

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS
Intellectual Property

3077/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-070513- -00004-0000

Ref.: Expediente No. 07-070.513
Solicitud de Patente a nombre de
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

Fecha: 2007-11-19 15:54:42 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE I y II Eve: 379 FASE NACIONAL II
Act. 444 RESPUESTA REQUE Folios: 96

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53 Piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**, domiciliada en Beerse, Bélgica, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al auto No. 12512 del 5 de octubre de 2007, me permito informar lo siguiente:

1. El documento donde consta la cesión del derecho a la patente otorgado por los inventores a favor de mi mandante fue presentado ante ese despacho el día 13 de agosto de 2007.
2. El capítulo bajo el cual se tramita la solicitud en estudio en fase nacional es capítulo I como se mencionó en mi memorial del 13 de agosto de 2007.
3. Respecto a las modificaciones que se presentaron con mi memorial del **18 de julio de 2007**, me permito decir que las mismas fueron realizadas una vez entró la solicitud en fase nacional y se pagó la tasa correspondiente mediante el recibo de caja No. 07-51,458. En este sentido, resulta pertinente señalar que la presentación de la solicitud de patente fue el día **11 de julio de 2007** cuya tasa de presentación fue pagada con el recibo de caja No. 07-47,963.

Finalmente, me permito presentar traducción simple del capítulo reivindicatorio

774
333

Espero con esto haber dado cabal cumplimiento a lo solicitado por ese despacho y de conformidad con lo indicado en los artículos 3º, inciso 3, 35 inciso 2 y 59 inciso 2 del CCA, al analizar este memorial, atentamente solicito se traten todas las cuestiones planteadas con motivo del mismo.

Señor Superintendente,


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C.39.779.452 de Usaquén
T.P.No. 68228
Còd.5376

334

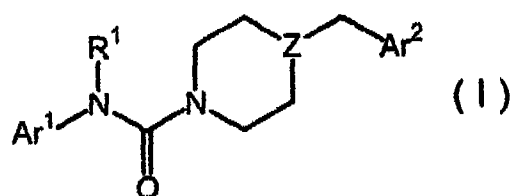
REIVINDICACIONES

ORIGINALMENTE PRESENTADAS

296
335

REIVINDICACIONES

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, 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 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

336

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 en dos átomos de carbono adyacentes en el anillo a un grupo seleccionado del grupo que consiste de -(CH₂)₃₋₅-que tiene 0 ó 1 dobles enlaces, -(CH₂)₂₋₃O-, -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 de nitrógeno, no sustituidos o sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes R^e como se definió previamente;

(d) Ar⁵, 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 >NR^f donde R^f es un alquilo de C₁₋₃ o fenilalquilo de C₀₋₃, que tiene 0, 1, 2, o 3 heteroátomos de nitrógeno adicionales, no

29
37

sustituidos o sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes R^e , como se definió previamente;

(e) Un heteroarilo bicíclico fusionado 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 carbono adicionales del anillo 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 ,

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 juntos con el átomo de nitrógeno del anillo como unión para formar un anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 ó 7 miembros, que tiene opcionalmente un átomo de carbono adicional en el anillo 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, - 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} , - $N(R^b)R^c$, -

6

239
338

$\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^b\text{SO}_2\text{R}^c$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NO}_2$, y $-\text{CN}$, en donde R^b y R^c son como se definió previamente;

(g) fenilo sustituido en la posición 3 ó 4 con $-\text{L}-\text{Ar}^3$, en donde:

• L es un enlazante seleccionado del grupo que consiste de $-(\text{CH}_2)_{1-3}$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $>\text{N}$ alquilo de C_{1-4} , $>\text{S}(=\text{O})_{0-2}$, $-\text{OSO}_2-$, $-\text{C}\equiv\text{C}$, $-\text{C}(=\text{O})-$, y un enlace covalente; y

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

(1) fenilo, naftilo y fenantrenilo,

(2) $\text{Ar}^{6'}$, en donde $\text{Ar}^{6'}$ es un heteroarilo monocíclico de 6 miembros, que tiene un carbono como un punto de unión, que tiene uno o dos heteroátomos de nitrógeno,

