituidos o sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes R^e como se definió previamente;

(e) un heteroarilo bicíclico fusionado que tiene un 9 ó 10
20 miembros que tiene un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de N, O y S, con un átomo de carbono como el punto de unión al anillo, y que tiene opcionalmente hasta cuatro átomos del anillo de carbono adicionales reemplazados con nitrógeno, el heteroarilo bicíclico fusionado tiene no más

que cinco heteroátomos, y está no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R^e como se definió previamente;

(f) fenilo sustituido en la posición 3 ó 4 con R^g , y sustituido opcionalmente además con uno, dos o tres sustituyentes R^h ,

5 en donde cada R^g se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de alquilo de C_{2-8} , alquenilo de C_{2-8} , -Ocicloalquilo de C_{3-8} , -Oheterocicloalquilo de C_{3-8} , y -O-alquilo de C_{2-10} sustituido opcionalmente con - NR^iR^j , en donde R^i y R^j son cada uno de manera independiente -H o alquilo de C_{1-8} , o R^i y R^j se toman junto con el átomo del anillo de nitrógeno del unión
10 para formar un anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 ó 7 miembros, que tiene opcionalmente un átomo del anillo del carbono adicional reemplazado con O, S, >NH, o >Nalquilo de C_{1-4} ; y

cada sustituyente R^h se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4} , alquenilo de C_{2-4} , -OH, -Oalquilo de C_{1-4} ,
15 halo, - CF_3 , - OCF_3 , - SCF_3 , -SH, - $S(O)_{0-2}$ alquilo de C_{1-4} , - OSO_2 alquilo de C_{1-4} , - CO_2 alquilo de C_{1-4} , - CO_2H , -COalquilo de C_{1-4} , - $N(R^b)R^c$, - $SO_2NR^bR^c$, - $NR^bSO_2R^c$, - $C(=O)NR^bR^c$, - NO_2 , y -CN, en donde R^b y R^c son como se definió previamente;

(g) fenilo sustituido en la posición 3 ó 4 con - $L-Ar^3$, en donde:
20 L es un enlazante seleccionado del grupo que consiste de - $(CH_2)_{1-3}$ -, -CH=CH-, -O-, -OCH₂-, -CH₂O-, -NH-, >Nalquilo de C_{1-4} , S (=O)₀₋₂, -OSO₂-, -C≡C-, -C(=O)-, y un enlace covalente; y

Ar^3 es una porción seleccionada del grupo que consiste de:

- (1) fenilo, naftilo, y fenantrenilo,
- (2) $Ar^{6'}$, en donde $Ar^{6'}$ es un heteroarilo monocíclico de 6 miembros, que tiene un carbono como un punto de unión, que tiene uno o dos heteroátomos del nitrógeno (-N=),
- 5 (3) $Ar^{5'}$, en donde $Ar^{5'}$ es un heteroarilo monocíclico de 5 miembros, que tiene un carbono como un punto de unión, con un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de O, S, >NH y >NR^f, en donde es R^f es alquilo de C₁₋₈ o fenilalquilo de C₀₋₃, y que tiene cero, uno, dos o tres heteroátomos de nitrógeno (-N=) adicionales, y
- 10 (4) un heteroarilo bicíclico fusionado de 9 ó 10 miembros, que tiene un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de N, O y S, con un carbono como el punto de unión al anillo, y que tiene opcionalmente hasta cuatro átomos del anillo de carbono adicionales reemplazados con nitrógeno, el heteroarilo bicíclico fusionado tiene no más que cinco heteroátomos;
- 15 en donde cada una de las porciones (1) hasta (4) está disustituida opcionalmente en carbonos adyacentes con -Oalquilen de C₁₋₄O-, -(CH₂)₂₋₃NH-, -(CH₂)₁₋₂NH(CH₂)-, -(CH₂)₂₋₃N(alquilo de C₁₋₄) o (CH₂)₁₋₂N(alquil de C₁₋₄)(CH₂), para formar una estructura anular fusionada, y está sustituida opcionalmente además con uno, dos o tres sustituyentes R^k,
- 20 en donde cada sustituyente R^k se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₄, alquenilo de C₂₋₄, -OH, -Oalquilo de C₁₋₄, halo, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -SH, -S(O)₀₋₂alquilo de C₁₋₄, -OSO₂Alquilo de C₁₋₄, -CO₂alquilo de C₁₋₄, -CO₂H, -COalquilo de C₁₋₄,

$-N(R^b)R^c$, $-SO_2NR^bR^c$, $-NR^bSO_2R^c$, $-C(=O)NR^bR^c$, $-NO_2$, y $-CN$, en donde R^b y R^c son como se definió previamente;

(h) 2-hidroxifenilo o 2-metoxifenilo, no sustituidos o sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes R^l , en donde cada sustituyente R^l se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de $-CH_3$, 6-alquilo de C_{2-4} , 6-alquenilo de C_{2-4} , $-OH$, $-OCH_3$, 6-Oalquilo de C_{2-6} , halo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-SCF_3$, $-SH$, -Salquilo de C_{1-4} , $-SO_2$ alquilo de C_{1-4} , $-CO_2$ alquilo de C_{1-4} , $-CO_2H$, $-CO$ alquilo de C_{1-4} , $-N(R^b)R^c$, $-SO_2NR^bR^c$, $-NR^bSO_2R^c$, $-C(=O)NR^bR^c$, $-NO_2$, y $-CN$, en donde R^b y R^c son como se definió previamente;

(i) 4-halofenilo, no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R^m ,

en donde cada sustituyente R^m se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de $-CH_3$, 2- alquilo de C_{2-4} , 2-alquenilo de C_{2-4} , 3-hidroxi, 4-hidroxi, $-OCH_3$, 2-Oalquilo de C_{2-6} , halo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-SCF_3$, $-SH$, -Salquilo de C_{1-4} , $-SO_2$ alquilo de C_{1-4} , $-CO_2$ alquilo de C_{1-4} , $-CO_2H$, $-CO$ alquilo de C_{1-4} , $-N(R^b)R^c$, $-SO_2NR^bR^c$, $-NR^bSO_2R^c$, $-C(=O)NR^bR^c$, $-NO_2$, y $-CN$, en donde R^b y R^c son como se definió previamente; o

(j) 2-bromofenilo, 3-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, o 3,4-dimetoxifenilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o un metabolito farmacéuticamente activo del compuesto.

En ciertas modalidades preferidas del método inventivo, enfermedad, trastorno, o condición médica se selecciona de: ansiedad, dolor, trastornos del sueño, trastornos de la alimentación, inflamación, esclerosis múltiple y otros trastornos del movimiento, síndrome de consunción por VIH, lesión cerrada de la cabeza, apoplejía, enfermedad de Alzheimer, epilepsia, síndrome de Tourette, enfermedad de Niemann-Pick, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, neuritis óptica, uveítis autoinmune, síntomas de abstinencia de fármacos, náusea, emesis, disfunción sexual, trastorno por tensión postraumática, vasoespasma cerebral, glaucoma, síndrome del intestino irritable, síndrome del intestino inflamatorio, inmunosupresión, enfermedad del reflujo gastroesofágico, íleo paralítico, diarrea secretora, úlcera gástrica, artritis reumatoide, embarazo no deseado, hipertensión, cáncer, hepatitis, enfermedad alérgica de las vías aéreas, diabetes autoinmune, pruritis intratable, y neuroinflamación.

Las modalidades, características, y ventajas adicionales de la invención serán evidentes de la siguiente descripción detallada, así como las reivindicaciones anexas.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION Y SUS MODALIDADES

20

PREFERIDAS

La invención puede apreciarse más completamente con referencia a la siguiente descripción, incluyendo el siguiente glosario de

términos y los ejemplos concluyentes. Por brevedad, las descripciones de las publicaciones citadas en esta especificación se incorporan en la presente como referencia.

Como se utiliza en la presente, los términos "que incluye", "que
5 contiene" y "que comprende", se utilizan en la presente en su sentido abierto, no limitante.

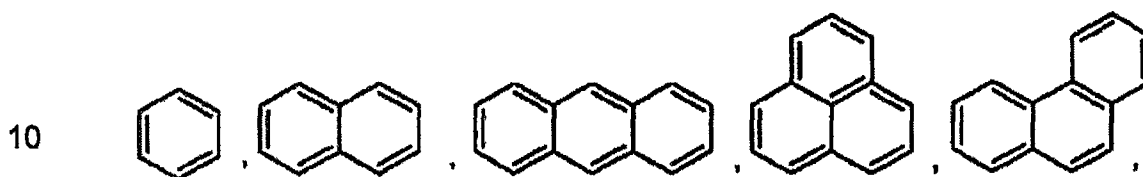
El término "alquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo ejemplares incluyen metilo (me, el cual también puede describirse
10 estructuralmente por /), etilo (Et), n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terbutilo (tBu), pentilo, isopentilo, terpentilo, hexilo, isohexilo, y lo similar. El término "alquileo" se refiere a un grupo alquilo bivalente de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquileo ejemplares incluyen el metileno, etileno,
15 propileno y lo similar.

El término "alquenilo" se refiere a un grupo alquenilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 12 átomos de carbono en la cadena. (El enlace doble del grupo alquenilo se forma por dos átomos de carbono sp^2 hibridados). Los grupos alquenilo ilustrativos incluyen prop-2-
20 enilo, but-2-enilo, but-3-enilo, 2 metilprop-2-enilo, hex-2-enilo, y lo similar.

El término "alquinilo" se refiere a un grupo alquinilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 12 átomos de carbono en la cadena. (El enlace triple del grupo del alquinilo se forma por dos átomos de carbono sp

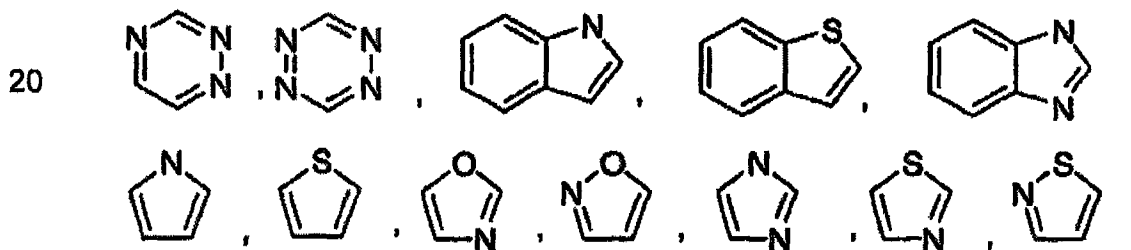
hibridados). Los grupos alquinilo ilustrativos incluyen prop-2-inilo, but-2-inilo, but-3-inilo, 2 metilbut-2-inilo, hex-2-inilo, y lo similar.

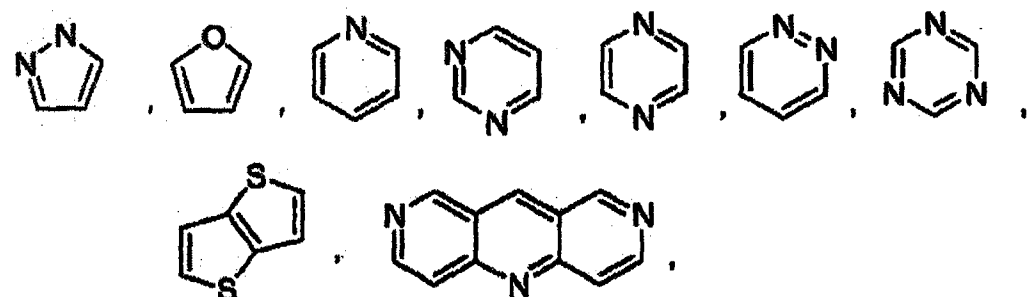
El término "arilo" se refiere a un carbociclo aromático monocíclico o fusionado o espiro policíclico (la estructura anular tiene átomos del anillo que son todos carbonos) que tiene de 3 a 12 átomos en el anillo por anillo. (Los átomos de carbono en los grupos arilo son sp^2 hibridados). Los ejemplos ilustrativos de grupos arilo incluyen las porciones siguientes:



y lo similar.

El término "heteroarilo" se refiere a un heterociclo aromático monocíclico o fusionado o espiro bicíclico o policíclico, (la estructura anular tiene átomos del anillo seleccionados de átomos de carbono así como heteroátomos de nitrógeno, oxígeno, y azufre) que tiene de 3 a 12 átomos del anillo por anillo. Los ejemplos ilustrativos de grupos de heteroarilo incluyen las siguientes porciones:



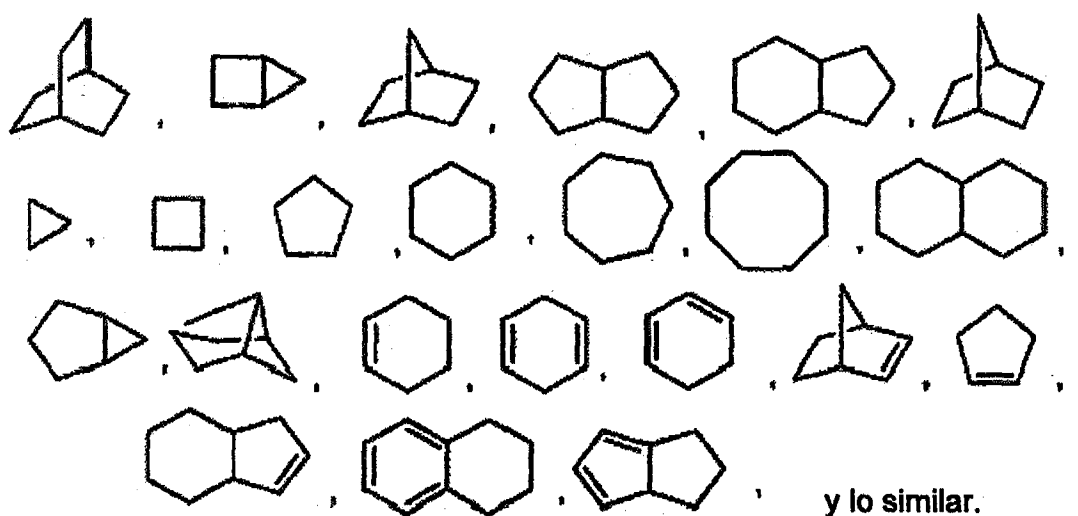


5

y lo similar

El término "cicloalquilo" se refiere a un carbociclo saturado o parcialmente saturado, monocíclico o fusionado o espiro policíclico, que tiene de 3 a 12 átomos en el anillo por anillo. Los ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen las siguientes porciones:

10

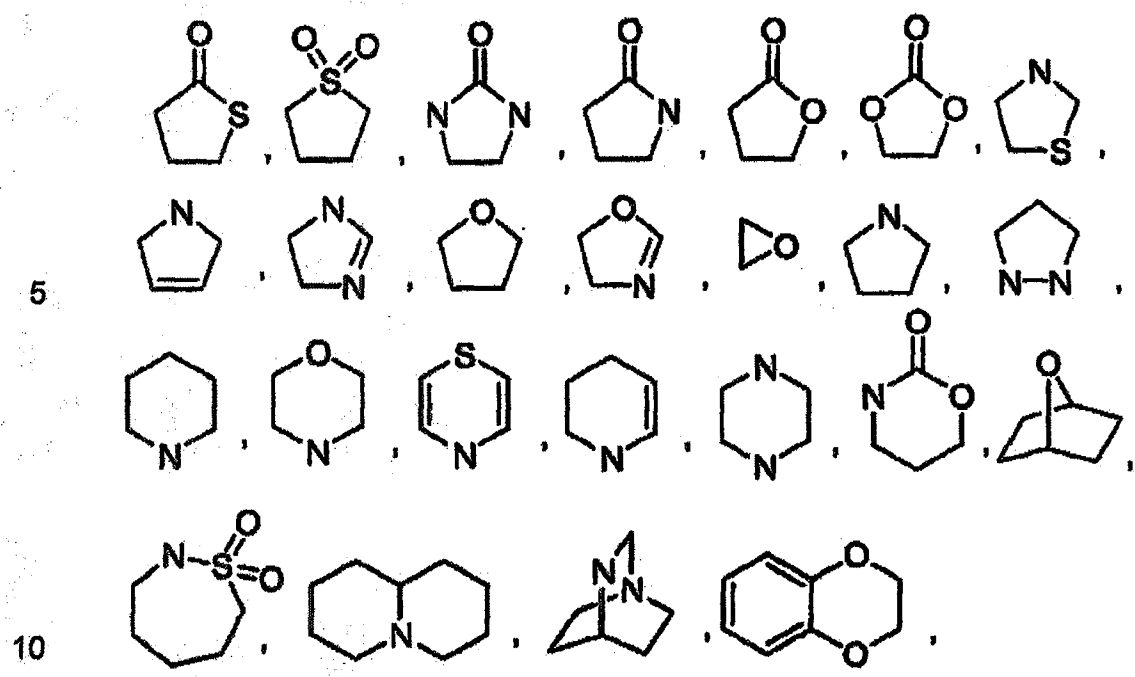


15

y lo similar.

Un "heterocicloalquilo" se refiere a una estructura anular monocíclica, o fusionado o espiro policíclica, que está saturada o parcialmente saturada y que tiene de 3 a 12 átomos en el anillo por anillo, seleccionados de átomos de C y heteroátomos de N, O y S. Los ejemplos ilustrativos de grupos de heterocicloalquilo incluyen:

20



y lo similar

El término "halógeno" representa a cloro, flúor, bromo o yodo. El término "halo" representa cloro, flúor, bromo o yodo.

El término "sustituido" significa que el grupo o porción especificado porta unos o más sustituyentes. El término "no sustituido" significa que el grupo especificado no porta sustituyentes. El término "sustituido opcionalmente" significa que el grupo especificado está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes. En donde el término "sustituido" se utiliza para describir un sistema estructural, la sustitución pretende ocurrir en cualquier posición permitida por la valencia en el sistema.

La fórmula (I) pretende representar los compuestos que tienen estructuras descritas por la fórmula estructural, así como ciertas variaciones o formas. En particular, los compuestos de fórmula (I) pueden tener centros

asimétricos y existir por lo tanto en diferentes formas enantioméricas. Todos los isómeros y estereoisómeros de los compuestos de la fórmula general, y mezclas de los mismos, se consideran dentro del alcance de la fórmula. Así, la fórmula (I) pretende representar un racemato, unas o más formas enantioméricas, unas o más formas diastereoméricas, y mezclas de los mismos.

Además, ciertas estructuras descritas por la Fórmula (I) pueden existir como isómeros geométricos (es decir, isómeros cis y trans) o como tautómeros. Además, la fórmula (I) pretende representar hidratos, solvatos, y polimorfos de tales compuestos, y mezclas de los mismos.

La fórmula (I) también pretende representar formas no marcadas, así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras descritas por la Fórmula (I), excepto que unos o más átomos son sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o número de la masa usualmente encontrado en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, azufre, fósforo, flúor y cloro tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , y ^{36}Cl , respectivamente. Varios compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo, aquéllos en los cuales se incorporan los isótopos radiactivos tales como ^3H , ^{11}C , y ^{14}C , son útiles en los ensayos de distribución del fármaco o el sustrato en el tejido. Los isótopos

trititados (es decir, ^3H) y del carbono 14 (es decir, ^{14}C) son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^2H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una

5 estabilidad metabólica mayor, por ejemplo, vida media *in vivo* incrementada o requisitos de dosificación reducidos. Los compuestos marcados isotópicamente de esta invención y los profármacos de los mismos, pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas de reacción o en los ejemplos y preparaciones descritos a

10 continuación, sustituyendo un reactivo isotópicamente marcado fácilmente disponible por un reactivo no isotópicamente marcado.

Cuando se hace referencia a la fórmula (I), la selección de una porción particular de una lista de especies posibles para una variable especificada no pretende definir la porción para la variable que aparezca en

15 algún otro lugar. En otras palabras, en donde una variable aparece más de una vez, la elección de las especies de una lista especificada es independiente de la elección de las especies para la misma variable en cualquier otro lugar en la fórmula.

En las modalidades preferidas de los compuestos de fórmula (I),

20 la Z variable es -N-.

En otras modalidades preferidas, la variable R^1 es -H, metilo, etilo, isopropilo, propilo, o t-butilo. De manera preferible, R^1 es -H. De manera alterna, R^1 es metilo.

De manera preferida, Ar¹ es 2-pirimidinilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-piridilo, 4-pirimidinilo, cada uno no sustituido o sustituido en un átomo del anillo de carbono con una o dos porciones R^a como se definió previamente. De manera alterna, Ar¹ es 2-tiazolilo. En una modalidad alterna, Ar¹ es fenilo no sustituido o sustituido en un átomo del anillo de carbono con una o dos porciones R^a como se definió previamente. Cuando Ar¹ es 2-piridilo, 3-piridilo, 4-pirimidinilo, 2-piridilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, o fenilo, sustituido con unos o más sustituyentes R^a, de manera preferida, cada R^a se selecciona de manera independiente de metilo, etilo, isopropilo, terbutilo, vinilo, alilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, flúor, bromo, cloro, yodo, -CF₃, -OCF₃, metilsulfanilo, metilsulfoxi, metilsulfonilo, etilsulfonilo, isopropilsulfonilo, metansulfoniloxi, carbometoxi, -CO₂H, acetilo, propionilo, amino, metilamino, dimetilamino, etilmetilamino, -SO₂NH₂, -SO₂NHCH₃, -NHSO₂CH₃, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHCH₃, -NO₂, y -CN. De manera más preferida, R^a se selecciona de manera independiente del grupo que consisten de flúor, bromo, yodo, metoxi, metilo, carbometoxi, y carboxi. En algunas modalidades preferidas, Ar¹ es 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-carbometoxifenilo, 3-carbometoxifenilo, 4-carbometoxifenilo, 2-carboxifenilo, 3-carboxifenilo o fenilo no sustituido.

De manera preferida, el sustituyente en la variable Ar² designado como R^e es metilo, etilo, isopropilo, terbutilo, vinilo, alilo, oxidrilo, metoxi, etoxi,

isopropoxi, flúor, bromo, cloro, yodo, $-CF_3$, $-OCF_3$, metilsulfanilo, metilsulfoxi, metilsulfonilo, etilsulfonilo, isopropilsulfonilo, metansulfoniloxi, carbometoxi, $-CO_2H$, acetilo, propionilo, amino, metilamino, dimetilamino, etilmetilamino, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-NO_2$, o $-CN$.

- 5 De manera preferida, Ar^2 es fenantren-9-ilo, piren-1-ilo, 9H-fluoren-2-ilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 1-hidroxinaftalen-2-ilo, 6 metoxinaftalen-2-ilo, 9-etil-9H-carbazol-3-ilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 10 tetrazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, indazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, 1H-pirrolo[3,2-b]piridinilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo, 1H-pirrolo[3,2-c]piridinilo, 1H-pirrolo[2,3-c]piridinilo, 1H-pirrolo[3,2-b]piridinilo, isoquinolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, indanilo, indenilo, tetrahidronaftilo, 2,3-dihidro- 15 benzofuranilo, cromanilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo y 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxolilo, pirimidinilo, piracinilo, o piridilo, cada uno no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R^e como se definió previamente.

- De manera preferida, Ar^2 es 1-fenil-1H-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, o 6-bromo-piridin-2-ilo, cada uno no sustituido o sustituido 20 con uno, dos o tres sustituyentes R^e como se definió previamente. En otras modalidades más preferidas, Ar^2 es 2,2-difluorobenzo[1,3]dioxolilo no sustituido o 4-benzo[1,3]dioxolilo no sustituido. De manera más preferida, Ar^2 es 2-indolilo, 3-indolilo, 2-quinolinilo, 3-quinolinilo, o 2-quinoxalinilo, cada uno

no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R^e como se definió previamente. De manera más preferida, Ar^2 es 2-quinolinilo o 3-quinolinilo.

En modalidades alternas, Ar^2 es fenilo, sustituido en la posición 3 ó 4 con una porción seleccionada del grupo que consiste del grupo que
5 consiste de etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, octilo, vinilo, alilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, 2-dimetilaminoeto, 2-dimetilaminopropo, 4-piperidinilo, eto, propo, isopropo, isobutilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, 2-piperidin-1-ileto y 3-piperidin-1-ilpropo.

10 De manera preferida, R^i y R^j son cada uno seleccionado de manera independiente del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, y t-butilo.

De manera alterna, R^i y R^j se toman junto con el átomo del anillo de nitrógeno de unión para formar un anillo seleccionado del grupo que
15 consiste de pirrolidinilo, pirazolinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, acepanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydropyranilo, piperacino, morfolino, y tiomorfolino.

De manera preferida, Ar^2 ES 4-etilfenilo, 4-isopropilfenilo, 3-vinilfenilo, 3-etoxifenilo, 4-etoxifenilo, 3-propoxifenilo, 4-propoxifenilo, 3-isobutoxifenilo, 4-isopropoxifenilo, 3-isobutoxifenilo, 4-isobutoxifenilo,
20 4-ciclohexiloxifenilo, 3-(2-dimetilaminoeto)fenilo, 3-(2-piperidin-1-ileto)fenilo, 3-(3-dimetilaminopropo)fenilo o 3-(3-piperidin-1-ilpropo)fenilo.

De manera preferida, L es metileno, etileno, propileno, alquilenilo, -O-, metilenilo, -NH-, Nalquilo de C_{1-4} , -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂,

-OSO₂-, alquínileno, o un enlace covalente. De manera más preferida, L es -CH=CH-, -O-, -OCH₂-, -SO₂-, -OSO₂-, o un enlace covalente.

De manera preferida, Ar³ es fenilo, naftilo, fenantrenilo, piridilo, pirimidinilo, piracinilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, indazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, 1H-pirrolo[3,2-b]piridinilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo, 1H-pirrolo[3,2-c]piridinilo, 1H-pirrolo[2,3-c]piridinilo, 1H-pirrolo[3,2-b]piridinilo, isoquinolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo o quinazolinilo.

De manera más preferida, Ar³ es fenilo, 4-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-metilfenilo, 4-t-butilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-metoxifenilo, 3,5-diclorofenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 3-clorofenilo, 9-fenantrenilo, 4-carbometoxilfenilo, 4-metansulfonilfenilo, 3-metoxifenilo, o benzo[1,3]dioxol-5-ilo.

De manera preferida, Ar² es 2-hidroxifenilo, no sustituido o sustituido con una porción seleccionada del grupo que consiste de metilo, 6-etilo, 6-isopropilo, 6-terbutilo, 6-vinilo, 6-alilo, hidroxilo, metoxi, 6-etoxi, 6-isopropoxi, flúor, bromo, cloro, yodo, -CF₃, -OCF₃, metilsulfanilo, metilsulfoxi, metilsulfonilo, etilsulfonilo, isopropilsulfonilo, carbometoxi, -CO₂H, acetilo, propionilo, amino, metilamino, dimetilamino, etilmetilamino, -SO₂NH₂, -SO₂NHCH₃, -NH₂SO₂CH₃, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHCH₃, -NO₂, y -CN. De

manera alterna, Ar^2 es 2-metoxifenilo, sustituido opcionalmente como se describió anteriormente.

De manera preferida, Ar^2 es 2-hidroxifenilo, 5-bromo-2-hidroxi-3-metoxifenilo, o 5-bromo-2-hidroxifenilo.

5 De manera preferida, Ar^2 es 4-halofenilo, no sustituido o sustituido con una porción seleccionada del grupo que consiste de metilo, 2-etilo, 2-isopropilo, 2-terbutilo, 2-vinilo, 2-alilo, 3-hidroxi, 4-hidroxi, metoxi, 2-etoxi, 2-isopropoxi, flúor, bromo, cloro, yodo, $-CF_3$, $-OCF_3$, metilsulfanilo, metilsulfoxi, metilsulfonilo, etilsulfonilo, isopropilsulfonilo, carbometoxi, $-CO_2H$,
10 acetilo, propionilo, amino, metilamino, dimetilamino, etilmetilamino, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHCH_3$, $-NHSO_2CH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-NO_2$ y $-CN$; y Ar^1 es fenilo.

De manera preferida, Ar^2 es 3,4-dibromofenilo, 3-bromo-4-fluorofenilo, o 4-cloro-3-trifluorometilo. De manera alterna, Ar^2 es 3,4-
15 diclorofenilo.

Aún de manera más preferida, Ar^2 es el 3,4-dibromofenilo.

Los compuestos preferidos de la presente invención incluyen los siguientes:

20 Fenilamida del ácido 4-naftalen-2-ilmetil-piperacin-1-carboxílico;
Fenilamida del ácido 4-quinolin-2-ilmetil-piperacin-1-carboxílico;
Fenilamida del ácido 4-benzo[b]tiofen-2-ilmetil-piperacin-1-carboxílico;

- Fenilamida del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico;
- Fenilamida del ácido 4-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico;
- 5 Fenilamida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico;
- Fenilamida del ácido 4-(4-yodo-bencil)-piperacin-1-carboxílico;
- Fenilamida del ácido 4-(3-benciloxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico;
- 10 Fenilamida del ácido 4-(5-bromo-2-hidroxi-3-metoxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico;
- Fenilamida del ácido 4-(4-bromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico;
- Fenilamida del ácido 4-(3-fenoxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico;
- Fenilamida del ácido 4-(3-bromo-4-fluoro-bencil)-piperacin-1-carboxílico;
- 15 Fenilamida del ácido 4-indan-5-ilmetil-piperacin-1-carboxílico;
- Fenilamida del ácido 4-benzo[b]tiofen-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico;
- Fenilamida del ácido 4-(4-isopropil-bencil)-piperacin-1-carboxílico;
- 20 Fenilamida del ácido 4-(4-etil-bencil)-piperacin-1-carboxílico;
- Fenilamida del ácido 4-(5-bromo-2-hidroxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico;

Fenilamida del ácido 4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-
piperacin-1-carboxílico;

Fenilamida del ácido 4-(4-metoxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico;

Fenilamida del ácido 4-(3-vinil-bencil)-piperacin-1-carboxílico;

5 Fenilamida del ácido 4-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetil)-
piperacin-1-carboxílico;

Fenilamida del ácido 4-(3-metoxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico;

Fenilamida del ácido 4-naftalen-1-ilmetil-piperacin-1-carboxílico;

Fenilamida del ácido 4-(2-hidroxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico;

10 Fenilamida del ácido 4-(3-metil-bencil)-piperacin-1-carboxílico;

Fenilamida del ácido 4-(1H-indol-5-ilmetil)-piperacin-1-
carboxílico;

Fenilamida del ácido 4-(3,4-dimetoxi-bencil)-piperacin-1-
carboxílico;

15 Fenilamida del ácido 4-piridin-4-ilmetil-piperacin-1-carboxílico;

Fenilamida del ácido 4-piridin-2-ilmetil-piperacin-1-carboxílico;

Fenilamida del ácido 4-piridin-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico;

Fenilamida del ácido 4-(4-isopropoxi-bencil)-piperacin-1-
carboxílico;

20 Fenilamida del ácido 4-bifenil-4-ilmetil-piperacin-1-carboxílico;

Fenilamida del ácido 4-quinolin-4-ilmetil-piperacin-1-carboxílico;

Fenilamida del ácido 4-benzo[1,3]dioxol-4-ilmetil-piperacin-1-
carboxílico;

Fenilamida del ácido 4-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico;

Fenilamida del ácido 4-(1-metil-1H-indol-5-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico;

5 Fenilamida del ácido 4-(6-cloro-quinolin-2-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico;

Fenilamida del ácido 4-(8-cloro-quinolin-2-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico;

10 Fenilamida del ácido 4-(2-cloro-quinolin-3-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico;

(4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-naftalen-2-ilmetil-piperacin-1-carboxílico;

(4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-quinolin-2-ilmetil-piperacin-1-carboxílico;

15 Fenilamida del ácido 4-(1-hidroxi-naftalen-2-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico;

Fenilamida del ácido 4-[3-(4-cloro-fenoxi)-bencil]-piperacin-1-carboxílico;

20 Fenilamida del ácido 4-[3-(3,4-dicloro-fenoxi)-bencil]-piperacin-1-carboxílico;

Fenilamida del ácido 4-(3-p-toliloxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico;

Fenilamida del ácido 4-[3-(4-ter-butil-fenoxi)-bencil]-piperacin-1-carboxílico;

Fenilamida del ácido 4-[3-(3-trifluorometil-fenoxi)-bencil]-piperacin-1-carboxílico;

5 Fenilamida del ácido 4-[3-(4-metoxi-fenoxi)-bencil]-piperacin-1-carboxílico;

Fenilamida del ácido 4-(6-metoxi-naftalen-2-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico;

Fenilamida del ácido 4-fenantren-9-ilmetil-piperacin-1-carboxílico;

10 Fenilamida del ácido 4-piren-1-ilmetil-piperacin-1-carboxílico;

Fenilamida del ácido 4-(6-cloro-quinolin-3-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico;

Fenilamida del ácido 4-bifenil-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico;

Fenilamida del ácido 4-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico;

15 Fenilamida del ácido 4-[3-(4-cloro-bencensulfonil)-bencil]-piperacin-1-carboxílico;

Fenilamida del ácido 4-(1H-indol-6-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico;

20 Fenilamida del ácido 4-(4-fenoxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico;

Fenilamida del ácido 4-(2-cloro-8-metil-quinolin-3-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico;

- Fenilamida del ácido 4-(1-metil-1H-indol-6-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico;
- Fenilamida del ácido 4-(4-benciloxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico;
- 5 Fenilamida del ácido 4-[3-(3,5-dicloro-fenoxi)-bencil]-piperacin-1-carboxílico;
- Fenilamida del ácido 4-(9H-fluoren-2-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico;
- 10 Fenilamida del ácido 4-(9-etil-9H-carbazol-3-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico;
- Fenilamida del ácido 4-(4-estiril-bencil)-piperacin-1-carboxílico;
- Fenilamida del ácido 4-(4-cloro-3-trifluorometil-bencil)-piperacin-1-carboxílico;
- Fenilamida del ácido 4-[2,5-dimetil-1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-ilmetil]-piperacin-1-carboxílico;
- 15 Fenilamida del ácido 4-(2-bromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico;
- (3-Fluoro-fenil)-amida del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico;
- (4-Fluoro-fenil)-amida del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico;
- 20 (3-Metoxi-fenil)-amida del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico;

m-Tolilamida del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico;

(2-Fluoro-fenil)-amida del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico;

5 (4-Metoxi-fenil)-amida del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico;

(2-Metoxi-fenil)-amida del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico;

10 (3-Cloro-fenil)-amida del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico;

(2-Cloro-fenil)-amida del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico;

p-Tolilamida del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico;

15 (4-Cloro-fenil)-amida del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico;

o-Tolilamida del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico;

20 (3-Fluoro-fenil)-amida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico;

(4-Fluoro-fenil)-amida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico;

(2-Cloro-fenil)-amida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico;

(3-Cloro-fenil)-amida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico;

5 (4-Cloro-fenil)-amida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico;

(2-Metoxi-fenil)-amida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico;

10 o-Tolilamida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico;
p-Tolilamida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico;

Ester metílico del ácido 2-[(4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carbonil)-amino]-benzoico;

Ester metílico del ácido 3-[(4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carbonil)-amino]-benzoico;

15 Ester metílico del ácido 4-[(4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carbonil)-amino]-benzoico;

(4-Metoxi-fenil)-amida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico;

20 m-Tolilamida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico;

(3-Metoxi-fenil)-amida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico;

(2,4-Difluoro-fenil)-amida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico;

(2-Fluoro-fenil)-amida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico;

5 p-Tolilamida del ácido 4-bencil-piperidin-1-carboxílico;

m-Tolilamida del ácido 4-bencil-piperidin-1-carboxílico;

(2-Cloro-fenil)-amida del ácido 4-bencil-piperidin-1-carboxílico;

Piridin-4-ilamida del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico;

10 Piridin-2-ilamida del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico;

Piridin-3-ilamida del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico;

15 Fenilamida del ácido 4-(4-ciclohexiloxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico;

Fenilamida del ácido 4-(3-propoxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico;

Fenilamida del ácido 4-(3-isobutoxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico;

Fenilamida del ácido 4-(3-etoxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico;

20 Fenilamida del ácido 4-(4-propoxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico;

Fenilamida del ácido 4-(4-isobutoxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico;

Fenilamida del ácido 4-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-bencil]-
piperacin-1-carboxílico;

Fenilamida del ácido 4-[3-(2-piperidin-1-il-etoxi)-bencil]-piperacin-
1-carboxílico;

5 Fenilamida del ácido 4-[3-(3-dimetilamino-propoxi)-bencil]-
piperacin-1-carboxílico;

Fenilamida del ácido 4-[3-(3-piperidin-1-il-propoxi)-bencil]-
piperacin-1-carboxílico;

Fenilamida del ácido 4-(4-etoxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico;

10 Fenilamida del ácido 4-[3-(3-cloro-fenoxi)-bencil]-piperacin-1-
carboxílico;

Fenilamida del ácido 4-[3-(naftalen-2-iloxi)-bencil]-piperacin-1-
carboxílico;

Fenilamida del ácido 4-[3-(fenantren-9-iloxi)-bencil]-piperacin-1-
15 carboxílico;

Ester metílico del ácido 4-[3-(4-fenilcarbamoil-piperacin-1-ilmetil)-
fenoxi]-benzoico;

Fenilamida del ácido 4-[3-(4-metansulfonil-fenoxi)-bencil]-
piperacin-1-carboxílico;

20 Fenilamida del ácido 4-[3-(3-metoxi-fenoxi)-bencil]-piperacin-1-
carboxílico;

Fenilamida del ácido 4-[3-(benzo[1,3]dioxol-5-iloxi)-bencil]-piperacin-1-
carboxílico;

Ester 3-(4-fenilcarbamoil-piperacin-1-ilmetil)-fenílico del ácido metansulfónico;

Ester 3-(4-fenilcarbamoil-piperacin-1-ilmetil)-fenílico del ácido bencensulfónico;

5 Ester 3-(4-fenilcarbamoil-piperacin-1-ilmetil)-fenílico del ácido 4-cloro-bencensulfónico;

Acido 2-[(4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carbonil)-amino]-benzoico (sal potásica);

10 Acido 3-[(4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carbonil)-amino]-benzoico (sal potásica);

Piridin-3-ilamida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico;

Piridin-2-ilamida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico;

15 Piridin-4-ilamida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico;

Pirimidin-2-ilamida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico;

20 Piridin-3-ilamida del ácido 4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperacin-1-carboxílico;

Piridin-4-ilamida del ácido 4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperacin-1-carboxílico;

Pirimidin-2-ilamida del ácido 4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperacin-1-carboxílico;

Piridin-2-ilamida del ácido 4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperacin-1-carboxílico;

5 Piridin-3-ilamida del ácido 4-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico;

Piridin-4-ilamida del ácido 4-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico;

10 Pirimidin-4-ilamida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico;

Pirimidin-4-ilamida del ácido 4-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico;

Pirimidin-4-ilamida del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico;

15 Acido 4-[(4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carbonil)-amino]-benzoico;

Fenilamida del ácido 4-quinoxalin-2-ilmetil-piperacin-1-carboxílico;

20 Fenilamida del ácido 4-(3,4-dicloro-bencil)-piperacin-1-carboxílico;

Tiazol-2-ilamida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico;

Tiazol-2-ilamida del ácido 4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperacin-1-carboxílico;

Metil-fenil-amida del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico;

5 Fenilamida del ácido 4-(2-metoxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico;

Fenilamida del ácido 4-benzofuran-2-ilmetil-piperacin-1-carboxílico;

(4-nitro-fenil)-amida del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico;

10 (4-Trifluorometil-fenil)-amida del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico;

Clorhidrato de la fenilamida del ácido 4-(5-bromo-2-hidroxi-3-metoxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico;

15 Clorhidrato de la fenilamida del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico;

Diclorhidrato de la fenilamina del ácido 4-quinolin-2-ilmetil-piperacin-1-carboxílico;

Fenilamida del ácido 4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperacin-1-carboxílico;

20 Clorhidrato de la fenilamina del ácido 4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; y

(4-Fluoro-fenil)-amida del ácido 4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperacin-1-carboxílico.

La invención incluye también sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos representados por la Fórmula (I), tales como aquéllos descritos anteriormente. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos específicos ejemplificados en la presente son especialmente
5 preferidas.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" pretende significar una sal de un ácido o base libre de un compuesto representado por la Fórmula (I) que no sea tóxica, biológicamente intolerable, o de otra manera biológicamente indeseable. Véase, generalmente, por ejemplo, S. M. Berge,
10 *et al.*, "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19, y *Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use*; Stahl, P. H., Wermuth, CG., Eds.; Wiley-VCH and VHCA: Zurich, 2002. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas son aquéllas que son farmacológicamente efectivas y adecuadas para el contacto con los tejidos de pacientes sin toxicidad
15 indebida, irritación, o respuesta alérgica. Un compuesto de la fórmula (I) puede poseer un grupo suficientemente ácido, un grupo suficientemente básico, o ambos tipos de grupos funcionales, y reaccionar en consecuencia con varias bases inorgánicas u orgánicas, y ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable.

20 Las sales farmacéuticamente aceptables ejemplares incluyen sulfatos, piosulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, fosfatos monoácidos, fosfatos diácidos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos,

isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butin-1,4-dioatos, hexin-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, 5 xilensulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metansulfonatos, propansulfonatos, naftalen-1-los sulfonatos, naftalen-2-sulfonatos, y mandelatos.

Si el compuesto de fórmula (I) contiene un nitrógeno básico, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse mediante 10 cualquier método adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido nítrico, ácido bórico, ácido fosfórico, y lo similar, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido fenilacético, ácido propiónico, ácido esteárico, ácido 15 láctico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido isetiónico, ácido succínico, ácido valeriánico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido laurico, ácido piranosidílico, tal como el ácido glucurónico o ácido galacturónico, ácido alfa-hidroxi, tal como ácido mandélico, ácido cítrico, 20 o ácido tartárico, un aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático, tal como ácido benzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido naftoico, o ácido cinámico, ácido sulfónico, tal como ácido laurilsulfónico,

ácido p-toluensulfónico, ácido metansulfónico, o ácido etansulfónico, o similares.

Si es el compuesto de fórmula (I) es un ácido, tal como un ácido carboxílico o ácido sulfónico, la sal farmacéuticamente aceptable deseada
5 puede prepararse mediante cualquier método adecuado, por ejemplo, tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o hidróxido de metal alcalinotérreo o lo similar. Los ejemplos ilustrativos de las sales adecuadas incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales
10 como glicina y arginina, amoniaco, carbonatos, bicarbonatos, aminas primarias, secundarias, y terciarias, y aminas cíclicas, tales como bencilaminas, los pirrolidinas, piperidina, morfolina, y piperacina, y sales inorgánicas derivadas del sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio, y del litio.

15 La invención también se relaciona con métodos del tratamiento que emplean profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I). El término "profármaco" significa un precursor de un compuesto designado que, después de la administración a un sujeto, proporciona el compuesto *in vivo* vía un procedimiento químico o fisiológico tal
20 como solvólisis o condiciones fisiológicas (por ejemplo, un profármaco que se lleva al pH fisiológico se convierte al compuesto de fórmula (I)). "Un profármaco farmacéuticamente aceptable" es un profármaco que no es tóxico, biológicamente intolerable, o de otra manera biológicamente inadecuado para

la administración al sujeto. Los procedimientos ilustrativos para la selección y preparación de los derivados adecuados del profármaco se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Los profármacos ejemplares incluyen compuestos que tienen un
5 residuo de aminoácidos, o una cadena polipeptídica de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) residuos de aminoácidos, unidos de manera covalente a través de un enlace de amida o éster a un grupo amino, hidroxilo o ácido carboxílico libre de un compuesto de fórmula (I). Los ejemplos de los
10 residuos del aminoácido incluyen los veinte aminoácidos naturales designados comúnmente por símbolos de tres letras, así como 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, ornitina y metionina.

Los tipos adicionales de profármacos pueden producirse, por
15 ejemplo, derivando los grupos carboxilo libres de las estructuras de fórmula (I) como amidas o ésteres de alquilo. Las amidas ejemplares incluyen aquellas derivadas de amoníaco, alquil aminas de C₁₋₆ primarias y dialquil aminas de C₁₋₆ secundarias. Las aminas secundarias incluyen porciones anulares de heterocicloalquilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, que tienen de 1 a 3
20 heteroátomos, en donde al menos está un átomo de nitrógeno. Las amidas preferidas se derivan del amoníaco, alquil aminas de C₁₋₃ primarias, y dialquil aminas de C₁₋₂. Los ésteres ejemplares de la invención incluyen alquilo de C₁₋₇, carbociclilo de C₅₋₇, fenilo, y ésteres de fenil alquilo de C₁₋₆. Los ésteres

preferidos incluyen los ésteres de metilo. Los profármacos pueden también ser preparados derivando los grupos hidroxí libres utilizando grupos que incluyen hemisuccinatos, ésteres de fosfato, dimetilaminoacetatos, y fosforiloximetiloxycarbonilos, siguiendo los procedimientos tales como aquéllos

5 expuestos en Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 115. Los derivados de carbamato de los grupos hidroxí y amino también pueden proporcionar profármacos. Los derivados de carbonato, los ésteres de sulfonato y los ésteres de sulfato de los grupos hidroxí pueden también proporcionar profármacos. La derivación de los grupos hidroxí tales como ésteres de

10 (aciloxi) metilo y (aciloxi) etilo, en donde el grupo acilo puede ser un éster de alquilo, sustituido opcionalmente con unas o más funcionalidades de éter, amina o ácido carboxílico, o donde el grupo acilo es un éster de aminoácido como se describió anteriormente, es también útil para proporcionar profármacos. Los profármacos de este tipo pueden prepararse como se

15 describió en J. Med. Chem. 1996, 39, 10. Las aminas libres también pueden derivarse como amidas, sulfonamidas o fosfonamidas. Todas estas porciones del profármaco pueden incorporar grupos incluyendo funcionalidades de éter, amina y ácido carboxílico.

