

LLOREDA & CIA. S. A.

ABOGADOS

BOGOTA - COLOMBIA
OFICINA FUNDADA EN 1941
APARTADO AEREO 12304
TEL: 57-1-3264270 57-1-6069700
FAX: 57-1-3264271 57-1-6069701
CABLES: LLOREDA
CALLE 70 No. 5-83 5º PISO

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-012502- -00003-0000

Fecha 2009-09-01 16:19:16 Dep. 2020 NULCRACIÓN
Tra. 11 PATENTILYII Lve 379 FASE NACIONALII
Act 444 RLSPULSTARLQUE Folios 33

Re: P1.-F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "PIPERAZINA CON GRUPO FENILO OR-SUSTITUIDO Y SU USO COMO INHIBIDORES DE GLYT1".-Clase C07D 295/192.-Expediente número 06-012.502-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 5 de Junio de 2009.

2. Con el fin de dar respuesta a las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. **963**, en relación con la presencia de reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso, y el requisito de novedad, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos, por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. REIVINDICACIONES RELATIVAS A UN USO

Manifiesta El señor Examinador que la reivindicación 22 hace referencia al uso de compuestos en la manufactura de distintos tipos de medicamentos.

Sobre este particular, y con el fin de superar dicha objeción, me permito señalar que es deseo del solicitante cancelar la reivindicación 22 actualmente presentada, con lo cual se entiende plenamente superada esta objeción.

4. MODIFICACIONES VOLUNTARIAS Y ESTRUCTURA DEL NUEVO CAPÍTULO REIVINDICATORIO.

De otra parte, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que es deseo del solicitante cancelar las reivindicaciones 19 a 21 actualmente presentadas.

En conexión con lo anterior, y antes de entrar a analizar la objeción de novedad presentada por el señor Examinador, me permito señalar que, como consecuencia de las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio consistentes en la eliminación de las reivindicaciones originales 19, 20, 21 y 22, éste ahora comprende 18 reivindicaciones.

5. **OBJECCIÓN DE FALTA DE NOVEDAD**

Ahora bien, el señor Examinador en su Concepto Técnico No. **963** manifiesta que el objeto de la presente solicitud carece de novedad con base en las enseñanzas del documento EP0171636 (**D1**), afirmando que: *"El estado de la técnica representado por D1, presenta compuestos derivados de piperazina de estructura idéntica según la tabla a continuación. D1 anticipa en los ejemplos 6, 7, 8 y siguientes (páginas 9, 10, 11 y posteriores, respectivamente) compuestos que cumplen con las condiciones de la primera reivindicación de la solicitud"*.

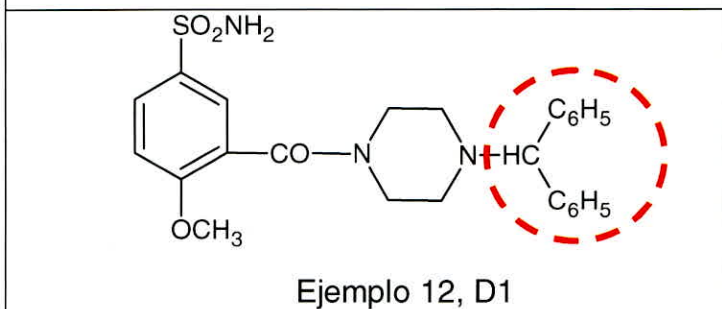
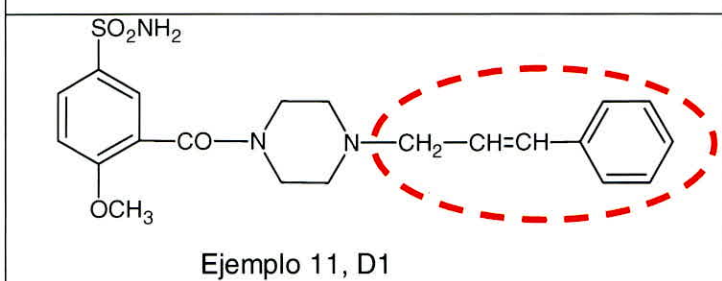
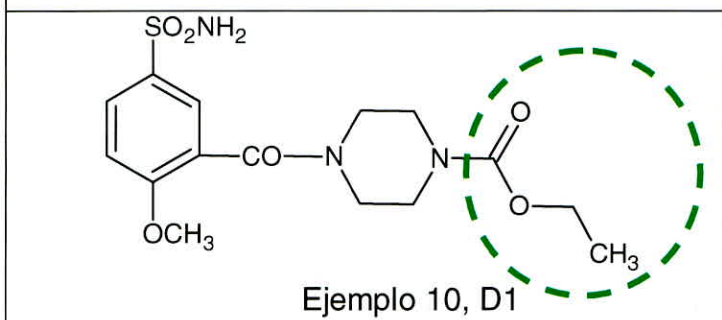
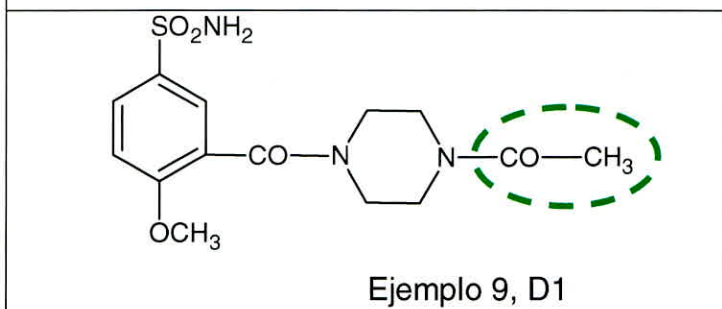
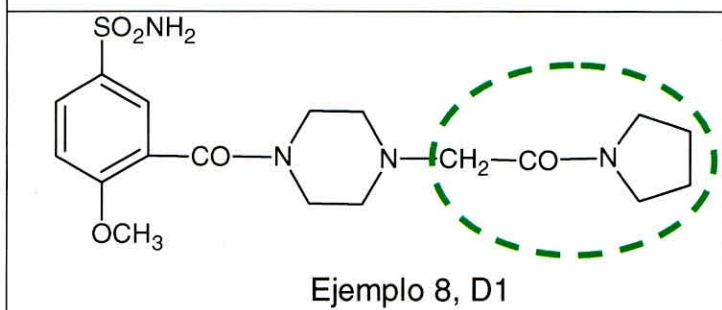
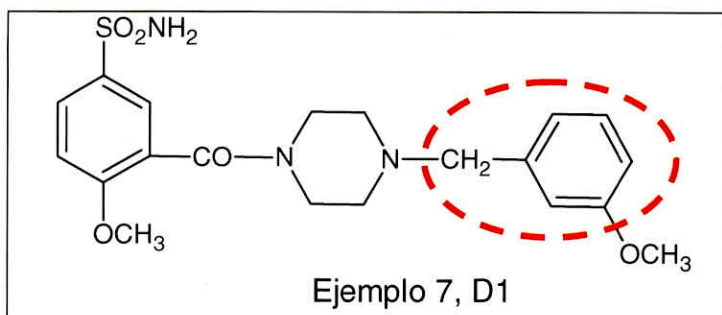
Frente a este particular, me permito dirigir la atención del señor Examinador a los siguientes argumentos técnicos, con los cuales se demuestra que los compuestos reclamados en la presente solicitud, corresponden a una novedosa selección de la revelación general correspondiente al documento EP0171636 (D1).