(3) $\text{Ar}^{5'}$, en donde $\text{Ar}^{5'}$ 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, $>\text{NH}$ y $>\text{NR}^f$, en donde R^f 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 de carbono adicionales del anillo reemplazados con nitrógeno, el heteroarilo bicíclico fusionado tiene no más que cinco heteroátomos;

340
339

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 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, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-SCF_3$, $-SH$, $-S(O)_{0-2}alquilo$ 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 $-CN$, 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} , $-SO_2alquilo$ 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 $-CN$, 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} , $-SO_2alquilo$ de C_{1-4} , $-CO_2alquilo$ de C_{1-4} , $-CO_2H$, $-COalquilo$ de C_{1-4} , $-$

241
340

$N(R^b)R^c$, $-SO_2NR^bR^c$, $-NR^bSO_2R^c$, $-C(=O)NR^bR^c$, $-NO_2$, 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;

5 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 ;

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

2.- Un compuesto como se definió en la reivindicación 1, donde R^1 es metilo.

15 3.- Un compuesto como se definió en la reivindicación 1, donde Ar^1 es 2-tiazolilo.

4.- Un compuesto como se definió en la reivindicación 1, donde Ar^2 es 2-metoxifenilo, no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R^1 .

5.- Un compuesto como se definió en la reivindicación 1, donde Ar^2 es 3,4-diclorofenilo.

20 6.- Un compuesto como se definió en la reivindicación 1, donde:

- Z es $-N-$ o $>CH$;
- R^1 es $-H$ o alquilo de C_{1-4} ;

44
341

- 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 de 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 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

- 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 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, -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;

(b) fenilo fusionado a dos átomos de carbono adyacentes en el anillo a un grupo seleccionado del grupo que consiste de -(CH₂)₃₋₅- que tiene 0 ó 1 dobles

gub
342

enlaces, $-(CH_2)_{2-3}O-$, $-OCH_2CH_2O-$, y $-OCF_2O-$ para formar una estructura anular fusionada; o fenilo sustituido sobre átomos de carbono adyacentes en el anillo 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 heteroátomos de nitrógeno, no sustituidos o sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes R^e como se definió previamente;

(d) Ar^5 , donde Ar^5 es un heteroarilo monocíclico de 5 miembros que tiene carbono como un punto de unión, con un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de O, S, y $>NH$ y $>NR^f$ 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 adicionales, no sustituidos o sustituidos 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 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;

343

(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 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 de nitrógeno del anillo en unión para formar un anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 ó 7 miembros, que tiene opcionalmente un átomo de carbono adicional del anillo reemplazado con O, S, $>NH$ o $>N$ alquilo 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, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-SCF_3$, -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) 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,

245
34

(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 de nitrógeno,

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 R^f 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

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 de carbono adicionales del anillo 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 $-Oalquilo$ de $C_{1-4}O-$, $-(CH_2)_2_3NH-$, $-(CH_2)_{1-2}NH(CH_2)-$, $-(CH_2)_{2-3}N(alquilo \text{ de } C_{1-4})$ o $-(CH_2)_{1-2}N(alquil \text{ de } C_{1-4})(CH_2)-$, para formar una estructura anular fusionada, y está sustituida opcionalmente además con uno, dos o tres sustituyentes R^k ,

20 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} , $-N(R^b)R^c$, $-SO_2NR^bR^c$, -

346
345

$\text{NR}^b\text{SO}_2\text{R}^c$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NO}_2$, y $-\text{CN}$, en donde R^b y R^c son como se definió previamente;

(h) 2-hidroxifenilo, no sustituidos o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R^1 ,

5 en donde cada sustituyente R^1 se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de $-\text{CH}_3$, 6-alkilo de C_{2-4} , 6-alkenilo de C_{2-4} , $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, 6-Oalkilo de C_{2-6} , halo, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SH}$, -Salquilo de C_{1-4} , $-\text{SO}_2\text{alkilo}$ de C_{1-4} , $-\text{CO}_2\text{alkilo}$ de C_{1-4} , $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{COalkilo}$ 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;

10 (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 $-\text{CH}_3$, 2-alkilo de C_{2-4} , 2-alkenilo de C_{2-4} , 3-hidroxi, 4-hidroxi, $-\text{OCH}_3$, 2-Oalkilo de C_{2-6} , halo, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SH}$, -Salquilo de 15 C_{1-4} , $-\text{SO}_2\text{alkilo}$ de C_{1-4} , $-\text{CO}_2\text{alkilo}$ de C_{1-4} , $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{COalkilo}$ 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

20 (j) 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 ;

347
346

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

7.- Un compuesto como se definió en la reivindicación 6, donde Z es -N-.