Los metabolitos farmacéuticamente activos también pueden

20 utilizarse en los métodos de la invención. "Un metabolito farmacéuticamente activo" significa un producto farmacológicamente activo del metabolismo en el cuerpo de un compuesto de fórmula (I) o una la sal del mismo. Los profármacos y los metabolitos activos de un compuesto pueden determinarse

utilizando técnicas de rutina conocidas o disponibles en la técnica. Véase, por ejemplo, Bertolini *et al.*, *J. Med. Chem.* 1997, 40, 2011-2016; Shan *et al.*, *J. Pharm. Sci.* 1997, 86 (7), 765-767; Bagshawe, *Drug Dev. Res.* 1995, 34, 220-230; Bodor, *Adv. Drug Res.* 1984, 13, 224-331; Bundgaard, *Design of Prodrugs* (Elsevier Press, 1985); y Larsen, *Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development* (Krogsgaard-Larsen *et al.*, eds., Harwood Academic Publishers, 1991).

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, profármacos farmacéuticamente aceptables, y metabolitos farmacéuticamente activos (colectivamente, "agentes") de la presente invención, son útiles como inhibidores de la FAAH en los métodos de la invención. Los agentes pueden utilizarse en los métodos inventivos para el tratamiento o la prevención de condiciones, enfermedades, o trastornos mediados a través de la inhibición o la modulación de la FAAH, tales como aquéllos descritos en la presente. Los agentes de acuerdo con la invención, pueden utilizarse por lo tanto como un analgésico, neuroprotector, sedante, estimulante del apetito o anticonceptivo.

Las condiciones médicas enfermedades, y los trastornos ejemplares, incluyen ansiedad, dolor, trastornos del sueño, trastornos de la alimentación, inflamación, esclerosis múltiple y otros trastornos del movimiento, síndrome de consunción por VIH, lesión cerrada de la cabeza, apoplejía, enfermedad de Alzheimer, epilepsia, síndrome de Tourette, enfermedad de Niemann-Pick, enfermedad de Parkinson, corea de

Huntington, neuritis óptica, uveítis autoinmune, síntomas de abstinencia de fármacos, náusea, emesis, disfunción sexual, trastorno de tensión postraumática o vasoespasmo cerebral.

Así, los agentes farmacéuticos pueden utilizarse para tratar

5 sujetos diagnosticados con, o que sufren de un trastorno o condición mediada a través de la actividad de la FAAH. El término "tratar" o "para tratar" como se utiliza en la presente, pretende referirse a la administración de un agente o composición de la invención a un sujeto con el propósito de efectuar un beneficio terapéutico o profiláctico a través de la modulación de la actividad de

10 la FAAH. Tratar incluye invertir, aminorar, aliviar, inhibir el progreso de, disminuir la severidad de, o evitar una enfermedad, trastorno o condición, o unos o más síntomas de tal enfermedad, trastorno o condición mediados a través de la modulación de la actividad de la FAAH. El término "sujeto" se refiere a un paciente mamífero en necesidad de tal tratamiento, tal como un

15 humano. Los "moduladores" incluyen tanto inhibidores como activadores, en donde "inhibidores" se refieren a compuestos que disminuyen, evitan, inactivan, desensibilizan o desregulan la expresión o actividad de la FAAH, y los "activadores" son compuestos que incrementan, activan, facilitan, sensibilizan o sobrerregulan la expresión o actividad de la FAAH.

20 En consecuencia, la invención se relaciona con métodos para utilizar los agentes farmacéuticos descritos en la presente para tratar sujetos diagnosticados con, o que sufren de un trastorno o condición mediada a través de la actividad de la FAAH, tal como: ansiedad, dolor, trastornos del

sueño, trastornos de la alimentación, inflamación o trastornos del movimiento (por ejemplo, esclerosis múltiple). Los síntomas o estados de enfermedad pretenden estar incluidos dentro del alcance de "condiciones médicas, trastornos o enfermedades". Por ejemplo, el dolor puede asociarse con varias

5 enfermedades y trastornos, y puede incluir varias etiologías. Los tipos ilustrativos de dolor tratable con un agente que modula la FAAH de acuerdo con la invención incluyen dolor por cáncer, dolor postoperatorio, dolor del tracto GI, dolor por lesión de la médula espinal, hiperalgesia visceral, dolor talámico, cefalea (incluyendo cefalea por tensión y migraña), dolor de la

10 espalda baja, dolor de cuello, dolor musculoesquelético, dolor neuropático periférico, dolor neuropático central, dolor relacionado con un trastorno neurodegenerativo y dolor menstrual. El síndrome de consunción por VIH incluye síntomas asociados, tales como pérdida del apetito y náusea. La enfermedad de Parkinson incluye, por ejemplo, discinesia inducida por

15 levodopa. El tratamiento de la esclerosis múltiple puede incluir el tratamiento de síntomas tales como espasticidad, dolor neurogénico, dolor central o disfunción de la vejiga. Los síntomas de abstinencia de drogas pueden causarse por, por ejemplo, la adicción a opiáceos o nicotina. La náusea o la emesis puede deberse a causas de quimioterapia, postoperatorias o

20 relacionadas con los opiodes. El tratamiento de la disfunción sexual puede incluir mejorar la libido o retrasar la eyaculación. El tratamiento del cáncer puede incluir el tratamiento del glioma. Los trastornos del sueño incluyen, por ejemplo, apnea del sueño, insomnio y trastornos que requieren el tratamiento

con un agente que tiene un efecto sedante o del tipo narcótico. Los trastornos de la alimentación incluyen, por ejemplo, anorexia o pérdida del apetito asociada con una enfermedad tal como el cáncer o infección con VIH/SIDA. En un método de tratamiento de acuerdo con la invención, una cantidad efectiva de un agente farmacéutico de acuerdo con la invención se administra a un sujeto que sufre de, o que se ha diagnosticado como que tiene tal enfermedad, trastorno o condición. Una "cantidad efectiva" significa una cantidad o dosis suficiente para provocar generalmente los beneficios terapéuticos o profilácticos deseados en pacientes en necesidad de tal tratamiento.

Las cantidades o dosis efectivas de los agentes de la presente invención pueden determinarse mediante métodos de rutina tales como modelado, estudios de escalado de la dosis o ensayos clínicos y tomando en consideración factores de rutina, por ejemplo, el modo o ruta de administración o suministro del fármaco, la farmacocinética del agente, la severidad y el curso del trastorno o condición, la terapia previa o en curso del sujeto, el estado de salud del sujeto y la respuesta a los fármacos, y el juicio del médico tratante. Una dosis ejemplar está en el intervalo de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 200 mg de agente por kg de peso corporal del sujeto por día, de manera preferida aproximadamente 0.05 a 100 mg/kg/día, o aproximadamente 1 a 35 mg/kg/día, en unidades de dosificación únicas o divididas (por ejemplo, BID, TID, QID). Para un humano de 70 kg, un intervalo ilustrativo para una cantidad de dosificación adecuada

es de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 7 g/día, o de aproximadamente 0.2 a aproximadamente 2.5 g/día.

Una vez que ha ocurrido una mejora de las condiciones del paciente, la dosis puede ajustarse un tratamiento preventivo o de mantenimiento. Por ejemplo, la dosificación o la frecuencia de administración, o ambas, puede reducirse como una función de los síntomas, a un nivel en el cual el efecto terapéutico o profiláctico se mantiene. Por supuesto, si los síntomas se han aliviado a un nivel apropiado, el tratamiento puede cesar. Los pacientes pueden, sin embargo, requerir un tratamiento intermitente en una base a largo plazo, tras cualquier recurrencia de los síntomas.

Además, los agentes de la invención pueden utilizarse en combinación con compuestos activos adicionales en el tratamiento de las condiciones anteriores. Los compuestos adicionales pueden coadministrarse de manera separada con un agente de Fórmula (I) o incluirse con tal agente como un ingrediente activo adicional en una composición farmacéutica de acuerdo con la invención. En una modalidad ejemplar, los compuestos activos adicionales son aquéllos que se conoce o que se ha descubierto que son efectivos en el tratamiento de las condiciones, trastornos o enfermedades mediados por la actividad de la FAAH, tal como otro modulador de la FAAH o un compuestos activo contra otro objetivo asociado con la condición, trastorno o enfermedad particular. La combinación puede servir para incrementar la eficacia (por ejemplo, incluyendo en la combinación un compuesto que

aumenta la potencia o la efectividad de un agente de acuerdo con la invención), la disminución de uno o más efectos laterales, o la disminución de la dosis requerida del agente de acuerdo con la invención. En una modalidad ilustrativa, una composición de acuerdo con la invención puede contener uno
5 o más ingredientes activos adicionales seleccionados de opiodes, NSAID (por ejemplo, ibuprofeno, inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) y naproxeno), gabapentina, pregabalina, tramadol, acetaminofen y aspirina.

Los agentes de la invención se utilizan solos o en combinación con uno o más de otros ingredientes activos, para formular las composiciones
10 farmacéuticas de la invención. Una composición farmacéutica de la invención comprende: una cantidad efectiva de un agente farmacéutico de acuerdo con la invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia que no es tóxica, biológicamente intolerable o de otra manera
15 biológicamente inadecuada para la administración a un sujeto, tal como una sustancia inerte, agregada a una composición farmacológica o utilizada de otra manera como un vehículo, portador o diluyente para facilitar la administración de un agente farmacéutico y que es compatible con el mismo. Los ejemplos de excipientes incluyen carbonato de calcio, fosfato de calcio,
20 varios azúcares y tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales y polietilenglicoles.

Las formas de suministro de las composiciones farmacéuticas que contienen una o más unidades de dosificación de los agentes

farmacéuticos pueden prepararse utilizando excipientes farmacéuticos adecuados y las técnicas de composición conocidas ahora o posteriormente o disponibles para aquellos con experiencia en la técnica. Las composiciones pueden administrarse en los métodos inventivos mediante ruta oral, 5 parenteral, rectal, tópica u ocular, o mediante inhalación.

La preparación puede estar en la forma de tabletas, cápsulas, saquitos, grageas, polvos, gránulos, pastillas para chupar, polvos para la reconstitución, preparaciones líquidas o supositorios. De manera preferida, las composiciones se formulan para la infusión intravenosa, administración tópica 10 o administración oral.

Para la administración oral, los compuestos de la invención pueden proporcionarse en la forma de tabletas o cápsulas, o como una solución, emulsión o suspensión. Para preparar las composiciones orales, los agentes pueden formularse para proporcionar una dosificación de, por 15 ejemplo, de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 50 mg/kg diariamente o de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 20 mg/kg diariamente o de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10 mg/kg diariamente.

Las tabletas orales pueden incluir el ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como diluyentes inertes, 20 agentes desintegrantes, agentes aglutinantes, agentes lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes de conservación. Los rellenos inertes adecuados incluyen carbonato de sodio y de calcio, fosfato de sodio y de calcio, lactosa, almidón, azúcar, glucosa, metil

celulosa, estearato de magnesio, manitol, sorbitol y lo similar. Los excipientes orales líquidos ejemplares incluyen etanol, glicerol, agua y lo similar. El almidón, polivinilpirrolidona (PVP), almidón glicolato sódico, celulosa microcristalina y ácido algínico son agentes desintegrantes adecuados. Los
5 agentes aglutinantes pueden incluir almidón y gelatina. El agente lubricante, si está presente, puede ser estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Si se desea, las tabletas pueden recubrirse con un material tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, para retardar la absorción en el tracto gastrointestinal, o pueden recubrirse con un recubrimiento
10 entérico.

Las cápsulas para la administración oral incluyen cápsulas de gelatina dura y blanda. Para preparar las cápsulas de gelatina dura, el ingrediente activo puede mezclarse con un diluyente sólido, semisólido o líquido. Las cápsulas de gelatina suave pueden prepararse mezclando el
15 ingrediente activo con agua, un aceite tal como aceite de cacahuate o aceite de oliva, parafina líquida, una mezcla de mono y diglicéridos de ácidos grasos de cadena corta, polietilenglicol 400 o propilenglicol.

Los líquidos para la administración oral pueden estar en la forma de suspensiones, soluciones, emulsiones o jarabes o pueden presentarse
20 como un producto seco para la reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Tales composiciones líquidas pueden contener opcionalmente: excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, sorbitol, metil celulosa, alginato sódico, gelatina,

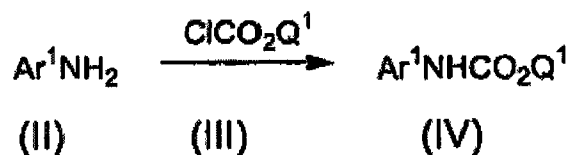
hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio y lo similar); vehículos no acuosos, por ejemplo, aceite (por ejemplo, aceite de almendra o aceite de coco fraccionado), propilenglicol, alcohol etílico o agua; conservadores (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido 5 sórbico); agentes humectantes tales como lecitina y si se desea, agentes saborizantes o colorantes.

Los agentes de esta invención pueden administrarse también mediante rutas no orales. Por ejemplo, las composiciones pueden formularse para la administración rectal como un supositorio. Para uso parenteral, 10 incluyendo rutas intravenosa, intramuscular, intraperitoneal o subcutánea, los agentes de la invención pueden proporcionarse en soluciones o suspensiones acuosas estériles, amortiguadas a un pH e isotonicidad apropiados o en un aceite parenteralmente aceptable. Los vehículos acuosos adecuados incluyen solución de Ringer y cloruro de sodio isotónico. Tales formas se presentarán 15 en una forma de dosis unitaria, tales como ampollitas o dispositivos de inyección desechables, en formas de dosis múltiples tales como viales de los cuales puede extraerse una dosis apropiada, o en forma sólida o preconcentrada que puede utilizarse para preparar una formulación inyectable. Las dosis para infusión ilustrativas pueden variar de 20 aproximadamente 1 a 1000 $\mu\text{g/kg/minuto}$ de agente, mezclado con un portador farmacéutico durante un periodo que varía de varios minutos a varios días.

Para la administración tópica, los agentes pueden mezclarse con un portador farmacéutico a una concentración de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 10% del fármaco al vehículo. Otro modo de administración de los agentes de la invención puede utilizar una formulación de parche para
5 efectuar el suministro transdérmico.

Los agentes pueden administrarse de manera alterna en los métodos de esta invención mediante inhalación, vía las rutas nasal u oral, por ejemplo, en una formulación de rocío que también contiene un portador adecuado.

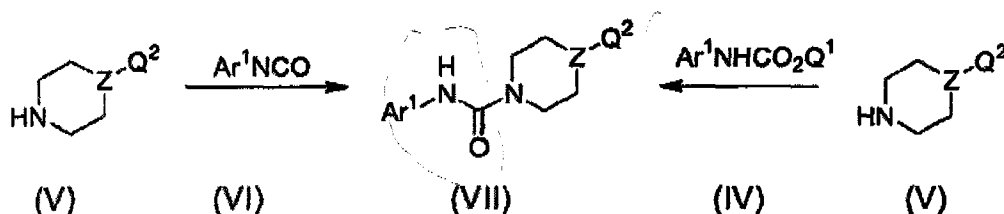
10 Los agentes ejemplares útiles en los métodos de la invención se describirán ahora con referencia a los esquemas de reacción, sintéticos ilustrativos para su preparación general, a continuación, y los ejemplos específicos que siguen. Los expertos reconocerán que para obtener los
15 varios compuestos en la presente, las materias primas pueden seleccionarse de manera adecuada de manera que los sustituyentes deseados finalmente serán portados a través del esquema de reacción con o sin protección, conforme sea apropiado, para proporcionar el producto deseado. De manera
alterna, puede ser necesario o deseable emplear, en lugar del sustituyente deseado finalmente, un grupo adecuado que puede portarse a través del
20 esquema de reacción y reemplazarse conforme sea apropiado con el sustituyente deseado. A menos que se especifique de otra manera, las variables son como se definió anteriormente con referencia a la Fórmula (I).

ESQUEMA DE REACCION A

5

Refiriéndose al esquema de reacción A, un compuesto de fórmula (IV) puede obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III), en el cual Q^1 representa a grupo arilo, bajo condiciones de condensación del cloroformiato. En una modalidad preferida, Q^1 es fenilo sustituido o no sustituido, y la reacción ocurre en la presencia de una base en un solvente a una temperatura de 0°C a 50°C . En una modalidad particularmente preferida, Q^1 es fenilo, y la reacción ocurre en la presencia de piridina en diclorometano a 0°C , seguido por calentamiento a temperatura ambiente.

15

ESQUEMA DE REACCION B

20

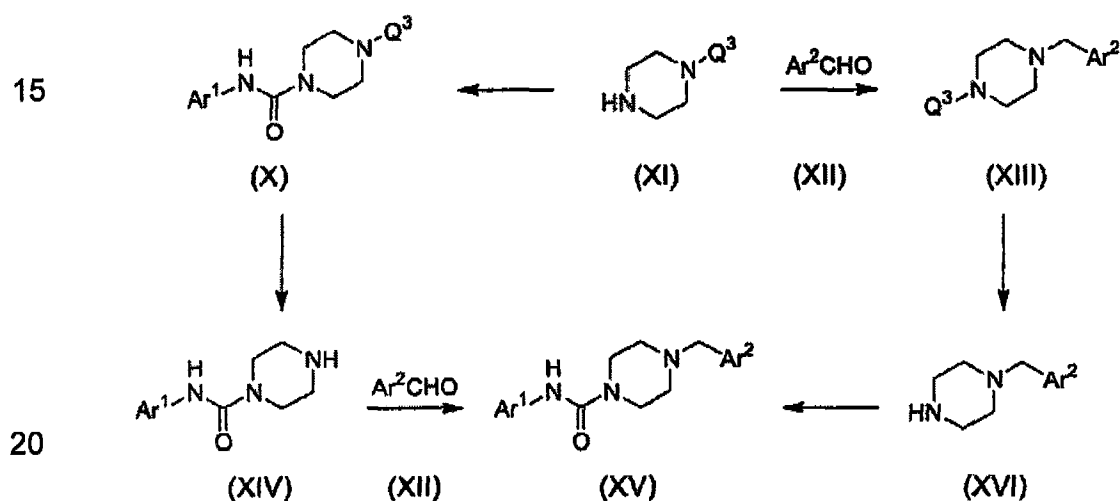
Refiriéndose al esquema de reacción B, un compuesto de fórmula (VII) se preparó de un compuesto de la fórmula (V). El grupo Q^2 es CH_2Ar^2 o un grupo protector de nitrógeno Q^3 cuando Z es N. Un compuesto de

la fórmula (VII) se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (VI) bajo condiciones de adición de isocianato. En una modalidad preferida, la reacción se realiza en un solvente a una temperatura de 0°C a 100°C. Las condiciones preferidas emplean

5 diclorometano a temperatura ambiente. De manera alterna, un compuesto de fórmula (VII) se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (V) con un compuesto de la fórmula (IV) bajo condiciones de condensación con carbamato de arilo. En una modalidad preferida, la reacción tiene lugar en un solvente a una temperatura de temperatura ambiente a 120°C. En una

10 modalidad particularmente preferida, Q¹ es fenilo, y la reacción se realiza en DMSO en un reactor de microondas en 100°C.

ESQUEMA DE REACCION C



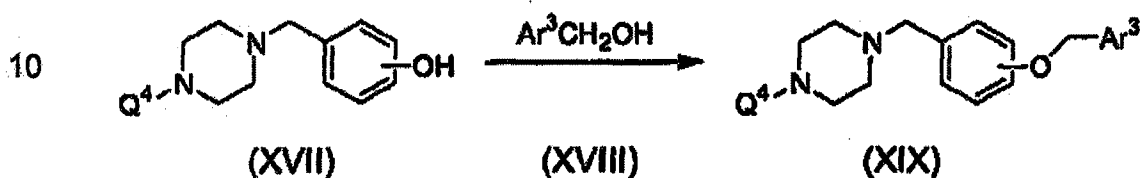
Refiriéndose al esquema de reacción C, un compuesto de fórmula (XV) se prepara de un compuesto de fórmula (XI). Se selecciona un

grupo protector adecuado Q^3 compatible con las transformaciones en el esquema de reacción C. De manera preferida, Q^3 es ter-butil-carbamoilo. Un compuesto de fórmula (C) se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XI) con un compuesto de fórmula (VI) o con un compuesto de fórmula (IV) como se describió en el esquema de reacción B. Una amina de fórmula (XIV) se obtiene desprotegiendo un compuesto de fórmula (X) con un reactivo bajo condiciones de desprotección de Q^3 adecuadas. En una modalidad particularmente preferida, un compuesto de fórmula (X), en el cual Q^3 es ter-butil-carbamoilo, se hace reaccionar con cloruro de hidrógeno etéreo en la presencia o ausencia del metanol a temperatura ambiente. Un compuesto de fórmula (XV) se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XIV) con un compuesto de fórmula (XII) bajo condiciones de aminación reductoras en presencia de un reductor tal como triacetoxiborohidruro del sodio, cianoborohidruro del sodio, o fenilsilano en un solvente tal como THF, DCE, DCM, metanol, etanol, o éter dietílico a una temperatura a partir de 0°C a 80°C . El uso de un promotor o catalizador con carácter ácido tal como complejos organometálicos o ácidos carboxílicos puede incrementar la velocidad de la reacción y/o reducir la formación de subproductos. En una modalidad particularmente preferida, se emplea el triacetoxiborohidruro de sodio en DCE a temperatura ambiente.

De manera alterna, un compuesto de fórmula (XIII) se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XI) con un compuesto de fórmula (XII) bajo condiciones de aminación reductoras como se expuso

anteriormente. Un compuesto de fórmula (XVI) se obtiene retirando Q^3 de un compuesto de fórmula (XIII) bajo condiciones de desprotección como se describió anteriormente. Un compuesto de fórmula (XV) se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XVI) con un compuesto de fórmula (IV) o con un compuesto de fórmula (VI) como se describió en el esquema de reacción B.

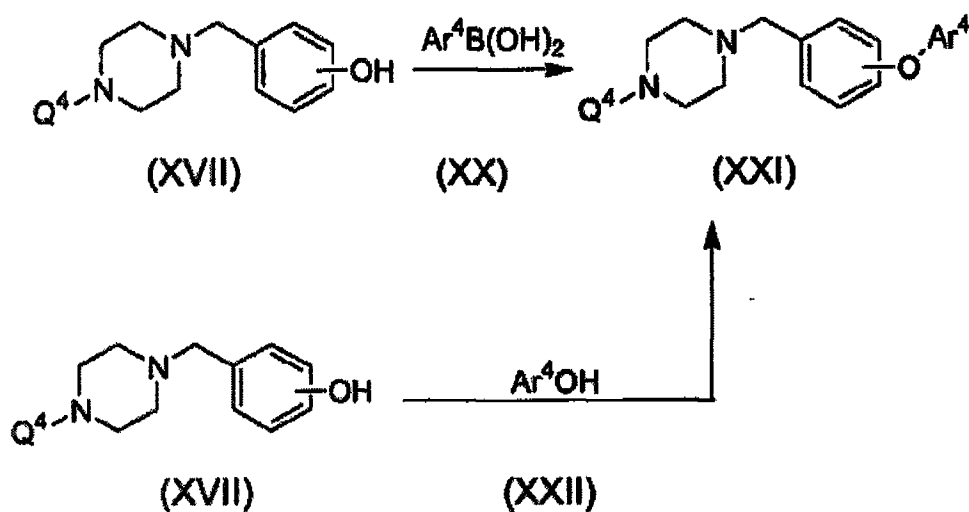
ESQUEMA DE REACCION D



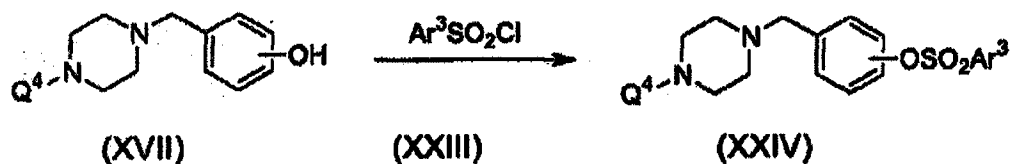
Refiriéndose al esquema de reacción D, un compuesto de fórmula (XIX) se prepara de un compuesto de fórmula (XVII), en el cual Q^4 es CONR^1Ar^1 o el grupo protector del nitrógeno Q^3 . Un compuesto de fórmula (XVII) se prepara en analogía con el esquema de reacción C. Un compuesto de fórmula (XIX) se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XVII) con un compuesto de fórmula (XVIII) bajo condiciones de Mitsunobu en presencia de fosfinas tal como trifenilfosfina o trifenilfosfina soportada en un polímero, y un azodicarboxilato tal como DBAD o DEAD, en un solvente orgánico tal como DCM, THF, y lo similar.

15

20

ESQUEMA DE REACCION E

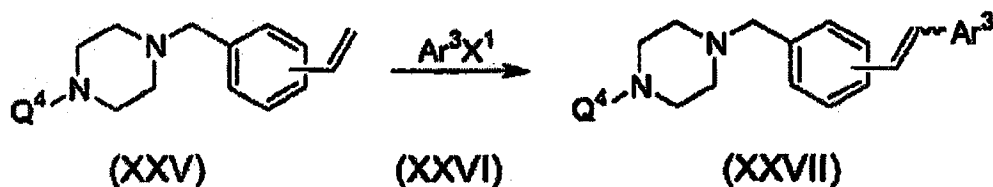
Refiriéndose al esquema de reacción E, un compuesto de fórmula (XVII), en donde Q^4 es CONR^1Ar^1 o el grupo protector de nitrógeno Q^3 , se preparó en analogía con el esquema de reacción C, se convierte a un compuesto de fórmula (XXI). Un compuesto de fórmula (XXI), en donde Ar^4 es un porción Ar^3 como se definió en la fórmula (I), y está unida directamente al átomo de oxígeno enlazante, se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XVII) con un ácido borónico (XX), en presencia de un agente secante tal como tamices moleculares de 4Å en polvo, un promotor tal como acetato de cobre (II), y una base tal como piridina o trietilamina en un solvente tal como DCM o DCE. De manera alterna, un compuesto de fórmula (XXI), en el cual Ar^4 contiene un átomo de carbono sp^3 hibridado directamente unido al átomo de oxígeno enlazante, se prepara haciendo reaccionar un fenol (XVII) con un compuesto de fórmula (XXII) bajo condiciones de Mitsunobu como se describió en el esquema de reacción D.

ESQUEMA DE REACCION F

5

Refiriéndose al esquema F, un compuesto de fórmula (XXIV), donde Q^4 se definió como anteriormente, se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XVII), en donde Ar^3 es una porción como se definió para la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (XXIII), en la presencia de una base tal como piridina o trietilamina en un solvente tal como DCM a una temperatura de 0°C a temperatura ambiente.

10

ESQUEMA DE REACCION G

15

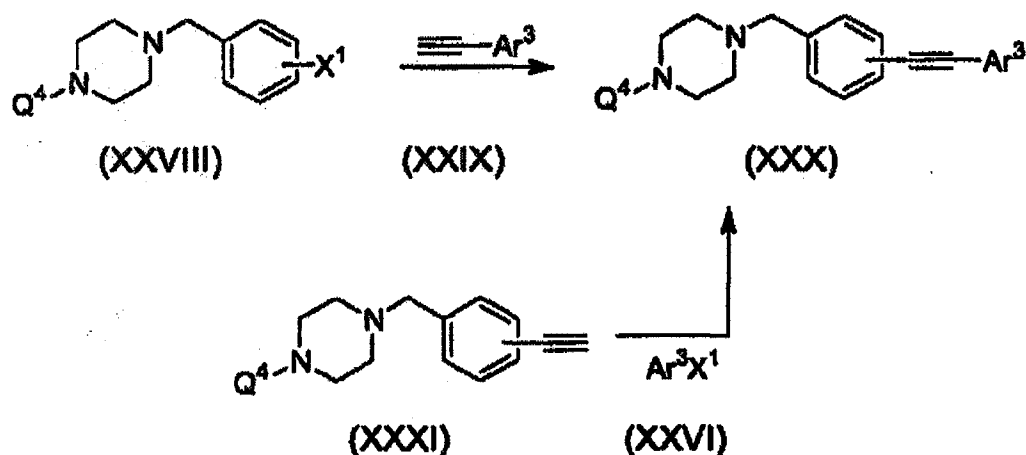
Refiriéndose al esquema de reacción G, un compuesto de fórmula (XXV), en donde Q^4 se definió como anteriormente, y en donde Ar^3 es como se definió para la fórmula (I), se obtiene como se describió en el esquema de reacción C. El compuesto (XXV) se convierte a un compuesto de fórmula (XXVII) mediante la reacción con un compuesto de fórmula (XXVI), en el cual X^1 es yodo, bromo, cloro, o éster del trifluorometansulfonato, bajo

20

condiciones del Heck en la presencia de una fuente del paladio tal como acetato del paladio (II), un ligando de fosfinas tal como trifenilfosfina, un promotor opcional tal como cloruro del tetrabutilamonio, y una base tal como carbonato de potasio acuoso en un solvente tal como DMF.

5

ESQUEMA DE REACCION H



10

15

Refiriéndose al esquema de reacción H, un compuesto de fórmula (XXX), en donde Q^4 se definió como anteriormente, se prepara de un compuesto de fórmula (XXVIII) o (XXXI), cada uno disponible de una preparación en analogía con el esquema de reacción C. Ar^3 y de X^1 se definen como se describió anteriormente. Un compuesto de fórmula (XXX) se prepara haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXVIII) con un compuesto de fórmula (XXIX) bajo condiciones de Sonogashira en presencia de una entidad que contiene paladio tal como paladio sobre carbono, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$, $\text{Pd}(\text{P}^t\text{Bu}_3)_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3/\text{Pd}(\text{P}^t\text{Bu}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$,

20

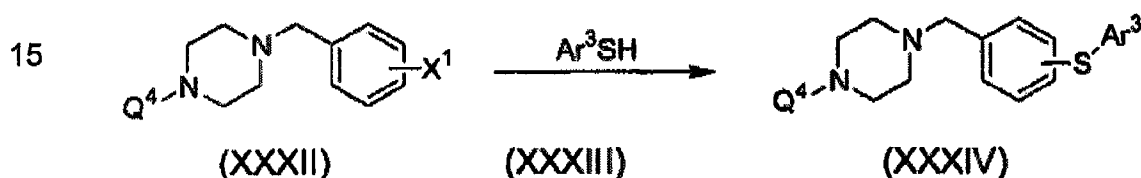
Pd(PhCN)₂Cl₂, o PdCl₂ y una base tal como trietilamina, DIEA, diisopropilamina, carbonato de sodio, carbonato del potasio, o carbonato de cesio en un solvente tal como THF, DME, dioxano, DCE, DCM, tolueno, y acetonitrilo a una temperatura de 0°C a 100°C. El uso de cantidades

5 subestequiométricas de una sal de cobre tales como CuI y ligandos de fosfinas tales como PF₃ o P(^tBu)₃ puede ser necesario o deseable. Además, el uso de agua como cosolvente puede acelerar la reacción y evitar la formación de subproductos.

De manera alterna, un compuesto de fórmula (XXX) se prepara

10 haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXXI) con un compuesto de fórmula (XXVI) que usa las condiciones de Sonogashira.

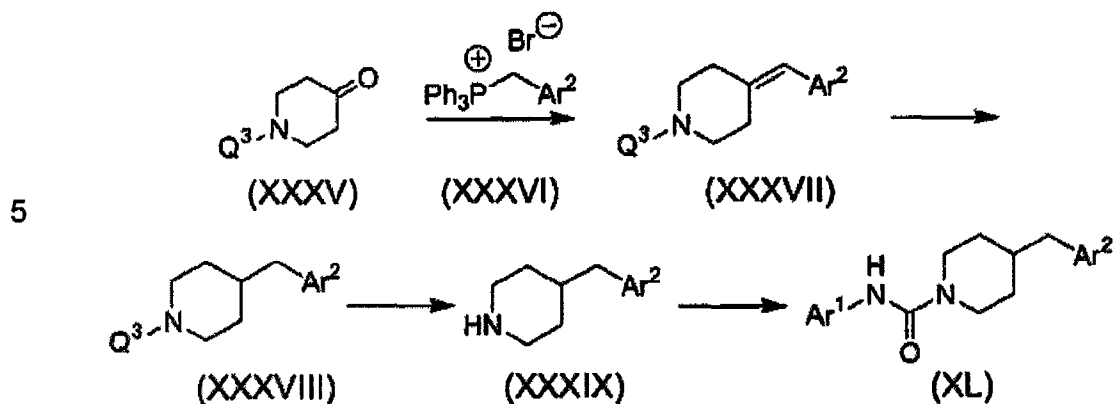
ESQUEMA DE REACCION I



Como se describió anteriormente, un compuesto de fórmula (XXXII), en donde Q⁴ se define como anteriormente, preparado en analogía

20 con el esquema de reacción C, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (XXXIII) en la presencia de una base tal como hidruro del sodio, y una fuente del paladio tal como tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0), en un solvente tal como n-butanol, a una temperatura de temperatura ambiente a 116°C.

ESQUEMA DE REACCION J



Refiriéndose al esquema J, un compuesto de fórmula (XL) se prepara de un compuesto de fórmula (XXXV), en el cual Q³ es un grupo protector del nitrógeno. Se seleccionan un grupo protector Q³ compatible con los procedimientos expuestos en el esquema de reacción J, por ejemplo, bencilo. Un compuesto de fórmula (XXXVI) puede obtenerse de una fuente comercial o puede prepararse de un bromuro alcohol, aldehído adecuado, u otro precursor siguiendo los métodos conocidos en la técnica. Un compuesto de fórmula (XXXVII) se prepara tratando un compuesto de fórmula (XXXVI) con una base tal como hidruro del sodio en un solvente tal como DMSO seguido por el tratamiento con un compuesto de fórmula (XXXV). Un compuesto de fórmula (XXXVIII) se prepara tratando un compuesto de fórmula (XXXVII) con un catalizador tal como óxido del platino (II) en un solvente tal como metanol en presencia de gas hidrógeno a 0.7030-7.030 (10-100 psi). Un compuesto de fórmula (XXXIX) se prepara haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXXVIII) con un reactivo capaz de eliminar al grupo protector Q₃.

En una modalidad preferida, en la cual Q³ es bencilo, las condiciones adecuadas incluyen un catalizador tal como paladio sobre carbono en un solvente tal como etanol en presencia de gas hidrógeno a 1.4061-7.030 (20-100 psi). Un compuesto de fórmula (XL) se prepara haciendo reaccionar un
5 compuesto de fórmula (XXXIX) con un compuesto de fórmula (IV) o un compuesto de fórmula (VI) como se describió en el esquema de reacción B.

Los siguientes ejemplos específicos se proporcionan para ilustrar además la invención y varias modalidades preferidas.

10

EJEMPLOS

Química

En la obtención de los datos de caracterización descritos en los ejemplos siguientes, se siguieron los siguientes protocolos analíticos como se
15 indica.

La HPLC en fase inversa preparativa se realizó bajo las siguientes condiciones: Instrumento, Waters®; Columna, Waters Xterra C-18, 5µm, 19x50 mm; Velocidad de flujo, 30 mL/minuto; Detección, λ = 254 nm; Gradiente, 5% a 100% de acetonitrilo/agua (0.1% de ácido fórmico) durante 8
20 minutos.

La HPLC en fase inversa analítica se realizó bajo las condiciones siguientes: Instrumento, Shimadzu; Columna, Princeton SFER HTS, 5 µm, 3x50 mm; Velocidad de flujo, 2.2 mL/min; Detección, Sedex 75 ELS acoplada

a un espectrómetro de masas con electrorrocío de Finnigan AQA; Gradiente, 0.1 a 100% de acetonitrilo/agua (0.1% de ácido trifluororacético) durante 8 minutos.

A menos que se especifique de otra manera, la cromatografía en
5 columna se realizó en el gel de sílice, eluyendo con NH_3 2M en MeOH/DCM.

Los espectros de masa se obtuvieron en un AQA de Finnigan utilizando la ionización con electrorrocío (ESI) en los modos positivo o negativo como se indica.

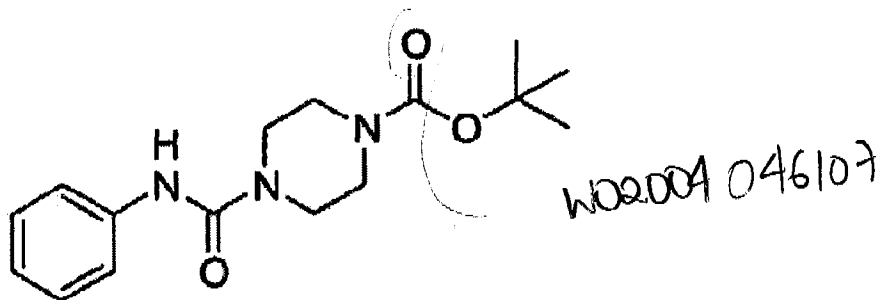
Los espectros de RMN se obtuvieron en un espectrómetro
10 modelo Varian VXR-300S (300 MHz). El formato de los datos de la ^1H RMN siguientes es: desplazamiento químico en ppm del campo abajo de la referencia del tetrametilsilano (multiplicidad, constante de acoplamiento J en Hz, integración).

En donde las soluciones están "concentradas", se concentraron
15 en un evaporador giratorio bajo presión reducida.

Los ejemplos 1 hasta 17 describen la síntesis de los intermediarios utilizados para preparar ciertos compuestos de la invención.

EJEMPLO 1**Ester ter-butílico del ácido 4-fenilcarbamoil-piperacin-1-carboxílico**
(intermediario)

5

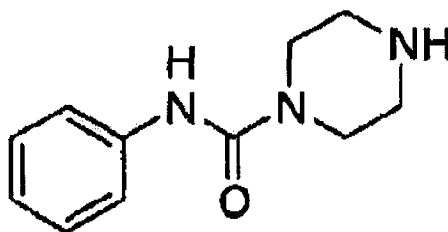


Una solución del éster ter-butílico del ácido piperacin-1-
10 carboxílico (114 g) en DCM (500 mL) se enfrió en un baño de hielo y se trató
con isocianato de fenilo (65 mL). Después de 1 hora (h), el baño se retiró.
Después de 15 horas, la mezcla resultante se filtró y el sólido se lavó con
diclorometano (DCM, 2 x 100 mL), proporcionando el compuesto del título
como un sólido blanco amorfo (95 g).

15

EJEMPLO 2**Fenilamida del ácido piperacin-1-carboxílico (intermediario)**

20



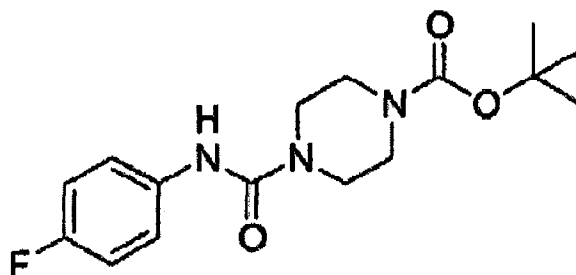
Una solución del éster ter-butílico del ácido 4-fenilcarbamoil-piperacin-1-carboxílico (50 g) en MeOH (1 L), se trató con HCl 2 M en Et₂O (164 mL). Después de 48 horas, la suspensión resultante se diluyó con Et₂O (1 L) y se filtró. El sólido se lavó con Et₂O (3 x 100 mL) y se secó *in vacuo*, proporcionando un polvo blanco (32 g). Este polvo se repartió entre DCM (400 mL) y KOH acuoso al 10% (400 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 400 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), y se concentraron, proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco amorfo (26 g).

10

EJEMPLO 3

Ester ter-butílico del ácido 4-(4-fluoro-fenilcarbamoil)-piperacin-1-carboxílico (intermediario)

15

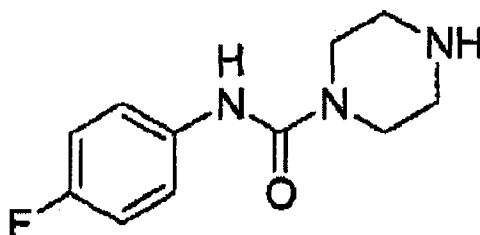


El compuesto del título se preparó en analogía con el Ejemplo 1, utilizando isocianato de 4-fluorofenilo.

20

EJEMPLO 4**(4-Fluoro-fenil)-amida del ácido piperacin-1-carboxílico (intermediario)**

5

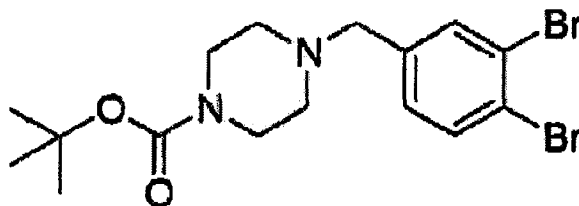


El compuesto del título se preparó en analogía con el Ejemplo 2, utilizando el éster ter-butilico del ácido 4-(4-fluoro-fenilcarbamoil)-piperacin-1-carboxílico.

10

EJEMPLO 5**Ester ter-butilico del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico (intermediario)**

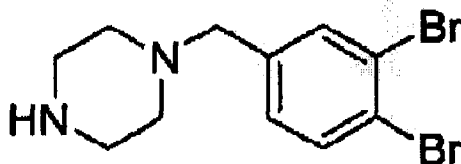
15



Una solución de éster ter-butilico del ácido piperacin-1-carboxílico (3.5 g) y 3,4-dibromobenzaldehído (5.0 g) en DCM (80 mL), se trató con NaB(OAc)₃H (5.6 g). Después de 16 horas, la mezcla resultante se trató con KOH acuoso al 10% (80 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (1 x 80 mL). Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron (MgSO₄). La mayoría del solvente se eliminó mediante concentración. Tras el reposo

durante la noche, la mezcla resultante produjo cristales que se filtraron y se lavaron con DCM (1 x 5 mL), proporcionando el compuesto del título como un sólido cristalino blanco (6.0 g).

5

EJEMPLO 6**1-(3,4-Dibromo-bencil)-piperacina (intermediario)**

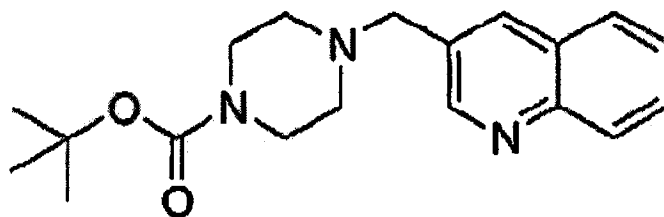
10

Una suspensión del éster ter-butilico del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico (6.0 g) en MeOH (100 mL), se trató con HCl 2 M en Et₂O (28 mL). Después de 16 horas, la suspensión resultante se diluyó con Et₂O (100 mL) y se filtró. El sólido se lavó con Et₂O (2 x 20 mL) y se secó *in vacuo*, proporcionando un sólido blanco (5.0 g). Este sólido se repartió entre KOH acuoso al 10% (50 mL) y DCM (3x50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un aceite como un cristalino incoloro.

15

EJEMPLO 7**Ester ter-butilico del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico**
(intermediario)

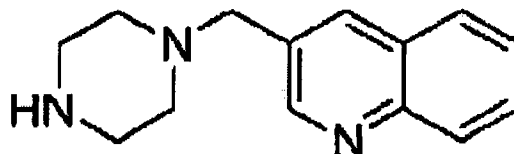
5



El compuesto del título se preparó en analogía con el Ejemplo 5,
10 utilizando el quinolin-3-carbaldehído.

EJEMPLO 8**3-Piperacin-1-ilmetil-quinolina (intermediario)**

15

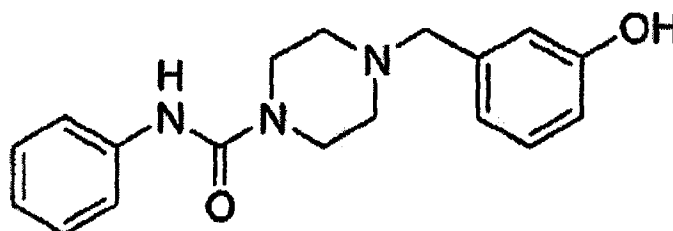


El compuesto del título se preparó en analogía con el Ejemplo 6,
utilizando el éster ter-butilico del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-
carboxílico.

20

EJEMPLO 9**Fenilamida del ácido 4-(3-hidroxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico****(intermediario)**

5

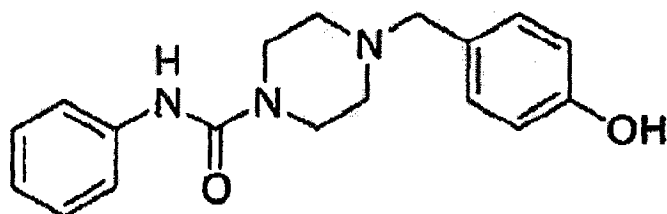


A una solución de la fenilamida del ácido piperacin-1-carboxílico (2.0 g) y 3-hidroxibenzaldehído (3.0 g) en DCM (200 mL), se le agregó ácido acético (1.1 mL), seguido por la adición en porciones de $\text{NaB(OAc)}_3\text{H}$ (6.0 g). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. Una solución acuosa de NaOH al 10% (30 mL) se agregó hasta que el pH de la fase acuosa fue de 11. Una solución de HCl 1 N se agregó a continuación hasta que el pH de la fase acuosa fue de 6-7. La fase acuosa se extrajo con DCM (200 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron. La cromatografía del residuo proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (2.5 g).

EJEMPLO 10

Fenilamida del ácido 4-(4-hidroxi-bencil)-piperacín-1-carboxílico (intermediario)

5



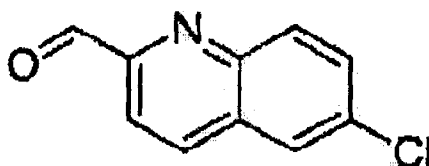
El compuesto del título se preparó en analogía con el Ejemplo 9, utilizando el 4-hidroxibenzaldehído.