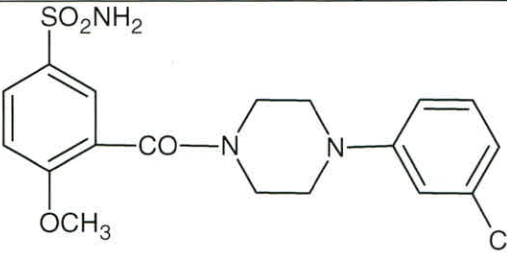
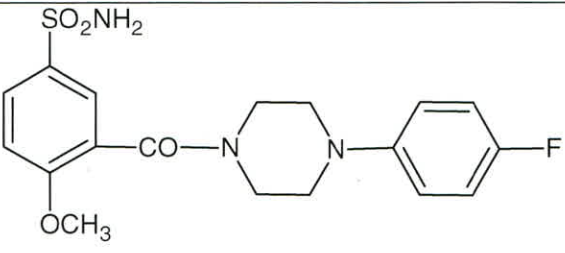
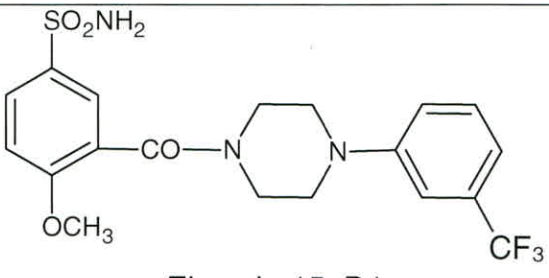
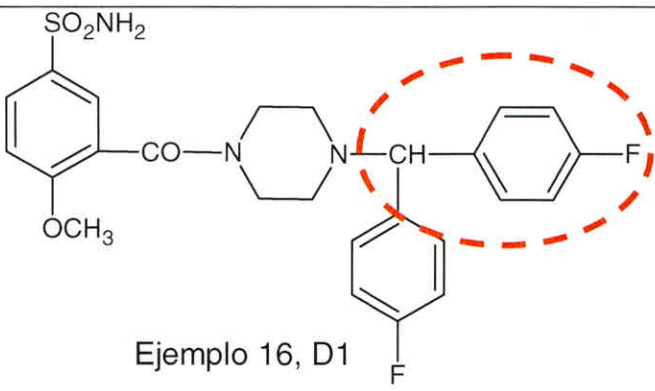
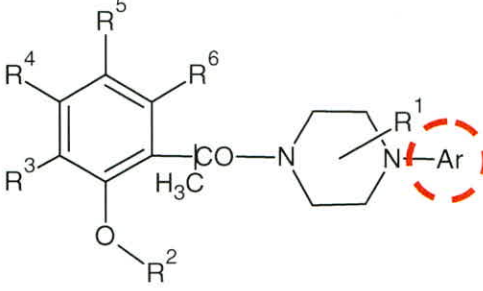
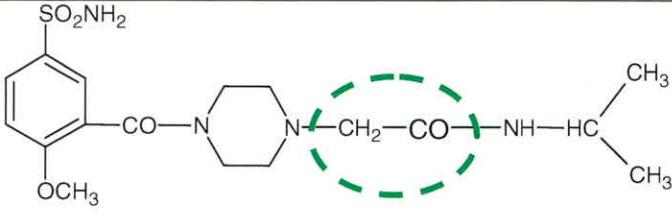
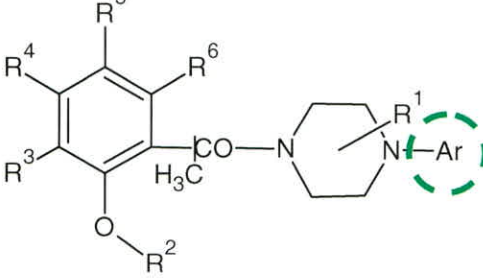
En primer lugar, me permito señalar que el documento D1 revela derivados de Piperazina farmacológicamente activos y sus métodos de preparación, los cuales presentan una actividad como inhibidores de la anhidrasa carbónica; a diferencia de los compuestos reivindicados en la presente solicitud, que son derivados de Piperazina con grupo fenilo or-sustituido y que a diferencia del documento D1, **presentan actividad biológica como inhibidores del transportador de glicina 1 (GlyT-1)**.

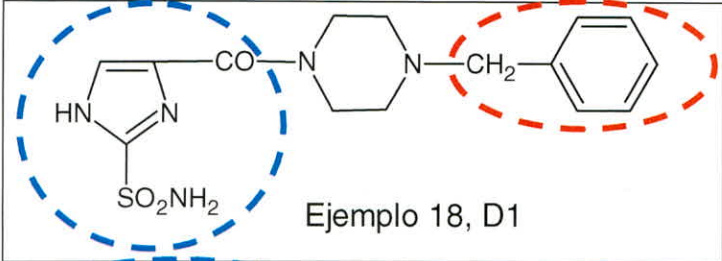
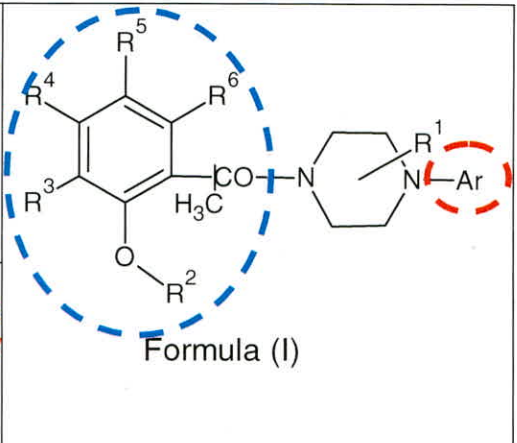
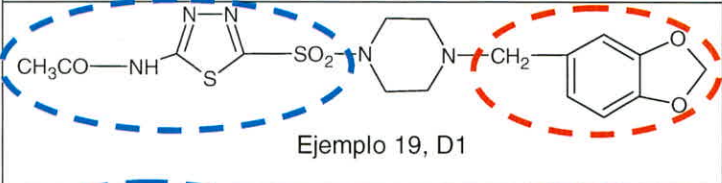
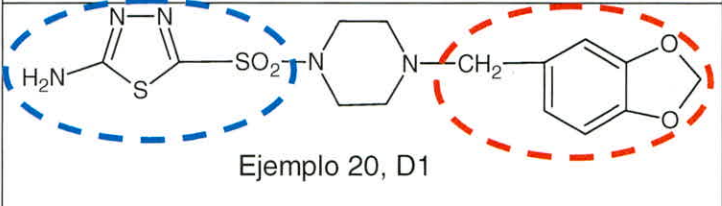
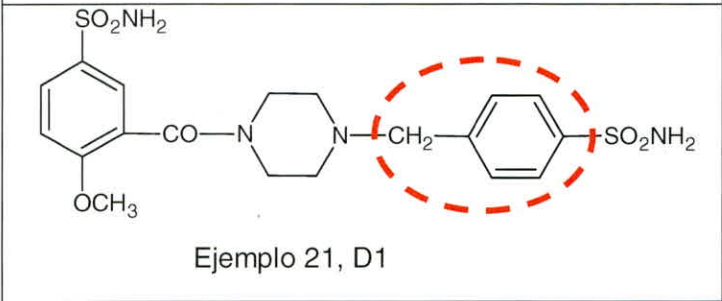
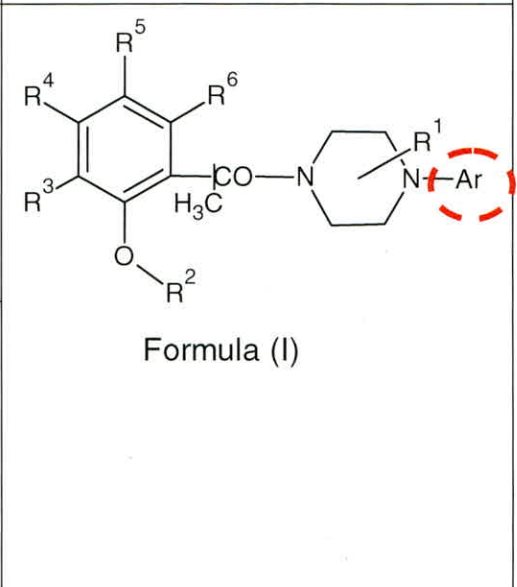
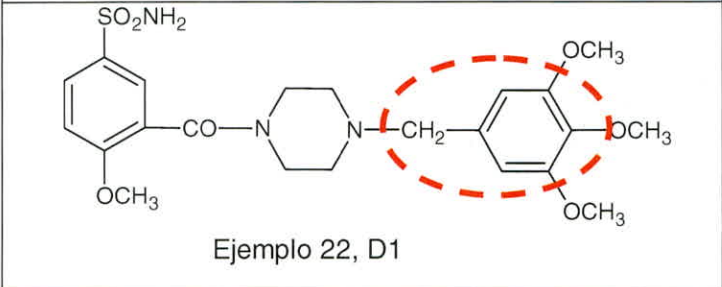
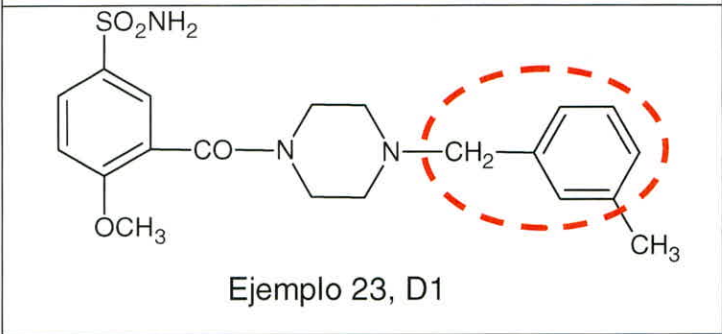
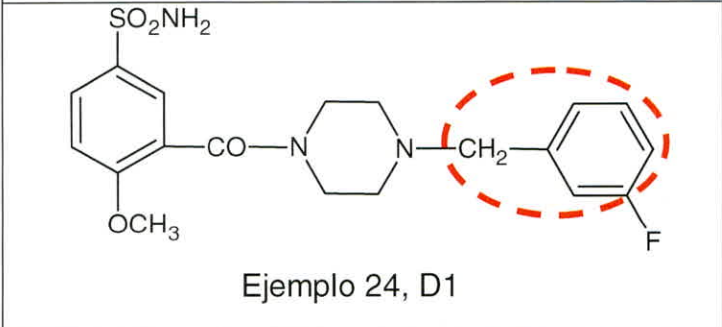
Así mismo, los compuestos mencionados previamente por el señor Examinador en su Concepto Técnico, son claramente diferentes a los compuestos reivindicados en la presente solicitud, a excepción de los compuestos reportados en los ejemplos 13, 14 y 15 del documento D1, que si bien pudieran caer dentro del alcance de la reivindicación 1 de la presente solicitud, **se encuentran debidamente señalados en la condición de exclusión de materia (*disclaimer*) de la misma reivindicación**.