5 8.- Un compuesto como se definió en la reivindicación 7, donde R¹ es -H.

9.- Un compuesto como se definió en la reivindicación 7, donde 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
10 sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R^e como se definió previamente.

10.- Un compuesto como se definió en la reivindicación 7, donde 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.- Un compuesto como se definió en la reivindicación 7, donde 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.- Un compuesto como se definió en la reivindicación 7, donde 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.- Un compuesto como se definió en la reivindicación 7, donde Ar² es 2-hidroxifenilo, 5-bromo-2-hidroxi-3-metoxifenilo o 5-bromo-2-hidroxifenilo.

348
347

14.- Un compuesto como se definió en la reivindicación 8, donde Ar¹ es 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo o 4-pirimidinilo, cada uno no sustituido o sustituido en un átomo de carbono del anillo con una o dos porciones R^a como se definió previamente.

5 15.- Un compuesto como se definió en la reivindicación 8, donde Ar¹ es fenilo no sustituido o sustituido en un átomo de carbono del anillo con una o dos porciones R^a como se definió previamente.

10 16.- Un compuesto como se definió en la reivindicación 8, donde 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.

17.- Un compuesto como se definió en la reivindicación 16, donde Ar² es 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxolilo no sustituido.

15 18.- Un compuesto como se definió en la reivindicación 16, donde Ar² es 4-benzo[1,3]dioxolilo no sustituido.

19.- Un compuesto como se definió en la reivindicación 16, donde Ar² 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.

20 20.- Un compuesto como se definió en la reivindicación 16, donde Ar² es 2-quinolinilo o 3-quinolinilo.

344
318

21.-Un compuesto como se definió en la reivindicación 16, donde Ar² es 4-etilfenilo, 4-isopropilfenilo, 3-vinilfenilo, 3-etoxifenilo, 4-etoxifenilo, 3-propoxifenilo, 4-propoxifenilo, 3-isobutoxifenilo, 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.-Un compuesto como se definió en la reivindicación 16, donde Ar³ es 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-carbometoxifenilo, 4-metansulfonilfenilo, 3-metoxifenilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo o fenilo no sustituido.

23.- Un compuesto como se definió en la reivindicación 16, donde Ar² es 3,4-dibromofenilo, 3-bromo-4-fluorofenilo, o 4-cloro-3-trifluorometilo.

24.- Un compuesto como se definió en la reivindicación 16, donde Ar² es 3,4-dibromofenilo,

25.- Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

- fenilamina 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;
- fenilamida del ácido 4-quinolin-3-ilmetil-piperacin-1-carboxílico;
- fenilamida del ácido 4-(4-yodo-bencil)-piperacin-1-carboxílico;

350
349

fenilamida del ácido 4-(3-benciloxi-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;

5 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;

10 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;

15 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;

20 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;

251
350

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;

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;

10 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;

15 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-piperacin-1-carboxílico;

fenilamida del ácido 4-piren-1-ilmetil-piperacin-1-carboxílico;

20 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;

452
351

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;

5 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;

10 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;

15 (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;

20 (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;

352

- 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-ilmetil-piperacin-1-carboxílico;
- 5 (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-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;
- 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;
- 15 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;
- 20 (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;

354
353

- 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;
- 5 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;
- 10 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;
- 15 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;
- 20 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;

22

354

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;

- 5 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;
- 10 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;
- 15 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;
- 20 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

736
355

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

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

26.- Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

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

5 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;

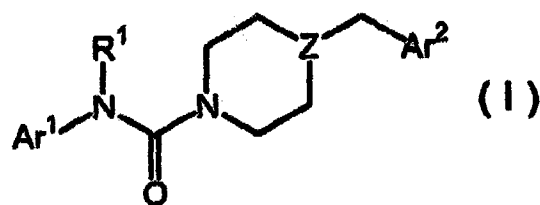
10 (4-nitro-fenil)-amida del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico; y