10

EJEMPLO 11

6-Cloro-quinolin-2-carbaldehído (intermediario)

15

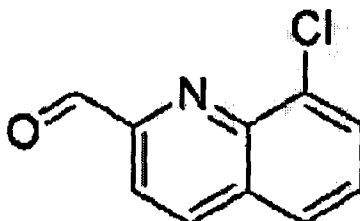


Una suspensión de la 6-cloro-2-metil-quinolina (355 mg) y SeO_2 (233 mg) en 1,4-dioxano (3 mL), se calentó a 80°C durante 16 horas. La mezcla negra resultante se filtró a través de tierra diatomácea. La concentración del filtrado proporcionó el compuesto del título como un polvo amarillo (324 mg).

20

EJEMPLO 12**8-Cloro-quinolin-2-carbaldehído (intermediario)**

5

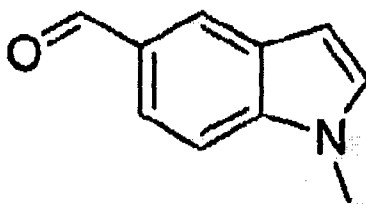


El compuesto del título se preparó en analogía con el Ejemplo 11, utilizando la 8-cloro-2-metil-quinolina.

10

EJEMPLO 13**1-Metil-1H-indol-5-carbaldehído (intermediario)**

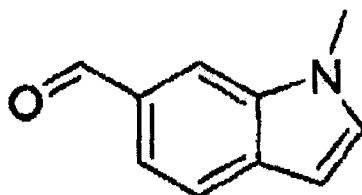
15



Una solución del indol-5-carbaldehído (0.5 g) en carbonato de dimetilo (5 mL) se trató con 1,4-diaza-biciclo[2.2.2]octano (38 mg). La mezcla resultante se calentó a 90°C durante 5 horas y se enfrió a temperatura ambiente (ta). Se le agregó EtOAc (10 mL) y agua (10 mL), y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1 x 20 mL), se secaron (MgSO₄) y se concentraron. La cromatografía del residuo (0-50% de EtOAc-hexanos), proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (46%).

EJEMPLO 14**1-Metil-1H-indol-6-carbaldehído (intermediario)**

5

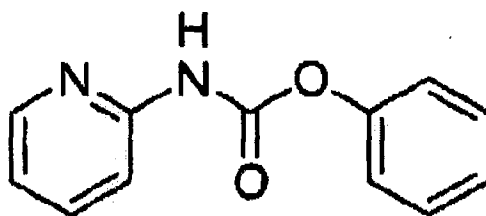


El compuesto del título se preparó en analogía con el Ejemplo 13, utilizando el indol-6-carboxaldehído.

10

EJEMPLO 15**Ester fenílico del ácido piridin-2-il-carbámico (intermediario)**

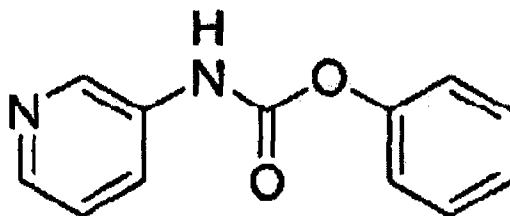
15



A una solución de la 2-aminopiridina (3.0 g) en THF seco (30 mL), se le agregó gota a gota cloroformiato de fenilo (1.0 g, 0.8 mL) a 0°C, seguido por otro lote de cloroformiato de fenilo (1.0 g, 0.8 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 18 horas, la mezcla se diluyó con EtOAc (100 mL), y se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso (20 mL). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía para proporcionar un sólido blanco (1.7 g).

EJEMPLO 16**Ester fenílico del ácido piridin-3-il-carbámico (intermediario)**

5

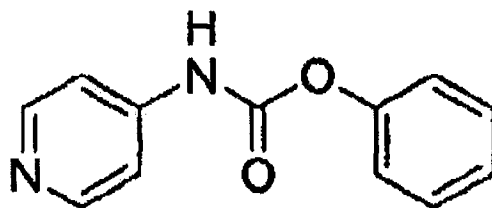


El compuesto del título se preparó en analogía con el Ejemplo 15 utilizando la 3-aminopiridina.

10

EJEMPLO 17**Ester fenílico del ácido piridin-4-il-carbámico (intermediario)**

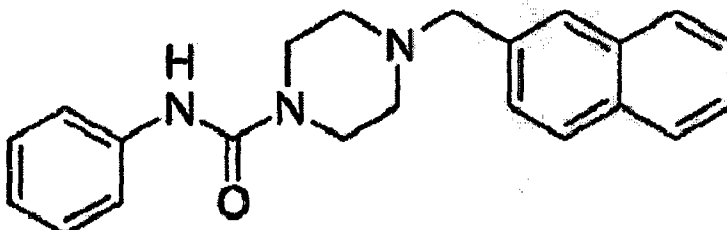
15



El compuesto del título se preparó en analogía con el Ejemplo 15 utilizando la 4-aminopiridina.

EJEMPLO 18**Fenilamida del ácido 4-naftalen-2-ilmetil-piperacín-1-carboxílico**

5



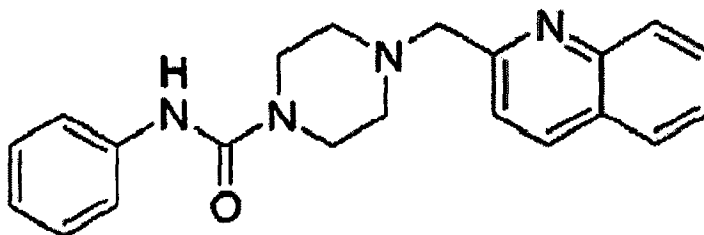
Una solución de fenilamida del ácido piperacín-1-carboxílico (103 mg) y 2-naftaldehído (94 mg) en DCM (2 mL), se trató con $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ (148 mg). Después de 16 horas, la mezcla resultante se trató con KOH acuoso al 10% (2 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 3 mL). Los extractos combinados se secaron (MgSO_4) y se concentraron. La cromatografía del residuo proporcionó el compuesto del título como una espuma blanca (111 mg).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.85-7.80 (m, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.52-7.45 (m, 3H), 7.35-7.25 (m, 4H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.37 (s amplio, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.53-3.48 (m, 4H), 2.55-2.49 (m, 4H).

Los Ejemplos 19-84 se prepararon a partir de la fenilamida del ácido piperacín-1-carboxílico y los compuestos de carbonilo especificados en analogía con el Ejemplo 18. Los productos se aislaron ya sea mediante filtración de la mezcla de reacción o mediante cromatografía en columna.

EJEMPLO 19**Fenilamida del ácido 4-quinolin-2-ilmetil-piperacín-1-carboxílico**

5

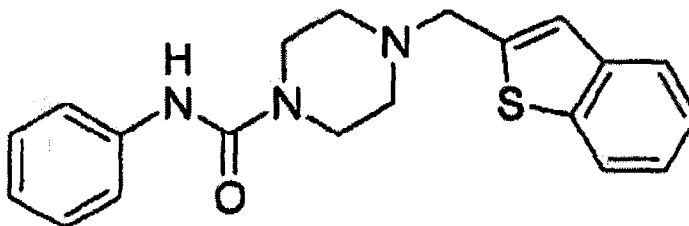


El compuesto del título se preparó a partir del 2-quinolincarboxaldehído.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.74-7.69 (m, 1H), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.36-7.21 (m, 4H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.37 (s amplio, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.55-3.53 (m, 4H), 2.63-2.58 (m, 4H).

EJEMPLO 20**Fenilamida del ácido 4-benzo[b]tiofen-2-ilmetil-piperacín-1-carboxílico**

15



20

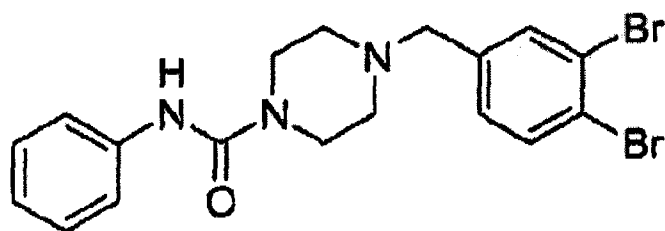
El compuesto del título se preparó a partir del benzo[b]tiofen-2-carbaldehído.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.81-7.79 (m, 1H), 7.71-7.69 (m, 1H), 7.36-7.26 (m, 6H), 7.16 (s, 1H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.83-3.83 (m, 2H), 3.54-3.52 (m, 4H), 2.60-2.57 (m, 4H).

5

EJEMPLO 21

Fenilamida del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico



10

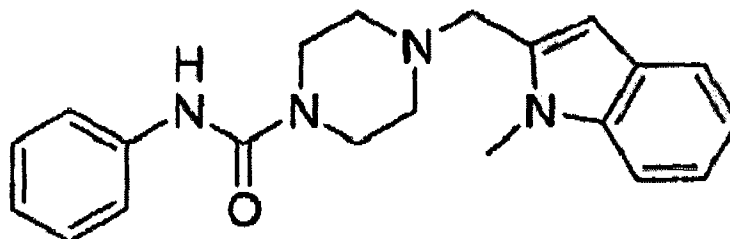
El compuesto del título se preparó a partir del 3,4-dibromobenzaldehído.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.62 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.36-7.25 (m, 4H), 7.14 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.06-7.01 (m, 1H), 6.36 (s amplio, 1H), 3.52-3.48 (m, 4H), 3.45 (s, 2H), 2.48-2.44 (m, 4H).

15

EJEMPLO 22

Fenilamida del ácido 4-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico



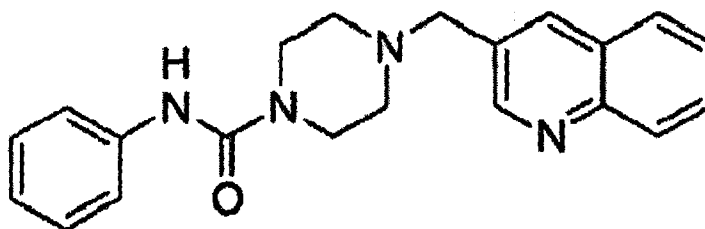
20

El compuesto del título se preparó a partir del 1-metil-1H-indol-2-carbaldehído.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.56 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.34-7.18 (m, 6H), 7.11-7.06 (m, 1H), 7.02-6.98 (m, 1H), 6.49 (s amplio, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.44-3.39 (m, 4H), 2.47-2.42 (m, 4H).

EJEMPLO 23

Fenilamida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacín-1-carboxílico

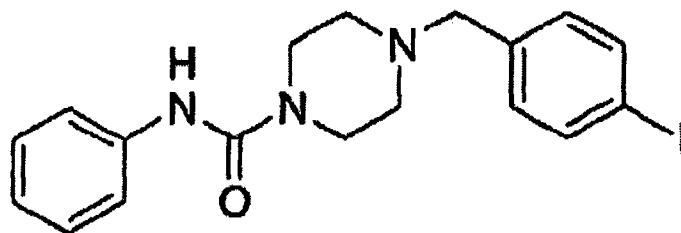


El compuesto del título se preparó a partir del 3-quinolincarboxaldehído.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8.91 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.15-8.05 (m, 2H), 7.83-7.80 (m, 1H), 7.73-7.68 (m, 1H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.36-7.24 (m, 4H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.50 (s amplio, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.53-3.28 (m, 4H), 2.55-2.50 (m, 4H).

EJEMPLO 24**Fenilamida del ácido 4-(4-yodo-bencil)-piperacín-1-carboxílico**

5

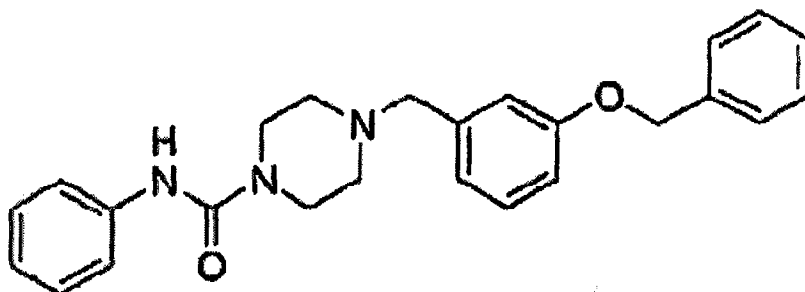


El compuesto del título se preparó a partir del 4-yodobenzaldehído.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.67-7.64 (m, 2H), 7.35-7.26 (m, 4H),
10 7.10-7.01 (m, 3H), 6.32 (s, 1H), 3.51-3.48 (m, 6H), 2.48-2.45 (m, 4H).

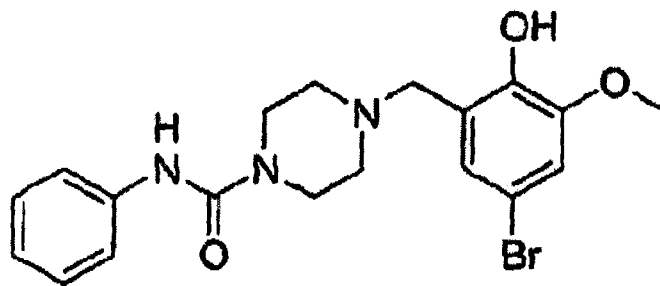
EJEMPLO 25**Fenilamida del ácido 4-(3-benciloxi-bencil)-piperacín-1-carboxílico**

15



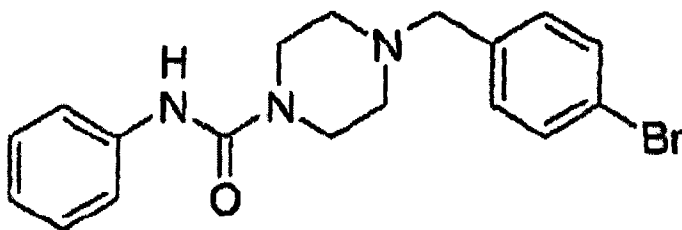
El compuesto del título se preparó a partir del
20 3-benciloxibenzaldehído.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.45-7.22 (m, 10H), 7.05-6.88 (m, 4H), 6.31 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.51-3.47 (m, 6H), 2.48-2.46 (m, 4H).

EJEMPLO 26**Fenilamida del ácido 4-(5-bromo-2-hidroxi-3-metoxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico**

El compuesto del título se preparó a partir del 5-bromo-2-hidroxi-
 10 3-metoxi-benzaldehído.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 10.7 (s amplio, 1H), 7.32-7.25 (7.35-7.25, m, 4H), 7.06-7.01 (m, 1H), 6.94 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.50 (s amplio, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.56-3.50 (m, 4H), 2.60-2.55 (m, 4H).

EJEMPLO 27**Fenilamida del ácido 4-(4-bromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico**

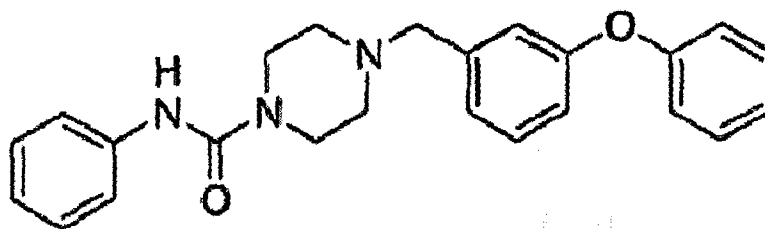
El compuesto del título se preparó a partir del 4-bromobenzaldehído.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.47-7.43 (m, 2H), 7.35-7.20 (m, 6H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.51-3.47 (m, 6H), 2.48-2.44 (m, 4H).

5

EJEMPLO 28

Fenilamida del ácido 4-(3-fenoxi-bencil)-piperacín-1-carboxílico



10

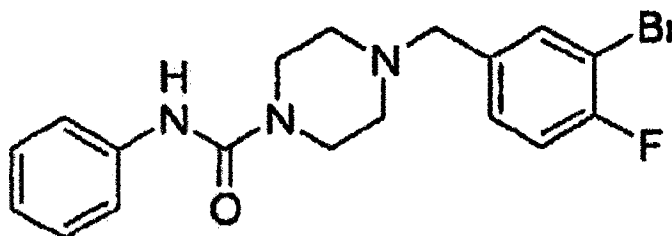
El compuesto del título se preparó a partir del 3-fenoxibenzaldehído.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.36-7.26 (m, 7H), 7.13-6.99 (m, 6H), 6.92-6.89 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.52-3.48 (m, 6H), 2.49-2.47 (m, 4H).

15

EJEMPLO 29

Fenilamida del ácido 4-(3-bromo-4-fluoro-bencil)-piperacín-1-carboxílico



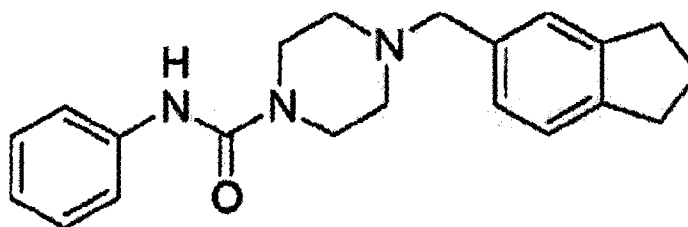
20

El compuesto del título se preparó a partir del 3-bromo-4-fluorobenzaldehído.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.55 (dd, $J = 6.6, 2.1$ Hz, 1H), 7.35-7.21 (m, 5H), 7.07 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.43 (s amplio, 1H), 3.50-3.45 (m, 6H), 2.47-2.42 (m, 4H).

EJEMPLO 30

Fenilamida del ácido 4-indan-5-ilmetil-piperacín-1-carboxílico

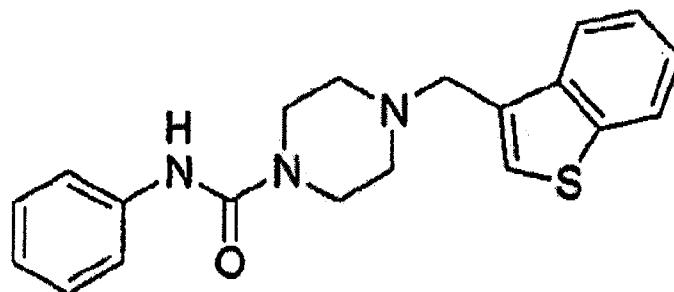


El compuesto del título se preparó a partir del indan-5-carbaldehído.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.35-7.00 (m, 8H), 6.30 (s, 1H), 3.51-3.47 (m, 6H), 2.92-2.88 (m, 4H), 2.50-2.47 (m, 4H), 2.12-2.04 (m, 2H).

EJEMPLO 31**Fenilamida del ácido 4-benzo[b]tiofen-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico**

5



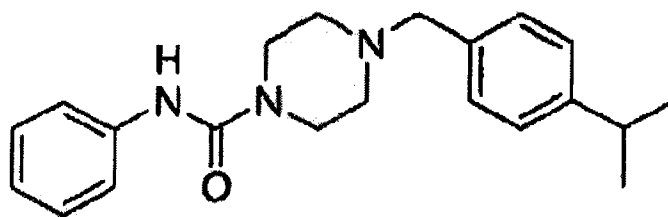
El compuesto del título se preparó a partir del benzo[b]tiofen-3-carbaldehído.

10

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8.00-7.98 (m, 1H), 7.88-7.85 (m, 1H), 7.42-7.28 (m, 7H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.78 (d, $J = 0.8$ Hz, 2H), 3.51-3.49 (m, 4H), 2.56-2.53 (m, 4H).

EJEMPLO 32

15

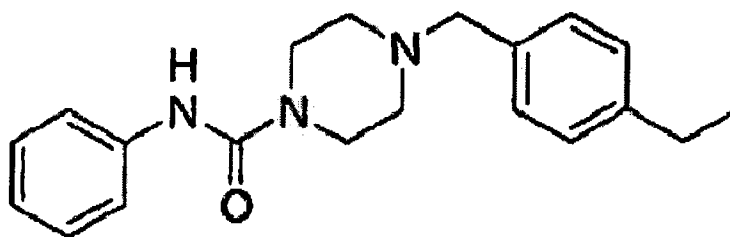
Fenilamida del ácido 4-(4-isopropil-bencil)-piperacin-1-carboxílico

20

El compuesto del título se preparó a partir del 4-isopropilbenzaldehído.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.35-7.18 (m, 8H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.50-3.49 (m, 6H), 2.94-2.87 (m, 1H), 2.50-2.47 (m, 4H), 1.25 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H).

5

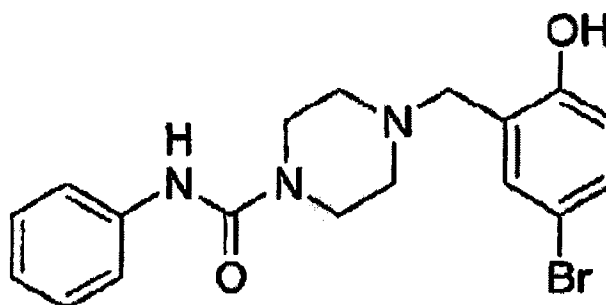
EJEMPLO 33**Fenilamida del ácido 4-(4-etil-bencil)-piperacín-1-carboxílico**

10

El compuesto del título se preparó a partir del 4-etilbenzaldehído.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.35-7.00 (m, 9H), 6.32 (s, 1H), 3.62-3.48 (m, 6H), 2.68-2.62 (m, 2H), 2.49-2.47 (m, 4H), 1.26-1.22 (m, 3H).

15

EJEMPLO 34**Fenilamida del ácido 4-(5-bromo-2-hidroxi-bencil)-piperacín-1-carboxílico**

20

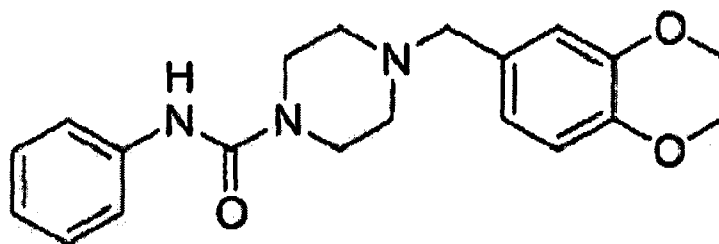
El compuesto del título se preparó a partir del 5-bromo-2-hidroxi-benzaldehído.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 10.54 (s amplio, 1H), 7.35-7.25 (m, 5H), 7.12-7.02 (m, 2H), 6.73 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.42 (s amplio, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.55 (s amplio, 4H), 2.58 (s amplio, 4H).

5

EJEMPLO 35**Fenilamida del ácido 4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico**

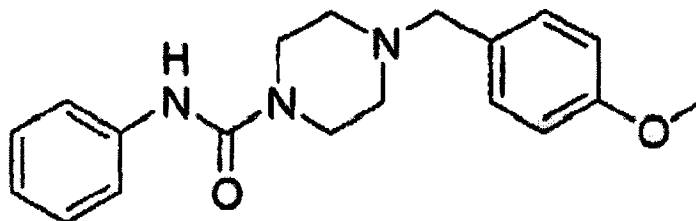
10



El compuesto del título se preparó a partir del 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-carbaldehído.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.36-7.25 (m, 4H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.85-6.76 (m, 3H), 6.33 (s amplio, 1H), 4.26 (s, 4H), 3.51-3.46 (m, 4H), 3.42 (s, 2H), 2.49-2.45 (m, 4H).

20

EJEMPLO 36**Fenilamida del ácido 4-(4-metoxi-bencil)-diperacin-1-carboxílico**

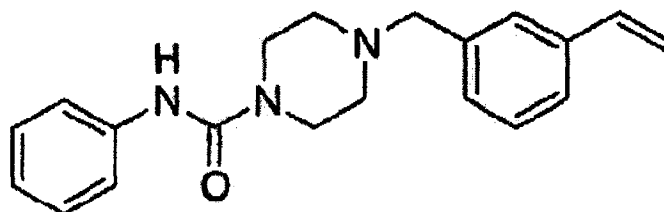
El compuesto del título se preparó a partir del 4-metoxibenzaldehído.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.35-7.21 (m, 6H), 7.04-6.99 (m, 1H), 6.89-6.84 (m, 2H), 6.43 (s amplio, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.50-3.45 (m, 6H), 2.46-2.42 (m, 4H).

EJEMPLO 37

Fenilamida del ácido 4-(3-vinil-bencil)-piperacín-1-carboxílico

10



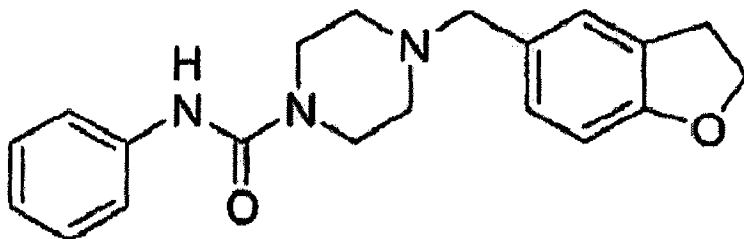
El compuesto del título se preparó a partir del 3-vinilbenzaldehído.

15

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.36-7.23 (m, 7H), 7.21-6.99 (m, 1H), 6.76-6.69 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.79-5.74 (m, 1H), 5.27-5.24 (m, 1H), 3.52-3.45 (m, 6H), 2.47-2.45 (m, 4H).

EJEMPLO 38**Fenilamida del ácido 4-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico**

5



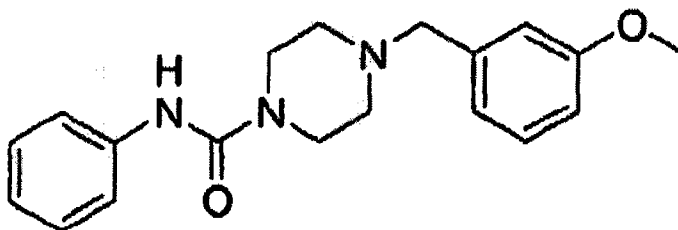
El compuesto del título se preparó a partir del 2,3-dihidro-
10 benzofuran-5-carbaldehído.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.36-7.28 (m, 4H), 7.17 (s, 1H),
7.06-7.01 (m, 1H), 6.73 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.60-4.55 (m, 2H),
3.51-3.46 (m, 6H), 3.23-3.19 (m, 2H), 2.49-2.47 (m, 4H).

15

EJEMPLO 39**Fenilamida del ácido 4-(3-metoxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico**

20



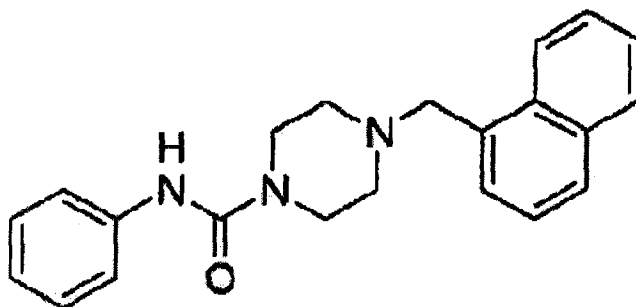
El compuesto del título se preparó a partir del
3-metoxibenzaldehído.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.35-7.32 (m, 2H), 7.28-7.22 (m, 3H), 7.03-6.98 (m, 1H), 6.92-6.89 (m, 2H), 6.83-6.79 (m, 1H), 6.49 (s amplio, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.50-3.45 (m, 6H), 2.47-2.43 (m, 4H).

5

EJEMPLO 40**Fenilamida del ácido 4-naftalen-1-ilmetil-piperacín-1-carboxílico**

10

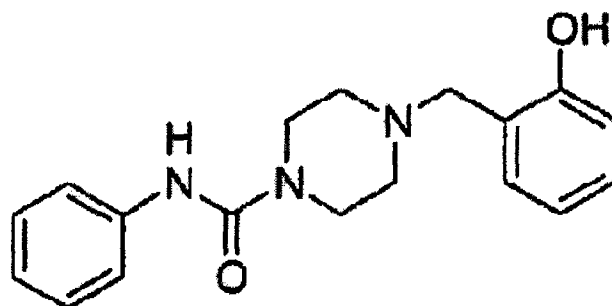


El compuesto del título se preparó a partir del 1-naftalencarboxaldehído.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8.31-8.27 (m, 1H), 7.88-7.77 (m, 2H), 7.55-7.47 (m, 2H), 7.43-7.24 (m, 6H), 7.04-6.99 (m, 1H), 6.37 (s amplio, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.49-3.44 (m, 4H), 2.55-2.51 (m, 4H).

EJEMPLO 41**Fenilamida del ácido 4-(2-hidroxi-bencil)-piperacín-1-carboxílico**

5



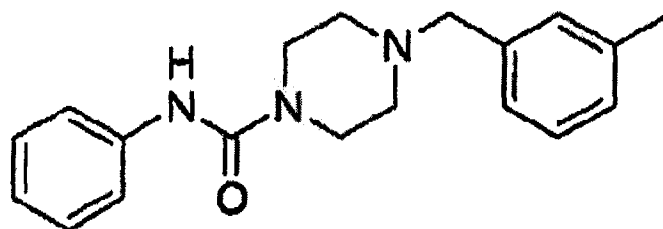
El compuesto del título se preparó a partir del 2-hidroxibenzaldehído.

10

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 10.42 (s amplio, 1H), 7.36-7.17 (m, 5H), 7.07-6.97 (m, 2H), 6.88-6.77 (m, 2H), 6.50 (s amplio, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.53 (s amplio, 4H), 2.57 (s amplio, 4H).

EJEMPLO 42

15

Fenilamida del ácido 4-(3-metil-bencil)-piperacín-1-carboxílico

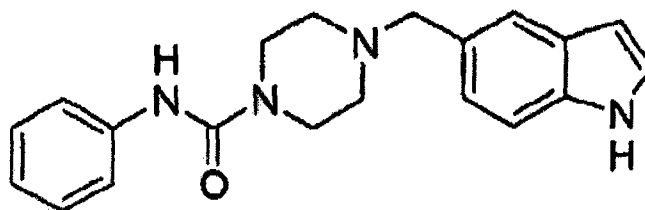
20

El compuesto del título se preparó a partir del 3-metilbenzaldehído.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.35-7.00 (m, 9H), 6.34 (s, 1H), 3.51-3.49 (m, 6H), 2.49-2.47 (m, 4H), 2.36 (s, 3H).

EJEMPLO 43**Fenilamida del ácido 4-(1H-indol-5-ilmetil)-piperacín-1-carboxílico**

5

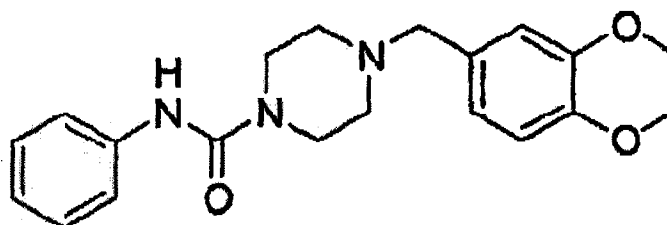


El compuesto del título se preparó a partir del 5-indolcarboxaldehído.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.55 (s amplio, 1H), 7.40-7.20 (m, 6H), 7.15 (dd, $J = 8.2$ Hz, 1.6, 1H), 7.05-6.99 (m, 1H), 6.50 (dd, $J = 3.0, 0.9$ Hz, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.53-3.47 (m, 4H), 2.55-2.50 (m, 4H).

EJEMPLO 44**Fenilamida del ácido 4-(3,4-dimetoxi-bencil)-piperacín-1-carboxílico**

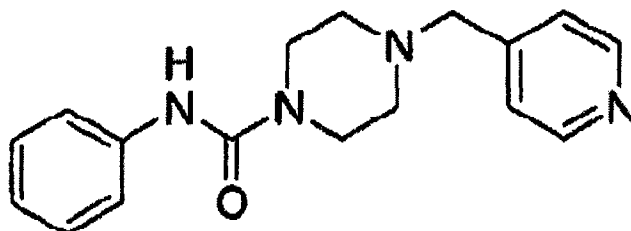
15



El compuesto del título se preparó a partir del 3,4-dimetoxibenzaldehído.

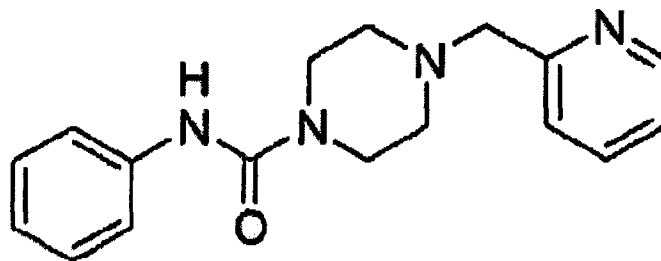
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.36-7.32 (m, 2H), 7.28-7.23 (m, 2H), 7.04-6.98 (m, 1H), 6.90-6.80 (m, 3H), 6.53 (s amplio, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.50-3.45 (m, 6H), 2.46-2.42 (m, 4H).

Fenilamida del ácido 4-piridin-4-ilmetil-piperacin-1-carboxílico



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8.57-8.56 (m, 2H), 7.36-7.27 (m, 6H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.55-3.51 (m, 6H), 2.51-2.49 (m, 4H).

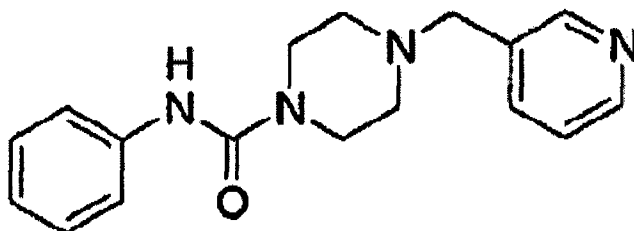
Fenilamida del ácido 4-piridin-2-ilmetil-piperacín-1-carboxílico



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8.60-8.58 (m, 1H), 7.70-7.52 (m, 1H), 7.42-7.18 (m, 6H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.55-3.53 (m, 4H), 2.58-2.55 (m, 4H).

EJEMPLO 47**Fenilamida del ácido 4-piridin-3-ilmetil-piperacín-1-carboxílico**

5

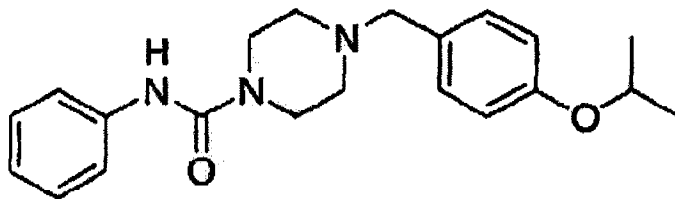


El compuesto del título se preparó a partir del 3-piridincarboxaldehído.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8.56-8.53 (m, 2H), 7.70-7.67 (m, 1H),
10 7.36-7.26 (m, 5H), 7.06-7.01 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.52-3.50 (m, 4H), 2.51-2.49 (m, 4H).

EJEMPLO 48**Fenilamida del ácido 4-(4-isopropoxi-bencil)-piperacín-1-carboxílico**

15

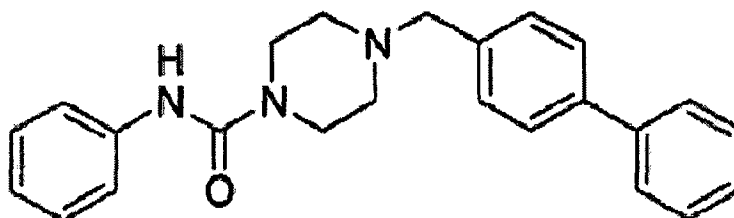


El compuesto del título se preparó a partir del
20 4-isopropoxibenzaldehído.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.35-7.20 (m, 7H), 7.05-7.00 (m, 1H),
6.86-6.83 (m, 1H), 6.32 (m amplio, 1H), 4.57-4.50 (m, 1H), 3.51-3.47 (m, 6H),
2.50-2.45 (m, 4H), 1.34 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H).

EJEMPLO 49**Fenilamida del ácido 4-bifenil-4-ilmetil-piperacin-1-carboxílico**

5

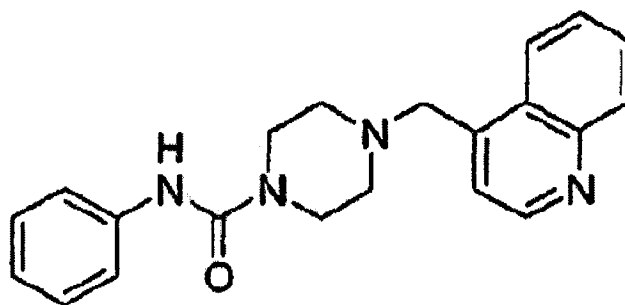


El compuesto del título se preparó a partir del 4-fenilbenzaldehído.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.61-7.55 (m, 4H), 7.46-7.25 (m, 9H),
 10 7.05-7.00 (m, 1H), 6.44 (s amplio, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.54-3.49 (m, 4H),
 2.55-2.50 (m, 4H).

EJEMPLO 50**Fenilamida del ácido 4-quinolin-4-ilmetil-piperacin-1-carboxílico**

15



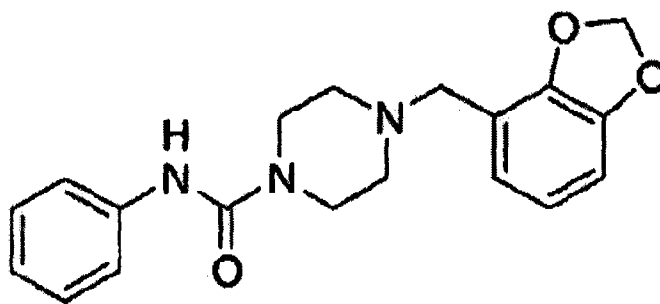
20 El compuesto del título se preparó a partir del 4-quinolincarboxaldehído.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8.87 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.75-7.70 (m, 1H), 7.61-7.55 (m, 1H),

7.43 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.36-7.25 (m, 4H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.44 (s amplio, 1H), 3.55-3.50 (m, 4H), 2.60-2.55 (m, 4H).

EJEMPLO 51

5 Fenilamida del ácido 4-benzo[1,3]dioxo-4-ilmetil-piperacin-1-carboxílico



10

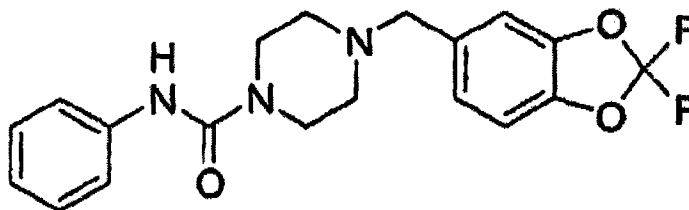
El compuesto del título se preparó a partir del benzo[1,3]dioxol-4-carbaldehído.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.36-7.25 (m, 4H), 7.06-7.00 (m, 1H), 6.85-6.75 (m, 3H), 6.30 (s, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.54-3.49 (m, 4H), 2.56-2.50 (m, 4H).

15

EJEMPLO 52

Fenilamida del ácido 4-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico



20

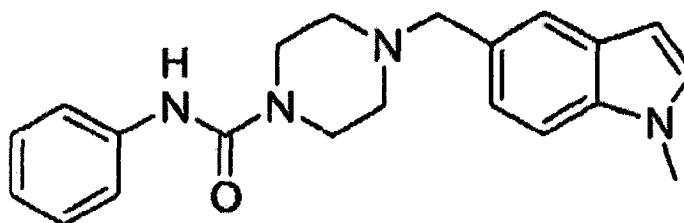
El compuesto del título se preparó a partir del 2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-carbaldehído.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.37-7.25 (m, 4H), 7.12 (s, 1H), 7.06-6.98 (m, 3H), 6.32 (s, 1H), 3.54-3.46 (m, 6H), 2.50-2.45 (m, 4H).

5

EJEMPLO 53

Fenilamida del ácido 4-(1-metil-1H-indol-5-ilmetil)-piperacín-1-carboxílico



10

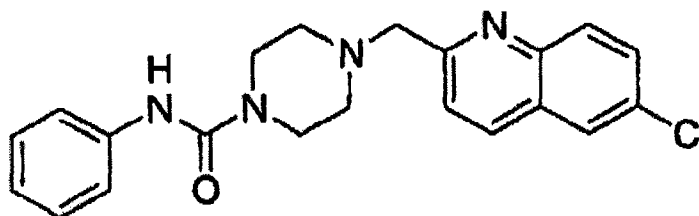
El compuesto del título se preparó a partir del 1-metil-1H-indol-5-carbaldehído.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.55 (s, 1H), 7.36-7.25 (m, 5H), 7.21 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.06-7.00 (m, 2H), 6.46 (dd, $J = 3.0, 0.8$ Hz, 1H), 6.29 (s amplio, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.50 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 2.51 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H).

15

EJEMPLO 54**Fenilamida del ácido 4-(6-cloro-quinolin-2-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico**

5

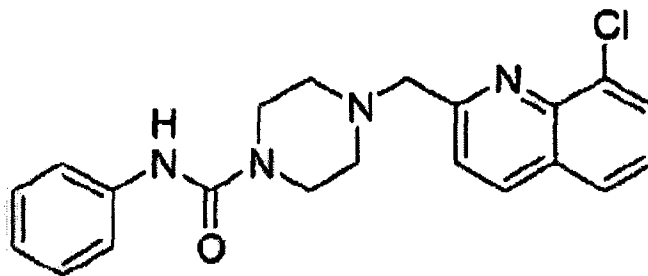


El compuesto del título se preparó a partir del 6-cloro-quinolin-2-carbaldehído.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.36-7.26 (m, 4H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.54 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 2.60 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H).

EJEMPLO 55**Fenilamida del ácido 4-(8-cloro-quinolin-2-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico**

20



El compuesto del título se preparó a partir del 8-cloro-quinolin-2-carbaldehído.

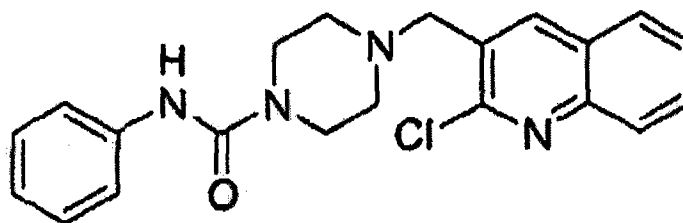
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 7.5$, 1.3 Hz, 1H), 7.75, 7.71 (m, 2H), 7.44 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.37-7.34 (m, 2H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.55 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 2.64 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H).

5

EJEMPLO 56

Fenilamida del ácido 4-(2-cloro-quinolin-3-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico

10

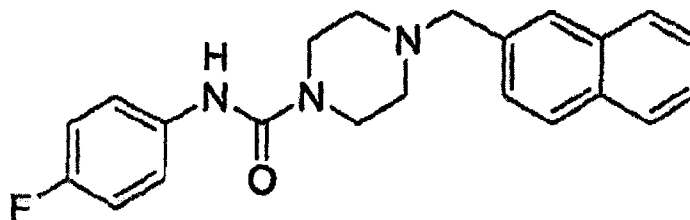


El compuesto del título se preparó a partir del 2-cloro-quinolin-3-carbaldehído.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8.23 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.75-7.70 (m, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.37-7.25 (m, 4H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.56 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 2.63 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H).

EJEMPLO 57**(4-Fluoro-fenil)-amida del ácido 4-naftalen-2-ilmetil-piperacin-1-carboxílico**

5



El compuesto del título se preparó a partir de la (4-fluoro-fenil)-amida del ácido piperacin-1-carboxílico y el 2-naftalencarbaldehído.

10

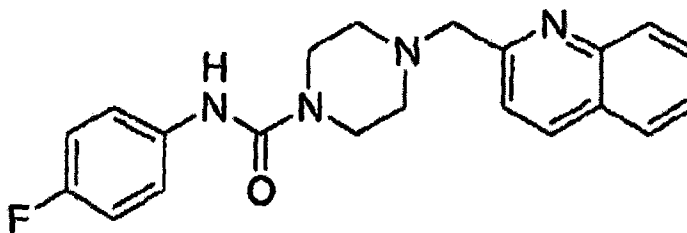
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.85-7.80 (m, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.52-7.45 (m, 3H), 7.30-7.25 (m, 2H), 6.98-6.92 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.49 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 2.51 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H).

EJEMPLO 58

15

(4-Fluoro-fenil)-amida del ácido 4-quinolin-2-ilmetil-piperacin-1-carboxílico

20



El compuesto del título se preparó a partir de la (4-fluoro-fenil)-amida del ácido piperacin-1-carboxílico y el 2-quinolincarbaldehído.

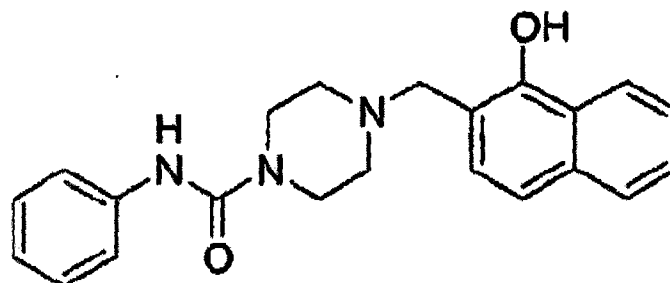
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8.16 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.74-6.69 (m, 1H), 7.63 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.32-7.25 (m, 2H), 6.99-6.94 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.52 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 2.60 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H).

5

EJEMPLO 59

Fenilamida del ácido 4-(1-hidroxi-naftalen-2-ilmetil)-piperacín-1-carboxílico

10



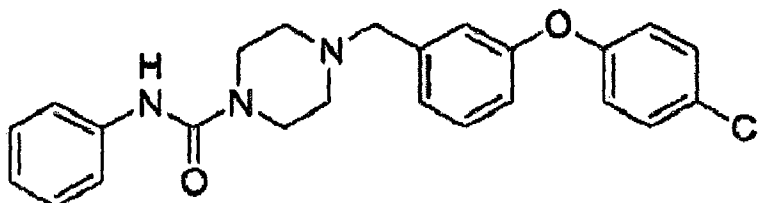
El compuesto del título se preparó a partir del 1-hidroxi-naftalen-2-carbaldehído.

15

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8.26-8.22 (m, 1H), 7.78-7.74 (m, 1H), 7.49-7.45 (m, 2H), 7.35-7.26 (m, 5H), 7.10-7.01 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.70-3.40 (s amplio, 4H), 2.80-2.50 (s amplio, 4H).

EJEMPLO 60**Fenilamida del ácido 4-[3-(4-cloro-fenoxi)-bencil]-piperacín-1-carboxílico**

5

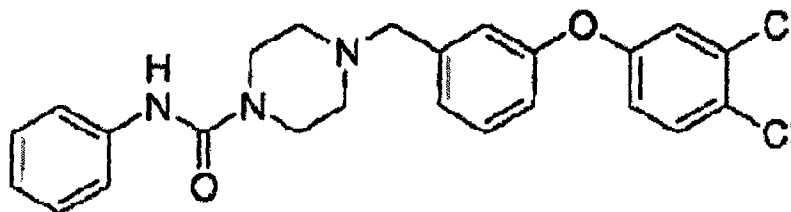


El compuesto del título se preparó a partir del 3-(4-cloro-fenoxi)-benzaldehído.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.36-7.25 (m, 7H), 7.11-6.87 (m, 6H),
10 6.31 (s, 1H), 3.55-3.47 (m, 6H), 2.51-2.46 (m, 4H).

EJEMPLO 61**Fenilamida del ácido 4-[3-(3,4-dicloro-fenoxi)-bencil]-piperacín-1-carboxílico**

15

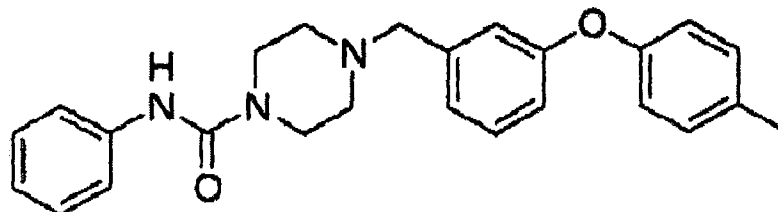


El compuesto del título se preparó a partir del 3-(3,4-dicloro-fenoxi)-benzaldehído.
20

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.40-7.25 (m, 6H), 7.15-7.00 (m, 4H),
6.94-6.84 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 3.56-3.48 (m, 6H), 2.52-2.47 (m, 10H).

EJEMPLO 62**Fenilamida del ácido 4-(3-p-toliloxi-bencil)-piperacín-1-carboxílico**

5

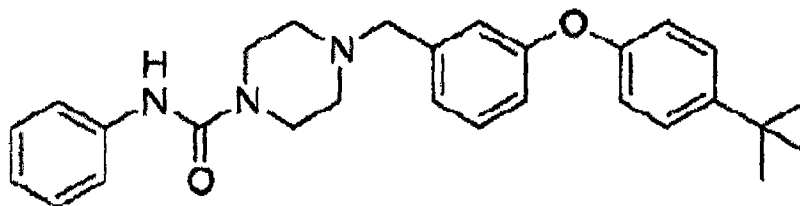


El compuesto del título se preparó a partir del 3-p-toliloxi-benzaldehído.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.36-7.24 (m, 5H), 7.16-7.12 (m, 2H),
 10 7.06-6.98 (m, 3H), 6.94-6.85 (m, 3H), 6.31 (s, 1H), 3.53-3.46 (m, 6H),
 2.51-2.45 (m, 4H).

EJEMPLO 63**Fenilamida del ácido 4-[3-(4-ter-butil-fenoxi)-bencil]-piperacín-1-
carboxílico**

15



20

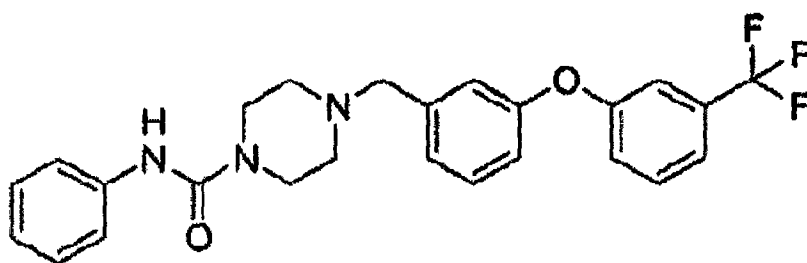
El compuesto del título se preparó a partir del 3-(4-ter-butil-fenoxi)-benzaldehído.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.37-7.24 (m, 7H), 7.09-7.00 (m, 3H), 6.96-6.85 (m, 3H), 6.31 (s, 1H), 3.55-3.45 (m, 6H), 2.53-2.45 (m, 4H), 1.33 (s, 9H).

5

EJEMPLO 64**Fenilamida del ácido 4-[3-(3-trifluorometil-fenoxi)-bencil]-piperacín-1-carboxílico**

10



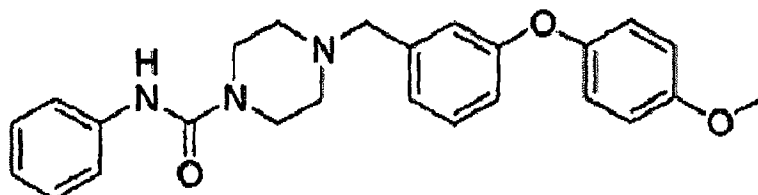
El compuesto del título se preparó a partir del 3-(3-trifluorometil-fenoxi)-benzaldehído.

15

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.50-6.90 (m, 13H), 6.31 (s, 1H), 3.56-3.46 (m, 6H), 2.53-2.45 (m, 4H).

EJEMPLO 65**Fenilamida del ácido 4-[3-(4-metoxi-fenoxi)-bencil]-piperacín-1-carboxílico**

5



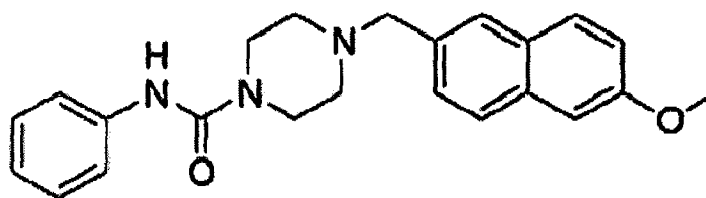
El compuesto del título se preparó a partir del 3-(4-metoxi-fenoxi)-benzaldehído.

10

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.36-7.21 (m, 6H), 7.06-6.80 (m, 7H), 6.30 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.52-3.45 (m, 6H), 2.51-2.45 (m, 4H).

EJEMPLO 66**Fenilamida del ácido 4-(6-metoxi-naftalen-2-ilmetil)-piperacín-1-carboxílico**

15



20

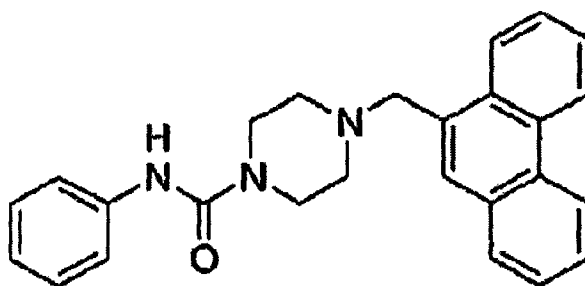
El compuesto del título se preparó a partir del 6-metoxi-naftalen-2-carbaldehído.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.72 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.45 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.35-7.24 (m, 4H), 7.17-7.13 (m, 2H), 7.05-6.99

(m, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.50 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 2.50 (t, J = 5.1 Hz, 4H).

EJEMPLO 67

5 Fenilamida del ácido 4-fenantren-9-ilmetil-piperacin-1-carboxílico



10

El compuesto del título se preparó a partir del fenantren-9-carbaldehído.

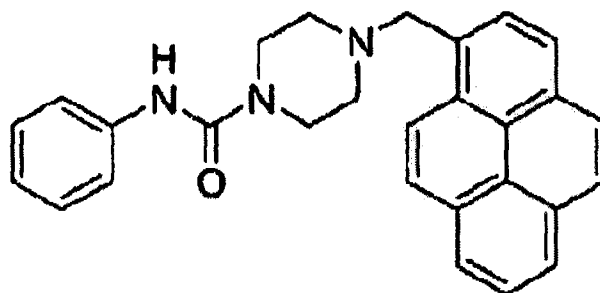
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8.75-8.66 (m, 2H), 8.41-8.38 (m, 1H), 7.87 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.70-7.57 (m, 5H), 7.36-7.26 (m, 4H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.50 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 2.61 (t, J = 5.1 Hz, 4H).

15

EJEMPLO 68

Fenilamida del ácido 4-piren-1-ilmetil-piperacin-1-carboxílico

5



El compuesto del título se preparó a partir del piren-1-carbaldehído.

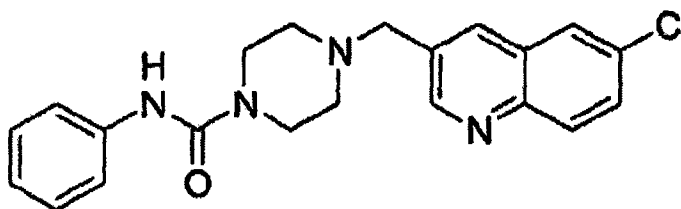
10

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8.53 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.22-8.12 (m, 4H), 8.06 (s, 2H), 8.04-7.96 (m, 2H), 7.36-7.25 (m, 4H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.50 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 2.62 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H).

EJEMPLO 69

Fenilamida del ácido 4-(6-cloro-quinolin-3-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico

15



20

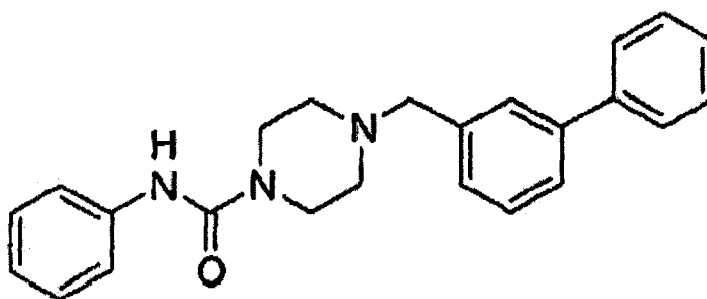
El compuesto del título se preparó a partir del 6-cloro-quinolin-3-carbaldehído.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8.13 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J =$

8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.36-7.26 (m, 4H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.55 (d, J = 5.1 Hz, 4H), 2.61 (d, J = 5.1 Hz, 4H).

EJEMPLO 70

5 Fenilamida del ácido 4-bifenil-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico



10

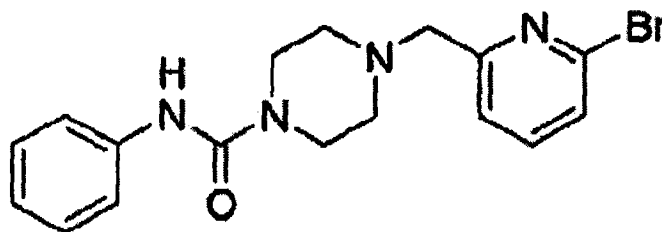
El compuesto del título se preparó a partir del bifenil-3-carbaldehído.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.65-7.25 (m, 13H), 7.06-7.00 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.55-3.49 (m, 4H), 2.58-2.50 (m, 4H).

15

EJEMPLO 71

Fenilamida del ácido 4-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico



20

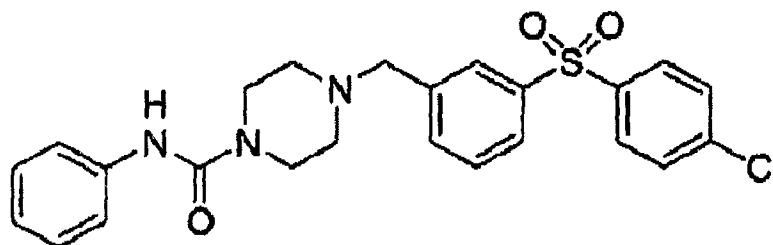
El compuesto del título se preparó a partir del 6-bromo-piridin-2-carbaldehído.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.57-7.26 (m, 7H), 7.06-7.01 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.54 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 2.57 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H).

EJEMPLO 72

5 Fenilamida del ácido 4-[3-(4-cloro-bencensulfonil)-bencil]-piperacin-1-carboxílico

10



El compuesto del título se preparó a partir del 3-(4-cloro-bencensulfonil)-benzaldehído.

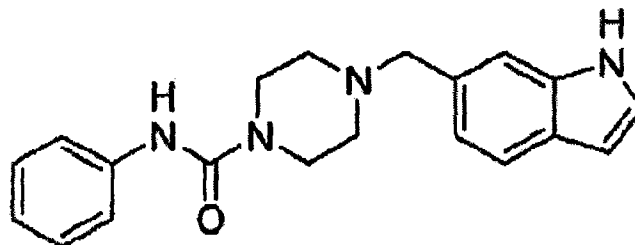
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.94-7.85 (m, 6H), 7.54-7.45 (m, 6H), 7.06-7.00 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.53-3.47 (m, 4H), 2.50-2.49 (m, 4H).

15

EJEMPLO 73

Fenilamida del ácido 4-(1H-indol-6-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico

20



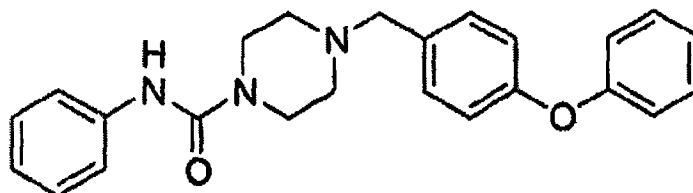
El compuesto del título se preparó a partir del indol-6-carboxaldehído.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8.15 (s, 1H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.40-7.19 (m, 6H), 7.12-6.99 (m, 2H), 6.53-6.56 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.54-3.47 (m, 4H), 2.55-2.50 (m, 4H).

EJEMPLO 74

Fenilamida del ácido 4-(4-fenoxi-bencil)-piperacín-1-carboxílico

10



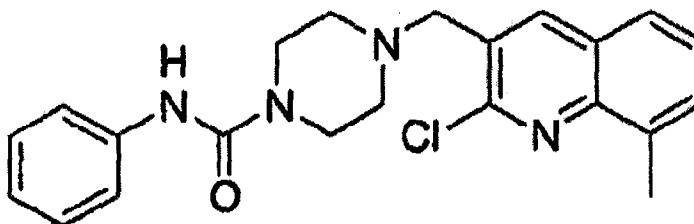
El compuesto del título se preparó a partir del 4-fenoxibenzaldehído.

15

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.40-7.25 (m, 8H), 7.15-6.95 (m, 6H), 6.31 (s, 1H), 3.55-3.48 (m, 6H), 2.55-2.45 (m, 4H).

EJEMPLO 75**Fenilamida del ácido 4-(2-cloro-8-metil-quinolin-3-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico**

5



El compuesto del título se preparó a partir del 2-cloro-8-metil-quinolin-3-carbaldehído.

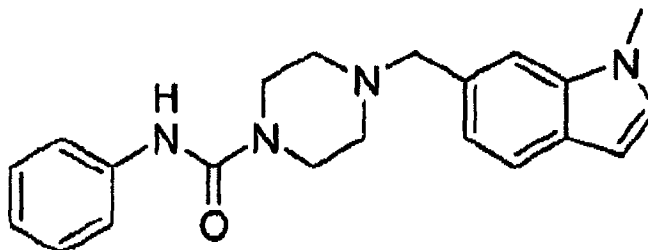
10

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8.17 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.54 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 2.77 (s, 3H), 2.61 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H).

15

EJEMPLO 76**Fenilamida del ácido 4-(1-metil-1H-indol-6-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico**

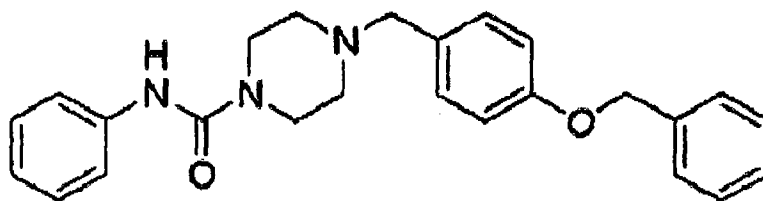
20



El compuesto del título se preparó a partir del 1-metil-1H-indol-6-carbaldehído.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.57 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.38-7.24 (m, 5H), 7.11-7.00 (m, 3H), 6.49-6.47 (dd, $J = 3.1, 0.8$ Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.54-3.48 (m, 4H), 2.56-2.50 (m, 4H).

5

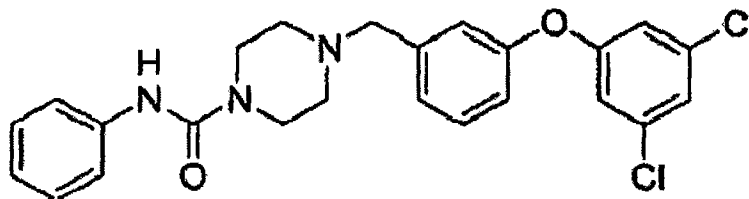
EJEMPLO 77**Fenilamida del ácido 4-(4-benciloxi-bencil)-piperacín-1-carboxílico**

10

El compuesto del título se preparó a partir del 4-benciloxibenzaldehído.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.47-7.20 (m, 11H), 7.05-6.98 (m, 1H), 6.97-6.91 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 3.50-3.42 (m, 6H), 2.47-2.40 (m, 4H).

15

EJEMPLO 78**Fenilamida del ácido 4-[3-(3,5-dicloro-fenoxi)-bencil]-piperacín-1-carboxílico**

20

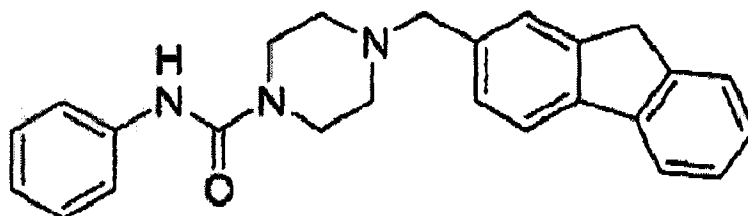
El compuesto del título se preparó a partir del 3-(3,5-dicloro-fenoxi)-benzaldehído.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.37-7.25 (m, 5H), 7.16 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.10-7.00 (m, 3H), 6.97-6.91 (m, 1H), 6.86 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 3.57-3.47 (m, 6H), 2.53-2.45 (m, 4H).

EJEMPLO 79

Fenilamida del ácido 4-(9H-fluoren-2-ilmetil)-piperacín-1-carboxílico

10



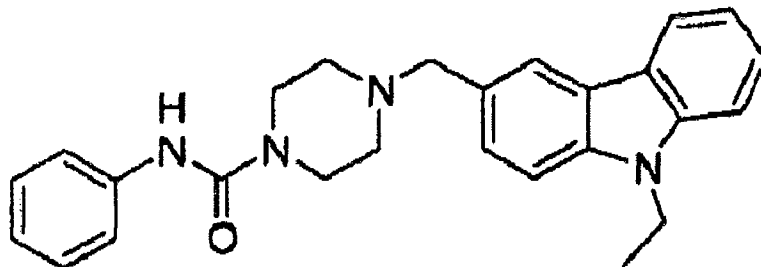
El compuesto del título se preparó a partir del 9H-fluoren-2-carbaldehído.

15

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.79-7.72 (m, 2H), 7.55-7.50 (m, 2H), 7.40-7.23 (m, 7H), 7.04-6.99 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.50 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 2.50 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H).

EJEMPLO 80**Fenilamida del ácido 4-(9-etil-9H-carbazol-3-ilmetil)-piperacín-1-carboxílico**

5



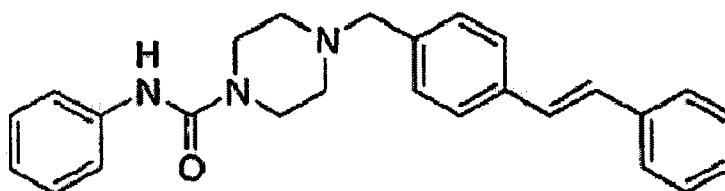
El compuesto del título se preparó a partir del 9-etil-9H-carbazol-
10 3-carbaldehído.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8.10 (d, 7.6 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H),
7.49-7.21 (m, 9 H), 7.04-6.99 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.37 (c, 7.2 Hz, 2H), 3.72
(s, 2H), 3.51 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 2.54 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 1.44 (t, $J = 7.2$ Hz,
3H).

15

EJEMPLO 81**Fenilamida del ácido 4-(4-estiril-bencil)-piperacín-1-carboxílico**

20



El compuesto del título se preparó a partir del 4-estiril-
benzaldehído.

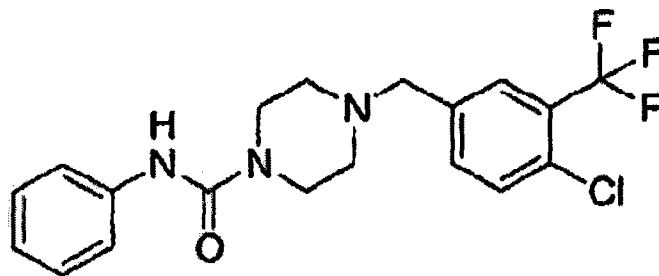
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.54-7.47 (m, 4H), 7.39-7.25 (m, 9H), 7.11 (s, 2H), 7.05-7.00 (m, 7.00, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.50 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 2.49 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H).

5

EJEMPLO 82

Fenilamida del ácido 4-(4-cloro-3-trifluorometil-bencil)-piperacín-1-carboxílico

10



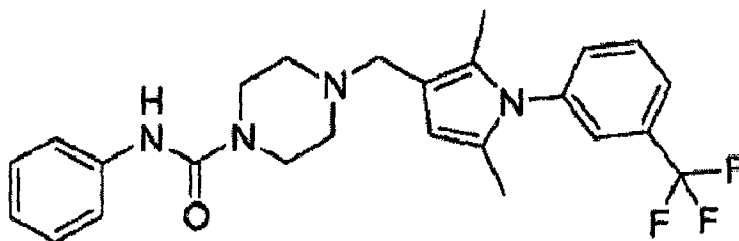
El compuesto del título se preparó a partir del 4-cloro-3-trifluorometil-benzaldehído.

15

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.67 (s, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.35-7.25 (m, 4H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.50 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 2.46 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H).

EJEMPLO 83**Fenilamida del ácido 4-[2,5-dimetil-1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-ilmetil]-piperacin-1-carboxílico**

5



El compuesto del título se preparó a partir del 2,5-dimetil-1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-carbaldehído.

10

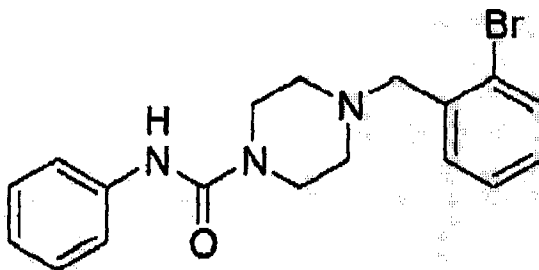
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.69-7.58 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.42-7.25 (m, 5H), 7.04-7.00 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 3.52 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 3.41 (s, 2H), 2.52 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 2.02 (s, 3H), 1.98 (s, 3H).

EJEMPLO 84

15

Fenilamida del ácido 4-(2-bromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico

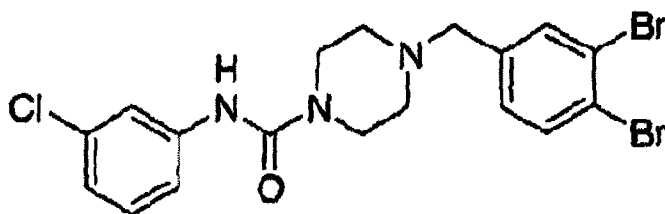
20



El compuesto del título se preparó a partir del 2-bromobenzaldehído.

EJEMPLO 92**(3-Cloro-fenil)-amida del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-diperacin-1-carboxílico**

5



El compuesto del título se preparó a partir del isocianato de 3-clorofenilo.

10

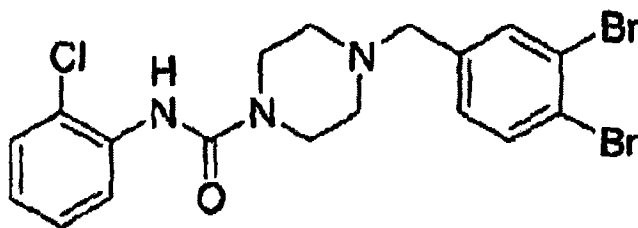
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.62 (d, 1.9 Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.20-7.13 (m, 3H), 7.02-6.99 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.51-3.47 (m, 6H), 2.49-2.46 (m, 4H).

EJEMPLO 93

15

(2-Cloro-fenil)-amida del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico

20



El compuesto del título se preparó a partir del isocianato de 2-clorofenilo.

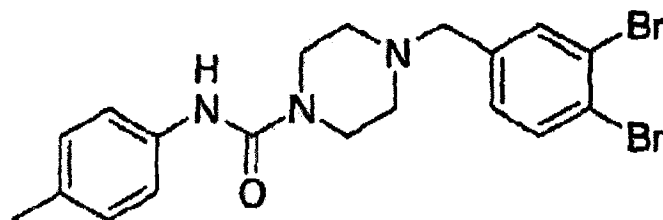
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8.20-8.18 (m, 1H), 7.63-7.56 (m, 2H), 7.34-7.14 (m, 3H), 7.00-6.93 (m, 2H), 3.56-3.54 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 2.51-2.49 (m, 4H).

5

EJEMPLO 94

p-Tolilamida del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacín-1-carboxílico

10



El compuesto del título se preparó a partir del isocianato de 4-metilfenilo.

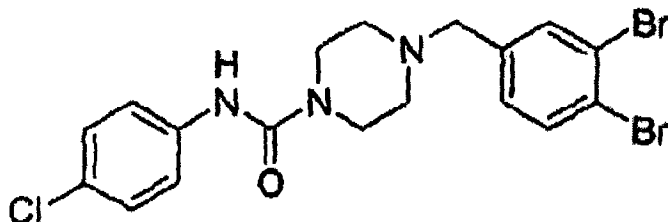
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.62-7.55 (m, 2H), 7.23-7.07 (m, 5H), 6.25 (s, 1H), 3.50-3.46 (m, 6H), 2.48-2.45 (m, 4H), 2.29 (s, 3H).

15

EJEMPLO 95

(4-Cloro-fenil)-amida del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacín-1-carboxílico

20



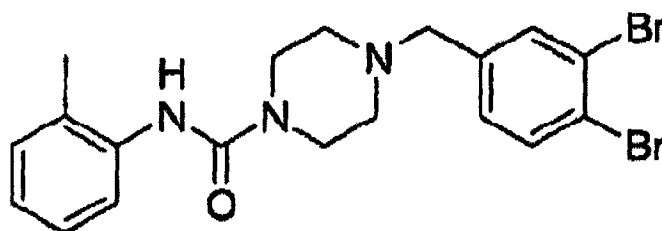
El compuesto del título se preparó a partir del isocianato de 4-clorofenilo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.63-7.56 (m, 2H), 7.31-7.23 (m, 4H), 7.16-7.13 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.51-3.47 (m, 6H), 2.49-2.46 (m, 4H).

5

EJEMPLO 96

o-Tolilamida del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacín-1-carboxílico



10

El compuesto del título se preparó a partir del isocianato de 2-metilfenilo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.63-7.56 (m, 3H), 7.21-7.13 (m, 3H), 7.04-6.99 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.52-3.47 (m, 6H), 2.50-2.47 (m, 4H).

15

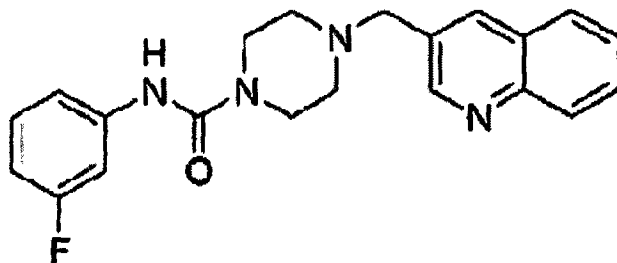
Los Ejemplos 97-115 se prepararon a partir de la 3-piperacín-1-ilmetil-quinolina (a menos que se especifique de otra manera) y los isocianatos especificados en analogía con el Ejemplo 85. Los productos se aislaron ya sea mediante filtración de la mezcla de reacción o mediante cromatografía.

20

EJEMPLO 97

(3-Fluoro-fenil)-amida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacín-1-carboxílico

5



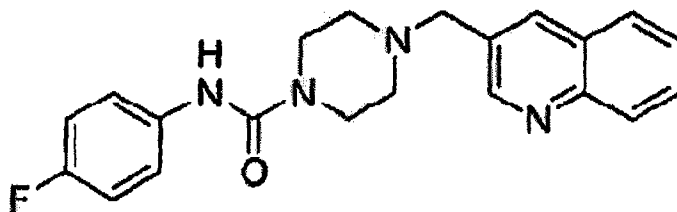
El compuesto del título se preparó a partir del isocianato de
10 3-fluorofenilo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.41-7.25 (m, 9H), 7.05-7.00 (m, 1H),
6.33 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.49 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 2.54 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H).

EJEMPLO 98

15 **(4-Fluoro-fenil)-amida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacín-1-carboxílico**

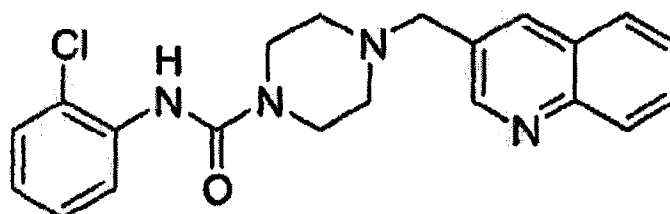
20



El compuesto del título se preparó a partir del isocianato de
4-fluorofenilo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8.92 (s, 1H), 8.12-8.07 (m, 1H), 7.83-7.80 (m, 1H), 7.71 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.52 (ddd, $J = 8.0, 7.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.30-7.27 (m, 2H), 6.99-6.95 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.50-3.52 (m, 4H), 2.55-2.54 (m, 4H).

5

EJEMPLO 99**(2-Cloro-fenil)-amida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacín-1-carboxílico**

10

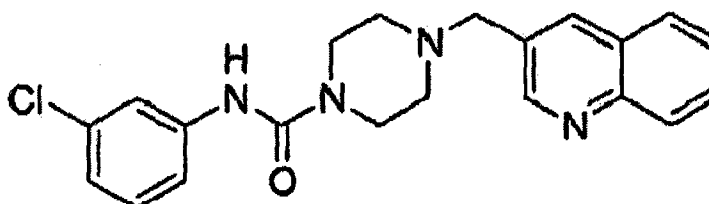
El compuesto del título se preparó a partir del isocianato de 2-clorofenilo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8.76 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 8.3, 1.4$ Hz, 1H), 7.97-7.90 (m, 2H), 7.67-7.64 (m, 1H), 7.55 (ddd, $J = 8.4, 7.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.40 (ddd, $J = 8.0, 7.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.08-7.05 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.80-6.76 (m, 1H), 3.41 (m, 4H), 2.43-2.40 (m, 4H).

15

EJEMPLO 100**(3-Cloro-fenil)-amida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacín-1-carboxílico**

5

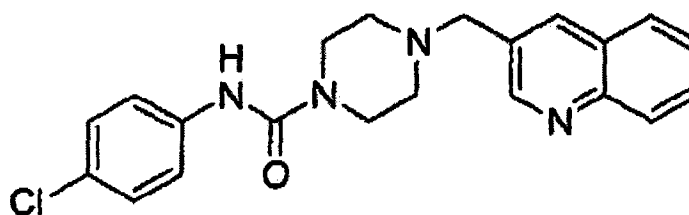


El compuesto del título se preparó a partir del isocianato de 3-clorofenilo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8.93 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.12-8.08 (m, 2H), 7.82 (d, $J = 8.1$ Hz), 7.72 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.57 (ddd, $J = 8.1, 7.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.48-7.46 (m, 1H), 7.19-7.18 (m, 2H), 7.01-6.98 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.54-3.51 (m, 4H), 2.57-2.55 (m, 4H).

EJEMPLO 101**(4-Cloro-fenil)-amida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacín-1-carboxílico**

20



El compuesto del título se preparó a partir del isocianato de 4-clorofenilo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8.92 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.12-8.07 (m, 2H), 7.82 (dd, $J = 8.2, 1.0$ Hz, 1H), 7.72 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.4$ Hz, 1H),

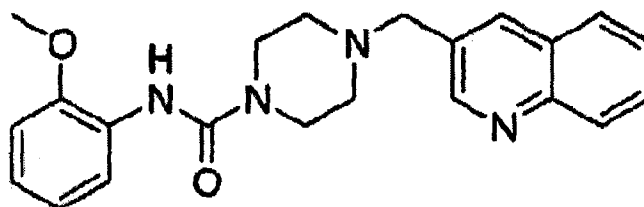
7.56 (ddd, $J = 8.1, 7.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.32-7.30 (m, 1H), 7.29-7.28 (m, 1H), 7.25-7.23 (m, 1H), 7.22-7.21 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.53-3.50 (m, 4H), 2.56-2.53 (m, 4H).

5

EJEMPLO 102

(2-Metoxi-fenil)-amida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacín-1-carboxílico

10

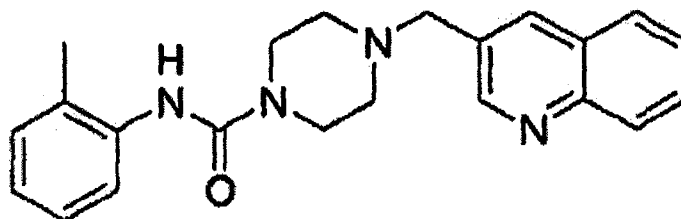


El compuesto del título se preparó a partir del isocianato de 2-metoxifenilo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8.93 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.14-8.11 (m, 3H), 7.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.58-7.55 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.97-6.92 (m, 2H), 6.86-6.83 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.56 (s, 4H), 2.58 (s, 4H).

EJEMPLO 103**O-tolilamida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacín-1-carboxílico**

5

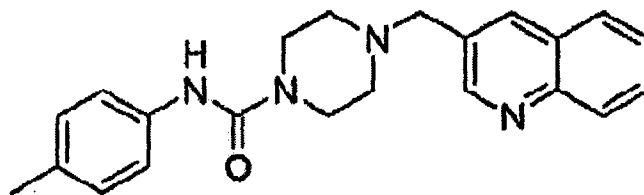


El compuesto del título se preparó a partir del isocianato de 2-metilfenilo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8.92 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.74-7.70 (m, 2H), 7.62-7.55 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 2H), 7.03-6.99 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.52 (s, 4H), 2.58 (s, 4H), 2.23 (s, 3H).

EJEMPLO 104**P-tolilamida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacín-1-carboxílico**

15



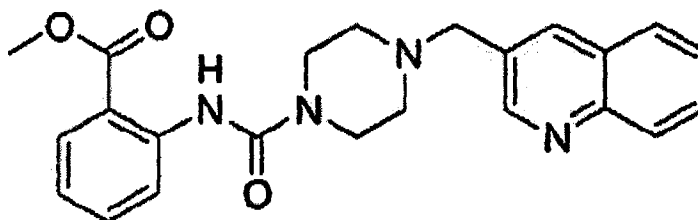
20 El compuesto del título se preparó a partir del isocianato de 4-metilfenilo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8.92 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.12-8.09 (m, 2H), 7.82 (dd, $J = 8.2, 0.8$ Hz, 1H), 7.72 (ddd, $J = 8.4, 7.0, 1.4$ Hz, 1H),

7.56 (ddd, $J = 8.0, 6.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.23-7.20 (m, 2H), 7.09-7.07 (m, 2H), 6.25 (s, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.53-3.51 (m, 4H), 2.58-2.54 (m, 4H), 2.22 (s, 3H).

EJEMPLO 105

5 Ester metílico del ácido 2-[(4-quinolin-3-ilmetil-piperacín-1-carbonil)-amino]benzoico



10

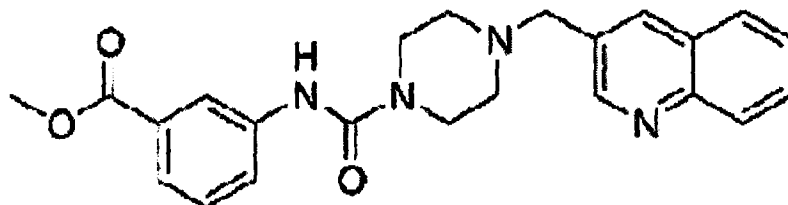
El compuesto del título se preparó a partir del isocianato de 2-carbometoxifenilo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 10.77 (s, 1H), 8.94 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.56 (dd, $J = 8.6, 0.9$ Hz, 1H), 8.13-8.11 (m, 2H), 8.00 (dd, $J = 8.1, 1.6$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.51 (ddd, $J = 8.8, 7.3, 1.7$ Hz, 1H), 6.99-6.95 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.66-3.64 (m, 4H), 2.62-2.59 (m, 4H).

EJEMPLO 106

Ester metílico del ácido 3-[4-quinolin-3-ilmetil-piperacín-1-carbonil]-
amino]-benzoico

5



El compuesto del título se preparó a partir del isocianato de 3-carbometoxifenilo.

10

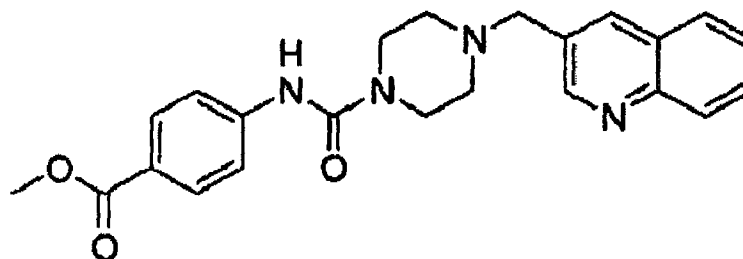
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8.92 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.13-8.10 (m, 2H), 7.89 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 8.1, 1.1$ Hz, 1H), 7.75-7.68 (m, 3H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.56 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.58 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H).

15

EJEMPLO 107

Ester metílico del ácido 4-[4-quinolin-3-ilmetil-piperacín-1-carbonil]-
amino]-benzoico

20

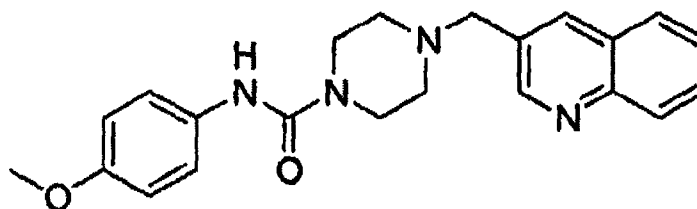


El compuesto del título se preparó a partir del isocianato de 4-carbometoxifenilo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8.92 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.12-8.05 (m, 2H), 7.97-7.94 (m, 2H), 7.83-7.80 (m, 1H), 7.71 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.56 (ddd, $J = 8.1, 6.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.46-7.42 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.54 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 2.55 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H).

EJEMPLO 108

(4-Metoxi-fenil)-amida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacín-1-carboxílico

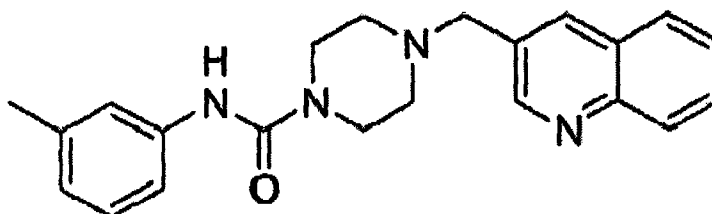


El compuesto del título se preparó a partir del isocianato de 4-metoxifenilo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8.92 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.12-8.08 (m, 2H), 7.82 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.71 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.56 (ddd, $J = 8.1, 7.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.25-7.22 (m, 2H), 6.86-6.81 (m, 2H), 6.19 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.51 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 2.56 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H).

EJEMPLO 109**m-Tolilamida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacín-1-carboxílico**

5



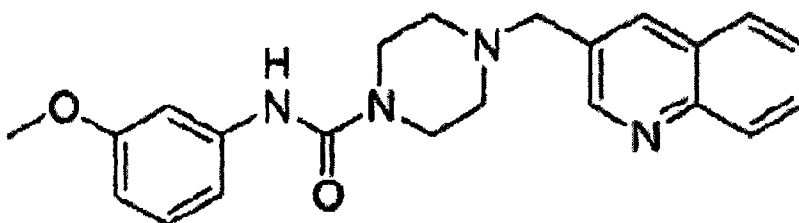
El compuesto del título se preparó a partir del isocianato de 3-metilfenilo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8.92 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.15-8.10 (m, 2H), 7.83 (dd, J 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.72 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 7.12-7.07 (m, 1H), 6.85 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.56-3.51 (m, 4H), 2.60-2.54 (m, 4H), 2.31 (s, 3H).

15

EJEMPLO 110**(3-Metoxi-fenil)-amida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacín-1-carboxílico**

20

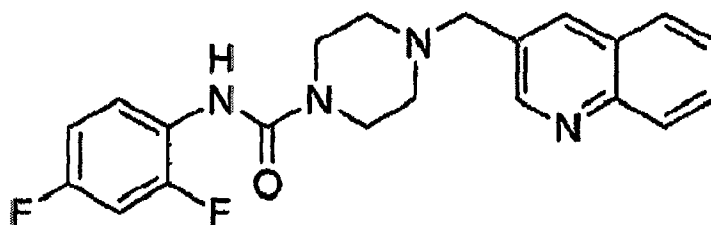


El compuesto del título se preparó a partir del isocianato de 3-metoxifenilo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8.93 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.13-8.07 (m, 2H), 7.82 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.72 (ddd, $J = 8.4, 7.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.19-7.14 (m, 1H), 7.13 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J = 8.0, 2.1$ Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.52 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.56 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H).

EJEMPLO 111

(2,4-Difluoro-fenil)-amida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacín-1-carboxílico

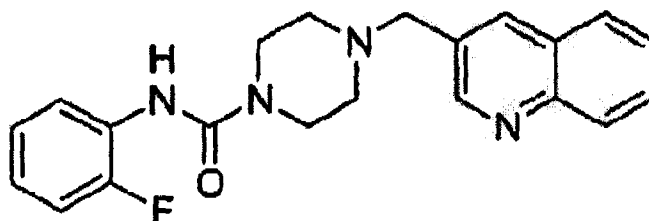


El compuesto del título se preparó a partir del isocianato de 2,4-difluorofenilo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8.92 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.99-7.92 (m, 1H), 7.82 (dd, $J = 8.3, 1.1$ Hz, 1H), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 6.87-7.79 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.53 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 2.55 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H).

EJEMPLO 112**(2-Fluoro-fenil)-amida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico**

5



El compuesto del título se preparó a partir del isocianato de 2-fluorofenilo.

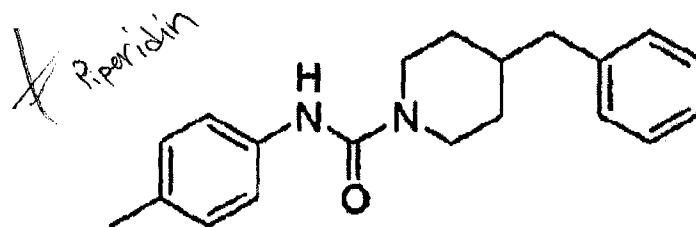
10

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8.92 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.13-8.05 (m, 3H), 7.82 (dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz, 1H), 7.74-7.69 (m, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.12-7.01 (m, 2H), 6.98-6.92 (m, 1H), 6.61 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.55 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 2.56 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H).

15

EJEMPLO 113**P-tolilamida del ácido 4-bencil-piperidin-1-carboxílico**

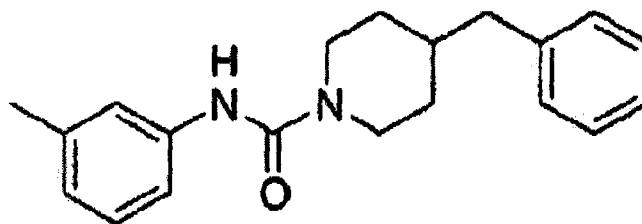
20



El compuesto del título se preparó a partir de la 4-bencilpiperidina e isocianato de 4-fenilfenilo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.31-7.12 (m, 7H), 7.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 4.06-4.00 (m, 2H), 2.79 (td, $J = 13$, 2.5 Hz, 2H), 2.56 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.79-1.65 (m, 3H), 1.30-1.18 (m, 2H).

5

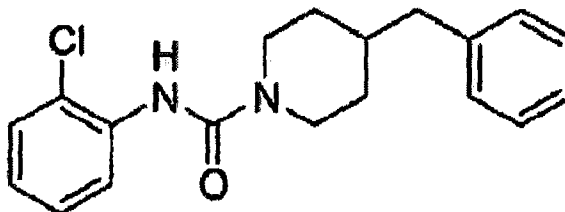
EJEMPLO 114**M-tolilamida del ácido 4-bencil-piperidin-1-carboxílico**

10

El compuesto del título se preparó a partir de la 4-bencilpiperidina e isocianato de 3-metilfenilo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.32-7.07 (m, 8H), 6.84-6.80 (m, 1H), 6.41 (s amplio, 1H), 4.06-4.00 (m, 2H), 2.78 (td, $J = 13$ Hz, 2.4 Hz, 2H), 2.55 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.77-1.64 (m, 3H), 1.28-1.16 (m, 2H).

15

EJEMPLO 115**(2-Cloro-fenil)amida del ácido 4-bencil-piperidin-1-carboxílico**

20

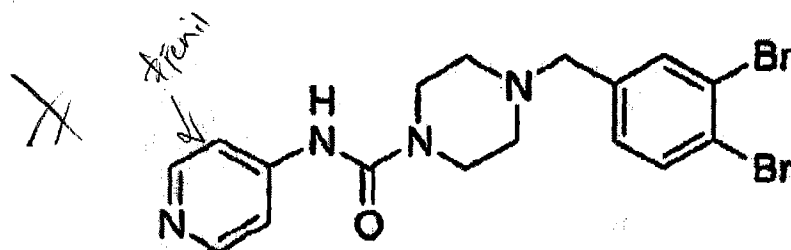
El compuesto del título se preparó a partir de la 4-bencilpiperidina e isocianato de 2-clorofenilo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8.19 (dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz, 1H), 7.33-7.12 (m, 7H), 7.03 (s amplio, 1H), 6.96-6.90 (m, 1H), 4.12-4.05 (m, 2H),
 5 2.85 (td, $J = 13, 2.3$ Hz, 2H), 2.57 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.82-1.69 (m, 3H), 1.34-1.20 (m, 2H).

EJEMPLO 116

Piridin-4-ilamida del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacín-1-carboxílico

10

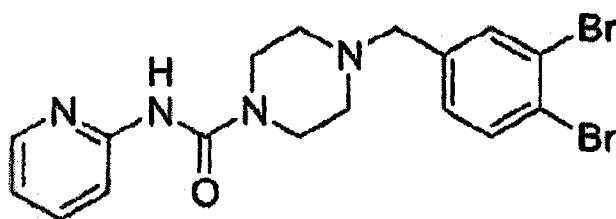


Una mezcla de la 1-(3,4-dibromo-bencil)-piperacina (316 mg) y el
 15 éster fenílico del ácido piridin-4-il-carbámico (204 mg) en DMSO (4 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con NaHCO_3 saturado acuoso (2 mL). La capa orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró. La cromatografía del residuo proporcionó un sólido blanco (370 mg).

20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8.45-8.40 (m, 2H), 7.62 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.16-7.12 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.56-3.50 (m, 4H), 3.47 (s, 2H), 2.51-2.45 (m, 4H).

Los Ejemplos 117-118 se prepararon a partir de la 1-(3,4-dibromo-bencil)-piperacina y el carbamato de arilo especificado en analogía con el Ejemplo 116.

5

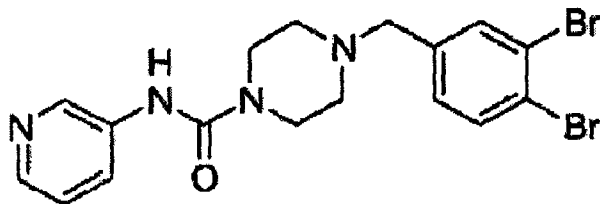
EJEMPLO 117**Piridin-2-ilamida del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico**

10

El compuesto del título se preparó a partir del éster fenílico del ácido piridin-2-il-carbámico.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8.22-8.18 (m, 1H), 8.05-8.01 (m, 1H), 7.70-7.55 (m, 3H), 7.16-7.12 (m, 1H), 6.98-6.90 (m, 2H), 3.56-3.50 (m, 4H), 3.46 (s, 2H), 2.49-2.46 (m, 4H).

15

EJEMPLO 118**Piridin-3-ilamida del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico**

20

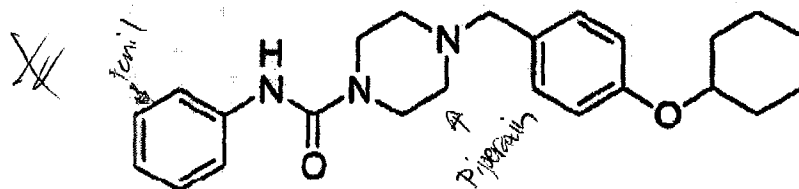
El compuesto del título se preparó a partir del éster fenílico del ácido piridin-3-il-carbámico.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8.44-8.41 (m, 1H), 8.29-8.27 (m, 1H), 8.01-7.96 (m, 1H), 7.65-7.52 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.17-7.11 (m, 1H),
5 6.43 (s, 1H), 3.56-3.51 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 2.53-2.46 (m, 4H).

EJEMPLO 119

Fenilamida del ácido 4-(4-ciclohexiloxi-bencil)-piperacín-1-carboxílico

10



A una mezcla de la fenilamida del ácido 4-(4-hidroxi-bencil)-piperacín-1-carboxílico (311 mg) y ciclohexanol (150 mg) en DCM (4 mL), se
15 le agregó Ph_3P soportado en polímero (500 mg), seguido por azodicarboxilato de di-ter-butilo (345 mg). La mezcla de reacción se agitó durante la noche, y se filtró. La cromatografía del filtrado proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (110 mg).

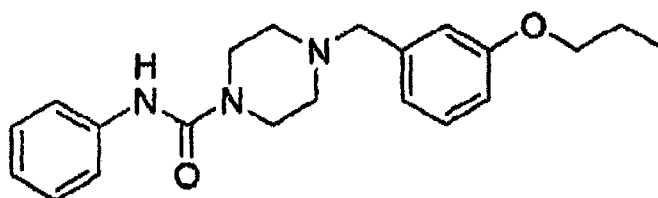
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.36-7.19 (m, 6H), 7.05-7.00 (m, 1H),
20 6.88-6.84 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 4.25-4.20 (m, 1H), 3.50-3.47 (m, 6H), 2.48-2.46 (m, 4H), 2.01-1.97 (m, 2H), 1.82-1.80 (m, 2H), 1.60-1.29 (m, 6H).

Los Ejemplos 120-129 se prepararon a partir de la fenilamida del ácido 4-(3-hidroxi-bencil)-piperacín-1-carboxílico o la fenilamida del ácido 4-(4-

hidroxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico y los alcoholes especificados en analogía con el Ejemplo 119.

EJEMPLO 120

5 Fenilamida del ácido 4-(3-propoxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico

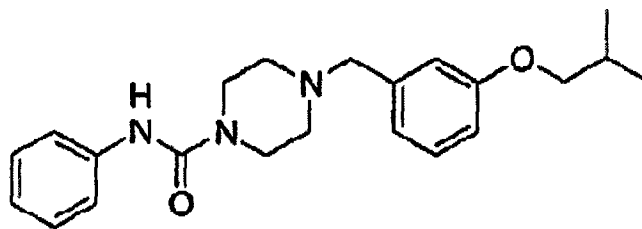


10 El compuesto del título se preparó a partir del 1-propanol.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.36-7.21 (m, 5H), 7.05-6.90 (m, 1H), 6.88-6.80 (m, 3H), 6.32 (s, 1H), 3.94-3.91 (m, 2H), 3.51-3.49 (m, 6H), 2.50-2.48 (m, 4H), 1.86-1.77 (m, 2H), 1.06-0.98 (m, 3H).

15 EJEMPLO 121

Fenilamida del ácido 4-(3-isobutoxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico



20

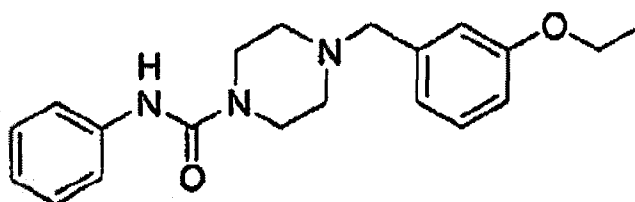
El compuesto del título se preparó a partir de isobutanol.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.36-7.21 (m, 5H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.90-6.88 (m, 2H), 6.82-6.80 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.72 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H),

3.21-3.49 (m, 6H), 2.50-2.48 (m, 4H), 2.12-2.05 (m, 1H), 1.03 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

EJEMPLO 122

5 Fenilamida del ácido 4-(3-etoxi-bencil)-piperacín-1-carboxílico

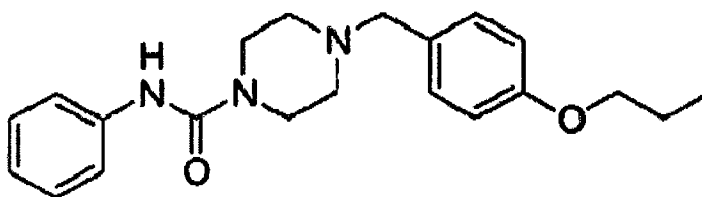


10 El compuesto del título se preparó a partir de etanol.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.36-7.21 (m, 5H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.91-6.89 (m, 2H), 6.82-6.79 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.07-4.02 (m, 2H), 3.51-3.49 (m, 6H), 2.50-2.48 (m, 4H), 1.43-1.40 (m, 3H).

15 EJEMPLO 123

Fenilamida del ácido 4-(4-propoxi-bencil)-piperacín-1-carboxílico

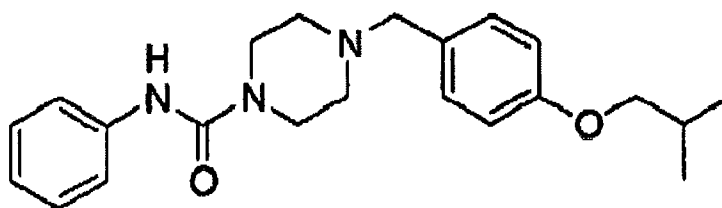


20

El compuesto del título se preparó a partir de 1-propanol.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.36-7.20 (m, 6H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.88-6.84 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 3.93-3.90 (m, 2H), 3.50-3.48 (m, 6H), 2.48-2.46 (m, 4H), 1.85-1.76 (m, 2H), 1.06-1.02 (m, 3H).

5

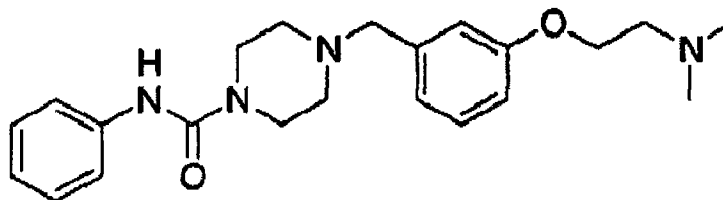
EJEMPLO 124**Fenilamida del ácido 4-(4-isobutoxi-bencil)-piperacín-1-carboxílico**

10

El compuesto del título se preparó a partir de iso-butanol.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.35-7.20 (m, 6H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.88-6.84 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 3.71 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.50-3.47 (m, 6H), 2.48-2.45 (m, 4H), 2.11-2.05 (m, 1H), 1.02 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H).

15

EJEMPLO 125**Fenilamida del ácido 4-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-bencil]-piperacín-1-carboxílico**

20

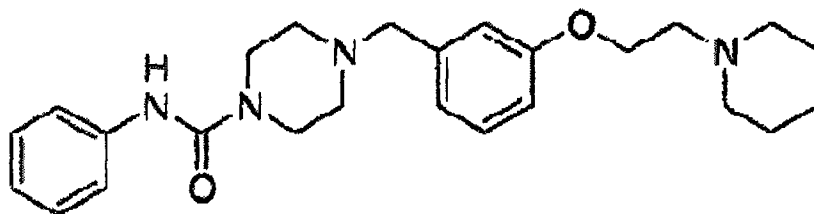
El compuesto del título se preparó a partir del 2-dimetilamino-etanol.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.39-7.20 (m, 5H), 7.06-6.99 (m, 1H),
6.96-6.88 (m, 2H), 6.86-6.80 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.08 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H),
5 3.56-3.46 (m, 6H), 2.75 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.52-2.45 (m, 4H), 2.36 (s, 6H).

EJEMPLO 126

Fenilamida del ácido 4-[3-(2-piperidin-1-il-etoxi)-bencil]-piperacín-1-carboxílico

10



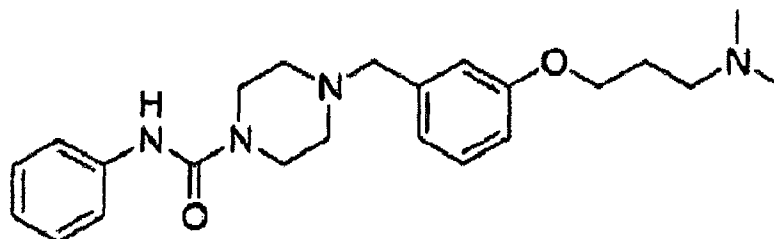
El compuesto del título se preparó a partir del 2-piperidin-1-il-
15 etanol.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.40-7.20 (m, 5H), 7.06-6.99 (m, 1H),
6.94-6.79 (m, 3H), 6.34 (s, 1H), 4.11 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.55-3.45 (m, 6H),
2.78 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.57-2.40 (m, 8H), 1.68-1.51 (m, 4H), 1.50-1.40 (m,
20 2H).

20

EJEMPLO 127**Fenilamida del ácido 4-[3-(3-dimetilamino-propoxi)-bencil]-piperacin-1-carboxílico**

5



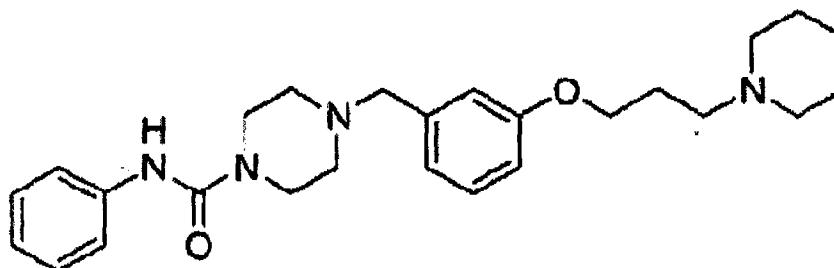
El compuesto del título se preparó a partir del 3-dimetilamino-propan-1-ol.

10

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.40-7.19 (m, 5H), 7.06-7.00 (m, 1H), 6.92-6.79 (m, 3H), 6.33 (s, 1H), 4.02 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.55-3.45 (m, 6H), 2.51-2.45 (m, 6H), 2.57 (s, 6H), 2.02-1.92 (m, 2H).

EJEMPLO 128**Fenilamida del ácido 4-[3-(3-piperidin-1-il-propoxi)-bencil]-piperacin-1-carboxílico**

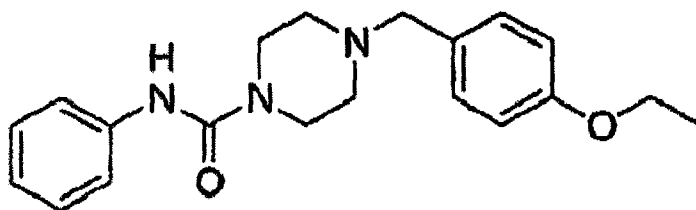
20



El compuesto del título se preparó a partir del 3-piperidin-1-il-propan-1-ol.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.37-7.19 (m, 5H), 7.07-7.00 (m, 1H), 6.93-6.77 (m, 3H), 6.32 (s, 1H), 4.01 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.55-3.45 (m, 6H), 2.60-2.30 (m, 10H), 2.04-1.94 (m, 2H), 1.79-1.39 (m, 6H).

5

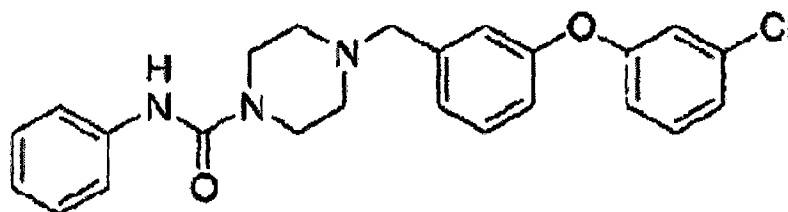
EJEMPLO 129**Fenilamida del ácido 4-(4-etoxi-bencil)-piperacín-1-carboxílico**

10

El compuesto del título se preparó a partir de etanol.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.36-7.21 (m, 6H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.88-6.85 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 4.06-4.00 (m, 2H), 3.50-3.48 (m, 6H), 2.48-2.46 (m, 4H), 1.43-1.40 (m, 3H).

15

EJEMPLO 130**Fenilamida del ácido 4-[3-(3-cloro-fenoxi)-bencil]-piperacín-1-carboxílico**

20

A una mezcla o fenilamida del ácido 4-(3-hidroxi-bencil)-piperacín-1-carboxílico (311 mg), ácido 3-clorofenilborónico (313 mg),

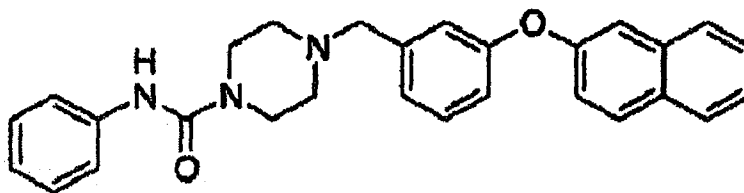
165
Cu(OAc)₂ (182 mg) y tamices moleculares en polvo de 4 Å (300 mg) en DCM (10 mL), se le agregó piridina (0.403 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera ambiente durante 16 horas, se filtró y se lavó con DCM. El filtrado se concentró y el residuo se sometió a
5 cromatografía para proporcionar un sólido marrón (350 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.36-7.22 (m, 6H), 7.15-6.85 (m, 7H), 6.37 (m, 1H), 3.56-3.46 (m, 6H), 2.55-2.45 (m, 4H).

Los Ejemplos 131-136 se prepararon a partir de la fenilamida del ácido 4-(3-hidroxi-bencil)-piperacín-1-carboxílico y los ácidos arenborónicos
10 especificados en analogía con el Ejemplo 130.

EJEMPLO 131

Fenilamida del ácido 4-[3-(naftalen-2-iloxi)-bencil]-piperacín-1-carboxílico



El compuesto del título se preparó a partir del ácido 2-naftilborónico.

20 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.86-7.81 (m, 2H), 7.73-7.65 (m, 1H), 7.50-7.38 (m, 2H), 7.36-7.24 (m, 7H), 7.14-6.95 (m, 4H), 6.30 (s, 1H), 3.55-3.45 (m, 6H), 2.55-2.45 (m, 4H).

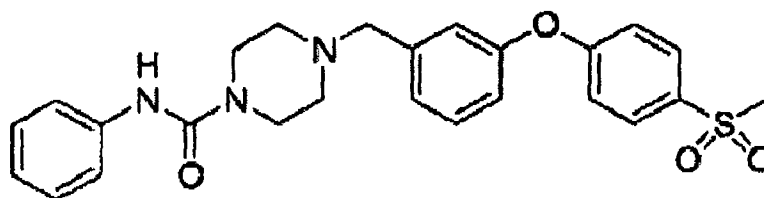
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8.65-8.60 (m, 2H), 8.05-7.97 (m, 2H), 7.75-7.68 (m, 1H), 7.28-7.25 (m, 2H), 7.17-7.13 (m, 1H), 7.10-6.95 (m, 5H), 6.40 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.57-3.47 (m, 6H), 2.54-2.47 (m, 4H).

5

EJEMPLO 134

Fenilamida del ácido 4-[3-(4-metansulfonil-fenoxi)-bencil]-piperacin-1-carboxílico

10



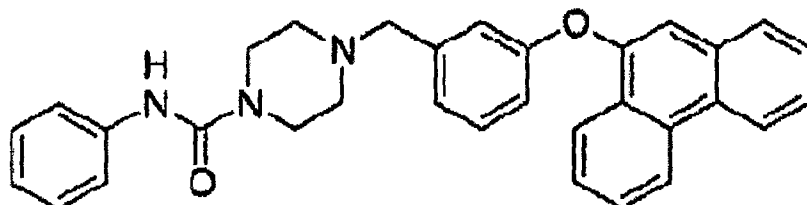
El compuesto del título se preparó a partir del ácido 4-metansulfonil-borónico.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.92-7.86 (m, 2H), 7.41-7.18 (m, 6H), 7.12-6.93 (m, 5H), 6.31 (s, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.54-3.48 (m, 4H), 3.06 (s, 3H), 2.55-2.47 (m, 4H).

15

EJEMPLO 132**Fenilamida del ácido 4-[3-(fenantren-9-iloxi)-bencil]-piperacin-1-carboxílico**

5



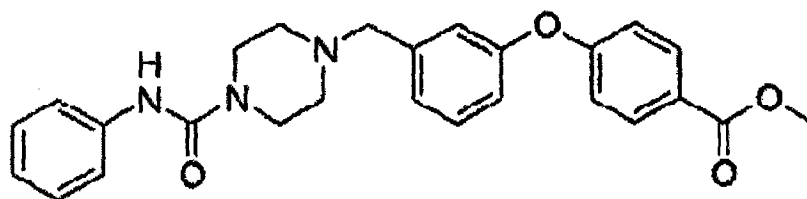
El compuesto del título se preparó a partir del ácido 9-fenantrenborónico.

10

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8.71-8.60 (m, 2H), 8.35-8.31 (m, 1H), 7.76-7.50 (m, 7H), 7.36-7.25 (m, 3H), 7.16-7.00 (m, 5H), 6.33 (s, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.48-3.43 (m, 4H), 2.51-2.45 (m, 4H).

EJEMPLO 133**Ester metílico del ácido 4-[3-(4-fenilcarbamoil-piperacin-1-ilmetil)-fenoxi]-benzoico**

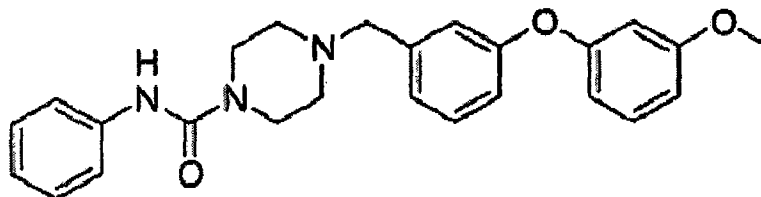
20



El compuesto del título se preparó a partir del ácido 4-carbometoxifenilborónico.

EJEMPLO 135**Fenilamida del ácido 4-[3-(3-metoxi-fenoxi)-bencil]-piperacín-1-carboxílico**

5



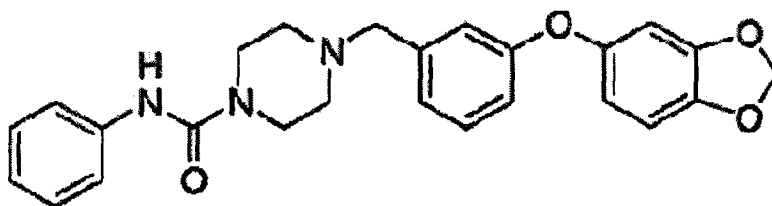
El compuesto del título se preparó a partir del ácido 3-metoxifenilborónico.

10

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.36-7.20 (m, 6H), 7.10-7.00 (m, 3H), 6.95-6.90 (m, 1H), 6.68-6.55 (m, 3H), 6.30 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.55-3.45 (m, 6H), 2.53-2.46 (m, 4H).

EJEMPLO 136**Fenilamida del ácido 4-[3-(benzo[1,3]dioxol-5-iloxi)-bencil]-piperacín-1-carboxílico**

20



El compuesto del título se preparó a partir del ácido benzo[1,3]dioxol-5-borónico.

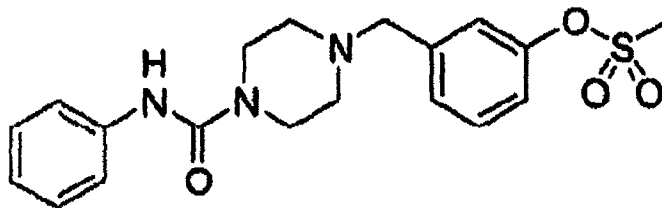
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.36-7.22 (m, 5H), 7.06-6.95 (m, 3H), 6.88-6.82 (m, 1H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.55-3.45 (m, 6H), 2.53-2.46 (m, 4H).

5

EJEMPLO 137

Ester 3-(4-fenilcarbamoil-piperacin-1-ilmetil)-fenílico del ácido metansulfónico

10



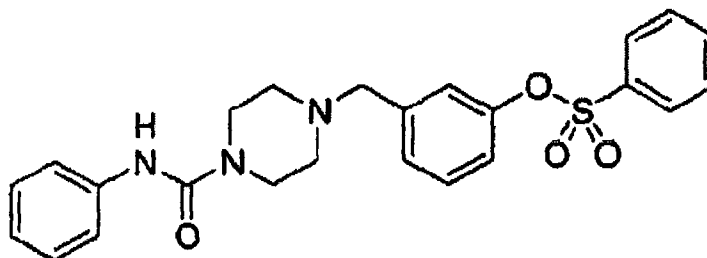
A una solución a 0°C de la fenilamida del ácido 4-(3-hidroxibencil)-piperacin-1-carboxílico (50 mg) en DCM (1 mL), se le agregó cloruro de metansulfonilo (0.015 mL), seguido por Et₃N (0.029 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y se sometió a cromatografía para proporcionar un aceite incoloro (80 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.42-7.22 (m, 7H), 7.22-7.16 (m, 1H), 7.07-7.01 (m, 1H), 3.65-3.46 (m, 6H), 3.22-3.15 (m, 3H), 2.60-2.45 (m, 4H).

Los Ejemplos 138-139 se prepararon a partir de la fenilamida del ácido 4-(3-hidroxibencil)-piperacin-1-carboxílico en analogía con el Ejemplo 137, utilizando el cloruro de sulfonilo especificado.

EJEMPLO 138**Ester 3-(4-fenilcarbamoil-piperacín-1-ilmetil)-fenílico del ácido bencensulfónico**

5



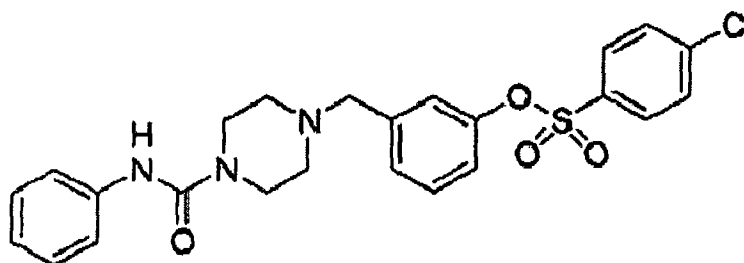
El compuesto del título se preparó a partir del cloruro de
10 bencensulfonilo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.87-7.82 (m, 2H), 7.71-7.65 (m, 1H),
7.56-7.50 (m, 2H), 7.37-7.18 (m, 6H), 7.07-6.98 (m, 2H), 6.95-6.89 (m, 1H),
6.30 (s, 1H), 3.50-3.43 (m, 6H), 2.45-2.35 (m, 4H).

15

EJEMPLO 139**Ester 3-(4-fenilcarbamoil-piperacín-1-ilmetil)-fenílico del ácido 4-cloro-bencensulfónico**

20



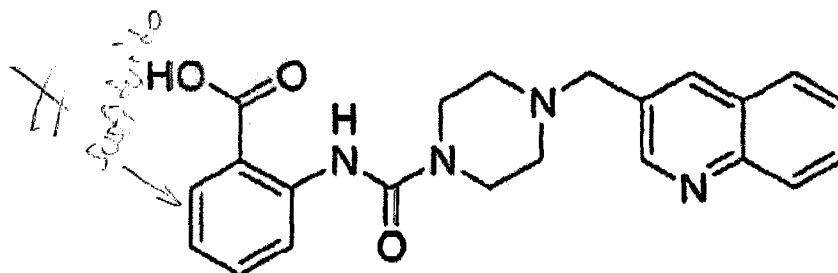
El compuesto del título se preparó a partir del cloruro de 4-clorobencensulfonilo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.81-7.79 (m, 2H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.40-7.20 (m, 6H), 7.09-6.89 (m, 3H), 6.30 (s, 1H), 3.52-2.45 (m, 6H),
5 2.45-2.37 (m, 4H).

EJEMPLO 140

Acido 2-[(4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carbonil)-amino]-benzoico (sal potásica)

10

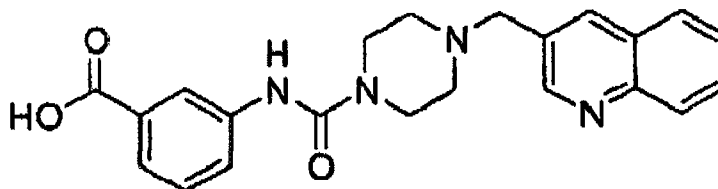


A una solución del éster metílico del ácido 2-[(4-quinolin-3-ilmetil-
15 piperacin-1-carbonil)-amino]-benzoico (26 mg) en THF (0.5 mL) bajo N_2 , se le agregó trimetil silanoato de potasio (9 mg) en una porción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco amorfo (22 mg).

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 8.81 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.23-8.21
20 (m, 1H), 8.14 (dd, $J = 8.4, 0.9$ Hz, 1H), 7.96-7.93 (m, 1H), 7.91 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.88-7.85 (m, 1H), 7.68 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.54 (ddd, $J = 8.1, 7.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 6.81-6.85 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.51-3.54 (m, 4H), 2.49-2.51 (m, 4H).

EJEMPLO 141**Acido 3-[(4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carbonil)-amino]-benzoico (sal potásica)**

5



El compuesto del título se preparó a partir del éster metílico del ácido 3-[(4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carbonil)-amino]-benzoico en analogía con el Ejemplo 140.

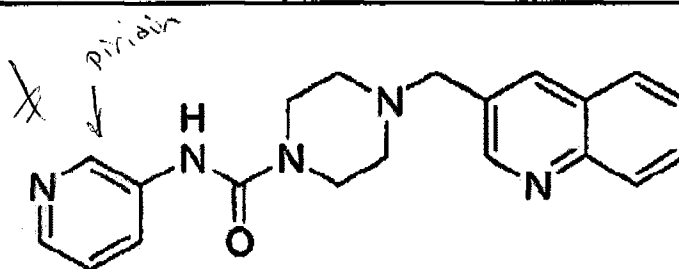
10

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 8.86 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.61-7.56 (m, 2H), 7.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.56-3.53 (m, 4H), 2.56-2.53 (m, 4H).

15

EJEMPLO 142**Piridin-3-ilamida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico**

20



Una solución del éster fenílico del ácido piridin-3-il-carbámico (0.3 g) y 3-piperacin-1-ilmetil-quinolina (0.32 g) en DMSO (0.5 mL), se calentó

16A

en un reactor de microondas a 100°C durante 0.5 horas. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3x), se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el

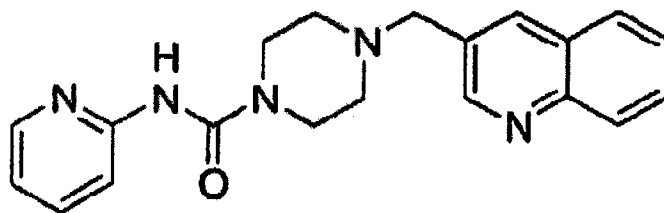
5 compuesto del título como un sólido beige (80%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8.92 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.72 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.23-8.21 (m, 1H), 8.13-8.10 (m, 2H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.37-7.34 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.64-3.62 (m, 4H), 2.62-2.59 (m, 4H).

10 Los Ejemplos 143-145 se prepararon a partir de la 3-piperacín-1-ilmetil-quinolina y los carbamatos de fenilo especificados en analogía con el Ejemplo 142.

EJEMPLO 143

15 Piridin-2-ilamida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacín-1-carboxílico



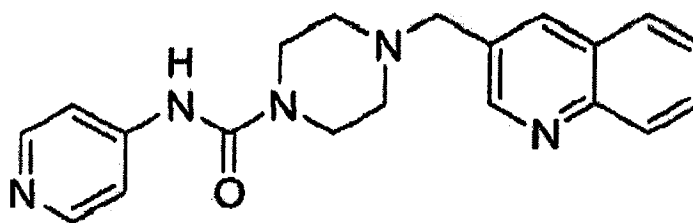
20 El compuesto del título se preparó a partir del éster fenílico del ácido piridin-2-il-carbámico.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8.91 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.18-8.16 (m, 1H), 8.12-8.00 (m, 3H), 7.82-7.80 (m, 1H), 7.73-7.62 (m, 2H), 7.58-7.54 (m, 1H), 6.95-6.92 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.57-3.55 (m, 4H), 2.56-2.54 (m, 4H).

5

EJEMPLO 144

Piridin-4-ilamida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico



10

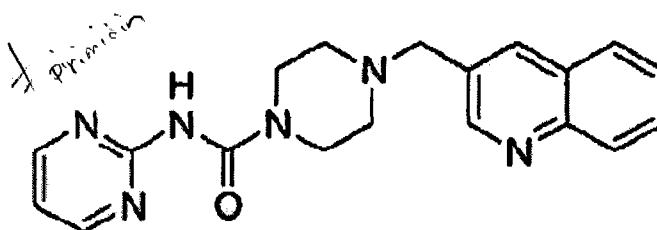
El compuesto del título se preparó a partir del éster fenílico del ácido piridin-4-il-carbámico.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8.88 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.36-8.34 (m, 2H), 8.10-8.05 (m, 2H), 7.82-7.79 (m, 1H), 7.73-7.68 (m, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.40-7.38 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.57-3.54 (m, 4H), 2.52-2.49 (m, 4H).

15

EJEMPLO 145

Pirimidin-2-ilamida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico



20

Paso 1Ester fenílico del ácido pirimidin-2-il-carbámico

El compuesto del título se preparó en analogía con el Ejemplo 15, utilizando 2-aminopirimidina.

5

Paso 2

El compuesto del título se preparó a partir del éster fenílico del ácido pirimidin-2-il-carbámico y la 3-piperacina-1-ilmetil-quinolina en analogía con el Ejemplo 142.

10

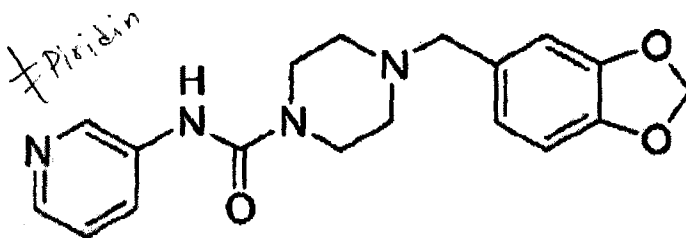
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8.72 (s, 1H), 8.10-8.02 (m, 1H), 8.43-8.41 (m, 2H), 7.69-7.66 (m, 2H), 7.50-7.40 (m, 2H), 6.82-7.70 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.42-3.38 (m, 4H), 2.41-2.36 (m, 4H).

EJEMPLO 146

15

Piridin-3-ilamida del ácido 4-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperacina-1-carboxílico

20

Paso 1

Ester ter-butilico del ácido 4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperacina-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del benzo[1,3]dioxol-5-carbaldehído en analogía con el Ejemplo 5.

Paso 2

5

1-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperacina

El compuesto del título se preparó a partir del éster ter-butilico del ácido 4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperacin-1-carboxílico en analogía con el Ejemplo 6.

10

Paso 3

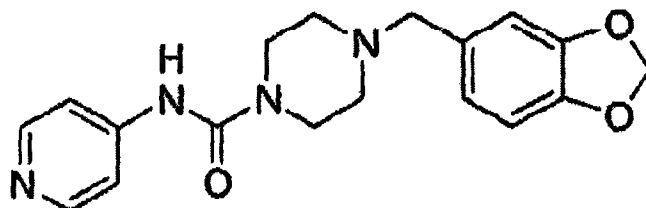
El compuesto del título se preparó a partir de la 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperacina y el éster fenílico del ácido piridin-3-il-carbámico en analogía con el Ejemplo 142.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8.44-8.43 (m, 1H), 8.19-8.17 (m, 1H),
15 7.98-7.95 (m, 1H), 7.18-7.16 (m, 1H), 6.83-6.80 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.89 (s, 2H), 3.55-3.52 (m, 4H), 3.47 (s, 2H), 2.51-2.48 (m, 4H).

Los Ejemplos 147-149 se prepararon en analogía con el Ejemplo
142.

EJEMPLO 147**Piridin-4-ilamida del ácido 4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperacin-1-carboxílico**

5



El compuesto del título se preparó a partir del éster fenílico del ácido piridin-4-il-carbámico y la 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperacina.

10

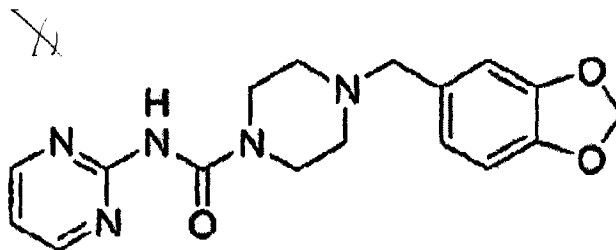
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8.33 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 7.35-7.34 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.68-6.67 (m, 2H), 5.89 (s, 2H), 3.48-3.45 (m, 4H), 3.39 (s, 2H), 2.43-2.40 (m, 4H).

EJEMPLO 148

15

Pirimidin-2-ilamida del ácido 4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperacin-1-carboxílico

20



El compuesto del título se preparó a partir del éster fenílico del ácido pirimidin-2-il-carbámico y la 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperacina.

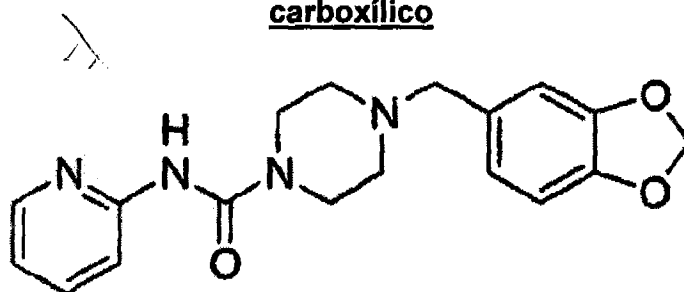
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8.46 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 7.31 (s amplio, 1H), 6.85-6.83 (m, 2H), 6.72-6.68 (m, 2H), 5.89 (s, 2H), 3.56 (s amplio, 4H), 3.45 (s amplio, 2H), 2.48 (s amplio, 4H).

5

EJEMPLO 149

Piridin-2-ilamida del ácido 4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperacin-1-carboxílico

10

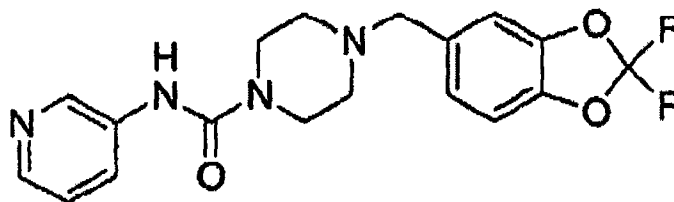


El compuesto del título se preparó a partir del éster fenílico del ácido piridin-2-il-carbámico y la 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperacina.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8.18 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 7.67-7.64 (m, 1H), 6.66-6.64 (m, 2H), 6.54-6.51 (m, 3H), 5.94 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.53 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H), 2.36 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H).

EJEMPLO 150**Piridin-3-ilamida del ácido 4-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-
piperacin-1-carboxílico**

5

**Paso 1**

10 **Ester ter-butilico del ácido 4-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico**

El compuesto del título se preparó a partir del 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-carbaldehído en analogía con el Ejemplo 5.

Paso 2**1-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-piperacina**

15 El compuesto del título se preparó a partir del éster ter-butilico del ácido 4-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico en analogía con el Ejemplo 6.

Paso 3

20 El compuesto del título se preparó a partir del éster fenílico del ácido piridin-3-il-carbámico y la 1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-piperacina en analogía con el Ejemplo 142.

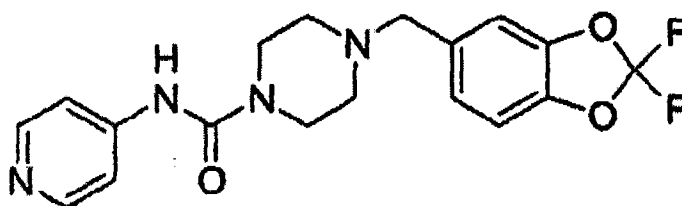
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8.46 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.23-8.21 (m, 1H), 7.99-7.96 (m, 1H), 7.22-7.19 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.99-6.98 (m, 2H), 3.54-3.52 (m, 4H), 3.49 (s, 2H), 2.46-2.44 (m, 4H).

5

EJEMPLO 151

Piridin-4-ilamida del ácido 4-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-
piperacin-1-carboxílico

10



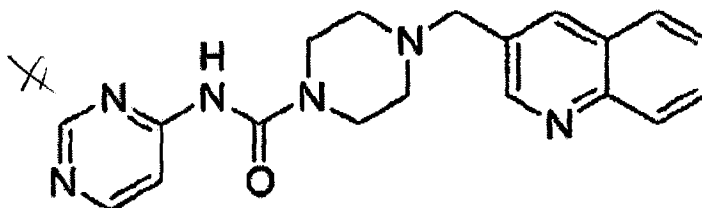
El compuesto del título se preparó a partir del éster fenílico del ácido piridin-4-il-carbámico y la 1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-piperacina en analogía con el Ejemplo 142.

15

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8.36-8.34 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.41-7.39 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.99 (s, 2H), 3.55-3.53 (m, 4H), 3.49 (s, 2H), 2.47-2.44 (m, 4H).

EJEMPLO 152**Pirimidin-4-ilamida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico**

5

**Paso 1****Ester fenílico del ácido pirimidin-4-il-carbámico**

El compuesto del título se preparó a partir de la pirimidin-4-ilamina en analogía con el Ejemplo 15.

Paso 2

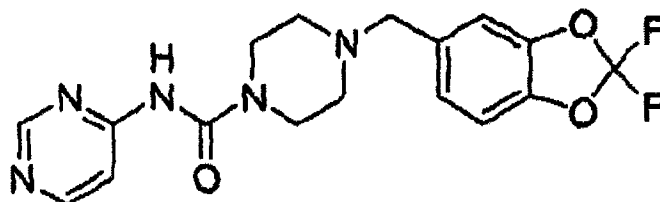
El compuesto del título se preparó a partir del éster fenílico del ácido pirimidin-4-il-carbámico y la 3-piperacin-1-ilmetil-quinolina en analogía con el Ejemplo 142.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8.94 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.54 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.79-7.75 (m, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.38 (s amplio, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.64 (s amplio, 4H), 2.66 (s amplio, 4H).

20

EJEMPLO 153**Pirimidin-4-ilamida del ácido 4-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-
piperacin-1-carboxílico**

5



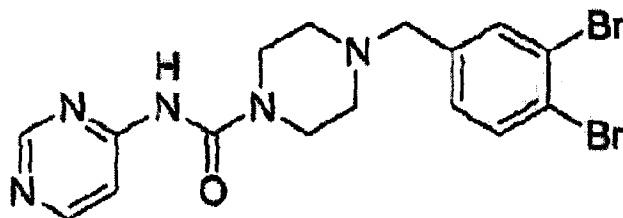
El compuesto del título se preparó a partir del éster fenílico del
ácido pirimidin-4-il-carbámico y la 1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-
10 piperacina en analogía con el Ejemplo 142.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8.76 (s, 1H), 8.54 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H),
7.97 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.65-7.39 (m, 2H), 7.19-7.01 (m, 2H), 4.03-3.55 (m,
6H), 2.91-2.49 (m, 4H).

15

EJEMPLO 154**Pirimidin-4-ilamida del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-
carboxílico**

20



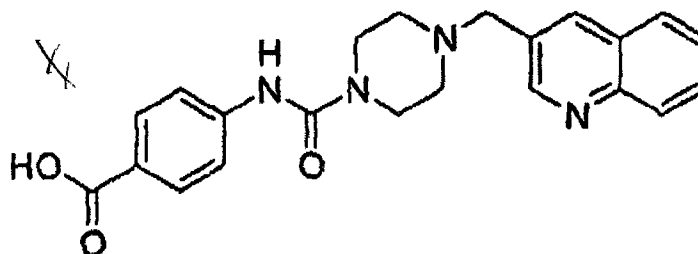
El compuesto del título se preparó a partir del éster fenílico del ácido pirimidin-4-il-carbámico y la 1-(3,4-dibromo-bencil)-piperacina en analogía con el Ejemplo 142.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8.40 (s, 1H), 8.10-7.80 (m, 1H),
 5 7.70-7.50 (m, 1H), 7.58-7.45 (m, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 6.55-6.40 (m, 1H),
 3.40 (s, 2H), 2.87 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.38 (t, J = 4.8 Hz, 4H).

EJEMPLO 155

Acido 4-[(4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carbonil)-amino]-benzoico

10

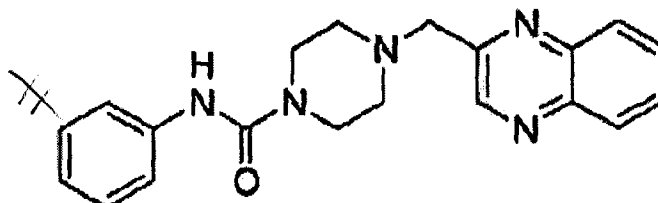


El compuesto del título se preparó a partir del éster metílico del
 15 ácido 4-[(4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carbonil)-amino]-benzoico en analogía
 con el Ejemplo 140.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 8.89 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.31 (d, J =
 1.3 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.97-7.95 (m, 1H), 7.90-7.87 (m, 2H),
 7.79-7.75 (m, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.42-7.40 (m, 2H), 3.81 (s, 2H),
 20 3.60-3.57 (m, 4H), 2.59-2.57 (m, 4H).

EJEMPLO 156**Fenilamida del ácido 4-quinoxalin-2-ilmetil-piperacin-1-carboxílico**

5



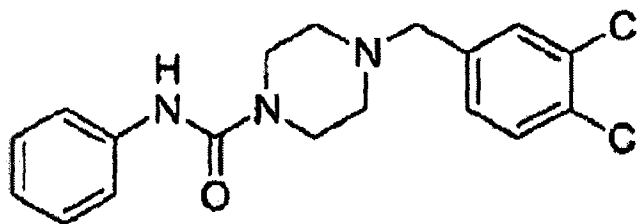
El compuesto del título se preparó a partir de la fenilamida del ácido piperacin-1-carboxílico y el 2-quinoxalin-carboxaldehído en analogía con el Ejemplo 18.

10

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8.96 (s, 1H), 8.06-7.98 (m, 2H), 7.72-7.66 (m, 2H), 7.28-7.16 (m, 4H), 7.96-7.92 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.48-3.45 (m, 4H), 3.55-3.52 (m, 4H).

EJEMPLO 157

15

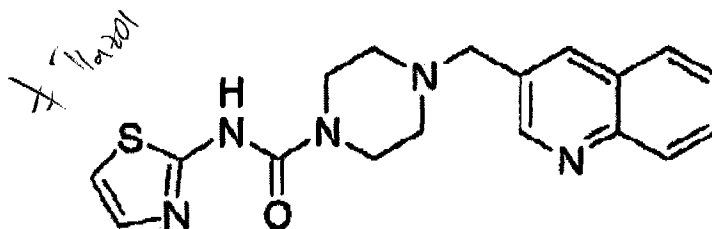
Fenilamida del ácido 4-(3,4-dicloro-bencil)-piperacin-1-carboxílico

20

El compuesto del título se preparó a partir de la fenilamida del ácido piperacin-1-carboxílico y el 3,4-diclorobenzaldehído en analogía con el Ejemplo 18.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8.82-8.81 (m, 2H), 7.98-7.96 (m, 2H), 7.65-7.57 (m, 3H), 7.16-7.13 (m, 1H), 3.88-3.81 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 2.60-2.53 (m, 4H).

5

EJEMPLO 158**Tiazol-2-ilamida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacín-1-carboxílico**

10

Paso 1**Ester fenílico del ácido tiazol-2-il-carbámico**

El compuesto del título se preparó en analogía con el Ejemplo 15 utilizando el 2-aminotiazol.

15

Paso 2

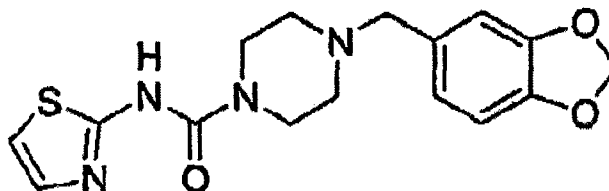
El compuesto del título se preparó a partir del éster fenílico del ácido tiazol-2-il-carbámico y la 3-piperacín-1-ilmetil-quinolina en analogía con el Ejemplo 142.

20

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 9.03 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.24-8.20 (m, 2H), 7.94 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.86-7.81 (m, 1H), 7.70-7.66 (m, 1H), 7.43 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.73-3.69 (m, 4H), 2.68 (s amplio, 4H).

EJEMPLO 159**Tiazol-2-ilamida del ácido 4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperacin-1-carboxílico**

5



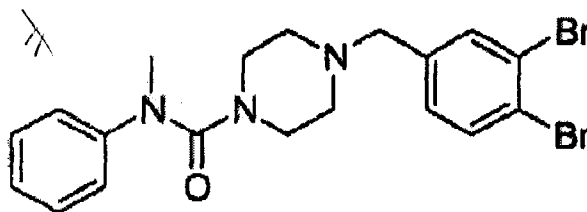
El compuesto del título se preparó a partir de la 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperacina y el éster fenílico del ácido tiazol-2-il-carbámico en analogía con el Ejemplo 142.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.30 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.85 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 5.97 (s, 1H), 5.96 (s, 2H), 3.62 (s amplio, 4H), 3.53 (s, 2H), 2.54 (s amplio, 4H).

15

EJEMPLO 160**Metil-fenil-amida del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico**

20



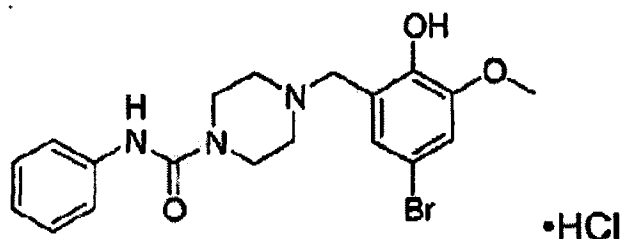
A una solución de la fenilamida del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico (0.02 g) en DMF (0.6 mL), se le agregó NaH (dispersión al 60% en aceite; 3 mg) en una porción. La mezcla resultante se

dejó agitar durante 30 minutos, a continuación se trató con MeI (0.005 mL), y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (5% de MeOH/DCM), proporcionando el producto como un sólido blanco (0.015 g).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.54-7.50 (m, 2H), 7.33-7.31 (m, 2H), 7.12-7.05 (m, 4H), 3.34 (s, 2H), 3.22-3.20 (m, 6H), 2.23-2.21 (m, 4H), 1.63 (s, 3H).

EJEMPLO 161

Clorhidrato de la fenilamida del ácido 4-(5-bromo-2-hidroxi-3-metoxi-bencil)-piperacín-1-carboxílico



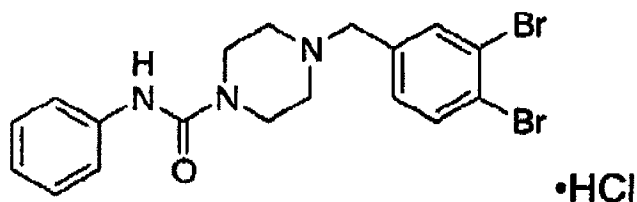
A una solución de la fenilamida del ácido 4-(5-bromo-2-hidroxi-3-metoxi-bencil)-piperacín-1-carboxílico (1.2 g) en Et₂O (16 mL), se le agregó HCl (2 M en Et₂O, 3.5 mL). Después de 1 hora, la mezcla se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7.40-7.20 (m, 6H), 7.10-7.05 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.94 (s, 3H).

Los compuestos en los Ejemplos 162-163 se prepararon en analogía con el Ejemplo 161.

EJEMPLO 162**Clorhidrato de la fenilamida del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacín-1-carboxílico**

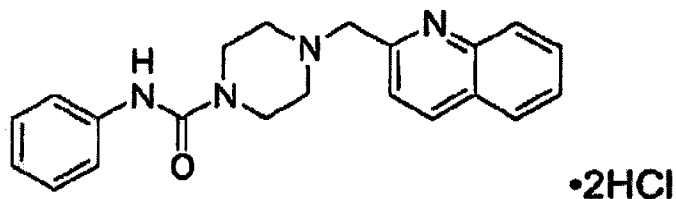
5



^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7.93 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.73-7.34 (m, 2H), 7.30-7.25 (m, 2H),
 10 7.07-7.02 (m, 1H), 4.30 (s amplio, 2H), 3.55-3.10 (m amplio, 8H).

EJEMPLO 163**Diclorhidrato de la fenilamida del ácido 4-quinolin-2-ilmetil-piperacín-1-carboxílico**

15



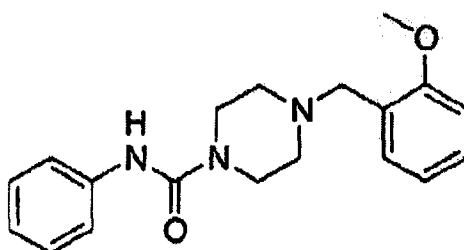
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 8.73 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.01-7.94 (m, 2H), 7.77-7.72 (m, 1.2H), 7.65-7.56 (m, 2H), 7.36-7.32 (m, 2H), 7.16-7.10 (m, 2H), 6.87-6.82 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.70 (s amplio, 4H).

Los siguientes compuestos en los Ejemplos 164-167 pueden prepararse utilizando los métodos análogos a aquellos descritos en los ejemplos precedentes.

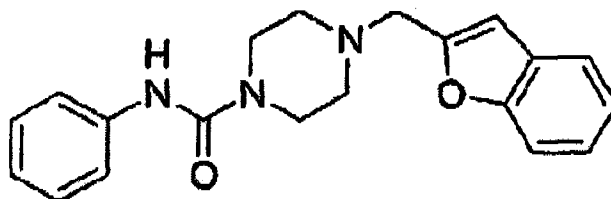
5

EJEMPLO 164**Fenilamida del ácido 4-(2-metoxi-bencil)-piperacín-1-carboxílico**

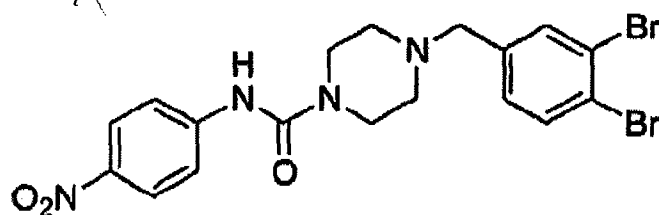
10

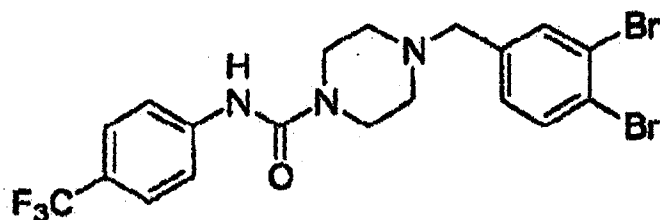
**EJEMPLO 165****Fenilamida del ácido 4-benzofuran-2-ilmetil-piperacín-1-carboxílico**

15

**EJEMPLO 166****(4-Nitro-fenil)-amida del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacín-1-carboxílico**

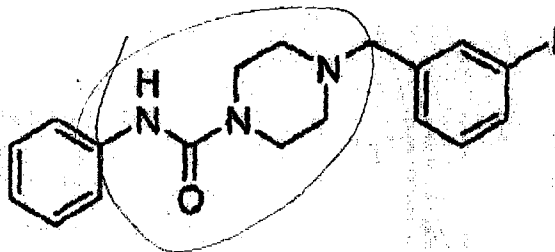
20



EJEMPLO 167**(4-Trifluorometil-fenil)-amida del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacín-1-carboxílico**

Los compuestos del título per se de los Ejemplos A hasta J se conocen y pueden obtenerse a partir de fuentes comerciales. Los compuestos descritos en los Ejemplos K y L se proporcionan para propósitos comparativos. Todos los compuestos en los Ejemplos A hasta L se prepararon de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente.

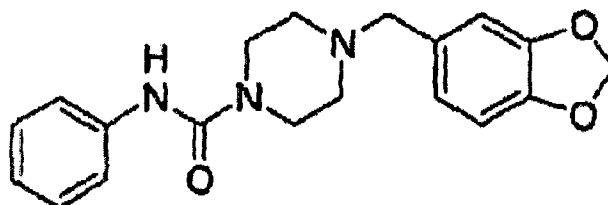
10

EJEMPLO A**Fenilamida del ácido 4-(3-yodo-bencil)-piperacín-1-carboxílico**

El compuesto del título se preparó a partir de la fenilamida del ácido piperacín-1-carboxílico y el 3-yodobenzaldehído.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.71 (s, 1H), 7.62-7.60 (m, 1H), 7.36-7.26 (m, 5H), 7.09-7.01 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 3.52-3.48 (m, 6H), 2.49-2.46 (m, 4H).

5

EJEMPLO B**Fenilamida del ácido 4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperacin-1-carboxílico**

10

El compuesto del título se preparó a partir de la fenilamida del ácido piperacin-1-carboxílico y el benzo[1,3]dioxol-5-carbaldehído.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.36-7.24 (m, 4H), 7.05-6.99 (m, 1H), 6.86 (s amplio, 1H), 6.77-6.72 (m, 2H), 6.43 (s amplio, 1H), 5.95 (s, 2H), 3.50-3.46 (m, 4H), 3.43 (s, 2H), 2.46-2.42 (m, 4H).

15

EJEMPLO B1

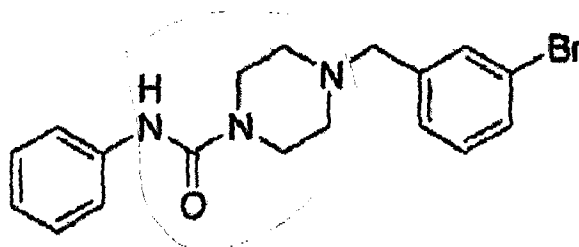
La sal de clorhidrato del compuesto del título se preparó en analogía con el Ejemplo 161.

20

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7.37-7.27 (m, 4H), 7.09-7.00 (m, 3H), 6.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.40-4.26 (m amplio, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.50-3.38 (m amplio, 4H), 3.10-3.00 (m amplio, 2H).

EJEMPLO C**Fenilamida del ácido 4-(3-bromo-bencil)-piperacín-1-carboxílico**

5

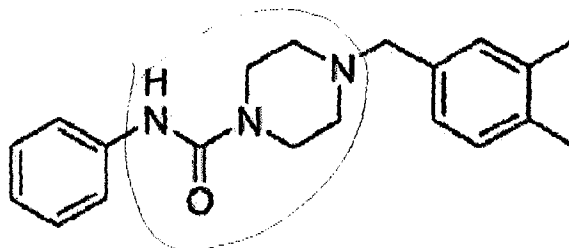


El compuesto del título se preparó a partir de la fenilamida del ácido piperacín-1-carboxílico y el 3-bromobenzaldehído.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.50 (s amplio, 1H), 7.43-7.17 (m, 7H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.47 (s amplio, 1H), 3.52-3.45 (m, 6H), 2.48-2.42 (m, 4H).

EJEMPLO D**Fenilamida del ácido 4-(3,4-dimetil-bencil)-piperacín-1-carboxílico**

15

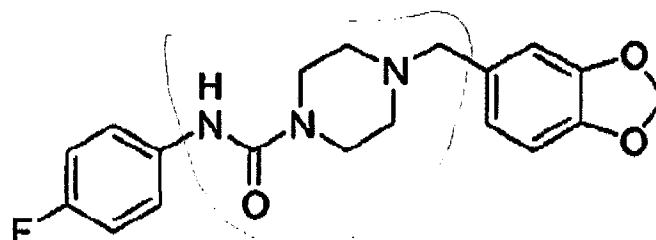


El compuesto del título se preparó a partir de la fenilamida del ácido piperacín-1-carboxílico y el 3,4-dimetilbenzalaldehído.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.35-7.26 (m, 4H), 7.11-7.00 (m, 4H), 6.31 (s, 1H), 3.51-3.48 (m, 6H), 2.49-2.26 (m, 4H), 2.26 (d, $J = 3.8$ Hz, 6H).

EJEMPLO G**(4-Fluoro-fenil)-amida del ácido 4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperacin-1-carboxílico**

5



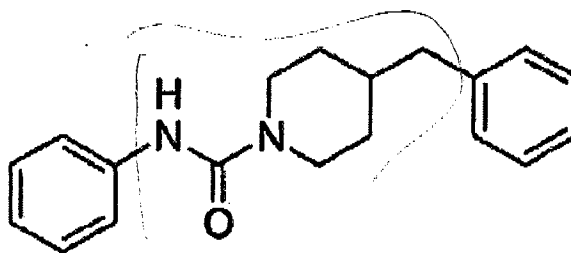
El compuesto del título se preparó a partir del (4-fluoro-fenil)-amida del ácido piperacin-1-carboxílico y piperonal.

10

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.29-7.24 (m, 2H), 6.98-6.92 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.77-6.71 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 5.95 (s, 2H), 3.50-3.45 (m, 6H), 2.45 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H).

EJEMPLO H

15

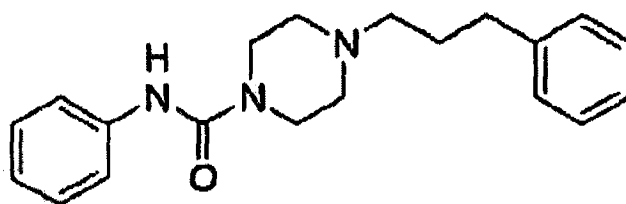
Fenilamida del ácido 4-bencil-piperidin-1-carboxílico

20

El compuesto del título se preparó a partir de la 4-bencilpiperidina y el isocianato de fenilo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.35-7.10 (m, 9H), 7.02-6.97 (m, 1H), 6.50 (s amplio, 1H), 4.07-4.00 (m, 2H), 2.77 (td, $J = 13$, 2.4 Hz, 2H), 2.54 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.76-1.64 (m, 3H), 1.28-1.15 (m, 2H).

5

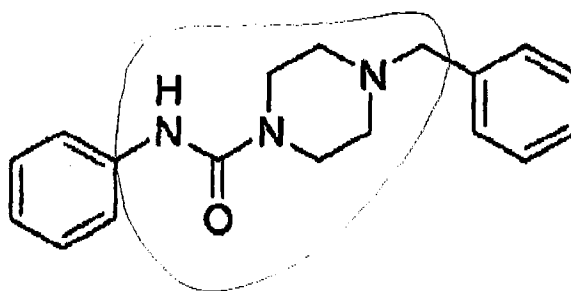
EJEMPLO I**Fenilamida del ácido 4-(3-fenil-propil)-piperacin-1-carboxílico**

10

El compuesto del título se preparó a partir de la fenilamida del ácido piperacin-1-carboxílico y el 3-fenilpropionaldehído.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.36-7.16 (m, 9H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.40 (s amplio, 1H), 3.52-3.47 (m, 4H), 2.65 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.47-2.38 (m, 4H), 2.39 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.88-1.79 (m, 2H).

15

EJEMPLO J**Fenilamida del ácido 4-bencil-piperacin-1-carboxílico**

20

El compuesto del título se preparó a partir de la 1-bencilpiperacina e isocianato de fenilo.

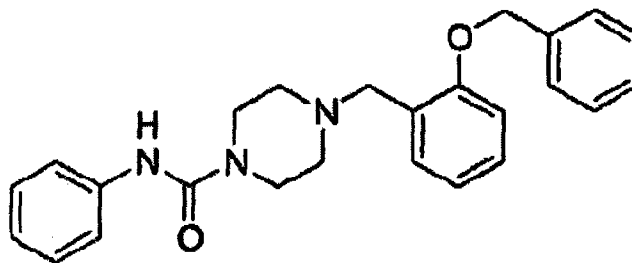
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.35-7.22 (m, 9H), 7.02-6.97 (m, 1H), 6.55 (s amplio, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.48-3.45 (m, 4H), 2.45-2.41 (m, 4H).

5

EJEMPLO K

Fenilamida del ácido 4-(2-benciloxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico

10



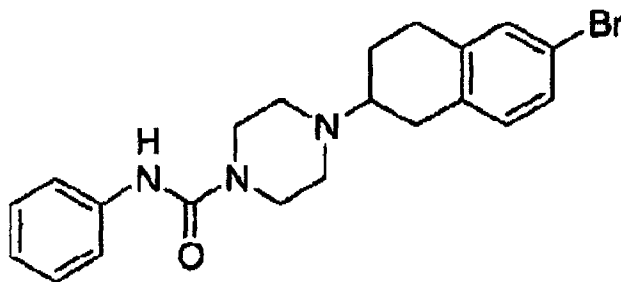
El compuesto del título se preparó a partir de la fenilamida del ácido piperacin-1-carboxílico y el 2-benciloxibenzaldehído.

15

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.49-7.20 (m, 11H), 7.05-6.92 (m, 3H), 6.41 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.51-3.45 (m, 4H), 2.55-2.49 (m, 4H).

EJEMPLO LFenilamida del ácido 4-(6-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-
piperacín-1-carboxílico

5



El compuesto del título se preparó a partir de la fenilamida del
10 ácido piperacín-1-carboxílico y la 6-bromo-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.37-7.21 (m, 6H), 7.06-7.02 (m, 1H),
6.96-6.94 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.55-3.53 (m, 4H), 2.94-2.64 (m, 9H),
2.12-2.08 (m, 1H), 1.69-1.61 (m, 1H).

15

Métodos biológicosMétodo de ensayo 1

Pelotillas T84 congeladas (contenido de 1-4 x platos de cultivo
de 15 cm) se homogeneizaron en 300 mL de amortiguador de ensayo de
FAAH (Tris 125 mM, EDTA 1 mM, glicerol al 0.2%, Triton X-100 al 0.02%,
20 Hepes 0.4 mM, pH 9). La mezcla del ensayo se preparó de 50 μL del
homogenado celular, 10 μL del compuesto de prueba y 40 μL de anandamida
[1- ^3H -etanolamina] (^3H -AEA; Perkin-Elmer, 10.3 Ci/mmol), que se agregaron al
final, para una concentración final del trazador de 200 nM. La mezcla de

reacción se incubó a t_a durante 1 hora (h). Durante la incubación, placas de filtro Multiscreen de 96 pozos (número de catálogo MAFCNOB50; Millipore, Bedford, Massachussetts, EUA) se cargaron con 25 μ L de carbón activado (cargador de la columna Multiscreen, número de catálogo MACL09625, Millipore) y se lavaron una vez con 100 μ L de MeOH. También durante la incubación, las placas DYNEX MicroLite de 96 pozos (número de catálogo NL510410) se cargaron con 100 μ L de MicroScint40 (número de catálogo 6013641, Packard Bioscience, Meriden, Connecticut, EUA). Después de 1 hora de incubación, 60 μ L de la mezcla de reacción se transfirieron a las placas de carbón, que se montaron a continuación en la parte superior de las placas DYNEX utilizando los Armazones de Alineación de la Centrifuga (número de catálogo MACF09604, Millipore). La etanolamina marcada sin unir, se centrifugó a través hasta la placa inferior (5 minutos a 2000 rpm), que se precargó con el centelleante, como se describió anteriormente. Las placas se sellaron y se dejaron a t_a durante 1 hora antes de contar en un TopCount de Hewlett Packard. Los resultados de los compuestos probados en este ensayo se presentan en el Cuadro 1.

CUADRO 1

20

Ej.	CI ₅₀ (nM)		Ej.	CI ₅₀ (nM)		Ej.	CI ₅₀ (nM)
18	17		63	69		111	250
19	19		64	220		112	61
20	19		65	9		113	8000
21	31		66	1600		114	2300
22	26		67	8000		115	4000

	23	73		68	95		116	240
	24	52		69	23		117	360
	25	57		70	410		118	27
	26	79		71	6000		119	1000
	27	69		72	110		120	170
	28	80		73	29		121	210
	29	120		74	2000		122	220
5	30	180		75	24		123	1500
	31	200		76	350		124	1800
	32	220		77	32		125	10000
	33	280		78	5000		126	2000
	34	290		79	8000		127	2000
	35	460		80	330		128	2000
	36	470		81	6000		129	2000
	37	590		82	80		130	160
	38	620		83	480		131	33
10	39	1100		84	2500		132	3000
	40	1100		85	19		133	50
	41	1300		86	21		134	65
	42	2000		87	48		135	83
	43	4000		88	100		136	67
	44	4000		89	22		137	1000
	45	>10000		90	75		138	59
	46	>10000		91	130		139	380
	47	>10000		92	240		161	210
	48	3500		93	460		162	38
15	49	4500		94	470		163	23
	50	3000		95	500		A	120
	51	6000		96	>10000		B	350
	52	87		97	120		B1	1200
	53	230		98	130		C	280
	54	170		99	1600		D	630
	55	28		100	200		E	1300
	56	9000		101	360		F	>10000
	57	54		102	540		G	1600
	58	100		103	6000		H	270
20	59	21		104	690		I	1700
	60	9		108	270		J	2000
	61	20		109	200		K	>10000
	62	18		110	200		L	370

NO PROVIDED

Método de ensayo 2

A. Transfección de células con FAAH humana

Un plato de cultivo de tejido de 10 con una monocapa confluyente de células SK-N-MC se dividió 2 días (d) antes de la transfección. Utilizando una técnica estéril, el medio se retiró y las células se desprendieron del plato por la adición de tripsina. Un quinto de las células se colocó entonces en un nuevo plato de 10 cm. Las células se cultivaron en una incubadora a 37°C con CO₂ al 5% en Medio Esencial Mínimo de Eagle con Suero de Bovino Fetal al 10%. Después de 2 días, las células estaban aproximadamente 80% confluentes. Estas células se retiraron del plato con tripsina y se granularon en una centrífuga clínica. La pelotilla se resuspendió en 400 µL de medio completo y se transfirieron a una cubeta de electroporación con un hueco de 0.4 cm entre los electrodos. Se agregó ADNc de FAAH humana superenrollado (1 µg) a las células y se mezcló. El voltaje para la electroporación se ajustó a 0.25 kV, y la capacitancia se ajustó a 960 µF. Después de la electroporación, las células se diluyeron en medio completo (10 mL) y se emplacaron en cuatro platos de 10 cm. Debido a la variabilidad en la eficiencia de la electroporación, se emplacaron cuatro concentraciones diferentes de las células. Las relaciones utilizadas fueron 1:20, 1:10 y 1:5, con el resto de las células que se agregan al cuarto plato. Las células se dejaron recuperar durante 24 horas antes de agregar el medio de selección (medio completo con 600 µg/mL de G418). Después de 10 días, los platos se analizaron para las colonias de células supervivientes. Se utilizaron los platos

con las colonias bien aisladas. Las células de las colonias individuales se aislaron y probaron. Las clonas que mostraron la mayor actividad de la FAAH, como se mide por la hidrólisis de anandamida, se utilizaron para un estudio adicional.

5

B. Ensayo de la FAAH

Pelotillas T84 congeladas o células SK-N-MC transfectadas (contenido de 1 x platos de cultivo de 15 cm) se homogeneizaron en 50 mL de amortiguador de ensayo de FAAH (Tris 125 mM, EDTA 1 mM, glicerol al 0.2%,
10 Triton X-100 al 0.02%, Hepes 0.4 mM, pH 9). La mezcla del ensayo consistió de 50 µL del homogenado celular, 10 µL del compuesto de prueba y 40 µL de anandamida [$1\text{-}^3\text{H}$ -etanolamina] (^3H -AEA; Perkin-Elmer, 10.3 Ci/mmol), que se agregaron al final, para una concentración final del trazador de 80 nM. La mezcla de reacción se incubó a ta durante 1 hora (h). Durante la incubación,
15 placas de filtro Multiscreen de 96 pozos (número de catálogo MAFCNOB50; Millipore, Bedford, Massachussetts, EUA) se cargaron con 25 µL de carbón activado (cargador de la columna Multiscreen, número de catálogo MACLO9625, Millipore) y se lavaron una vez con 100 µL de MeOH. También durante la incubación, las placas DYNEX MicroLite de 96 pozos (número de
20 catálogo NL510410) se cargaron con 100 µL de MicroScint40 (número de catálogo 6013641, Packard Bioscience, Meriden, Connecticut, EUA). Después de 1 hora de incubación, 60 µL de la mezcla de reacción se transfirieron a las placas de carbón, que se montaron a continuación en la

parte superior de las placas DYNEX utilizando los Armazones de Alineación de la Centrífuga (número de catálogo MACF09604, Millipore). La etanolamina marcada sin unir, se centrifugó a través hasta la placa inferior (5 minutos a 2000 rpm), que se precargó con el centelleante, como se describió anteriormente. Las placas se sellaron y se dejaron a ta durante 1 hora antes de contar en un TopCount de Hewlett Packard. Los resultados de los compuestos probados en este ensayo se presentan en el Cuadro 2.

CUADRO 2

Ej.	CI ₅₀ (nM)		Ej.	CI ₅₀ (nM)
18	23		145	8000
21	19		146	380
32	380		147	3000
34	330		148	>10000
41	3000		149	4000
52	100		150	130
59	16		151	1700
98	220		152	4000
105	>10000		153	1000
106	230		154	282
107	650		155	8000
140	>10000		156	840
141	5000		157	65
142	4100		158	>10000
143	1800		159	>10000
144	2000		160	>10000

No están en prioridad

Método de ensayo 3

A. Transfección de las células con FAAH de rata

Un plato de cultivo de tejido de 10 con una monocapa confluyente de células SK-N-MC se dividió 2 días (d) antes de la transfección. Utilizando

una técnica estéril, el medio se retiró y las células se desprendieron del plato por la adición de tripsina. Un quinto de las células se colocó entonces en un nuevo plato de 10 cm. Las células se cultivaron en una incubadora a 37°C con CO₂ al 5% en Medio Esencial Mínimo de Eagle con Suero de Bovino Fetal al 10%. Después de 2 días, las células estaban aproximadamente 80% confluentes. Estas células se retiraron del plato con tripsina y se granularon en una centrífuga clínica. La pelotilla se resuspendió en 400 µL de medio completo y se transfirieron a una cubeta de electroporación con un hueco de 0.4 cm entre los electodos. Se agregó ADNc de FAAH de rata superenrollado (1 µg) a las células y se mezcló. El voltaje para la electroporación se ajustó a 0.25 kV, y la capacitancia se ajustó a 960 µF. Después de la electroporación, las células se diluyeron en medio completo (10 mL) y se emplacaron en cuatro platos de 10 cm. Debido a la variabilidad en la eficiencia de la electroporación, se emplacaron cuatro concentraciones diferentes de las células. Las relaciones utilizadas fueron 1:20, 1:10 y 1:5, con el resto de las células que se agregan al cuarto plato. Las células se dejaron recuperar durante 24 horas antes de agregar el medio de selección (medio completo con 600 µg/mL de G418). Después de 10 días, los platos se analizaron para las colonias de células supervivientes. Se utilizaron los platos con las colonias bien aisladas. Las células de las colonias individuales se aislaron y probaron. Las clonas que mostraron la mayor actividad de la FAAH, como se mide por la hidrólisis de anandamida, se utilizaron para un estudio adicional.

144

B. Ensayo de la FAAH

Pelotillas T84 congeladas o células SK-N-MC transfectadas (contenido de 1 x platos de cultivo de 15 cm) se homogeneizaron en 50 mL de amortiguador de ensayo de FAAH (Tris 125 mM, EDTA 1 mM, glicerol al 0.2%,
5 Triton X-100 al 0.02%, Hepes 0.4 mM, pH 9). La mezcla del ensayo consistió de 50 µL del homogenado celular, 10 µL del compuesto de prueba y 40 µL de anandamida [$1\text{-}^3\text{H}$ -etanolamina] (^3H -AEA; Perkin-Elmer, 10.3 Ci/mmol), que se agregaron al final, para una concentración final del trazador de 80 nM. La mezcla de reacción se incubó a ta durante 1 hora (h). Durante la incubación,
10 placas de filtro Multiscreen de 96 pozos (número de catálogo MAFCNOB50; Millipore, Bedford, Massachussetts, EUA) se cargaron con 25 µL de carbón activado (cargador de la columna Multiscreen, número de catálogo MACL09625, Millipore) y se lavaron una vez con 100 µL de MeOH. También durante la incubación, las placas DYNEX MicroLite de 96 pozos (número de
15 catálogo NL510410) se cargaron con 100 µL de MicroScint40 (número de catálogo 6013641, Packard Bioscience, Meriden, Connecticut, EUA). Después de 1 hora de incubación, 60 µL de la mezcla de reacción se transfirieron a las placas de carbón, que se montaron a continuación en la parte superior de las placas DYNEX utilizando los Armazones de Alineación
20 de la Centrífuga (número de catálogo MACF09604, Millipore). La etanolamina marcada sin unir, se centrifugó a través hasta la placa inferior (5 minutos a 2000 rpm), que se precargó con el centelleante, como se describió anteriormente. Las placas se sellaron y se dejaron a ta durante 1 hora antes

de contar en un TopCount de Hewlett Packard. Los resultados de los compuestos probados en este ensayo se presentan en el Cuadro 3.

CUADRO 3

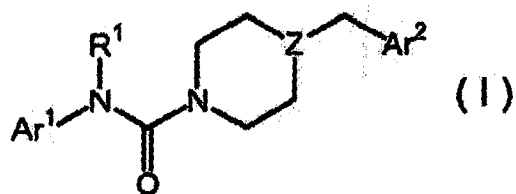
5	Ej.	CI ₅₀ (nM)		Ej.	CI ₅₀ (nM)
	18	265		143	8000
	19	350		144	10000
	21	180		145	10000
	22	1400		146	6500
	26	130		147	10000
	32	10000		148	10000
	34	410		149	10000
	41	10000		150	290
10	52	290		151	2000
	57	430		152	10000
	59	50		153	60000
	68	610		154	2000
	98	6500		155	10000
	105	10000		156	8000
	106	2000		157	350
	107	8000		158	10000
	111	2000		159	10000
15	112	370		160	10000
	140	10000		162	270
	141	8000		B	8000
	142	4000		G	10000

Aunque la invención se ha ilustrado con referencia a las modalidades ejemplares y preferidas, se entenderá que la invención no pretende estar limitada a la descripción detallada anterior, sino que se define por las reivindicaciones anexas como se considera apropiado bajo los principios de la ley de patentes.

NOVEDAD DE LA INVENCIONREIVINDICACIONES

5

1.- Un compuesto de la Fórmula (I):



- 10 en donde: Z es -N o >CH; R¹ es -H o alquilo de C₁₋₄; Ar¹ es 2-tiazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo o fenilo, cada uno no sustituido o sustituido en un miembro del anillo del carbono con uno o dos porciones de R^a; en donde cada porción de R^a se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₄, alquenilo de
- 15 C₂₋₄, -OH, -Oalquilo de C₁₋₄, halo, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -SH, -S(O)₀₋₂alquilo de C₁₋₄, -OSO₂alquilo de C₁₋₄, -CO₂alquilo de C₁₋₄, -CO₂H, -COalquilo de C₁₋₄, -N(R^b)R^c, -SO₂NR^bR^c, -NR^bSO₂R^c, -C(=O)NR^bR^c, -NO₂, y -CN, en donde R^b y R^c son cada uno de manera independiente -H o alquilo de C₁₋₄; y Ar² es: (a) 1-naftilo no sustituido; o porciones de fenantrenilo, pirenilo, fluorenilo, 2-naftilo
- 20 o N-R^d-9H-carbazolilo, en donde R^d se selecciona del grupo que consiste de -H, alquilo de C₁₋₄ y fenilo, cada porción está no sustituida o sustituida con uno, dos o tres sustituyentes R^e, en donde cada sustituyente R^e se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₄, alquenilo de

- C₂₋₄, OH, -Oalquilo de C₁₋₄, halo, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -SH, -S(O)₀₋₂alquilo de C₁₋₄, -OSO₂alquilo de C₁₋₄, -CO₂alquilo de C₁₋₄, -CO₂H, -COalquilo de C₁₋₄, -N(R^b)R^c, -SO₂NR^bR^c, -NR^bSO₂R^c, -C(=O)NR^bR^c, -NO₂, y -CN, en donde R^b y R^c son como se definió previamente; (b) fenilo fusionado a dos átomos de carbono del anillo adyacentes a un grupo seleccionado del grupo que consiste de -(CH₂)₃₋₅ que tiene 0 ó 1 dobles enlaces, -OCH₂CH₂O- y -OCF₂O- para formar una estructura anular fusionada; o fenilo sustituido en los átomos de carbono del anillo adyacentes con -OCH₂O- para formar 4-benzo[1,3]dioxolilo; cada porción fenilo está no sustituida o sustituida además con uno, dos o tres sustituyentes R^e como se definió previamente; (c) Ar⁶, en donde Ar⁶ es un heteroarilo monocíclico de 6 miembros que tiene un carbono como un punto de unión, con uno o dos heteroátomos del nitrógeno, no sustituidos o sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes R^e como se definió previamente; (d) un heteroarilo bicíclico fusionado que tiene 9 ó 10 miembros que tiene un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de N, O y S, con un átomo de carbono como el punto de unión al anillo, y que tiene opcionalmente hasta cuatro átomos del anillo de carbono adicionales reemplazados con nitrógeno, el heteroarilo bicíclico fusionado tiene no más que cinco heteroátomos, y está no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R^e como se definió previamente; (e) fenilo sustituido en la posición 3 ó 4 con R^g, y sustituido opcionalmente además con uno, dos o tres sustituyentes R^h, en donde cada R^g se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de alquilo de C₂₋₈, alquenilo de C₂₋₈, -Ocicloalquilo de C₃₋₈, -Oheterocicloalquilo de C₃₋₈, y

5
10
15
20
esta

-O-alquilo de C₂₋₁₀ sustituido opcionalmente con -NRⁱR^j, en donde Rⁱ y R^j son
 cada uno de manera independiente -H o alquilo de C₁₋₈, o Rⁱ y R^j se toman
 junto con el átomo del anillo de nitrógeno del unión para formar un anillo de
 heterocicloalquilo de 5, 6 ó 7 miembros, que tiene opcionalmente un átomo del
 5 anillo del carbono adicional reemplazado con O, S, >NH o >Nalquilo de C₁₋₄; y
 cada sustituyente R^h se selecciona de manera independiente del grupo que
 consiste de alquilo de C₁₋₄, alquenilo de C₂₋₄, -OH, -Oalquilo de C₁₋₄, halo, -
 CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -SH, -S(O)₀₋₂alquilo de C₁₋₄, -OSO₂alquilo de C₁₋₄,
 -CO₂alquilo de C₁₋₄, -CO₂H, -COalquilo de C₁₋₄, -N(R^b)R^c, -SO₂NR^bR^c,
 10 -NR^bSO₂R^c, -C(=O)NR^bR^c, -NO₂, y -CN, en donde R^b y R^c son como se definió
 previamente; (f) fenilo sustituido en la posición 3 ó 4 con -L-Ar³, en donde: L
 es un enlazante seleccionado del grupo que consiste de -(CH₂)₁₋₃-, -CH=CH-, -
 O-, -OCH₂-, -CH₂O-, -NH-, >Nalquilo de C₁₋₄, >S(=O)₀₋₂-, -OSO₂-, -C≡C-, -
 C(=O)-, y un enlace covalente; y Ar³ es una porción seleccionada del grupo
 15 que consiste de: (1) fenilo, naftilo y fenantrenilo, (2) Ar^{6'}, en donde Ar^{6'} es un
 heteroarilo monocíclico de 6 miembros, que tiene un carbono como un punto
 de unión, que tiene uno o dos heteroátomos del nitrógeno, (3) Ar^{5'}, en donde
 Ar^{5'} es un heteroarilo monocíclico de 5 miembros, que tiene un carbono como
 un punto de unión, con un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste
 20 de O, S, >NH y >NR^f, en donde R^f es alquilo de C₁₋₈ o fenilalquilo de C₀₋₃, y
 que tiene cero, uno, dos o tres heteroátomos de nitrógeno adicionales, y (4)
 un heteroarilo bicíclico fusionado de 9 ó 10 miembros, que tiene un
 heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de N, O y S, con un

carbono como el punto de unión al anillo, y que tiene opcionalmente hasta cuatro átomos del anillo de carbono adicionales reemplazados con nitrógeno, el heteroarilo bicíclico fusionado tiene no más que cinco heteroátomos; en donde cada una de las porciones (1) hasta (4) está disustituida opcionalmente

5 en carbonos adyacentes con -Oalquilen de $C_{1-4}O-$, $-(CH_2)_{2-3}NH-$, $-(CH_2)_{1-2}NH(CH_2)-$, $-(CH_2)_{2-3}N(\text{alquilo de } C_{1-4})$ o $(CH_2)_{1-2}N(\text{alquil de } C_{1-4})(CH_2)$, para formar una estructura anular fusionada, y está sustituida opcionalmente además con uno, dos o tres sustituyentes R^k , en donde cada sustituyente R^k se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de alquilo de

10 C_{1-4} , alquenilo de C_{2-4} , -OH, -Oalquilo de C_{1-4} , halo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-SCF_3$, -SH, $-S(O)_{0-2}$ alquilo de C_{1-4} , $-OSO_2$ alquilo de C_{1-4} , $-CO_2$ alquilo de C_{1-4} , $-CO_2H$, $-CO$ alquilo de C_{1-4} , $-N(R^b)R^c$, $-SO_2NR^bR^c$, $-NR^bSO_2R^c$, $-C(=O)NR^bR^c$, $-NO_2$, y $-CN$, en donde R^b y R^c son como se definió previamente; (g) 2-hidroxifenilo o (2-metoxifenilo) no sustituidos o sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes R^l ,

15 en donde cada sustituyente R^l se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de $-CH_3$, 6-alquilo de C_{2-4} , 6-alquenilo de C_{2-4} , -OH, $-OCH_3$, 6-Oalquilo de C_{2-6} , halo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-SCF_3$, -SH, -Salquilo de C_{1-4} , $-SO_2$ alquilo de C_{1-4} , $-CO_2$ alquilo de C_{1-4} , $-CO_2H$, $-CO$ alquilo de C_{1-4} , $-N(R^b)R^c$, $-SO_2NR^bR^c$, $-NR^bSO_2R^c$, $-C(=O)NR^bR^c$, $-NO_2$, y $-CN$, en donde R^b y R^c son

20 como se definió previamente; (h) 4-halofenilo, no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R^m , en donde cada sustituyente R^m se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de $-CH_3$, 2-alquilo de C_{2-4} , 2-alquenilo de C_{2-4} , 3-hidroxi, 4-hidroxi, $-OCH_3$, 2-Oalquilo de C_{2-6} ,

halo, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SH}$, $-\text{Salquilo de C}_{1-4}$, $-\text{SO}_2\text{alquilo de C}_{1-4}$, $-\text{CO}_2\text{alquilo de C}_{1-4}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{COalquilo de C}_{1-4}$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{R}^c$, $-\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^b\text{SO}_2\text{R}^c$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NO}_2$, y $-\text{CN}$, en donde R^b y R^c son como se definió previamente; o (ii) 2-bromofenilo, 3-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, o 3,4-dimetoxifenilo; en donde cuando Ar^2 es el 4-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 4-clorofenilo o 3-metoxifenilo, Ar^1 no es fenilo no sustituido o fenilo sustituido con 4-Cl, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, o 4- CO_2Et ; y en donde cuando Ar^2 es el 3,4-diclorofenilo, Ar^1 no es fenilo sustituido con 4-Cl, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, o 4- CO_2Et ; o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o un metabolito farmacéuticamente activo del compuesto.

2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^1 es metilo. *ejemplo 160*

3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Ar^1 es 2-tiazolilo.

4.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Ar^2 es 2-metoxifenilo, no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R^1 .

5.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Ar^2 es 3,4-diclorofenilo.

6.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque: Z es $-\text{N}$ o $>\text{CH}$; R^1 es $-\text{H}$ o alquilo de C_{1-4} ; Ar^1 es 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo o fenilo, cada uno no sustituido o sustituido en un miembro del anillo del

carbono con uno o dos porciones de R^a ; en donde cada porción de R^a se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4} , alqueno de C_{2-4} , -OH, -Oalquilo de C_{1-4} , halo, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -SH, -S(O)₀₋₂alquilo de C_{1-4} , -OSO₂alquilo de C_{1-4} , -CO₂alquilo de C_{1-4} , -CO₂H,

5 -COalquilo de C_{1-4} , -N(R^b)R^c, -SO₂NR^bR^c, -NR^bSO₂R^c, -C(=O)NR^bR^c, -NO₂, y -CN, en donde R^b y R^c son cada uno de manera independiente -H o alquilo de C_{1-4} ; y Ar² es: (a) 1-naftilo no sustituido; o porciones de fenantrenilo, pirenilo, fluorenilo, 2-naftilo o N-R^d-9H-carbazolilo, en donde R^d se selecciona del grupo que consiste de -H, alquilo de C_{1-4} y fenilo, cada porción está no

10 sustituida o sustituida con uno, dos o tres sustituyentes R^e, en donde cada sustituyente R^e se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4} , alqueno de C_{2-4} , OH, -Oalquilo de C_{1-4} , halo, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -SH, -S(O)₀₋₂alquilo de C_{1-4} , -OSO₂alquilo de C_{1-4} , -CO₂alquilo de C_{1-4} , -CO₂H, -COalquilo de C_{1-4} , -N(R^b)R^c, -SO₂NR^bR^c, -NR^bSO₂R^c,

15 -C(=O)NR^bR^c, -NO₂, y -CN, en donde R^b y R^c son como se definió previamente; (b) fenilo fusionado a dos átomos de carbono del anillo adyacentes a un grupo seleccionado del grupo que consiste de -(CH₂)₃₋₅ que tiene 0 ó 1 dobles enlaces, -OCH₂CH₂O-, y -OCF₂O- para formar una estructura anular fusionada; o fenilo sustituido en los átomos de carbono del

20 anillo adyacentes con -OCH₂O- para formar 4-benzo[1,3]dioxolilo; cada porción fenilo está no sustituida o sustituida además con uno, dos o tres sustituyentes R^e como se definió previamente; (c) Ar⁶, en donde Ar⁶ es un heteroarilo monocíclico de 6 miembros que tiene un carbono como un punto

- de unión, con uno o dos heteroátomos del nitrógeno, no sustituidos o sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes R^e como se definió previamente;
- (d) un heteroarilo bicíclico fusionado que tiene 9 ó 10 miembros que tiene un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de N, O y S, con un átomo de carbono como el punto de unión al anillo, y que tiene opcionalmente hasta cuatro átomos del anillo de carbono adicionales reemplazados con nitrógeno, el heteroarilo bicíclico fusionado tiene no más que cinco heteroátomos, y está no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R^e como se definió previamente; (e) fenilo sustituido en la posición 3 ó 4 con R^g , y sustituido opcionalmente además con uno, dos o tres sustituyentes R^h , en donde cada R^g se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de alquilo de C_{2-8} , alquenilo de C_{2-8} , -Ocicloalquilo de C_{3-8} , -Oheterocicloalquilo de C_{3-8} , y -O-alquilo de C_{2-10} sustituido opcionalmente con $-NR^iR^j$, en donde R^i y R^j son cada uno de manera independiente -H o alquilo de C_{1-8} , o R^i y R^j se toman junto con el átomo del anillo de nitrógeno del unión para formar un anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 ó 7 miembros, que tiene opcionalmente un átomo del anillo del carbono adicional reemplazado con O, S, >NH o >Nalquilo de C_{1-4} ; y cada sustituyente R^h se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4} , alquenilo de C_{2-4} , -OH, -Oalquilo de C_{1-4} , halo, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -SH, -S(O)₀₋₂alquilo de C_{1-4} , -OSO₂alquilo de C_{1-4} , -CO₂alquilo de C_{1-4} , -CO₂H, -COalquilo de C_{1-4} , -N(R^b) R^c , -SO₂N R^bR^c , -N R^b SO₂ R^c , -C(=O)N R^bR^c , -NO₂, y -CN, en donde R^b y R^c son como se definió previamente; (f) fenilo sustituido en la posición 3 ó 4 con -L-Ar³, en donde: L

es un enlazante seleccionado del grupo que consiste de $-(CH_2)_{1-3}-$, $-CH=CH-$,
 $-O-$, $-OCH_2-$, $-CH_2O-$, $-NH-$, $>N$ alquilo de C_{1-4} , $>S(=O)_{0-2}$, $-OSO_2-$, $-C\equiv C$,
 $-C(=O)-$, y un enlace covalente; y Ar^3 es una porción seleccionada del grupo
que consiste de: (1) fenilo, naftilo y fenantrenilo, (2) $Ar^{6'}$, en donde $Ar^{6'}$ es un
5 heteroarilo monocíclico de 6 miembros, que tiene un carbono como un punto
de unión, que tiene uno o dos heteroátomos del nitrógeno, (3) $Ar^{5'}$, en donde
 $Ar^{5'}$ es un heteroarilo monocíclico de 5 miembros, que tiene un carbono como
un punto de unión, con un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste
de O, S, $>NH$ y $>NR^f$, en donde R^f es alquilo de C_{1-8} o fenilalquilo de C_{0-3} , y
10 que tiene cero, uno, dos o tres heteroátomos de nitrógeno adicionales, y (4)
un heteroarilo bicíclico fusionado de 9 ó 10 miembros, que tiene un
heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de N, O y S, con un
carbono como el punto de unión al anillo, y que tiene opcionalmente hasta
cuatro átomos del anillo de carbono adicionales reemplazados con nitrógeno,
15 el heteroarilo bicíclico fusionado tiene no más que cinco heteroátomos; en
donde cada una de las porciones (1) hasta (4) está disustituida opcionalmente
en carbonos adyacentes con $-O$ alquilen de $C_{1-4}O-$, $-(CH_2)_{2-3}NH-$,
 $-(CH_2)_{1-2}NH(CH_2)-$, $-(CH_2)_{2-3}N$ (alquilo de C_{1-4}) o $(CH_2)_{1-2}N$ (alquil de C_{1-4})(CH_2),
para formar una estructura anular fusionada, y está sustituida opcionalmente
20 además con uno, dos o tres sustituyentes R^k , en donde cada sustituyente R^k
se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de alquilo de
 C_{1-4} , alquenilo de C_{2-4} , $-OH$, $-O$ alquilo de C_{1-4} , halo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-SCF_3$, $-SH$,
 $-S(O)_{0-2}$ alquilo de C_{1-4} , $-OSO_2$ alquilo de C_{1-4} , $-CO_2$ alquilo de C_{1-4} , $-CO_2H$,

-COalquilo de C₁₋₄, -N(R^b)R^c, -SO₂NR^bR^c, -NR^bSO₂R^c, -C(=O)NR^bR^c, -NO₂, y
 -CN, en donde R^b y R^c son como se definió previamente; (g) 2-hidroxifenilo o
 2-metoxifenilo, no sustituidos o sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes
 R^l, en donde cada sustituyente R^l se selecciona de manera independiente del
 5 grupo que consiste de -CH₃, 6-alquilo de C₂₋₄, 6-alquenilo de C₂₋₄, -OH, -OCH₃,
 6-Oalquilo de C₂₋₆, halo, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -SH, -Salquilo de C₁₋₄,
 -SO₂alquilo de C₁₋₄, -CO₂alquilo de C₁₋₄, -CO₂H, -COalquilo de C₁₋₄, -N(R^b)R^c,
 -SO₂NR^bR^c, -NR^bSO₂R^c, -C(=O)NR^bR^c, -NO₂, y -CN, en donde R^b y R^c son
 como se definió previamente; (h) 4-halofenilo, no sustituido o sustituido con
 10 uno, dos o tres sustituyentes R^m, en donde cada sustituyente R^m se
 selecciona de manera independiente del grupo que consiste de -CH₃, 2-alquilo
 de C₂₋₄, 2-alquenilo de C₂₋₄, 3-hidroxi, 4-hidroxi, -OCH₃, 2-Oalquilo de C₂₋₆,
 halo, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -SH, -Salquilo de C₁₋₄, -SO₂alquilo de C₁₋₄,
 -CO₂alquilo de C₁₋₄, -CO₂H, -COalquilo de C₁₋₄, -N(R^b)R^c, -SO₂NR^bR^c,
 15 -NR^bSO₂R^c, -C(=O)NR^bR^c, -NO₂, y -CN, en donde R^b y R^c son como se definió
 previamente; o (i) 2-bromofenilo, 3-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, o
 3,4-dimetoxifenilo; en donde cuando Ar² es el 4-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo,
 4-clorofenilo o 3-metoxifenilo, Ar¹ no es fenilo no sustituido o fenilo sustituido
 con 4-Cl, -NO₂, -CF₃, o 4-CO₂Et; y en donde cuando Ar² es el 3,4-diclorofenilo,
 20 Ar¹ no es fenilo sustituido con 4-Cl, -NO₂, -CF₃, o 4-CO₂Et; o una sal
 farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o un
 metabolito farmacéuticamente activo del compuesto.

7.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado además porque Z es -N-.

8.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado además porque R¹ es -H.

5 9.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado además porque Ar² es fenantren-9-ilo, piren-1-ilo, 9H-fluoren-2-ilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 1-hidroxinaftalen-2-ilo, 6-metoxinaftalen-2-ilo o 9-etil-9H-carbazol-3-ilo, cada uno no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R^e como se definió previamente.

10 10.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado además porque Ar² es indanilo, indenilo, tetrahidronaftilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, cromanilo, 2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxinilo o 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxolilo, cada uno no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R^e como se definió previamente.

15 11.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado además porque Ar² es fenil-1H-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo o 6-bromo-piridin-2-ilo, cada uno no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R^e como se definió previamente.

20 12.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado además porque Ar² es fenilo sustituido en la posición 3- ó 4-con -L-Ar³, en donde L es -CH=CH-, -O-, -OCH₂-, -SO₂-, -OSO₂- o un enlace covalente.

13.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado además porque Ar^2 es 2-hidroxifenilo, 5-bromo-2-hidroxi-3-metoxifenilo o 5-bromo-2-hidroxifenilo.

14.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado además porque Ar^1 es 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo o 4-pirimidinilo, cada uno no sustituido o sustituido en un átomo del anillo de carbono con una o dos porciones R^a como se definió previamente.

15.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado además porque Ar^1 es fenilo no sustituido o sustituido en un átomo del anillo de carbono con una o dos porciones R^a como se definió previamente.

16.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado además porque Ar^1 es 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-carbometoxifenilo, 3-carbometoxifenilo, 4-carbometoxifenilo, 2-carboxifenilo, 3-carboxifenilo o fenilo no sustituido.

17.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado además porque Ar^2 es 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxolilo no sustituido.

18.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado además porque Ar^2 es 4-benzo[1,3]dioxolilo no sustituido.

19.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado además porque Ar^2 es 2-indolilo, 3-indolilo, 2-quinolinilo, 3-quinolinilo o 2-quinoxalinilo, cada uno no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R^e como se definió previamente.

5 20.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado además porque Ar^2 es 2-quinolinilo o 3-quinolinilo.

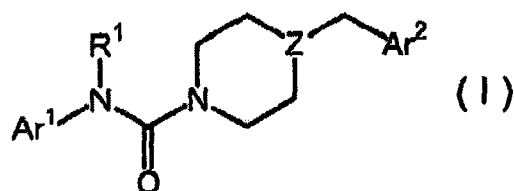
21.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado además porque Ar^2 es 4-etilfenilo, 4-isopropilfenilo, 3-vinilfenilo, 3-etoxifenilo, 4-etoxifenilo, 3-propoxifenilo, 4-propoxifenilo, 3-isobutoxifenilo, 10 4-isopropoxifenilo, 3-isobutoxifenilo, 4-isobutoxifenilo, 4-ciclohexiloxifenilo, 3-(2-dimetilaminoetoxi)fenilo, 3-(2-piperidin-1-iletoxi)fenilo, 3-(3-dimetilaminopropoxi)fenilo o 3-(3-piperidin-1-ilpropoxi)fenilo.

22.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado además porque Ar^3 es 4-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 15 4-metilfenilo, 4-t-butilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-metoxifenilo, 3,5-diclorofenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 3-clorofenilo, 9-fenantrenilo, 4-carbometoxifenilo, 4-metansulfonilfenilo, 3-metoxifenilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo o fenilo no sustituido.

23.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 16, 20 caracterizado además porque Ar^2 es 3,4-dibromofenilo, 3-bromo-4-fluorofenilo, o 4-cloro-3-trifluorometilo.

24.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado además porque Ar^2 es 3,4-dibromofenilo,

25.- Un compuesto de Formula (I):



5 en donde: Z es -N o >CH; R¹ es -H o alquilo de C₁₋₄; Ar¹ es 2-tiazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo o fenilo, cada uno no sustituido o sustituido en un miembro del anillo del carbono con uno o dos porciones de R²; en donde cada porción de R² se selecciona de

10 manera independiente del grupo que consiste de etilo, isopropilo, ter-butilo, alquenilo de C₂₋₄, -OH, -Oalquilo de C₁₋₄, halo, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -SH, -S(O)₀₋₂alquilo de C₁₋₄, -OSO₂alquilo de C₁₋₄, -CO₂alquilo de C₁₋₄, -N(R^b)R^c, -SO₂NR^bR^c, -NR^bSO₂R^c, -C(=O)NR^bR^c, -NO₂, y -CN, en donde R^b y R^c son cada uno de manera independiente -H o alquilo de C₁₋₄; y Ar² es: (a) fenilo

15 fusionado a dos átomos de carbono del anillo adyacentes a un grupo seleccionado del grupo que consiste de -OCH₂O- para formar una estructura anular fusionada, cada porción de fenilo está no sustituida o sustituida además con uno, dos o tres sustituyentes R^e, en donde cada sustituyente R^e se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de alquilo de

20 C₁₋₄, alquenilo de C₂₋₄, OH, -Oalquilo de C₁₋₄, halo, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -SH, -S(O)₀₋₂alquilo de C₁₋₄, -OSO₂alquilo de C₁₋₄, -CO₂alquilo de C₁₋₄, -CO₂H, -COalquilo de C₁₋₄, -N(R^b)R^c, -SO₂NR^bR^c, -NR^bSO₂R^c, -C(=O)NR^bR^c, -NO₂, y -CN, en donde R^b y R^c son como se definió previamente; o (b) Ar⁵, en donde

Ar⁵ es furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, o tetrazolilo, no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R^e como se definió previamente; o una sal farmacéuticamente aceptable, 5 profármaco farmacéuticamente aceptable, o un metabolito farmacéuticamente activo del compuesto.

26.- Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:
fenilamida del ácido 4-naftalen-2-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-quinolin-2-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 10 4-benzo[b]tiofen-2-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(4-yodo-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(3-benciloxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico; 15 fenilamida del ácido 4-(5-Bromo-2-hidroxi-3-metoxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(4-bromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(3-fenoxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(3-Bromo-4-fluoro-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-indan-5-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-benzo[b]tiofen- 20 3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(4-isopropil-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(4-etil-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(5-bromo-2-hidroxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-

piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(3-vinil-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-naftalen-1-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(2-hidroxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del
5 ácido 4-(1H-indol-5-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-piridin-4-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-piridin-2-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-piridin-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(4-isopropoxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-bifenil-4-ilmetil-piperacin-1-carboxílico;
10 fenilamida del ácido 4-quinolin-4-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-benzo[1,3]dioxol-4-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(1-metil-1H-indol-5-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(6-cloro-quinolin-2-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido
15 4-(8-cloro-quinolin-2-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(2-cloro-quinolin-3-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico; (4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-naftalen-2-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; (4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-quinolin-2-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(1-hidroxi-naftalen-2-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-[3-(4-cloro-
20 fenoxi)-bencil]-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-[3-(3,4-dicloro-fenoxi)-bencil]-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(3-p-toliloxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-[3-(4-ter-butil-fenoxi)-bencil]-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-[3-(3-trifluorometil-

fenoxi)-bencil]-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-[3-(4-metoxi-fenoxi)-bencil]-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(6-metoxinaftalen-2-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-fenantren-9-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-piren-1-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(6-cloro-quinolin-3-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-bifenil-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-[3-(4-cloro-bencensulfonil)-bencil]-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(1H-indol-6-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(4-fenoxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(2-cloro-8-metil-quinolin-3-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(1-metil-1H-indol-6-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(4-benciloxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-[3-(3,5-dicloro-fenoxi)-bencil]-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(9H-fluoren-2-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(9-etil-9H-carbazol-3-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(4-estiril-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(4-cloro-3-trifluorometil-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-[2,5-dimetil-1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-ilmetil]-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(2-bromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico; (3-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico; (4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico; (3-metoxi-fenil)-amida del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico; m-tolilamida del ácido 4-

- (3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico; (2-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-
- (3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico; (4-metoxi-fenil)-amida del ácido
- 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico; (2-metoxi-fenil)-amida del ácido
- 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico; (3-cloro-fenil)-amida del ácido
- 5 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico; (2-cloro-fenil)-amida del ácido
- 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico; p-tolilamida del ácido 4-(3,4-
- dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico; (4-cloro-fenil)-amida del ácido 4-(3,4-
- dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico; o-tolilamida del ácido 4-(3,4-dibromo-
- bencil)-piperacin-1-carboxílico; (3-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-quinolin-3-
- 10 ilmetil-piperacin-1-carboxílico; (4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-quinolin-3-
- ilmetil-piperacin-1-carboxílico; (2-cloro-fenil)-amida del ácido 4-quinolin-3-
- ilmetil-piperacin-1-carboxílico; (3-cloro-fenil)-amida del ácido 4-quinolin-3-
- ilmetil-piperacin-1-carboxílico; (4-cloro-fenil)-amida del ácido 4-quinolin-3-
- ilmetil-piperacin-1-carboxílico; (2-metoxi-fenil)-amida del ácido 4-quinolin-3-
- 15 ilmetil-piperacin-1-carboxílico; o-tolilamida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-
- piperacin-1-carboxílico; p-tolilamida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-
- carboxílico; éster metílico del ácido 2-[(4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-
- carbonil)-amino]-benzoico; éster metílico del ácido 3-[(4-quinolin-3-ilmetil-
- piperacin-1-carbonil)-amino]-benzoico; éster metílico del ácido 4-[(4-quinolin-3-
- 20 ilmetil-piperacin-1-carbonil)-amino]-benzoico; (4-metoxi-fenil)-amida del ácido
- 4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; m-tolilamida del ácido 4-quinolin-3-
- ilmetil-piperacin-1-carboxílico; (3-metoxi-fenil)-amida del ácido 4-quinolin-3-
- ilmetil-piperacin-1-carboxílico; (2,4-difluoro-fenil)-amida del ácido 4-quinolin-3-

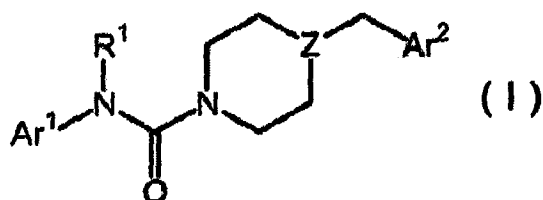
ilmetil-piperacin-1-carboxílico; (2-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; p-tolilamida del ácido 4-bencil-piperidin-1-carboxílico; m-tolilamida del ácido 4-bencil-piperidin-1-carboxílico; (2-cloro-fenil)-amida del ácido 4-bencil-piperidin-1-carboxílico; piridin-4-ilamida del
5 ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico; piridin-2-ilamida del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico; piridin-3-ilamida del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(4-ciclohexiloxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(3-propoxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(3-isobutoxi-bencil)-
10 piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(3-etoxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(4-propoxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(4-isobutoxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-bencil]-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-[3-(2-piperidin-1-il-etoxi)-bencil]-piperacin-1-carboxílico; fenilamida
15 del ácido 4-[3-(3-dimetilamino-propoxi)-bencil]-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-[3-(3-piperidin-1-il-propoxi)-bencil]-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(4-etoxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-[3-(3-cloro-fenoxi)-bencil]-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-[3-(naftalen-2-iloxi)-bencil]-piperacin-1-carboxílico;
20 fenilamida del ácido 4-[3-(fenantren-9-iloxi)-bencil]-piperacin-1-carboxílico; éster metílico del ácido 4-[3-(4-fenilcarbamoil-piperacin-1-ilmetil)-fenoxi]-benzoico; fenilamida del ácido 4-[3-(4-metansulfonil-fenoxi)-bencil]-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-[3-(3-metoxi-fenoxi)-bencil]-piperacin-1-

carboxílico; fenilamida del ácido 4-[3-(benzo[1,3]dioxol-5-iloxi)-bencil]-piperacin-1-carboxílico; éster 3-(4-fenilcarbamoil-piperacin-1-ilmetil)-fenílico del ácido metansulfónico; éster 3-(4-fenilcarbamoil-piperacin-1-ilmetil)-fenílico del ácido bencensulfónico; éster 3-(4-fenilcarbamoil-piperacin-1-ilmetil)-fenílico del ácido 4-cloro-bencensulfónico; ácido 2-[(4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carbonil)-amino]-benzoico; ácido 3-[(4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carbonil)-amino]-benzoico; piridin-3-ilamida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; piridin-2-ilamida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; piridin-4-ilamida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; pirimidin-2-ilamida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; piridin-3-ilamida del ácido 4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; piridin-4-ilamida del ácido 4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; pirimidin-2-ilamida del ácido 4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; piridin-2-ilamida del ácido 4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; piridin-3-ilamida del ácido 4-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico; piridin-4-ilamida del ácido 4-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico; pirimidin-4-ilamida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; pirimidin-4-ilamida del ácido 4-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico; pirimidin-4-ilamida del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico; ácido 4-[(4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carbonil)-amino]-benzoico; y fenilamida del ácido 4-quinoxalin-2-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

27.- Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:
 fenilamida del ácido 4-(3,4-dicloro-bencil)-piperacin-1-carboxílico; tiazol-2-
 ilamida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; tiazol-2-ilamida
 del ácido 4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; metil-fenil-amida
 5 del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido
 4-(2-metoxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-benzofuran-
 2-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; (4-nitro-fenil)-amida del ácido 4-(3,4-dibromo-
 bencil)-piperacin-1-carboxílico; y (4-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 4-(3,4-
 dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico, y sales farmacéuticamente aceptables
 10 de los mismos.

28.- Un método para tratar un sujeto que sufre de, o que se ha
 diagnosticado con una enfermedad, trastorno o condición médica mediada por
 la actividad de la FAAH, que comprende administrar al sujeto en necesidad de
 tal tratamiento, una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (I):

15



en donde: Z es -N o >CH; R¹ es -H o alquilo de C₁₋₄; Ar¹ es 2-tiazolilo,
 20 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo o fenilo,
 cada uno no sustituido o sustituido en un miembro del anillo del carbono con
 uno o dos porciones de R^a; en donde cada porción de R^a se selecciona de
 manera independiente del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₄, alquenilo de

- C_{2-4} , -OH, -Oalquilo de C_{1-4} , halo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-SCF_3$, -SH, $-S(O)_{0-2}$ alquilo de C_{1-4} , $-OSO_2$ alquilo de C_{1-4} , $-CO_2$ alquilo de C_{1-4} , $-CO_2H$, $-CO$ alquilo de C_{1-4} , $-N(R^b)R^c$, $-SO_2NR^bR^c$, $-NR^bSO_2R^c$, $-C(=O)NR^bR^c$, $-NO_2$, y $-CN$, en donde R^b y R^c son cada uno de manera independiente -H o alquilo de C_{1-4} ; y Ar^2 es: (a)
- 5 porciones de fenantrenilo, pirenilo, fluorenilo, naftilo o $N-R^d$ -9H-carbazolilo, en donde R^d se selecciona del grupo que consiste de -H, alquilo de C_{1-4} y fenilo, cada porción está no sustituida o sustituida con uno, dos o tres sustituyentes R^e , en donde cada sustituyente R^e se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4} , alquenilo de C_{2-4} , OH, -Oalquilo de C_{1-4} ,
- 10 halo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-SCF_3$, -SH, $-S(O)_{0-2}$ alquilo de C_{1-4} , $-OSO_2$ alquilo de C_{1-4} , $-CO_2$ alquilo de C_{1-4} , $-CO_2H$, $-CO$ alquilo de C_{1-4} , $-N(R^b)R^c$, $-SO_2NR^bR^c$, $-NR^bSO_2R^c$, $-C(=O)NR^bR^c$, $-NO_2$, y $-CN$, en donde R^b y R^c son como se definió previamente; (b) fenilo fusionado a dos átomos de carbono del anillo adyacentes a un grupo seleccionado del grupo que consiste de $-(CH_2)_{3-5}$ que
- 15 tiene 0 ó 1 dobles enlaces, $-OCH_2CH_2O-$, $-OCF_2O-$ y $-OCH_2O-$ para formar una estructura anular fusionada; no sustituida o sustituida con uno, dos o tres sustituyentes R^e como se definió previamente; (c) Ar^6 , en donde Ar^6 es un heteroarilo monocíclico de 6 miembros que tiene un carbono como un punto de unión, con uno o dos heteroátomos del nitrógeno, no sustituidos o
- 20 sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes R^e como se definió previamente; (d) un heteroarilo bicíclico fusionado que tiene 9 ó 10 miembros que tiene un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de N, O y S, con un átomo de carbono como el punto de unión al anillo, y que tiene opcionalmente hasta

cuatro átomos del anillo de carbono adicionales reemplazados con nitrógeno, el heteroarilo bicíclico fusionado tiene no más que cinco heteroátomos, y está no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R^e como se definió previamente; (e) fenilo sustituido en la posición 3 ó 4 con R^g , y sustituido

5 opcionalmente además con uno, dos o tres sustituyentes R^h , en donde cada R^g se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de alquilo de C_{2-8} , alquenilo de C_{2-8} , -Ocicloalquilo de C_{3-8} , -Oheterocicloalquilo de C_{3-8} , y -O-alquilo de C_{2-10} sustituido opcionalmente con $-NR^iR^j$, en donde R^i y R^j son cada uno de manera independiente -H o alquilo de C_{1-8} , o R^i y R^j se toman

10 junto con el átomo del anillo de nitrógeno del unión para formar un anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 ó 7 miembros, que tiene opcionalmente un átomo del anillo del carbono adicional reemplazado con O, S, >NH o >Nalquilo de C_{1-4} ; y cada sustituyente R^h se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4} , alquenilo de C_{2-4} , -OH, -Oalquilo de C_{1-4} , halo,

15 -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -SH, -S(O)₀₋₂alquilo de C_{1-4} , -OSO₂alquilo de C_{1-4} , -CO₂alquilo de C_{1-4} , -CO₂H, -COalquilo de C_{1-4} , -N(R^b)R^c, -SO₂NR^bR^c, -NR^bSO₂R^c, -C(=O)NR^bR^c, -NO₂, y -CN, en donde R^b y R^c son como se definió previamente; (f) fenilo sustituido en la posición 3 ó 4 con -L-Ar³, en donde: L es un enlazante seleccionado del grupo que consiste de -(CH₂)₁₋₃-, -CH=CH-,

20 -O-, -OCH₂-, -CH₂O-, -NH-, >Nalquilo de C_{1-4} , >S(=O)₀₋₂-, -OSO₂-, -C≡C-, -C(=O)-, y un enlace covalente; y Ar³ es una porción seleccionada del grupo que consiste de: (1) fenilo, naftilo y fenantrenilo, (2) Ar^{6'}, en donde Ar^{6'} es un heteroarilo monocíclico de 6 miembros, que tiene un carbono como un punto

de unión, que tiene uno o dos heteroátomos del nitrógeno, (3) $Ar^{5'}$, en donde $Ar^{5'}$ es un heteroarilo monocíclico de 5 miembros, que tiene un carbono como un punto de unión, con un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de O, S, $>NH$ y $>NR^f$, en donde R^f es alquilo de C_{1-8} o fenilalquilo de C_{0-3} , y

5 que tiene cero, uno, dos o tres heteroátomos de nitrógeno adicionales, y (4) un heteroarilo bicíclico fusionado de 9 ó 10 miembros, que tiene un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de N, O y S, con un carbono como el punto de unión al anillo, y que tiene opcionalmente hasta cuatro átomos del anillo de carbono adicionales reemplazados con nitrógeno,

10 el heteroarilo bicíclico fusionado tiene no más que cinco heteroátomos; en donde cada una de las porciones (1) hasta (4) está disustituida opcionalmente en carbonos adyacentes con $-Oalquilen$ de $C_{1-4}O-$, $-(CH_2)_{2-3}NH-$, $-(CH_2)_{1-2}NH(CH_2)-$, $-(CH_2)_{2-3}N(alquilo\ de\ C_{1-4})$ o $(CH_2)_{1-2}N(alquil\ de\ C_{1-4})(CH_2)$, para formar una estructura anular fusionada, y está sustituida opcionalmente

15 además con uno, dos o tres sustituyentes R^k , en donde cada sustituyente R^k se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4} , alqueno de C_{2-4} , $-OH$, $-Oalquilo$ de C_{1-4} , halo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-SCF_3$, $-SH$, $-S(O)_{0-2}alquilo$ de C_{1-4} , $-OSO_2alquilo$ de C_{1-4} , $-CO_2alquilo$ de C_{1-4} , $-CO_2H$, $-COalquilo$ de C_{1-4} , $-N(R^b)R^c$, $-SO_2NR^bR^c$, $-NR^bSO_2R^c$, $-C(=O)NR^bR^c$, $-NO_2$, y

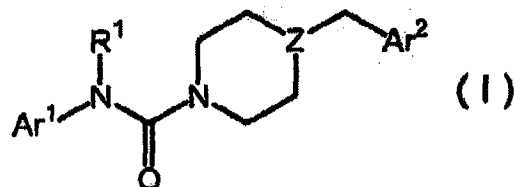
20 $-CN$, en donde R^b y R^c son como se definió previamente; (g) 2-hidroxifenilo o 2-metoxifenilo, no sustituidos o sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes R^l , en donde cada sustituyente R^l se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de $-CH_3$, 6-alquilo de C_{2-4} , 6-alqueno de C_{2-4} , $-OH$, $-OCH_3$,

219

218

6-Oalquilo de C₂₋₆, halo, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -SH, -Salquilo de C₁₋₄, -SO₂alquilo de C₁₋₄, -CO₂alquilo de C₁₋₄, -CO₂H, -COalquilo de C₁₋₄, -N(R^b)R^c, -SO₂NR^bR^c, -NR^bSO₂R^c, -C(=O)NR^bR^c, -NO₂, y -CN, en donde R^b y R^c son como se definió previamente; (h) 4-halofenilo, no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R^m, en donde cada sustituyente R^m se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de -CH₃, 2-alquilo de C₂₋₄, 2-alquenilo de C₂₋₄, 3-hidroxi, 4-hidroxi, -OCH₃, 2-Oalquilo de C₂₋₆, halo, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -SH, -Salquilo de C₁₋₄, -SO₂alquilo de C₁₋₄, -CO₂alquilo de C₁₋₄, -CO₂H, -COalquilo de C₁₋₄, -N(R^b)R^c, -SO₂NR^bR^c, -NR^bSO₂R^c, -C(=O)NR^bR^c, -NO₂, y -CN, en donde R^b y R^c son como se definió previamente; o (i) 2-bromofenilo, 3-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, o 3,4-dimetoxifenilo; o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o un metabolito farmacéuticamente activo del compuesto.

29.- Un método para tratar a un sujeto que sufre de, o se ha diagnosticado con una enfermedad, trastorno o condición médica mediada por la actividad de la FAAH, que comprende administrar al sujeto en necesidad de tal tratamiento, una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (I):



221

en donde: Z es -N o >CH; R¹ es -H o alquilo de C₁₋₄; Ar¹ es 2-tiazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo o fenilo, cada uno no sustituido o sustituido en un miembro del anillo del carbono con uno o dos porciones de R^a; en donde cada porción de R^a se selecciona de

5 manera independiente del grupo que consiste de etilo, isopropilo, ter-butilo, alquenilo de C₂₋₄, -OH, -Oalquilo de C₁₋₄, halo, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -SH, -S(O)₀₋₂alquilo de C₁₋₄, -OSO₂alquilo de C₁₋₄, -CO₂alquilo de C₁₋₄, -N(R^b)R^c, -SO₂NR^bR^c, -NR^bSO₂R^c, -C(=O)NR^bR^c, -NO₂, y -CN, en donde R^b y R^c son cada uno de manera independiente -H o alquilo de C₁₋₄; y Ar² es: (a) fenilo

10 fusionado a dos átomos de carbono del anillo adyacentes a un grupo seleccionado del grupo que consiste de -OCH₂O- para formar una estructura anular fusionada, cada porción fenilo está no sustituida o sustituida además con uno, dos o tres sustituyentes R^e, en donde cada sustituyente R^e se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₄,

15 alquenilo de C₂₋₄, OH, -Oalquilo de C₁₋₄, halo, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -SH, -S(O)₀₋₂alquilo de C₁₋₄, -OSO₂alquilo de C₁₋₄, -CO₂alquilo de C₁₋₄, -CO₂H, -COalquilo de C₁₋₄, -N(R^b)R^c, -SO₂NR^bR^c, -NR^bSO₂R^c, -C(=O)NR^bR^c, -NO₂, y -CN, en donde R^b y R^c son como se definió previamente; o (b) Ar⁶, en donde Ar⁶ furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo,

20 tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo o tetrazolilo, no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R^e como se definió previamente; o una sal farmacéuticamente aceptable,

220

profármaco farmacéuticamente aceptable, o un metabolito farmacéuticamente activo del compuesto.

- 30.- Un método para tratar a un sujeto que sufre de o se ha diagnosticado con una enfermedad, trastorno o condición médica mediada por
- 5 la actividad de la FAAH, que comprende administrar al sujeto en necesidad de tal tratamiento, una cantidad efectiva de un agente seleccionado del grupo que consiste de: fenilamida del ácido 4-naftalen-2-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-quinolin-2-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-benzo[b]tiofen-2-ilmetil-piperacin-1-carboxílico;
- 10 fenilamida del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(4-yodo-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(3-benciloxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(5-Bromo-2-hidroxi-3-
- 15 metoxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(4-bromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(3-fenoxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(3-Bromo-4-fluoro-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-indan-5-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-benzo[b]tiofen-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico;
- 20 fenilamida del ácido 4-(4-isopropil-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(4-etil-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(5-bromo-2-hidroxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido

4-(4-metoxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(3-vinil-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(3-metoxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-naftalen-1-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(2-hidroxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(3-metil-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(1H-indol-5-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(3,4-dimetoxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-piridin-4-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-piridin-2-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-piridin-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(4-isopropoxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-bifenil-4-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-quinolin-4-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-benzo[1,3]dioxol-4-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(1-metil-1H-indol-5-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(6-cloro-quinolin-2-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(8-cloro-quinolin-2-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(2-cloro-quinolin-3-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico; (4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-naftalen-2-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; (4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-quinolin-2-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(1-hidroxi-naftalen-2-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-[3-(4-cloro-fenoxi)-bencil]-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-[3-(3,4-dicloro-

fenoxi)-bencil]-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(3-p-toliloxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-[3-(4-ter-butil-fenoxi)-bencil]-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-[3-(3-trifluorometil-fenoxi)-bencil]-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-[3-(4-metoxi-
5 fenoxi)-bencil]-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(6-metoxinaftalen-2-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-fenantren-9-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-piren-1-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(6-cloro-quinolin-3-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-bifenil-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico;
10 fenilamida del ácido 4-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-[3-(4-cloro-bencensulfonil)-bencil]-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(1H-indol-6-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(4-fenoxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(2-cloro-8-metil-quinolin-3-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida
15 del ácido 4-(1-metil-1H-indol-6-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(4-benciloxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-[3-(3,5-dicloro-fenoxi)-bencil]-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(9H-fluoren-2-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(9-etil-9H-carbazol-3-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(4-estiril-bencil)-piperacin-1-carboxílico;
20 fenilamida del ácido 4-(4-cloro-3-trifluorometil-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-[2,5-dimetil-1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-ilmetil]-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(2-bromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico; (3-fluoro-fenil)-amida del

- ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico; (4-fluoro-fenil)-amida del
 ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico; (3-metoxi-fenil)-amida del
 ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico; m-tolilamida del ácido 4-
 (3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico; (2-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-
 5 (3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico; (4-metoxi-fenil)-amida del ácido
 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico; (2-metoxi-fenil)-amida del ácido
 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico; (3-cloro-fenil)-amida del ácido
 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico; (2-cloro-fenil)-amida del ácido
 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico; p-tolilamida del ácido 4-(3,4-
 10 dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico; (4-cloro-fenil)-amida del ácido 4-(3,4-
 dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico; o-tolilamida del ácido 4-(3,4-dibromo-
 bencil)-piperacin-1-carboxílico; (3-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-quinolin-3-
 ilmetil-piperacin-1-carboxílico; (4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-quinolin-3-
 ilmetil-piperacin-1-carboxílico; (2-cloro-fenil)-amida del ácido 4-quinolin-3-
 15 ilmetil-piperacin-1-carboxílico; (3-cloro-fenil)-amida del ácido 4-quinolin-3-
 ilmetil-piperacin-1-carboxílico; (4-cloro-fenil)-amida del ácido 4-quinolin-3-
 ilmetil-piperacin-1-carboxílico; (2-metoxi-fenil)-amida del ácido 4-quinolin-3-
 ilmetil-piperacin-1-carboxílico; o-tolilamida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-
 piperacin-1-carboxílico; p-tolilamida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-
 20 carboxílico; éster metílico del ácido 2-[(4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-
 carbonil)-amino]-benzoico; éster metílico del ácido 3-[(4-quinolin-3-ilmetil-
 piperacin-1-carbonil)-amino]-benzoico; éster metílico del ácido 4-[(4-quinolin-3-
 ilmetil-piperacin-1-carbonil)-amino]-benzoico; (4-metoxi-fenil)-amida del ácido

- 4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; m-tolilamida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; (3-metoxi-fenil)-amida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; (2,4-difluoro-fenil)-amida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; (2-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; p-tolilamida del ácido 4-bencil-piperidin-1-carboxílico; m-tolilamida del ácido 4-bencil-piperidin-1-carboxílico; (2-cloro-fenil)-amida del ácido 4-bencil-piperidin-1-carboxílico; piridin-4-ilamida del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico; piridin-2-ilamida del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico; piridin-3-ilamida del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(4-ciclohexiloxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(3-propoxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(3-isobutoxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(3-etoxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(4-propoxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(4-isobutoxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-bencil]-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-[3-(2-piperidin-1-il-etoxi)-bencil]-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-[3-(3-dimetilamino-propoxi)-bencil]-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-[3-(3-piperidin-1-il-propoxi)-bencil]-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(4-etoxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-[3-(3-cloro-fenoxi)-bencil]-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-[3-(naftalen-2-iloxi)-bencil]-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-[3-(fenantren-9-iloxi)-bencil]-piperacin-1-carboxílico;

éster metílico del ácido 4-[3-(4-fenilcarbamoil-piperacin-1-ilmetil)-fenoxi]-benzoico; fenilamida del ácido 4-[3-(4-metansulfonil-fenoxi)-bencil]-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-[3-(3-metoxi-fenoxi)-bencil]-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-[3-(benzo[1,3]dioxol-5-iloxi)-bencil]-piperacin-1-carboxílico; éster 3-(4-fenilcarbamoil-piperacin-1-ilmetil)-fenílico del ácido metansulfónico; éster 3-(4-fenilcarbamoil-piperacin-1-ilmetil)-fenílico del ácido bencensulfónico; éster 3-(4-fenilcarbamoil-piperacin-1-ilmetil)-fenílico del ácido 4-cloro-bencensulfónico; ácido 2-[(4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carbonil)-amino]-benzoico; ácido 3-[(4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carbonil)-amino]-benzoico; piridin-3-ilamida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; piridin-2-ilamida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; piridin-4-ilamida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; pirimidin-2-ilamida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; piridin-3-ilamida del ácido 4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; piridin-4-ilamida del ácido 4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; pirimidin-2-ilamida del ácido 4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; piridin-2-ilamida del ácido 4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; piridin-3-ilamida del ácido 4-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico; piridin-4-ilamida del ácido 4-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico; pirimidin-4-ilamida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; pirimidin-4-ilamida del ácido 4-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico; pirimidin-4-ilamida del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico; ácido 4-[(4-quinolin-3-

ilmetil-piperacin-1-carbonil)-amino]-benzoico; fenilamida del ácido 4-quinoxalin-2-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(3,4-dicloro-bencil)-piperacin-1-carboxílico; tiazol-2-ilamida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; tiazol-2-ilamida del ácido 4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; metil-fenil-amida del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(2-metoxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-benzofuran-2-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; (4-nitro-fenil)-amida del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico; (4-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; fenilamina del ácido 4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

31.- El método de conformidad con la reivindicación 28 ó 29, caracterizado además porque la enfermedad, trastorno o condición médica se selecciona del grupo que consiste de: ansiedad, dolor, trastornos del sueño, trastornos de la alimentación, inflamación, trastornos del movimiento, síndrome de consunción por VIH, lesión cerrada de la cabeza, apoplejía, enfermedad de Alzheimer, epilepsia, síndrome de Tourette, enfermedad de Niemann-Pick, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, neuritis óptica, uveítis autoinmune, síntomas de abstinencia de fármacos, náusea, emesis, disfunción sexual, trastorno por tensión postraumática, vasoespasmo cerebral, glaucoma, síndrome del intestino irritable, síndrome del intestino inflamatorio, inmunosupresión, enfermedad del reflujo gastroesofágico, íleo paralítico,

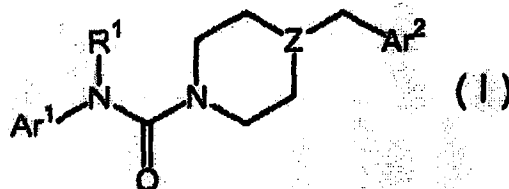
diarrea secretora, úlcera gástrica, artritis reumatoide, embarazo no deseado, hipertensión, cáncer, hepatitis, enfermedad alérgica de las vías aéreas, diabetes autoinmune, pruritis intratable, y neuroinflamación.

32.- El método de conformidad con la reivindicación 28 ó 29, caracterizado además porque la enfermedad, trastorno o condición se selecciona del grupo que consiste de: ansiedad, dolor, inflamación, trastornos del sueño, trastornos de la alimentación y trastornos del movimiento.

33.- El método de conformidad con la reivindicación 28 ó 29, caracterizado además porque el trastorno o condición médica es esclerosis múltiple.

34.- El método de conformidad con la reivindicación 28 ó 29, caracterizado además porque la enfermedad, trastorno o condición médica es dolor en la inflamación.

35.- Una composición farmacéutica para tratar una enfermedad, trastorno o condición médica mediada por la actividad de la FAAH, que comprende: (a) una cantidad efectiva de un agente seleccionado del grupo que consiste de los compuestos de fórmula (I):



en donde: Z es -N o >CH; R¹ es -H o alquilo de C₁₋₄; Ar¹ es 2-tiazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo o fenilo,

cada uno no sustituido o sustituido en un miembro del anillo del carbono con
 uno o dos porciones de R^a ; en donde cada porción de R^a se selecciona de
 manera independiente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4} , alquenilo de
 C_{2-4} , -OH, -Oalquilo de C_{1-4} , halo, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -SH, -S(O)₀₋₂alquilo de
 5 C_{1-4} , -OSO₂alquilo de C_{1-4} , -CO₂alquilo de C_{1-4} , -CO₂H, -COalquilo de C_{1-4} ,
 -N(R^b)R^c, -SO₂NR^bR^c, -NR^bSO₂R^c, -C(=O)NR^bR^c, -NO₂, y -CN, en donde R^b y
 R^c son cada uno de manera independiente -H o alquilo de C_{1-4} ; y Ar² es: (a) 1-
 naftilo no sustituido; o porciones de fenantrenilo, pirenilo, fluorenilo, 2-naftilo o
 N-R^d-9H-carbazolilo, en donde R^d se selecciona del grupo que consiste de -H,
 10 alquilo de C_{1-4} y fenilo, cada porción está no sustituida o sustituida con uno,
 dos o tres sustituyentes R^e, en donde cada sustituyente R^e se selecciona de
 manera independiente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4} , alquenilo de
 C_{2-4} , OH, -Oalquilo de C_{1-4} , halo, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -SH, -S(O)₀₋₂alquilo de
 C_{1-4} , -OSO₂alquilo de C_{1-4} , -CO₂alquilo de C_{1-4} , -CO₂H, -COalquilo de C_{1-4} ,
 15 -N(R^b)R^c, -SO₂NR^bR^c, -NR^bSO₂R^c, -C(=O)NR^bR^c, -NO₂, y -CN, en donde R^b y
 R^c son como se definió previamente; (b) fenilo fusionado a dos átomos de
 carbono del anillo adyacentes a un grupo seleccionado del grupo que consiste
 de -(CH₂)₃₋₅ que tiene 0 ó 1 dobles enlaces, -OCH₂CH₂O-, y -OCF₂O- para
 formar una estructura anular fusionada; o fenilo sustituido en los átomos de
 20 carbono del anillo adyacentes con -OCH₂O- para formar 4-benzo[1,3]dioxolilo;
 cada porción fenilo está no sustituida o sustituida además con uno, dos o tres
 sustituyentes R^e como se definió previamente; (c) Ar⁶, en donde Ar⁶ es un
 heteroarilo monocíclico de 6 miembros que tiene un carbono como un punto

de unión, con uno o dos heteroátomos del nitrógeno, no sustituidos o sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes R^e como se definió previamente;

(d) un heteroarilo bicíclico fusionado que tiene 9 ó 10 miembros que tiene un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de N, O y S, con un átomo

5 de carbono como el punto de unión al anillo, y que tiene opcionalmente hasta cuatro átomos del anillo de carbono adicionales reemplazados con nitrógeno, el heteroarilo bicíclico fusionado tiene no más que cinco heteroátomos, y está no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R^e como se definió previamente;

(e) fenilo sustituido en la posición 3 ó 4 con R^g , y sustituido

10 opcionalmente además con uno, dos o tres sustituyentes R^h , en donde cada R^g se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de alquilo de C_{2-8} , alquenilo de C_{2-8} , -Ocicloalquilo de C_{3-8} , -Oheterocicloalquilo de C_{3-8} , y -O-alquilo de C_{2-10} sustituido opcionalmente con $-NR^iR^j$, en donde R^i y R^j son cada uno de manera independiente -H o alquilo de C_{1-8} , o R^i y R^j se toman

15 junto con el átomo del anillo de nitrógeno del unión para formar un anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 ó 7 miembros, que tiene opcionalmente un átomo del anillo del carbono adicional reemplazado con O, S, >NH o >Nalquilo de C_{1-4} ; y cada sustituyente R^h se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4} , alquenilo de C_{2-4} , -OH, -Oalquilo de C_{1-4} , halo, -

20 CF_3 , $-OCF_3$, $-SCF_3$, -SH, $-S(O)_{0-2}$ alquilo de C_{1-4} , $-OSO_2$ alquilo de C_{1-4} , $-CO_2$ alquilo de C_{1-4} , $-CO_2H$, $-CO$ alquilo de C_{1-4} , $-N(R^b)R^c$, $-SO_2NR^bR^c$, $-NR^bSO_2R^c$, $-C(=O)NR^bR^c$, $-NO_2$, y $-CN$, en donde R^b y R^c son como se definió previamente;

(f) fenilo sustituido en la posición 3 ó 4 con $-L-Ar^3$, en donde: L

es un enlazante seleccionado del grupo que consiste de $-(CH_2)_{1-3}-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-OCH_2-$, $-CH_2O-$, $-NH-$, $>N$ alquilo de C_{1-4} , $>S(=O)_{0-2}$, $-OSO_2-$, $-C\equiv C-$, $-C(=O)-$, y un enlace covalente; y Ar^3 es una porción seleccionada del grupo que consiste de: (1) fenilo, naftilo y fenantrenilo, (2) $Ar^{6'}$, en donde $Ar^{6'}$ es un

5 heteroarilo monocíclico de 6 miembros, que tiene un carbono como un punto de unión, que tiene uno o dos heteroátomos del nitrógeno, (3) $Ar^{5'}$, en donde $Ar^{5'}$ es un heteroarilo monocíclico de 5 miembros, que tiene un carbono como un punto de unión, con un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de O, S, $>NH$ y $>NR^f$, en donde R^f es alquilo de C_{1-8} o fenilalquilo de C_{0-3} , y

10 que tiene cero, uno, dos o tres heteroátomos de nitrógeno adicionales, y (4) un heteroarilo bicíclico fusionado de 9 ó 10 miembros, que tiene un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de N, O y S, con un carbono como el punto de unión al anillo, y que tiene opcionalmente hasta cuatro átomos del anillo de carbono adicionales reemplazados con nitrógeno,

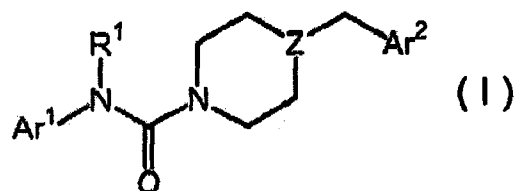
15 el heteroarilo bicíclico fusionado tiene no más que cinco heteroátomos; en donde cada una de las porciones (1) hasta (4) está disustituida opcionalmente en carbonos adyacentes con $-O$ alquilen de $C_{1-4}O-$, $-(CH_2)_{2-3}NH-$, $-(CH_2)_{1-2}NH(CH_2)-$, $-(CH_2)_{2-3}N$ (alquilo de C_{1-4}) o $(CH_2)_{1-2}N$ (alquil de $C_{1-4})(CH_2)$, para formar una estructura anular fusionada, y está sustituida opcionalmente

20 además con uno, dos o tres sustituyentes R^k , en donde cada sustituyente R^k se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de alquilo de C_{1-4} , alqueno de C_{2-4} , $-OH$, $-O$ alquilo de C_{1-4} , halo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-SCF_3$, $-SH$, $-S(O)_{0-2}$ alquilo de C_{1-4} , $-OSO_2$ alquilo de C_{1-4} , $-CO_2$ alquilo de C_{1-4} , $-CO_2H$, $-$

COalquilo de C_{1-4} , $-N(R^b)R^c$, $-SO_2NR^bR^c$, $-NR^bSO_2R^c$, $-C(=O)NR^bR^c$, $-NO_2$, y $-CN$, en donde R^b y R^c son como se definió previamente; (g) 2-hidroxifenilo o 2-metoxifenilo, no sustituidos o sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes R^l , en donde cada sustituyente R^l se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de $-CH_3$, 6-alquilo de C_{2-4} , 6-alquenilo de C_{2-4} , $-OH$, $-OCH_3$, 6-Oalquilo de C_{2-6} , halo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-SCF_3$, $-SH$, -Salquilo de C_{1-4} , $-SO_2$ alquilo de C_{1-4} , $-CO_2$ alquilo de C_{1-4} , $-CO_2H$, $-CO$ alquilo de C_{1-4} , $-N(R^b)R^c$, $-SO_2NR^bR^c$, $-NR^bSO_2R^c$, $-C(=O)NR^bR^c$, $-NO_2$, y $-CN$, en donde R^b y R^c son como se definió previamente; (h) 4-halofenilo, no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R^m , en donde cada sustituyente R^m se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de $-CH_3$, 2-alquilo de C_{2-4} , 2-alquenilo de C_{2-4} , 3-hidroxi, 4-hidroxi, $-OCH_3$, 2-Oalquilo de C_{2-6} , halo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-SCF_3$, $-SH$, -Salquilo de C_{1-4} , $-SO_2$ alquilo de C_{1-4} , $-CO_2$ alquilo de C_{1-4} , $-CO_2H$, $-CO$ alquilo de C_{1-4} , $-N(R^b)R^c$, $-SO_2NR^bR^c$, $-NR^bSO_2R^c$, $-C(=O)NR^bR^c$, $-NO_2$, y $-CN$, en donde R^b y R^c son como se definió previamente; o (i) 2-bromofenilo, 3-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, o 3,4-dimetoxifenilo; en donde cuando Ar^2 es el 4-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 4-clorofenilo o 3-metoxifenilo, Ar^1 no es fenilo no sustituido o fenilo sustituido con 4-Cl, $-NO_2$, $-CF_3$, o 4- CO_2Et ; y en donde cuando Ar^2 es el 3,4-diclorofenilo, Ar^1 no es fenilo sustituido con 4-Cl, $-NO_2$, $-CF_3$, o 4- CO_2Et ; y sales farmacéuticamente aceptables, profármacos farmacéuticamente aceptables y metabolitos farmacéuticamente activos del mismo; y (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

36.- Una composición farmacéutica para tratar una enfermedad, trastorno o condición médica, mediada por la actividad de la FAAH, que comprende: (a) una cantidad efectiva de un agente seleccionado del grupo que consiste de los compuestos de fórmula (I):

5



en donde: Z es -N o >CH; R¹ es -H o alquilo de C₁₋₄; Ar¹ es 2-tiazolilo,
 10 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo o fenilo,
 cada uno no sustituido o sustituido en un miembro del anillo del carbono con
 uno o dos porciones de R^a; en donde cada porción de R^a se selecciona de
 manera independiente del grupo que consiste de etilo, isopropilo, ter-butilo,
 alquenilo de C₂₋₄, -OH, -Oalquilo de C₁₋₄, halo, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -SH,
 15 -S(O)₀₋₂alquilo de C₁₋₄, -OSO₂alquilo de C₁₋₄, -CO₂alquilo de C₁₋₄, -N(R^b)R^c,
 -SO₂NR^bR^c, -NR^bSO₂R^c, -C(=O)NR^bR^c, -NO₂, y -CN, en donde R^b y R^c son
 cada uno de manera independiente -H o alquilo de C₁₋₄; y Ar² es: (a) fenilo
 fusionado a dos átomos de carbono del anillo adyacentes a un grupo
 seleccionado del grupo que consiste de -OCH₂O- para formar una estructura
 20 anular fusionada, cada porción de fenilo está no sustituida o sustituida
 además con uno, dos o tres sustituyentes R^e, en donde cada sustituyente R^e
 se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de alquilo de
 C₁₋₄, alquenilo de C₂₋₄, OH, -Oalquilo de C₁₋₄, halo, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -SH,

-S(O)₀₋₂alquilo de C₁₋₄, -OSO₂alquilo de C₁₋₄, -CO₂alquilo de C₁₋₄, -CO₂H, -COalquilo de C₁₋₄, -N(R^b)R^c, -SO₂NR^bR^c, -NR^bSO₂R^c, -C(=O)NR^bR^c, -NO₂, y -CN, en donde R^b y R^c son como se definió previamente; o (b) Ar⁵, en donde Ar⁵ es furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 5 tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, o tetrazolilo, no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R^e como se definió previamente; y sales farmacéuticamente aceptables, profármacos farmacéuticamente aceptables y metabolitos farmacéuticamente activos del mismo; y (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 37.- Una composición farmacéutica para tratar una enfermedad, trastorno o condición médica mediada por la actividad de la FAAH, que comprende: (a) una cantidad efectiva de un agente seleccionado del grupo que consiste de: fenilamida del ácido 4-naftalen-2-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-quinolin-2-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; 15 fenilamida del ácido 4-benzo[b]tiofen-2-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(4-yodo-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(3-benciloxi- 20 bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(5-Bromo-2-hidroxi-3-metoxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(4-bromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(3-fenoxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(3-Bromo-4-fluoro-bencil)-piperacin-1-

carboxílico; fenilamida del ácido 4-indan-5-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-benzo[b]tiofen-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(4-isopropil-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(4-etil-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(5-bromo-2-hidroxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(3-vinil-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-naftalen-1-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(2-hidroxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(1H-indol-5-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-piridin-4-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-piridin-2-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-piridin-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(4-isopropoxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-bifenil-4-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-quinolin-4-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-benzo[1,3]dioxol-4-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(1-metil-1H-indol-5-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(6-cloro-quinolin-2-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(8-cloro-quinolin-2-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(2-cloro-quinolin-3-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico; (4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-naftalen-2-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; (4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-quinolin-2-

- ilmetil-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(1-hidroxi-naftalen-2-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-[3-(4-cloro-fenoxi)-bencil]-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-[3-(3,4-dicloro-fenoxi)-bencil]-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(3-p-toliloxi-bencil)-
- 5 piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-[3-(4-ter-butil-fenoxi)-bencil]-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-[3-(3-trifluorometil-fenoxi)-bencil]-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-[3-(4-metoxi-fenoxi)-bencil]-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(6-metoxi-naftalen-2-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-fenantren-9-ilmetil-
- 10 piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-piren-1-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(6-cloro-quinolin-3-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-bifenil-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-[3-(4-cloro-bencensulfonil)-bencil]-piperacin-1-
- 15 carboxílico; fenilamida del ácido 4-(1H-indol-6-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(4-fenoxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(2-cloro-8-metil-quinolin-3-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(1-metil-1H-indol-6-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(4-benciloxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-[3-
- 20 (3,5-dicloro-fenoxi)-bencil]-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(9H-fluoren-2-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(9-etil-9H-carbazol-3-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(4-estiril-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(4-cloro-3-trifluorometil-

- bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-[2,5-dimetil-1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-pirrol-3-ilmetil]-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(2-bromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico; (3-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico; (4-fluoro-fenil)-amida del
- 5 ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico; (3-metoxi-fenil)-amida del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico; m-tolilamida del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico; (2-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico; (4-metoxi-fenil)-amida del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico; (2-metoxi-fenil)-amida del ácido
- 10 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico; (3-cloro-fenil)-amida del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico; (2-cloro-fenil)-amida del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico; p-tolilamida del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico; (4-cloro-fenil)-amida del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico; o-tolilamida del ácido 4-(3,4-dibromo-
- 15 bencil)-piperacin-1-carboxílico; (3-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; (4-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; (2-cloro-fenil)-amida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; (3-cloro-fenil)-amida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; (4-cloro-fenil)-amida del ácido 4-quinolin-3-
- 20 ilmetil-piperacin-1-carboxílico; (2-metoxi-fenil)-amida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; o-tolilamida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; p-tolilamida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; éster metílico del ácido 2-[(4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-

carbonil)-amino]-benzoico; éster metílico del ácido 3-[(4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carbonil)-amino]-benzoico; éster metílico del ácido 4-[(4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carbonil)-amino]-benzoico; (4-metoxi-fenil)-amida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; m-tolilamida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; (3-metoxi-fenil)-amida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; (2,4-difluoro-fenil)-amida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; (2-fluoro-fenil)-amida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; p-tolilamida del ácido 4-bencil-piperidin-1-carboxílico; m-tolilamida del ácido 4-bencil-piperidin-1-carboxílico; (2-cloro-fenil)-amida del ácido 4-bencil-piperidin-1-carboxílico; piridin-4-ilamida del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico; piridin-2-ilamida del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico; piridin-3-ilamida del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(4-ciclohexiloxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(3-propoxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(3-isobutoxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(3-etoxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(4-propoxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(4-isobutoxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-bencil]-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-[3-(2-piperidin-1-il-etoxi)-bencil]-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-[3-(3-dimetilamino-propoxi)-bencil]-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-[3-(3-piperidin-1-il-propoxi)-bencil]-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-(4-etoxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico;

- fenilamida del ácido 4-[3-(3-cloro-fenoxi)-bencil]-piperacin-1-carboxílico;
fenilamida del ácido 4-[3-(naftalen-2-iloxi)-bencil]-piperacin-1-carboxílico;
fenilamida del ácido 4-[3-(fenantren-9-iloxi)-bencil]-piperacin-1-carboxílico;
éster metílico del ácido 4-[3-(4-fenilcarbamoil-piperacin-1-ilmetil)-fenoxi]-
5 benzoico; fenilamida del ácido 4-[3-(4-metansulfonil-fenoxi)-bencil]-piperacin-
1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-[3-(3-metoxi-fenoxi)-bencil]-piperacin-1-
carboxílico; fenilamida del ácido 4-[3-(benzo[1,3]dioxol-5-iloxi)-bencil]-
piperacin-1-carboxílico; éster 3-(4-fenilcarbamoil-piperacin-1-ilmetil)-fenílico
del ácido metansulfónico; éster 3-(4-fenilcarbamoil-piperacin-1-ilmetil)-fenílico
10 del ácido bencensulfónico; éster 3-(4-fenilcarbamoil-piperacin-1-ilmetil)-fenílico
del ácido 4-cloro-bencensulfónico; ácido 2-[(4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-
carbonil)-amino]-benzoico; ácido 3-[(4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-
carbonil)-amino]-benzoico; piridin-3-ilamida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-
piperacin-1-carboxílico; piridin-2-ilamida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-
15 piperacin-1-carboxílico; piridin-4-ilamida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-
piperacin-1-carboxílico; pirimidin-2-ilamida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-
piperacin-1-carboxílico; piridin-3-ilamida del ácido 4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-
piperacin-1-carboxílico; piridin-4-ilamida del ácido 4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-
piperacin-1-carboxílico; pirimidin-2-ilamida del ácido 4-benzo[1,3]dioxol-5-
20 ilmetil-piperacin-1-carboxílico; piridin-2-ilamida del ácido 4-benzo[1,3]dioxol-5-
ilmetil-piperacin-1-carboxílico; piridin-3-ilamida del ácido 4-(2,2-difluoro-
benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico; piridin-4-ilamida del ácido
4-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico; pirimidin-4-

ilamida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; pirimidin-4-ilamida del ácido 4-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico; pirimidin-4-ilamida del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico; ácido 4-[(4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carbonil)-amino]-benzoico; y
5 fenilamida del ácido 4-quinoxalin-2-ilmetil-piperacin-1-carboxílico; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; y (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

38.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 35 ó 36, caracterizada además porque comprende: un
10 analgésico seleccionado del grupo que consiste de opioides y fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

39.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 35 ó 36, caracterizada además porque comprende; un ingrediente activo adicional seleccionado del grupo que consiste de aspirina,
15 acetaminofen, opioides, ibuprofeno, naproxeno, inhibidores de la COX-2, gabapentina, pregabalina y tramadol.

40.- Un compuesto de Fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.

41.- Un compuesto de Fórmula (I) de conformidad con la
20 reivindicación 25 o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

International Application No.

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum) PRD2407-PCT

Box No. I. TITLE OF INVENTION

Piperazinyl And Piperidinyl Ureas As Modulators Of Fatty Acid Amide Hydrolase

Box No. II APPLICANT

☐ This person is also inventor

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

Janssen Pharmaceutica N.V.
Turnhoutseweg 30
Beerse, Belgium B-2340

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

BE

State (that is, country) of residence:

BE

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States

☒ all designated States except the United States of America

☐ the United States of America only

☐ the States indicated in the Supplemental Box

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

APODACA, Richard
8448 Via Sonoma, #98
San Diego, CA 92037, US

This person is:

☐ applicant only

☒ applicant and inventor

☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

United States of America

State (that is, country) of residence:

United States of America

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States

☐ all designated States except the United States of America

☒ the United States of America only

☐ the States indicated in the Supplemental Box

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:

☐ agent

☐ common representative

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

Linda S. Evans
Patent Law Dept.
Johnson & Johnson
One Johnson & Johnson Plaza
New Brunswick, NJ 08933, US

Telephone No.

858-320-3406

Facsimile No.

858-784-3044

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

33,873

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
<i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) BREITENBUCHER, J. Guy 2433 North Summit Circle Glen Escondido, CA 92026, US	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: United States of America	State (that is, country) of residence: United States of America
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) PATTABIRAMAN, Kanaka 435 Paco Drive Los Altos, CA 94024, US	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: India	State (that is, country) of residence: United States of America
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) SEIERSTAD, Mark 9470 High Park Lane San Diego, CA 92129, US	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: United States of America	State (that is, country) of residence: United States of America
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) XIAO, Wei 4043 Carmel Springs Way San Diego, CA 92130, US	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: United States of America	State (that is, country) of residence: United States of America
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) People's Republic of China	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: People's Republic of China	State (that is, country) of residence: United States of America
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.	

243

242

Box No. V DESIGNATIONS

The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.

However,

- ☐ DE Germany is not designated for any kind of national protection
- ☐ KR Republic of Korea is not designated for any kind of national protection
- ☐ RU Russian Federation is not designated for any kind of national protection

(The check-boxes above may be used to exclude (irrevocably) the designations concerned in order to avoid the ceasing of the effect, under the national law, of an earlier national application from which priority is claimed. See the Notes to Box No. V as to the consequences of such national law provisions in these and certain other States.)

Box No. VI PRIORITY CLAIM

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country or Member of WTO	regional application:* regional Office	international application: receiving Office
item (1) 30/12/2004	60/640,869	US		
item (2)				
item (3)				

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office) identified above as:

☒ all items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ other, see Supplemental Box

* Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)).

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):

ISA / .EP

Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):

Date (day/month/year)

Number

Country (or regional Office)

Box No. VIII DECLARATIONS

The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):

Number of
declarations

- | | | |
|---|--|---|
| ☐ Box No. VIII (i) | Declaration as to the identity of the inventor | : |
| ☐ Box No. VIII (ii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent | : |
| ☐ Box No. VIII (iii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application | : |
| ☐ Box No. VIII (iv) | Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) | : |
| ☐ Box No. VIII (v) | Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty | : |

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING		
This international application contains: (a) on paper, the following number of sheets: request (including declaration sheets) : 4 description (excluding sequence listing and/or tables related thereto) : 109 claims : 35 abstract : 1 drawings : Sub-total number of sheets : 149 sequence listing : tables related thereto : <i>(for both, actual number of sheets if filed on paper, whether or not also filed in electronic form; see (c) below)</i> Total number of sheets : 149 (b) ☐ only in electronic form (Section 801(a)(i)) (i) ☐ sequence listing (ii) ☐ tables related thereto (c) ☐ also in electronic form (Section 801(a)(ii)) (i) ☐ sequence listing (ii) ☐ tables related thereto Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the ☐ sequence listing: ☐ tables related thereto: <i>(additional copies to be indicated under items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)</i>	This international application is accompanied by the following item(s) <i>(mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item):</i> 1. ☒ fee calculation sheet : 1 2. ☐ original separate power of attorney : 3. ☒ original general power of attorney : 3 4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: : 3 5. ☐ statement explaining lack of signature : 6. ☐ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): : 7. ☐ translation of international application into <i>(language):</i> : 8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material : 9. ☐ sequence listing in electronic form <i>(indicate type and number of carriers)</i> (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application) : (ii) ☐ <i>(only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column)</i> additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter : (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing mentioned in left column : 10. ☐ tables in electronic form related to sequence listing <i>(indicate type and number of carriers)</i> (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application) : (ii) ☐ <i>(only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column)</i> additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quater) : (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column : 11. ☐ other <i>(specify):</i> :	Number of items
Figure of the drawings which should accompany the abstract:	Language of filing of the international application: English	
Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE <i>Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).</i>		
Name: <u>Linda S. Evans</u> Date: December 29, 2005		

For receiving Office use only	
1. Date of actual receipt of the purported international application:	2. Drawings: ☐ received: ☐ not received:
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:	
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):	
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid

For International Bureau use only
Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application.

PCT

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Request

For receiving Office use only

International Application No.

Date stamp of the receiving Office

Applicant's or agent's
file reference

PRD2407-PCT

Applicant

Janssen Pharmaceutica N.V.

CALCULATION OF PRESCRIBED FEES

1. TRANSMITTAL FEE 300.00 T

2. SEARCH FEE 1000.00 S

International search to be carried out by ISA/EP

(If two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the name of the Authority which is chosen to carry out the international search.)

3. INTERNATIONAL FILING FEE

Where items (b) and/or (c) of Box No. IX apply, enter Sub-total number of sheets }
Where items (b) and (c) of Box No. IX do not apply, enter Total number of sheets }

i1 first 30 sheets 1211.00 i1

i2 119 x 13.00 = 1547.00 i2
number of sheets fee per sheet
in excess of 30

i3 additional component (only if a sequence listing and/or tables
related thereto are filed in electronic form under Section 801(a)(i),
or both in that form and on paper, under Section 801(a)(ii)):

400 x 11.00 = 4400.00 i3
fee per sheet

Add amounts entered at i1, i2 and i3 and enter total at I 2758.00 I

(Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the international filing fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the total to be entered at I is 25% of the international filing fee.)

4. FEE FOR PRIORITY DOCUMENT (if applicable) 20.00 P

5. TOTAL FEES PAYABLE 4078.00
Add amounts entered at T, S, I and P, and enter total in the TOTAL box
TOTAL

MODE OF PAYMENT (Not all modes of payment may be available at all receiving Offices)

- ☒ authorization to charge deposit account (see below) ☐ postal money order ☐ cash ☐ coupons
☐ cheque ☐ bank draft ☐ revenue stamps ☐ other (specify):

AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT ACCOUNT

(This mode of payment may not be available at all receiving Offices)

- ☒ Authorization to charge the total fees indicated above.
☒ (This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the receiving Office so permit) Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.
☒ Authorization to charge the fee for priority document.

Receiving Office: RO/ US

Deposit Account No.: 10-0750

Date: December 29, 2005

Name: Linda S. Evans

Signature: [Signature]

** JOB STATUS REPORT **

AS OF MAY 22 2007 11:52

PAGE. 01

J&J LAW DEPT

JOB #625

DATE	TIME	TO/FROM	MODE	MIN/SEC	PGS	STATUS
001	5/22 11:51	41223388270	EC--S	00' 37"	004	OK

Johnson-Johnson

Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.
3210 Merryfield Row
San Diego, California 92121-1126
Phone: (858) 320-3406
Fax: (858) 784-3044

FACSIMILE COVER SHEET

Date: May 22, 2007

To: International Bureau of WIPO
Fax No.: 011 41-22-338-8270

From: Linda S. Evans

Total Pages (including this page): 4

Re: International Application No.: PCT/US2005/047329
International Filing Date: 29 December 2005
Applicant: Johnson Pharmaceuticals N.Y. et al.
Agent Reference No: PRD2407-PCT

Message:

The following paper accompanies this fax cover sheet for filing in the above-captioned application:

- Submission under PCT Rule 92bis, including replacement sheets 1 and 2 of PCT Request (Form PCT/RO/101).

CONFIDENTIALITY NOTICE: This facsimile transmission, including this cover sheet and any documents that may accompany it, contains information from Johnson & Johnson intended only for the use of the individual or entity to which it is addressed, which may contain information that is privileged, confidential, and/or otherwise exempt from disclosure under applicable law. If the reader of this message is not the intended recipient, any disclosure, dissemination, distribution, copying or other use of this communication or its contents is prohibited. If you have received this communication in error, please call us "collect" to arrange for the destruction of the communication or its return to us at our expense. Thank you.

240

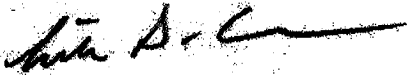
Johnson & Johnson

Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.
3210 Merryfield Row
San Diego, California 92121-1126
Phone: (858) 320-3406
Fax: (858) 784-3044

FACSIMILE COVER SHEET

Date: May 22, 2007

To: International Bureau of WIPO
Fax No.: 011 41-22-338-8270

From: Linda S. Evans 

Total Pages (including this page): 4

Re: International Application No.: PCT/US2005/047329
International Filing Date: 29 December 2005
Applicant: Janssen Pharmaceutica N.V. et al.
Agent Reference No: PRD2407-PCT

Message:

The following paper accompanies this fax cover sheet for filing in the above-captioned application:

- Submission under PCT Rule 92bis, including replacement sheets 1 and 2 of PCT Request (Form PCT/RO/101).

CONFIDENTIALITY NOTICE: This facsimile transmission, including this cover sheet and any documents that may accompany it, contains information from Johnson & Johnson intended only for the use of the individual or entity to which it is addressed, which may contain information that is privileged, confidential, and/or otherwise exempt from disclosure under applicable law. If the reader of this message is not the intended recipient, any disclosure, dissemination, distribution, copying or other use of this communication or its substance is prohibited. If you have received this communication in error, please call us "collect" to arrange for the destruction of the communication or its return to us at our expense. Thank you.

249

AGENT'S FILE REF. PRD2407-PCT

BEFORE THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
AS RECEIVING OFFICE (RO/US)

Applicant: JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
Int'l Application No. PCT/US2005/047329
Int'l. Filing Date: 29 December 2005
For: PIPERAZINYL AND PIPERIDINYL UREAS AS MODULATORS OF
FATTY ACID AMIDE HYDROLASE

Mail Stop PCT
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Attention: International Bureau

SUBMISSION UNDER PCT RULE 92b/s

Dear Sir:

Pursuant to Rule 92b/s of the Patent Cooperation Treaty, Applicant requests recordation of the changes reflected in the enclosed amended PCT Request. In particular, the enclosed substitute sheets 1 and 2 of the Request updates the address for inventor Mark Selerstad and the nationality of inventor Wei Xiao.

In the event any fees are due in connection with this submission, please charge any required fees to Deposit Account No. 10-0750.

Respectfully submitted,

DATE: May 22, 2007


Linda S. Evans
Reg. No. 33,873

Johnson & Johnson
One Johnson & Johnson Plaza
New Brunswick, New Jersey 08933
(858) 320-3406

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

International Application No.

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum) PRD2407-PCT

Box No. I TITLE OF INVENTION

PiperazinyI And Piperidinyl Ureas As Modulators Of Fatty Acid Amide Hydrolase

Box No. II APPLICANT

☐ This person is also inventor

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

Janssen Pharmaceutica N.V.
Turnhoutseweg 30
Beerse, Belgium B-2340

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

BE

State (that is, country) of residence:

BE

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States

☒ all designated States except the United States of America

☐ the United States of America only

☐ the States indicated in the Supplemental Box

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

APODACA, Richard
8448 Via Sonoma, #98
San Diego, CA 92037, US

This person is:

☐ applicant only

☒ applicant and inventor

☐ inventor only (if this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

United States of America

State (that is, country) of residence:

United States of America

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States

☐ all designated States except the United States of America

☒ the United States of America only

☐ the States indicated in the Supplemental Box

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:

☒ agent

☐ common representative

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

Linda S. Evans
Patent Law Dept.
Johnson & Johnson
One Johnson & Johnson Plaza
New Brunswick, NJ 08933, US

Telephone No.

858-320-3406

Facsimile No.

858-784-3044

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

33,873

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

BREITENBUCHER, J. Guy
2433 North Summit Circle Glen
Escondido, CA 92026, US

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:
United States of America

State (that is, country) of residence:
United States of America

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

PATTABIRAMAN, Kanaka
435 Paco Drive
Los Altos, CA 94024, US

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:
India

State (that is, country) of residence:
United States of America

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

SEIERSTAD, Mark
2230 Shadyridge Avenue
Escondido, CA 92129, US

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:
United States of America

State (that is, country) of residence:
United States of America

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

XIAO, Wei
4043 Carmel Springs Way
San Diego, CA 92130, US

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:
United States of America

State (that is, country) of residence:
United States of America

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
13 July 2006 (13.07.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/074025 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 295/20 (2006.01) C07D 417/12 (2006.01)
C07D 215/12 (2006.01) C07D 317/58 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) A61P 25/22 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01) A61P 25/04 (2006.01)
C07D 239/42 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
C07D 241/42 (2006.01) C07C 275/28 (2006.01)

(74) Agent: EVANS, Linda, S.; Patent Law Dept., Johnson & Johnson, One Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, NJ 08933 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) International Application Number:

PCT/US2005/047329

(22) International Filing Date:

29 December 2005 (29.12.2005)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/640,869 30 December 2004 (30.12.2004) US

(71) Applicant (for all designated States except US): JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. [BE/BE]; Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): APODACA, Richard [US/US]; 8448 Via Sonoma, #98, San Diego, CA 92037 (US). BREITENBUCHER, J., Guy [US/US]; 2433 North Summit Circle Glen, Escondido, CA 92026 (US). PATTABIRAMAN, Kanaka [IN/US]; 435 Paco Drive, Los Altos, CA 94024 (US). SEIERSTAD, Mark [US/US]; 9470 High Park Lane, San Diego, CA 92129 (US). XIAO, Wei [CN/US]; 4043 Carmel Springs Way, San Diego, CA 92130 (US).

Published:

- with international search report
- with amended claims

Date of publication of the amended claims: 31 August 2006

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PIPERAZINYL AND PIPERIDINYL UREAS AS MODULATORS OF FATTY ACID AMIDE HYDROLASE

(57) Abstract: Compounds of formula (I) : wherein, Z is -N-or>CH; R¹ is -H or -C₁₋₄alkyl; Ar¹ is 2-thiazolyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-pyrimidinyl, 4-primidinyl, 5-pyrimidinyl, or phenyl, each unsubstituted or substituted at a carbon ring member with one or two R^b moieties; Where each R^b moiety is independently selected from the group consisting of -C₁₋₄alkyl, -C₂₋₄alkenyl, -OH, -OC₁₋₄alkyl, halo, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -SH, -S(O)₀₋₂C₁₋₄alkyl, -OSO₂C₁₋₄alkyl, -CO₂C₁₋₄alkyl, -CO₂H, -COC₁₋₄alkyl, -N(R^b)R^c, -SO₂NR^bR^c, -NR^bSO₂R^c, -C(=O)NR^bR^c, -NO₂, and -CN, wherein R^b and R^c are each independently -H or -C₁₋₄alkyl; and Ar² is defined in the claims are useful as FAAH inhibitors. Such compounds may be used in pharmaceutical compositions and methods for the treatment of disease states, disorders, and conditions mediated by fatty acid amide hydrolase (FAAH) activity. Thus, the compounds may be administered to treat, e.g., anxiety, pain, inflammation, sleep disorders, eating disorders, or movement disorders (such as multiple sclerosis).

WO 2006/074025 A1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

EP/US2005/047329

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D295/20 C07D215/12 C07D401/12 C07D405/12 C07D239/42
C07D241/42 C07D417/12 C07D317/58 A61P25/22 A61P25/04
A61P25/28 C07C275/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61P C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 100 279 A (SCHERING) 8 August 2000 (2000-08-08) column 4, line 57 - line 67 example 6 claim 18; compounds 1-4 1-Piperidinecarboxamide, N-(3,5-dichlorophenyl)-4-(1H-imidazol-4-yl methyl)-, 1-Piperidinecarboxamide, N-(3-chlorophenyl)-4-(1H-imidazol-4-ylmeth yl)-, 1-Piperidinecarboxamide, N-(4-chlorophenyl)-4-(1H-imidazol-4-ylmeth yl)- ----- -/-	1-38

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 April 2006

Date of mailing of the international search report

11/05/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Cortés, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PT/US2005/047329

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99/24421 A (SCHERING) 20 May 1999 (1999-05-20) cited in the application page 6, line 26 - page 7, line 2 example 6 claims 11,15,19 1-Piperidinecarboxamide, N-(3,5-dichlorophenyl)-4-(1H-imidazol-4-yl methyl)-, 1-Piperidinecarboxamide, N-(3-chlorophenyl)-4-(1H-imidazol-4-ylmeth yl)-, 1-Piperidinecarboxamide, N-(4-chlorophenyl)-4-(1H-imidazol-4-ylmeth yl)-	1-38
X	WO 98/37077 A (ZYMOGENETICS) 27 August 1998 (1998-08-27) cited in the application examples 1,2 compounds 850-0231, 850-2013 claim 32 1-Piperazinecarboxamide, 4-[[4-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)methyl]-N-[3 -(trifluoromethyl)phenyl]-, 1-Piperazinecarboxamide, 4-[(3-hydroxy-4,5-dimethoxyphenyl)methyl]- N-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-	1-38
X	WO 01/36386 A (SUMITOMO) 25 May 2001 (2001-05-25) Benzoic acid, 4-[[[4-(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-1-pipe razinyl]carbonyl]amino]-, Benzoic acid, 3-[[[4-(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-1-pipe razinyl]carbonyl]amino]-, methyl ester, Benzoic acid, 3-[[[4-(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-1-pipe razinyl]carbonyl]amino]-, Benzoic acid, 4-[[[4-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl] -1-piperazinyl]carbonyl]amino]-, methyl ester, Benzoic acid, 3-[[[4-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl] -1-piperazinyl]carbonyl]amino]-, methyl ester, Benzoic acid, 4-methoxy-3-[[[4-[[4-(trifluoromethyl)phen yl]methyl]-1-piperazinyl]carbonyl]amino]-, methyl ester	1-26, 37, 38

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PT/US2005/047329

253

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99/42107 A (ZYMOGENETICS) 26 August 1999 (1999-08-26) page 24, formula 1c page 25; compound 3 1-Piperazinecarboxamide, 4-[(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)methyl]-N-[3 -(trifluoromethyl)phenyl]-	1-26, 37, 38
X	WO 96/21648 A (SAMJIN) 18 July 1996 (1996-07-18) cited in the application examples 72-75 1-Piperazinecarboxamide, N-(5-ethyl-2-methoxy-6-methyl-3-pyridinyl) -4-(phenylmethyl)-, 1-Piperazinecarboxamide, N-(5-ethyl-2-methoxy-6-methyl-3-pyridinyl) -4-[(4-methoxyphenyl)methyl]-, 1-Piperazinecarboxamide, N-(5-ethyl-2-methoxy-6-methyl-3-pyridinyl) -4-[(2-methoxyphenyl)methyl]-, 1-Piperazinecarboxamide, N-(5-ethyl-2-methoxy-6-methyl-3-pyridinyl) -4-[(4-fluorophenyl)methyl]-	1-26, 37, 38
X	WO 97/42230 A (WARNER-LAMBERT) 13 November 1997 (1997-11-13) cited in the application example 19 1-Piperazinecarboxamide, 4-(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-N-(3-methyl phenyl)-	1-26, 37, 38
A	WO 2004/099176 A (SANOFI-AVENTIS) 18 November 2004 (2004-11-18) the whole document	1-38
A	WO 2004/067498 A (SANOFI-SYNTHELABO) 12 August 2004 (2004-08-12) the whole document	1-38
P,X	VACCARO ET AL: "Novel histamine H3 receptor antagonists based on the 4-[(1H-imidazol-4-yl)methyl]piperidine scaffold" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 16, no. 2, 21 October 2005 (2005-10-21), pages 395-399, XP002378022 page 395, right-hand column, paragraph 1 page 396; compound 5 1-Piperidinecarboxamide, N-(4-chlorophenyl)-4-(1H-imidazol-4-ylmeth yl)-	1-38

254

256

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2005/047329

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 27-32 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

255

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PT/US2005/047329

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6100279	A	08-08-2000	NONE	
WO 9924421	A	20-05-1999	AU 1296799 A	31-05-1999
			CA 2309609 A1	20-05-1999
			CN 1285828 A	28-02-2001
			EP 1028956 A1	23-08-2000
			HU 0102662 A2	28-12-2001
			JP 2001522845 T	20-11-2001
			ZA 9810186 A	06-05-1999
WO 9837077	A	27-08-1998	AU 6179998 A	09-09-1998
			EP 0968200 A1	05-01-2000
			JP 3476203 B2	10-12-2003
			JP 2000513009 T	03-10-2000
WO 0136386	A	25-05-2001	AU 1413301 A	30-05-2001
WO 9942107	A	26-08-1999	AU 750816 B2	25-07-2002
			AU 2768999 A	06-09-1999
			CA 2288178 A1	26-08-1999
			EP 0977571 A1	09-02-2000
			JP 2001503446 T	13-03-2001
			US 6268367 B1	31-07-2001
WO 9621648	A	18-07-1996	AU 699619 B2	10-12-1998
			AU 4400796 A	31-07-1996
			BG 100704 A	30-09-1997
			BR 9605309 A	14-10-1997
			CA 2184919 A1	18-07-1996
			CN 1145620 A	19-03-1997
			CZ 9602960 A3	12-02-1997
			EP 0749425 A1	27-12-1996
			FI 963566 A	10-09-1996
			HU 9602489 A2	28-08-1997
			JP 2978967 B2	15-11-1999
			JP 9511764 T	25-11-1997
			NO 963792 A	11-11-1996
			NZ 298499 A	26-01-1998
			PL 316613 A1	20-01-1997
			RO 115159 B	30-11-1999
			SK 88996 A3	07-05-1997
			US 5780472 A	14-07-1998
WO 9742230	A	13-11-1997	AU 737428 B2	16-08-2001
			AU 2746297 A	26-11-1997
			CA 2251700 A1	13-11-1997
			EP 0896590 A1	17-02-1999
			JP 2000511949 T	12-09-2000
			NZ 332116 A	23-06-2000
WO 2004099176	A	18-11-2004	AU 2004236006 A1	18-11-2004
			CA 2521700 A1	18-11-2004
			EP 1633735 A1	15-03-2006
			FR 2854633 A1	12-11-2004
WO 2004067498	A	12-08-2004	AU 2004207657 A1	12-08-2004
			BR 0406901 A	13-12-2005
			CA 2511941 A1	12-08-2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PT/US2005/047329

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004067498 A		CN 1741990 A	01-03-2006
		EP 1590321 A2	02-11-2005
		FR 2850377 A1	30-07-2004
		HR 20050631 A2	31-08-2005
		MX PA05007848 A	18-10-2005
		US 2006014830 A1	19-01-2006

258

**ASSIGNMENT
(Worldwide Rights)**

WHEREAS, we, the undersigned inventors ("Assignors"), have made certain new and useful inventions and discoveries relating to

**PIPERAZINYL AND PIPERIDINYL UREAS AS MODULATORS
OF FATTY ACID AMIDE HYDROLASE**

for which U.S. Provisional Application for Patent, Serial No. 60/640,869, was filed on December 30, 2004; and

WHEREAS, each of the undersigned Assignors acknowledges that the designated assign of our employer, JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. ("Assignee"), a Belgium corporation having an address of Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium, has acquired Assignors' entire right, title, and interest therein;

NOW, THEREFORE, BE IT KNOWN that for and in consideration of the sum of One Dollar and other valuable considerations to them moving, the receipt of which is hereby acknowledged, Assignors have sold, assigned, and transferred, and do hereby sell, assign and transfer unto Assignee their entire right, title and interest in and to all said inventions and discoveries disclosed in said application, and in and to said application and all applications based thereon, and all substitutions, divisions, and continuations thereof, and in and to all Letters Patents, United States and foreign, that may be granted for said inventions and discoveries, and in and to all extensions, renewals, and reissues thereof, the same to be held and enjoyed by said Assignee, its successors and assigns, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by Assignors if this assignment and sale had not been made;

And Assignors hereby authorize and request the United States Patent and Trademark Office and foreign Patent Offices to issue said Letters Patents in accordance with this assignment;

And for the consideration aforesaid, Assignors further covenant and agree that they will, whenever requested, but without cost to them, promptly communicate to Assignee or its representatives any facts known to them relating to said inventions and discoveries, testify in any interference or legal proceedings involving said inventions and discoveries, and execute any additional papers that may be necessary to enable said Assignee or its representatives, successors, nominees, or assigns to secure full and complete protection for said inventions and discoveries or that may be necessary to vest in Assignee the complete title to said inventions and discoveries and patents hereby conveyed and to enable it to record said title.

265

ASSIGNMENT
Docket No. PRD2407

IN TESTIMONY WHEREOF, Assignor has signed this Assignment on the date identified below.

10-12-2005
Date

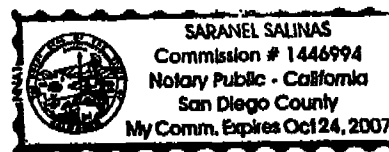
Richard Apodaca
Richard Apodaca
Residence: San Diego, California US

STATE OF CALIFORNIA
COUNTY OF SAN DIEGO

On October 12, 2005, before me, Saranel Salinas, a public notary, personally appeared Richard Apodaca, personally known to me (or proved to me on the basis of satisfactory evidence) to be the person(s) whose name(s) is/~~are~~-subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/~~she~~/they executed the same in his/~~her~~/their authorized capacity(ies), and that by his/~~her~~/their 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.

Signature Saranel Salinas (SEAL)



259

261

ASSIGNMENT
Docket No. PRD2407

IN TESTIMONY WHEREOF, Assignor has signed this Assignment on the date identified below.

10/13/2005
Date

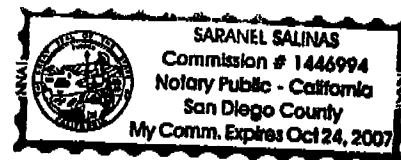

J. Guy Breitenbucher
Residence: Escondido, California US

STATE OF CALIFORNIA
COUNTY OF SAN DIEGO

On October 13, 2005, before me, Saranel Salinas, a public notary, personally appeared J. Guy Breitenbucher, personally known to me (or proved to me on the basis of satisfactory evidence) to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/~~she/they~~ executed the same in his/~~her/their~~ authorized capacity(ies), and that by his/~~her/their~~ 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.

Signature Saranel Salinas (SEAL)



260

262

ASSIGNMENT
Docket No. PRD2407

IN TESTIMONY WHEREOF, Assignor has signed this Assignment on the date identified below.

10/12/05
Date

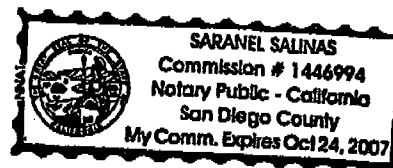
p. hand
Kanaka Pattabiraman
Residence: San Diego, California US

STATE OF CALIFORNIA
COUNTY OF SAN DIEGO

On October 12, 2005, before me, Saranel Salinas, a public notary, personally appeared Kanaka Pattabiraman, personally known to me (or proved to me on the basis of satisfactory evidence) to be the person(s) whose name(s) is/~~are~~ subscribed to the within instrument and acknowledged to me that ~~he/she/they~~ executed the same in ~~his/her/their~~ authorized capacity(ies), and that by ~~his/her/their~~ 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.

Signature Saranel Salinas (SEAL)



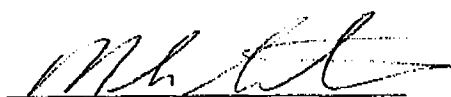
283

ASSIGNMENT
Docket No. PRD2407

IN TESTIMONY WHEREOF, Assignor has signed this Assignment on the date identified below.

October 12, 2005

Date



Mark Seierstad

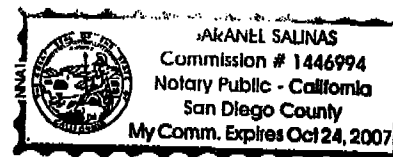
Residence: San Diego, California US

STATE OF CALIFORNIA
COUNTY OF SAN DIEGO

On October 12, 2005, before me, Saranel Salinas, a public notary, personally appeared Mark Seierstad, personally known to me (or proved to me on the basis of satisfactory evidence) to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their 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.

Signature: Saranel Salinas (SEAL)



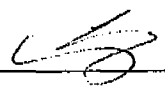
262

269

ASSIGNMENT
Docket No. PRD2407

IN TESTIMONY WHEREOF, Assignor has signed this Assignment on the date identified below.

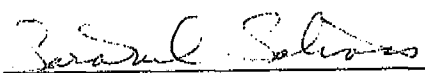
10/12/2005
Date

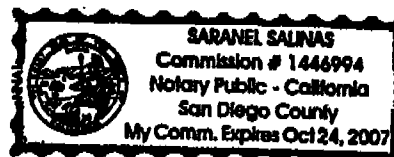

Wei Xiao
Residence: San Diego, California US

STATE OF CALIFORNIA
COUNTY OF SAN DIEGO

On October 12, 2005, before me, Saranel Salinas, a public notary, personally appeared Wei Xiao, personally known to me (or proved to me on the basis of satisfactory evidence) to be the person(s) whose name(s) is/~~are~~ subscribed to the within instrument and acknowledged to me that ~~he~~/she/~~they~~ executed the same in his/~~her~~/~~their~~ authorized capacity(ies), and that by his/~~her~~/~~their~~ 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.

Signature  (SEAL)



263



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office
Address: COMMISSIONER FOR PATENTS
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
www.uspto.gov

APPL NO.	FILING OR 371 (c) DATE	ART UNIT	FIL FEE REC'D	ATTY. DOCKET NO	DRAWINGS	TOT CLMS	IND CLMS
60/640,869	12/30/2004		450	PRD-2407Prov			

Philip S. Johnson, Esq.
Patent Law Department
Johnson & Johnson
One Johnson & Johnson Plaza
New Brunswick, NJ 08933-7003

RECEIVED

JAN 28 2005

I&J PAT. DKT. SECTION

CONFIRMATION NO. 3678

FILING RECEIPT



OC000000015021306

Date Mailed: 01/26/2005

Receipt is acknowledged of this provisional Patent Application. It will not be examined for patentability and will become abandoned not later than twelve months after its filing date. Be sure to provide the U.S. APPLICATION NUMBER, FILING DATE, NAME OF APPLICANT, and TITLE OF INVENTION when inquiring about this application. Fees transmitted by check or draft are subject to collection. Please verify the accuracy of the data presented on this receipt. If an error is noted on this Filing Receipt, please write to the Office of Initial Patent Examination's Filing Receipt Corrections, facsimile number 703-746-9195. Please provide a copy of this Filing Receipt with the changes noted thereon. If you received a "Notice to File Missing Parts" for this application, please submit any corrections to this Filing Receipt with your reply to the Notice. When the USPTO processes the reply to the Notice, the USPTO will generate another Filing Receipt incorporating the requested corrections (if appropriate).

Applicant(s)

Richard Apodaca, San Diego, CA;
J. Guy Breitenbucher, Escondido, CA;
Kanaka Pattabiraman, San Diego, CA;
Mark Seierstad, San Diego, CA;
Wei Xiao, San Diego, CA;

Power of Attorney:

Linda Evans-33873

If Required, Foreign Filing License Granted: 01/24/2005

The country code and number of your priority application, to be used for filing abroad under the Paris Convention, is **US60/640,869**

Projected Publication Date: None, application is not eligible for pre-grant publication

Non-Publication Request: No

Early Publication Request: No

Title

Piperazinyl and piperidinyl ureas as modulators of fatty acid amide hydrolase

**LICENSE FOR FOREIGN FILING UNDER
Title 35, United States Code, Section 184
Title 37, Code of Federal Regulations, 5.11 & 5.15**

GRANTED

The applicant has been granted a license under 35 U.S.C. 184, if the phrase "IF REQUIRED, FOREIGN FILING LICENSE GRANTED" followed by a date appears on this form. Such licenses are issued in all applications where the conditions for issuance of a license have been met, regardless of whether or not a license may be required as set forth in 37 CFR 5.15. The scope and limitations of this license are set forth in 37 CFR 5.15(a) unless an earlier license has been issued under 37 CFR 5.15(b). The license is subject to revocation upon written notification. The date indicated is the effective date of the license, unless an earlier license of similar scope has been granted under 37 CFR 5.13 or 5.14.

This license is to be retained by the licensee and may be used at any time on or after the effective date thereof unless it is revoked. This license is automatically transferred to any related applications(s) filed under 37 CFR 1.53(d). This license is not retroactive.

The grant of a license does not in any way lessen the responsibility of a licensee for the security of the subject matter as imposed by any Government contract or the provisions of existing laws relating to espionage and the national security or the export of technical data. Licensees should apprise themselves of current regulations especially with respect to certain countries, of other agencies, particularly the Office of Defense Trade Controls, Department of State (with respect to Arms, Munitions and Implements of War (22 CFR 121-128)); the Office of Export Administration, Department of Commerce (15 CFR 370.10 (j)); the Office of Foreign Assets Control, Department of Treasury (31 CFR Parts 500+) and the Department of Energy.

NOT GRANTED

No license under 35 U.S.C. 184 has been granted at this time, if the phrase "IF REQUIRED, FOREIGN FILING LICENSE GRANTED" DOES NOT appear on this form. Applicant may still petition for a license under 37 CFR 5.12, if a license is desired before the expiration of 6 months from the filing date of the application. If 6 months has lapsed from the filing date of this application and the licensee has not received any indication of a secrecy order under 35 U.S.C. 181, the licensee may foreign file the application pursuant to 37 CFR 5.15(b).

268
267

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-070513- -00000-0000

Fecha: 2007-07-11 16:07:50 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 267



Industria y Comercio
PERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE 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

269
28

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
ESCOBAR URIBE JIMENA
Apoderado(a) y/o Representante de
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V

REFERENCIA	Radicación No.	7 70513
	Solicitud internacional	PCT/US2005/047329
	Fecha inicio fase nacional	30/07/2007
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	12512

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.
2. El solicitante debe aclarar si la solicitud corresponde al capítulo I o II del PCT por que la indicación en el petitorio no corresponde a los documentos del expediente, en caso necesario adjuntar los documentos que corresponden.
3. No se aceptan las modificaciones presentadas, porque no corresponden a modificaciones efectuadas en la fase internacional (Art 19 y 34 del PCT) estas podrán presentarse una vez haya entrado en fase nacional, cancelando la tasa correspondiente.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

Continúa en la página siguiente...