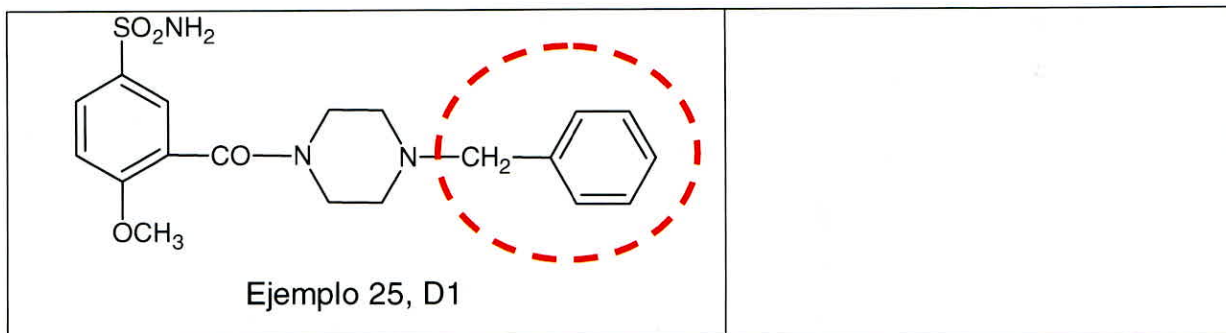
Con respecto a lo anterior, me permito señalar en el siguiente cuadro comparativo, las claras diferencias estructurales que existen entre los ejemplos citados por el señor Examinador y la materia reivindicada en la formula (I) de la presente invención.

EP0171636 (D1)	SOLICITUD DE PATENTE Nº 06-012.502
Ejemplo 6, D1	



 Ejemplo 13, D1	Aparece como materia excluida en la reivindicación 1 correspondiente a: 1-[5-(aminosulfonyl)-2-metoxibenzoyl]-4-(3-clorofenil)-piperazina
 Ejemplo 14, D1	Aparece como materia excluida en la reivindicación 1 correspondiente a: 1-[5-(aminosulfonyl)-2-metoxibenzoyl]-4-(4-fluorofenil)-piperazina
 Ejemplo 15, D1	Aparece como materia excluida en la reivindicación 1 correspondiente a: 1-[5-(aminosulfonyl)-2-metoxibenzoyl]-4-[3-(trifluorometil)fenil]-piperazina
 Ejemplo 16, D1	 Formula (I)
 Ejemplo 17, D1	 Formula (I)

 Ejemplo 18, D1	 Formula (I)
 Ejemplo 19, D1	
 Ejemplo 20, D1	
 Ejemplo 21, D1	 Formula (I)
 Ejemplo 22, D1	
 Ejemplo 23, D1	
 Ejemplo 24, D1	



Del anterior cuadro es conveniente resaltar cuatro hechos importantes:

- i) En primer lugar me permito dirigir la atención del señor examinador hacia los ejemplos 8, 9, 10 y 17 revelados en el documento D1, en donde **es evidente que los sustituyentes señalados en verde no corresponden a sustituyentes de tipo aromático**, siendo estos materia estructuralmente diferente a la reivindicada en la presente solicitud, pues como el señor examinador habrá notado, en la reivindicación 1 de la presente solicitud se expresa:

"... Ar es arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo de 6 miembros..."

- ii) En conexión con lo anterior, en los ejemplos 6, 7, 11, 12, 16 y 18 a 25, los sustituyentes señalados en rojo, si bien tienen una parte aromática, **es evidente que esta parte no esta directamente unida al núcleo de piperazina a diferencia de lo revelado en la presente invención en donde:**

"... Ar es arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo de 6 miembros, que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, y en donde los grupos arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos por uno o más sustituyentes..."

estando dicho Ar unido directamente a uno de los átomos de nitrógeno del núcleo de piperazina, lo que constituye otra diferencia estructural frente a lo revelado en los ejemplos resaltados por el señor Examinador.

- iii) Así mismo, me permito dirigir la atención del señor Examinador hacia los ejemplos 18, 19 y 20, en los que es claro que los sustituyentes resaltados dentro del circulo azul, **no corresponden en ningún aspecto a la materia reclamada en el capítulo reivindicatorio de la presente invención**. Debe hacerse notar que dichos ejemplos no son relevantes al evaluar la novedad de la presente solicitud, pues en las estructuras de los ejemplos ya mencionados, es evidente que no hay un carbonilo unido a un anillo bencénico, como bien se observa en la formula (I) de esta invención.

- iv) Por último, me permito hacer referencia a los ejemplos 13, 14 y 15 revelados en el documento D1, los cuales caben dentro del alcance definido para la materia protegida por la presente invención. Sobre este punto, me permito manifestar al señor Examinador, que si bien los compuestos están anticipados por el documento D1, **estos se encuentran expresamente excluidos de la reivindicación 1 de la presente solicitud**, razón por la que dichas enseñanzas del documento D1 no pueden afectar la Novedad de los compuestos revelados en la presente invención.

En relación con los anteriores argumentos, me permito dirigir la atención del señor Examinador al Manual Andino del Patentes, relevante publicación preparada por la Secretaria General de la Comunidad Andina, y que en cuanto al estudio de la novedad de una solicitud establece *"Si todas las características técnicas de la reivindicación independiente se encuentran descritas en un mismo antecedente y además se encuentran íntimamente relacionadas, el objeto de dicha reivindicación carece de novedad. Si una característica, aunque sea banal, no se encuentra contenida en el antecedente, la reivindicación es nueva"*¹ (resaltado fuera de texto).

De la misma forma, con respecto a la objeción del señor Examinador en cuanto a la falta de novedad de la presente solicitud, cito nuevamente las enseñanzas del Manual Andino de Patentes, esta vez en consideración acerca de la novedad de las fórmulas químicas:

"Una expresión general no destruye la novedad de un elemento específico que cae dentro de esta expresión, pero un elemento específico sí destruye la novedad de una reivindicación general que lo incluya.

La descripción en el estado de la técnica de una clase genérica como por ejemplo "metal", "halógenos", etc. no destruye la novedad de un elemento particular de la clase (por ejemplo, cobre o flúor)". (Resaltado fuera de texto).²

A partir de los planteamientos anteriormente expuestos, es completamente claro entonces que el único documento citado como estado de la técnica relevante para desvirtuar el requisito de novedad no cumple con tal propósito, **dado que no revela todas las características técnicas esenciales de la invención reivindicada**, pues a pesar de enseñar derivados de piperazina, al igual que la presente solicitud, no existe en tal documento ninguna anticipación explícita que incluya las características estructurales que diferencian a los compuestos ahora reivindicados, tal como se demostró mediante la anterior comparación, y mucho menos que tales compuestos presenten actividad como inhibidores del transportador de glicina.

¹ Secretaria General de la Comunidad Andina "Manual para el examen de solicitudes de patentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los países de la Comunidad Andina". Lima, 2004, página----

². Ibid, p. 67.

De otra parte, es preciso llamar la atención del señor Examinador al hecho que si bien cada oficina tiene autonomía en los asuntos pertinentes a la concesión de derechos de patente, en el Reporte Preliminar Internacional sobre Patentabilidad se señaló la misma objeción expuesta por el señor Examinador, en cuanto a la falta de novedad de la materia reivindicada en la presente solicitud, citando el mismo documento EP0171636 (D1), correspondiente a la referencia D2 de dicho reporte. Sobre este asunto, la misma autoridad internacional estableció que: "...La exclusión de tres ejemplos específicos presentes en EP0171636 de la reivindicación 1 **lo convierten en novedoso**...", siendo los compuestos excluidos los correspondientes a los ejemplos 13, 14 y 15 de D1 y que también se encuentran excluidos en la presente solicitud.

Por todo lo anterior, me permito manifestar al señor Examinador que la materia revelada por el solicitante tal como ha sido reivindicada en la presente solicitud, es claramente novedosa frente a las amplias enseñanzas contenidas en el documento D1.

Finalmente, me permito resaltar también que tal como consta en el capítulo descriptivo de la presente solicitud y en la descripción de D1, el campo de aplicación de dicho documento es completamente diferente al de la presente invención y, finalmente, la materia que ha sido efectivamente anticipada por el documento D1 se encuentra debidamente excluida de la materia objeto que se desea proteger en la presente solicitud.

6. **CONCLUSIÓN**

En primer lugar, queda entonces claro que las objeciones relativas a la presencia de reivindicaciones dirigidas a usos fueron adecuadamente superadas mediante la cancelación de la reivindicación correspondiente.

De otra parte, se demostró que los compuestos enseñados en el documento D1 no anticipan de ninguna manera la materia reivindicada por la presente solicitud, y que los únicos compuestos revelados en D1, que anticipan lo reivindicado en la solicitud actualmente en trámite, se encuentran debidamente incluidos y señalados en la exclusión de materia del capítulo reivindicatorio de la misma. Por lo tanto, es claro que la presente invención también es novedosa y cumple a cabalidad con las disposiciones del Artículo 16 de la Decisión Andina 486 de 2000.

7. Anexo me permito presentar:

- i) Recibo número 09-60,884, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas; y
- ii) Copia del nuevo Capítulo Reivindicatorio, **que reemplaza al actualmente presentado**, en el cual se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente.

474
5

8. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones y modificaciones presentadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,

Alicia Lloreda Ricaurte

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215



NOTARIA 41 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA
REPÚBLICA DE COLOMBIA

El Notario 41 del círculo de Bogotá, da fe de que compareció personalmente: *Alicia Lloreda Ricaurte*
identificada (o) con: *39.690.713* y tarjeta
profesional de abogado No. *53.215* del Consejo
Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella
(el) mismo en este escrito.
(Art. 84 C. P. C. Decreto. 2282/89 mod. 36)

Bogotá D.C., **27 AGO. 2009**

Alicia Lloreda Ricaurte
ALICIA LLOREDA RICAURTE



C.C. No. 39.690.713 de Usaquén

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 60,884
FECHA : AGOSTO 18 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	79464103	18/08/2009	23,445,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	111,000.00
		TOTAL :	\$ 111,000.00

SON: CIENTO ONCE MIL PESOS

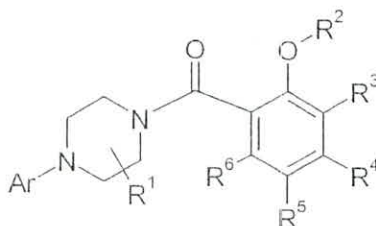
RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

123

Reivindicaciones

1. Compuestos de fórmula general



I

5 en donde

Ar es arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo de 6 miembros, que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, y en donde los grupos arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de hidroxilo, halógeno, NO₂, CN, (C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆)-alquilo sustituido por halógeno, (C₁-C₆)-alquilo sustituido por hidroxilo, (CH₂)_n-(C₁-C₆)-alcoxilo, (C₁-C₆)-alcoxilo sustituido por halógeno, NR⁷R⁸, C(O)R⁹, SO₂R¹⁰, -C(CH₃)=NOR⁷, o por un heterociclo aromático de 5 miembros, que contiene 1-4 heteroátomos, seleccionados de N y O, que está opcionalmente sustituido por (C₁-C₆)-alquilo;

R¹ es hidrógeno o (C₁-C₆)-alquilo;

R² es hidrógeno, (C₁-C₆)-alquilo, (C₂-C₆)-alquenilo, (C₁-C₆)-alquilo sustituido por halógeno, (C₁-C₆)-alquilo sustituido por hidroxilo, (CH₂)_n-(C₃-C₇)-cicloalquilo opcionalmente sustituido por (C₁-C₆)-alcoxilo o por halógeno, o es CH(CH₃)-(C₃-C₇)-cicloalquilo, (CH₂)_{n+1}-C(O)-R⁹, (CH₂)_{n+1}-CN, biciclo[2,2,1]heptilo, (CH₂)_{n+1}-O-(C₁-C₆)-alquilo,

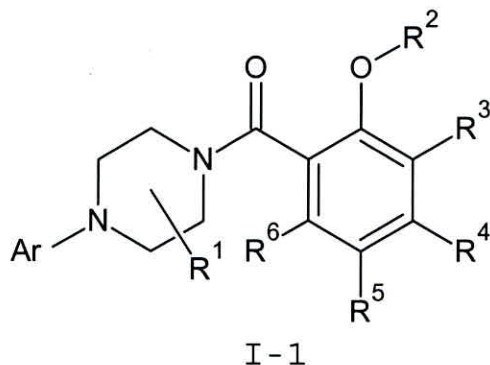
424 8

- (CH₂)_n-heterocicloalquilo, (CH₂)_n-arilo ó heteroarilo
(CH₂)_n de 5 ó 6 miembros que contiene uno, dos o tres
heteroátomos, seleccionados del grupo consistente de
oxígeno, azufre o nitrógeno en donde arilo, heteroci-
cloalquilo y heteroarilo están sin sustituir o sustitui-
dos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo
consistente de hidroxilo, halógeno, (C₁-C₆)-alquilo o
(C₁-C₆)-alcoxilo;
- R³, R⁴ y R⁶ independientemente el uno del otro son hidró-
geno, hidroxilo, halógeno, (C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆)-
alcoxilo o O-(C₃-C₆)-cicloalquilo;
- R⁵ es NO₂, CN, C(O)R⁹ o SO₂R¹⁰;
- R⁷ y R⁸ independientemente el uno del otro son hidrógeno o
(C₁-C₆)-alquilo;
- R⁹ es hidrógeno, (C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆)-alcoxilo ó NR⁷R⁸;
- R¹⁰ es (C₁-C₆)-alquilo opcionalmente sustituido por halógeno,
(CH₂)_n-(C₃-C₆)-cicloalquilo, (CH₂)_n-(C₃-C₆)-alcoxilo,
(CH₂)_n-heterocicloalquilo o NR⁷R⁸;
- n es 0, 1, ó 2;
- y a sales farmacéuticamente aceptables de adición ácida de
los mismos,
con la condición que
- 1-[5-(aminosulfonil)-2-metoxibenzoil]-4-(3-clorofenil)-
piperazina,
- 1-[5-(aminosulfonil)-2-metoxibenzoil]-4-(4-fluorofenil)-
piperazina,
- 1-[5-(aminosulfonil)-2-metoxibenzoil]-4-[3-(trifluoro-
metil)fenil]-piperazina,

425
9

- 4- (3-amino-4-nitrofenil) -1- [4- (dimetilamino) -2-metoxi-5-nitrobenzoil] -2-metil-piperazina,
 1- [4- (dimetilamino) -2-metoxi-5-nitrobenzoil] -2-metil-4-
 (4-nitrofenil) -piperazina,
 5 4- [4- (dimetilamino) -2-metoxi-5-nitrobenzoil] -2-metil-1-
 (4-nitrofenil) -piperazina,
 1- (2-cloro-4-nitrofenil) -4- [4- (dimetilamino) -2-metoxi-5-nitrobenzoil] -piperazina,
 1- [4- (dimetilamino) -2-metoxi-5-nitrobenzoil] -4- (2,4-
 10 dinitrofenil) -2-metil-piperazina,
 1- (4-cloro-2-nitrofenil) -4- [4- (dimetilamino) -2-metoxi-5-nitrobenzoil] -piperazina,
 4- [4- (dimetilamino) -2-metoxi-5-nitrobenzoil] -1- (2,4-dinitrofenil) -2-metil-piperazina, y
 15 1- [(2-benciloxi-5-formil) benzoil] -4-fenilpiperazina
 están excluidos.

2. Compuestos de fórmula



en donde

- 20 Ar es arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo de
 6 miembros sustituidos, que contiene uno, dos o tres
 átomos de nitrógeno, y en donde los grupos arilo y
 heteroarilo están sustituidos por uno o más
 sustituyentes seleccionados del grupo consistente de
 25 hidroxilo, halógeno, NO₂, CN, (C₁-C₆)-alquilo, (C₁-
 C₆)-alquilo sustituido por halógeno,

126

(C₁-C₆)-alcoxilo, (C₁-C₆)-alcoxilo sustituido por halógeno, NR⁷R⁸, C(O)R⁹ ó SO₂R¹⁰;

R¹ es hidrógeno o (C₁-C₆)-alquilo;

R² es (C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆)-alquilo sustituido por halógeno,

5 no, (C₃-C₆)-cicloalquilo, heterocicloalquilo, (C₁-C₆)-alquil-(C₃-C₆)-cicloalquilo, (C₁-C₆)-alquil-heterocicloalquilo, (C₁-C₆)-alquil-C(O)-R⁹, (C₁-C₆)-alquil-CN, (C₂-C₆)-alquil-O-R¹³, (C₂-C₆)-alquil-NR⁷R⁸, arilo o heteroarilo de 6 miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, (C₁-C₆)-alquil-arilo o heteroarilo (C₁-C₆)-alquilo de 5 ó 6 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos, seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno en donde arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos por uno o más sustituyentes
10 seleccionados del grupo consistente de hidroxilo, halógeno, (C₁-C₆)-alquilo o (C₁-C₆)-alcoxilo;

R³, R⁴ y R⁶ independientemente el uno del otro son hidrógeno, hidroxilo, halógeno, CN, (C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆)-alcoxilo o NR⁷R⁸;

20 R⁵ es NO₂, CN, C(O)R⁹, SO₂R¹⁰ ó NR¹¹R¹²;

R⁷ y R⁸ independientemente el uno del otro son hidrógeno o (C₁-C₆)-alquilo;

R⁹ es hidroxilo, (C₁-C₆)-alquilo, (C₃-C₆)-cicloalquilo, (C₁-C₆)-alcoxilo o NR⁷R⁸;

25 R¹⁰ es (C₁-C₆)-alquilo, (C₃-C₆)-cicloalquilo o NR⁷R⁸;

R¹¹ y R¹² independientemente el uno del otro son hidrógeno, C(O)-(C₁-C₆)-alquilo, SO₂-(C₁-C₆)-alquilo, o forman junto con el átomo de N un grupo heteroarilo de 5 miembros,

829 11

opcionalmente sustituido por halógeno, (C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆)-alquilo sustituido por halógeno o (C₃-C₆)-cicloalquilo;

R¹³ es hidroxilo, (C₁-C₆)-alquilo, o (C₃-C₆)-cicloalquilo;

5 y sales farmacéuticamente aceptables de adición ácida de los mismos,

con la condición que

1- [5- (aminosulfonil) -2-metoxibenzoil] -4- (3-clorofenil) -
piperazina,

10 1- [5- (aminosulfonil) -2-metoxibenzoil] -4- (4-fluorofenil) -
piperazina,

1- [5- (aminosulfonil) -2-metoxibenzoil] -4- [3- (trifluoro-
metil) fenil] -piperazina,

4- (3-amino-4-nitrofenil) -1- [4- (dimetilamino) -2-metoxi-5-
15 nitrobenzoil] -2-metil-piperazina,

1- [4- (dimetilamino) -2-metoxi-5-nitrobenzoil] -2-metil-4-
(4-nitrofenil) -piperazina,

4- [4- (dimetilamino) -2-metoxi-5-nitrobenzoil] -2-metil-1-
(4-nitrofenil) -piperazina,

20 1- (2-cloro-4-nitrofenil) -4- [4- (dimetilamino) -2-metoxi-5-
nitrobenzoil] -piperazina,

1- [4- (dimetilamino) -2-metoxi-5-nitrobenzoil] -4- (2,4-
dinitrofenil) -2-metil-piperazina,

1- (4-cloro-2-nitrofenil) -4- [4-dimetilamino) -2-metoxi-5-
25 nitrobenzoil] -piperazina,

4- [4- (dimetilamino) -2-metoxi-5-nitrobenzoil] -1- (2,4-
dinitrofenil) -2-metil-piperazina, y

1- [(2-benciloxi-5-formil) benzoil] -4-fenilpiperazina
están excluidos.

12
428
425

3. Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Ar es fenilo sustituido, R^2 es (C_1-C_6) -alquilo y R^5 es $S(O)_2CH_3$ ó $S(O)_2CH_2CH_3$.

4. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 3, en donde los compuestos son:

- 1-{3-fluoro-4-[4-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona,
3-fluoro-4-[4-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,
10 2-Fluoro-4-[4-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,
[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,
1-{3-fluoro-4-[4-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona,
15 4-[4-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,
3-fluoro-4-[4-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,
20 2-fluoro-4-[4-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,
(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,
25 [4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,
[4-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-

- isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,
[4-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-
isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,
2,3-difluoro-4-[4-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-
5 piperazin-1-il]-benzonitrilo,
2,3-difluoro-4-[4-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-
piperazin-1-il]-benzonitrilo,
2,5-difluoro-4-[4-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-
piperazin-1-il]-benzonitrilo,
10 2,6-difluoro-4-[4-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-
piperazin-1-il]-benzonitrilo,
3,5-difluoro-4-[4-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-
piperazin-1-il]-benzonitrilo,
4-[4-(2-terc-butoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-
15 il]-2,3-difluoro-benzonitrilo,
5-cloro-2-[4-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-
piperazin-1-il]-benzonitrilo,
4-[4-(2-terc-butoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-
il]-2,5-difluoro-benzonitrilo,
20 4-[4-(2-terc-butoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-
il]-3-fluoro-benzonitrilo,
(2-terc-butoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(2-fluoro-4-
trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
(2-terc-butoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(2,5-difluoro-4-
25 metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
1-(4-{4-[2-(2,2-dimetil-propoxi)-5-metanosulfonil-benzoil]-
piperazin-1-il}-3-fluoro-fenil)-etanona,
4-{4-[2-(2,2-dimetil-propoxi)-5-metanosulfonil-benzoil]-

130 4

- piperazin-1-il}-benzonitrilo,
4-{4-[2-(2,2-dimetil-propoxi)-5-metanosulfonil-benzoil]-
piperazin-1-il}-3-fluoro-benzonitrilo,
4-{4-[2-(2,2-dimetil-propoxi)-5-metanosulfonil-benzoil]-
5 piperazin-1-il}-2-fluoro-benzonitrilo,
[2-(2,2-dimetil-propoxi)-5-metanosulfonil-fenil]-[4-(4-
trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
[2-(2,2-dimetil-propoxi)-5-metanosulfonil-fenil]-[4-(2-
fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
10 [2-(2,2-dimetil-propoxi)-5-metanosulfonil-fenil]-[4-(3-
fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
[2-(2,2-dimetil-propoxi)-5-metanosulfonil-fenil]-[4-(2-
fluoro-4-etanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
rac-1-{4-[4-(2-sec-butoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-
15 piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona,
rac-4-[4-(2-sec-butoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-
1-il]-3-fluoro-benzonitrilo,
rac-4-[4-(2-sec-butoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-
1-il]-2-fluoro-benzonitrilo,
20 rac-(2-sec-butoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(2-fluoro-4-
trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
rac-(2-sec-butoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(3-fluoro-4-
trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-
25 trifluorometanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometano-
sulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
2-[4-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-

- il]-5-trifluorometil-benzonitrilo,
1-{2-fluoro-4-[4-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-
piperazin-1-il]-fenil}-etanona,
[4-(3-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-
5 isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,
1-{2-fluoro-4-[4-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-
piperazin-1-il]-fenil}-etanona,
2-[4-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-
il]-5-trifluorometil-benzonitrilo,
10 (5-etanosulfonil-2-isopropoxi-fenil)-[4-(2-fluoro-4-
trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
[4-(4-difluorometil-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-(2-
isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,
[4-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-
15 (2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,
3-fluoro-4-[4-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-
piperazin-1-il]-benzaldehído,
[4-(4-etanosulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-(2-
isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,
20 rac-(2-sec-butoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-
etanosulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
[4-(4-ciclobutanosulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-
(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,
[4-(4-ciclopentanosulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-
25 (2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,
[4-(4-ciclopropanosulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-
(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona y
[4-(4-ciclopropanosulfonil-2,5-difluoro-fenil)-piperazin-1-

132
16

il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona.

5. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Ar es fenilo sustituido, R^2 es $(CH_2)_n-(C_3-C_7)$ -cicloalquilo y R^5 es $S(O)_2CH_3$.

5 6. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 5, en donde los compuestos son:

1-{4-[4-(2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona,

4-[4-(2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,

4-[4-(2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-benzonitrilo,

4-[4-(2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2-fluoro-benzonitrilo,

15 (2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

20 (2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

1-{4-[4-(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona,

4-[4-(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,

25 4-[4-(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-benzonitrilo,

4-[4-(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2-fluoro-benzonitrilo,

17
33

- (2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil) - [4- (2-fluoro-4-trifluorometil-fenil) -piperazin-1-il] -metanona,
- (2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil) - [4- (3-fluoro-4-trifluorometil-fenil) -piperazin-1-il] -metanona,
- 5 (2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil) - [4- (4-trifluorometil-fenil) -piperazin-1-il] -metanona,
- Rac- [2- (1-ciclopropil-etoxi) -5-metanosulfonil-fenil] - [4- (4-trifluorometil-fenil) -piperazin-1-il] -metanona,
- 4- [4- (2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-benzoil) -piperazin-1-il] -2,3-difluoro-benzonitrilo,
- 10 4- [4- (2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-benzoil) -piperazin-1-il] -2,5-difluoro-benzonitrilo,
- 4- [4- (2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil) -piperazin-1-il] -benzonitrilo,
- 15 4- [4- (2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil) -piperazin-1-il] -2-fluoro-benzonitrilo,
- 4- [4- (2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil) -piperazin-1-il] -3-fluoro-benzonitrilo,
- (2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil) - [4- (4-trifluorometil-fenil) -piperazin-1-il] -metanona,
- 20 1- {4- [4- (2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil) -piperazin-1-il] -3-fluoro-fenil} -etanona,
- 2- [4- (2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil) -piperazin-1-il] -5-trifluorometil-benzonitrilo,
- 25 4- [4- (2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil) -piperazin-1-il] -2,3-difluoro-benzonitrilo,
- 4- [4- (2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil) -piperazin-1-il] -2,5-difluoro-benzonitrilo,

- 4-[4-(2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-
piperazin-1-il]-3,5-difluoro-benzonitrilo,
4-[4-(2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-
piperazin-1-il]-2,6-difluoro-benzonitrilo,
5 4-[4-(2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-
piperazin-1-il]-3,5-difluoro-benzonitrilo,
4-[4-(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-
1-il]-3,5-difluoro-benzonitrilo,
4-[4-(2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-
10 piperazin-1-il]-2,6-difluoro-benzonitrilo,
4-[4-(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-
1-il]-2,6-difluoro-benzonitrilo,
5-cloro-2-[4-(2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-
benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,
15 4-[4-(2-ciclohexiloxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-
1-il]-benzonitrilo,
4-[4-(2-ciclohexiloxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-
1-il]-3-fluoro-benzonitrilo,
4-[4-(2-ciclohexiloxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-
20 il]-2-fluoro-benzonitrilo,
(2-ciclohexiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-
trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
(2-ciclohexiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(3-fluoro-4-
trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
25 (2-ciclohexiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(2-fluoro-4-
metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
1-{4-[4-(2-ciclobutoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-
1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona,

19
135
125

- 4- [4- (2-ciclobutoxi-5-metanosulfonil-benzoil) -piperazin-1-il]-3-fluoro-benzonitrilo,
(2-ciclobutoxi-5-metanosulfonil-fenil) - [4- (3-fluoro-4-trifluorometil-fenil) -piperazin-1-il] -metanona,
- 5 (2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil) - [4- (4-trifluorometanosulfonil-fenil) -piperazin-1-il] -metanona,
1- {4- [4- (2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil) -piperazin-1-il] -2-fluoro-fenil} -etanona,
2- [4- (2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-benzoil) -piperazin-1-il] -5-trifluorometil-benzonitrilo,
- 10 (2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil) - [4- (4-etanosulfonil-2-fluoro-fenil) -piperazin-1-il] -metanona,
(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil) - [4- (4-etanosulfonil-2-fluoro-fenil) -piperazin-1-il] -metanona,
- 15 (2-ciclohexiloxi-5-metanosulfonil-fenil) - [4- (4-etanosulfonil-2-fluoro-fenil) -piperazin-1-il] -metanona,
(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil) - [4- (4-ciclopropanosulfonil-2-fluoro-fenil) -piperazin-1-il] -metanona,
- 20 (2-ciclohexiloxi-5-metanosulfonil-fenil) - [4- (4-ciclopropanosulfonil-2-fluoro-fenil) -piperazin-1-il] -metanona,
(2-ciclobutoxi-5-metanosulfonil-fenil) - [4- (4-ciclopropanosulfonil-2-fluoro-fenil) -piperazin-1-il] -metanona
- 25 metanona

7. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Ar es fenilo sustituido, R^2 es (C_1-C_6) -alquilo sustituido por halógeno y R^5 es $S(O)_2CH_3$.

836

8. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 7, en donde los compuestos son:

- 1-(3-fluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona,
- 5 3-fluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,
- [4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-metanona,
- [4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-
- 10 metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-metanona,
- [4-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-metanona,
- 3-fluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,
- 15 [4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-fenil]-metanona,
- [4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-fenil]-metanona,
- 1-(3-fluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(3,3,3-trifluoro-
- 20 propoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona,
- 2,5-difluoro-4-[4-(5-metanosulfonil-2-trifluorometoxi-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,
- 2,3-difluoro-4-{4-[2-(2-fluoro-1-fluorometil-etoxi)-5-metanosulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,
- 25 2-fluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,
- [5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

- 2,3-difluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,
3,5-difluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,
5 2-{4-[2-(2-fluoro-1-fluorometil-etoxi)-5-metanosulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-5-trifluorometil-benzonitrilo,
rac-2,3-difluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,
2-Fluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,
10 3-fluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,
[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
15 [4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)-fenil]-metanona,
2,3-difluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,
20 3,5-Difluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,
[4-(3,4-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-metanona,
rac-5-cloro-2-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,
25 rac-3,5-difluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,
rac-2,5-difluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-

27
138
112

- 1-metil-etoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,
rac-2,6-difluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-
1-metil-etoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,
rac-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-
5 etoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,
rac-3-fluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-
metil-etoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,
rac-2-fluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-
metil-etoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,
10 rac-5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-
fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-
metanona,
rac-[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-
[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-
15 metanona,
rac-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-
[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-
metanona,
[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-
20 metanosulfonil-2-((S ó R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-
fenil]-metanona,
[5-metanosulfonil-2-((S ó R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-
etoxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-
metanona y
25 [5-metanosulfonil-2-((R ó S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-
fenil][4-(4-trifluorometil-fenil)piperazin-1-il]-metanona.

9. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindi-
cación 1, en donde Ar es fenilo sustituido, R² es (C₁-C₆)-

alquilo, (C₁-C₆)-alquilo sustituido por halógeno, CH₂)_n-(C₃-C₇)-cicloalquilo, biciclo[2,2,1]heptilo, (CH₂)_n-O-(C₁-C₆)-alquilo o CH₂)_n-heterocicloalquilo y R⁵ es NO₂.

10. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivin-
- 5 dicación 9, en donde los compuestos son
- 1- (3-fluoro-4-{4-[2-(2-metoxi-etoxi)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona,
- (2-isopropoxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
- 10 (2-ciclopropilmetoxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
- (2-ciclobutilmetoxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
- (2-butoxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
- 15 [2-(2,2-dimetil-propoxi)-5-nitro-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
- (2-isobutoxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
- 20 (2-ciclopentiloxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
- (5-nitro-2-propoxi-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
- (2-ciclobutoxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
- 25 Rac-(2-sec-butoxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
- [5-nitro-2-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)-fenil]-[4-(4-

trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
[5-nitro-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-[4-(4-
trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
[2-(biciclo[2,2,1]hept-2-iloxi)-5-nitro-fenil]-[4-(4-
5 trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
[2-(2-cloro-etoxi)-5-nitro-fenil]-[4-(4-trifluorometil-
fenil)-piperazin-1-il]-metanona y
[5-nitro-2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-fenil]-[4-(4-
trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona.

10 11. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivin-
dicación 1, en donde Ar es fenilo sustituido, R² es (C₁-C₆)-
alquilo, (C₁-C₆)-alquilo sustituido por halógeno o (CH₂)_n-
(C₃-C₇)-cicloalquilo y R⁵ es S(O)₂NHCH₃.

12. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivin-
15 dicación 11, cuyos compuestos son

3-[4-(4-Ciano-3-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-
metil-4-trifluorometoxi-bencenosulfonamida,
3-[4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-
isobutoxi-N-metil-bencenosulfonamida,
20 3-[4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-
ciclopentiloxi-N-metil-bencenosulfonamida,
3-[4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-
ciclobutoxi-N-metil-bencenosulfonamida,
3-[4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-
25 ciclobutilmetoxi-N-metil-bencenosulfonamida,
3-[4-(4-ciano-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-isobutoxi-N-
metil-bencenosulfonamida,
3-[4-(4-ciano-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-

- ciclopentiloxi-N-metil-bencenosulfonamida,
3-[4-(4-ciano-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-
ciclobutilmetoxi-N-metil-bencenosulfonamida,
3-[4-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-
5 isobutoxi-N-metil-bencenosulfonamida,
3-[4-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-
(2,2-dimetil-propoxi)-N-metil-bencenosulfonamida,
3-[4-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-
isopropoxi-N-metil-bencenosulfonamida,
10 3-[4-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-
ciclopentiloxi-N-metil-bencenosulfonamida,
3-[4-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-
ciclobutoxi-N-metil-bencenosulfonamida,
3-[4-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-
15 ciclopropilmetoxi-N-metil-bencenosulfonamida,
3-[4-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-
ciclobutilmetoxi-N-metil-bencenosulfonamida,
3-[4-(4-acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-
isobutoxi-N-metil-bencenosulfonamida,
20 3-[4-(4-acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-
(2,2-dimetil-propoxi)-N-metil-bencenosulfonamida,
3-[4-(4-acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-
ciclopentiloxi-N-metil-bencenosulfonamida,
3-[4-(4-acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-
25 ciclobutoxi-N-metil-bencenosulfonamida,
3-[4-(4-acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-
ciclopropilmetoxi-N-metil-bencenosulfonamida,
4-isobutoxi-N-metil-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-

- piperazina-1-carbonil]-bencenosulfonamida,
4-(2,2-dimetil-propoxi)-N-metil-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-bencenosulfonamida,
4-isopropoxi-N-metil-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-
5 piperazina-1-carbonil]-bencenosulfonamida,
4-ciclopentiloxi-N-metil-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-
piperazina-1-carbonil]-bencenosulfonamida,
4-ciclobutoxi-N-metil-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-
piperazina-1-carbonil]-bencenosulfonamida,
10 4-ciclopropilmetoxi-N-metil-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-
piperazina-1-carbonil]-bencenosulfonamida,
4-ciclobutilmetoxi-N-metil-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-
piperazina-1-carbonil]-bencenosulfonamida,
N-metil-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-
15 carbonil]-4-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-bencenosulfonamida,
3-[4-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-
metil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-bencenosulfonamida,
N-metil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-bencenosulfonamida,
20 rac-N-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-
bencenosulfonamida,
rac-3-[4-(4-ciano-2,5-difluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-
25 bencenosulfonamida y
rac-3-[4-(4-ciano-2,3-difluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-
bencenosulfonamida.

443 27
4442

13. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación I, en donde Ar es un grupo heteroarilo de 6 miembros sustituido, que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, R² es (C₁-C₆)-alquilo ó CH₂)_n-(C₃-C₇)-cicloalquilo,
5 y R⁵ es SO₂CH₃.

14. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 13, cuyos compuestos son
[4-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,
10 6-[4-(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-nicotinonitrilo,
(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona,
[4-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,
15 (2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-piperazin-1-il]-metanona,
[4-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona y
20 (2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona.

15. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde, en donde Ar es un grupo heteroarilo de 6 miembros sustituido, que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, R² es (C₁-C₆)-alquilo sustituido por halógeno y R⁵ es SO₂CH₃.
25

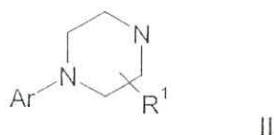
16. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 15, cuyos compuestos son

- rac-[4-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,
- rac-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona,
- rac-[4-(5-bromo-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,
- rac-[4-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,
- rac-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[4-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona,
- [5-metanosulfonil-2-((S ó R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona,
- [5-metanosulfonil-2-((R ó S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona,
- [4-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona y
- [4-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etoxi)-fenil]-metanona.

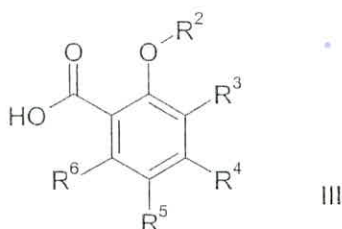
445 29

17. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I tal como se define en la reivindicación 1, cuyo procedimiento comprende

a) reaccionar un compuesto de fórmula

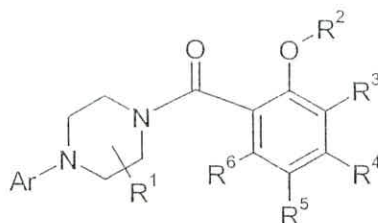


5 con un compuesto de fórmula



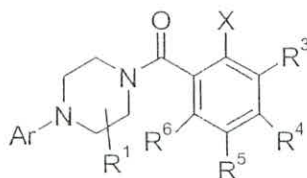
en presencia de un agente activador tal como TBTU (2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluroniotetrafluoroborato)

para dar un compuesto de fórmula



10 en donde los sustituyentes son como se ha definido antes, o

b) reaccionar un compuesto de fórmula



V

con un compuesto de fórmula

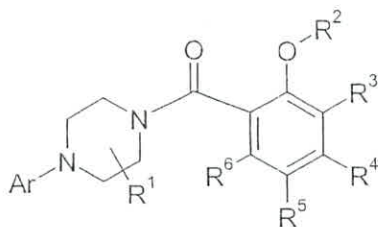


15 opcionalmente en la presencia de un catalizador, tal como

30

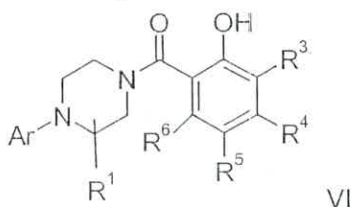
Cu(I)I y una base del tipo carbonato potásico, carbonato de cesio o sodio,

para dar un compuesto de fórmula



en donde X es halógeno y los otros sustituyentes son como
5 se han definido antes, o

c) reaccionar un compuesto de fórmula



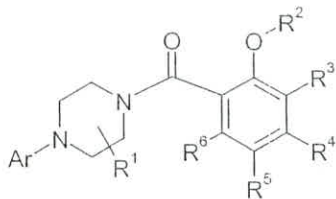
VI

con un compuesto de fórmula



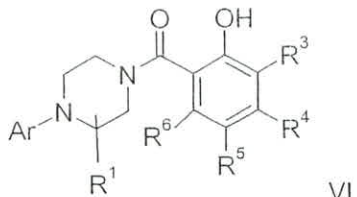
en presencia de una base y opcionalmente en presencia de
10 microondas

para dar un compuesto de fórmula



en donde X es halógeno, mesilato o triflato y los otros
sustituyentes son como se ha definido antes, ó

d) reaccionar un compuesto de fórmula

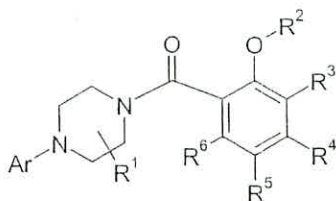


VI

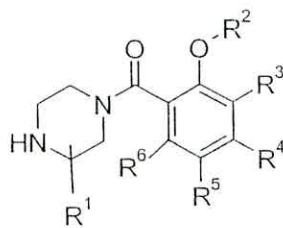
con un compuesto de fórmula



bajo condiciones de Mitsunobu en presencia de fosfina para dar un compuesto de fórmula



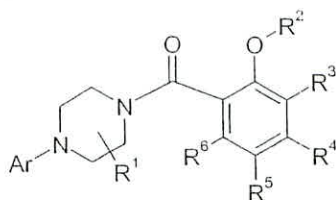
- 5 en donde los sustituyentes son como se ha definido antes, ó
e) reaccionar un compuesto de fórmula



con un compuesto de fórmula

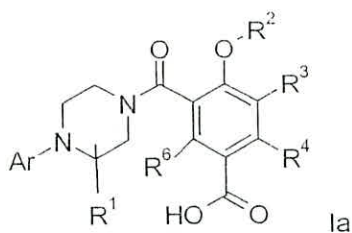


para dar un compuesto de fórmula



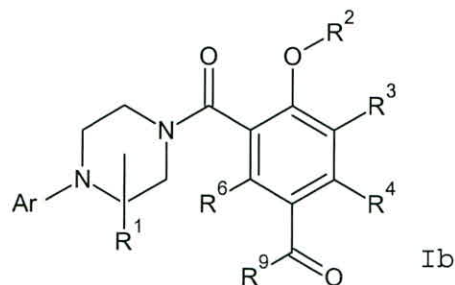
- 10 en donde X es halógeno y los otros sustituyentes son como se ha definido antes, ó

f) reaccionar un compuesto de fórmula



32

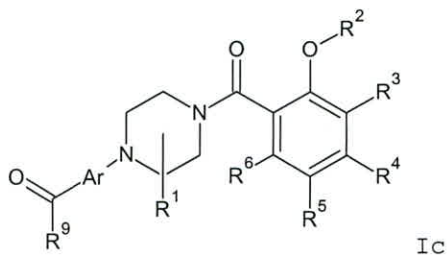
con una amina o alcohol correspondiente en presencia de un agente activador para dar un compuesto de fórmula



5 en donde R^9 es (C_1-C_6) -alquilo, (C_3-C_6) -cicloalquilo, (C_1-C_6) -alcoxilo ó NR^7R^8 ;

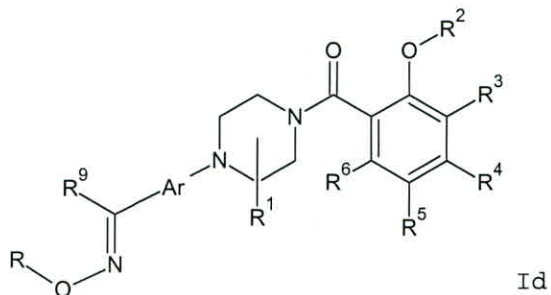
y los otros sustituyentes son como se ha definido antes, o

g) reaccionar un compuesto de fórmula



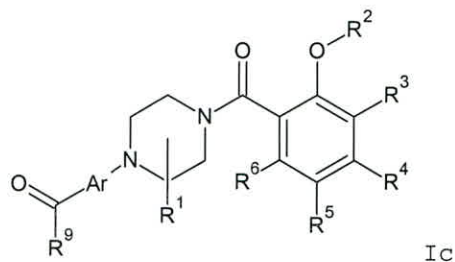
10 con un compuesto de fórmula $RONH_2$

para dar un compuesto de fórmula

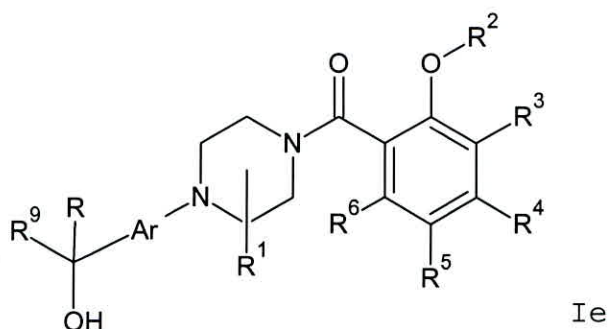


en donde R es H ó alquilo y los otros sustituyentes son como se ha definido en la reivindicación 1, ó

15 h) reaccionar un compuesto de fórmula



con un agente reductor del tipo borhidruro sódico (cuando R es H) o un agente alquilante del tipo alquil-litio (cuando R es alquilo)
para dar un compuesto de fórmula



5

en donde R es H o alquilo y los otros sustituyentes son como se ha definido en la reivindicación 1, y
si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables.

10

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, siempre que se prepare mediante un procedimiento tal como en la reivindicación 17.