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

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

27.- Un método para tratar un sujeto que sufre de, o que se ha

15 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):



20 en donde:

- Z es -N- o >CH;

- R^1 es -H o alquilo de C_{1-4} ;
- Ar^1 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 ;

5 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 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^b R^c , -NR^bSO₂ R^c , -C(=O)NR^b R^c , -NO₂, y -CN, en donde R^b y R^c son cada uno de
10 manera independiente -H o alquilo de C_{1-4} ; y

- Ar^2 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 C_{1-4} y fenilo, cada porción está no sustituida o sustituida con uno, dos o tres
15 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} , -N(R^b) R^c , -SO₂NR^b R^c , -NR^bSO₂ R^c , -C(=O)NR^b R^c , -NO₂, y -CN, en donde R^b y R^c son como se definió
20 previamente;

350
357

(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 tiene 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 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) Ar^5 , donde Ar^5 es un heteroarilo monocíclico de 5 miembros que tiene carbono como un punto de unión, con un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de O, S, y $>NH$ y $>NR^f$ 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 adicionales, no sustituidos o sustituidos 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 N, O y S, con un átomo de carbono como el punto de unión al anillo, y que tiene opcionalmente hasta cuatro átomos de carbono adicionales del anillo 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;

26

358

(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 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 de nitrógeno del anillo en unión para formar un anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 ó 7 miembros, que tiene opcionalmente un átomo de carbono adicional del anillo 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, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-SCF_3$, -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) fenilo sustituido en la posición 3 ó 4 con $-L-Ar^3$, en donde:

- L es un enlazante seleccionado del grupo que consiste de $-(CH_2)_{1-3}$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-OCH_2-$, $-CH_2O-$, $-NH-$, >Nalquilo 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,

360
359

(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 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 adicionales de carbono del anillo reemplazados con nitrógeno, el heteroarilo bicíclico fusionado tiene no más que cinco heteroátomos;

en donde cada una de las porciones (1) hasta (4) está disustituída 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 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} , $-N(R^b)R^c$, $-SO_2NR^bR^c$, -

361
360

$\text{NR}^b\text{SO}_2\text{R}^c$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NO}_2$, y $-\text{CN}$, en donde R^b y R^c son como se definió previamente;

(h) 2-hidroxifenilo o 2-metoxifenilo, no sustituidos o sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes R^l ,

5 en donde cada sustituyente R^l se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de $-\text{CH}_3$, 6-alkilo de C_{2-4} , 6-alkenilo de C_{2-4} , $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, 6-Oalkilo de C_{2-6} , halo, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SH}$, -Salquilo de C_{1-4} , $-\text{SO}_2\text{alkilo}$ de C_{1-4} , $-\text{CO}_2\text{alkilo}$ de C_{1-4} , $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{COalkilo}$ 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;

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

15 en donde cada sustituyente R^m se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de $-\text{CH}_3$, 2-alkilo de C_{2-4} , 2-alkenilo de C_{2-4} , 3-hidroxi, 4-hidroxi, $-\text{OCH}_3$, 2-Oalkilo de C_{2-6} , halo, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SH}$, -Salquilo de C_{1-4} , $-\text{SO}_2\text{alkilo}$ de C_{1-4} , $-\text{CO}_2\text{alkilo}$ de C_{1-4} , $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{COalkilo}$ 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

20 (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.

962
361

28.- Un método de conformidad con la reivindicación 27, en donde

dicho compuesto se selecciona 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;

5 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;

10 fenilamida del ácido 4-(3-benciloxi-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;

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;

fenilamida del ácido 4-(4-etil-bencil)-piperacin-1-carboxílico;

fenilamida del ácido 4-(5-bromo-2-hidroxi-bencil)-piperacin-1-carboxílico;

20 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;

963
362

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;

5 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;

10 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;

15 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;

20 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;

87

364
363

- (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;
5 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-metoxi-naftalen-2-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico;
10 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;
15 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;
20 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;

32

365
364

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]-

5 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;

10 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 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico;

15 (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-ilmetil-piperacin-1-carboxílico;

20 (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;

23

366
365

(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]-

5 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;

10 (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;

15 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;

20 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;

34

967
368

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;

5 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;

10 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;

15 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;

20 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;

35

368
367

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;

5 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;

10 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;

15 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;

20 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;

36

269
368

(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; y

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

5 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

29.- Un método de conformidad con la reivindicación 27, donde 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

10 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,

15 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.

20 30.- Un método de conformidad con la reivindicación 27, donde 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.

37

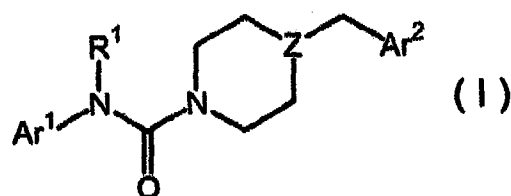
370
369

31.- Un método de conformidad con la reivindicación 27, donde la enfermedad, el trastorno o condición médica es esclerosis múltiple.

32.- Un método de conformidad con la reivindicación 27, donde la enfermedad, trastorno o condición médica es dolor por inflamación.

5 33.- 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:

- 15
- 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 de carbono del anillo con uno o dos porciones de R^a;

20 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, -

371
376

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, 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 adyacentes en el anillo a un grupo seleccionado del grupo que consiste de -(CH₂)₃₋₅ que tiene 0 ó 1 dobles enlaces, -(CH₂)₂₋₃O-, -OCH₂CH₂O-, y -OCF₂O- para formar una estructura anular fusionada; o fenilo sustituido en los átomos de carbono adyacentes en el anillo con -OCH₂O- para formar 4-benzo[1,3]dioxolilo; cada porción fenilo además está no sustituida o sustituida 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 de

39

372
371

nitrógeno, no sustituidos o sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes R^e como se definió previamente;

5 (d) Ar^5 , donde Ar^5 es un heteroarilo monocíclico de 5 miembros que tiene carbono como un punto de unión, con un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de O, S, y $>NH$ y $>NR^f$ 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 adicionales, no sustituidos o sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes R^e como se definió previamente;

10 (e) 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 de carbono del anillo 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;

15 (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} , alqueno 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 de nitrógeno del anillo en unión para formar un anillo de heterocicloalquilo de 5, 6 ó 7 miembros, que tiene opcionalmente un átomo

20

372

de carbono adicional del anillo 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, alqueno 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;

(g) 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 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 >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

374
373

(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 de carbono adicionales del anillo 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 $C_{1-4}O-$, $-(CH_2)_2NH-$, $-(CH_2)_{1-2}NH(CH_2)-$, $-(CH_2)_{2-3}N(\text{alquilo de } C_{1-4})$ 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 C_{1-4} , alquenilo de C_{2-4} , -OH, -Oalquilo de C_{1-4} , halo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-SCF_3$, -SH, $-S(O)_{0-2}\text{alquilo de } C_{1-4}$, $-OSO_2\text{alquilo de } C_{1-4}$, $-CO_2\text{alquilo de } C_{1-4}$, $-CO_2H$, $-CO\text{alquilo de } C_{1-4}$, $-N(R^b)R^c$, $-SO_2NR^bR^c$, $-NR^bSO_2R^c$, $-C(=O)NR^bR^c$, $-NO_2$, y $-CN$, en donde R^b y R^c son como se definió previamente;

(h) 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} , $-SO_2\text{alquilo de } C_{1-4}$, $-CO_2\text{alquilo de } C_{1-4}$, $-CO_2H$, $-CO\text{alquilo de } C_{1-4}$, $-N(R^b)R^c$, $-SO_2NR^bR^c$, $-NR^bSO_2R^c$, $-C(=O)NR^bR^c$, $-NO_2$, y $-CN$, en donde R^b y R^c son como se definió previamente;

276
374

(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;

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.

34.- Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 33, donde el agente se selecciona 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;

43

376
375

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;

5 fenilamida del ácido 4-(3-benciloxi-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;

10 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;

15 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;

20 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;

44

377
376

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;

5 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;

10 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;

15 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;

20 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;

fenilamida del ácido 4-piren-1-ilmetil-piperacin-1-carboxílico;

45

478
377

- 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;
- 5 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;
- 10 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;
- 15 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;
- 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;
- (4-metoxi-fenil)-amida del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico;

379
378

(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-dibromo-bencil)-piperacin-1-carboxílico;

5 (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-ilmetil-piperacin-1-carboxílico;

10 (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-carboxílico;

15 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;

20 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;

47

380
379

(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;

5 (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;

10 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;

15 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;

20 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;

48

381
380

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;
5 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;

10 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;

15 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-

20 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;

49

302
331

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.

10 35.- Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 33 que además comprende un analgésico seleccionado del grupo que consiste de opioides y fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

36.- Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 33, que además comprende un ingrediente activo adicional seleccionado del grupo que consiste de aspirina, acetaminofen, opioides, ibuprofeno, naproxeno, inhibidores de la COX-2, gabapentina, pregabalina y
15 tramadol.

37.- Un compuesto de Fórmula (I) como se definió en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.

38.- Un compuesto de Fórmula (I) como se definió en la reivindicación 2 o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.

20

50

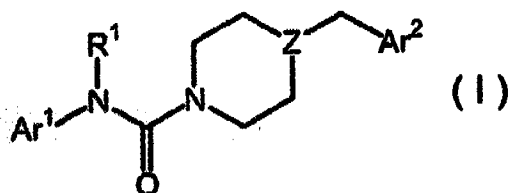
303
302

MODIFICACIONES
SUBSIGUIENTES

304
303**NOVEDAD DE LA INVENCIÓN****REIVINDICACIONES**

5

1.- Un compuesto de la Fórmula (I):



- 10 en donde: Z es -N o $>\text{CH}$; R^1 es -H o alquilo de C_{1-4} ; Ar^1 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
- 15 C_{2-4} , -OH, -Oalquilo de C_{1-4} , halo, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{SCF}_3$, -SH, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}$ alquilo de C_{1-4} , $-\text{OSO}_2$ alquilo de C_{1-4} , $-\text{CO}_2$ alquilo de C_{1-4} , $-\text{CO}_2\text{H}$, -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 -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)
- 20 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 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

52

5 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

10 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

15 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

20 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

387
384

53

30/06/05

-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 $>N$ alquilo 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, - 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; (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 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 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

307
306

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} , alquenido 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,

15 en donde cada sustituyente R^l se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de -CH₃, 6-alquilo de C_{2-4} , 6-alquenido 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

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 -CH₃, 2-alquilo de C_{2-4} , 2-alquenido de C_{2-4} , 3-hidroxi, 4-hidroxi, -OCH₃, 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 (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, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, 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.

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

388
381

389
388

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 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} , 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, 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

57

780
309

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 $>N$ alquilo de C_{1-4} ; y cada sustituyente R^h se selecciona de manera independiente del grupo que

20 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} , $-CO_2H$, -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; (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 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 (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 $-O$ 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 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} , $-CO_2H$,

391
390

59

- Modificaciones Subsiguientes

342
301

-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 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 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; 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.

393
392

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.

394
393

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.

5 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.

10 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.

15 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.

20 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.

343
344

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^6 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.

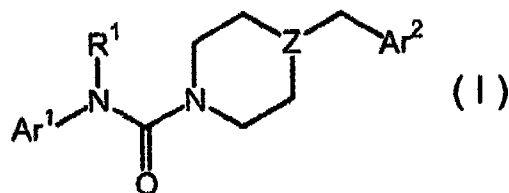
22.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado además porque Ar^3 es 4-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 15 4-metilfenilo, 4-t-butilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-metoxifenilo, 3,5-diclorofenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 3-clorofenilo, 9-fenantrenilo, 4-carbometoxifenilo, 4-metansulfonilfenilo, 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,

396
395

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 R^a; en donde cada porción de R^a 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

CA

397
396

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)-

65

398
397

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-clorofenoxi)-bencil]-piperacin-1-carboxílico; fenilamida del ácido 4-[3-(3,4-diclorofenoxi)-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-metoxi-naftalen-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-

399
308

400
399

- (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-

401
400

- 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
5 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-
10 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-
15 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
20 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.

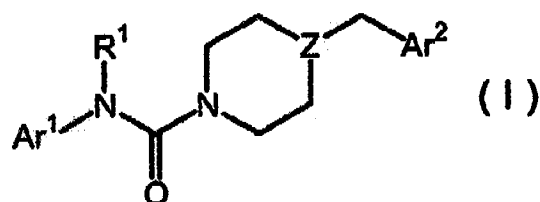
442
401

403
402

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

71

404
403

- 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)
- 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 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,
- 10 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
- 15 tiene 0 ó 1 dobles enlaces, -OCH₂CH₂O-, -OCF₂O- y -OCH₂O- para formar una estructura anular fusionada; no sustituida o sustituida 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
- 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

405
40A

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

10 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 $>N$ alquilo de C_{1-4} ; y

15 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

20 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-, $>N$ alquilo 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

406
405

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 $C_{1-4}O-$, $-(CH_2)_{2-3}NH-$, $-(CH_2)_{1-2}NH(CH_2)-$, $-(CH_2)_{2-3}N(\text{alquilo de } C_{1-4})$ o $(CH_2)_{1-2}N(\text{alquil de } C_{1-4})(CH_2)$, para formar una estructura anular fusionada, y está sustituida opcionalmente

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} , 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

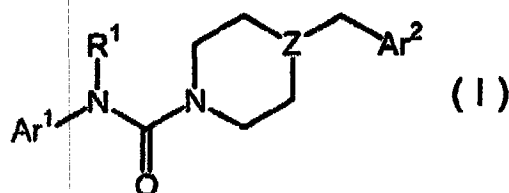
20 -CN, en donde R^b y R^c son como se definió previamente; (g) 2-hidroxifenilo o 2-metoxifenilo, no sustituidos o sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes R^l , en donde cada sustituyente R^l se selecciona de manera independiente del grupo que consiste de $-CH_3$, 6-alquilo de C_{2-4} , 6-alquenilo de C_{2-4} , -OH, $-OCH_3$,

7A

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
5 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,
10 -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.

15 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):

20



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,

408
407

449
400

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

77

- 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-
- 5 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-
- 10 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
- 15 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
- 20 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-

410
101

78

- 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; 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 20 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-
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

412
411

80

- 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;
- 5 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-
- 10 (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;
- 15 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-
- 20 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;

413
412

81

474
AB

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-

82

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-
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)-
10 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
15 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,
20 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,

419
A14

83

4/16
4/15

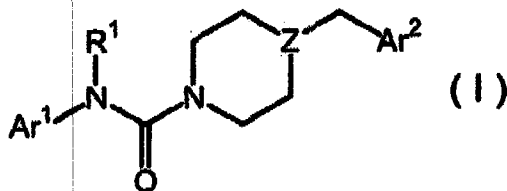
diarrea secretora, úlcera gástrica, artritis reumatoide, embarazo no deseado, hipertensión, cáncer, hepatitis, enfermedad alérgica de las vías aéreas, diabetes autoinmune, pruritis intratable, y neuroinflamación.

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,

BA

477
416

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 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, 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} , -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

85

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 $>N$ alquilo 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

418
417

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 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 (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 $-O$ 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 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} , $-CO_2H$, -

420
419

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

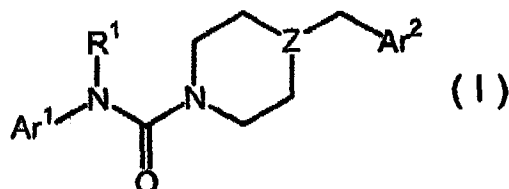
20 3,4-diclorofenilo, Ar¹ no es fenilo sustituido con 4-Cl, -NO₂, -CF₃, o 4-CO₂Et; y sales farmacéuticamente aceptables, profármacos farmacéuticamente aceptables y metabolitos farmacéuticamente activos del mismo; y (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

83

421
20

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, 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, -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 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,

89

422
421

-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^o 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-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-

20

90

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-
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)-
10 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-
15 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-
20 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-

423
422

91

424
423

- 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-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; 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-

a2

425
429

- 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-

93

- 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
- 5 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;
- 10 (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;
- 15 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
- 20 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;

426
425

94

427
428

- 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-

as

429
425

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.

96

428

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 429

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
ESCOBAR URIBE JIMENA
Apoderado(a) y/o Representante de
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V

REFERENCIA	Radicación No.	07 70513
	Solicitud internacional	PCT/US2005/047329
	Fecha inicio fase nacional	30/07/2007
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	6444
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, 25 JUL 2008

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpa10