



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 326 979**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04779120 .7**

96 Fecha de presentación : **23.07.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1648878**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.04.2006**

54 Título: **Compuestos de piperidina y composiciones farmacéuticas que contienen a los mismos.**

30 Prioridad: **24.07.2003 US 489515 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.10.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.10.2009

73 Titular/es: **EURO-CELTIQUE S.A.**
2, avenue Charles de Gaulle
1653 Luxemburgo, LU

72 Inventor/es: **Sun, Qun;**
Wen, Kate y
Zhou, Xiaoming

74 Agente: **Mir Playa, Mireia**

ES 2 326 979 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos de piperidina y composiciones farmacéuticas que contienen a los mismos.

5 La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional U.S. n.º 60/489.515, presentada el 24 de julio de 2003.

1. Campo de la invención

10 La presente invención se refiere a Compuestos de Piperidina, composiciones que comprenden una cantidad eficaz de un Compuesto de Piperidina y métodos para tratar o prevenir una Condición tal como el dolor que comprenden la administración de una cantidad eficaz de un Compuesto de Piperidina a un animal que lo necesite.

2. Antecedentes de la invención

15 El dolor es el síntoma más común para el cual los pacientes buscan consejo y tratamiento médicos. El dolor puede ser agudo o crónico. Mientras que el dolor agudo es habitualmente autolimitado, el dolor crónico persiste durante 3 meses o más tiempo y puede conducir a cambios significativos en la personalidad, el estilo de vida, la capacidad funcional y la calidad de vida global de un paciente (K.M. Foley, *Pain*, en *Cecil Textbook of Medicine* 100-107 (eds. J. C. Bennett y F. Plum, ed. 20ª 1996)).

20 Por otra parte, el dolor crónico se puede clasificar bien como nociceptivo o bien como neuropático. El dolor nociceptivo incluye dolor inducido por lesiones tisulares y dolor inflamatorio tal como el asociado a la artritis. El dolor neuropático está provocado por daños en el sistema nervioso periférico o central y se mantiene por un procesamiento somatosensorial anómalo. Existe un amplio conjunto de evidencias referentes a la actividad tanto en los receptores metabotrópicos de glutamato (mGluRs) del Grupo I (M. E. Fundytus, *CNS Drugs* 15:29-58 (2001)) como en los receptores vanilloide (V. Di Marzo *et al.*, *Current Opinion in Neurobiology* 12:372-379 (2002)) para el tratamiento del dolor. La inhibición del mGluR1 ó el mGluR5 reduce el dolor, tal como se demuestra mediante el tratamiento *in vivo* con anticuerpos selectivos bien para el mGluR1 ó bien para el mGluR5, en donde se atenuó el dolor neuropático en ratas (M. E. Fundytus *et al.*, *NeuroReport* 9:731-735 (1998)). Se ha demostrado también que el *knockdown* de mGluR1 por oligonucleótidos antisentido alivia el dolor tanto neuropático como inflamatorio (M. E. Fundytus *et al.*, *British Journal of Pharmacology* 132:354-367 (2001); M. E. Fundytus *et al.*, *Pharmacology, Biochemistry & Behavior* 73:401-410 (2002)). Por ejemplo, en *Neuropharmacology* 40:1-9 (2000), de K. Walker *et al.*, y *Neuroscience Letters* 292:115-118 (2000), de A. Dogrul *et al.*, se dan a conocer antagonistas de molécula pequeña para el dolor atenuado por el mGluR5 en modelos animales *in vivo*.

30 El dolor nociceptivo se ha tratado tradicionalmente administrando analgésicos no opioides, tales como ácido acetilsalicílico, trisalicilato de colina y magnesio, acetaminofeno, ibuprofeno, fenopropeno, diflusinal, y naproxeno; o analgésicos opioides, incluyendo morfina, hidromorfona, metadona, levorfanol, fentanilo, oxycodona, y oximorfona. *Id.* Además de los tratamientos antes enumerados, el dolor neuropático, cuyo tratamiento puede resultar difícil, se ha tratado también con antiepilépticos (por ejemplo, gabapentina, carbamazepina, ácido valproico, topiramato, fenitoína), antagonistas NMDA (por ejemplo, ketamina, dextrometorfano), lidocaína tópica (para neuralgia postherpética), y antidepresivos tricíclicos (por ejemplo, fluoxetina, sertralina y amitriptilina).

45 La UI es una micción incontrolable, provocada generalmente por la inestabilidad del músculo detrusor de la vejiga. La UI afecta a personas de todas las edades y niveles de salud física, tanto en centros de atención sanitaria como en la sociedad en general. La contracción fisiológica de la vejiga es el resultado en gran medida de la estimulación, inducida por acetilcolina, de sitios receptores muscarínicos postganglionares en el músculo liso de la vejiga. Entre los tratamientos para la UI se incluyen la administración de fármacos que tienen propiedades relajantes de la vejiga, las cuales ayudan a controlar la sobreactividad del músculo detrusor de la vejiga. Por ejemplo, para tratar la UI se han usado anticolinérgicos tales como bromuro de propantelina y glicopirrolato, y combinaciones de relajantes de los músculos lisos tales como una combinación de oxibutinina racémica y dicitlomina o un anticolinérgico (Véase, por ejemplo, A.J. Wein, *Urol. Clin. N. Am.* 22:557-577 (1995); Levin *et al.*, *J. Urol.* 128:396-398 (1982); Cooke *et al.*, *S. Afr. Med. J.* 63:3 (1983); R.K. Mirakhur *et al.*, *Anaesthesia* 38:1195-1204 (1983)). No obstante, estos fármacos no resultan eficaces en todos los pacientes que presentan contracciones no inhibidas de la vejiga. La administración de medicaciones anticolinérgicas representa el pilar principal de este tipo de tratamiento.

50 Ninguno de los tratamientos con fármacos comerciales existentes para la UI ha logrado un éxito completo en todas las clases de pacientes con UI, ni tampoco el tratamiento se ha producido sin efectos secundarios negativos significativos. Por ejemplo, con frecuencia pueden aparecer adormecimiento, sequedad de boca, estreñimiento, visión borrosa, dolores de cabeza, taquicardia, y arritmia cardíaca, los cuales están relacionados con la actividad anticolinérgica de los fármacos anti-UI tradicionales, y dichos efectos pueden afectar negativamente al cumplimiento del paciente. Aun a pesar de la prevalencia de los efectos anticolinérgicos no deseados en muchos pacientes, los fármacos anticolinérgicos se prescriben en la actualidad para pacientes que tienen UI. *The Merck Manual of Medical Information* 631-634 (R. Berkow ed., 1997).

65 Las úlceras son llagas que se producen en las zonas en las que el revestimiento del tracto digestivo ha sido erosionado por ácidos estomacales o jugos digestivos. Las llagas son típicamente lesiones redondeadas u ovaladas bien

definidas que se producen principalmente en el estómago y el duodeno. Aproximadamente 1 de cada 10 personas desarrolla una úlcera. Las úlceras se desarrollan como consecuencia de un desequilibrio entre factores de secreción ácida, conocidos también como “factores agresivos”, tales como el ácido estomacal, la pepsina, y la infección por *Helicobacter pylori*, y factores de protección local de la mucosa, tales como la secreción de bicarbonato, mucosidad, y prostaglandinas.

El tratamiento de las úlceras conlleva típicamente la reducción o la inhibición de los factores agresivos. Por ejemplo, para neutralizar los ácidos estomacales se pueden usar antiácidos tales como hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio, bicarbonato sódico, y bicarbonato de calcio. No obstante, los antiácidos pueden provocar alcalosis, lo cual deriva en náuseas, dolor de cabeza, y debilidad. Además, los antiácidos pueden interferir con la absorción de otros fármacos en la corriente sanguínea y pueden provocar diarrea.

Para tratar úlceras se usan también antagonistas H_2 , tales como cimetidina, ranitidina, famotidina, y nizatidina. Los antagonistas H_2 fomentan la curación de las úlceras al reducir los ácidos gástricos y la secreción de enzimas digestivas provocada por histamina y otros agonistas H_2 en el estómago y el duodeno. No obstante, los antagonistas H_2 pueden provocar aumento de los pechos e impotencia en los hombres, cambios mentales (especialmente en la tercera edad), dolor de cabeza, mareos, náuseas, mialgia, diarrea, erupciones, y fiebre.

Para tratar úlceras se usan también inhibidores de la ATPasa H^+ , K^+ tales como el omeprazol y el lansoprazol. Los inhibidores de la ATPasa H^+ , K^+ inhiben la producción de enzimas usadas por el estómago para secretar ácido. Entre los efectos secundarios asociados a los inhibidores de la ATPasa H^+ , K^+ se incluyen náuseas, diarrea, cólico abdominal, dolor de cabeza, mareos, somnolencia, erupciones cutáneas, y elevaciones transitorias de actividades plasmáticas de aminotransferasas.

Para tratar úlceras se usa también el sucralfato. El sucralfato se adhiere a las células epiteliales y se cree que forma un recubrimiento protector en la base de una úlcera para fomentar su curación. No obstante, el sucralfato puede provocar estreñimiento, sequedad de boca e interferir con la absorción de otros fármacos.

Cuando el *Helicobacter pylori* es la causa subyacente de la úlcera, se usan antibióticos. Con frecuencia, la terapia con antibióticos se combina con la administración de compuestos de bismuto tales como subsalicilato de bismuto y citrato de bismuto coloidal. Se cree que los compuestos de bismuto mejoran la secreción de mucosidad y de HCO_3^- , inhiben la actividad de la pepsina, y actúan como un antibacteriano contra el *H. pylori*. No obstante, la ingestión de compuestos de bismuto puede conducir a concentraciones plasmáticas elevadas de Bi^{+3} y puede interferir con la absorción de otros fármacos.

Los análogos de prostaglandinas, tales como el misoprostal, inhiben la secreción de ácido y estimulan la secreción de mucosidad y bicarbonato y se usan también para tratar úlceras, especialmente úlceras en pacientes que requieren fármacos antiinflamatorios no esteroideos. No obstante, las dosis orales eficaces de análogos de las prostaglandinas pueden provocar diarrea y calambres abdominales. Adicionalmente, algunos análogos de las prostaglandinas son abortivos.

Para tratar úlceras también se puede usar la carbenoxolona, un corticoide mineral. Parece que la carbenoxolona modifica la composición y la cantidad de mucosidad, mejorando de este modo la barrera mucosa. No obstante, la carbenoxolona puede conducir a una retención de Na^+ y de fluidos, a hipertensión, hipokalemia, y a un deterioro de la tolerancia a la glucosa.

Para reducir la secreción de ácidos y tratar úlceras también se pueden usar antagonistas colinérgicos muscarínicos tales como pirenzapina y telenzapina. Entre los efectos secundarios de los antagonistas colinérgicos muscarínicos se incluyen la sequedad de boca, visión borrosa, y el estreñimiento. *The Merck Manual of Medical Information* 496-500 (R. Berkow ed., 1997) y *The Pharmacological Basis of Therapeutics* de Goodman y Gilman 901-915 (J. Hardman and L. Limbird eds., 9ª ed. 1996).

La enfermedad inflamatoria intestinal (“IBD”) es un trastorno crónico en el cual el intestino se inflama, provocando con frecuencia calambres abdominales recurrentes y diarrea. Los dos tipos de IBD son la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.

La enfermedad de Crohn, la cual puede incluir enteritis regional, ileítis granulomatosa, e ileocolitis, es una inflamación crónica de la pared intestinal. La enfermedad de Crohn aparece en la misma proporción en ambos sexos y es más común en judíos con ascendencia de Europa del este. La mayoría de los casos de enfermedad de Crohn comienza antes de los 30 años y la mayor parte se inicia entre las edades de 14 y 24 años. La enfermedad afecta típicamente al grosor total de la pared intestinal. En general, la enfermedad afecta a la parte más baja del intestino delgado (íleon) y al intestino grueso, aunque se puede producir en cualquier parte del tracto digestivo.

Los primeros síntomas de la enfermedad de Crohn son diarrea crónica, dolor abdominal con calambres, fiebre, pérdida de apetito, y pérdida de peso. Entre las complicaciones asociadas a la enfermedad de Crohn se incluyen el desarrollo de obstrucciones intestinales, canales de conexión anormales (fístulas), y abscesos. El riesgo de cáncer del intestino grueso aumenta en personas que padecen la enfermedad de Crohn. Con frecuencia, la enfermedad de Crohn se asocia a otros trastornos tales como cálculos biliares, una absorción inadecuada de nutrientes, amiloidosis, artritis,

episcleritis, estomatitis aftosa, eritema nodoso, pioderma gangrenoso, espondilitis anquilosante, sacroilitis, uveitis, y colangitis esclerosante primaria. No existe un remedio conocido para la enfermedad de Crohn.

Los calambres y la diarrea, efectos secundarios asociados a la enfermedad de Crohn, se pueden aliviar por medio de fármacos anticolinérgicos, difenoxilato, loperamida, tintura de opio desodorizada, o codeína. En general, el fármaco se toma oralmente antes de las comidas.

Para tratar los síntomas de la enfermedad de Crohn con frecuencia se administran antibióticos de amplio espectro. El antibiótico metronidazol se administra con frecuencia cuando la enfermedad afecta al intestino grueso o provoca abscesos y fístulas alrededor del ano. No obstante, el uso de larga duración de metronidazol puede dañar los nervios, dando como resultado sensaciones de hormigueo en los brazos y las piernas. La sulfasalazina y los fármacos relacionados químicamente pueden suprimir la inflamación leve, especialmente en el intestino grueso. No obstante, estos fármacos son menos eficaces en brotes repentinos, severos. Los corticosteroides, tales como la prednisona, reducen la fiebre y la diarrea y alivian el dolor abdominal y la sensibilidad excesiva. No obstante, una terapia con corticosteroides de larga duración da como resultado de forma invariable unos efectos secundarios importantes tales como unos niveles altos de azúcar en la sangre, un aumento del riesgo de infección, osteoporosis, retención de agua, y fragilidad de la piel. Los fármacos tales como la azatioprina y la mercaptopurina pueden poner en riesgo el sistema inmunitario y con frecuencia son eficaces para la enfermedad de Crohn en pacientes que no responden a otros fármacos. No obstante, estos fármacos habitualmente necesitan entre 3 y 6 meses antes de que produzcan resultados satisfactorios y pueden provocar efectos secundarios importantes tales como alergia, pancreatitis, y un recuento bajo de glóbulos blancos.

Cuando la enfermedad de Crohn provoca la obstrucción del intestino o cuando los abscesos o fístulas no se curan, puede que sea necesaria la cirugía para eliminar las secciones enfermas del intestino. No obstante, la cirugía no cura la enfermedad, y la inflamación tiende a reaparecer en los lugares en los que el intestino se vuelve a unir. En casi la mitad de los casos es necesaria una segunda operación. *The Merck Manual of Medical Information* 528-530 (R. Berkow ed., 1997).

La colitis ulcerosa es una enfermedad crónica en la que el intestino grueso se inflama y se crean úlceras en el mismo, derivando en episodios de diarrea sanguinolenta, calambres abdominales, y fiebre. Habitualmente, la colitis ulcerosa comienza entre los 15 y los 30 años; sin embargo, un pequeño grupo de personas presentan su primer ataque entre los 50 y los 70 años. A diferencia de la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa nunca afecta al intestino delgado y no afecta al grosor completo del intestino. Habitualmente, la enfermedad comienza en el recto y en el colon sigmoide y finalmente se extiende de forma parcial o completa por todo el intestino grueso. La causa de la colitis ulcerosa es desconocida.

El tratamiento de la colitis ulcerosa va dirigido al control de la inflamación, la reducción de síntomas, y a la sustitución de fluidos y nutrientes perdidos. Para tratar la diarrea leve se administran fármacos anticolinérgicos y dosis bajas de difenoxilato o loperamida. Para una diarrea más intensa, se administran dosis más altas de difenoxilato o loperamida, o tintura de opio desodorizada o codeína. Para reducir la inflamación se pueden usar sulfasalazina, olsalazina, prednisona, o mesalamina. Para mantener las remisiones en pacientes con colitis ulcerosa que de otro modo necesitarían un tratamiento con corticosteroides de larga duración se han usado azatioprina y mercaptopurina. En casos severos de colitis ulcerosa, el paciente es hospitalizado y se le administran corticosteroides por vía intravenosa. Los individuos con hemorragia rectal severa pueden requerir transfusiones y fluidos intravenosos. Si se desarrolla una colitis tóxica y los tratamientos fallan, puede que sea necesaria la cirugía para extraer el intestino grueso. Se puede realizar una cirugía no urgente si se diagnostica cáncer, se detectan lesiones precancerosas, o una enfermedad crónica incoercible provocada de otra manera que la persona se convirtiera en un inválido o que dependiera de dosis elevadas de corticosteroides. La extracción completa del intestino grueso y el recto cura permanentemente la colitis ulcerosa. *The Merck Manual of Medical Information* 530-532 (R. Berkow ed., 1997) y *The Pharmacological Basis of Therapeutics* de Goodman y Gilman (J. Hardman and L. Limbird eds., 9ª ed. 1996).

El síndrome del intestino irritable ("IBS") es un trastorno de motilidad del tracto gastrointestinal completo, que provoca dolor abdominal, estreñimiento y/o diarrea. El IBS afecta tres veces más a las mujeres que a los hombres. En el IBS, los estímulos tales como el estrés, la dieta, los fármacos, las hormonas, o irritantes pueden provocar que el tracto gastrointestinal se contraiga anormalmente. Durante un episodio de IBS, las contracciones del tracto gastrointestinal se hacen más fuertes y más frecuentes, dando como resultado el rápido tránsito de la comida y las heces a través del intestino delgado, lo cual deriva frecuentemente en diarrea. Las fuertes contracciones del intestino grueso y el aumento de la sensibilidad de los receptores del dolor en el intestino grueso dan como resultado calambres.

Existen dos tipos principales de IBS. El primer tipo, el tipo de colon espástico, se activa comúnmente al comer, y habitualmente produce estreñimiento y diarrea periódicos con dolor. Con frecuencia, en las heces aparece mucosidad. El dolor puede llegar en ataques de dolor sordo continuo o calambres, habitualmente en el abdomen inferior. La persona que padece de IBS del tipo colon espástico, también puede experimentar hinchazón, gases, náuseas, dolor de cabeza, fatiga, depresión, ansiedad, y dificultad en concentrarse. El segundo tipo de IBS habitualmente produce diarrea o estreñimiento indoloros. La diarrea puede comenzar repentinamente y con extrema urgencia. Con frecuencia, la diarrea se produce poco después de las comidas y en ocasiones puede aparecer inmediatamente tras despertarse.

El tratamiento del IBS conlleva típicamente la modificación de la dieta del paciente con IBS. Con frecuencia se recomienda que un paciente con IBS evite las judías, la col, el sorbitol, y la fructosa. Una dieta baja en grasas y rica en fibras también puede ayudar a algunos pacientes con IBS. Una actividad física regular también puede ayudar a mantener el funcionamiento correcto del tracto gastrointestinal. Los fármacos tales como la propantelina que ralentizan la función del tracto gastrointestinal en general no son eficaces para tratar el IBS. Los fármacos antidiarreicos, tales como el difenoxilato y la loperamida, ayudan con la diarrea. *The Merck Manual of Medical Information* 525-526 (R. Berkow ed., 1997).

Para tratar la adicción se han administrado ciertos agentes farmacéuticos. La patente U.S. n.º 5.556.838 concedida a Mayer *et al.* da a conocer el uso de agentes no tóxicos de bloqueo del NMDA administrados conjuntamente con una sustancia adictiva para prevenir el desarrollo de síntomas de tolerancia o abstinencia. La patente U.S. n.º 5.574.052 concedida a Rose *et al.* da a conocer la administración conjunta de una sustancia adictiva con un antagonista para bloquear parcialmente los efectos farmacológicos de la sustancia adictiva. La patente U.S. n.º 5.075.341 concedida a Mendelson *et al.* da a conocer el uso de una mezcla de agonista/antagonista de opiáceos para tratar la adicción a la cocaína y a los opiáceos. La patente U.S. n.º 5.232.934 concedida a Downs da a conocer la administración de 3-fenoxipiridina para tratar la adicción. Las patentes U.S. n.º 5.039.680 y 5.198.459 concedidas a Imperato *et al.* dan a conocer el uso de un antagonista de la serotonina para tratar la adicción química. La patente U.S. n.º 5.556.837 concedida a Nestler *et al.* da a conocer la infusión de factores de crecimiento BDNF ó NT-4 para inhibir o invertir los cambios adaptativos neurológicos que se producen en correlación con cambios de conducta en un sujeto adicto. La patente U.S. n.º 5.762.925 concedida a Sagan da a conocer la implantación de células medulares adrenales encapsuladas, en el sistema nervioso central de un animal para inhibir el desarrollo de la intolerancia a los opiáceos. La patente U.S. n.º 6.204.284 concedida a Beer *et al.* da a conocer el ($\pm$)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano racémico para ser usado en la prevención o alivio de un síndrome de abstinencia resultante de la adicción a fármacos y para el tratamiento de dependencias químicas.

Sin tratamiento, la enfermedad de Parkinson progresa hacia un estado acinético rígido en el cual los pacientes son incapaces de cuidar de sí mismos. Frecuentemente, la muerte es el resultado de complicaciones de inmovilidad, incluyendo neumonía por aspiración o embolia pulmonar. Entre los fármacos usados habitualmente para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson se incluyen carbidopa/levodopa, pergolida, bromocriptina, selegilina, amantadina, y clorhidrato de trihexifenidilo. No obstante, sigue existiendo una necesidad de fármacos útiles para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y que presenten un perfil terapéutico mejorado.

En la actualidad, las benzodiacepinas son los agentes ansiolíticos usados más habitualmente para el trastorno de ansiedad generalizado. No obstante, las benzodiacepinas conllevan el riesgo de producir un deterioro de las funciones cognitivas y del aparato locomotor, particularmente en la tercera edad, lo cual puede dar como resultado confusión, delirios, y caídas con fracturas. Los sedantes también se prescriben habitualmente para el tratamiento de la ansiedad. Las azapironas, tales como la bupiriona, se usan también para tratar la ansiedad moderada. No obstante, las azapironas resultan menos útiles para el tratamiento de una ansiedad severa acompañada con ataques de pánico.

Entre los ejemplos de fármacos para tratar una crisis y la epilepsia se incluyen carbamazepina, etosuximida, gabapentina, lamotrigina, fenobarbital, fenitoína, primidona, ácido valproico, trimetadiona, benzodiacepinas, GABA γ -vinílico, acetazolamida, y felbamato. No obstante, los fármacos contra las crisis epilépticas pueden presentar efectos secundarios tales como adormecimiento; hiperactividad; alucinaciones; incapacidad de concentrarse; toxicidad en el sistema nervioso central y periférico, tal como nistagmo, ataxia, diplopía, y vértigo; hiperplasia gingival; alteraciones gastrointestinales tales como náuseas, vómitos, dolor epigástrico, y anorexia; efectos endocrinos tales como inhibición de la hormona antidiurética, hiperglicemia, glucosuria, osteomalacia; e hipersensibilidad tal como erupción escarlatiniforme, erupción morbiliforme, síndrome de Stevens-Johnson, lupus eritematoso sistémico, y necrosis hepática; y reacciones hematológicas tales como aplasia de células rojas, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica, y anemia megaloblástica. *The Merck Manual of Medical Information* 345-350 (R. Berkow ed., 1997).

Los síntomas del ictus varían dependiendo de qué parte del cerebro esté afectada. Los síntomas incluyen pérdida de sensaciones o sensaciones anormales en un brazo o pierna o un lado del cuerpo, debilidad o parálisis de un brazo o pierna o un lado del cuerpo, pérdida parcial de visión u oído, visión doble, mareos, problemas de dicción, dificultad para acordarse de la palabra adecuada o para decirla, incapacidad de reconocer partes del cuerpo, movimientos anormales, pérdida del control de la vejiga, desequilibrio, y caídas, y desvanecimientos. Los síntomas pueden ser permanentes y pueden estar asociados al coma o al estupor. Entre los ejemplos de fármacos para tratar los ictus se incluyen anticoagulantes tales como la heparina, fármacos que descomponen coágulos tales como la estreptoquinasa o un activador tisular del plasminógeno, y fármacos que reducen la inflamación tales como manitol o corticosteroides. *The Merck Manual of Medical Information* 352-355 (R. Berkow ed., 1997).

El prurito es una sensación desagradable que provoca que el paciente se rasque. Convencionalmente, el prurito se trata mediante fototerapia con ultravioleta B ó PUVA ó con agentes terapéuticos tales como naltrexona, nalmeveno, danazol, tricíclicos y antidepresivos.

Se ha demostrado que antagonistas selectivos del receptor metabotrópico de glutamato 5 ("mGluR5") ejercen actividad analgésica en modelos animales *in vivo* (K. Walker *et al.*, *Neuropharmacology* 40:1-9 (2000) y A. Dogrul *et al.*, *Neuroscience Letters*, 292(2):115-118 (2000)).

También se ha demostrado que antagonistas selectivos del receptor mGluR5 ejercen actividad ansiolítica y antidepresiva en modelos animales *in vivo* (E. Tatarczynska *et al.*, *Br. J. Pharmacol.* 132(7):1423-1430 (2001) y P.J.M. Will *et al.*, *Trends in Pharmacological Sciences* 22(7):331-37 (2001)).

También se ha demostrado que antagonistas selectivos del receptor mGluR5 ejercen una actividad contra el Parkinson *in vivo* (K. J. Ossowska *et al.*, *Neuropharmacology* 41(4):413-20 (2001) y P.J.M. Will *et al.*, *Trends in Pharmacological Sciences* 22(7):331-37 (2001)).

Se ha demostrado también que antagonistas selectivos del receptor mGluR5 ejercen una actividad contra la dependencia *in vivo* (C. Chiamulera *et al.*, *Nature Neuroscience* 4(9):873-74 (2001)).

La publicación internacional n.º WO 01/027107 describe una clase de compuestos heterocíclicos que son inhibidores del intercambio sodio/protones.

La publicación internacional n.º WO 99/37304 describe compuestos oxoazaheterocíclicos sustituidos útiles para inhibir el factor Xa.

La patente U.S. n.º 6.248.756 concedida a Anthony *et al.* y la publicación internacional n.º WO 97/38665 describen una clase de compuestos contenedores de piperidina que inhiben la proteína farnesil transferasa (Ftasa).

La publicación internacional n.º WO 98/31669 describe una clase de aminas aromáticas derivadas de aminas cíclicas útiles como fármacos antidepresivos.

La publicación internacional n.º WO 97/28140 describe una clase de piperidinas derivadas de la 1-(piperacina-1-il) aril(oxi/amino)carbonil-4-aril-piperidina que son útiles como antagonistas de los receptores 5-HT_{1DB}.

La publicación internacional n.º WO 97/38665 describe una clase de compuestos contenedores de piperidina que son útiles como inhibidores de la proteína farnesil transferasa.

La patente U.S. n.º 4.797.419 concedida a Moos *et al.* describe una clase de compuestos de urea para estimular la liberación de acetilcolina y útiles para tratar síntomas del deterioro cognitivo senil, caracterizados por una producción o liberación disminuida de acetilcolina cerebral.

La patente U.S. n.º 5.891.889 describe una clase de compuestos de piperidina sustituidos que son útiles como inhibidores de la proteína farnesil transferasa, y la farnesilación de la proteína oncogénica Ras.

El documento WO 02/18348 da a conocer derivados de quinazolina como antagonistas alfa-1 adrenérgicos.

El documento EP 0 333 025 da a conocer derivados de 1-carbonilo de 4-aril-4-ariloxipiperidinas útiles para aliviar dolor, y tratar convulsiones.

El documento WO 03/029199 da a conocer derivados de benceno que presentan agonismo para los receptores vanilloides y son útiles como fármacos preventivos y terapéuticos para la analgesia en la polaquiuria y la incontinencia urinaria.

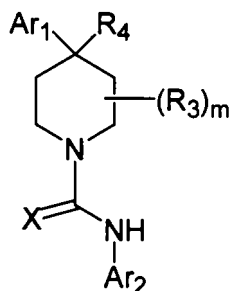
El documento WO 99/10313 da a conocer derivados de n-aroilfenilalanina que tienen actividad como inhibidores de la unión entre VCAM-1 y células que expresan VLA-4.

No obstante, existe en la técnica una clara necesidad de fármacos nuevos útiles para tratar o prevenir el dolor, la UI, una úlcera, la IBD, el IBS, un trastorno adictivo, la enfermedad de Parkinson, el parkinsonismo, la ansiedad, la epilepsia, el ictus, convulsiones, una condición prurítica, psicosis, un trastorno cognitivo, un déficit de memoria, un deterioro de la función cerebral, la corea de Huntington, la ALS, la demencia, la retinopatía, espasmos musculares, migrañas, vómitos, la discinesia, o depresiones.

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

3. Resumen de la invención

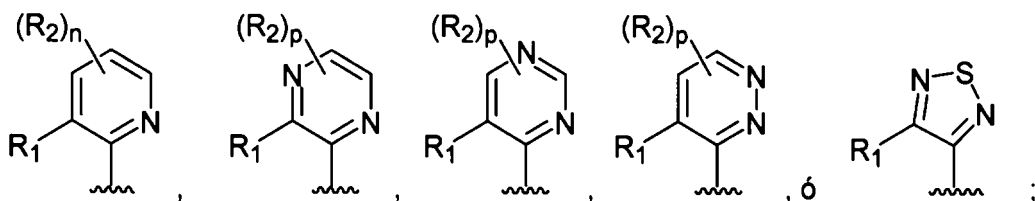
La presente invención abarca compuestos de la fórmula (I):



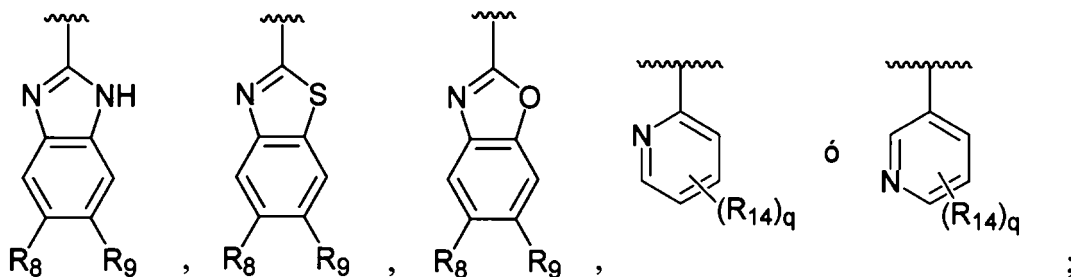
(I)

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en las que

Ar_1 es



Ar_2 es



X es O, S, N-CN, N-OH, ó N-OR₁₀;

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

cada R₂ es independientemente:

(a) -halo, -OH, -CN, NO₂, ó -NH₂;

(b) -(C₁-C₁₀)alquilo, -(C₂-C₁₀)alquenilo, -(C₂-C₁₀)alquinilo, -(C₃-C₁₀)cicloalquilo, -(C₈-C₁₄)bicicloalquilo, -(C₈-C₁₄)tricicloalquilo, -(C₅-C₁₀)cicloalquenilo, -(C₈-C₁₄)bicicloalquenilo, -(C₈-C₁₄)tricicloalquenilo, -(3 a 7 miembros) heterociclo, o -(7 a 10 miembros)bicicloheterociclo, cada uno de los cuales es no sustituido o está sustituido con uno o más grupos R₅; o

(c) -fenilo, -naftilo, -(C₁₄)arilo o -(5 a 10 miembros)heteroarilo, cada uno de los cuales es no sustituido o está sustituido con uno o más grupos R₆;

cada R₃ es independientemente:

(a) -halo, -CN, -OH, -NO₂, ó -NH₂;

(b) $-(C_1-C_{10})$ alquilo, $-(C_2-C_{10})$ alquenilo, $-(C_2-C_{10})$ alquinilo, $-(C_3-C_{10})$ cicloalquilo, $-(C_8-C_{14})$ bicicloalquilo, $-(C_8-C_{14})$ tricicloalquilo, $-(C_5-C_{10})$ cicloalquenilo, $-(C_8-C_{14})$ bicicloalquenilo, $-(C_8-C_{14})$ tricicloalquenilo, $-(3 \text{ a } 7 \text{ miembros})$ heterociclo, o $-(7 \text{ a } 10 \text{ miembros})$ bicicloheterociclo, cada uno de los cuales es no sustituido o está sustituido con uno o más grupos R_5 ; o

(c) -fenilo, -naftilo, $-(C_{14})$ arilo o $-(5 \text{ a } 10 \text{ miembros})$ heteroarilo, cada uno de los cuales es no sustituido o está sustituido con uno o más grupos R_6 ;

R_4 es $-\text{OH}$, $-\text{OCF}_3$, -halo, $-(C_1-C_6)$ alquilo, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CH}_2\text{I}$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}(\text{halo})_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}_{10}$, $-\text{SR}_{13}$, $-\text{COOH}$, $-\text{COOR}_{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{10}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NHR}_{10}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_{13}$, $-\text{CON}(\text{R}_{13})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$, o NO_2 ;

cada R_5 es independientemente $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-(C_1-C_6)$ alquilo, $-(C_2-C_6)$ alquenilo, -halo, $-\text{N}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}_7)_2$, $-\text{CH}=\text{NR}_7$, $-\text{NR}_7\text{OH}$, $-\text{OR}_7$, $-\text{COR}_7$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_7$, u $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}_7$;

cada R_6 es independientemente $-(C_1-C_6)$ alquilo, $-(C_2-C_6)$ alquenilo, $-(C_2-C_6)$ alquinilo, $-(C_3-C_8)$ cicloalquilo, $-(C_5-C_8)$ cicloalquenilo, -fenilo, $-(3 \text{ a } 5 \text{ miembros})$ heterociclo, $-\text{C}(\text{halo})_3$, $-\text{CH}(\text{halo})_2$, $-\text{CH}_2(\text{halo})$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, -halo, $-\text{N}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CH}=\text{NR}_7$, $-\text{NR}_7\text{OH}$, $-\text{OR}_7$, $-\text{COR}_7$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_7$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}_7$, $-\text{SR}_7$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}_7$, o $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_7$;

cada R_7 es independientemente $-\text{H}$, $-(C_1-C_6)$ alquilo, $-(C_2-C_6)$ alquenilo, $-(C_2-C_6)$ alquinilo, $-(C_3-C_8)$ cicloalquilo, $-(C_5-C_8)$ cicloalquenilo, -fenilo, $-(3 \text{ a } 5 \text{ miembros})$ heterociclo, $-\text{C}(\text{halo})_3$, $-\text{CH}(\text{halo})_2$, o $\text{CH}_2(\text{halo})$;

cada R_8 y R_9 son independientemente $-\text{H}$, $-(C_1-C_6)$ alquilo, $-(C_2-C_6)$ alquenilo, $-(C_2-C_6)$ alquinilo, $-(C_3-C_8)$ cicloalquilo, $-(C_5-C_8)$ cicloalquenilo, -fenilo, $-(3 \text{ a } 5 \text{ miembros})$ heterociclo, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{halo})_3$, $-\text{C}(\text{halo})_3$, $-\text{CH}(\text{halo})_2$, $-\text{CH}_2(\text{halo})$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, -halo, $-\text{N}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CH}=\text{NR}_7$, $-\text{NR}_7\text{OH}$, $-\text{OR}_7$, $-\text{COR}_7$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_7$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}_7$, $-\text{SR}_7$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}_7$, o $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_7$;

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

cada R_{13} es independientemente:

(a) $-\text{H}$, o $-(C_1-C_4)$ alquilo; o

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

cada R_{14} es independientemente $-(C_1-C_6)$ alquilo, $-(C_2-C_6)$ alquenilo, $-(C_2-C_6)$ alquinilo, $-(C_3-C_8)$ cicloalquilo, $-(C_5-C_8)$ cicloalquenilo, -fenilo, $-(3 \text{ a } 5 \text{ miembros})$ heterociclo, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{halo})_3$, $-\text{C}(\text{halo})_3$, $-\text{CH}(\text{halo})_2$, $-\text{CH}_2(\text{halo})$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, -halo, $-\text{N}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CH}=\text{NR}_7$, $-\text{NR}_7\text{OH}$, $-\text{OR}_7$, $-\text{COR}_7$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_7$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}_7$, $-\text{SR}_7$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}_7$, o $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_7$;

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

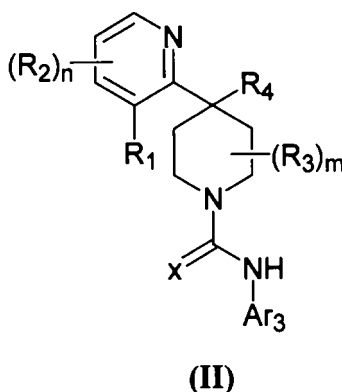
n es un entero en un intervalo desde 0 a 3;

p es un entero en un intervalo desde 0 a 2;

q es un entero en un intervalo desde 0 a 4; y

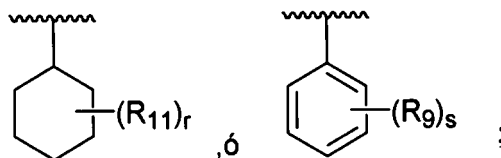
m es 0 ó 1.

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



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en las que

Ar₃ es



X es O, S, N-CN, N-OH, ó N-OR₁₀;

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

cada R₂ es independientemente:

(a) -halo, -OH, ó -NH₂;

(b) -(C₁-C₁₀)alquilo, -(C₂-C₁₀)alqueno, -(C₂-C₁₀)alquino, -(C₃-C₁₀)cicloalquilo, -(C₈-C₁₄)bicicloalquilo, -(C₈-C₁₄)tricicloalquilo, -(C₅-C₁₀)cicloalqueno, -(C₈-C₁₄)bicicloalqueno, -(C₈-C₁₄)tricicloalqueno, -(3 a 7 miembros) heterociclo, ó -(7 a 10 miembros)bicicloheterociclo, cada uno de los cuales es no sustituido o está sustituido con uno o más grupos R₅; o

(c) -fenilo, -naftilo, -(C₁₄)arilo ó -(5 a 10 miembros)heteroarilo, cada uno de los cuales es no sustituido o está sustituido con uno o más grupos R₆;

cada R₃ es independientemente:

(a) -halo, -CN, -OH, -NO₂, ó -NH₂;

(b) -(C₁-C₁₀)alquilo, -(C₂-C₁₀)alqueno, -(C₂-C₁₀)alquino, -(C₃-C₁₀)cicloalquilo, -(C₈-C₁₄)bicicloalquilo, -(C₈-C₁₄)tricicloalquilo, -(C₅-C₁₀)cicloalqueno, -(C₈-C₁₄)bicicloalqueno, -(C₈-C₁₄)tricicloalqueno, -(3 a 7 miembros) heterociclo, ó -(7 a 10 miembros)bicicloheterociclo, cada uno de los cuales es no sustituido o está sustituido con uno o más grupos R₅; o

(c) -fenilo, -naftilo, -(C₁₄)arilo ó -(5 a 10 miembros)heteroarilo, cada uno de los cuales es no sustituido o está sustituido con uno o más grupos R₆;

R₄ es -OH, -OCF₃, -halo, -(C₁-C₆)alquilo, -CH₂OH, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CH₂F, -CH(halo)₂, -CF₃, -OR₁₀, -SR₁₃, -COOH, -COOR₁₀, -C(O)R₁₀, -C(O)H, -OC(O)R₁₀, -OC(O)NHR₁₀, -NHC(O)R₁₃, -CON(R₁₃)₂, -SO₂R₁₀, ó NO₂;

cada R₅ es independientemente -CN, -OH, -(C₁-C₆)alquilo, -(C₂-C₆)alqueno, -halo, -N₃, -NO₂, -N(R₇)₂, -CH=NR₇, -NR₇OH, -OR₇, -COR₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, ó -OC(O)OR₇;

cada R₆ es independientemente -(C₁-C₆)alquilo, -(C₂-C₆)alqueno, -(C₂-C₆)alquino, -(C₃-C₈)cicloalquilo, -(C₅-C₈)cicloalqueno, -fenilo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -CN, -OH, -halo, -N₃, -NO₂, -CH=NR₇, -NR₇OH, -OR₇, -COR₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -OC(O)OR₇, -SR₇, -S(O)R₇, ó -S(O)₂R₇;

cada R₇ es independientemente -H, -(C₁-C₆)alquilo, -(C₂-C₆)alqueno, -(C₂-C₆)alquino, -(C₃-C₈)cicloalquilo, -(C₅-C₈)cicloalqueno, -fenilo, -(3 a 5 miembros)heterociclo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, ó CH₂(halo);

cada R₉ es -(C₁-C₆)alquilo, -(C₂-C₆)alqueno, -(C₂-C₆)alquino, -(C₃-C₈)cicloalquilo, -(C₅-C₈)cicloalqueno, -fenilo, -(3 a 5 miembros)heterociclo, -CH₂C(halo)₃, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -CN, -OH, -halo, -N₃, -NO₂, -CH=NR₇, -NR₇OH, -OR₇, -COR₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -OC(O)OR₇, -SR₇, -S(O)R₇, ó -S(O)₂R₇;

R₁₀ es -(C₁-C₄)alquilo;

cada R₁₁ es independientemente -CN, -OH, -(C₁-C₆)alquilo, -(C₂-C₆)alqueno, -halo, -N₃, -NO₂, -N(R₇)₂, -CH=NR₇, -NR₇OH, -OR₇, -COR₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, ó -OC(O)OR₇;

cada R₁₃ es independientemente:

(a) -H ó -(C₁-C₄)alquilo; o

(b) -fenilo ó -(3 a 5 miembros)heteroarilo, cada uno de los cuales es no sustituido o está sustituido con uno o más grupos R₆;

ES 2 326 979 T3

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

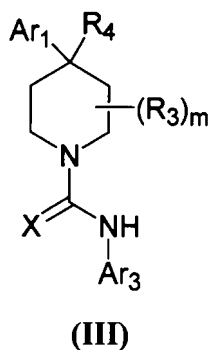
n es un entero en un intervalo desde 0 a 3;

r es un entero en un intervalo desde 0 a 6;

s es un entero en un intervalo desde 0 a 5; y

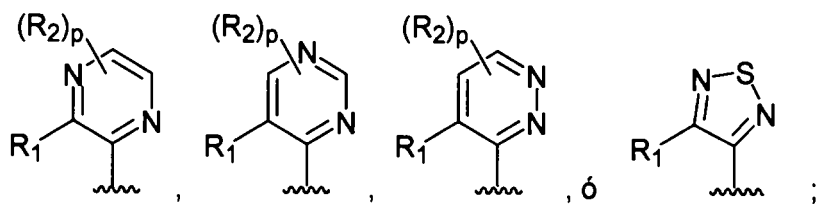
m es 0 ó 1.

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

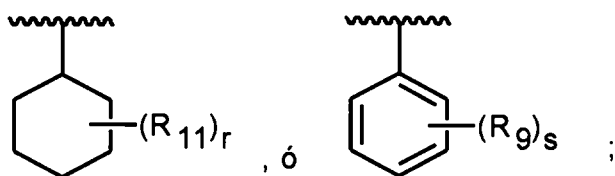


y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, en las que

Ar₁ es



Ar₃ es



X es O, S, N -CN, N-OH, ó N-OR₁₀;

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

cada R₂ es independientemente:

(a) -halo, -OH, -CN, NO₂, ó -NH₂;

(b) -(C₁-C₁₀)alquilo, -(C₂-C₁₀)alqueno, -(C₂-C₁₀)alquino, -(C₃-C₁₀)cicloalquilo, -(C₈-C₁₄)bicicloalquilo, -(C₈-C₁₄)tricicloalquilo, -(C₅-C₁₀)cicloalqueno, -(C₈-C₁₄)bicicloalqueno, -(C₈-C₁₄)tricicloalqueno, -(3 a 7 miembros) heterociclo, ó -(7 a 10 miembros)bicicloheterociclo, cada uno de los cuales es no sustituido o está sustituido con uno o más grupos R₅; o

(c) -fenilo, -naftilo, $-(C_{14})$ arilo ó $-(5 \text{ a } 10 \text{ miembros})$ heteroarilo, cada uno de los cuales es no sustituido o está sustituido con uno o más grupos R_6 ;

cada R_3 es independientemente:

(a) -halo, -CN, -OH, -NO₂, ó -NH₂;

(b) $-(C_1-C_{10})$ alquilo, $-(C_2-C_{10})$ alquenilo, $-(C_2-C_{10})$ alquinilo, $-(C_3-C_{10})$ cicloalquilo, $-(C_8-C_{14})$ bicicloalquilo, $-(C_8-C_{14})$ tricicloalquilo, $-(C_5-C_{10})$ cicloalquenilo, $-(C_8-C_{14})$ bicicloalquenilo, $-(C_8-C_{14})$ tricicloalquenilo, $-(3 \text{ a } 7 \text{ miembros})$ heterociclo, ó $-(7 \text{ a } 10 \text{ miembros})$ bicicloheterociclo, cada uno de los cuales es no sustituido o está sustituido con uno o más grupos R_5 ; o

(c) -fenilo, -naftilo, $-(C_{14})$ arilo ó $-(5 \text{ a } 10 \text{ miembros})$ heteroarilo, cada uno de los cuales es no sustituido o está sustituido con uno o más grupos R_6 ;

R_4 es -OH, -OCF₃, -halo, $-(C_1-C_6)$ alquilo, -CH₂OH, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CH₂F, -CH(halo)₂, -CF₃, -OR₁₀, -SR₁₃, -COOH, -COOR₁₀, -C(O)R₁₀, -C(O)H, -OC(O)R₁₀, -OC(O)NHR₁₀, -NHC(O)R₁₃, -CON(R₁₃)₂, -SO₂R₁₀, ó NO₂;

cada R_5 es independientemente -CN, -OH, $-(C_1-C_6)$ alquilo, $-(C_2-C_6)$ alquenilo, -halo, -N₃, -NO₂, -N(R₇)₂, -CH=NR₇, -NR₇OH, -OR₇, -COR₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, ó -OC(O)OR₇;

cada R_6 es independientemente $-(C_1-C_6)$ alquilo, $-(C_2-C_6)$ alquenilo, $-(C_2-C_6)$ alquinilo, $-(C_3-C_8)$ cicloalquilo, $-(C_5-C_8)$ cicloalquenilo, -fenilo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -CN, -OH, -halo, -N₃, -NO₂, -CH=NR₇, -NR₇OH, -OR₇, -COR₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -OC(O)OR₇, -SR₇, -S(O)R₇, ó -S(O)₂R₇;

cada R_7 es independientemente -H, $-(C_1-C_6)$ alquilo, $-(C_2-C_6)$ alquenilo, $-(C_2-C_6)$ alquinilo, $-(C_3-C_8)$ cicloalquilo, $-(C_5-C_8)$ cicloalquenilo, -fenilo, $-(3 \text{ a } 5 \text{ miembros})$ heterociclo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, ó CH₂(halo);

cada R_9 es independientemente $-(C_1-C_6)$ alquilo, $-(C_2-C_6)$ alquenilo, $-(C_2-C_6)$ alquinilo, $-(C_3-C_8)$ cicloalquilo, $-(C_5-C_8)$ cicloalquenilo, -fenilo, $-(3 \text{ a } 5 \text{ miembros})$ heterociclo, -CH₂C(halo)₃, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -CN, -OH, -halo, -N₃, -NO₂, -CH=NR₇, -NR₇OH, -OR₇, -COR₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -OC(O)OR₇, -SR₇, -S(O)R₇, ó -S(O)₂R₇;

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

cada R_{11} es independientemente -CN, -OH, $-(C_1-C_6)$ alquilo, $-(C_2-C_6)$ alquenilo, -halo, -N₃, -NO₂, -N(R₇)₂, -CH=NR₇, -NR₇OH, -OR₇, -COR₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, ó -OC(O)OR₇;

cada R_{13} es independientemente:

(a) -H ó $-(C_1-C_4)$ alquilo; o

(b) -fenilo ó $-(3 \text{ a } 5 \text{ miembros})$ heteroarilo, cada uno de los cuales es no sustituido o está sustituido con uno o más grupos R_6 ;

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

p es un entero en un intervalo desde 0 a 2;

r es un entero en un intervalo de 0 a 6;

s es un entero en un intervalo de 0 a 5; y

m es 0 ó 1.

Un compuesto de fórmula (I), (II) o (III) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable (un "Compuesto de Piperidina") es útil para tratar o prevenir el dolor, la UI, una úlcera, la IBD, el IBS, un trastorno adictivo, la enfermedad de Parkinson, el parkinsonismo, la ansiedad, la epilepsia, el ictus, convulsiones, una condición prurítica, psicosis, un trastorno cognitivo, un déficit de memoria, una restricción de la función cerebral, la corea de Huntington, la ALS, la demencia, la retinopatía, espasmos musculares, migrañas, vómitos, la discinesia, o depresiones (siendo cada una de ellas una "Condición") en un animal.

La invención se refiere también a composiciones que comprenden una cantidad eficaz de un Compuesto de Piperidina y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones son útiles para tratar o prevenir una de las Condiciones en un animal.

La invención se refiere además al uso de una cantidad eficaz de un Compuesto de Piperidina en la producción de un medicamento para tratar o prevenir una Condición, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un Compuesto de Piperidina a un animal que lo necesite.

La invención se refiere todavía adicionalmente a métodos para inhibir la función del Receptor Vanilloide 1 ("VR1") en una célula según la reivindicación 40, que comprende hacer entrar en contacto una célula capaz de expresar el VR1 con una cantidad eficaz de un Compuesto de Piperidina.

La memoria descriptiva se refiere todavía adicionalmente a métodos para inhibir la función mGluR5 en una célula, que comprenden hacer entrar en contacto una célula capaz de expresar mGluR5 con una cantidad eficaz de un Compuesto de Piperidina.

La memoria descriptiva se refiere todavía adicionalmente a métodos para inhibir la función del receptor metabotrópico de glutamato 1 ("mGluR1") en una célula, que comprenden hacer entrar en contacto una célula capaz de expresar mGluR1 con una cantidad eficaz de un Compuesto de Piperidina.

La invención se refiere todavía adicionalmente a un método para preparar una composición, que comprende la etapa en la que se mezclan un Compuesto de Piperidina y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

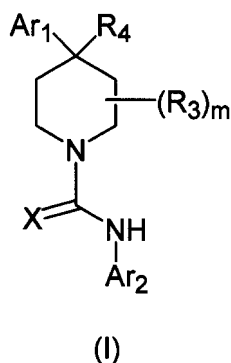
La invención se refiere todavía adicionalmente a un kit que comprende un envase que contiene una cantidad eficaz de un Compuesto de Piperidina.

La presente invención se puede comprender más completamente haciendo referencia a la siguiente descripción detallada y a los ejemplos ilustrativos.

4. Descripción detallada de la invención

4.1 Compuestos de piperidina de fórmula (I)

Tal como se ha mencionado anteriormente, la presente invención abarca compuestos de la Fórmula (I)



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en las que Ar₁, Ar₂, R₃, R₄, X, y m se han definido anteriormente para los Compuestos de Piperidina de fórmula (I).

En una realización, Ar₁ es un grupo piridilo.

En otra realización, Ar₁ es un grupo pirimidilo.

En otra realización, Ar₁ es un grupo piracínilo.

En otra realización, Ar₁ es un grupo piridacínilo.

En otra realización, Ar₁ es un grupo tiazanilo.

En otra realización, X es O.

En otra realización, X es S.

En otra realización, X es N-CN.

En otra realización, X es N-OH.

En otra realización, X es N-OR₁₀.

ES 2 326 979 T3

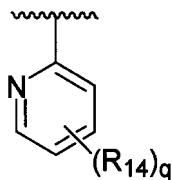
En otra realización, Ar₂ es un grupo benzoimidazolilo.

En otra realización, Ar₂ es un grupo benzotiazolilo.

5 En otra realización, Ar₂ es un grupo benzooxazolilo.

En otra realización, Ar₂ es

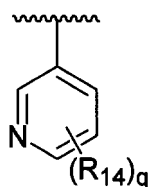
10



15

En otra realización, Ar₂ es

20



25

30

En otra realización, n ó p es 0.

En otra realización, n ó p es 1.

35 En otra realización, m es 0.

En otra realización, m es 1.

40 En otra realización, R₁ es -H.

En otra realización, R₁ es -halo.

En otra realización, R₁ es -CH₃.

45 En otra realización, R₁ es -NO₂.

En otra realización, R₁ es -CN.

En otra realización, R₁ es -OH.

50

En otra realización, R₁ es -OCH₃.

En otra realización, R₁ es -NH₂.

55 En otra realización, R₁ es -C(halo)₃.

En otra realización, R₁ es -CH(halo)₂.

En otra realización, R₁ es -CH₂(halo).

60

En otra realización, n ó p es 1 y R₂ es -halo, -CN, -OH, -NO₂, ó -NH₂.

En otra realización, n ó p es 1 y R₂ es -(C₁-C₁₀)alquilo, -(C₂-C₁₀)alquenilo, -(C₂-C₁₀)alquinilo, -(C₃-C₁₀)cicloalquilo, -(C₈-C₁₄)bicicloalquilo, -(C₈-C₁₄)tricicloalquilo, -(C₅-C₁₀)cicloalquenilo, -(C₈-C₁₄)bicicloalquenilo, -(C₈-C₁₄)tricicloalquenilo, -(3 a 7 miembros)heterociclo, ó -(7 a 10 miembros)bicicloheterociclo, cada uno de los cuales es no sustituido o está sustituido con uno o más grupos R₅.

65

ES 2 326 979 T3

En otra realización, n ó p es 1 y R_2 es -fenilo, -naftilo, $-(C_{14})$ arilo ó -(5 a 10 miembros)heteroarilo, cada uno de los cuales es no sustituido o está sustituido con uno o más grupos R_6 .

En otra realización, m es 1 y R_3 es -halo, -CN, -OH, $-NO_2$, ó $-NH_2$;

En otra realización, m es 1 y R_3 es $-(C_1-C_{10})$ alquilo, $-(C_2-C_{10})$ alquenilo, $-(C_2-C_{10})$ alquinilo, $-(C_3-C_{10})$ cicloalquilo, $-(C_8-C_{14})$ bicicloalquilo, $-(C_8-C_{14})$ trícicloalquilo, $-(C_5-C_{10})$ cicloalquenilo, $-(C_8-C_{14})$ bicicloalquenilo, $-(C_8-C_{14})$ trícicloalquenilo, $-(3 \text{ a } 7 \text{ miembros})$ heterociclo, ó $-(7 \text{ a } 10 \text{ miembros})$ bicicloheterociclo, cada uno de los cuales es no sustituido o está sustituido con uno o más grupos R_5 .

En otra realización, m es 1 y R_3 es -fenilo, -naftilo, $-(C_{14})$ arilo ó -(5 a 10 miembros)heteroarilo, cada uno de los cuales es no sustituido o está sustituido con uno o más grupos R_6 .

En otra realización, m es 1 y R_3 es $-CH_3$.

En otra realización, R_4 es -OH.

En otra realización, R_4 es $-OCF_3$.

En otra realización, R_4 es -halo.

En otra realización, R_4 es $-(C_1-C_6)$ alquilo.

En otra realización, R_4 es $-CH_3$.

En otra realización, R_4 es $-CH_2OH$.

En otra realización, R_4 es $-CH_2Cl$.

En otra realización, R_4 es $-CH_2Br$.

En otra realización, R_4 es $-CH_2I$.

En otra realización, R_4 es $-CH_2F$.

En otra realización, R_4 es $-CH(halo)_2$.

En otra realización, R_4 es $-CF_3$.

En otra realización, R_4 es $-NO_2$.

En otra realización, R_4 es $-OR_{10}$.

En otra realización, R_4 es $-SR_{13}$.

En otra realización, R_4 es $-C(O)R_{10}$.

En otra realización, R_4 es $-COOH$.

En otra realización, R_4 es $-C(O)H$.

En otra realización, R_4 es $-COOR_{10}$.

En otra realización, R_4 es $-OC(O)R_{10}$.

En otra realización, R_4 es $-SO_2R_{10}$.

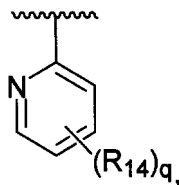
En otra realización, R_4 es $-OC(O)NHR_{10}$.

En otra realización, R_4 es $-NHC(O)R_{13}$.

En otra realización, R_4 es $-CON(R_{13})_2$.

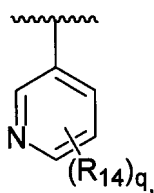
En otra realización, Ar_2 es un grupo benzotiazolilo, benzoimidazolilo, o benzooxazolilo; y al menos uno de R_8 y R_9 es -H.

En otra realización, Ar₂ es



y q es 1.

En otra realización, Ar₂ es



y q es 1.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

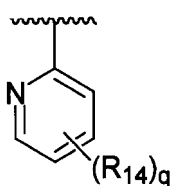
En otra realización, Ar₁ es un grupo piridilo, X es O, m es 0, R₄ es -F, y Ar₂ es un grupo benzooxazolilo.

En otra realización, Ar₁ es un grupo piridilo, X es O, m es 0, R₄ es -Cl, y Ar₂ es un grupo benzooxazolilo.

En otra realización, Ar₁ es un grupo piridilo, X es O, m es 0, R₄ es -Br, y Ar₂ es un grupo benzooxazolilo.

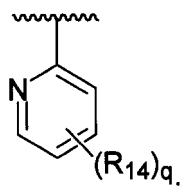
En otra realización, Ar₁ es un grupo piridilo, X es O, m es 0, R₄ es -I, y Ar₂ es un grupo benzooxazolilo.

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

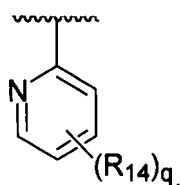


ES 2 326 979 T3

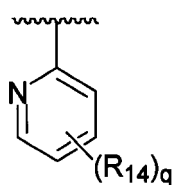
En otra realización, Ar₁ es un grupo piridilo, X es O, m es 0, R₄ es -F, y Ar₂ es



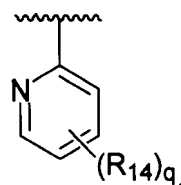
En otra realización, Ar₁ es un grupo piridilo, X es O, m es 0, R₄ es -Cl, y Ar₂ es



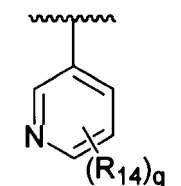
En otra realización, Ar₁ es un grupo piridilo, X es O, m es 0, R₄ es -Br, y Ar₂ es



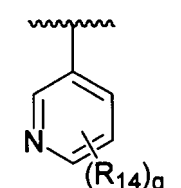
En otra realización, Ar₁ es un grupo piridilo, X es O, m es 0, R₄ es -I, y Ar₂ es



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

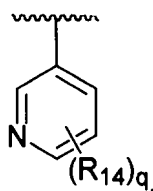


En otra realización, Ar₁ es un grupo piridilo, X es O, m es 0, R₄ es -F, y Ar₂ es

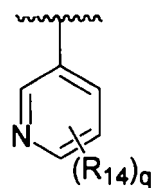


ES 2 326 979 T3

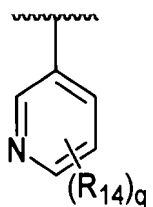
En otra realización, Ar₁ es un grupo piridilo, X es O, m es 0, R₄ es -Cl, y Ar₂ es



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



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

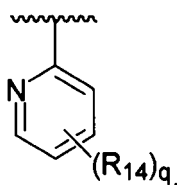


En otra realización, Ar₁ es un grupo piridilo, X es O, m es 0, R₄ es -OH, y Ar₂ es un grupo benzotiazolilo.

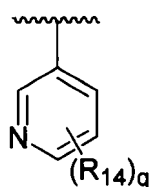
En otra realización, Ar₁ es un grupo piridilo, X es O, m es 0, R₄ es -OH, y Ar₂ es un grupo benzoimidazolilo.

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

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



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



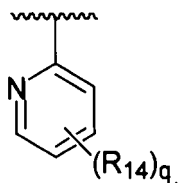
En otra realización, Ar₁ es un grupo piridilo, X es O, m es 0, R₄ es -CH₃, y Ar₂ es un grupo benzotiazolilo.

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

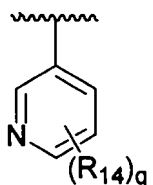
En otra realización, Ar₁ es un grupo piridilo, X es O, m es 0, R₄ es -CH₃, y Ar₂ es un grupo benzooxazolilo.

ES 2 326 979 T3

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



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

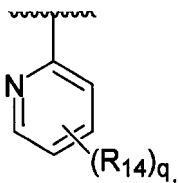


En otra realización, Ar₁ es un grupo piridilo, X es O, m es 0, R₄ es -OR₁₀, y Ar₂ es un grupo benzotiazolilo.

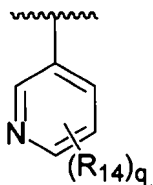
En otra realización, Ar₁ es un grupo piridilo, X es O, m es 0, R₄ es -OR₁₀, y Ar₂ es un grupo benzoimidazolilo.

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

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



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

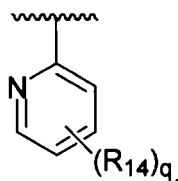


En otra realización, Ar₁ es un grupo piridilo, X es O, m es 0, R₄ es -C(O)R₁₀, y Ar₂ es un grupo benzotiazolilo.

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

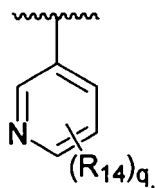
En otra realización, Ar₁ es un grupo piridilo, X es O, m es 0, R₄ es -C(O)R₁₀, y Ar₂ es un grupo benzooxazolilo.

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



ES 2 326 979 T3

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



En otra realización, Ar₁ es un grupo piridacínilo, X es O, m es 0, R₄ es -halo, y Ar₂ es un grupo benzotiazolilo.

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

En otra realización, Ar₁ es un grupo piridacínilo, X es O, m es 0, R₄ es -Cl, y Ar₂ es un grupo benzotiazolilo.

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

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

En otra realización, Ar₁ es un grupo piridacínilo, X es O, m es 0, R₄ es -halo, y Ar₂ es un grupo benzoimidazolilo.

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

En otra realización, Ar₁ es un grupo piridacínilo, X es O, m es 0, R₄ es -Cl, y Ar₂ es un grupo benzoimidazolilo.

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

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

En otra realización, Ar₁ es un grupo piridacínilo, X es O, m es 0, R₄ es -halo, y Ar₂ es un grupo benzooxazolilo.

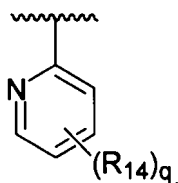
En otra realización, Ar₁ es un grupo piridacínilo, X es O, m es 0, R₄ es -F, y Ar₂ es un grupo benzooxazolilo.

En otra realización, Ar₁ es un grupo piridacínilo, X es O, m es 0, R₄ es -Cl, y Ar₂ es un grupo benzooxazolilo.

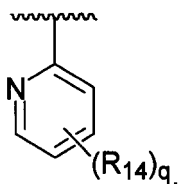
En otra realización, Ar₁ es un grupo piridacínilo, X es O, m es 0, R₄ es -Br, y Ar₂ es un grupo benzooxazolilo.

En otra realización, Ar₁ es un grupo piridacínilo, X es O, m es 0, R₄ es -I, y Ar₂ es un grupo benzooxazolilo.

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

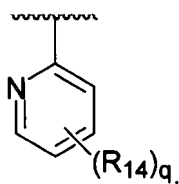


En otra realización, Ar₁ es un grupo piridacínilo, X es O, m es 0, R₄ es -F, y Ar₂ es

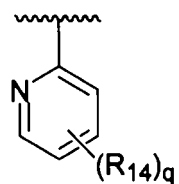


ES 2 326 979 T3

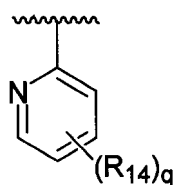
En otra realización, Ar₁ es un grupo piridacínilo, X es O, m es 0, R₄ es -Cl, y Ar₂ es



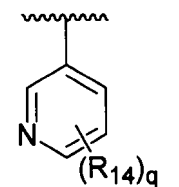
En otra realización, Ar₁ es un grupo piridacínilo, X es O, m es 0, R₄ es -Br, y Ar₂ es



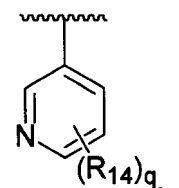
En otra realización, Ar₁ es un grupo piridacínilo, X es O, m es 0, R₄ es -I, y Ar₂ es



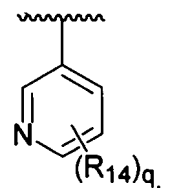
En otra realización, Ar₁ es un grupo piridacínilo, X es O, m es 0, R₄ es -halo, y Ar₂ es



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

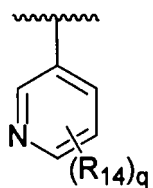


En otra realización, Ar₁ es un grupo piridacínilo, X es O, m es 0, R₄ es -Cl, y Ar₂ es

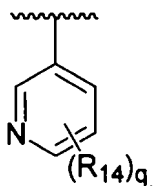


ES 2 326 979 T3

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



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

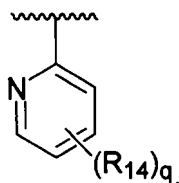


En otra realización, Ar₁ es un grupo piridacínilo, X es O, m es 0, R₄ es -OH, y Ar₂ es un grupo benzotiazolilo.

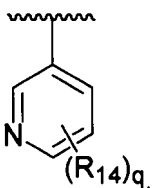
En otra realización, Ar₁ es un grupo piridacínilo, X es O, m es 0, R₄ es -OH, y Ar₂ es un grupo benzoimidazolilo.

En otra realización, Ar₁ es un grupo piridacínilo, X es O, m es 0, R₄ es -OH, y Ar₂ es un grupo benzooxazolilo.

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



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



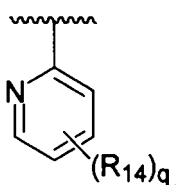
En otra realización, Ar₁ es un grupo piridacínilo, X es O, m es 0, R₄ es -CH₃, y Ar₂ es un grupo benzotiazolilo.

En otra realización, Ar₁ es un grupo piridacínilo, X es O, m es 0, R₄ es -CH₃, y Ar₂ es un grupo benzoimidazolilo.

En otra realización, Ar₁ es un grupo piridacínilo, X es O, m es 0, R₄ es -CH₃, y Ar₂ es un grupo benzooxazolilo.

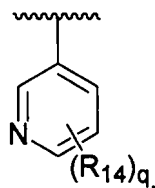
En otra realización, Ar₁ es un grupo piridacínilo, X es O, m es 0, R₄ es -CH₃, y Ar₂ es un grupo ciclohexilo.

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



ES 2 326 979 T3

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

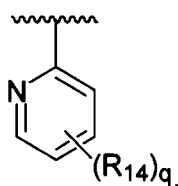


En otra realización, Ar₁ es un grupo piridacínilo, X es O, m es 0, R₄ es -OR₁₀, y Ar₂ es un grupo benzotiazolilo.

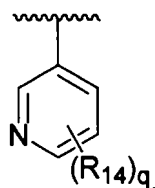
En otra realización, Ar₁ es un grupo piridacínilo, X es O, m es 0, R₄ es -OR₁₀, y Ar₂ es un grupo benzoimidazolilo.

En otra realización, Ar₁ es un grupo piridacínilo, X es O, m es 0, R₄ es -OR₁₀, y Ar₂ es un grupo benzooxazolilo.

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



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

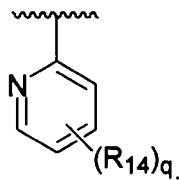


En otra realización, Ar₁ es un grupo piridacínilo, X es O, m es 0, R₄ es -C(O)R₁₀, y Ar₂ es un grupo benzotiazolilo.

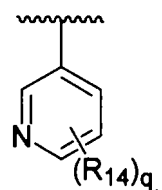
En otra realización, Ar₁ es un grupo piridacínilo, X es O, m es 0, R₄ es -C(O)R₁₀, y Ar₂ es un grupo benzoimidazolilo.

En otra realización, Ar₁ es un grupo piridacínilo, X es O, m es 0, R₄ es -C(O)R₁₀, y Ar₂ es un grupo benzooxazolilo.

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

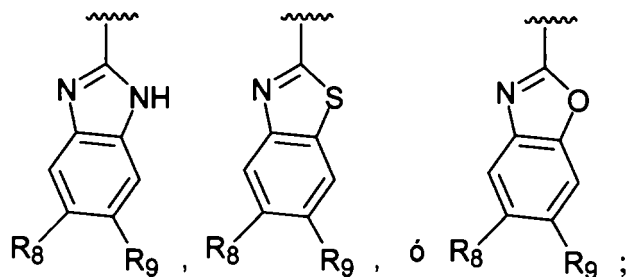


En otra realización, Ar₁ es un grupo piridacínilo, X es O, m es 0, R₄ es -C(O)R₁₀, y Ar₂ es



La invención también se refiere a compuestos de fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en las que:

Ar₂ es



cada R₃ es independientemente:

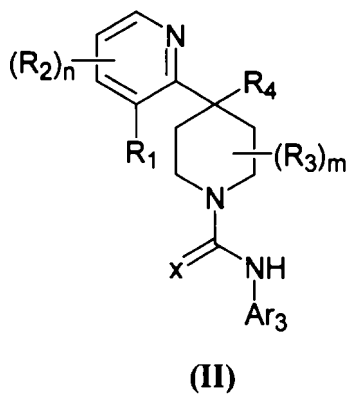
(a) -halo, -CN, -OH, -NO₂, ó -NH₂; o

(b) -(C₁-C₁₀)alquilo, -(C₂-C₁₀)alquenilo, -(C₂-C₁₀)alquinilo, cada uno de los cuales es no sustituido o está sustituido con uno o más grupos R₅; y

al menos uno de R₈ ó R₉ es diferente a -H.

4.2 Compuestos de piperidina de fórmula (II)

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



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en las que R₁, R₂, Ar₃, R₃, R₄, X, n y m se han definido anteriormente para los Compuestos de Piperidina de fórmula (II).

En una realización, X es O.

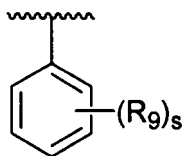
En otra realización, X es S.

En otra realización, X es N-CN.

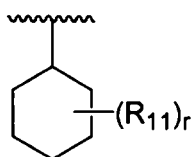
En otra realización, X es N-OH.

En otra realización, X es N-OR₁₀.

En otra realización, Ar₃ es



En otra realización, Ar₃ es



Debe entenderse que cuando dos grupos R₁₁ se encuentran presentes en el mismo átomo de carbono, los dos grupos R₁₁ en el mismo átomo de carbono no son ambos -CN, -OH, -N₃, -NO₂, -N(R₇)₂, -CH=NR₇, -NR₇OH, -COR₇, -OC(O)R₇, ó -OC(O)OR₇.

En otra realización, n es 0.

En otra realización, n es 1.

En otra realización, R₁ es -halo.

En otra realización, R₁ es -CH₃.

En otra realización, R₁ es -NO₂.

En otra realización, R₁ es -CN.

En otra realización, R₁ es -OH.

En otra realización, R₁ es -OCH₃.

En otra realización, R₁ es -NH₂.

En otra realización, R₁ es -C(halo)₃.

En otra realización, R₁ es -CH(halo)₂.

En otra realización, R₁ es -CH₂(halo).

En otra realización, n es 1 y R₂ es -halo, -OH, ó -NH₂.

En otra realización, n es 1 y R₂ es -(C₁-C₁₀)alquilo, -(C₂-C₁₀)alqueno, -(C₂-C₁₀)alquino, -(C₃-C₁₀)cicloalquilo, -(C₈-C₁₄)bicicloalquilo, -(C₈-C₁₄)tricicloalquilo, -(C₅-C₁₀)cicloalqueno, -(C₈-C₁₄)bicicloalqueno, -(C₈-C₁₄)tricicloalqueno, -(3 a 7 miembros)heterociclo, ó -(7 a 10 miembros)bicicloheterociclo, cada uno de los cuales es no sustituido o está sustituido con uno o más grupos R₅.

En otra realización, n es 1 y R₂ es -fenilo, -naftilo, -(C₁₄)arilo ó -(5 a 10 miembros)heteroarilo, cada uno de los cuales es no sustituido o está sustituido con uno o más grupos R₆.

En otra realización, m es 1 y R₃ es -halo, -CN, -OH, -NO₂, ó -NH₂;

En otra realización, m es 1 y R₃ es -(C₁-C₁₀)alquilo, -(C₂-C₁₀)alqueno, -(C₂-C₁₀)alquino, -(C₃-C₁₀)cicloalquilo, -(C₈-C₁₄)bicicloalquilo, -(C₈-C₁₄)tricicloalquilo, -(C₅-C₁₀)cicloalqueno, -(C₈-C₁₄)bicicloalqueno, -(C₈-C₁₄)tricicloalqueno, -(3 a 7 miembros)heterociclo, ó -(7 a 10 miembros)bicicloheterociclo, cada uno de los cuales es no sustituido o está sustituido con uno o más grupos R₅.

ES 2 326 979 T3

En otra realización, m es 1 y R_3 es -fenilo, -naftilo, $-(C_{14})_{arilo}$ ó -(5 a 10 miembros)heteroarilo, cada uno de los cuales es no sustituido o está sustituido con uno o más grupos R_6 .

En otra realización, m es 1 y R_3 es $-CH_3$.

En otra realización, R_4 es $-OH$.

En otra realización, R_4 es $-OCF_3$.

En otra realización, R_4 es -halo.

En otra realización, R_4 es $-(C_1-C_6)_{alquilo}$.

En otra realización, R_4 es $-CH_3$.

En otra realización, R_4 es $-CH_2OH$.

En otra realización, R_4 es $-CH_2Cl$.

En otra realización, R_4 es $-CH_2Br$.

En otra realización, R_4 es $-CH_2I$.

En otra realización, R_4 es $-CH_2F$.

En otra realización, R_4 es $-CH(halo)_2$.

En otra realización, R_4 es $-CF_3$.

En otra realización, R_4 es $-NO_2$.

En otra realización, R_4 es $-OR_{10}$.

En otra realización, R_4 es $-SR_{13}$.

En otra realización, R_4 es $-C(O)R_{10}$.

En otra realización, R_4 es $-COOH$.

En otra realización, R_4 es $-C(O)H$.

En otra realización, R_4 es $-COOR_{10}$.

En otra realización, R_4 es $-C(O)OR_{10}$.

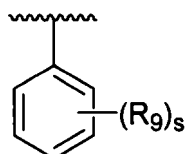
En otra realización, R_4 es $-SO_2R_{10}$.

En otra realización, R_4 es $-OC(O)NHR_{10}$.

En otra realización, R_4 es $-NHC(O)R_{13}$.

En otra realización, R_4 es $-CON(R_{13})_2$.

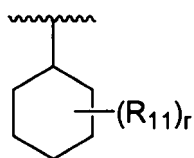
En otra realización, Ar_3 es



y s es 1.

En otra realización, Ar_3 es

5

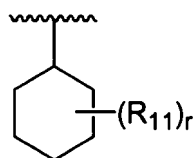


10

y r es 1.

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

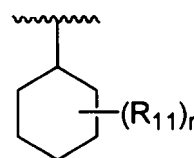
15



20

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

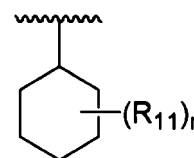
25



30

En otra realización, X es O, m es 0, R_4 es -Cl, y Ar_3 es

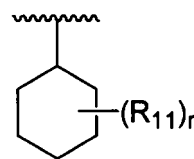
35



40

En otra realización, X es O, m es 0, R_4 es -Br, y Ar_3 es

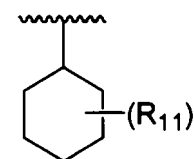
45



50

En otra realización, X es O, m es 0, R_4 es -I, y Ar_3 es

55



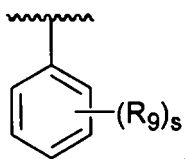
60

65

ES 2 326 979 T3

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

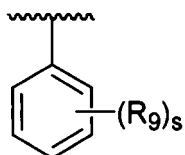
5



10

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

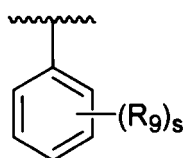
15



20

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

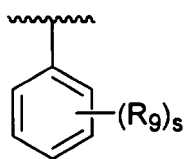
25



30

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

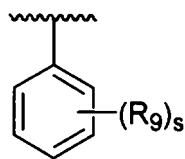
35



40

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

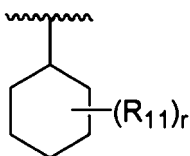
45



50

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

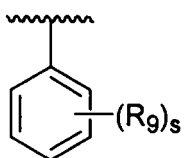
55



60

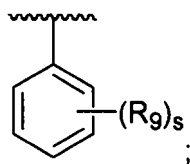
En otra realización, X es O, m es 0, R₄ es -OH, y Ar₃ es

65



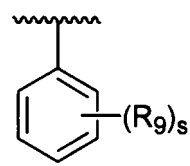
ES 2 326 979 T3

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



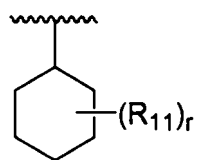
s es 1; y R₉ es -(C₁-C₆)alquilo.

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

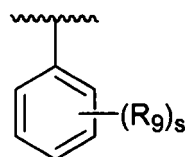


s es 1; y R₉ es -CH₃.

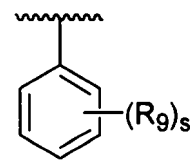
En otra realización, X es O, m es 0, R₄ es -CH₃, y Ar₃ es



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

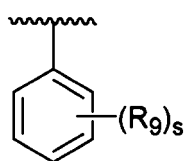


En otra realización, X es O, m es 0, R₄ es -CH₃, y Ar₃ es



s es 1, y R₉ es -(C₁-C₆)alquilo.

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

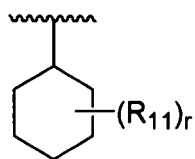


s es 1, y R₉ es -CH₃.

ES 2 326 979 T3

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

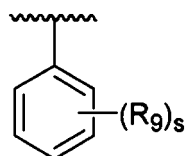
5



10

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

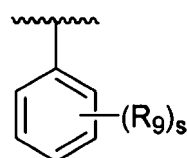
15



20

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

25

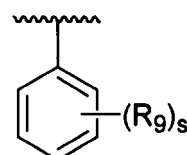


30

s es 1, y R₉ es -(C₁-C₆)alquilo.

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

35

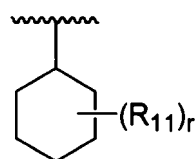


40

s es 1, y R₉ es -CH₃.

En otra realización, X es O, m es 0, R₄ es -C(O)R₁₀, y Ar₃ es

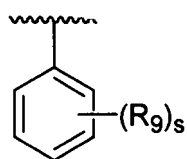
45



50

En otra realización, X es O, m es 0, R₄ es -C(O)R₁₀, y Ar₃ es

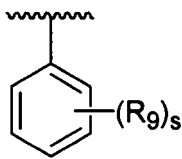
55



60

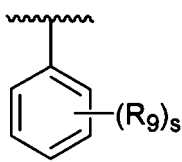
65

En otra realización, X es O, m es 0, R₄ es -C(O)R₁₀, y Ar₃ es



s es 1, y R₉ es -(C₁-C₆)alquilo.

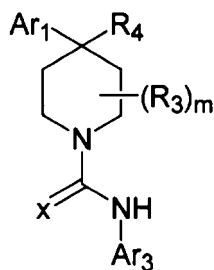
En otra realización, X es O, m es 0, R₄ es -C(O)R₁₀, y Ar₃ es



s es 1, y R₉ es -CH₃.

4.3 Compuestos de piperidina de fórmula (III)

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



(III)

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en las que Ar₁, Ar₃, R₃, R₄, X y m se han definido anteriormente para los Compuestos de Piperidina de fórmula (III).

En una realización, X es O.

En otra realización, X es S.

En otra realización, X es N-CN.

En otra realización, X es N-OH.

En otra realización, X es N-OR₁₀.

En otra realización, Ar₁ es un grupo pirimidilo.

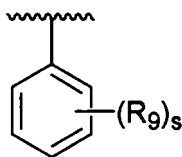
En otra realización, Ar₁ es un grupo piracínilo.

En otra realización, Ar₁ es un grupo piridacínilo.

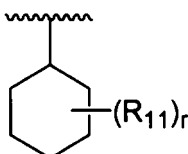
En otra realización, Ar₁ es un grupo tiazanilo.

ES 2 326 979 T3

En otra realización, Ar₃ es



En otra realización, Ar₃



Debe entenderse que cuando dos grupos R₁₁ se encuentran presentes en el mismo átomo de carbono, los dos grupos R₁₁ en el mismo átomo de carbono no son ambos -CN, -OH, -N₃, -NO₂, -N(R₇)₂, -CH=NR₇, -NR₇OH, -COR₇, -OC(O)R₇, ó -OC(O)OR₇.

En otra realización, p es 0.

En otra realización, p es 1.

En otra realización, R₁ es -H.

En otra realización, R₁ es -halo.

En otra realización, R₁ es -CH₃.

En otra realización, R₁ es -NO₂.

En otra realización, R₁ es -CN.

En otra realización, R₁ es -OH.

En otra realización, R₁ es -OCH₃.

En otra realización, R₁ es -NH₂.

En otra realización, R₁ es -C(halo)₃.

En otra realización, R₁ es -CH(halo)₂.

En otra realización, R₁ es -CH₂(halo).

En otra realización, p es 1 y R₂ es -halo, -CN, -OH, -NO₂, ó -NH₂.

En otra realización, p es 1 y R₂ es -(C₁-C₁₀)alquilo, -(C₂-C₁₀)alquenilo, -(C₂-C₁₀)alquinilo, -(C₃-C₁₀)cicloalquilo, -(C₈-C₁₄)bicicloalquilo, -(C₈-C₁₄)tricicloalquilo, -(C₅-C₁₀)cicloalquenilo, -(C₈-C₁₄)bicicloalquenilo, -(C₈-C₁₄)tricicloalquenilo, -(3 a 7 miembros)heterociclo, ó -(7 a 10 miembros)bicicloheterociclo, cada uno de los cuales es no sustituido o está sustituido con uno o más grupos R₅.

En otra realización, p es 1 y R₂ es -fenilo, -naftilo, -(C₁₄)arilo ó -(5 a 10 miembros)heteroarilo, cada uno de los cuales es no sustituido o está sustituido con uno o más grupos R₆.

En otra realización, m es 1 y R₃ es -halo, -CN, -OH, -NO₂, ó -NH₂;

En otra realización, m es 1 y R₃ es -(C₁-C₁₀)alquilo, -(C₂-C₁₀)alquenilo, -(C₂-C₁₀)alquinilo, -(C₃-C₁₀)cicloalquilo, -(C₈-C₁₄)bicicloalquilo, -(C₈-C₁₄)tricicloalquilo, -(C₅-C₁₀)cicloalquenilo, -(C₈-C₁₄)bicicloalquenilo, -(C₈-C₁₄)tricicloalquenilo, -(3 a 7 miembros)heterociclo, ó -(7 a 10 miembros)bicicloheterociclo, cada uno de los cuales es no sustituido o está sustituido con uno o más grupos R₅.

ES 2 326 979 T3

En otra realización, m es 1 y R_3 es -fenilo, -naftilo, $-(C_{14})$ arilo ó $-(5 \text{ a } 10 \text{ miembros})$ heteroarilo, cada uno de los cuales es no sustituido o está sustituido con uno o más grupos R_6 .

En otra realización, m es 1 y R_3 es $-CH_3$.

En otra realización, R_4 es $-OH$.

En otra realización, R_4 es $-OCF_3$.

En otra realización, R_4 es -halo.

En otra realización, R_4 es $-(C_1-C_6)$ alquilo.

En otra realización, R_4 es $-CH_3$.

En otra realización, R_4 es $-CH_2OH$.

En otra realización, R_4 es $-CH_2Cl$.

En otra realización, R_4 es $-CH_2Br$.

En otra realización, R_4 es $-CH_2I$.

En otra realización, R_4 es $-CH_2F$.

En otra realización, R_4 es $-CH(halo)_2$.

En otra realización, R_4 es $-CF_3$.

En otra realización, R_4 es $-NO_2$.

En otra realización, R_4 es $-OR_{10}$.

En otra realización, R_4 es $-SR_{13}$.

En otra realización, R_4 es $-C(O)R_{10}$.

En otra realización, R_4 es $-COOH$.

En otra realización, R_4 es $-C(O)H$.

En otra realización, R_4 es $-COOR_{10}$.

En otra realización, R_4 es $-OC(O)R_{10}$.

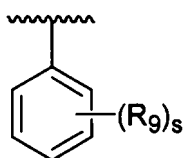
En otra realización, R_4 es $-SO_2R_{10}$.

En otra realización, R_4 es $-OC(O)NHR_{10}$.

En otra realización, R_4 es $-NHC(O)R_{13}$.

En otra realización, R_4 es $-CON(R_{13})_2$.

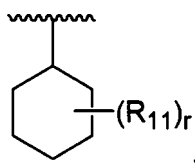
En otra realización, Ar_3 es



y s es 1.

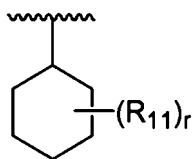
ES 2 326 979 T3

En otra realización, Ar₃ es

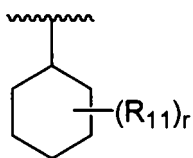


y r es 1.

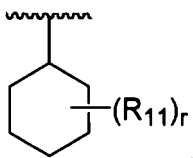
En otra realización, Ar₁ es un grupo piradicinilo, X es O, m es 0, R₄ es -halo, y Ar₃ es



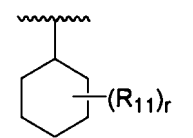
En otra realización, Ar₁ es un grupo piradicinilo, X es O, m es 0, R₄ es -F, y Ar₃ es



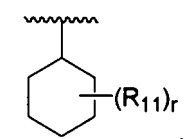
En otra realización, Ar₁ es un grupo piradicinilo, X es O, m es 0, R₄ es -Cl, y Ar₃ es



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

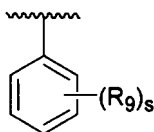


En otra realización, Ar₁ es un grupo piradicinilo, X es O, m es 0, R₄ es -I, y Ar₃ es

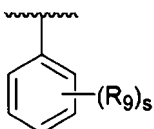


ES 2 326 979 T3

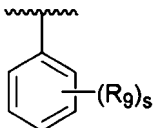
En otra realización, Ar₁ es un grupo piradicinilo, X es O, m es 0, R₄ es -halo, y Ar₃ es



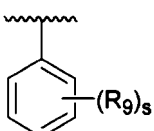
En otra realización, Ar₁ es un grupo piradicinilo, X es O, m es 0, R₄ es -F, y Ar₃ es



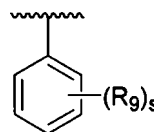
En otra realización, X es O, m es 0, R₄ es -Cl, y Ar₃ es



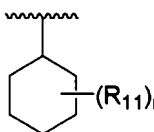
En otra realización, Ar₁ es un grupo piradicinilo, X es O, m es 0, R₄ es -Br, y Ar₃ es



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

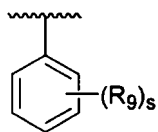


En otra realización, Ar₁ es un grupo piradicinilo, X es O, m es 0, R₄ es -OH, y Ar₃ es

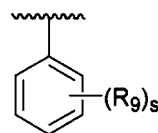


ES 2 326 979 T3

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

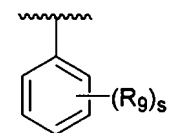


En otra realización, Ar₁ es un grupo piradicinilo, X es O, m es 0, R₄ es -OH, y Ar₃ es



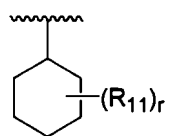
en la que s es 1, y R₉ es -(C₁-C₆)alquil.

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

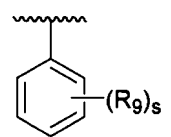


en la que s es 1, y R₉ es -CH₃.

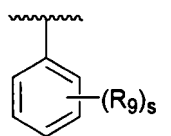
En otra realización, Ar₁ es un grupo piradicinilo, X es O, m es 0, R₄ es -CH₃, y Ar₃ es



En otra realización, Ar₁ es un grupo piradicinilo, X es O, m es 0, R₄ es -CH₃, y Ar₃ es



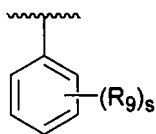
En otra realización, Ar₁ es un grupo piradicinilo, X es O, m es 0, R₄ es -CH₃, y Ar₃ es



y s es 1, y R₉ es -(C₁-C₆)alquilo.

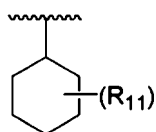
ES 2 326 979 T3

En otra realización, Ar₁ es un grupo piradicinilo, X es O, m es 0, R₄ es -CH₃, y Ar₃ es

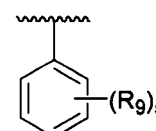


en la que s es 1, y R₉ es -CH₃.

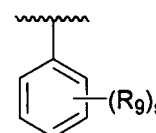
En otra realización, Ar₁ es un grupo piradicinilo, X es O, m es 0, R₄ es -OR₁₀, y Ar₃ es



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

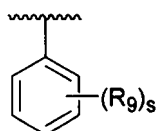


En otra realización, Ar₁ es un grupo piradicinilo, X es O, m es 0, R₄ es -OR₁₀, y Ar₃ es



s es 1, y R₉ es -(C₁-C₆)alquilo.

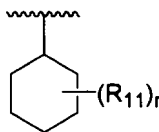
En otra realización, Ar₁ es un grupo piradicinilo, X es O, m es 0, R₄ es -OR₁₀, y Ar₃ es



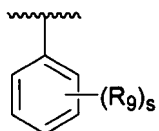
s es 1, y R₉ es -CH₃.

ES 2 326 979 T3

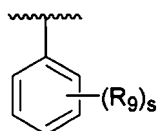
En otra realización, Ar₁ es un grupo piradicinilo, X es O, m es 0, R₄ es -C(O)R₁₀, y Ar₃ es



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

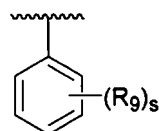


En otra realización, Ar₁ es un grupo piradicinilo, X es O, m es 0, R₄ es -C(O)R₁₀, y Ar₃ es



s es 1, y R₉ es -(C₁-C₆)alquilo.

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



s es 1, y R₉ es -CH₃.

4.4 Compuestos de piperidina de fórmulas (I)-(III)

En los Compuestos de Piperidina que tienen un grupo R₃, el grupo R₃ se puede unir a un átomo de carbono adyacente al átomo de carbono unido al grupo R₄, o el grupo R₃ se puede unir a un átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno unido al grupo -C(X)NH-Ar₂ o -C(X)NH-Ar₃. En una realización, el grupo R₃ está unido a un átomo de carbono adyacente al átomo de carbono unido al grupo R₄. En otra realización, el grupo R₃ está unido a un átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno unido al grupo -C(X)NH-Ar₂ o -C(X)NH-Ar₃.

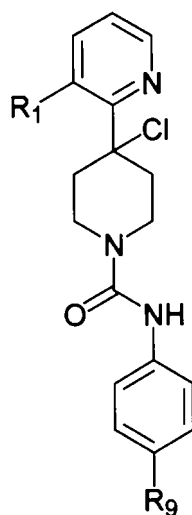
En una realización en la que el Compuesto de Piperidina tiene un grupo R₃, el átomo de carbono al cual el grupo R₃ se encuentra unido tiene la configuración (R). En otra realización, en la que el Compuesto de Piperidina tiene un grupo R₃, el átomo de carbono al cual el grupo R₃ se encuentra unido tiene la configuración (S).

En otra realización, el Compuesto de Piperidina tiene un grupo R₃, el grupo R₃ está unido a un átomo de carbono adyacente al átomo de carbono unido al grupo R₄, y el carbono al cual el grupo R₃ se encuentra unido está en la configuración (R). En otra realización, el Compuesto de Piperidina tiene un grupo R₃, el grupo R₃ está unido a un átomo de carbono adyacente al carbono unido al grupo R₄, el carbono al cual el grupo R₃ se encuentra unido está en la configuración (R), y R₃ es -(C₁-C₄)alquilo no sustituido o sustituido con uno o más grupos halos. En otra realización, el Compuesto de Piperidina tiene un grupo R₃, el grupo R₃ está unido a un átomo de carbono adyacente al carbono unido al grupo R₄, el carbono al cual el grupo R₃ está unido se encuentra en la configuración (R), y R₃ es -CH₃. En otra

ES 2 326 979 T3

A continuación, en las Tablas 1 a 18, se detallan Compuestos de Piperidina ilustrativos:

TABLA 1



(IIa)

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en las que:

Compuesto	R ₁	R ₉
AAA	-Cl	-H
AAB	-Cl	- <i>tert</i> -butilo
AAC	-Cl	- <i>iso</i> -butilo
AAD	-Cl	- <i>sec</i> -butilo
AAE	-Cl	-ciclohexilo
AAF	-Cl	- <i>tert</i> -butoxi
AAG	-Cl	- <i>iso</i> -propoxi
AAH	-Cl	-CF ₃
AAI	-Cl	-CH ₂ CF ₃
AAJ	-Cl	-OCF ₃
AAK	-Cl	-Cl
AAL	-Cl	-Br
AAM	-Cl	-I
AAN	-Cl	-n-butilo
AAO	-Cl	-n-propilo
AAP	-F	-H
AAQ	-F	- <i>tert</i> -butilo

ES 2 326 979 T3

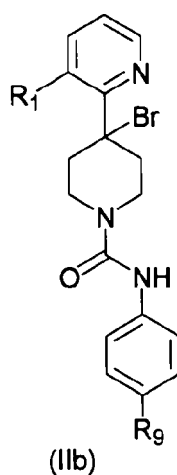
AAR	-F	-iso-butilo
AAS	-F	-sec-butilo
AAT	-F	-ciclohexilo
AAU	-F	-tert-butoxi
AAV	-F	-iso-propoxi
AAW	-F	-CF ₃
AAX	-F	-CH ₂ CF ₃
AAY	-F	-OCF ₃
AAZ	-F	-Cl
ABA	-F	-Br
ABB	-F	-I
ABC	-F	-n-butilo
ABD	-F	-n-propilo
ABE	-CH ₃	-H
ABF	-CH ₃	-iso-butilo
ABG	-CH ₃	-tert-butilo
ABH	-CH ₃	-sec-butilo
ABI	-CH ₃	-ciclohexilo
ABJ	-CH ₃	-tert-butoxi
ABK	-CH ₃	-iso-propoxi
ABL	-CH ₃	-CF ₃
ABM	-CH ₃	-CH ₂ CF ₃
ABN	-CH ₃	-OCF ₃
ABO	-CH ₃	-Cl
ABP	-CH ₃	-Br
ABQ	-CH ₃	-I
ABR	-CH ₃	-n-butilo
ABS	-CH ₃	-n-propilo
ABT	-CF ₃	-H
ABU	-CF ₃	-tert-butilo
ABV	-CF ₃	-iso-butilo
ABW	-CF ₃	-sec-butilo
ABX	-CF ₃	-ciclohexilo
ABY	-CF ₃	-tert-butoxi
ABZ	-CF ₃	-iso-propoxi
ACA	-CF ₃	-CF ₃
ACB	-CF ₃	-CH ₂ CF ₃
ACC	-CF ₃	-OCF ₃
ACD	-CF ₃	-Cl
ACE	-CF ₃	-Br
ACF	-CF ₃	-I
ACG	-CF ₃	-n-butilo
ACH	-CF ₃	-n-propilo
ACI	-CHF ₂	-tert-butilo
ACJ	-CHF ₂	-H
ACK	-CHF ₂	-iso-butilo
ACL	-CHF ₂	-sec-butilo
ACM	-CHF ₂	-ciclohexilo
CAN	-CHF ₂	-tert-butoxi
ACO	-CHF ₂	-iso-propoxi
ACP	-CHF ₂	-CF ₃
ACQ	-CHF ₂	-CH ₂ CF ₃

ES 2 326 979 T3

	ACR	-CHF ₂	-OCF ₃
	ACS	-CHF ₂	-Cl
5	ACT	-CHF ₂	-Br
	ACU	-CHF ₂	-I
	ACV	-CHF ₂	-n-butilo
	ACW	-CHF ₂	-n-propilo
10	ACX	-OH	-H
	ACY	-OH	-tert-butilo
	ACZ	-OH	-iso-butilo
	ADA	-OH	-sec-butilo
15	ADB	-OH	-ciclohexilo
	ADC	-OH	-tert-butoxi
	ADD	-OH	-iso-propoxi
	ADE	-OH	-CF ₃
20	ADF	-OH	-CH ₂ CF ₃
	ADG	-OH	-OCF ₃
	ADH	-OH	-Cl
	ADI	-OH	-Br
25	ADJ	-OH	-I
	ADK	-OH	-n-butilo
	ADL	-OH	-n-propilo
	ADM	-NO ₂	-H
30	AND	-NO ₂	-tert-butilo
	ADO	-NO ₂	-iso-butilo
	ADP	-NO ₂	-sec-butilo
	ADQ	-NO ₂	-ciclohexilo
35	ADR	-NO ₂	-tert-butoxi
	ADS	-NO ₂	-iso-propoxi
	ADT	-NO ₂	-CF ₃
	ADU	-NO ₂	-CH ₂ CF ₃
40	ADV	-NO ₂	-OCF ₃
	ADW	-NO ₂	-Cl
	ADX	-NO ₂	-Br
	ADY	-NO ₂	-I
45	ADZ	-NO ₂	-n-butilo
	AEA	-NO ₂	-n-propilo
	AEB	-CN	-H
	AEC	-CN	-tert-butilo
50	AED	-CN	-iso-butilo
	AEE	-CN	-sec-butilo
	AEF	-CN	-ciclohexilo
	AEG	-CN	-tert-butoxi
55	AEH	-CN	-iso-propoxi
	AEI	-CN	-CF ₃
	AEJ	-CN	-CH ₂ CF ₃
	AEK	-CN	-OCF ₃
60	AEL	-CN	-Cl
	AEM	-CN	-Br
	AEN	-CN	-I
	AEO	-CN	-n-butilo
65	AEP	-CN	-n-propilo
	AEQ	-Br	-H

AER	-Br	- <i>tert</i> -butilo
AES	-Br	- <i>iso</i> -butilo
AET	-Br	- <i>sec</i> -butilo
AEU	-Br	-ciclohexilo
AEV	-Br	- <i>tert</i> -butoxi
AEW	-Br	- <i>iso</i> -propoxi
AEX	-Br	-CF ₃
AEY	-Br	-CH ₂ CF ₃
AEZ	-Br	-OCF ₃
AFA	-Br	-Cl
AFB	-Br	-Br
AFC	-Br	-I
AFD	-Br	-n-butilo
AFE	-Br	-n-propilo
AFF	-I	- <i>tert</i> -butilo
AFG	-I	-H
AFH	-I	- <i>iso</i> -butilo
AFI	-I	- <i>sec</i> -butilo
AFJ	-I	-ciclohexilo
AFK	-I	- <i>tert</i> -butoxi
AFL	-I	- <i>iso</i> -propoxi
AFM	-I	-CF ₃
AFN	-I	-CH ₂ CF ₃
AFO	-I	-OCF ₃
AFP	-I	-Cl
AFQ	-I	-Br
AFR	-I	-I
AFS	-I	-n-butilo
AFT	-I	-n-propilo

TABLA 2



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en las que:

Compuesto	R ₁	R ₉
AFU	-Cl	-H
AFV	-Cl	- <i>tert</i> -butilo
AFW	-Cl	- <i>iso</i> -butilo
AFX	-Cl	- <i>sec</i> -butilo

ES 2 326 979 T3

AFY	-Cl	-ciclohexilo
AFZ	-Cl	- <i>tert</i> -butoxi
AGA	-Cl	- <i>iso</i> -propoxi
AGB	-Cl	-CF ₃
AGC	-Cl	-CH ₂ CF ₃
AGD	-Cl	-OCF ₃
AGE	-Cl	-Cl
AGF	-Cl	-Br
AGG	-Cl	-I
AGH	-Cl	-n-butilo
AGI	-Cl	-n-propilo
AGJ	-F	-H
AGK	-F	- <i>tert</i> -butilo
AGL	-F	- <i>iso</i> -butilo
AGM	-F	- <i>sec</i> -butilo
AGN	-F	-ciclohexilo
AGO	-F	- <i>tert</i> -butoxi
AGP	-F	- <i>iso</i> -propoxi
AGQ	-F	-CF ₃
AGR	-F	-CH ₂ CF ₃
AGS	-F	-OCF ₃
AGT	-F	-Cl
AGU	-F	-Br
AGV	-F	-I
AGW	-F	-n-butilo
AGX	-F	-n-propilo
AGY	-CH ₃	-H
AGZ	-CH ₃	- <i>tert</i> -butilo
AHA	-CH ₃	- <i>iso</i> -butilo
AHB	-CH ₃	- <i>sec</i> -butilo
AHC	-CH ₃	-ciclohexilo
AHD	-CH ₃	- <i>tert</i> -butoxi
AHE	-CH ₃	- <i>iso</i> -propoxi
AHF	-CH ₃	-CF ₃
AHG	-CH ₃	-CH ₂ CF ₃
AHH	-CH ₃	-OCF ₃
AHI	-CH ₃	-Cl
AHJ	-CH ₃	-Br
AHK	-CH ₃	-I
AHL	-CH ₃	-n-butilo
AHM	-CH ₃	-n-propilo
AHN	-CF ₃	-H
AHO	-CF ₃	- <i>tert</i> -butilo
AHP	-CF ₃	- <i>iso</i> -butilo
AHQ	-CF ₃	- <i>sec</i> -butilo
AHR	-CF ₃	-ciclohexilo
AHS	-CF ₃	- <i>tert</i> -butoxi
AHT	-CF ₃	- <i>iso</i> -propoxi
AHU	-CF ₃	-CF ₃
AHV	-CF ₃	-CH ₂ CF ₃
AHW	-CF ₃	-OCF ₃
AHX	-CF ₃	-Cl

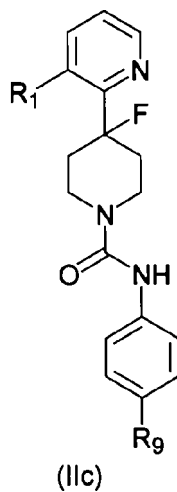
ES 2 326 979 T3

AHY	-CF ₃	-Br
AHZ	-CF ₃	-I
AIA	-CF ₃	-n-butilo
AIB	-CF ₃	-n-propilo
AIC	-CHF ₂	- <i>tert</i> -butilo
AID	-CHF ₂	-H
AIE	-CHF ₂	- <i>iso</i> -butilo
AIF	-CHF ₂	- <i>sec</i> -butilo
AIG	-CHF ₂	-ciclohexilo
AIH	-CHF ₂	- <i>tert</i> -butoxi
AII	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propoxi
AIJ	-CHF ₂	-CF ₃
AIK	-CHF ₂	-CH ₂ CF ₃
AIL	-CHF ₂	-OCF ₃
AIM	-CHF ₂	-Cl
AIN	-CHF ₂	-Br
AIO	-CHF ₂	-I
AIP	-CHF ₂	-n-butilo
AIQ	-CHF ₂	-n-propilo
AIR	-OH	-H
AIS	-OH	- <i>tert</i> -butilo
AIT	-OH	- <i>iso</i> -butilo
AIU	-OH	- <i>sec</i> -butilo
AIV	-OH	-ciclohexilo
AIW	-OH	- <i>tert</i> -butoxi
AIX	-OH	- <i>iso</i> -propoxi
AIY	-OH	-CF ₃
AIZ	-OH	-CH ₂ CF ₃
AJA	-OH	-OCF ₃
AJB	-OH	-Cl
AJC	-OH	-Br
AJD	-OH	-I
AJE	-OH	-n-butilo
AJF	-OH	-n-propilo
AJG	-NO ₂	-H
AJH	-NO ₂	- <i>tert</i> -butilo
AJI	-NO ₂	- <i>iso</i> -butilo
AJJ	-NO ₂	- <i>sec</i> -butilo
AJK	-NO ₂	-ciclohexilo
AJL	-NO ₂	- <i>tert</i> -butoxi
AJM	-NO ₂	- <i>iso</i> -propoxi
AJN	-NO ₂	-CF ₃
AJO	-NO ₂	-CH ₂ CF ₃
AJP	-NO ₂	-OCF ₃
AJQ	-NO ₂	-Cl
AJR	-NO ₂	-Br
AJS	-NO ₂	-I
AJT	-NO ₂	-n-butilo
AJU	-NO ₂	-n-propilo
AJV	-CN	-H
AJW	-CN	- <i>tert</i> -butilo
AJX	-CN	- <i>iso</i> -butilo

ES 2 326 979 T3

AJY	-CN	-sec-butilo
AJZ	-CN	-ciclohexilo
AKA	-CN	-tert-butoxi
AKB	-CN	-iso-propoxi
AKC	-CN	-CF ₃
AKD	-CN	-CH ₂ CF ₃
AKE	-CN	-OCF ₃
AKF	-CN	-Cl
AKG	-CN	-Br
AKH	-CN	-I
AKI	-CN	-n-butilo
AKJ	-CN	-n-propilo
AKK	-Br	-H
AKL	-Br	-tert-butilo
AKM	-Br	-iso-butilo
AKN	-Br	-sec-butilo
AKO	-Br	-ciclohexilo
AKP	-Br	-tert-butoxi
AKQ	-Br	-iso-propoxi
AKR	-Br	-CF ₃
AKS	-Br	-CH ₂ CF ₃
AKT	-Br	-OCF ₃
AKU	-Br	-Cl
AKV	-Br	-Br
AKW	-Br	-I
AKX	-Br	-n-butilo
AKY	-Br	-n-propilo
AKZ	-I	-tert-butilo
ALA	-I	-H
ALB	-I	-iso-butilo
ALC	-I	-sec-butilo
ALD	-I	-ciclohexilo
ALE	-I	-tert-butoxi
ALF	-I	-iso-propoxi
ALG	-I	-CF ₃
ALH	-I	-CH ₂ CF ₃
ALI	-I	-OCF ₃
ALJ	-I	-Cl
ALK	-I	-Br
ALL	-I	-I
ALM	-I	-n-butilo
ALN	-I	-n-propilo

TABLA 3



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en las que:

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

ES 2 326 979 T3

	AMV	-CH ₃	-sec-butilo
	AMW	-CH ₃	-ciclohexilo
5	AMX	-CH ₃	-tert-butoxi
	AMY	-CH ₃	-iso-propoxi
	AMZ	-CH ₃	-CF ₃
	ANA	-CH ₃	-CH ₂ CF ₃
10	ANB	-CH ₃	-OCF ₃
	ANC	-CH ₃	-Cl
	AND	-CH ₃	-Br
	ANE	-CH ₃	-I
15	ANF	-CH ₃	-n-butilo
	ANG	-CH ₃	-n-propilo
	ANH	-CF ₃	-H
	ANI	-CF ₃	-tert-butilo
20	ANJ	-CF ₃	-iso-butilo
	ANK	-CF ₃	-sec-butilo
	ANL	-CF ₃	-ciclohexilo
	ANM	-CF ₃	-tert-butoxi
25	ANN	-CF ₃	-iso-propoxi
	ANO	-CF ₃	-CF ₃
	ANP	-CF ₃	-CH ₂ CF ₃
	ANQ	-CF ₃	-OCF ₃
30	ANR	-CF ₃	-Cl
	ANS	-CF ₃	-Br
	ANT	-CF ₃	-I
	ANU	-CF ₃	-n-butilo
35	ANV	-CF ₃	-n-propilo
	ANW	-CHF ₂	-tert-butilo
	ANX	-CHF ₂	-H
	ANY	-CHF ₂	-iso-butilo
40	ANZ	-CHF ₂	-sec-butilo
	AOA	-CHF ₂	-ciclohexilo
	AOB	-CHF ₂	-tert-butoxi
	AOC	-CHF ₂	-iso-propoxi
45	AOD	-CHF ₂	-CF ₃
	AOE	-CHF ₂	-CH ₂ CF ₃
	AOF	-CHF ₂	-OCF ₃
	AOG	-CHF ₂	-Cl
50	AOH	-CHF ₂	-Br
	AOI	-CHF ₂	-I
	AOJ	-CHF ₂	-n-butilo
55	AOK	-CHF ₂	-n-propilo
	AOL	-OH	-H
	AOM	-OH	-tert-butilo
	AON	-OH	-iso-butilo
60	AOO	-OH	-sec-butilo
	AOP	-OH	-ciclohexilo
	AOQ	-OH	-tert-butoxi
	AOR	-OH	-iso-propoxi
65	AOS	-OH	-CF ₃
	AOT	-OH	-CH ₂ CF ₃
	AOU	-OH	-OCF ₃

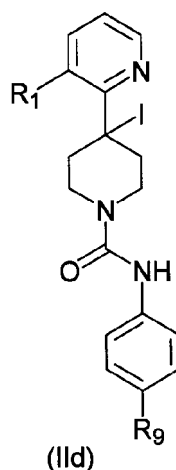
ES 2 326 979 T3

	AOV	-OH	-Cl
	AOW	-OH	-Br
5	AOX	-OH	-I
	AOY	-OH	-n-butilo
	AOZ	-OH	-n-propilo
	APA	-NO ₂	-H
10	APB	-NO ₂	- <i>tert</i> -butilo
	APC	-NO ₂	- <i>iso</i> -butilo
	APD	-NO ₂	- <i>sec</i> -butilo
	APE	-NO ₂	-ciclohexilo
15	APF	-NO ₂	- <i>tert</i> -butoxi
	APG	-NO ₂	- <i>iso</i> -propoxi
	APH	-NO ₂	-CF ₃
	API	-NO ₂	-CH ₂ CF ₃
20	APJ	-NO ₂	-OCF ₃
	APK	-NO ₂	-Cl
	APL	-NO ₂	-Br
	APM	-NO ₂	-I
25	APN	-NO ₂	-n-butilo
	APO	-NO ₂	-n-propilo
	APP	-CN	-H
	APQ	-CN	- <i>tert</i> -butilo
30	APR	-CN	- <i>iso</i> -butilo
	APS	-CN	- <i>sec</i> -butilo
	APT	-CN	-ciclohexilo
	APU	-CN	- <i>tert</i> -butoxi
35	APV	-CN	- <i>iso</i> -propoxi
	APW	-CN	-CF ₃
	APX	-CN	-CH ₂ CF ₃
	APY	-CN	-OCF ₃
40	APZ	-CN	-Cl
	AQA	-CN	-Br
	AQB	-CN	-I
	AQC	-CN	-n-butilo
45	AQD	-CN	-n-propilo
	AQE	-Br	-H
	AQF	-Br	- <i>tert</i> -butilo
	AQG	-Br	- <i>iso</i> -butilo
50	AQH	-Br	- <i>sec</i> -butilo
	AQI	-Br	-ciclohexilo
	AQJ	-Br	- <i>tert</i> -butoxi
55	AQK	-Br	- <i>iso</i> -propoxi
	AQL	-Br	-CF ₃
	AQM	-Br	-CH ₂ CF ₃
	AQN	-Br	-OCF ₃
60	AQO	-Br	-Cl
	AQP	-Br	-Br
	AQQ	-Br	-I
	AQR	-Br	-n-butilo
65	AQS	-Br	-n-propilo
	AQT	-I	- <i>tert</i> -butilo
	AQU	-I	-H

ES 2 326 979 T3

AQV	-I	-iso-butilo
AQW	-I	-sec-butilo
AQX	-I	-ciclohexilo
AQY	-I	-tert-butoxi
AQZ	-I	-iso-propoxi
ARA	-I	-CF ₃
ARB	-I	-CH ₂ CF ₃
ARC	-I	-OCF ₃
ARD	-I	-Cl
ARE	-I	-Br
ARF	-I	-I
ARG	-I	-n-butilo
ARH	-I	-n-propilo

TABLA 4



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en las que:

Compuesto	R ₁	R ₉
ARI	-Cl	-H
ARJ	-Cl	-tert-butilo
ARK	-Cl	-iso-butilo
ARL	-Cl	-sec-butilo
ARM	-Cl	-ciclohexilo
ARN	-Cl	-tert-butoxi
ARO	-Cl	-iso-propoxi
ARP	-Cl	-CF ₃
ARQ	-Cl	-CH ₂ CF ₃
ARR	-Cl	-OCF ₃
ARS	-Cl	-Cl
ART	-Cl	-Br
ARU	-Cl	-I
ARV	-Cl	-n-butilo
ARW	-Cl	-n-propilo
ARX	-F	-H
ARY	-F	-tert-butilo
ARZ	-F	-iso-butilo
ASA	-F	-sec-butilo
ASB	-F	-ciclohexilo

ES 2 326 979 T3

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

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

ES 2 326 979 T3

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

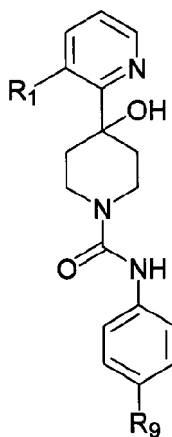
60

65

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

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

TABLA 5



(Ile)

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en las que:

Compuesto	R ₁	R ₉
AXC	-Cl	-H
AXD	-Cl	- <i>tert</i> -butilo
AXE	-Cl	- <i>iso</i> -butilo
AXF	-Cl	- <i>sec</i> -butilo
AXG	-Cl	-ciclohexilo
AXH	-Cl	- <i>tert</i> -butoxi
AXI	-Cl	- <i>iso</i> -propoxi

ES 2 326 979 T3

	AXJ	-Cl	-CF ₃
	AXK	-Cl	-CH ₂ CF ₃
5	AXL	-Cl	-OCF ₃
	AXM	-Cl	-Cl
	AXN	-Cl	-Br
	AXO	-Cl	-I
10	AXP	-Cl	-n-butilo
	AXQ	-Cl	-n-propilo
	AXR	-F	-H
	AXS	-F	- <i>tert</i> -butilo
15	AXT	-F	- <i>iso</i> -butilo
	AXU	-F	- <i>sec</i> -butilo
	AXV	-F	-ciclohexilo
	AXW	-F	- <i>tert</i> -butoxi
20	AXX	-F	- <i>iso</i> -propoxi
	AXY	-F	-CF ₃
	AXZ	-F	-CH ₂ CF ₃
	AYA	-F	-OCF ₃
25	AYB	-F	-Cl
	AYC	-F	-Br
	AYD	-F	-I
	AYE	-F	-n-butilo
30	AYF	-F	-n-propilo
	AYG	-CH ₃	-H
	AYH	-CH ₃	- <i>tert</i> -butilo
	AYI	-CH ₃	- <i>iso</i> -butilo
35	AYJ	-CH ₃	- <i>sec</i> -butilo
	AYK	-CH ₃	-ciclohexilo
	AYL	-CH ₃	- <i>tert</i> -butoxi
	AYM	-CH ₃	- <i>iso</i> -propoxi
40	AYN	-CH ₃	-CF ₃
	AYO	-CH ₃	-CH ₂ CF ₃
	AYP	-CH ₃	-OCF ₃
	AYQ	-CH ₃	-Cl
45	AYR	-CH ₃	-Br
	AYS	-CH ₃	-I
	AYT	-CH ₃	-n-butilo
	AYU	-CH ₃	-n-propilo
50	AYV	-CF ₃	-H
	AYW	-CF ₃	- <i>tert</i> -butilo
	AYX	-CF ₃	- <i>iso</i> -butilo
55	AYY	-CF ₃	- <i>sec</i> -butilo
	AYZ	-CF ₃	-ciclohexilo
	AZA	-CF ₃	- <i>tert</i> -butoxi
	AZB	-CF ₃	- <i>iso</i> -propoxi
60	AZC	-CF ₃	-CF ₃
	AZD	-CF ₃	-CH ₂ CF ₃
	AZE	-CF ₃	-OCF ₃
	AZF	-CF ₃	-Cl
65	AZG	-CF ₃	-Br
	AZH	-CF ₃	-I
	AZI	-CF ₃	-n-butilo

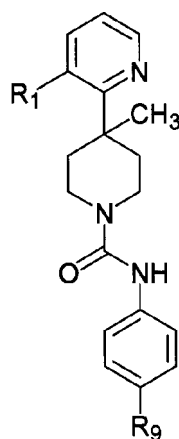
ES 2 326 979 T3

AZJ	-CF ₃	-n-propilo
AZK	-CHF ₂	-tert-butilo
AZL	-CHF ₂	-H
AZM	-CHF ₂	-iso-butilo
AZN	-CHF ₂	-sec-butilo
AZO	-CHF ₂	-ciclohexilo
AZP	-CHF ₂	-tert-butoxi
AZQ	-CHF ₂	-iso-propoxi
AZR	-CHF ₂	-CF ₃
AZS	-CHF ₂	-CH ₂ CF ₃
AZT	-CHF ₂	-OCF ₃
AZU	-CHF ₂	-Cl
AZV	-CHF ₂	-Br
AZW	-CHF ₂	-I
AZX	-CHF ₂	-n-butilo
AZY	-CHF ₂	-n-propilo
AZZ	-OH	-H
BAA	-OH	-tert-butilo
BAB	-OH	-iso-butilo
BAC	-OH	-sec-butilo
BAD	-OH	-ciclohexilo
BAE	-OH	-tert-butoxi
BAF	-OH	-iso-propoxi
BAG	-OH	-CF ₃
BAH	-OH	-CH ₂ CF ₃
BAI	-OH	-OCF ₃
BAJ	-OH	-Cl
BAK	-OH	-Br
BAL	-OH	-I
BAM	-OH	-n-butilo
BAN	-OH	-n-propilo
BAO	-NO ₂	-H
BAP	-NO ₂	-tert-butilo
BAQ	-NO ₂	-iso-butilo
BAR	-NO ₂	-sec-butilo
BAS	-NO ₂	-ciclohexilo
BAT	-NO ₂	-tert-butoxi
BAU	-NO ₂	-iso-propoxi
BAV	-NO ₂	-CF ₃
BAW	-NO ₂	-CH ₂ CF ₃
BAX	-NO ₂	-OCF ₃
BAY	-NO ₂	-Cl
BAZ	-NO ₂	-Br
BBA	-NO ₂	-I
BBB	-NO ₂	-n-butilo
BBC	-NO ₂	-n-propilo
BBD	-CN	-H
BBE	-CN	-tert-butilo
BBF	-CN	-iso-butilo
BBG	-CN	-sec-butilo
BBH	-CN	-ciclohexilo
BBI	-CN	-tert-butoxi

ES 2 326 979 T3

BBJ	-CN	- <i>iso</i> -propoxi
BBK	-CN	-CF ₃
5 BBL	-CN	-CH ₂ CF ₃
BBM	-CN	-OCF ₃
BBN	-CN	-Cl
BBO	-CN	-Br
10 BBP	-CN	-I
BBQ	-CN	-n-butilo
BBR	-CN	-n-propilo
BBS	-Br	-H
15 BBT	-Br	- <i>tert</i> -butilo
BBU	-Br	- <i>iso</i> -butilo
BBV	-Br	- <i>sec</i> -butilo
BBW	-Br	-ciclohexilo
20 BBX	-Br	- <i>tert</i> -butoxi
BBY	-Br	- <i>iso</i> -propoxi
BBZ	-Br	-CF ₃
BCA	-Br	-CH ₂ CF ₃
25 BCB	-Br	-OCF ₃
BCC	-Br	-Cl
BCD	-Br	-Br
30 BCE	-Br	-I
BCF	-Br	-n-butilo
BCG	-Br	-n-propilo
BCH	-I	- <i>tert</i> -butilo
35 BCI	-I	-H
BCJ	-I	- <i>iso</i> -butilo
BCK	-I	- <i>sec</i> -butilo
BCL	-I	-ciclohexilo
40 BCM	-I	- <i>tert</i> -butoxi
BCN	-I	- <i>iso</i> -propoxi
BCO	-I	-CF ₃
45 BCP	-I	-CH ₂ CF ₃
BCQ	-I	-OCF ₃
BCR	-I	-Cl
BCS	-I	-Br
50 BCT	-I	-I
BCU	-I	-n-butilo
BCV	-I	-n-propilo

TABLA 6



(II f)

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en las que:

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

ES 2 326 979 T3

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

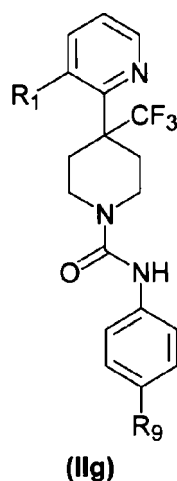
BEC	-CH ₃	-iso-butilo
BED	-CH ₃	-sec-butilo
BEE	-CH ₃	-ciclohexilo
BEF	-CH ₃	-tert-butoxi
BEG	-CH ₃	-iso-propoxi
BEH	-CH ₃	-CF ₃
BEI	-CH ₃	-CH ₂ CF ₃
BEJ	-CH ₃	-OCF ₃
BEK	-CH ₃	-Cl
BEL	-CH ₃	-Br
BEM	-CH ₃	-I
BEN	-CH ₃	-n-butilo
BEO	-CH ₃	-n-propilo
BEP	-CF ₃	-H
BEQ	-CF ₃	-tert-butilo
BER	-CF ₃	-iso-butilo
BES	-CF ₃	-sec-butilo
BET	-CF ₃	-ciclohexilo
BEU	-CF ₃	-tert-butoxi
BEV	-CF ₃	-iso-propoxi
BEW	-CF ₃	-CF ₃
BEX	-CF ₃	-CH ₂ CF ₃
BEY	-CF ₃	-OCF ₃
BEZ	-CF ₃	-Cl
BFA	-CF ₃	-Br
BFB	-CF ₃	-I
BFC	-CF ₃	-n-butilo
BFD	-CF ₃	-n-propilo
BFE	-CHF ₂	-tert-butilo
BFF	-CHF ₂	-H
BFG	-CHF ₂	-iso-butilo
BFH	-CHF ₂	-sec-butilo
BFI	-CHF ₂	-ciclohexilo
BFJ	-CHF ₂	-tert-butoxi
BFK	-CHF ₂	-iso-propoxi
BFL	-CHF ₂	-CF ₃
BFM	-CHF ₂	-CH ₂ CF ₃
BFN	-CHF ₂	-OCF ₃
BFO	-CHF ₂	-Cl
BFP	-CHF ₂	-Br
BFQ	-CHF ₂	-I
BFR	-CHF ₂	-n-butilo
BFS	-CHF ₂	-n-propilo
BFT	-OH	-H
BFU	-OH	-tert-butilo
BFV	-OH	-iso-butilo
BFW	-OH	-sec-butilo
BFX	-OH	-ciclohexilo
BFY	-OH	-tert-butoxi
BFZ	-OH	-iso-propoxi
BGA	-OH	-CF ₃
BGB	-OH	-CH ₂ CF ₃

ES 2 326 979 T3

	BGC	-OH	-OCF ₃
	BGD	-OH	-Cl
5	BGE	-OH	-Br
	BGF	-OH	-I
	BGG	-OH	-n-butilo
	BGH	-OH	-n-propilo
10	BGI	-NO ₂	-H
	BGJ	-NO ₂	- <i>tert</i> -butilo
	BGK	-NO ₂	- <i>iso</i> -butilo
	BGL	-NO ₂	- <i>sec</i> -butilo
15	BGM	-NO ₂	-ciclohexilo
	BGN	-NO ₂	- <i>tert</i> -butoxi
	BGO	-NO ₂	- <i>iso</i> -propoxi
	BGP	-NO ₂	-CF ₃
20	BGQ	-NO ₂	-CH ₂ CF ₃
	BGR	-NO ₂	-OCF ₃
	BGS	-NO ₂	-Cl
	BGT	-NO ₂	-Br
25	BGU	-NO ₂	-I
	BGV	-NO ₂	-n-butilo
	BGW	-NO ₂	-n-propilo
	BGX	-CN	-H
30	BGY	-CN	- <i>tert</i> -butilo
	BGZ	-CN	- <i>iso</i> -butilo
	BHA	-CN	- <i>sec</i> -butilo
	BHB	-CN	-ciclohexilo
35	BHC	-CN	- <i>tert</i> -butoxi
	BHD	-CN	- <i>iso</i> -propoxi
	BHE	-CN	-CF ₃
	BHF	-CN	-CH ₂ CF ₃
40	BHG	-CN	-OCF ₃
	BHH	-CN	-Cl
	BHI	-CN	-Br
	BHJ	-CN	-I
45	BHK	-CN	-n-butilo
	BHL	-CN	-n-propilo
	BHM	-Br	-H
	BHN	-Br	- <i>tert</i> -butilo
50	BHO	-Br	- <i>iso</i> -butilo
	BHP	-Br	- <i>sec</i> -butilo
	BHQ	-Br	-ciclohexilo
	BHR	-Br	- <i>tert</i> -butoxi
55	BHS	-Br	- <i>iso</i> -propoxi
	BHT	-Br	-CF ₃
	BHU	-Br	-CH ₂ CF ₃
	BHV	-Br	-OCF ₃
60	BHW	-Br	-Cl
	BHX	-Br	-Br
	BHY	-Br	-I
65	BHZ	-Br	-n-butilo
	BIA	-Br	-n-propilo
	BIB	-I	- <i>tert</i> -butilo

BIC	-I	-H
BID	-I	-iso-butilo
BIE	-I	-sec-butilo
BIF	-I	-ciclohexilo
BIG	-I	-tert-butoxi
BIH	-I	-iso-propoxi
BII	-I	-CF ₃
BIJ	-I	-CH ₂ CF ₃
BIK	-I	-OCF ₃
BIL	-I	-Cl
BIM	-I	-Br
BIN	-I	-I
BIO	-I	-n-butilo
BIP	-I	-n-propilo

TABLA 7



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en las que:

Compuesto	R ₁	R ₉
BIQ	-Cl	-H
BIR	-Cl	-tert-butilo
BIS	-Cl	-iso-butilo
BIT	-Cl	-sec-butilo
BIU	-Cl	-ciclohexilo
BIV	-Cl	-tert-butoxi
BIW	-Cl	-iso-propoxi
BIX	-Cl	-CF ₃
BIY	-Cl	-CH ₂ CF ₃
BIZ	-Cl	-OCF ₃
BJA	-Cl	-Cl
BJB	-Cl	-Br
BJC	-Cl	-I
BJD	-Cl	-n-butilo
BJE	-Cl	-n-propilo
BJF	-F	-H
BJG	-F	-tert-butilo
BJH	-F	-iso-butilo
BJI	-F	-sec-butilo

ES 2 326 979 T3

	BJJ	-F	-ciclohexilo
	BJK	-F	- <i>tert</i> -butoxi
5	BJL	-F	- <i>iso</i> -propoxi
	BJM	-F	-CF ₃
	BJN	-F	-CH ₂ CF ₃
	BJO	-F	-OCF ₃
10	BJP	-F	-Cl
	BJQ	-F	-Br
	BJR	-F	-I
	BJS	-F	-n-butilo
15	BJT	-F	-n-propilo
	BJU	-CH ₃	-H
	BJV	-CH ₃	- <i>tert</i> -butilo
	BJW	-CH ₃	- <i>iso</i> -butilo
20	BJX	-CH ₃	- <i>sec</i> -butilo
	BJY	-CH ₃	-ciclohexilo
	BJZ	-CH ₃	- <i>tert</i> -butoxi
	BKA	-CH ₃	- <i>iso</i> -propoxi
25	BKB	-CH ₃	-CF ₃
	BKC	-CH ₃	-CH ₂ CF ₃
	BKD	-CH ₃	-OCF ₃
	BKE	-CH ₃	-Cl
30	BKF	-CH ₃	-Br
	BKG	-CH ₃	-I
	BKH	-CH ₃	-n-butilo
	BKI	-CH ₃	-n-propilo
35	BKJ	-CF ₃	-H
	BKK	-CF ₃	- <i>tert</i> -butilo
	BKL	-CF ₃	- <i>iso</i> -butilo
	BKM	-CF ₃	- <i>sec</i> -butilo
40	BKN	-CF ₃	-ciclohexilo
	BKO	-CF ₃	- <i>tert</i> -butoxi
	BKP	-CF ₃	- <i>iso</i> -propoxi
	BKQ	-CF ₃	-CF ₃
45	BKR	-CF ₃	-CH ₂ CF ₃
	BKS	-CF ₃	-OCF ₃
	BKT	-CF ₃	-Cl
	BKU	-CF ₃	-Br
50	BKV	-CF ₃	-I
	BKW	-CF ₃	-n-butilo
	BKX	-CF ₃	-n-propilo
	BKY	-CHF ₂	- <i>tert</i> -butilo
55	BKZ	-CHF ₂	-H
	BLA	-CHF ₂	- <i>iso</i> -butilo
	BLB	-CHF ₂	- <i>sec</i> -butilo
	BLC	-CHF ₂	-ciclohexilo
60	BLD	-CHF ₂	- <i>tert</i> -butoxi
	BLE	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propoxi
	BLF	-CHF ₂	-CF ₃
	BLG	-CHF ₂	-CH ₂ CF ₃
65	BLH	-CHF ₂	-OCF ₃
	BLI	-CHF ₂	-Cl

ES 2 326 979 T3

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

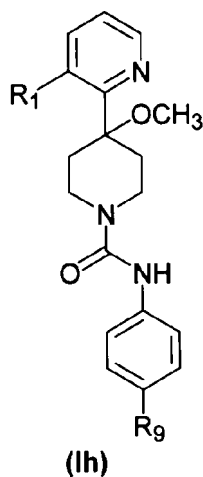
60

65

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

BNJ	-Br	- <i>sec</i> -butilo
BNK	-Br	-ciclohexilo
BNL	-Br	- <i>tert</i> -butoxi
BNM	-Br	- <i>iso</i> -propoxi
BNN	-Br	-CF ₃
BNO	-Br	-CH ₂ CF ₃
BNP	-Br	-OCF ₃
BNQ	-Br	-Cl
BNR	-Br	-Br
BNS	-Br	-I
BNT	-Br	-n-butilo
BNU	-Br	-n-propilo
BNV	-I	- <i>tert</i> -butilo
BNW	-I	-H
BNX	-I	- <i>iso</i> -butilo
BNY	-I	- <i>sec</i> -butilo
BNZ	-I	-ciclohexilo
BOA	-I	- <i>tert</i> -butoxi
BOB	-I	- <i>iso</i> -propoxi
BOC	-I	-CF ₃
BOD	-I	-CH ₂ CF ₃
BOE	-I	-OCF ₃
BOF	-I	-Cl
BOG	-I	-Br
BOH	-I	-I
BOI	-I	-n-butilo
BOJ	-I	-n-propilo

TABLA 8



y sales farmacéuticamente aceptable del mismo, en las que:

Compuesto	R ₁	R ₉
BOK	-Cl	-H
BOL	-Cl	- <i>tert</i> -butilo
BOM	-Cl	- <i>iso</i> -butilo
BON	-Cl	- <i>sec</i> -butilo
BOO	-Cl	-ciclohexilo
BOP	-Cl	- <i>tert</i> -butoxi

ES 2 326 979 T3

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

BOQ	-Cl	-iso-propoxi
BOR	-Cl	-CF ₃
BOS	-Cl	-CH ₂ CF ₃
BOT	-Cl	-OCF ₃
BOU	-Cl	-Cl
BOV	-Cl	-Br
BOW	-Cl	-I
BOX	-Cl	-n-butilo
BOY	-Cl	-n-propilo
BOZ	-F	-H
BPA	-F	-tert-butilo
BPB	-F	-iso-butilo
BPC	-F	-sec-butilo
BPD	-F	-ciclohexilo
BPE	-F	-tert-butoxi
BPF	-F	-iso-propoxi
BPG	-F	-CF ₃
BPH	-F	-CH ₂ CF ₃
BPI	-F	-OCF ₃
BPJ	-F	-Cl
BPK	-F	-Br
BPL	-F	-I
BPM	-F	-n-butilo
BPN	-F	-n-propilo
BPO	-CH ₃	-H
BPP	-CH ₃	-tert-butilo
BPQ	-CH ₃	-iso-butilo
BPR	-CH ₃	-sec-butilo
BPS	-CH ₃	-ciclohexilo
BPT	-CH ₃	-tert-butoxi
BPU	-CH ₃	-iso-propoxi
BPV	-CH ₃	-CF ₃
BPW	-CH ₃	-CH ₂ CF ₃
BPX	-CH ₃	-OCF ₃
BPY	-CH ₃	-Cl
BPZ	-CH ₃	-Br
BQA	-CH ₃	-I
BQB	-CH ₃	-n-butilo
BQC	-CH ₃	-n-propilo
BQD	-CF ₃	-H
BQE	-CF ₃	-tert-butilo
BQF	-CF ₃	-iso-butilo
BQG	-CF ₃	-sec-butilo
BQH	-CF ₃	-ciclohexilo
BQI	-CF ₃	-tert-butoxi
BQJ	-CF ₃	-iso-propoxi
BQK	-CF ₃	-CF ₃
BQL	-CF ₃	-CH ₂ CF ₃
BQM	-CF ₃	-OCF ₃
BQN	-CF ₃	-Cl
BQO	-CF ₃	-Br
BQP	-CF ₃	-I

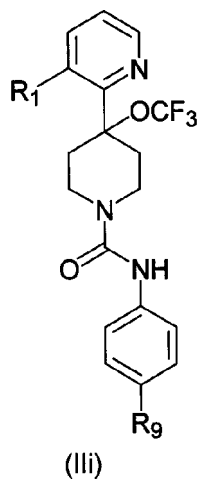
ES 2 326 979 T3

	BQQ	-CF ₃	-n-butilo
	BQR	-CF ₃	-n-propilo
5	BQS	-CHF ₂	- <i>tert</i> -butilo
	BQT	-CHF ₂	-H
	BQU	-CHF ₂	- <i>iso</i> -butilo
	BQV	-CHF ₂	- <i>sec</i> -butilo
10	BQW	-CHF ₂	-ciclohexilo
	BQX	-CHF ₂	- <i>tert</i> -butoxi
	BQY	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propoxi
	BQZ	-CHF ₂	-CF ₃
15	BRA	-CHF ₂	-CH ₂ CF ₃
	BRB	-CHF ₂	-OCF ₃
	BRC	-CHF ₂	-Cl
	BRD	-CHF ₂	-Br
20	BRE	-CHF ₂	-I
	BRF	-CHF ₂	-n-butilo
	BRG	-CHF ₂	-n-propilo
	BRH	-OH	-H
25	BRI	-OH	- <i>tert</i> -butilo
	BRJ	-OH	- <i>iso</i> -butilo
	BRK	-OH	- <i>sec</i> -butilo
	BRL	-OH	-ciclohexilo
30	BRM	-OH	- <i>tert</i> -butoxi
	BRN	-OH	- <i>iso</i> -propoxi
	BRO	-OH	-CF ₃
	BRP	-OH	-CH ₂ CF ₃
35	BRQ	-OH	-OCF ₃
	BRR	-OH	-Cl
	BRS	-OH	-Br
	BRT	-OH	-I
40	BRU	-OH	-n-butilo
	BRV	-OH	-n-propilo
	BRW	-NO ₂	-H
	BRX	-NO ₂	- <i>tert</i> -butilo
45	BRY	-NO ₂	- <i>iso</i> -butilo
	BRZ	-NO ₂	- <i>sec</i> -butilo
	BSA	-NO ₂	-ciclohexilo
	BSB	-NO ₂	- <i>tert</i> -butoxi
50	BSC	-NO ₂	- <i>iso</i> -propoxi
	BSD	-NO ₂	-CF ₃
	BSE	-NO ₂	-CH ₂ CF ₃
55	BSF	-NO ₂	-OCF ₃
	BSG	-NO ₂	-Cl
	BSH	-NO ₂	-Br
	BSI	-NO ₂	-I
60	BSJ	-NO ₂	-n-butilo
	BSK	-NO ₂	-n-propilo
	BSL	-CN	-H
	BSM	-CN	- <i>tert</i> -butilo
65	BSN	-CN	- <i>iso</i> -butilo
	BSO	-CN	- <i>sec</i> -butilo
	BSP	-CN	-ciclohexilo

ES 2 326 979 T3

BSQ	-CN	- <i>tert</i> -butoxi
BSR	-CN	- <i>iso</i> -propoxi
BSS	-CN	-CF ₃
BST	-CN	-CH ₂ CF ₃
BSU	-CN	-OCF ₃
BSV	-CN	-Cl
BSW	-CN	-Br
BSX	-CN	-I
BSY	-CN	-n-butilo
BSZ	-CN	-n-propilo
BTA	-Br	-H
BTB	-Br	- <i>tert</i> -butilo
BTC	-Br	- <i>iso</i> -butilo
BTD	-Br	- <i>sec</i> -butilo
BTE	-Br	-ciclohexilo
BTF	-Br	- <i>tert</i> -butoxi
BTG	-Br	- <i>iso</i> -propoxi
BTH	-Br	-CF ₃
BTI	-Br	-CH ₂ CF ₃
BTJ	-Br	-OCF ₃
BTK	-Br	-Cl
BTL	-Br	-Br
BTM	-Br	-I
BTN	-Br	-n-butilo
BTO	-Br	-n-propilo
BTP	-I	- <i>tert</i> -butilo
BTQ	-I	-H
BTR	-I	- <i>iso</i> -butilo
BTS	-I	- <i>sec</i> -butilo
BTT	-I	-ciclohexilo
BTU	-I	- <i>tert</i> -butoxi
BTV	-I	- <i>iso</i> -propoxi
BTW	-I	-CF ₃
BTX	-I	-CH ₂ CF ₃
BTY	-I	-OCF ₃
BTZ	-I	-Cl
BUA	-I	-Br
BUB	-I	-I
BUC	-I	-n-butilo
BUD	-I	-n-propilo

TABLA 9



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en las que:

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

ES 2 326 979 T3

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

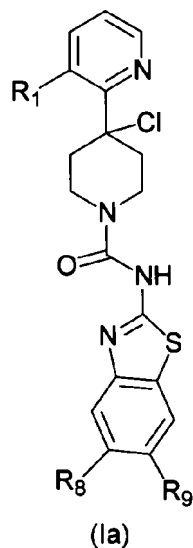
BVL	-CH ₃	-sec-butilo
BVM	-CH ₃	-ciclohexilo
BVN	-CH ₃	-tert-butoxi
BVO	-CH ₃	-iso-propoxi
BVP	-CH ₃	-CF ₃
BVQ	-CH ₃	-CH ₂ CF ₃
BVR	-CH ₃	-OCF ₃
BVS	-CH ₃	-Cl
BVT	-CH ₃	-Br
BVU	-CH ₃	-I
BVV	-CH ₃	-n-butilo
BVW	-CH ₃	-n-propilo
BVX	-CF ₃	-H
BVY	-CF ₃	-tert-butilo
BVZ	-CF ₃	-iso-butilo
BWA	-CF ₃	-sec-butilo
BWB	-CF ₃	-ciclohexilo
BWC	-CF ₃	-tert-butoxi
BWD	-CF ₃	-iso-propoxi
BWE	-CF ₃	-CF ₃
BWF	-CF ₃	-CH ₂ CF ₃
BWG	-CF ₃	-OCF ₃
BWH	-CF ₃	-Cl
BWI	-CF ₃	-Br
BWJ	-CF ₃	-I
BWK	-CF ₃	-n-butilo
BWL	-CF ₃	-n-propilo
BWM	-CHF ₂	-tert-butilo
BWN	-CHF ₂	-H
BWO	-CHF ₂	-iso-butilo
BWP	-CHF ₂	-sec-butilo
BWQ	-CHF ₂	-ciclohexilo
BWR	-CHF ₂	-tert-butoxi
BWS	-CHF ₂	-iso-propoxi
BWT	-CHF ₂	-CF ₃
BWU	-CHF ₂	-CH ₂ CF ₃
BWV	-CHF ₂	-OCF ₃
BWW	-CHF ₂	-Cl
BWX	-CHF ₂	-Br
BWY	-CHF ₂	-I
BWZ	-CHF ₂	-n-butilo
BXA	-CHF ₂	-n-propilo
BXB	-OH	-H
BXC	-OH	-tert-butilo
BXD	-OH	-iso-butilo
BXE	-OH	-sec-butilo
BXF	-OH	-ciclohexilo
BXG	-OH	-tert-butoxi
BXH	-OH	-iso-propoxi
BXI	-OH	-CF ₃
BXJ	-OH	-CH ₂ CF ₃
BXK	-OH	-OCF ₃

ES 2 326 979 T3

BXL	-OH	-Cl
BXM	-OH	-Br
BXN	-OH	-I
BXO	-OH	-n-butilo
BXP	-OH	-n-propilo
BXQ	-NO ₂	-H
BXR	-NO ₂	- <i>tert</i> -butilo
BXS	-NO ₂	- <i>iso</i> -butilo
BXT	-NO ₂	- <i>sec</i> -butilo
BXU	-NO ₂	-ciclohexilo
BXV	-NO ₂	- <i>tert</i> -butoxi
BXW	-NO ₂	- <i>iso</i> -propoxi
BXX	-NO ₂	-CF ₃
BXY	-NO ₂	-CH ₂ CF ₃
BXZ	-NO ₂	-OCF ₃
BYA	-NO ₂	-Cl
BYB	-NO ₂	-Br
BYC	-NO ₂	-I
BYD	-NO ₂	-n-butilo
BYE	-NO ₂	-n-propilo
BYF	-CN	-H
BYG	-CN	- <i>tert</i> -butilo
BYH	-CN	- <i>iso</i> -butilo
BYI	-CN	- <i>sec</i> -butilo
BYJ	-CN	-ciclohexilo
BYK	-CN	- <i>tert</i> -butoxi
BYL	-CN	- <i>iso</i> -propoxi
BYM	-CN	-CF ₃
BYN	-CN	-CH ₂ CF ₃
BYO	-CN	-OCF ₃
BYP	-CN	-Cl
BYQ	-CN	-Br
BYR	-CN	-I
BYS	-CN	-n-butilo
BYT	-CN	-n-propilo
BYU	-Br	-H
BYV	-Br	- <i>tert</i> -butilo
BYW	-Br	- <i>iso</i> -butilo
BYX	-Br	- <i>sec</i> -butilo
BYY	-Br	-ciclohexilo
BYZ	-Br	- <i>tert</i> -butoxi
BZA	-Br	- <i>iso</i> -propoxi
BZB	-Br	-CF ₃
BZC	-Br	-CH ₂ CF ₃
BZD	-Br	-OCF ₃
BZE	-Br	-Cl
BZF	-Br	-Br
BZG	-Br	-I
BZH	-Br	-n-butilo
BZI	-Br	-n-propilo
BZJ	-I	- <i>tert</i> -butilo
BZK	-I	-H

BZL	-I	-iso-butilo
BZM	-I	-sec-butilo
BZN	-I	-ciclohexilo
BZO	-I	-tert-butoxi
BZP	-I	-iso-propoxi
BZQ	-I	-CF ₃
BZR	-I	-CH ₂ CF ₃
BZS	-I	-OCF ₃
BZT	-I	-Cl
BZU	-I	-Br
BZV	-I	-I
BZW	-I	-n-butilo
BZX	-I	-n-propilo

TABLA 10



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en las que:

Compuesto	R ₁	R ₈	R ₉
BZY	-Cl	-Cl	-H
BZZ	-Cl	-Br	-H
CAA	-Cl	-F	-H
CAB	-Cl	-CH ₃	-H
CAC	-Cl	-CF ₃	-H
CAD	-Cl	-OCH ₃	-H
CAE	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
CAF	-Cl	-OCF ₃	-H
CAG	-Cl	-tert-butilo	-H
CAH	-Cl	-iso-propilo	-H
CAI	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
CAJ	-Cl	-H	-H
CAK	-Cl	-H	-CH ₃
CAL	-Cl	-H	-CF ₃
CAM	-Cl	-H	-OCH ₃
CAN	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
CAO	-Cl	-H	-OCF ₃
CAP	-Cl	-H	-tert-butilo

ES 2 326 979 T3

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

ES 2 326 979 T3

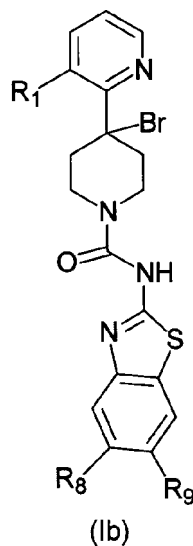
	CCQ	-CHF ₂	-CF ₃	-H
	CCR	-CHF ₂	-OCH ₃	-H
5	CCS	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
	CCT	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
	CCU	-CHF ₂	- <i>tert</i> -butilo	-H
	CCV	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
10	CCW	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
	CCX	-CHF ₂	-H	-H
	CCY	-CHF ₂	-H	-Cl
	CCZ	-CHF ₂	-H	-Br
15	CDA	-CHF ₂	-H	-F
	CDB	-CHF ₂	-H	-CH ₃
	CDC	-CHF ₂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

ES 2 326 979 T3

	CEQ	-NO ₂	-H	-Cl
	CER	-NO ₂	-H	-Br
5	CES	-NO ₂	-H	-F
	CET	-NO ₂	-H	-CH ₃
	CEU	-NO ₂	-H	-CF ₃
	CEV	-NO ₂	-H	-OCH ₃
10	CEW	-NO ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
	CEX	-NO ₂	-H	-OCF ₃
	CEY	-NO ₂	-H	- <i>tert</i> -butilo
	CEZ	-NO ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
15	CFA	-CN	-Br	-H
	CFB	-CN	-Cl	-H
	CFC	-CN	-F	-H
	CFD	-CN	-CH ₃	-H
20	CFE	-CN	-CF ₃	-H
	CFF	-CN	-OCH ₃	-H
	CFG	-CN	-OCH ₂ CH ₃	-H
	CFH	-CN	-OCF ₃	-H
25	CFI	-CN	- <i>tert</i> -butilo	-H
	CFJ	-CN	- <i>iso</i> -propilo	-H
	CFK	-CN	-CH ₃	-CH ₃
	CFL	-CN	-H	-H
30	CFM	-CN	-H	-Cl
	CFN	-CN	-H	-Br
	CFO	-CN	-H	-F
	CFP	-CN	-H	-CH ₃
35	CFQ	-CN	-H	-CF ₃
	CFR	-CN	-H	-OCH ₃
	CFS	-CN	-H	-OCH ₂ CH ₃
	CFT	-CN	-H	-OCF ₃
40	CFU	-CN	-H	- <i>tert</i> -butilo
	CFV	-CN	-H	- <i>iso</i> -propilo
	CFW	-Br	-Br	-H
45	CFX	-Br	-Cl	-H
	CFY	-Br	-F	-H
	CFZ	-Br	-CH ₃	-H
	CGA	-Br	-CF ₃	-H
50	CGB	-Br	-OCH ₃	-H
	CGC	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
	CGD	-Br	-OCF ₃	-H
	CGE	-Br	- <i>tert</i> -butilo	-H
55	CGF	-Br	- <i>iso</i> -propilo	-H
	CGG	-Br	-CH ₃	-CH ₃
	CGH	-Br	-H	-H
	CGI	-Br	-H	-Cl
60	CGJ	-Br	-H	-Br
	CGK	-Br	-H	-F
	CGL	-Br	-H	-CH ₃
	CGM	-Br	-H	-CF ₃
65	CGN	-Br	-H	-OCH ₃
	CGO	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
	CGP	-Br	-H	-OCF ₃

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

TABLA 11



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en las que:

Compuesto	R ₁	R ₈	R ₉
CHO	-Cl	-Cl	-H
CHP	-Cl	-Br	-H
CHQ	-Cl	-F	-H
CHR	-Cl	-CH ₃	-H
CHS	-Cl	-CF ₃	-H
CHT	-Cl	-OCH ₃	-H
CHU	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H

ES 2 326 979 T3

	CHV	-Cl	-OCF ₃	-H
	CHW	-Cl	- <i>tert</i> -butilo	-H
5	CHX	-Cl	- <i>iso</i> -propilo	-H
	CHY	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
	CHZ	-Cl	-H	-H
	CIA	-Cl	-H	-CH ₃
10	CIB	-Cl	-H	-CF ₃
	CIC	-Cl	-H	-OCH ₃
	CID	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
	CIE	-Cl	-H	-OCF ₃
15	CIF	-Cl	-H	- <i>tert</i> -butilo
	CIG	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
	CIH	-Cl	-H	-OCF ₃
	CII	-Cl	-H	- <i>tert</i> -butilo
20	CIJ	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
	CIK	-CH ₃	-Cl	-H
	CIL	-CH ₃	-Br	-H
	CIM	-CH ₃	-F	-H
25	CIN	-CH ₃	-CH ₃	-H
	CIO	-CH ₃	-CF ₃	-H
	CIP	-CH ₃	-OCH ₃	-H
	CIQ	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
30	CIR	-CH ₃	-OCF ₃	-H
	CIS	-CH ₃	- <i>tert</i> -butilo	-H
	CIT	-CH ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
	CIU	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
35	CIV	-CH ₃	-H	-H
	CIW	-CH ₃	-H	-Cl
	CIX	-CH ₃	-H	-Br
	CIY	-CH ₃	-H	-F
40	CIZ	-CH ₃	-H	-CH ₃
	CJA	-CH ₃	-H	-CF ₃
	CJB	-CH ₃	-H	-OCH ₃
	CJC	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
45	CJD	-CH ₃	-H	-OCF ₃
	CJE	-CH ₃	-H	- <i>tert</i> -butilo
	CJF	-CH ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
	CJG	-CF ₃	-Cl	-H
50	CJH	-CF ₃	-Br	-H
	CJI	-CF ₃	-F	-H
	CJJ	-CF ₃	-CH ₃	-H
	CJK	-CF ₃	-CF ₃	-H
55	CJL	-CF ₃	-OCH ₃	-H
	CJM	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
	CJN	-CF ₃	-OCF ₃	-H
	CJO	-CF ₃	- <i>tert</i> -butilo	-H
60	CJP	-CF ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
	CJQ	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
	CJR	-CF ₃	-H	-H
	CJS	-CF ₃	-H	-Cl
65	CJT	-CF ₃	-H	-Br
	CJU	-CF ₃	-H	-F

ES 2 326 979 T3

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

CJV	-CF ₃	-H	-CH ₃
CJW	-CF ₃	-H	-CF ₃
CJX	-CF ₃	-H	-OCH ₃
CJY	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
CJZ	-CF ₃	-H	-OCF ₃
CKA	-CF ₃	-H	- <i>tert</i> -butilo
CKB	-CF ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
CKC	-CHF ₂	-Cl	-H
CKD	-CHF ₂	-Br	-H
CKE	-CHF ₂	-F	-H
CKF	-CHF ₂	-CH ₃	-H
CKG	-CHF ₂	-CF ₃	-H
CKH	-CHF ₂	-OCH ₃	-H
CKI	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
CKJ	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
CKK	-CHF ₂	- <i>tert</i> -butilo	-H
CKL	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
CKM	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
CKN	-CHF ₂	-H	-H
CKO	-CHF ₂	-H	-Cl
CKP	-CHF ₂	-H	-Br
CKQ	-CHF ₂	-H	-F
CKR	-CHF ₂	-H	-CH ₃
CKS	-CHF ₂	-H	-CF ₃
CKT	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
CKU	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
CKV	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
CKW	-CHF ₂	-H	- <i>tert</i> -butilo
CKX	-CHF ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
CKY	-OH	-Cl	-H
CKZ	-OH	-Br	-H
CLA	-OH	-F	-H
CLB	-OH	-CH ₃	-H
CLC	-OH	-CF ₃	-H
CLD	-OH	-OCH ₃	-H
CLE	-OH	-OCH ₂ CH ₃	-H
CLF	-OH	-OCF ₃	-H
CLG	-OH	- <i>tert</i> -butilo	-H
CLH	-OH	- <i>iso</i> -propilo	-H
CLI	-OH	-CH ₃	-CH ₃
CLJ	-OH	-H	-H
CLK	-OH	-H	-Cl
CLL	-OH	-H	-Br
CLM	-OH	-H	-F
CLN	-OH	-H	-CH ₃
CLO	-OH	-H	-CF ₃
CLP	-OH	-H	-OCH ₃
CLQ	-OH	-H	-OCH ₂ CH ₃
CLR	-OH	-H	-OCF ₃
CLS	-OH	-H	- <i>tert</i> -butilo
CLT	-OH	-H	- <i>iso</i> -propilo
CLU	-NO ₂	-Cl	-H

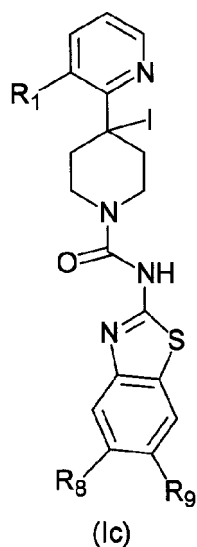
ES 2 326 979 T3

	CLV	-NO ₂	-Br	-H
	CLW	-NO ₂	-F	-H
5	CLX	-NO ₂	-CH ₃	-H
	CLY	-NO ₂	-CF ₃	-H
	CLZ	-NO ₂	-OCH ₃	-H
	CMA	-NO ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
10	CMB	-NO ₂	-OCF ₃	-H
	CMC	-NO ₂	- <i>tert</i> -butilo	-H
	CMD	-NO ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
	CME	-NO ₂	-CH ₃	-CH ₃
15	CMF	-NO ₂	-H	-H
	CMG	-NO ₂	-H	-Cl
	CMH	-NO ₂	-H	-Br
	CMI	-NO ₂	-H	-F
20	CMJ	-NO ₂	-H	-CH ₃
	CMK	-NO ₂	-H	-CF ₃
	CML	-NO ₂	-H	-OCH ₃
	CMM	-NO ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
25	CMN	-NO ₂	-H	-OCF ₃
	CMO	-NO ₂	-H	- <i>tert</i> -butilo
	CMP	-NO ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
	CMQ	-CN	-Br	-H
30	CMR	-CN	-Cl	-H
	CMS	-CN	-F	-H
	CMT	-CN	-CH ₃	-H
	CMU	-CN	-CF ₃	-H
35	CMV	-CN	-OCH ₃	-H
	CMW	-CN	-OCH ₂ CH ₃	-H
	CMX	-CN	-OCF ₃	-H
	CMY	-CN	- <i>tert</i> -butilo	-H
40	CMZ	-CN	- <i>iso</i> -propilo	-H
	CNA	-CN	-CH ₃	-CH ₃
	CNB	-CN	-H	-H
	CNC	-CN	-H	-Cl
45	CND	-CN	-H	-Br
	CNE	-CN	-H	-F
	CNF	-CN	-H	-CH ₃
	CNG	-CN	-H	-CF ₃
50	CNH	-CN	-H	-OCH ₃
	CNI	-CN	-H	-OCH ₂ CH ₃
	CNJ	-CN	-H	-OCF ₃
	CNK	-CN	-H	- <i>tert</i> -butilo
55	CNL	-CN	-H	- <i>iso</i> -propilo
	CNM	-Br	-Br	-H
	CNN	-Br	-Cl	-H
60	CNO	-Br	-F	-H
	CNP	-Br	-CH ₃	-H
	CNQ	-Br	-CF ₃	-H
	CNR	-Br	-OCH ₃	-H
	CNS	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
65	CNT	-Br	-OCF ₃	-H
	CNU	-Br	- <i>tert</i> -butilo	-H

ES 2 326 979 T3

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

TABLA 12



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en las que:

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

ES 2 326 979 T3

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

CQJ	-CH ₃	-iso-propilo	-H
CQK	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
CQL	-CH ₃	-H	-H
CQM	-CH ₃	-H	-Cl
CQN	-CH ₃	-H	-Br
CQO	-CH ₃	-H	-F
CQP	-CH ₃	-H	-CH ₃
CQQ	-CH ₃	-H	-CF ₃
CQR	-CH ₃	-H	-OCH ₃
CQS	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
CQT	-CH ₃	-H	-OCF ₃
CQU	-CH ₃	-H	-tert-butilo
CQV	-CH ₃	-H	-iso-propilo
CQW	-CF ₃	-Cl	-H
CQX	-CF ₃	-Br	-H
CQY	-CF ₃	-F	-H
CQZ	-CF ₃	-CH ₃	-H
CRA	-CF ₃	-CF ₃	-H
CRB	-CF ₃	-OCH ₃	-H
CRC	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
CRD	-CF ₃	-OCF ₃	-H
CRE	-CF ₃	-tert-butilo	-H
CRF	-CF ₃	-iso-propilo	-H
CRG	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
CRH	-CF ₃	-H	-H
CRI	-CF ₃	-H	-Cl
CRJ	-CF ₃	-H	-Br
CRK	-CF ₃	-H	-F
CRL	-CF ₃	-H	-CH ₃
CRM	-CF ₃	-H	-CF ₃
CRN	-CF ₃	-H	-OCH ₃
CRO	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
CRP	-CF ₃	-H	-OCF ₃
CRQ	-CF ₃	-H	-tert-butilo
CRR	-CF ₃	-H	-iso-propilo
CRS	-CHF ₂	-Cl	-H
CRT	-CHF ₂	-Br	-H
CRU	-CHF ₂	-F	-H
CRV	-CHF ₂	-CH ₃	-H
CRW	-CHF ₂	-CF ₃	-H
CRX	-CHF ₂	-OCH ₃	-H
CRY	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
CRZ	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
CSA	-CHF ₂	-tert-butilo	-H
CSB	-CHF ₂	-iso-propilo	-H
CSC	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
CSD	-CHF ₂	-H	-H
CSE	-CHF ₂	-H	-Cl
CSF	-CHF ₂	-H	-Br
CSG	-CHF ₂	-H	-F
CSH	-CHF ₂	-H	-CH ₃
CSI	-CHF ₂	-H	-CF ₃

ES 2 326 979 T3

5	CSJ	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
	CSK	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
	CSL	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
	CSM	-CHF ₂	-H	- <i>tert</i> -butilo
	CSN	-CHF ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
	CSO	-OH	-Cl	-H
10	CSP	-OH	-Br	-H
	CSQ	-OH	-F	-H
	CSR	-OH	-CH ₃	-H
	CSS	-OH	-CF ₃	-H
15	CST	-OH	-OCH ₃	-H
	CSU	-OH	-OCH ₂ CH ₃	-H
	CSV	-OH	-OCF ₃	-H
	CSW	-OH	- <i>tert</i> -butilo	-H
20	CSX	-OH	- <i>iso</i> -propilo	-H
	CSY	-OH	-CH ₃	-CH ₃
	CSZ	-OH	-H	-H
	CTA	-OH	-H	-Cl
25	CTB	-OH	-H	-Br
	CTC	-OH	-H	-F
	CTD	-OH	-H	-CH ₃
	CTE	-OH	-H	-CF ₃
30	CTF	-OH	-H	-OCH ₃
	CTG	-OH	-H	-OCH ₂ CH ₃
	CTH	-OH	-H	-OCF ₃
	CTI	-OH	-H	- <i>tert</i> -butilo
35	CTJ	-OH	-H	- <i>iso</i> -propilo
	CTK	-NO ₂	-Cl	-H
	CTL	-NO ₂	-Br	-H
	CTM	-NO ₂	-F	-H
40	CTN	-NO ₂	-CH ₃	-H
	CTO	-NO ₂	-CF ₃	-H
	CTP	-NO ₂	-OCH ₃	-H
	CTQ	-NO ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
45	CTR	-NO ₂	-OCF ₃	-H
	CTS	-NO ₂	- <i>tert</i> -butilo	-H
	CTT	-NO ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
	CTU	-NO ₂	-CH ₃	-CH ₃
50	CTV	-NO ₂	-H	-H
	CTW	-NO ₂	-H	-Cl
	CTX	-NO ₂	-H	-Br
	CTY	-NO ₂	-H	-F
55	CTZ	-NO ₂	-H	-CH ₃
	CUA	-NO ₂	-H	-CF ₃
	CUB	-NO ₂	-H	-OCH ₃
60	CUC	-NO ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
	CUD	-NO ₂	-H	-OCF ₃
	CUE	-NO ₂	-H	- <i>tert</i> -butilo
	CUF	-NO ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
65	CUG	-CN	-Br	-H
	CUH	-CN	-Cl	-H
	CUI	-CN	-F	-H

ES 2 326 979 T3

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

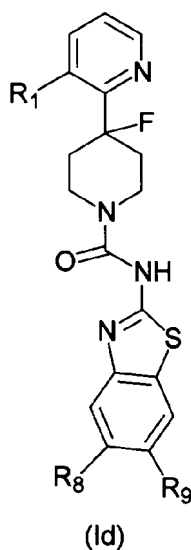
65

CUJ	-CN	-CH ₃	-H
CUK	-CN	-CF ₃	-H
CUL	-CN	-OCH ₃	-H
CUM	-CN	-OCH ₂ CH ₃	-H
CUN	-CN	-OCF ₃	-H
CUO	-CN	- <i>tert</i> -butilo	-H
CUP	-CN	- <i>iso</i> -propilo	-H
CUQ	-CN	-CH ₃	-CH ₃
CUR	-CN	-H	-H
CUS	-CN	-H	-Cl
CUT	-CN	-H	-Br
CUU	-CN	-H	-F
CUV	-CN	-H	-CH ₃
CUW	-CN	-H	-CF ₃
CUX	-CN	-H	-OCH ₃
CUY	-CN	-H	-OCH ₂ CH ₃
CUZ	-CN	-H	-OCF ₃
CVA	-CN	-H	- <i>tert</i> -butilo
CVB	-CN	-H	- <i>iso</i> -propilo
CVC	-Br	-Br	-H
CVD	-Br	-Cl	-H
CVE	-Br	-F	-H
CVF	-Br	-CH ₃	-H
CVG	-Br	-CF ₃	-H
CVH	-Br	-OCH ₃	-H
CVI	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
CVJ	-Br	-OCF ₃	-H
CVK	-Br	- <i>tert</i> -butilo	-H
CVL	-Br	- <i>iso</i> -propilo	-H
CVM	-Br	-CH ₃	-CH ₃
CVN	-Br	-H	-H
CVO	-Br	-H	-Cl
CVP	-Br	-H	-Br
CVQ	-Br	-H	-F
CVR	-Br	-H	-CH ₃
CVS	-Br	-H	-CF ₃
CVT	-Br	-H	-OCH ₃
CVU	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
CVV	-Br	-H	-OCF ₃
CVW	-Br	-H	- <i>tert</i> -butilo
CVX	-Br	-H	- <i>iso</i> -propilo
CVY	-I	-Cl	-H
CVZ	-I	-Br	-H
CWA	-I	-F	-H
CWB	-I	-CH ₃	-H
CWC	-I	-CF ₃	-H
CWD	-I	-OCH ₃	-H
CWE	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
CWF	-I	-OCF ₃	-H
CWG	-I	- <i>tert</i> -butilo	-H
CWH	-I	- <i>iso</i> -propilo	-H
CWI	-I	-CH ₃	-CH ₃

ES 2 326 979 T3

CWJ	-I	-H	-H
CWK	-I	-H	-Cl
CWL	-I	-H	-Br
CWM	-I	-H	-F
CWN	-I	-H	-CH ₃
CWO	-I	-H	-CF ₃
CWP	-I	-H	-OCH ₃
CWQ	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
CWR	-I	-H	-OCF ₃
CWS	-I	-H	- <i>tert</i> -butilo
CWT	-I	-H	- <i>iso</i> -propilo

TABLA 13



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en las que:

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

ES 2 326 979 T3

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

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

ES 2 326 979 T3

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

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

ES 2 326 979 T3

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

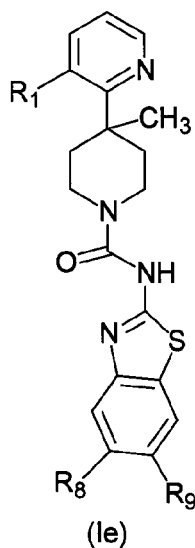
60

65

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

DDN	-Br	-H	-iso-propilo
DDO	-I	-Cl	-H
DDP	-I	-Br	-H
DDQ	-I	-F	-H
DDR	-I	-CH ₃	-H
DDS	-I	-CF ₃	-H
DDT	-I	-OCH ₃	-H
DDU	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
DDV	-I	-OCF ₃	-H
DDW	-I	-tert-butilo	-H
DDX	-I	-iso-propilo	-H
DDY	-I	-CH ₃	-CH ₃
DDZ	-I	-H	-H
DEA	-I	-H	-Cl
DEB	-I	-H	-Br
DEC	-I	-H	-F
DED	-I	-H	-CH ₃
DEE	-I	-H	-CF ₃
DEF	-I	-H	-OCH ₃
DEG	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
DEH	-I	-H	-OCF ₃
DEI	-I	-H	-tert-butilo
DEJ	-I	-H	-iso-propilo

TABLA 14



55 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en las que:

Compuesto	R ₁	R ₈	R ₉
DEK	-Cl	-Cl	-H
DEL	-Cl	-Br	-H
DEM	-Cl	-F	-H
DEN	-Cl	-CH ₃	-H
DEO	-Cl	-CF ₃	-H
DEP	-Cl	-OCH ₃	-H
DEQ	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
DER	-Cl	-OCF ₃	-H

ES 2 326 979 T3

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

DES	-Cl	- <i>tert</i> -butilo	-H
DET	-Cl	- <i>iso</i> -propilo	-H
DEU	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
DEV	-Cl	-H	-H
DEW	-Cl	-H	-CH ₃
DEX	-Cl	-H	-CF ₃
DEY	-Cl	-H	-OCH ₃
DEZ	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
DFA	-Cl	-H	-OCF ₃
DFB	-Cl	-H	- <i>tert</i> -butilo
DFC	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
DFD	-Cl	-H	-OCF ₃
DFE	-Cl	-H	- <i>tert</i> -butilo
DFF	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
DFG	-CH ₃	-Cl	-H
DFH	-CH ₃	-Br	-H
DFI	-CH ₃	-F	-H
DFJ	-CH ₃	-CH ₃	-H
DFK	-CH ₃	-CF ₃	-H
DFL	-CH ₃	-OCH ₃	-H
DFM	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
DFN	-CH ₃	-OCF ₃	-H
DFO	-CH ₃	- <i>tert</i> -butilo	-H
DFP	-CH ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
DFQ	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
DFR	-CH ₃	-H	-H
DFS	-CH ₃	-H	-Cl
DFT	-CH ₃	-H	-Br
DFU	-CH ₃	-H	-F
DFV	-CH ₃	-H	-CH ₃
DFW	-CH ₃	-H	-CF ₃
DFX	-CH ₃	-H	-OCH ₃
DFY	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
DFZ	-CH ₃	-H	-OCF ₃
DGA	-CH ₃	-H	- <i>tert</i> -butilo
DGB	-CH ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
DGC	-CF ₃	-Cl	-H
DGD	-CF ₃	-Br	-H
DGE	-CF ₃	-F	-H
DGF	-CF ₃	-CH ₃	-H
DGG	-CF ₃	-CF ₃	-H
DGH	-CF ₃	-OCH ₃	-H
DGI	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
DGJ	-CF ₃	-OCF ₃	-H
DGK	-CF ₃	- <i>tert</i> -butilo	-H
DGL	-CF ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
DGM	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
DGN	-CF ₃	-H	-H
DGO	-CF ₃	-H	-Cl
DGP	-CF ₃	-H	-Br
DGQ	-CF ₃	-H	-F
DGR	-CF ₃	-H	-CH ₃

ES 2 326 979 T3

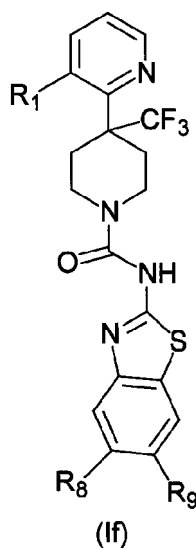
DGS	-CF ₃	-H	-CF ₃
DGT	-CF ₃	-H	-OCH ₃
DGU	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
DGV	-CF ₃	-H	-OCF ₃
DGW	-CF ₃	-H	- <i>tert</i> -butilo
DGX	-CF ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
DGY	-CHF ₂	-Cl	-H
DGZ	-CHF ₂	-Br	-H
DHA	-CHF ₂	-F	-H
DHB	-CHF ₂	-CH ₃	-H
DHC	-CHF ₂	-CF ₃	-H
DHD	-CHF ₂	-OCH ₃	-H
DHE	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
DHF	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
DHG	-CHF ₂	- <i>tert</i> -butilo	-H
DHH	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
DHI	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
DHJ	-CHF ₂	-H	-H
DHK	-CHF ₂	-H	-Cl
DHL	-CHF ₂	-H	-Br
DHM	-CHF ₂	-H	-F
DHN	-CHF ₂	-H	-CH ₃
DHO	-CHF ₂	-H	-CF ₃
DHP	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
DHQ	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
DHR	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
DHS	-CHF ₂	-H	- <i>tert</i> -butilo
DHT	-CHF ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
DHU	-OH	-Cl	-H
DHV	-OH	-Br	-H
DHW	-OH	-F	-H
DHX	-OH	-CH ₃	-H
DHY	-OH	-CF ₃	-H
DHZ	-OH	-OCH ₃	-H
DIA	-OH	-OCH ₂ CH ₃	-H
DIB	-OH	-OCF ₃	-H
DIC	-OH	- <i>tert</i> -butilo	-H
DID	-OH	- <i>iso</i> -propilo	-H
DIE	-OH	-CH ₃	-CH ₃
DIF	-OH	-H	-H
DIG	-OH	-H	-Cl
DIH	-OH	-H	-Br
DII	-OH	-H	-F
DIJ	-OH	-H	-CH ₃
DIK	-OH	-H	-CF ₃
DIL	-OH	-H	-OCH ₃
DIM	-OH	-H	-OCH ₂ CH ₃
DIN	-OH	-H	-OCF ₃
DIO	-OH	-H	- <i>tert</i> -butilo
DIP	-OH	-H	- <i>iso</i> -propilo
DIQ	-NO ₂	-Cl	-H
DIR	-NO ₂	-Br	-H

ES 2 326 979 T3

	DIS	-NO ₂	-F	-H
	DIT	-NO ₂	-CH ₃	-H
5	DIU	-NO ₂	-CF ₃	-H
	DIV	-NO ₂	-OCH ₃	-H
	DIW	-NO ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
	DIX	-NO ₂	-OCF ₃	-H
10	DIY	-NO ₂	- <i>tert</i> -butilo	-H
	DIZ	-NO ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
	DJA	-NO ₂	-CH ₃	-CH ₃
	DJB	-NO ₂	-H	-H
15	DJC	-NO ₂	-H	-Cl
	DJD	-NO ₂	-H	-Br
	DJE	-NO ₂	-H	-F
	DJF	-NO ₂	-H	-CH ₃
20	DJG	-NO ₂	-H	-CF ₃
	DJH	-NO ₂	-H	-OCH ₃
	DJI	-NO ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
	DJJ	-NO ₂	-H	-OCF ₃
25	DJK	-NO ₂	-H	- <i>tert</i> -butilo
	DJL	-NO ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
	DJM	-CN	-Br	-H
	DJN	-CN	-Cl	-H
30	DJO	-CN	-F	-H
	DJP	-CN	-CH ₃	-H
	DJQ	-CN	-CF ₃	-H
	DJR	-CN	-OCH ₃	-H
35	DJS	-CN	-OCH ₂ CH ₃	-H
	DJT	-CN	-OCF ₃	-H
	DJU	-CN	- <i>tert</i> -butilo	-H
	DJV	-CN	- <i>iso</i> -propilo	-H
40	DJW	-CN	-CH ₃	-CH ₃
	DJX	-CN	-H	-H
	DJY	-CN	-H	-Cl
45	DJZ	-CN	-H	-Br
	DKA	-CN	-H	-F
	DKB	-CN	-H	-CH ₃
	DKC	-CN	-H	-CF ₃
50	DKD	-CN	-H	-OCH ₃
	DKE	-CN	-H	-OCH ₂ CH ₃
	DKF	-CN	-H	-OCF ₃
	DKG	-CN	-H	- <i>tert</i> -butilo
	DKH	-CN	-H	- <i>iso</i> -propilo
55	DKI	-Br	-Br	-H
	DKJ	-Br	-Cl	-H
	DKK	-Br	-F	-H
60	DKL	-Br	-CH ₃	-H
	DKM	-Br	-CF ₃	-H
	DKN	-Br	-OCH ₃	-H
	DKO	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
65	DKP	-Br	-OCF ₃	-H
	DKQ	-Br	- <i>tert</i> -butilo	-H
	DKR	-Br	- <i>iso</i> -propilo	-H

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

TABLA 15



ES 2 326 979 T3

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en las que:

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Compuesto	R ₁	R ₈	R ₉
DMA	-Cl	-Cl	-H
DMB	-Cl	-Br	-H
DMC	-Cl	-F	-H
DMD	-Cl	-CH ₃	-H
DME	-Cl	-CF ₃	-H
DMF	-Cl	-OCH ₃	-H
DMG	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
DMH	-Cl	-OCF ₃	-H
DMI	-Cl	- <i>tert</i> -butilo	-H
DMJ	-Cl	- <i>iso</i> -propilo	-H
DMK	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
DML	-Cl	-H	-H
DMM	-Cl	-H	-CH ₃
DMN	-Cl	-H	-CF ₃
DMO	-Cl	-H	-OCH ₃
DMP	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
DMQ	-Cl	-H	-OCF ₃
DMR	-Cl	-H	- <i>tert</i> -butilo
DMS	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
DMT	-Cl	-H	-OCF ₃
DMU	-Cl	-H	- <i>tert</i> -butilo
DMV	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
DMW	-CH ₃	-Cl	-H
DMX	-CH ₃	-Br	-H
DMY	-CH ₃	-F	-H
DMZ	-CH ₃	-CH ₃	-H
DNA	-CH ₃	-CF ₃	-H
DNB	-CH ₃	-OCH ₃	-H
DNC	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
DND	-CH ₃	-OCF ₃	-H
DNE	-CH ₃	- <i>tert</i> -butilo	-H
DNF	-CH ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
DNG	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
DNH	-CH ₃	-H	-H
DNI	-CH ₃	-H	-Cl
DNJ	-CH ₃	-H	-Br
DNK	-CH ₃	-H	-F
DNL	-CH ₃	-H	-CH ₃
DNM	-CH ₃	-H	-CF ₃
DNN	-CH ₃	-H	-OCH ₃
DNO	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
DNP	-CH ₃	-H	-OCF ₃
DNQ	-CH ₃	-H	- <i>tert</i> -butilo
DNR	-CH ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
DNS	-CF ₃	-Cl	-H
DNT	-CF ₃	-Br	-H
DNU	-CF ₃	-F	-H
DNV	-CF ₃	-CH ₃	-H
DNW	-CF ₃	-CF ₃	-H
DNX	-CF ₃	-OCH ₃	-H

ES 2 326 979 T3

DNY	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
DNZ	-CF ₃	-OCF ₃	-H
DOA	-CF ₃	- <i>tert</i> -butilo	-H
DOB	-CF ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
DOC	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
DOD	-CF ₃	-H	-H
DOE	-CF ₃	-H	-Cl
DOF	-CF ₃	-H	-Br
DOG	-CF ₃	-H	-F
DOH	-CF ₃	-H	-CH ₃
DOI	-CF ₃	-H	-CF ₃
DOJ	-CF ₃	-H	-OCH ₃
DOK	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
DOL	-CF ₃	-H	-OCF ₃
DOM	-CF ₃	-H	- <i>tert</i> -butilo
DON	-CF ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
DOO	-CHF ₂	-Cl	-H
DOP	-CHF ₂	-Br	-H
DOQ	-CHF ₂	-F	-H
DOR	-CHF ₂	-CH ₃	-H
DOS	-CHF ₂	-CF ₃	-H
DOT	-CHF ₂	-OCH ₃	-H
DOU	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
DOV	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
DOW	-CHF ₂	- <i>tert</i> -butilo	-H
DOX	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
DOY	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
DOZ	-CHF ₂	-H	-H
DPA	-CHF ₂	-H	-Cl
DPB	-CHF ₂	-H	-Br
DPC	-CHF ₂	-H	-F
DPD	-CHF ₂	-H	-CH ₃
DPE	-CHF ₂	-H	-CF ₃
DPF	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
DPG	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
DPH	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
DPI	-CHF ₂	-H	- <i>tert</i> -butilo
DPJ	-CHF ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
DPK	-OH	-Cl	-H
DPL	-OH	-Br	-H
DPM	-OH	-F	-H
DPN	-OH	-CH ₃	-H
DPO	-OH	-CF ₃	-H
DPP	-OH	-OCH ₃	-H
DPQ	-OH	-OCH ₂ CH ₃	-H
DPR	-OH	-OCF ₃	-H
DPS	-OH	- <i>tert</i> -butilo	-H
DPT	-OH	- <i>iso</i> -propilo	-H
DPU	-OH	-CH ₃	-CH ₃
DPV	-OH	-H	-H
DPW	-OH	-H	-Cl
DPX	-OH	-H	-Br

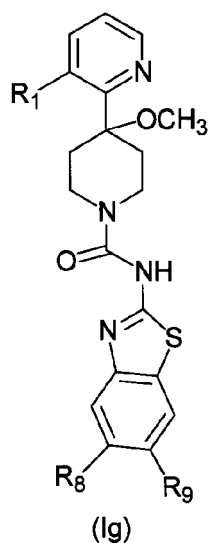
ES 2 326 979 T3

	DPY	-OH	-H	-F
	DPZ	-OH	-H	-CH ₃
5	DQA	-OH	-H	-CF ₃
	DQB	-OH	-H	-OCH ₃
	DQC	-OH	-H	-OCH ₂ CH ₃
	DQD	-OH	-H	-OCF ₃
10	DQE	-OH	-H	- <i>tert</i> -butilo
	DQF	-OH	-H	- <i>iso</i> -propilo
	DQG	-NO ₂	-Cl	-H
	DQH	-NO ₂	-Br	-H
15	DQI	-NO ₂	-F	-H
	DQJ	-NO ₂	-CH ₃	-H
	DQK	-NO ₂	-CF ₃	-H
	DQL	-NO ₂	-OCH ₃	-H
20	DQM	-NO ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
	DQN	-NO ₂	-OCF ₃	-H
	DQO	-NO ₂	- <i>tert</i> -butilo	-H
	DQP	-NO ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
25	DQQ	-NO ₂	-CH ₃	-CH ₃
	DQR	-NO ₂	-H	-H
	DQS	-NO ₂	-H	-Cl
	DQT	-NO ₂	-H	-Br
30	DQU	-NO ₂	-H	-F
	DQV	-NO ₂	-H	-CH ₃
	DQW	-NO ₂	-H	-CF ₃
	DQX	-NO ₂	-H	-OCH ₃
35	DQY	-NO ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
	DQZ	-NO ₂	-H	-OCF ₃
	DRA	-NO ₂	-H	- <i>tert</i> -butilo
	DRB	-NO ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
40	DRC	-CN	-Br	-H
	DRD	-CN	-Cl	-H
	DRE	-CN	-F	-H
	DRF	-CN	-CH ₃	-H
45	DRG	-CN	-CF ₃	-H
	DRH	-CN	-OCH ₃	-H
	DRI	-CN	-OCH ₂ CH ₃	-H
	DRJ	-CN	-OCF ₃	-H
50	DRK	-CN	- <i>tert</i> -butilo	-H
	DRL	-CN	- <i>iso</i> -propilo	-H
	DRM	-CN	-CH ₃	-CH ₃
55	DRN	-CN	-H	-H
	DRO	-CN	-H	-Cl
	DRP	-CN	-H	-Br
	DRQ	-CN	-H	-F
60	DRR	-CN	-H	-CH ₃
	DRS	-CN	-H	-CF ₃
	DRT	-CN	-H	-OCH ₃
	DRU	-CN	-H	-OCH ₂ CH ₃
65	DRV	-CN	-H	-OCF ₃
	DRW	-CN	-H	- <i>tert</i> -butilo
	DRX	-CN	-H	- <i>iso</i> -propilo

ES 2 326 979 T3

DRY	-Br	-Br	-H
DRZ	-Br	-Cl	-H
DSA	-Br	-F	-H
DSB	-Br	-CH ₃	-H
DSC	-Br	-CF ₃	-H
DSD	-Br	-OCH ₃	-H
DSE	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
DSF	-Br	-OCF ₃	-H
DSG	-Br	- <i>tert</i> -butilo	-H
DSH	-Br	- <i>iso</i> -propilo	-H
DSI	-Br	-CH ₃	-CH ₃
DSJ	-Br	-H	-H
DSK	-Br	-H	-Cl
DSL	-Br	-H	-Br
DSM	-Br	-H	-F
DSN	-Br	-H	-CH ₃
DSO	-Br	-H	-CF ₃
DSP	-Br	-H	-OCH ₃
DSQ	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
DSR	-Br	-H	-OCF ₃
DSS	-Br	-H	- <i>tert</i> -butilo
DST	-Br	-H	- <i>iso</i> -propilo
DSU	-I	-Cl	-H
DSV	-I	-Br	-H
DSW	-I	-F	-H
DSX	-I	-CH ₃	-H
DSY	-I	-CF ₃	-H
DSZ	-I	-OCH ₃	-H
DTA	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
DTB	-I	-OCF ₃	-H
DTC	-I	- <i>tert</i> -butilo	-H
DTD	-I	- <i>iso</i> -propilo	-H
DTE	-I	-CH ₃	-CH ₃
DTF	-I	-H	-H
DTG	-I	-H	-Cl
DTH	-I	-H	-Br
DTI	-I	-H	-F
DTJ	-I	-H	-CH ₃
DTK	-I	-H	-CF ₃
DTL	-I	-H	-OCH ₃
DTM	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
DTN	-I	-H	-OCF ₃
DTO	-I	-H	- <i>tert</i> -butilo
DTP	-I	-H	- <i>iso</i> -propilo

TABLA 16



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en las que:

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

ES 2 326 979 T3

	DUV	-CH ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
	DUW	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
5	DUX	-CH ₃	-H	-H
	DUY	-CH ₃	-H	-Cl
	DUZ	-CH ₃	-H	-Br
	DVA	-CH ₃	-H	-F
10	DVB	-CH ₃	-H	-CH ₃
	DVC	-CH ₃	-H	-CF ₃
	DVD	-CH ₃	-H	-OCH ₃
	DVE	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
15	DVF	-CH ₃	-H	-OCF ₃
	DVG	-CH ₃	-H	- <i>tert</i> -butilo
	DVH	-CH ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
	DVI	-CF ₃	-Cl	-H
20	DVJ	-CF ₃	-Br	-H
	DVK	-CF ₃	-F	-H
	DVL	-CF ₃	-CH ₃	-H
	DVM	-CF ₃	-CF ₃	-H
25	DVN	-CF ₃	-OCH ₃	-H
	DVO	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
	DVP	-CF ₃	-OCF ₃	-H
	DVQ	-CF ₃	- <i>tert</i> -butilo	-H
30	DVR	-CF ₃	- <i>iso</i> -propilo	-H
	DVS	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
	DVT	-CF ₃	-H	-H
	DVU	-CF ₃	-H	-Cl
35	DVV	-CF ₃	-H	-Br
	DWW	-CF ₃	-H	-F
	DVX	-CF ₃	-H	-CH ₃
40	DVY	-CF ₃	-H	-CF ₃
	DVZ	-CF ₃	-H	-OCH ₃
	DWA	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
	DWB	-CF ₃	-H	-OCF ₃
45	DWC	-CF ₃	-H	- <i>tert</i> -butilo
	DWD	-CF ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
	DWE	-CHF ₂	-Cl	-H
	DWF	-CHF ₂	-Br	-H
50	DWG	-CHF ₂	-F	-H
	DWH	-CHF ₂	-CH ₃	-H
	DWI	-CHF ₂	-CF ₃	-H
	DWJ	-CHF ₂	-OCH ₃	-H
55	DWK	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
	DWL	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
	DWM	-CHF ₂	- <i>tert</i> -butilo	-H
	DWN	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
60	DWO	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
	DWP	-CHF ₂	-H	-H
	DWQ	-CHF ₂	-H	-Cl
	DWR	-CHF ₂	-H	-Br
65	DWS	-CHF ₂	-H	-F
	DWT	-CHF ₂	-H	-CH ₃
	DWU	-CHF ₂	-H	-CF ₃

ES 2 326 979 T3

	DWV	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
	DWW	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
5	DWX	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
	DWY	-CHF ₂	-H	- <i>tert</i> -butilo
	DWZ	-CHF ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
	DXA	-OH	-Cl	-H
10	DXB	-OH	-Br	-H
	DXC	-OH	-F	-H
	DXD	-OH	-CH ₃	-H
	DXE	-OH	-CF ₃	-H
15	DXF	-OH	-OCH ₃	-H
	DXG	-OH	-OCH ₂ CH ₃	-H
	DXH	-OH	-OCF ₃	-H
	DXI	-OH	- <i>tert</i> -butilo	-H
20	DXJ	-OH	- <i>iso</i> -propilo	-H
	DXK	-OH	-CH ₃	-CH ₃
	DXL	-OH	-H	-H
	DXM	-OH	-H	-Cl
25	DXN	-OH	-H	-Br
	DXO	-OH	-H	-F
	DXP	-OH	-H	-CH ₃
	DXQ	-OH	-H	-CF ₃
30	DXR	-OH	-H	-OCH ₃
	DXS	-OH	-H	-OCH ₂ CH ₃
	DXT	-OH	-H	-OCF ₃
	DXU	-OH	-H	- <i>tert</i> -butilo
35	DXV	-OH	-H	- <i>iso</i> -propilo
	DXW	-NO ₂	-Cl	-H
	DXX	-NO ₂	-Br	-H
	DXY	-NO ₂	-F	-H
40	DXZ	-NO ₂	-CH ₃	-H
	DYA	-NO ₂	-CF ₃	-H
	DYB	-NO ₂	-OCH ₃	-H
	DYC	-NO ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
45	DYD	-NO ₂	-OCF ₃	-H
	DYE	-NO ₂	- <i>tert</i> -butilo	-H
	DYF	-NO ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
	DYG	-NO ₂	-CH ₃	-CH ₃
50	DYH	-NO ₂	-H	-H
	DYI	-NO ₂	-H	-Cl
	DYJ	-NO ₂	-H	-Br
55	DYK	-NO ₂	-H	-F
	DYL	-NO ₂	-H	-CH ₃
	DYM	-NO ₂	-H	-CF ₃
	DYN	-NO ₂	-H	-OCH ₃
60	DYO	-NO ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
	DYP	-NO ₂	-H	-OCF ₃
	DYQ	-NO ₂	-H	- <i>tert</i> -butilo
	DYR	-NO ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
65	DYS	-CN	-Br	-H
	DYT	-CN	-Cl	-H
	DYU	-CN	-F	-H

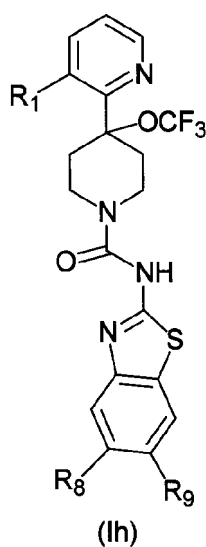
ES 2 326 979 T3

	DYV	-CN	-CH ₃	-H
	DYW	-CN	-CF ₃	-H
5	DYX	-CN	-OCH ₃	-H
	DYY	-CN	-OCH ₂ CH ₃	-H
	DYZ	-CN	-OCF ₃	-H
	DZA	-CN	- <i>tert</i> -butilo	-H
10	DZB	-CN	- <i>iso</i> -propilo	-H
	DZC	-CN	-CH ₃	-CH ₃
	DZD	-CN	-H	-H
	DZE	-CN	-H	-Cl
15	DZF	-CN	-H	-Br
	DZG	-CN	-H	-F
	DZH	-CN	-H	-CH ₃
	DZI	-CN	-H	-CF ₃
20	DZJ	-CN	-H	-OCH ₃
	DZK	-CN	-H	-OCH ₂ CH ₃
	DZL	-CN	-H	-OCF ₃
	DZM	-CN	-H	- <i>tert</i> -butilo
25	DZN	-CN	-H	- <i>iso</i> -propilo
	DZO	-Br	-Br	-H
	DZP	-Br	-Cl	-H
	DZQ	-Br	-F	-H
30	DZR	-Br	-CH ₃	-H
	DZS	-Br	-CF ₃	-H
	DZT	-Br	-OCH ₃	-H
	DZU	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
35	DZV	-Br	-OCF ₃	-H
	DZW	-Br	- <i>tert</i> -butilo	-H
	DZX	-Br	- <i>iso</i> -propilo	-H
40	DZY	-Br	-CH ₃	-CH ₃
	DZZ	-Br	-H	-H
	EAA	-Br	-H	-Cl
	EAB	-Br	-H	-Br
	EAC	-Br	-H	-F
45	EAD	-Br	-H	-CH ₃
	EAE	-Br	-H	-CF ₃
	EAF	-Br	-H	-OCH ₃
	EAG	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
50	EAH	-Br	-H	-OCF ₃
	EAI	-Br	-H	- <i>tert</i> -butilo
	EAJ	-Br	-H	- <i>iso</i> -propilo
55	EAK	-I	-Cl	-H
	EAL	-I	-Br	-H
	EAM	-I	-F	-H
	EAN	-I	-CH ₃	-H
60	EAO	-I	-CF ₃	-H
	EAP	-I	-OCH ₃	-H
	EAQ	-I	-OCH ₂ CH ₃	-H
	EAR	-I	-OCF ₃	-H
65	EAS	-I	- <i>tert</i> -butilo	-H
	EAT	-I	- <i>iso</i> -propilo	-H
	EAU	-I	-CH ₃	-CH ₃

ES 2 326 979 T3

EAV	-I	-H	-H
EAW	-I	-H	-Cl
EAX	-I	-H	-Br
EAY	-I	-H	-F
EAZ	-I	-H	-CH ₃
EBA	-I	-H	-CF ₃
EBB	-I	-H	-OCH ₃
EBC	-I	-H	-OCH ₂ CH ₃
EBD	-I	-H	-OCF ₃
EBE	-I	-H	- <i>tert</i> -butilo
EBF	-I	-H	- <i>iso</i> -propilo

TABLA 17



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en las que:

Compuesto	R ₁	R ₈	R ₉
EBG	-Cl	-Cl	-H
EBH	-Cl	-Br	-H
EBI	-Cl	-F	-H
EBJ	-Cl	-CH ₃	-H
EBK	-Cl	-CF ₃	-H
EBL	-Cl	-OCH ₃	-H
EBM	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
EBN	-Cl	-OCF ₃	-H
EBO	-Cl	- <i>tert</i> -butilo	-H
EBP	-Cl	- <i>iso</i> -propilo	-H
EBQ	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
EBR	-Cl	-H	-H
EBS	-Cl	-H	-CH ₃
EBT	-Cl	-H	-CF ₃
EBU	-Cl	-H	-OCH ₃
EBV	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
EBW	-Cl	-H	-OCF ₃
EBX	-Cl	-H	- <i>tert</i> -butilo
EBY	-Cl	-H	- <i>iso</i> -propilo
EBZ	-Cl	-H	-OCF ₃

ES 2 326 979 T3

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

ES 2 326 979 T3

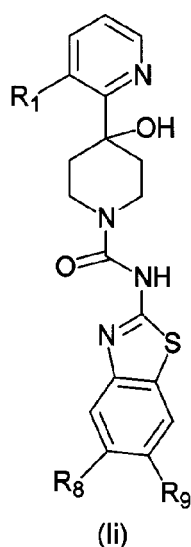
	EEA	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
	EEB	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
5	EEC	-CHF ₂	- <i>tert</i> -butilo	-H
	EED	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
	EEE	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
	EEF	-CHF ₂	-H	-H
10	EEG	-CHF ₂	-H	-Cl
	EEH	-CHF ₂	-H	-Br
	EEI	-CHF ₂	-H	-F
	EEJ	-CHF ₂	-H	-CH ₃
15	EEK	-CHF ₂	-H	-CF ₃
	EEL	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
	EEM	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
	EEN	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
20	EEO	-CHF ₂	-H	- <i>tert</i> -butilo
	EEP	-CHF ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
	EEQ	-OH	-Cl	-H
	EER	-OH	-Br	-H
25	EES	-OH	-F	-H
	EET	-OH	-CH ₃	-H
	EEU	-OH	-CF ₃	-H
	EEV	-OH	-OCH ₃	-H
30	EEW	-OH	-OCH ₂ CH ₃	-H
	EEX	-OH	-OCF ₃	-H
	EEY	-OH	- <i>tert</i> -butilo	-H
	EEZ	-OH	- <i>iso</i> -propilo	-H
35	EFA	-OH	-CH ₃	-CH ₃
	EFB	-OH	-H	-H
	EFC	-OH	-H	-Cl
	EFD	-OH	-H	-Br
40	EFE	-OH	-H	-F
	EFF	-OH	-H	-CH ₃
	EFG	-OH	-H	-CF ₃
45	EFH	-OH	-H	-OCH ₃
	EFI	-OH	-H	-OCH ₂ CH ₃
	EFJ	-OH	-H	-OCF ₃
	EFK	-OH	-H	- <i>tert</i> -butilo
50	EFL	-OH	-H	- <i>iso</i> -propilo
	EFM	-NO ₂	-Cl	-H
	EFN	-NO ₂	-Br	-H
	EFO	-NO ₂	-F	-H
55	EFP	-NO ₂	-CH ₃	-H
	EFQ	-NO ₂	-CF ₃	-H
	EFR	-NO ₂	-OCH ₃	-H
	EFS	-NO ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
60	EFT	-NO ₂	-OCF ₃	-H
	EFU	-NO ₂	- <i>tert</i> -butilo	-H
	EFV	-NO ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
	EFW	-NO ₂	-CH ₃	-CH ₃
65	EFX	-NO ₂	-H	-H
	EFY	-NO ₂	-H	-Cl
	EFZ	-NO ₂	-H	-Br

ES 2 326 979 T3

5	EGA	-NO ₂	-H	-F
	EGB	-NO ₂	-H	-CH ₃
	EGC	-NO ₂	-H	-CF ₃
	EGD	-NO ₂	-H	-OCH ₃
	EGE	-NO ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
	EGF	-NO ₂	-H	-OCF ₃
10	EGG	-NO ₂	-H	- <i>tert</i> -butilo
	EGH	-NO ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
	EGI	-CN	-Br	-H
	EGJ	-CN	-Cl	-H
15	EGK	-CN	-F	-H
	EGL	-CN	-CH ₃	-H
	EGM	-CN	-CF ₃	-H
	EGN	-CN	-OCH ₃	-H
20	EGO	-CN	-OCH ₂ CH ₃	-H
	EGP	-CN	-OCF ₃	-H
	EGQ	-CN	- <i>tert</i> -butilo	-H
	EGR	-CN	- <i>iso</i> -propilo	-H
25	EGS	-CN	-CH ₃	-CH ₃
	EGT	-CN	-H	-H
	EGU	-CN	-H	-Cl
	EGV	-CN	-H	-Br
30	EGW	-CN	-H	-F
	EGX	-CN	-H	-CH ₃
	EGY	-CN	-H	-CF ₃
	EGZ	-CN	-H	-OCH ₃
35	EHA	-CN	-H	-OCH ₂ CH ₃
	EHB	-CN	-H	-OCF ₃
	EHC	-CN	-H	- <i>tert</i> -butilo
	EHD	-CN	-H	- <i>iso</i> -propilo
40	EHE	-Br	-Br	-H
	EHF	-Br	-Cl	-H
	EHG	-Br	-F	-H
	EHH	-Br	-CH ₃	-H
45	EHI	-Br	-CF ₃	-H
	EHJ	-Br	-OCH ₃	-H
	EHK	-Br	-OCH ₂ CH ₃	-H
	EHL	-Br	-OCF ₃	-H
50	EHM	-Br	- <i>tert</i> -butilo	-H
	EHN	-Br	- <i>iso</i> -propilo	-H
	EHO	-Br	-CH ₃	-CH ₃
55	EHP	-Br	-H	-H
	EHQ	-Br	-H	-Cl
	EHR	-Br	-H	-Br
	EHS	-Br	-H	-F
60	EHT	-Br	-H	-CH ₃
	EHU	-Br	-H	-CF ₃
	EHV	-Br	-H	-OCH ₃
	EHW	-Br	-H	-OCH ₂ CH ₃
65	EHX	-Br	-H	-OCF ₃
	EHY	-Br	-H	- <i>tert</i> -butilo
	EHZ	-Br	-H	- <i>iso</i> -propilo

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

TABLA 18



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en las que:

Compuesto	R ₁	R ₈	R ₉
EIW	-Cl	-Cl	-H
EIX	-Cl	-Br	-H
EIY	-Cl	-F	-H
EIZ	-Cl	-CH ₃	-H
EJA	-Cl	-CF ₃	-H
EJB	-Cl	-OCH ₃	-H
EJC	-Cl	-OCH ₂ CH ₃	-H
EJD	-Cl	-OCF ₃	-H
EJE	-Cl	- <i>tert</i> -butilo	-H

ES 2 326 979 T3

	EJF	-Cl	-iso-propilo	-H
	EJG	-Cl	-CH ₃	-CH ₃
5	EJH	-Cl	-H	-H
	EJI	-Cl	-H	-CH ₃
	EJJ	-Cl	-H	-CF ₃
	EJK	-Cl	-H	-OCH ₃
10	EJL	-Cl	-H	-OCH ₂ CH ₃
	EJM	-Cl	-H	-OCF ₃
	EJN	-Cl	-H	-tert-butilo
	EJO	-Cl	-H	-iso-propilo
15	EJP	-Cl	-H	-OCF ₃
	EJQ	-Cl	-H	-tert-butilo
	EJR	-Cl	-H	-iso-propilo
	EJS	-CH ₃	-Cl	-H
20	EJT	-CH ₃	-Br	-H
	EJU	-CH ₃	-F	-H
	EJV	-CH ₃	-CH ₃	-H
	EJW	-CH ₃	-CF ₃	-H
25	EJX	-CH ₃	-OCH ₃	-H
	EJY	-CH ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
	EJZ	-CH ₃	-OCF ₃	-H
	EKA	-CH ₃	-tert-butilo	-H
30	EKB	-CH ₃	-iso-propilo	-H
	EKC	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
	EKD	-CH ₃	-H	-H
	EKE	-CH ₃	-H	-Cl
35	EKF	-CH ₃	-H	-Br
	EKG	-CH ₃	-H	-F
	EKH	-CH ₃	-H	-CH ₃
	EKI	-CH ₃	-H	-CF ₃
40	EKJ	-CH ₃	-H	-OCH ₃
	EKK	-CH ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
	EKL	-CH ₃	-H	-OCF ₃
45	EKM	-CH ₃	-H	-tert-butilo
	EKN	-CH ₃	-H	-iso-propilo
	EKO	-CF ₃	-Cl	-H
	EKP	-CF ₃	-Br	-H
50	EKQ	-CF ₃	-F	-H
	EKR	-CF ₃	-CH ₃	-H
	EKS	-CF ₃	-CF ₃	-H
	EKT	-CF ₃	-OCH ₃	-H
55	EKU	-CF ₃	-OCH ₂ CH ₃	-H
	EKV	-CF ₃	-OCF ₃	-H
	EKW	-CF ₃	-tert-butilo	-H
	EKX	-CF ₃	-iso-propilo	-H
60	EKY	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃
	EKZ	-CF ₃	-H	-H
	ELA	-CF ₃	-H	-Cl
	ELB	-CF ₃	-H	-Br
65	ELC	-CF ₃	-H	-F
	ELD	-CF ₃	-H	-CH ₃
	ELE	-CF ₃	-H	-CF ₃

ES 2 326 979 T3

	ELF	-CF ₃	-H	-OCH ₃
	ELG	-CF ₃	-H	-OCH ₂ CH ₃
5	ELH	-CF ₃	-H	-OCF ₃
	ELI	-CF ₃	-H	- <i>tert</i> -butilo
	ELJ	-CF ₃	-H	- <i>iso</i> -propilo
	ELK	-CHF ₂	-Cl	-H
10	ELL	-CHF ₂	-Br	-H
	ELM	-CHF ₂	-F	-H
	ELN	-CHF ₂	-CH ₃	-H
	ELO	-CHF ₂	-CF ₃	-H
15	ELP	-CHF ₂	-OCH ₃	-H
	ELQ	-CHF ₂	-OCH ₂ CH ₃	-H
	ELR	-CHF ₂	-OCF ₃	-H
	ELS	-CHF ₂	- <i>tert</i> -butilo	-H
20	ELT	-CHF ₂	- <i>iso</i> -propilo	-H
	ELU	-CHF ₂	-CH ₃	-CH ₃
	ELV	-CHF ₂	-H	-H
	ELW	-CHF ₂	-H	-Cl
25	ELX	-CHF ₂	-H	-Br
	ELY	-CHF ₂	-H	-F
	ELZ	-CHF ₂	-H	-CH ₃
	EMA	-CHF ₂	-H	-CF ₃
30	EMB	-CHF ₂	-H	-OCH ₃
	EMC	-CHF ₂	-H	-OCH ₂ CH ₃
	EMD	-CHF ₂	-H	-OCF ₃
	EME	-CHF ₂	-H	- <i>tert</i> -butilo
35	EMF	-CHF ₂	-H	- <i>iso</i> -propilo
	EMG	-OH	-Cl	-H
	EMH	-OH	-Br	-H
	EMI	-OH	-F	-H
40	EMJ	-OH	-CH ₃	-H
	EMK	-OH	-CF ₃	-H
	EML	-OH	-OCH ₃	-H
	EMM	-OH	-OCH ₂ CH ₃	-H
45	EMN	-OH	-OCF ₃	-H
	EMO	-OH	- <i>tert</i> -butilo	-H
	EMP	-OH	- <i>iso</i> -propilo	-H
	EMQ	-OH	-CH ₃	-CH ₃
50	EMR	-OH	-H	-H
	EMS	-OH	-H	-Cl
	EMT	-OH	-H	-Br
	EMU	-OH	-H	-F
55	EMV	-OH	-H	-CH ₃
	EMW	-OH	-H	-CF ₃
	EMX	-OH	-H	-OCH ₃
60	EMY	-OH	-H	-OCH ₂ CH ₃
	EMZ	-OH	-H	-OCF ₃
	ENA	-OH	-H	- <i>tert</i> -butilo
	ENB	-OH	-H	- <i>iso</i> -propilo
	ENC	-NO ₂	-Cl	-H
65	END	-NO ₂	-Br	-H
	ENE	-NO ₂	-F	-H

ES 2 326 979 T3

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

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

4.5 Definiciones

50 Tal como se usan en el presente documento, las expresiones usadas anteriormente tienen el siguiente significado:

“-alquilo(C₁-C₁₀)” significa un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificado que tiene entre 1 y 10 átomos de carbono. Entre los -alquilos(C₁-C₁₀) de cadena lineal representativos se incluyen -metilo, -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo, -n-hexilo, -n-heptilo, -n-octilo, -n-nonilo, y -n-decilo. Entre los -alquilos(C₁-C₁₀) ramificados representativos se incluyen -*iso*-propilo, -*sec*-butilo, -*iso*-butilo, -*tert*-butilo, -*iso*-pentilo, -*neo*-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 3-etilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-metilhexilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 1,2-dimetilpentilo, 1,3-dimetilpentilo, 1,2-dimetilhexilo, 1,3-dimetilhexilo, 3,3-dimetilhexilo, 1,2-dimetilheptilo, 1,3-dimetilheptilo, y 3,3-dimetilheptilo.

“-alquilo(C₁-C₆)” significa un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificado que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono. Entre los -alquilos(C₁-C₆) de cadena lineal representativos se incluyen -metilo, -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo, y -n-hexilo. Entre los -alquilos(C₁-C₆) ramificados representativos se incluyen -*iso*-propilo, -*sec*-butilo, -*iso*-butilo, -*tert*-butilo, -*iso*-pentilo, -*neo*-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 3-etilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, y 3,3-dimetilbutilo.

ES 2 326 979 T3

“-alquilo(C_1-C_4)” significa un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono. Entre los -alquilos(C_1-C_4) de cadena lineal representativos se incluyen -metilo, -etilo, -n-propilo, y -n-butilo. Entre los -alquilos(C_1-C_4) ramificados representativos se incluyen -*iso*-propilo, -*sec*-butilo, -*iso*-butilo, y -*tert*-butilo.

5 “-alqueno(C_2-C_{10})” significa un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificado que tiene entre 2 y 10 átomos de carbono y que incluye por lo menos un enlace doble carbono-carbono. Entre los alquenos(C_2-C_{10}) de cadena lineal y ramificados representativos se incluyen -vinilo, -alilo, -1-butenilo, -2-butenilo, -*iso*-butilenilo, -1-pentenilo, -2-pentenilo, -3-metil-1-butenilo, -2-metil-2-butenilo, -2,3-dimetil-2-butenilo, -1-hexenilo, -2-hexenilo, -3-hexenilo, -1-heptenilo, -2-heptenilo, -3-heptenilo, -1-octenilo, -2-octenilo, -3-octenilo, -1-nonenilo, -2-nonenilo, -3-nonenilo, -1-decenilo, -2-decenilo, -3-decenilo y similares.

15 “-alqueno(C_2-C_6)” significa un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificado que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono y que incluye por lo menos un enlace doble carbono-carbono. Entre los alquenos(C_2-C_6) de cadena lineal y ramificados representativos se incluyen -vinilo, -alilo, -1-butenilo, -2-butenilo, -*iso*-butilenilo, -1-pentenilo, -2-pentenilo, -3-metil-1-butenilo, -2-metil-2-butenilo, -2,3-dimetil-2-butenilo, -1-hexenilo, -2-hexenilo, -3-hexenilo y similares.

20 “-alquino(C_2-C_{10})” significa un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificado que tiene entre 2 y 10 átomos de carbono y que incluye por lo menos un enlace triple carbono-carbono. Entre los alquinos(C_2-C_{10}) de cadena lineal y ramificados representativos se incluyen -acetilenilo, -propinilo, -1-butenilo, -2-butenilo, -1-pentinilo, -2-pentinilo, -3-metil-1-butenilo, -4-pentinilo, -1-hexinilo, -2-hexinilo, -5-hexinilo, -1-heptinilo, -2-heptinilo, -6-heptinilo, -1-octinilo, -2-octinilo, -7-octinilo, -1-noninilo, -2-noninilo, -8-noninilo, -1-decinilo, -2-decinilo, -9-decinilo y similares.

25 “-alquino(C_2-C_6)” significa un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificado que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono y que incluye por lo menos un enlace triple carbono-carbono. Entre los alquinos(C_2-C_6) de cadena lineal y ramificados representativos se incluyen -acetilenilo, -propinilo, -1-butenilo, -2-butenilo, -1-pentinilo, -2-pentinilo, -3-metil-1-butenilo, -4-pentinilo, -1-hexinilo, -2-hexinilo, -5-hexinilo y similares.

30 “-cicloalquilo(C_3-C_{10})” significa un hidrocarburo cíclico saturado que tiene entre 3 y 10 átomos de carbono. Son cicloalquilos(C_3-C_{10}) representativos -ciclopropilo, -ciclobutilo, -ciclopentilo, -ciclohexilo, -cicloheptilo, -ciclooctilo, -ciclononilo, y -ciclodécilo.

35 “-cicloalquilo(C_3-C_8)” significa un hidrocarburo cíclico saturado que tiene entre 3 y 8 átomos de carbono. Entre los cicloalquilos(C_3-C_8) representativos se incluyen -ciclopropilo, -ciclobutilo, -ciclopentilo, -ciclohexilo, -cicloheptilo, y -ciclooctilo.

40 “-bicicloalquilo(C_8-C_{14})” significa un sistema anular de hidrocarburos bi-cíclicos que tiene entre 8 y 14 átomos de carbono y por lo menos un anillo alifático cíclico saturado. Entre los -bicicloalquilos(C_8-C_{14}) representativos se incluyen -indanilo, -1,2,3,4-tetrahidronaftilo, -5,6,7,8-tetrahidronaftilo, -perhidronaftilo y similares.

45 “-trícicloalquilo(C_8-C_{14})” significa un sistema anular de hidrocarburos tri-cíclicos que tiene entre 8 y 14 átomos de carbono y por lo menos un anillo saturado. Entre los -trícicloalquilos(C_8-C_{14}) representativos se incluyen -pirenilo, -1,2,3,4-tetrahidroantraceno, -perhidroantraceno, -aceantreno, -1,2,3,4-tetrahidropenantrén, -5,6,7,8-tetrahidrofenantrén, -perhidrofenantrén y similares.

50 “-cicloalqueno(C_5-C_{10})” significa un hidrocarburo no aromático cíclico que tiene por lo menos un enlace doble carbono-carbono en el sistema cíclico y entre 5 y 10 átomos de carbono. Entre los cicloalquenos(C_5-C_{10}) representativos se incluyen -ciclopentenilo, -ciclopentadienilo, -ciclohexenilo, -ciclohexadienilo, -cicloheptenilo, -cicloheptadienilo, -cicloheptatrienilo, -ciclooctenilo, -ciclooctadienilo, -ciclooctatrienilo, -ciclooctatetraenilo, -ciclononenilo, -ciclononadienilo, -ciclodecenilo, -ciclodecadienilo y similares.

55 “-cicloalqueno(C_5-C_8)” significa un hidrocarburo no aromático cíclico que tiene por lo menos un enlace doble carbono-carbono en el sistema cíclico y entre 5 y 8 átomos de carbono. Entre los cicloalquenos(C_5-C_8) representativos se incluyen -ciclopentenilo, -ciclopentadienilo, -ciclohexenilo, -ciclohexadienilo, -cicloheptenilo, -cicloheptadienilo, -cicloheptatrienilo, -ciclooctenilo, -ciclooctadienilo, -ciclooctatrienilo, -ciclooctatetraenilo y similares.

60 “-bicicloalqueno(C_8-C_{14})” significa un sistema anular de hidrocarburos bi-cíclicos que tiene por lo menos un enlace doble carbono-carbono en cada anillo y entre 8 y 14 átomos de carbono. Entre los -bicicloalquenos(C_8-C_{14}) representativos se incluyen -indenilo, -pentalenilo, -naftalenilo, -azulenilo, -heptalenilo, -1,2,7,8-tetrahidronaftalenilo y similares.

65 “-trícicloalqueno(C_8-C_{14})” significa un sistema anular de hidrocarburos tri-cíclicos que tiene por lo menos un enlace doble carbono-carbono en cada anillo y entre 8 y 14 átomos de carbono. Entre los -trícicloalquenos(C_8-C_{14}) representativos se incluyen -antraceno, -fenantrén, -fenalenilo, -acenafalenilo, *as*-indaceno, *s*-indaceno y similares.

“-heterociclo(de 3 a 7 miembros)” significa un anillo heterocíclico monocíclico de 3 a 7 miembros el cual es o bien saturado, o bien no aromático insaturado, o bien aromático. Un heterociclo de 3 ó 4 miembros puede contener hasta

3 heteroátomos, un heterociclo de 5 miembros puede contener hasta 4 heteroátomos, un heterociclo de 6 miembros puede contener hasta 6 heteroátomos, y un heterociclo de 7 miembros puede contener hasta 7 heteroátomos. Cada heteroátomo se selecciona de forma independiente de entre nitrógeno, el cual puede estar cuaternizado; oxígeno; y azufre, incluyendo sulfóxido y sulfona. El -heteroarilo(de 3 a 7 miembros) se puede unir a través de un átomo de nitrógeno o carbono. Entre los -heteroarilos(de 3 a 7 miembros) representativos se incluyen piridilo, furilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridacínilo, pirimidínilo, piracínilo, triazinilo, morfolínilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo y similares.

“-heterociclo(de 3 a 5 miembros)” significa un anillo heterocíclico monocíclico de 3 a 5 miembros el cual es o bien saturado, o bien no aromático insaturado, o bien aromático. Un heterociclo de 3 ó 4 miembros puede contener hasta 3 heteroátomos, y un heterociclo de 5 miembros puede contener hasta 4 heteroátomos. Cada heteroátomo se selecciona de forma independiente de entre nitrógeno, el cual puede estar cuaternizado; oxígeno; y azufre, incluyendo sulfóxido y sulfona. El -heteroarilo(de 3 a 5 miembros) se puede unir a través de un átomo de nitrógeno o carbono. Entre los -heteroarilos(de 3 a 5 miembros) representativos se incluyen furilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, triazinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, hidantoinilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo y similares.

“-bicicloheterociclo(de 7 a 10 miembros)” significa un anillo heterocíclico bicíclico, de 7 a 10 miembros el cual es o bien saturado, o bien no aromático insaturado, o bien aromático. Un -bicicloheterociclo(de 7 a 10 miembros) contiene entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados de forma independiente de entre nitrógeno, el cual puede estar cuaternizado; oxígeno; y azufre, incluyendo sulfóxido y sulfona. El -bicicloheterociclo(de 7 a 10 miembros) se puede unir a través de un átomo de nitrógeno o carbono. Entre los -bicicloheterociclos(de 7 a 10 miembros) representativos se incluyen -quinolinilo, -isoquinolinilo, -cromonilo, -coumarinilo, -indolilo, -indolizínilo, -benzo[b]furanilo, -benzo[b]tiofenilo, -indazolilo, -purínilo, -4H-quinolizínilo, -isoquinolilo, -quinolilo, -ftalazinilo, -naftiridinilo, -carbazolilo, - β -carbolini- lo y similares.

“-arilo(C₁₄)” significa una fracción carbocíclica aromática de 14 miembros tal como -antrilo o -fenantrilo.

“-heteroarilo(de 5 a 10 miembros)” significa un anillo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros, incluyendo sistemas anulares tanto monocíclicos como bicíclicos, en los que por lo menos un átomo de carbono de uno de los anillos o de ambos se sustituye con un heteroátomo seleccionado de forma independiente de entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En una de las realizaciones, uno de los anillos del -heteroarilo(de 5 a 10 miembros) contiene por lo menos un átomo de carbono. En otra de las realizaciones, ambos anillos del -heteroarilo(de 5 a 10 miembros) contienen por lo menos un átomo de carbono. Entre los -heteroarilos(de 5 a 10 miembros) representativos se incluyen piridilo, furilo, benzofuranilo, tiofenilo, benzotiofenilo, quinolinilo, pirrolilo, indolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, imidazolilo, benzimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridacínilo, pirimidilo, pirimidínilo, piracínilo, tiadiazolilo, triazinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, y quinazolinilo.

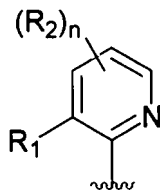
“-CH₂(halo)” significa un grupo metilo en el que uno de los hidrógenos del grupo metilo se ha sustituido con un halógeno. Entre los grupos -CH₂(halo) representativos se incluyen -CH₂F, -CH₂Cl, -CH₂Br, y -CH₂I.

“-CH(halo)₂” significa un grupo metilo en el que dos de los hidrógenos del grupo metilo se han sustituido con un halógeno. Entre los grupos -CH(halo)₂ representativos se incluyen -CHF₂, -CHCl₂, -CHBr₂, -CHBrCl, -CHClI, y -CHI₂.

“-C(halo)₃” significa un grupo metilo en el que cada uno de los hidrógenos del grupo metilo se ha sustituido con un halógeno. Entre los grupos -C(halo)₃ representativos se incluyen -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, y -CI₃.

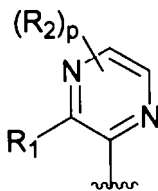
“-Halógeno” o “-Halo” significa -F, -Cl, -Br, ó -I.

La expresión “grupo piridilo” significa



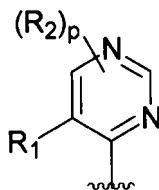
en el que R₁, R₂, y n se han definido anteriormente para los Compuestos de Piperidina.

La expresión “grupo piracinilo” significa



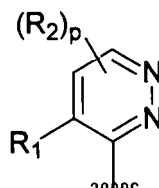
en el que R_1 , R_2 , y p se han definido anteriormente para los Compuestos de Piperidina.

La expresión “grupo pirimidinilo” significa



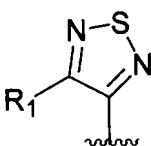
en el que R_1 , R_2 , y p se han definido anteriormente para los Compuestos de Piperidina.

La expresión “grupo piridacinilo” significa



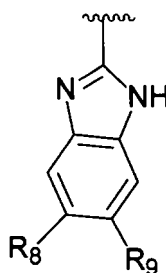
en el que R_1 , R_2 , y p se han definido anteriormente para los Compuestos de Piperidina.

La expresión “grupo tiazanilo” significa



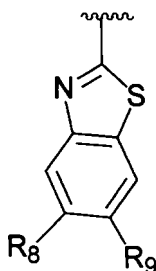
en el que R_1 se ha definido anteriormente para los Compuestos de Piperidina.

La expresión “grupo benzoimidiazolilo” significa



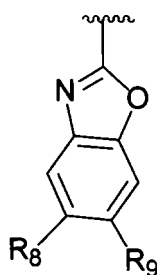
en el que R_8 y R_9 se han definido anteriormente para los Compuestos de Piperidina.

La expresión “grupo benzotiazolilo” significa



en el que R_8 y R_9 se han definido anteriormente para los Compuestos de Piperidina.

La expresión “grupo benzooxazolilo” significa



en el que R_8 y R_9 se han definido anteriormente para los Compuestos de Piperidina.

El término “animal” incluye vacas, monos, babuinos, chimpancés, caballos, ovejas, cerdos, pollos, pavos, codornices, gatos, perros, ratones, ratas, conejos, cobayas, y humanos.

La expresión “sal farmacéuticamente aceptable”, tal como se usa en el presente documento, es cualquier sal farmacéuticamente aceptable que se pueda preparar a partir de un Compuesto de Piperidina, incluyendo una sal formada a partir de un ácido y un grupo funcional básico, tal como un grupo nitrógeno, de uno de los Compuestos de Piperidina. Entre las sales ilustrativas se incluyen sales de sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, *p*-toluensulfonato, y pamoato (es decir, 1,1'-metilenebis-(2-hidroxi-3-naftoato)). La expresión “sal farmacéuticamente aceptable” incluye también una sal preparada a partir de un Compuesto de Piperidina que tenga un grupo funcional ácido, tal como un grupo funcional ácido carboxílico, y una base inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable. Entre las bases adecuadas se incluyen hidróxidos de metales alcalinos tales como sodio, potasio, y litio; hidróxidos de metales alcalinos térreos tales como calcio y magnesio; hidróxidos de otros metales, tales como aluminio y zinc; amoníaco y aminas orgánicas, tales como mono-, di-, o trialkilaminas no sustituidas o hidroxi-sustituidas; diciclohexilamina; tributil amina; piridina; N-metil,N-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono-, bis-, o tris-(2-hidroxi-alkil aminas de cadena corta), tales como mono-, bis-, o tris-(2-hidroxietil)amina, 2-hidroxi-*tert*-butilamina, o tris-(hidroximetil)metilamina, N,N-di-alkil(cadena corta)-N-(hidroxi alkil(cadena corta))-aminas, tales como N,N-dimetil-N-(2-hidroxietil)amina, o tri-(2-hidroxietil)amina; N-metil-D-glucamina; y aminoácidos tales como arginina, lisina y similares.

La expresión “cantidad eficaz”, cuando se usa en relación con un Compuesto de Piperidina, significa una cantidad eficaz para: (a) tratar o prevenir una Condición; o (b) inhibir la función VR1, mGluR1 ó mGluR5 en una célula.

La expresión “cantidad eficaz”, cuando se usa en relación con el otro agente terapéutico, significa una cantidad para proporcionar el efecto terapéutico del agente terapéutico.

Cuando un primer grupo se “sustituye con uno o más” segundos grupos, uno o más átomos de hidrógeno del primer grupo se sustituye con un número correspondiente de segundos grupos. Cuando el número de segundos grupos es dos o mayor, cada uno de los segundos grupos puede ser el mismo o diferente. En una de las realizaciones, el número de segundos grupos es uno o dos. En otra de las realizaciones, el número de segundos grupos es uno.

El término “THF” significa tetrahidrofurano.

El término “DCM” significa diclorometano.

El término “DMF” significa dimetilformamida.

El término “DAST” significa trifluoruro de (dietilamino)azufre.

El término “DMSO” significa dimetil sulfóxido.

5 El término “IBD” significa enfermedad inflamatoria intestinal.

El término “IBS” significa síndrome del intestino irritable.

El término “ALS” significa esclerosis lateral amiotrófica.

10

Las expresiones “tratamiento de”, “tratar”, y similares incluyen la mejora o cese de una Condición, o un síntoma de la misma.

15

El tratamiento incluye la inhibición, por ejemplo, la reducción de la frecuencia global de episodios de una Condición o un síntoma de la misma.

Las expresiones “prevención de”, “prevenir” y similares incluyen la evitación del comienzo de una Condición o un síntoma de la misma.

20

4.6 Métodos para realizar los compuestos de piperidina

Los Compuestos de Piperidina se pueden realizar usando síntesis orgánica convencional o mediante los siguientes métodos ilustrativos mostrados en los esquemas más adelante.

25

4.6.1 Métodos para realizar los Compuestos de Piperidina en los que X es O y R₄ es -OH

Los Compuestos de Piperidina en los que X es O y R₄ es -OH se pueden obtener mediante el método ilustrativo que se muestra a continuación en el Esquema 1:

30

Esquema 1

35

40

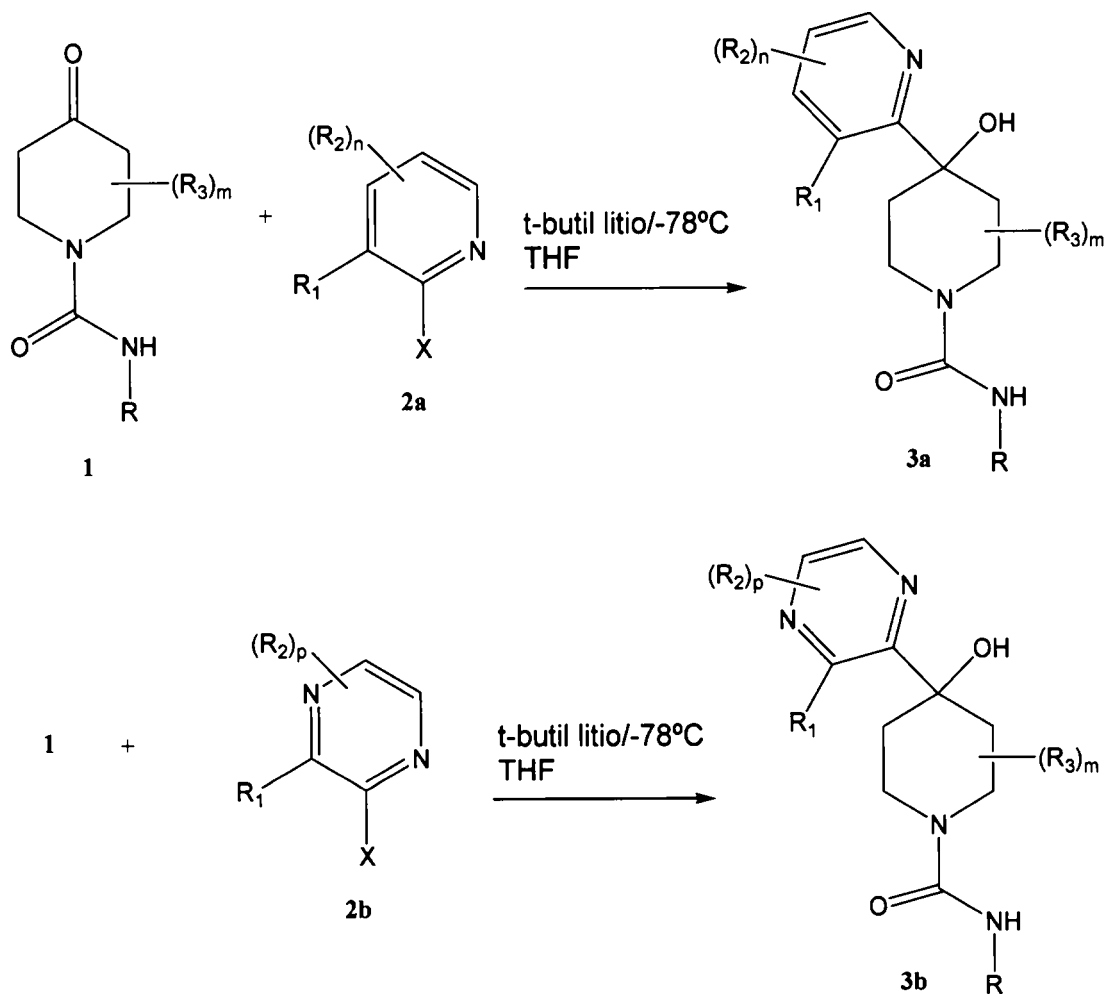
45

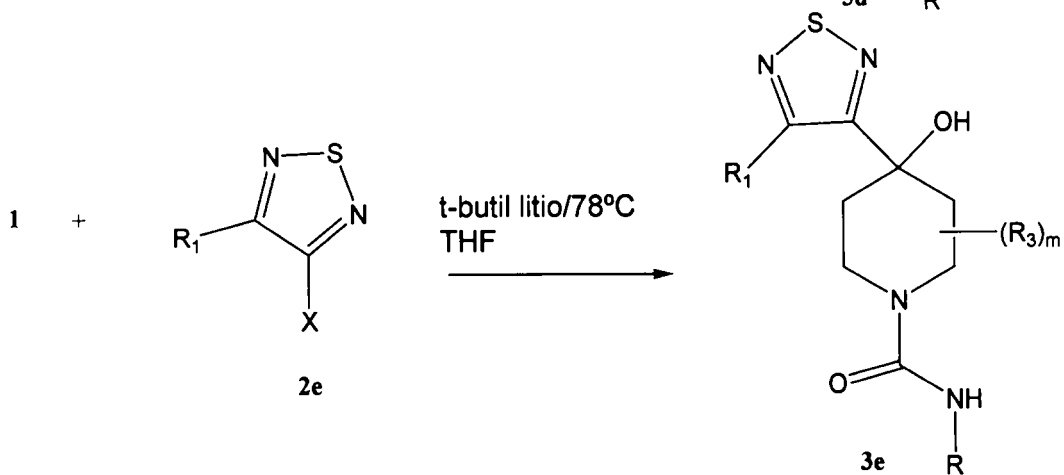
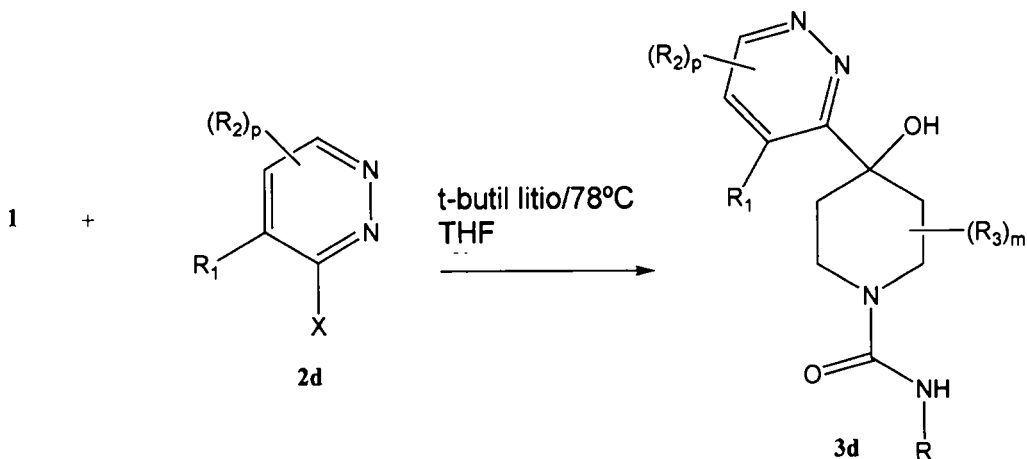
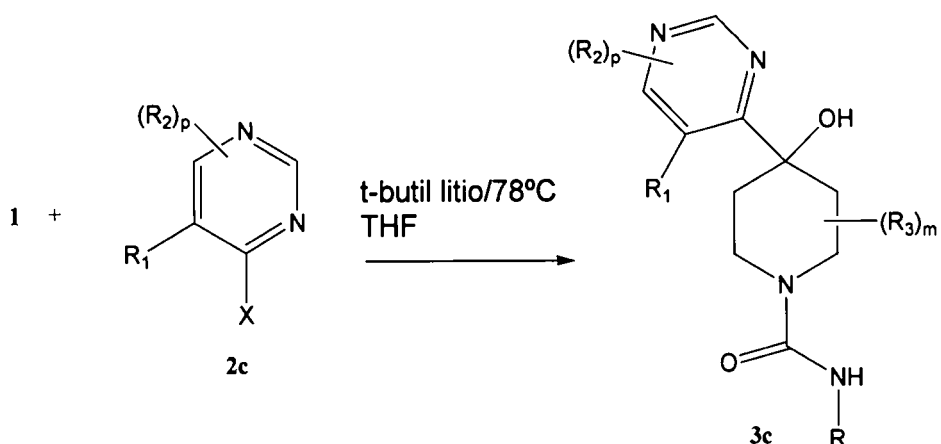
50

55

60

65





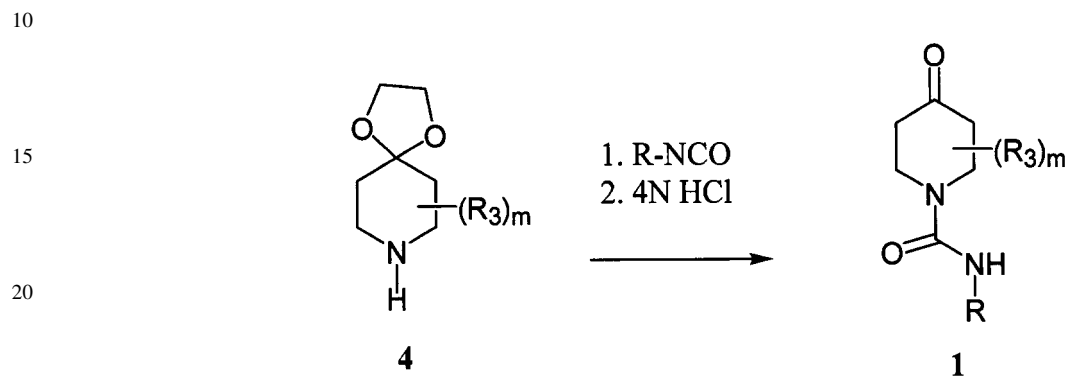
en el que R_1 , R_2 , R_3 , n , m y p se han definido anteriormente para los Compuestos de Piperidina; R es Ar_2 ó Ar_3 ; y X es un halógeno.

A una solución de un compuesto de fórmula 2a-e en presencia de *tert*-butil litio (1,7 M en heptano, 6,45 mL, 11,12 mmol) en THF (20 mL) a -78°C se le adiciona por goteo un compuesto de fórmula 1 en THF anhidro (10 mL). La mezcla de la reacción resultante se agita a -78°C durante aproximadamente 3 h y se templea con NH_4Cl acuoso a aproximadamente 0°C y se separan las capas orgánica y acuosa. La capa acuosa se extrae con THF, las capas orgánicas se combinan, y las capas orgánicas combinadas se secan (Na_2SO_4). La solución resultante se concentra a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purifica usando cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/hexano (elución en gradiente desde 30:70 a 70:30) para proporcionar un Compuesto de Piperidina en el que X es O y R_4 es -OH (3a-e).

Los compuestos de fórmula 2a-e están disponibles comercialmente o se pueden preparar mediante métodos conocidos para aquellos expertos en la materia.

El compuesto de fórmula 1 se puede obtener haciendo reaccionar un compuesto de fórmula 4 con un isocianato tal como se muestra a continuación en el Esquema 2.

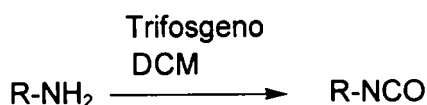
Esquema 2



en el que R_3 , y m se han definido anteriormente para los Compuestos de Piperidina; y R es Ar_2 ó Ar_3 .

Un compuesto de fórmula 4 (20 mmol) en cloroformo se adiciona a una solución de un isocianato de fórmula R-NCO en cloroformo (30 mL) a aproximadamente 25°C. La mezcla de la reacción resultante se agita durante aproximadamente 3 h a aproximadamente 25°C. A continuación el disolvente se elimina a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se suspende en THF (50 mL) y se adiciona HCl 4N (50 mL) a la solución resultante y la mezcla de la reacción se deja en agitación durante aproximadamente 12 h. A continuación, la mezcla de la reacción se vierte en agua (200 mL) y el pH se ajusta a un valor mayor que 10 con carbonato potásico acuoso. La solución resultante se extrae con acetato de etilo y las capas de acetato de etilo se combinan y se secan ($MgSO_4$). A continuación, el disolvente se elimina a presión reducida para proporcionar un residuo que se puede purificar usando cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluída con acetato de etilo/hexano (elución en gradiente desde 30:70 a 70:30) para proporcionar el compuesto de fórmula 1.

Hay disponibles comercialmente isocianatos de fórmula R-NCO o los mismos se pueden preparar haciendo reaccionar una amina RNH_2 con fosgeno según métodos conocidos (Véase, por ejemplo, H. Eckert y B. Foster, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 26, 894 (1987); H. Eckert, Ger. Offen. DE 3 440 141; *Chem. Abstr.* 106, 4294d (1987); y L. Contarca *et al.*, *Synthesis*, 553-576 (1996). Por ejemplo, una amina Ar_2NH_2 se puede hacer reaccionar con trifosgeno según el esquema que se muestra a continuación.

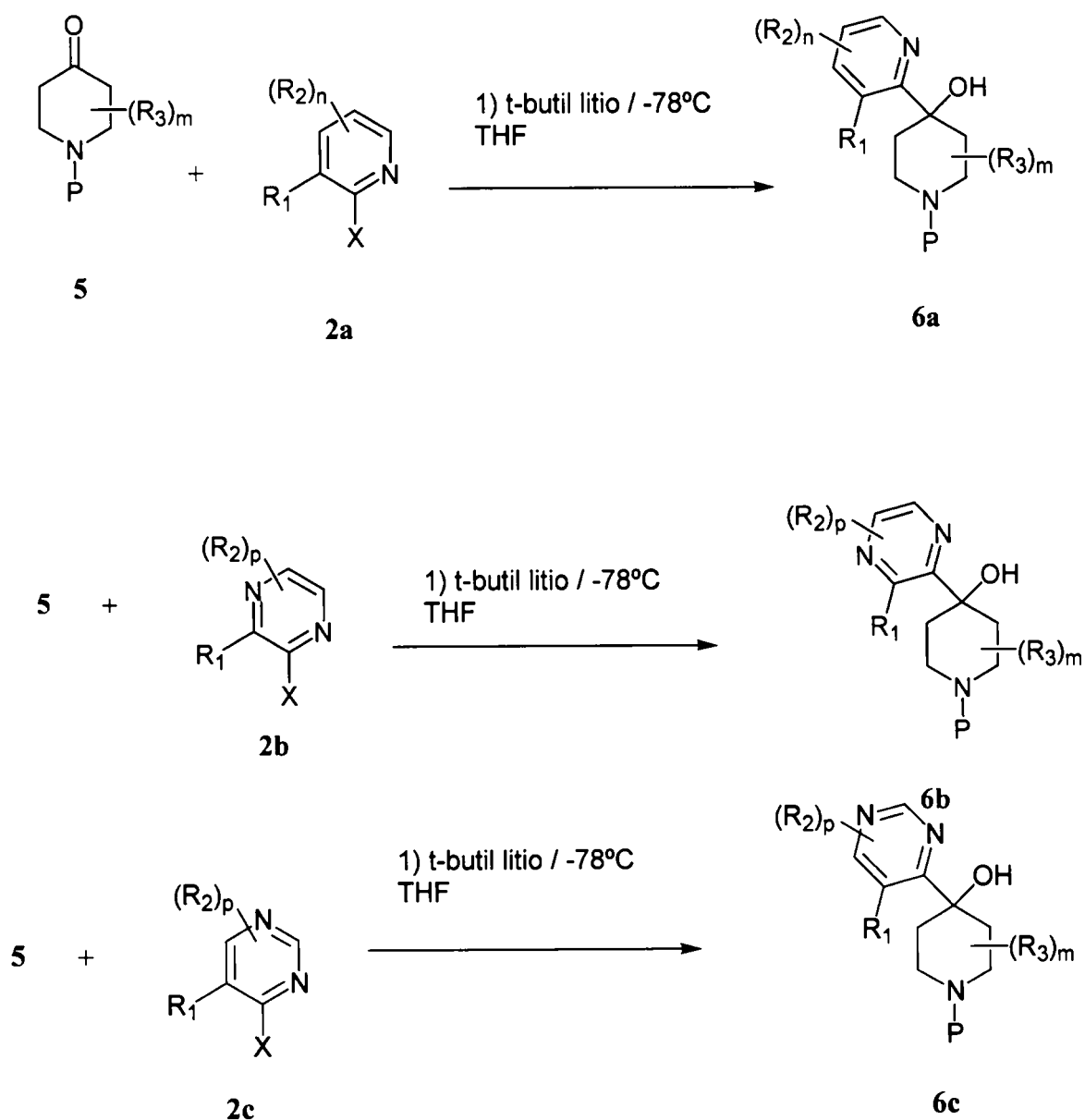


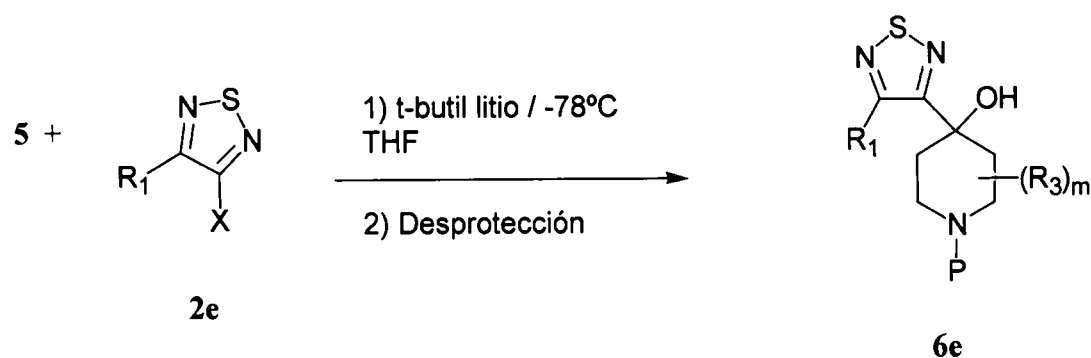
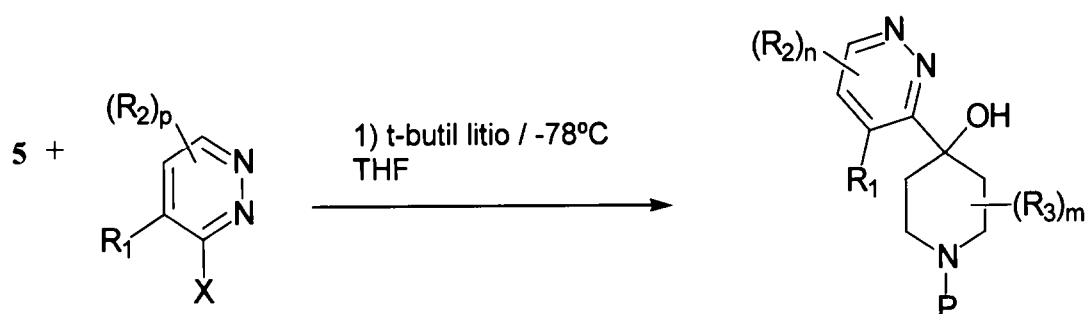
Típicamente, una solución de trifosgeno (aproximadamente 0,3 eq.) en DCM (aproximadamente 0,3 M) se adiciona lentamente a una solución agitada de la amina (aproximadamente 1,0 eq.) en DCM (aproximadamente 0,3 M) a aproximadamente 25°C. A continuación, la mezcla de la reacción se agita a aproximadamente 25°C durante aproximadamente 10 minutos y seguidamente la temperatura se eleva a aproximadamente 70°C. Después de agitarla a aproximadamente 70°C durante aproximadamente 3 h, la mezcla de la reacción se enfría a aproximadamente 25°C, se filtra, y el filtrado se concentra para proporcionar el isocianato deseado.

Hay disponibles comercialmente compuestos de fórmula 4 ó los mismos se pueden preparar mediante métodos conocidos para aquellos expertos en la materia.

Los Compuestos de Piperidina en los que X es O y R_4 es -OH también se pueden obtener mediante el método ilustrativo que se muestra a continuación en los Esquemas 3 y 4.

Esquema 3



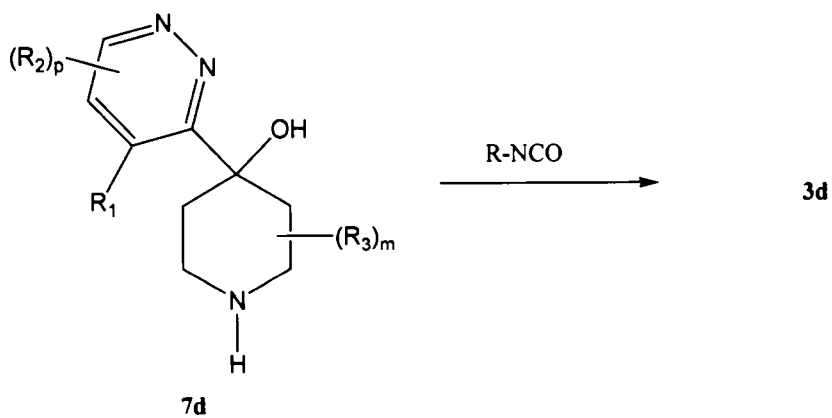
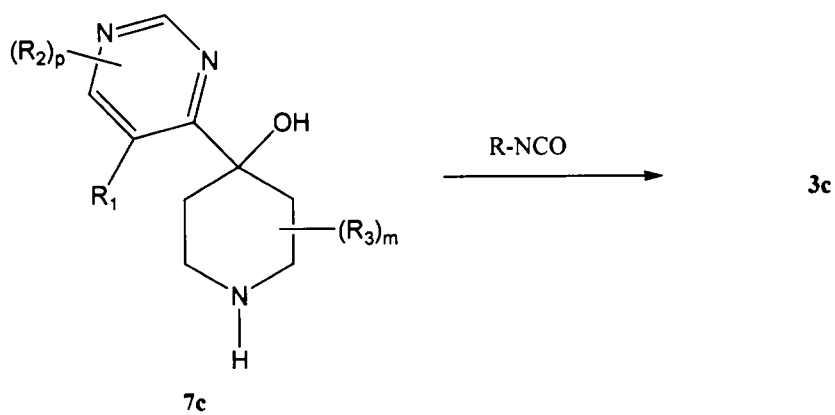
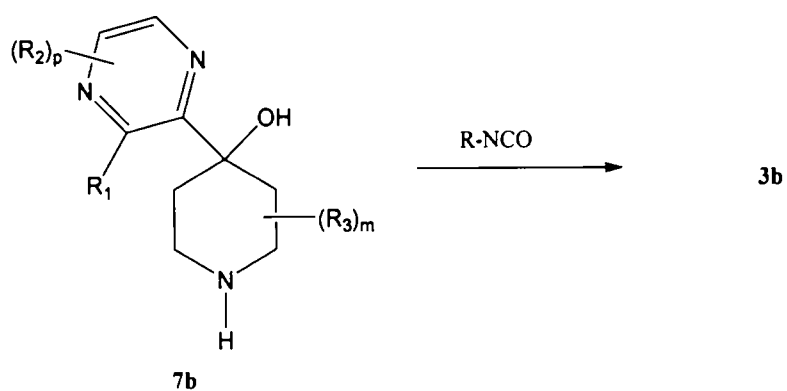
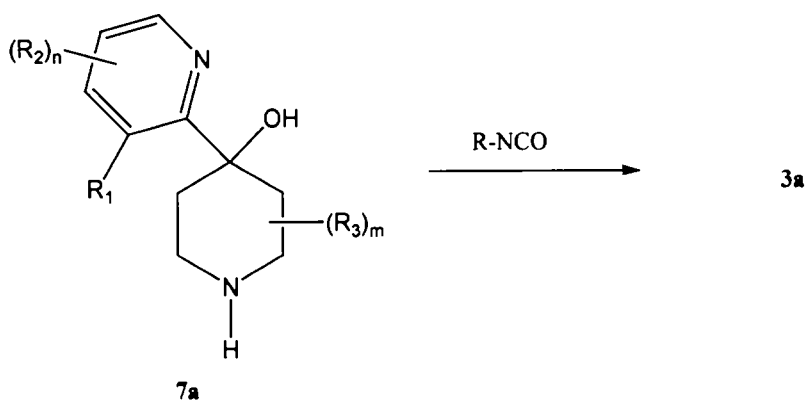


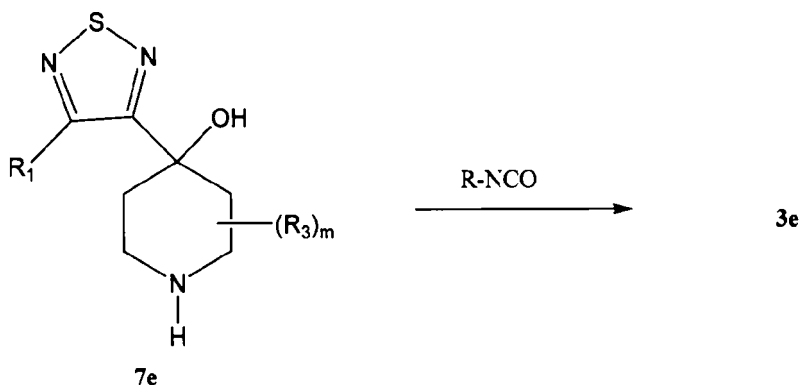
en el que R_1 , R_2 , R_3 , n , m y p se han definido anteriormente para los Compuestos de Piperidina; X es un halógeno; y P es un grupo protector de nitrógeno (véase, por ejemplo, T. W. Greene *et al.*, *Protective Groups in Organic Synthesis* 494-653 (3^a ed. 1999)).

A una solución de $t\text{-BuLi}$ (1,7 M en heptano, 18,4 mL, 31,3 mmol) ó $n\text{-BuLi}$ (1,6 M en heptano, 19,5 mL, 31,3 mmol) en éter (30 mL) se le adiciona por goteo una solución de un compuesto de fórmula 2a-e (31,3 mmol) en éter (20 mL) a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agita a -78°C durante aproximadamente 1 hora. A la solución resultante se le adiciona por goteo un compuesto de fórmula 5 (25,0 mmol) disuelto en éter (20 mL) a -78°C y la mezcla resultante se deja en agitación a aproximadamente -50°C durante 3 h. A continuación, la mezcla de la reacción se temple con NH_4Cl acuoso a 0°C y la mezcla de la reacción resultante se extrae con éter. Las capas orgánicas se combinan, se secan (Na_2SO_4), y se concentran bajo presión reducida para proporcionar un residuo que se puede purificar usando cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluída con acetato de etilo/hexano (elución en gradiente 30/70 a 70/30) para proporcionar un compuesto de fórmula 6a-e. A continuación, el grupo protector de nitrógeno se elimina para proporcionar un compuesto de fórmula 7a-e, respectivamente. A continuación, el compuesto de fórmula 7a-e se hace reaccionar con un isocianato de fórmula R-NCO para proporcionar el compuesto de fórmula 3a-e, tal como se muestra a continuación en el Esquema 4.

(Esquema pasa a página siguiente)

Esquema 4

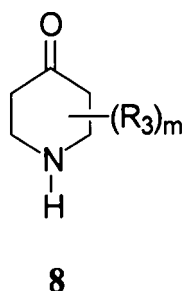




en el que R_1 , R_2 , R_3 , n , m , y p se han definido anteriormente para los Compuestos de Piperidina; R es Ar_2 ó Ar_3 ; y X es un halógeno.

A una solución de un compuesto de fórmula 7a-e (1 mmol) en DCM (1 mL) se le adiciona por goteo una solución de isocianato R-NCO (1 mmol) en DCM (1 mL) a aproximadamente 25°C . La mezcla resultante se deja en agitación a aproximadamente 25°C durante aproximadamente 3 h. A continuación, el disolvente se elimina bajo presión reducida para proporcionar un residuo que se puede purificar usando una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/hexano (elución en gradiente 10/90 a 70/30) para proporcionar un compuesto de fórmula 3a-e.

Un compuesto de fórmula 5 está disponible comercialmente o se puede preparar protegiendo el átomo de nitrógeno de un compuesto de fórmula 8, mostrado a continuación:



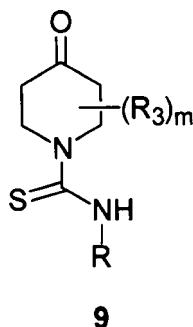
Hay compuestos de fórmula 8 disponibles comercialmente o los mismos se pueden preparar mediante métodos conocidos para aquellos expertos en la materia.

Para proteger el átomo de nitrógeno en el compuesto de fórmula 8 se puede usar cualquier grupo protector de nitrógeno conocido para aquellos expertos en la materia. En T. W. Greene *et al.*, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 494-653 (3ª ed. 1999) se describen grupos protectores adecuados.

Hay disponibles comercialmente isocianatos de fórmula R-NCO o los mismos se pueden preparar tal como se ha descrito anteriormente.

4.6.2 Métodos para realizar Compuestos de Piperidina en los que X es S y R_4 es $-\text{OH}$

El Compuesto de Piperidina en el que X es S y R_4 es $-\text{OH}$ se puede obtener mediante un método análogo al descrito en el Esquema 1 para proporcionar los Compuestos de Piperidina en los que X es O y R_4 es $-\text{OH}$ (3a-e) excepto que en lugar del compuesto de fórmula 1 se usa un compuesto de fórmula 9, mostrado a continuación,

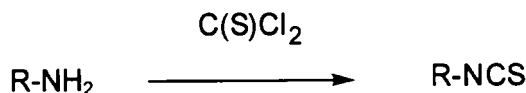


en el que R_3 y m se han definido anteriormente para los Compuestos de Piperidina y R es Ar_2 ó Ar_3 .

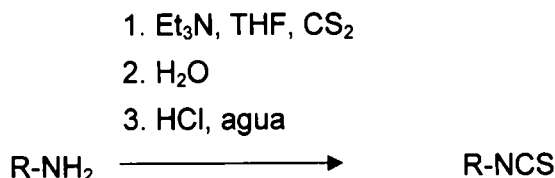
ES 2 326 979 T3

El compuesto de fórmula 9 se puede obtener mediante un método análogo al descrito en el Esquema 2 para proporcionar el compuesto de fórmula 1 excepto que, en lugar del isocianato R-NCO, se usa un isotiocianato de fórmula R-NCS.

Hay disponibles comercialmente isotiocianatos o los mismos se pueden preparar haciendo reaccionar una amina de fórmula Ar_2NH_2 con tiofosgeno según se muestra en el siguiente esquema (Véase, por ejemplo, *Tett. Lett.*, 41(37), 7207-7209 (2000); *Org. Prep. Proced. Int.*, 23(6), 729-734 (1991); *J. Heterocycle Chem.*, 28(4), 1091-1097 (1991); *J. Fluorine Chem.*, 41(3), 303-310 (1988); y *Tett. Lett.*, 42(32), 5414-5416 (2001).



Alternativamente, se pueden preparar isotiocianatos de fórmula R-NCS haciendo reaccionar una amina de fórmula RNH_2 con disulfuro de carbono en presencia de trietilamina en THF, seguido por una reacción con peróxido de hidrógeno y ácido clorhídrico en agua tal como se muestra en el siguiente esquema (Véase, por ejemplo, *J. Org. Chem.*, 62(13), 4539-4540 (1997)).

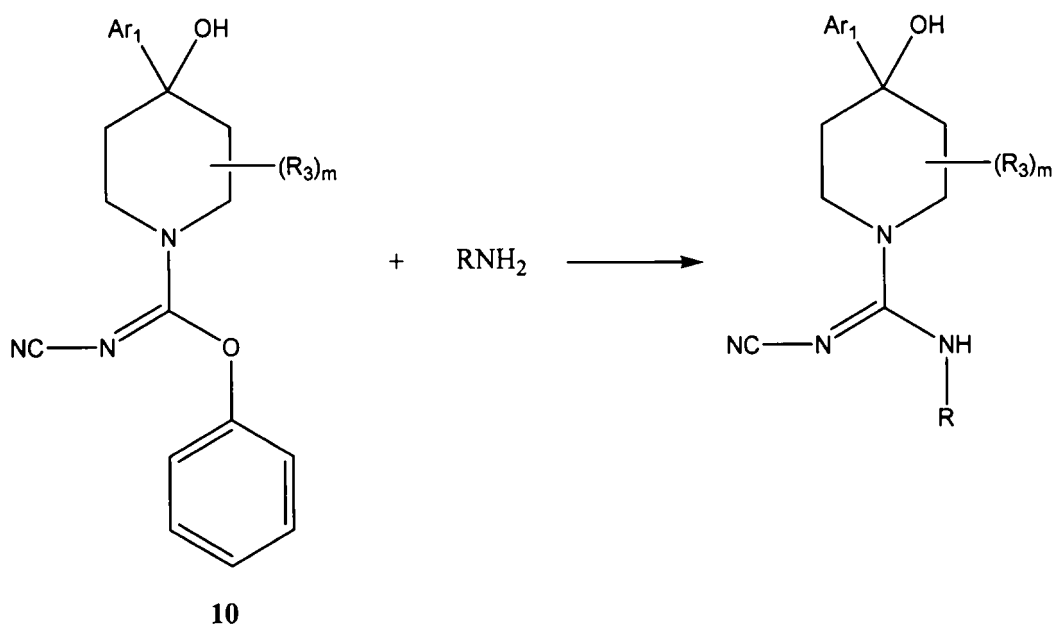


El Compuesto de Piperidina en el que X es S y R_4 es -OH se puede obtener mediante un método análogo al descrito en los Esquemas 3 y 4 para proporcionar los Compuestos de Piperidina en los X es O y R_4 es -OH (3a-e) excepto que, en lugar del isocianato de fórmula R-NCO, se usa un isotiocianato de fórmula R-NCS.

4.6.3 Métodos para realizar Compuestos de Piperidina en los que X es N-CN y R_4 es -OH

El Compuesto de Piperidina en el que X es N-CN y R_4 es -OH se puede obtener tal como se muestra a continuación en el Esquema 5

Esquema 5

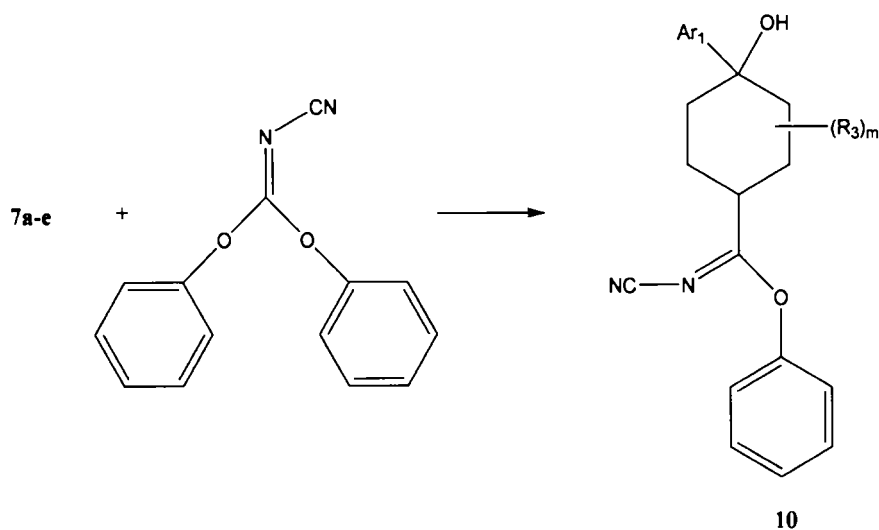


en el que Ar_1 , R_3 y m se han definido anteriormente para los Compuestos de Piperidina; y R es Ar_2 ó Ar_3 .

Un compuesto de fórmula 10 se hace reaccionar con una amina de fórmula $R-NH_2$ en un disolvente orgánico aprótico tal como éter dietílico, éter di-n-propílico, THF, DCM, o tolueno a una temperatura que va desde 25°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente durante un periodo de entre 0,5 h y 24 h para proporcionar el Compuesto de Piperidina en el que X es N-CN y R_4 es -OH. En una realización, el disolvente orgánico aprótico es éter di-n-propílico. En otra realización, una mezcla de reacción de éter di-n-propílico, un compuesto de fórmula 10 y la amina de fórmula $R-NH_2$ se calienta a una temperatura de entre 70 y 80°C. En otra realización, la mezcla de reacción de éter di-n-propílico, un compuesto de fórmula 10 y la amina de fórmula $R-NH_2$ se calienta a una temperatura de aproximadamente 75°C durante aproximadamente 12 h.

El compuesto de fórmula 10 se puede obtener tal como se muestra a continuación en el Esquema 6

Esquema 6



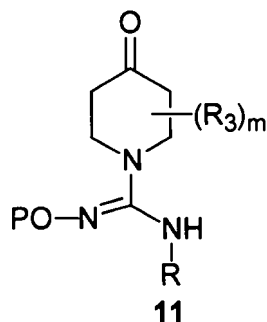
en el que Ar_1 se ha definido anteriormente para los Compuestos de Piperidina.

Un compuesto de fórmula 7a-e se hace reaccionar con difenilcianocarbodimidato (disponible comercialmente en Sigma-Aldrich, St. Louis, MO (www.sigma-aldrich.com)) en un disolvente aprótico tal como éter dietílico, éter di-n-propílico, THF, DCM, o tolueno para proporcionar el compuesto de fórmula 10. En una realización, el disolvente aprótico es DCM y la mezcla de reacción del compuesto de fórmula 7a-e y difenilcianocarbonimidato se permite reaccionar a aproximadamente 25°C. En otra realización, el disolvente aprótico es tolueno y la mezcla de la reacción del compuesto de fórmula 7a-e y difenilcianocarbodimidato se permite reaccionar a aproximadamente 110°C. El compuesto de fórmula 7a-e y difenilcianocarbodimidato se deja típicamente reaccionar durante un periodo de entre 0,5 h y 24 h. Típicamente, el compuesto de fórmula 10 se usa sin ninguna purificación adicional.

Los compuestos de fórmula 7a-e se pueden obtener tal como se ha descrito anteriormente en la Sección 4.6.1.

4.6.4 Métodos para realizar Compuestos de Piperidina en los X es N-OH y R_4 es -OH

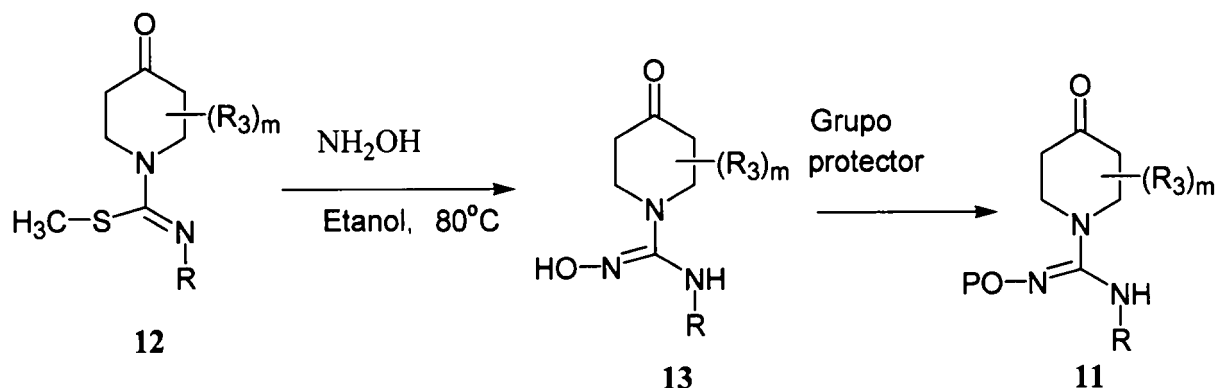
El Compuesto de Piperidina en el que X es N-OH y R_4 es -OH se puede preparar mediante un método análogo al descrito en el Esquema 1 para proporcionar los Compuestos de Piperidina en los que X es O y R_4 es -OH (3a-e) excepto que, en lugar del compuesto de fórmula 1, se usa un compuesto de fórmula 11, mostrado a continuación,



en el que R_3 y n se han definido anteriormente para los Compuestos de Piperidina, R es Ar_2 ó Ar_3 , y P es un grupo protector de oxígeno, seguido por la eliminación del grupo protector de oxígeno.

El compuesto de fórmula 11 se puede obtener tal como se muestra a continuación en el Esquema 7

Esquema 7

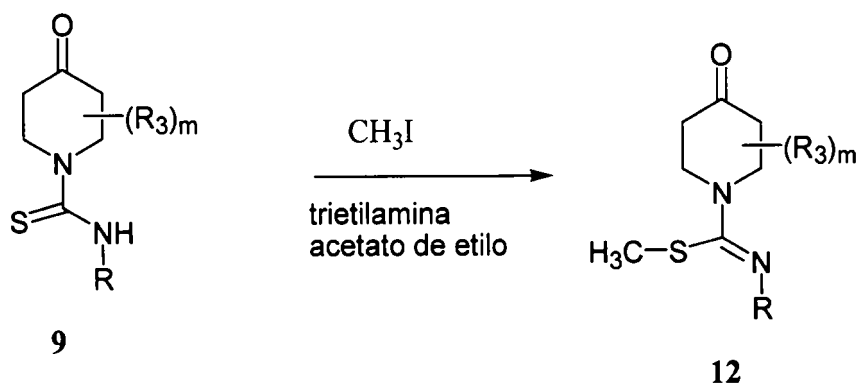


en el que R_3 y m se han definido anteriormente para los Compuestos de Piperidina, R es Ar_2 ó Ar_3 , y P es un grupo protector de nitrógeno.

Un compuesto de fórmula 12 (aproximadamente 0,3 mmol) se hace reaccionar con hidroxilamina (50 por ciento en peso en agua, aproximadamente 5,8 mmol) en aproximadamente 1,5 mL de etanol con agitación a una temperatura de aproximadamente $80^\circ C$ durante aproximadamente 2 h. A continuación, la mezcla se concentra a presión reducida para proporcionar un compuesto de fórmula 13. A continuación, el grupo hidroxilo del compuesto de fórmula 13 se protege usando un grupo protector de oxígeno para proporcionar el compuesto de fórmula 11. Para proteger el átomo de oxígeno en el compuesto de fórmula 13 se puede usar cualquier grupo protector de oxígeno conocido para aquellos expertos en la materia. Se dan a conocer grupos protectores de oxígeno adecuados en T. W. Greene *et al.*, *Protective Groups in Organic Synthesis* 17-200 (3ª ed 1999). En una realización, el compuesto de fórmula 11 se purifica usando cromatografía de columna o recristalización.

El compuesto de fórmula 12 se puede obtener tal como se muestra a continuación en el Esquema 8

Esquema 8



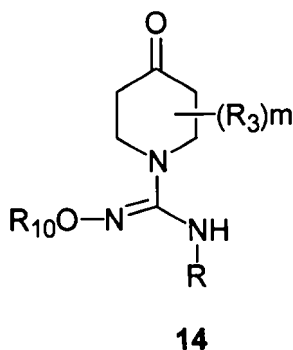
en el que R_3 y m se han definido anteriormente para los Compuestos de Piperidina, y R es Ar_2 ó Ar_3 .

Una solución de un compuesto de fórmula 9 (aproximadamente 0,6 mmol), obtenido tal como se ha descrito anteriormente, en DCM se hace reaccionar con yodometano (aproximadamente 0,9 mmol) en aproximadamente 3 mL de tetrahydrofurano con agitación a aproximadamente $25^\circ C$ durante aproximadamente 12 h. Se elimina el exceso de yodometano de la mezcla usando una presión reducida. A continuación, a la mezcla se le adiciona una solución de trietilamina (aproximadamente 1,74 mmol) en aproximadamente 2,5 mL de acetato de etilo, y la mezcla se deja en agitación durante aproximadamente 2 h. A continuación, la mezcla se concentra a presión reducida para proporcionar

el compuesto de fórmula 12 que seguidamente se puede purificar. En una realización, el compuesto de fórmula 12 se purifica usando cromatografía de columna o recristalización.

4.6.5 Métodos para realizar Compuestos de Piperidina en los X es N-OR₁₀ y R₄ es -OH

El Compuesto de Piperidina en el que X es N-OR₁₀ y R₄ es -OH se puede obtener mediante un método análogo al descrito en el Esquema 1 para proporcionar los Compuestos de Piperidina en los que X es O y R₄ es -OH (3a-e) excepto que, en lugar del compuesto de fórmula 1, se usa un compuesto de fórmula 14, mostrado a continuación,



en el que R₃, R₁₀ y m se han definido anteriormente para los Compuestos de Piperidina, y R es Ar₂ ó Ar₃.

El compuesto de fórmula 14 se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto de fórmula 13, obtenido según se ha descrito anteriormente en el Esquema 7, con X-(C₁-C₄)alquilo, en el que X es -I, -Br, -Cl, ó -F en presencia de hidruro de sodio en DMF a aproximadamente 25°C. En una realización, X es -I ó -Br.

4.6.6 Métodos para realizar Compuestos de Piperidina en los que R₄ es un grupo diferente a -OH

Los Compuestos de Piperidina en los que R₄ es -halo, -OCF₃, -(C₁C₆)alquilo, -CH₂OH, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CH₂F, -CH(halo)₂, -CF₃, -OR₁₀, -SR₁₃, -COOH, -COOR₁₀, -C(O)R₁₀, -C(O)H, -OC(O)R₁₀, -OC(O)NHR₁₀, -NHC(O)R₁₃, -SO₂R₁₀, -CON(R₁₃)₂ ó -NO₂ se pueden obtener a partir de los Compuestos de Piperidina en los que R₄ es -OH.

Los Compuestos de Piperidina en los R₄ es -F se pueden obtener haciendo reaccionar un Compuesto de Piperidina en el que R₄ es -OH con DAST según el procedimiento descrito en M. Schlosser *et al.*, *Tetrahedron* **52**(24):8257-62 (1996).

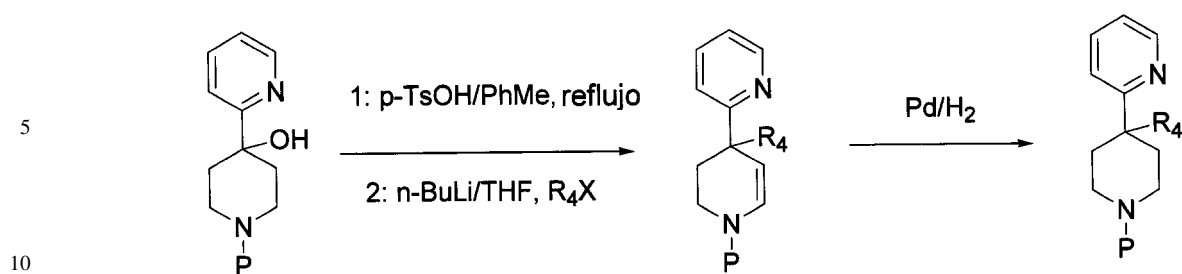
Los Compuestos de Piperidina en los que R₄ es -Cl se pueden obtener haciendo reaccionar un Compuesto de Piperidina en el que R₄ es -OH con SOCl₂ ó PCl₅ según el procedimiento descrito en *J. Amer. Chem. Soc.* **120** (4):673-79 (1998) ó con CH₃COCl según el procedimiento descrito en *Tett. Lett.* **41**(47):9037-42 (2000).

Los Compuestos de Piperidina en los que R₄ es -Br se pueden obtener haciendo reaccionar un Compuesto de Piperidina en el que R₄ es -OH con piridina y SOBr₂ según el procedimiento descrito en *J. Organometallic Chemistry* **627**(2):179-88 (2001) ó haciendo reaccionar un Compuesto de Piperidina en el que R₄ es -OH con piridina y PPh₃/Br₂ según el procedimiento descrito en *J. Amer. Chem. Soc.* **112**(9):3607-14 (1990).

Los Compuestos de Piperidina en los R₄ es -I se pueden obtener haciendo reaccionar un Compuesto de Piperidina en el que R₄ es -OH con HI en anhídrido acético según el procedimiento descrito en *J. Amer. Chem. Soc.* **87**(3):539-542 (1965).

Los Compuestos de Piperidina en los que R₄ es -CH₃ se pueden obtener haciendo reaccionar un Compuesto de Piperidina en el que R₄ es -OH con PCl₅ y CH₃TiCl₃ según el procedimiento descrito en *Angewandte Chemie*, **92**(11), 933-4 (1980).

Los Compuestos de Piperidina en los R₄ es -(C₁-C₆)alquilo se pueden obtener haciendo reaccionar un Compuesto de Piperidina en el que R₄ es -OH con ácido p-toluensulfónico en tolueno seguido por n-butil litio y X-(C₁-C₆)alquilo, en el que X es un halógeno, según el procedimiento descrito en Charles J. Barnett, *et al.*, *J. Org. Chem.*, **54**(20) 4795-4800 (1989) seguido por la hidrogenación del producto según el procedimiento descrito en Thomas E. D'Ambra *et al.*, *J. Org. Chem.*, **54**(23) 5632-5 (1989) tal como se describe en el Esquema siguiente.



Los Compuestos de Piperidina en los que R₄ es -CH₂OH se pueden obtener haciendo reaccionar un Compuesto de Piperidina en el que R₄ es -COOH con LiAlH₄ según procedimientos conocidos para aquellos expertos en la materia.

Los Compuestos de Piperidina en los que R₄ es -CH₂OH se pueden obtener haciendo reaccionar un Compuesto de Piperidina en el que R₄ es -C(O)H con NaBH₄ según procedimientos conocidos para aquellos expertos en la materia.

Los Compuestos de Piperidina en los que R₄ es -COOH se pueden obtener haciendo reaccionar un Compuesto de Piperidina en el que R₄ es -CH con KOH según procedimientos conocidos para aquellos expertos en la materia.

Los Compuestos de Piperidina en los que R₄ es -CN se pueden obtener haciendo reaccionar un Compuesto de Piperidina en el que R₄ es -OH con KCN y SOCl₂ según el procedimiento descrito en *Armianskii Khimicheskii Zhurnal*, 30(9) 723-7 (1977).

Los Compuestos de Piperidina en los que R₄ es -C(O)H se pueden obtener haciendo reaccionar un Compuesto de Piperidina en el que R₄ es -CN con hidruro di-*iso*-butilaluminio (DIBAL-H) según procedimientos conocidos para aquellos expertos en la materia.

Los Compuestos de Piperidina en los que R₄ es -OCF₃ se pueden obtener haciendo reaccionar un Compuesto de Piperidina en el que R₄ es -OH con CS₂; yoduro de metilo; y bromosuccinimida y piridina/HF en DCM según el procedimiento descrito en *Chemical Communications (Cambridge)* 3 309-10 (1997) ó *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 73(2) 471-484 (2000).

Los Compuestos de Piperidina en los que R₄ es -CH₂Cl se pueden obtener haciendo reaccionar un Compuesto de Piperidina en el que R₄ es -CH₂OH, obtenido según se ha descrito anteriormente, en PCl₅ según el procedimiento descrito en *J. Amer. Chem. Soc.*, 120(4) 673-9 (1998).

Los Compuestos de Piperidina en los que R₄ es -CH₂Br se pueden obtener haciendo reaccionar un Compuesto de Piperidina en el que R₄ es -CH₂OH, obtenido según se ha descrito anteriormente, con SOBr₂ según el procedimiento descrito en *J. Organomet. Chem.*, 627(2) 179-88 (2001) ó con PPh₃/Br₂ según el procedimiento descrito en *J. Amer. Chem. Soc.*, 112(9) 3607-14 (1990).

Los Compuestos de Piperidina en los que R₄ es -CH₂F se pueden obtener haciendo reaccionar un Compuesto de Piperidina en el que R₄ es -CH₂OH, obtenido según se ha descrito anteriormente, con 1 eq. de DAST según el procedimiento descrito en M. Schlosser *et al.*, *Tetrahedron* 52(24):8257-62 (1996) y *Organic Letters*, 3(17) 2713-15 (2001).

Los Compuestos de Piperidina en los que R₄ es -CH₂I se pueden obtener haciendo reaccionar un Compuesto de Piperidina en el que R₄ es -CH₂OH, obtenido según se ha descrito anteriormente, con PPh₃/I₂ según el procedimiento descrito en *Organic Process Research and Development* 6(2) 190-1 (2002).

Los Compuestos de Piperidina en los que R₄ es -CH(halo)₂ se pueden obtener haciendo reaccionar un Compuesto de Piperidina en el que R₄ es -C(O)H, obtenido según se ha descrito anteriormente, con (F₃CSO₂)₂O seguido por Mg (halo)₂ en CS₂ según el procedimiento descrito en *Synthesis* 12 1076-8 (1986).

Los Compuestos de Piperidina en los que R₄ es -CHF₂ se pueden obtener también haciendo reaccionar un Compuesto de Piperidina en el que R₄ es -C(O)H obtenido según se ha descrito anteriormente, con 2 eq. de DAST según el procedimiento descrito en M. Schlosser *et al.*, *Tetrahedron* 52(24):8257-62 (1996) y *Organic Letters*, 3(17) 2713-15 (2001).

Los Compuestos de Piperidina en los que R₄ es -CF₃ se pueden obtener haciendo reaccionar un Compuesto de Piperidina en el que R₄ es -C(O)H, obtenido según se ha descrito anteriormente, con yoduro de cobre (I) y trifluoroacetato de sodio según el procedimiento descrito en la patente U.S. n.º 4.866.197 concedida a Bauman.

Los Compuestos de Piperidina en los que R₄ es -OR₁₀ se pueden obtener haciendo reaccionar un Compuesto de Piperidina en el que R₄ es -OH, obtenido según se ha descrito anteriormente, con R₁₀-X en el que X es un halógeno en presencia de NaOH según el procedimiento descrito en *European Journal of Medicinal Chemistry* 24(4) 391-6 (1989).

Los Compuestos de Piperidina en los que R_4 es $-SR_{13}$ se pueden obtener haciendo reaccionar un Compuesto de Piperidina en el que R_4 es $-OH$, obtenido según se ha descrito anteriormente, con $R_{13}-SH$ según el procedimiento descrito en la patente U.S. n.º 4.409.229 concedida a Ong *et al.* ó *Journal of Medicinal Chemistry* 24(1) 74-9 (1981).

Los Compuestos de Piperidina en los que R_4 es $-COOR_{10}$ se pueden obtener esterificando un Compuesto de Piperidina en el que R_4 es $-COOH$, obtenido según se ha descrito anteriormente, con $R_{10}-OH$. Los métodos para esterificar ácidos carboxílicos son conocidos para aquellos expertos en la materia.

Los Compuestos de Piperidina en los que R_4 es $-OC(O)R_{10}$ se pueden obtener haciendo reaccionar un Compuesto de Piperidina en el que R_4 es $-OH$, obtenido según se ha descrito anteriormente, con $R_{10}C(O)Cl$ según el procedimiento descrito en *European Journal of Medicinal Chemistry* 24(4) 391-6 (1989). Los cloruros de ácido, $R_{10}C(O)Cl$, se pueden preparar a partir del ácido carboxílico correspondiente, $R_{10}COOH$, usando procedimientos conocidos para aquellos expertos en la materia.

Los Compuestos de Piperidina en los que R_4 es $-NHC(O)R_{13}$ se pueden obtener haciendo reaccionar un Compuesto de Piperidina en el que R_4 es $-OH$ con $R_{10}CN$ en presencia de H_2SO_4 seguido por K_2CO_3 en DCM según se describe en *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 10(17):2001-2014 (2000).

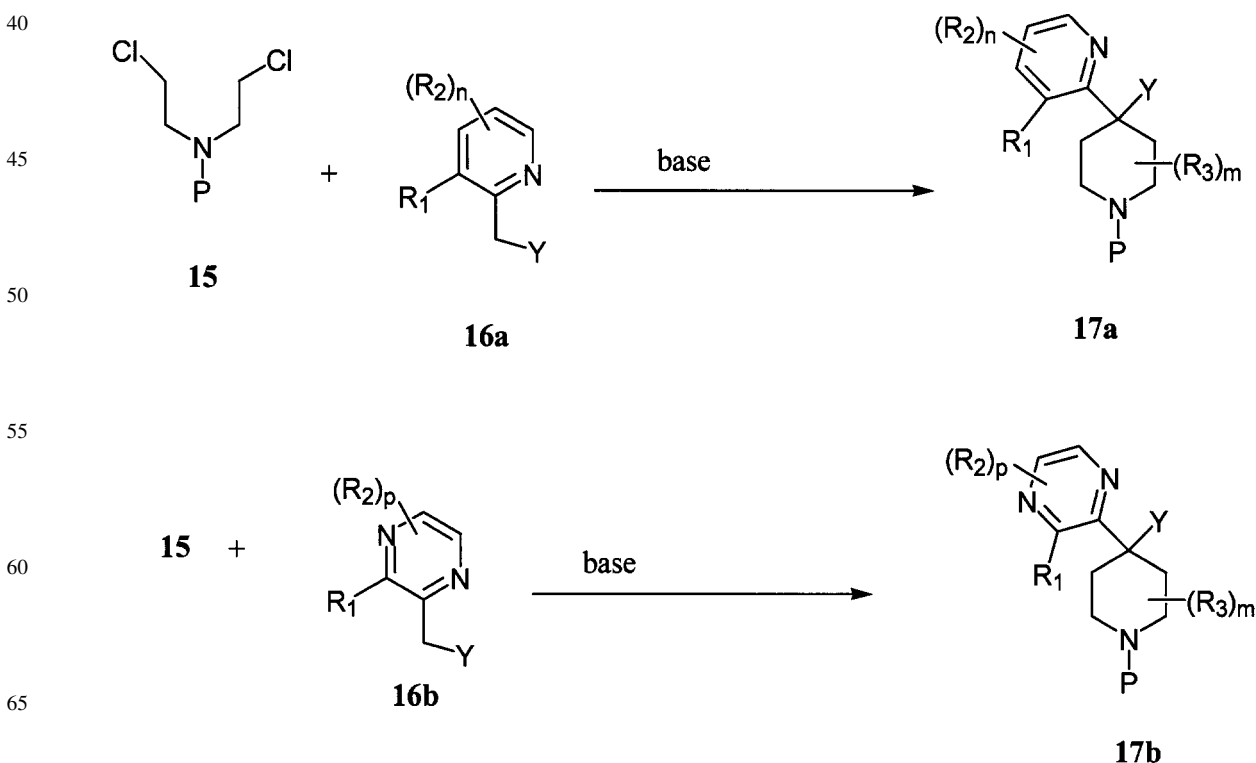
Los Compuestos de Piperidina en los que R_4 es $-OC(O)NH_2$ se pueden obtener haciendo reaccionar un Compuesto de Piperidina en el que R_4 es $-OH$ con $Cl_3CCONCO$ en DCM a $0^\circ C$ con agitación durante aproximadamente 2 h y a continuación adicionando a la mezcla resultante K_2CO_3 en metanol-agua y dejando la mezcla resultante en agitación durante aproximadamente 4 h a $0^\circ C$ y aproximadamente 2 h a aproximadamente $25^\circ C$ según el procedimiento descrito en Christopher P. Holmes *et al.*, *J. Org. Chem.*, 54(1) 98-108 (1989).

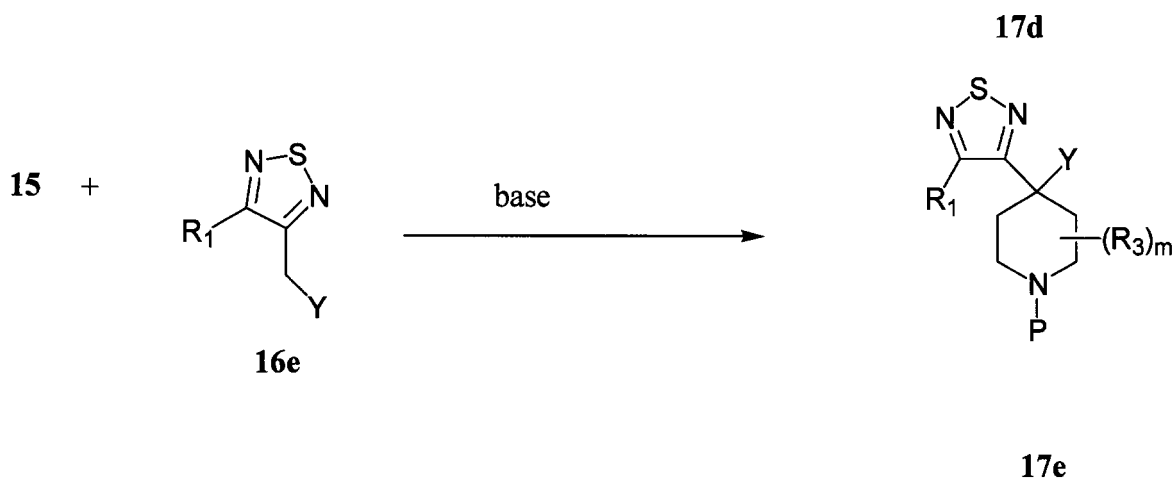
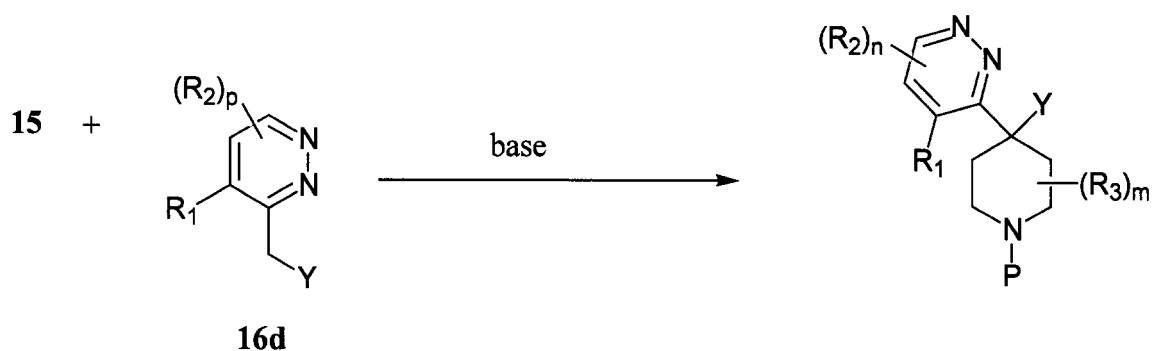
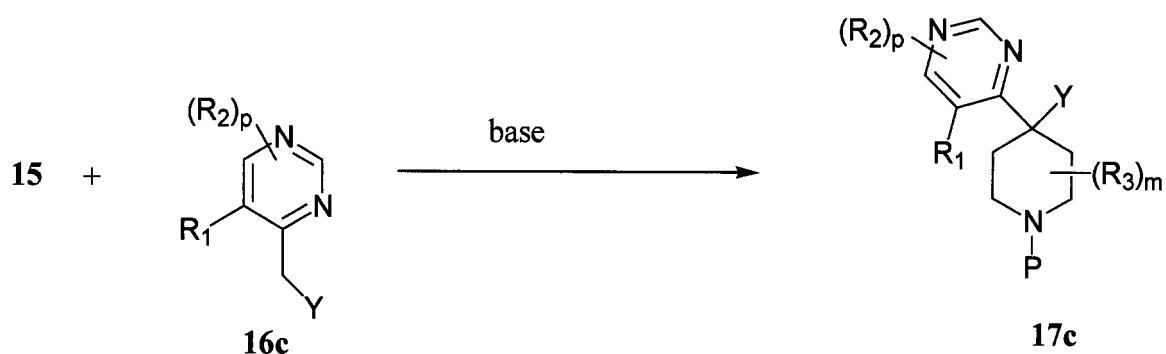
Los Compuestos de Piperidina en los que R_4 es $-OC(O)NHR_{10}$ se pueden obtener haciendo reaccionar un Compuesto de Piperidina en el que R_4 es $-OH$ con un isocianato de fórmula $R_{10}NCO$ en THF en reflujo durante aproximadamente 24 h a aproximadamente $25^\circ C$ según el procedimiento descrito en Andre Hallot *et al.*, *J. Med. Chem.*, 29(3) 369-75 (1986).

Los Compuestos de Piperidina en los que R_4 es $-SO_2R_{10}$, $-NO_2$, $-CN$, $-COR_{10}$, $-COOR_{10}$, y $CON(R_{13})_2$ se puede preparar mediante los métodos ilustrativos que se describen a continuación.

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

Esquema 9



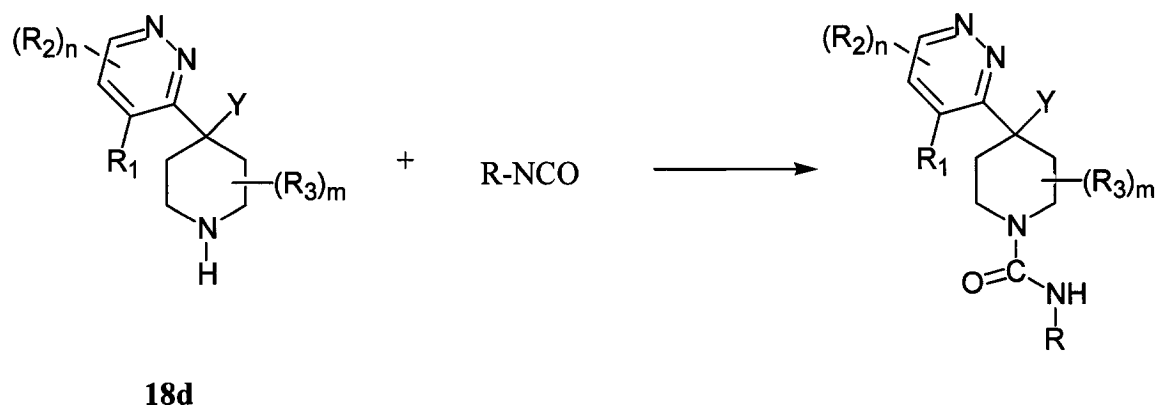
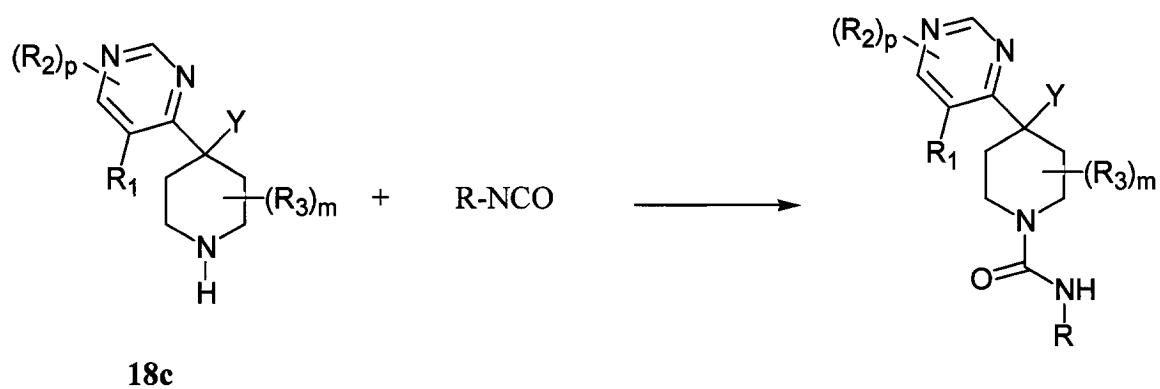
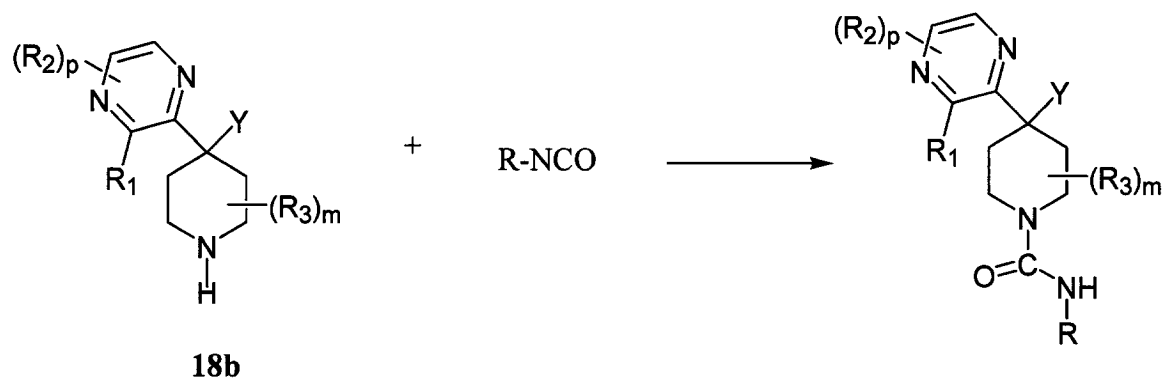
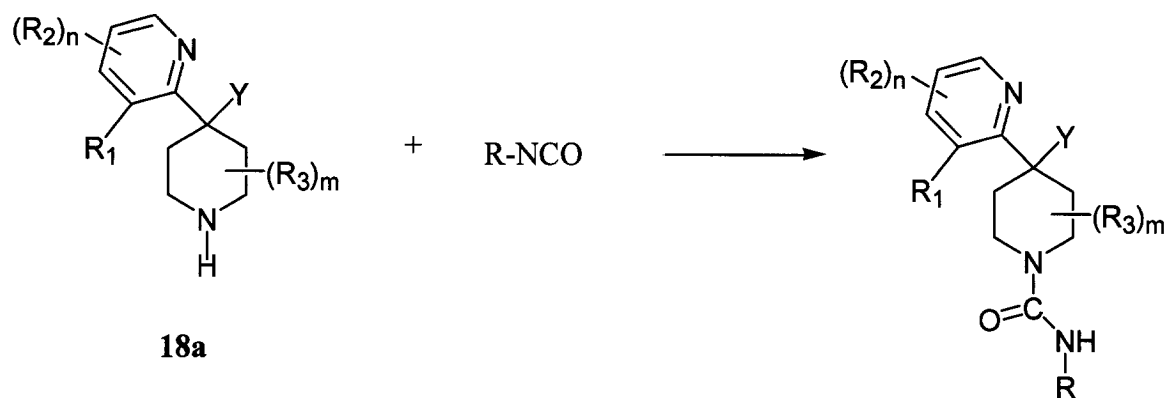


en el que R_1 , R_2 , R_3 , n , m , y p se han definido anteriormente para los Compuestos de Piperidina; Y es $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{COR}_{10}$, $-\text{COOR}_{10}$, ó $\text{CON}(\text{R}_{13})_2$; y P es un grupo protector de nitrógeno.

A continuación, el grupo protector de nitrógeno se elimina del compuesto de fórmula 17a-e para proporcionar un compuesto de fórmula 18a-e. Para proteger el nitrógeno en el compuesto de fórmula 15 se puede usar cualquier grupo protector de nitrógeno conocido para aquellos expertos en la materia.

Para proporcionar los Compuestos de Piperidina de fórmula (I) en los que X es O y R_4 es $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{COR}_{10}$, $-\text{COOR}_{10}$, ó $\text{CON}(\text{R}_{13})_2$, el compuesto de fórmula 18a-e se hace reaccionar a continuación con un isocianato de fórmula R-NCO según un procedimiento análogo al descrito anteriormente en el Esquema 4 y que se describe a continuación en el Esquema 10.

Esquema 10





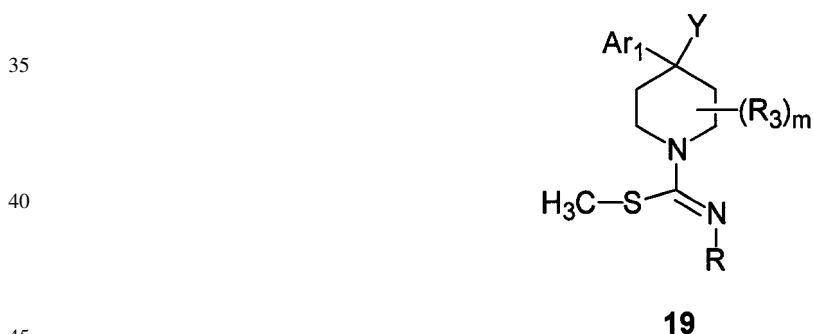
15 en el que R_1 , R_2 , R_3 , n , m , y p se han definido anteriormente para los Compuestos de Piperidina; Y es $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{COR}_{10}$, ó $-\text{CON}(\text{R}_{13})_2$; y R es Ar_2 ó Ar_3 .

Un compuesto de fórmula 18a-e se hace reaccionar con un compuesto de fórmula R-NCO según un procedimiento análogo al descrito en el Esquema 4.

20 Para proporcionar los Compuestos de Piperidina en los que X es S y R_4 es $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{COR}_{10}$, $-\text{COOR}_{10}$, ó $\text{CON}(\text{R}_{13})_2$, el compuesto de fórmula 18a-e se hace reaccionar con un isotiocianato de fórmula R-NCS según un procedimiento análogo al descrito anteriormente en la Sección 4.6.2.

25 Para proporcionar los Compuestos de Piperidina en los que X es N-CN y R_4 es $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{COR}_{10}$, $-\text{COOR}_{10}$, ó $\text{CON}(\text{R}_{13})_2$, el compuesto de fórmula 18a-e se hace reaccionar con difenilcianocarbodimidato y a continuación una amina de fórmula R-NH_2 según un procedimiento análogo al descrito anteriormente en la Sección 4.6.3.

30 Para proporcionar los Compuestos de Piperidina en los que X es N-OH y R_4 es $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{COR}_{10}$, $-\text{COOR}_{10}$, ó $\text{CON}(\text{R}_{13})_2$, el Compuesto de Piperidina en el que X es S y R_4 es $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{COR}_{10}$, $-\text{COOR}_{10}$, y $\text{CON}(\text{R}_{13})_2$ se hace reaccionar con yoduro de metilo según un procedimiento análogo al descrito anteriormente en el Esquema 8 para proporcionar un compuesto de fórmula 19



45 en el que Ar_1 , R_3 , m , e Y se han definido anteriormente para los Compuestos de Piperidina, y R es Ar_2 ó Ar_3 .

50 A continuación, el compuesto de fórmula 19 se hace reaccionar con hidroxilamina en etanol según un procedimiento análogo al descrito anteriormente en el Esquema 8 para proporcionar los Compuestos de Piperidina en los que X es N-OH y R_4 es $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{COR}_{10}$, $-\text{COOR}_{10}$, ó $\text{CON}(\text{R}_{13})_2$.

55 Para proporcionar los Compuestos de Piperidina en los que X es N-OR_{10} y R_4 es $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{COR}_{10}$, $-\text{COOR}_{10}$, ó $\text{CON}(\text{R}_{13})_2$, el Compuesto de Piperidina en el que X es NOH y R_4 es $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{COR}_{10}$, $-\text{COOR}_{10}$, y $\text{CON}(\text{R}_{13})_2$ se hace reaccionar con $\text{X-(C}_1\text{-C}_4\text{)alquilo}$, en el que X es $-\text{I}$, $-\text{Br}$, $-\text{Cl}$, ó $-\text{F}$ en presencia de trietilamina según un procedimiento análogo al descrito anteriormente en la Sección 4.6.6.

El compuesto de fórmula 15 está disponible comercialmente o se puede preparar mediante métodos conocidos para aquellos expertos en la materia.

60 Los compuestos de fórmula 16a-e en los que Y es $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$ se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto de fórmula 16a-e, en el que Y es un halógeno, con $\text{R}_{10}\text{SO}_2\text{H}$ según el procedimiento descrito en *J. Org. Chem.* **67**(13): 4387-91 (2002) ó la publicación internacional n.º WO 02/48098.

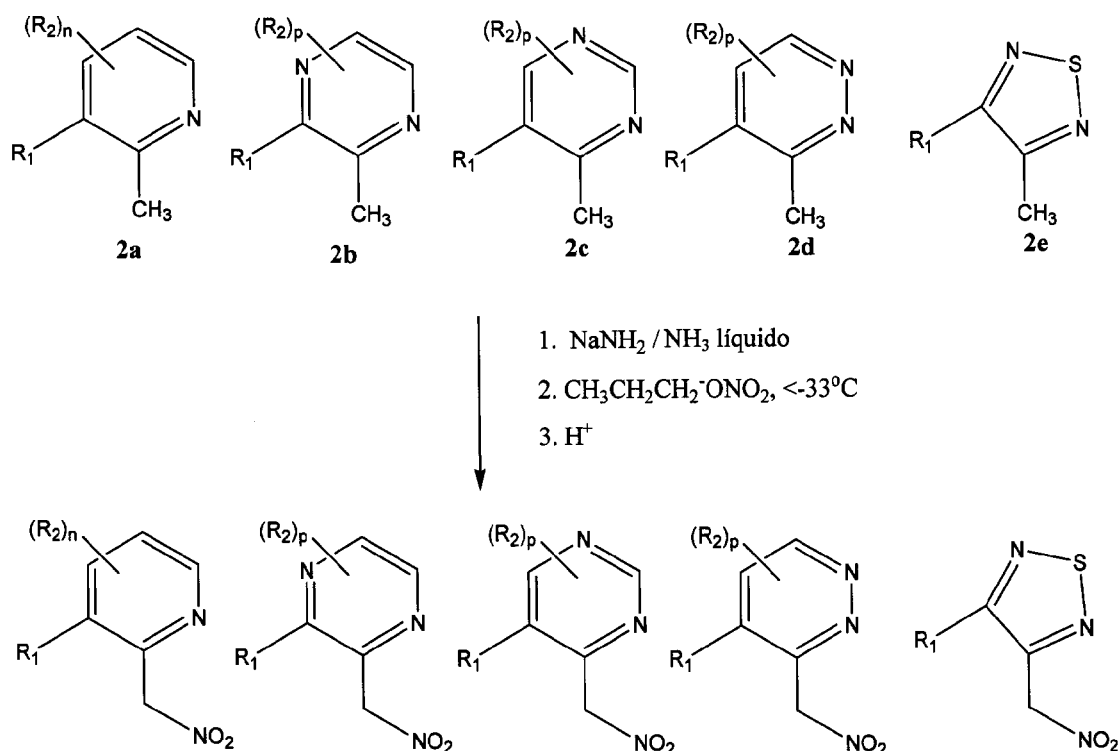
65 Los compuestos de fórmula 16a-e en los que Y es $-\text{CN}$ se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto de fórmula 16a-e, en el que Y es un halógeno, con cianuro de potasio según el procedimiento descrito en *Farmaco* **45**(9): 945-53 (1990).

Los compuestos de fórmula 16a-e en los que Y es $-\text{COOR}_{10}$ se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto de fórmula 16a-e, en el que Y es un halógeno, con (a) cianuro de potasio, (b) agua, y (c) R_{10}OH y SO_2Cl según el procedimiento descrito en *Farmaco* 45(9): 945-53 (1990).

Los compuestos de fórmula 16a-e en los que Y es $-\text{COR}_{10}$ se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto de fórmula 16a-e, en el que Y es un halógeno, con $\text{R}_{10}\text{C(O)H}$ y cianuro de trimetilsililo según el procedimiento descrito en la publicación internacional n.º WO 01/81333.

Los compuestos de fórmula 16a-e en los que Y es $-\text{CON}(\text{R}_{13})_2$ se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto de fórmula 16a-e, en el que Y es un halógeno, con (a) cianuro de potasio, (b) agua y (c) $\text{NH}(\text{R}_{13})_2$ y SO_2Cl según el procedimiento descrito en *Farmaco* 45(9): 945-53 (1990).

Los compuestos de fórmula 16a-e en los que Y es $-\text{NO}_2$ se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto de fórmula 2a-e en el que X es $-\text{CH}_3$ con NaNH_2 en NH_3 líquido seguido por $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-ONO}_2$ a una temperatura menor que -33°C para proporcionar un nitronato que a continuación se hace reaccionar bajo condición ácida para proporcionar el compuesto de fórmula 16a-e en el que Y es $-\text{NO}_2$ según el procedimiento descrito por Henry Feuer *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 91(7) 1856-7 (1969) y tal como se describe en el siguiente Esquema:



en el que R_1 , R_2 , n y p se han definido anteriormente para los Compuestos de Piperidina.

Los compuestos de fórmula 16a-e en los que Y es -halo están disponibles comercialmente o se pueden preparar mediante métodos conocidos para aquellos expertos en la materia.

Ciertos Compuestos de Piperidina pueden tener uno o más centros asimétricos y por lo tanto pueden existir en diferentes formas enantioméricas y diastereoméricas. Un Compuesto de Piperidina se puede encontrar en forma de un isómero óptico o un diastereómero. Por consiguiente, la invención abarca Compuestos de Piperidina y sus usos tal como se describe en el presente documento en forma de sus isómeros ópticos, diastereómeros, y mezclas de los mismos, incluyendo una mezcla racémica. Se pueden obtener isómeros ópticos de los Compuestos de piperidina mediante técnicas conocidas tales como la cromatografía quiral o la formación de sales diastereoméricas a partir de un ácido o base ópticamente activos.

Adicionalmente, uno o más hidrógenos, carbonos u otros átomos de un Compuesto de Piperidina se pueden sustituir por un isótopo del hidrógeno, carbono u otros átomos. Dichos compuestos, los cuales incluye la presente invención, son útiles como herramientas de investigación y diagnóstico en estudios farmacocinéticos del metabolismo y en ensayos de unión.

4.7 Usos terapéuticos de los compuestos de piperidina

Según la invención, los Compuestos de Piperidina se administran a un animal que necesite el tratamiento o la prevención de una Condición.

En una de las realizaciones, una cantidad eficaz de un Compuesto de Piperidina se puede usar para tratar o prevenir cualquier condición tratable o prevenible mediante la inhibición del VR1. Entre los ejemplos de condiciones que son tratables o prevenibles mediante la inhibición del VR1 se incluyen el dolor, la UI, úlceras, la IBD, y el IBS.

5 En otra de las realizaciones, una cantidad eficaz de un Compuesto de Piperidina se puede usar para tratar o prevenir cualquier condición tratable o prevenible mediante la inhibición del mGluR5. Entre los ejemplos de condiciones que son tratables o prevenibles mediante la inhibición del mGluR5 se incluyen dolor, un trastorno adictivo, la enfermedad de Parkinson, el parkinsonismo, la ansiedad, una condición prurítica, y la psicosis.

10 En otra de las realizaciones, una cantidad eficaz de un Compuesto de Piperidina se puede usar para tratar o prevenir cualquier condición tratable o prevenible mediante la inhibición del mGluR1. Entre los ejemplos de condiciones que son tratables o prevenibles mediante la inhibición del mGluR1 se incluyen el dolor, la UI, trastornos adictivos, la enfermedad de Parkinson, el parkinsonismo, la ansiedad, la epilepsia, ictus, convulsiones, una condición prurítica, psicosis, un trastorno cognitivo, déficit de memoria, restricción de la función cerebral, corea de Huntington, ALS, demencia, retinopatía, espasmos musculares, migrañas, vómitos, discinesia, y depresiones.

15 Los Compuestos de Piperidina se pueden usar para tratar o prevenir el dolor agudo o crónico. Entre los ejemplos de dolor tratable o prevenible usando los Compuestos de Piperidina se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, el dolor por cáncer, el dolor de parto, el dolor por infarto de miocardio, el dolor pancreático, el dolor cólico, el dolor postoperatorio, el dolor de cabeza, el dolor muscular, el dolor artrítico, y el dolor asociado a una enfermedad periodontal, incluyendo la gingivitis y la periodontitis.

25 Los Compuestos de Piperidina también se pueden usar para tratar o prevenir dolor asociado a una inflamación o a una enfermedad inflamatoria en un animal. Dicho dolor puede aparecer cuando existe una inflamación del tejido corporal que puede ser una respuesta inflamatoria local y/o una inflamación sistémica. Por ejemplo, los Compuestos de Piperidina se pueden usar para tratar o prevenir dolor asociado a enfermedades inflamatorias incluyendo el rechazo en el trasplante de órganos; lesiones por reoxigenación resultantes del trasplante de órganos (véase *J. Mol. Cell Cardiol.* 31:297-303 (1999) de Grupp *et al.*) incluyendo el trasplante del corazón, el pulmón, el hígado, o el riñón; enfermedades inflamatorias crónicas de las articulaciones, incluyendo artritis, artritis reumatoide, osteoartritis y enfermedades óseas asociadas a un aumento de la resorción ósea; enfermedades inflamatorias intestinales, tales como la ileítis, la colitis ulcerosa, el síndrome de Barrett, y la enfermedad de Crohn; enfermedades inflamatorias de los pulmones, tales como el asma, el síndrome de dificultad respiratoria del adulto, y la enfermedad obstructiva crónica de las vías aéreas; enfermedades inflamatorias del ojo, incluyendo la distrofia corneal, el tracoma, la oncocercosis, la uveítis, la oftalmítis simpática y la endoftalmítis; enfermedades inflamatorias crónicas de las encías, incluyendo gingivitis y periodontitis; tuberculosis; lepra; enfermedades inflamatorias del riñón, incluyendo complicaciones urémicas, glomerulonefritis y nefrosis; enfermedades inflamatorias de la piel, incluyendo esclerodermatitis, soriasis y eccemas; enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central, incluyendo enfermedades desmielinizantes crónicas del sistema nervioso, esclerosis múltiple, neurodegeneración asociada al SIDA y la enfermedad de Alzheimer, meningitis infecciosa, encefalomielitis, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica, y la encefalitis viral o autoinmune; enfermedades autoinmunes, incluyendo diabetes mellitus de Tipo I y Tipo II; complicaciones diabéticas incluyendo cataratas diabéticas, glaucoma, retinopatía, nefropatía (tal como microalbuminuria y nefropatía diabética progresiva), polineuropatía, mononeuropatías, neuropatía autonómica, gangrena de los pies, enfermedad arterial coronaria aterosclerótica, enfermedad arterial periférica, coma hiperglicémico-hiperosmolar no cetósico, úlceras en los pies, problemas en las articulaciones, y una complicación en la piel o en la membrana mucosa (tal como una infección, una mácula tibial, una infección candidiásica o una necrobiosis lipoídica diabetorum); vasculitis por inmunocomplejos, y lupus eritematoso sistémico (SLE); enfermedades inflamatorias del corazón, tales como una cardiomiopatía, una enfermedad cardíaca isquémica, hipercolesterolemia, y arterioesclerosis; así como otras diversas enfermedades que puedan tener componentes inflamatorios significativos, incluyendo preeclampsia, insuficiencia hepática crónica, trauma cerebral y de la médula espinal, y cáncer. Los Compuestos de Piperidina también se pueden usar para inhibir, tratar o prevenir dolor asociado a una enfermedad inflamatoria que, por ejemplo, puede ser una inflamación sistémica del cuerpo, ejemplificada por un shock grampositivo o gramnegativo, un shock hemorrágico o anafiláctico, o un shock inducido por la quimioterapia contra el cáncer en respuesta a citoquinas proinflamatorias, por ejemplo, un shock asociado a citoquinas proinflamatorias. Dicho shock lo puede inducir, por ejemplo, un agente quimioterapéutico que se administre como tratamiento para el cáncer.

55 Los Compuestos de Piperidina se pueden usar para tratar o prevenir la UI. Entre los ejemplos de UI tratable o prevenible usando los Compuestos de Piperidina se incluyen incontinencia de urgencia, incontinencia de esfuerzo, incontinencia por rebosamiento, incontinencia neurogénica, e incontinencia total.

60 Los Compuestos de Piperidina se pueden usar para tratar o prevenir una úlcera. Entre los ejemplos de úlceras tratables o prevenibles usando los Compuestos de Piperidina se incluyen una úlcera duodenal, una úlcera gástrica, una úlcera marginal, una úlcera esofágica, o una úlcera de estrés.

Los Compuestos de Piperidina se pueden usar para tratar o prevenir la IBD, incluyendo la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.

65 Los Compuestos de Piperidina se pueden usar para tratar o prevenir el IBS. Entre los ejemplos de IBS tratables o prevenibles usando los Compuestos de Piperidina se incluyen el IBS de tipo colon espástico y el IBS con estreñimiento predominante.

Los Compuestos de Piperidina se pueden usar para tratar o prevenir un trastorno adictivo un trastorno alimenticio, un trastorno del control de los impulsos, un trastorno relacionado con el alcohol, un trastorno relacionados con la nicotina, un trastorno relacionado con las anfetaminas, un trastorno relacionado con el cannabis, un trastorno relacionado con la cocaína, un trastorno relacionado con alucinógenos, un trastorno relacionado con inhalantes, y un trastorno
5 relacionado con opioides, subclasificándose adicionalmente todos ellos tal como se presenta a continuación.

Entre los trastornos alimenticios se incluyen la Bulimia Nerviosa, de Tipo no Purgativo; la Bulimia Nerviosa, de Tipo Purgativo; Anorexia; y Trastornos Alimenticios sin otra especificación (NOS).

10 Entre los trastornos del control de los impulsos se incluyen el Trastorno Explosivo Intermitente, la Cleptomanía, la Píromanía, el Juego Patológico, la Tricotilomanía, y Trastornos de Control de los Impulsos sin otra especificación (NOS).

15 Entre los trastornos relacionados con el alcohol se incluyen el Trastorno Psicótico Inducido por Alcohol con delirios, el Abuso de Alcohol, la Intoxicación por Alcohol, la Abstinencia de Alcohol, el Delirio por Intoxicación Alcohólica, el Delirio por Abstinencia de Alcohol, la Demencia Persistente Inducida por Alcohol, el Trastorno Amnésico Persistente Inducido por Alcohol, la Dependencia Alcohólica, el Trastorno Psicótico Inducido por Alcohol con alucinaciones, el Trastorno del Estado de Ánimo Inducido por Alcohol, el Trastorno de Ansiedad Inducido por Alcohol, la Disfunción Sexual Inducida por Alcohol, el Trastorno del Sueño Inducido por Alcohol, y Trastornos Relacionados
20 con el Alcohol sin otra especificación (NOS).

Entre los trastornos relacionados con la nicotina se incluyen la Dependencia de la Nicotina, la Abstinencia de la Nicotina, y Trastornos Relacionados con la Nicotina sin otra especificación (NOS).

25 Entre los trastornos relacionados con las anfetaminas se incluyen Dependencia de Anfetaminas, Abuso de Anfetaminas, Intoxicación por Anfetaminas, Abstinencia de Anfetaminas, Delirio por Intoxicación de Anfetaminas, Trastorno Psicótico Inducido por Anfetaminas con delirios, Trastornos Psicóticos Inducidos por Anfetaminas con alucinaciones, Trastorno del Estado de Ánimo Inducido por Anfetaminas, Trastorno de Ansiedad Inducido por Anfetaminas, Disfunción Sexual Inducida por Anfetaminas, Trastorno del Sueño Inducido por Anfetaminas, y Trastornos
30 Relacionados con Anfetaminas sin otra especificación (NOS).

Entre los trastornos relacionados con cannabis se incluyen Dependencia de Cannabis, Abuso de Cannabis, Intoxicación por Cannabis, Delirio por Intoxicación de Cannabis, Trastorno Psicótico Inducido por Cannabis con delirios, Trastorno Psicótico Inducido por Cannabis con alucinaciones, Trastorno de Ansiedad Inducido por Cannabis y Trastornos
35 Relacionados con Cannabis sin otra especificación (NOS).

Entre los trastornos relacionados con cocaína se incluyen Dependencia de Cocaína, Abuso de Cocaína, Intoxicación por Cocaína, Abstinencia de Cocaína, Delirio por Intoxicación de Cocaína, Trastorno Psicótico Inducido por Cocaína con delirios, Trastornos Psicóticos Inducidos por Cocaína con alucinaciones, Trastorno del Estado de Ánimo Inducido por Cocaína, Trastorno de Ansiedad Inducido por Cocaína, Disfunción Sexual Inducida por Cocaína, Trastorno del Sueño Inducido por Cocaína y Trastornos Relacionados con la Cocaína sin otra especificación (NOS).
40

Entre los trastornos relacionados con alucinógenos se incluyen Dependencia de Alucinógenos, Abuso de Alucinógenos, Intoxicación por Alucinógenos, Abstinencia de Alucinógenos, Delirio por Intoxicación de Alucinógenos, Trastorno Perceptivo Persistente por Alucinógenos (Flashbacks), Trastorno Psicótico Inducido por Alucinógenos con delirios, Trastornos Psicóticos Inducidos por Alucinógenos Con alucinaciones, Trastorno del Estado de Ánimo Inducido por Alucinógenos, Trastorno de Ansiedad Inducido por Alucinógenos, Disfunción Sexual Inducida por Alucinógenos, Trastorno del Sueño Inducido por Alucinógenos y Trastornos Relacionados con Alucinógenos sin otra especificación (NOS).
50

Entre los trastornos relacionados con inhalantes se incluyen Dependencia de Inhalantes, Abuso de Inhalantes, Intoxicación por Inhalantes, Delirio por Intoxicación de Inhalantes, Trastorno Psicótico Inducido por Inhalantes con delirios, Trastorno Psicótico Inducido por Inhalantes con alucinaciones, Trastorno de Ansiedad Inducido por Inhalantes y Trastornos Relacionados con Inhalantes sin otra especificación (NOS).
55

Entre los trastornos relacionados con opioides se incluyen Dependencia de Opioides, Abuso de Opioides, Abstinencia de Opioides, Intoxicación por Opioides, Delirio por Intoxicación con Opioides, Trastorno Psicótico Inducido por Opioides con delirios, Trastorno Psicótico Inducido por Opioides con alucinaciones, Trastorno de Ansiedad Inducido por Opioides y Trastornos Relacionados con Opioides sin otra especificación (NOS).
60

Los Compuestos de Piperidina se pueden usar para tratar o prevenir la enfermedad de Parkinson y el parkinsonismo y los síntomas asociados a la enfermedad de Parkinson y el parkinsonismo, que incluyen la bradicinesia, la rigidez muscular, el temblor de reposo, y el deterioro del equilibrio postural.

65 Los Compuestos de Piperidina se pueden usar para tratar o prevenir la ansiedad generalizada o la ansiedad severa y los síntomas asociados a la ansiedad, que incluyen inquietud; tensión; taquicardia; disnea; depresión, incluyendo depresión "neurótica" crónica; trastorno de pánico; agorafobia y otras fobias específicas; trastornos alimenticios; y trastornos de personalidad.

Los Compuestos de Piperidina se pueden usar para tratar o prevenir la epilepsia, incluyendo la epilepsia parcial, la epilepsia generalizada, y los síntomas asociados a la epilepsia convulsiones parciales simples, crisis jacksonianas, crisis parciales complejas (sicomotoras), crisis convulsivas (el gran mal o crisis tónico-clónicas), crisis del pequeño mal (ausencia), y el estado epiléptico.

Los Compuestos de Piperidina se pueden usar para tratar o prevenir ictus ictus isquémicos e ictus hemorrágicos.

Los Compuestos de Piperidina se pueden usar para tratar o prevenir una crisis, incluyendo espasmos infantiles, convulsiones febriles, y crisis epilépticas.

Los Compuestos de Piperidina se pueden usar para tratar o prevenir una condición prurítica, incluyendo prurito provocado por piel seca, escabiosis, dermatitis, herpetiforme, dermatitis atópica, prurito vulvar y anal, miliaria, mordeduras de insectos, pediculosis, dermatitis de contacto, reacciones contra fármacos, urticaria, erupciones de urticaria durante el embarazo, psoriasis, liquen plano, liquen simple crónico, dermatitis exfoliativa, foliculitis, penfigoide bulloso, o dermatitis por fibra de vidrio.

Los Compuestos de Piperidina se pueden usar para tratar o prevenir la psicosis, incluyendo la esquizofrenia, incluyendo la esquizofrenia paranoide, la esquizofrenia hebefrénica o desorganizada, la esquizofrenia catatónica, la esquizofrenia indiferenciada, la esquizofrenia de subtipo negativo o deficitario, y la esquizofrenia no deficitaria; un trastorno delirante, incluyendo un trastorno delirante del subtipo erotomaniaco, un trastorno delirante del subtipo grandioso, un trastorno delirante del subtipo celotípico, un trastorno delirante del subtipo persecutorio, y un trastorno delirante del subtipo somático; y la psicosis breve.

Los Compuestos de Piperidina se pueden usar para tratar o prevenir un trastorno cognitivo, incluyendo delirio y demencia tal como la demencia multiinfarto, la demencia pugilística, la demencia provocada por el SIDA, y la demencia provocada por la enfermedad de Alzheimer.

Los Compuestos de Piperidina se pueden usar para tratar o prevenir un déficit de memoria, incluyendo amnesia disociativa y fuga disociativa.

Los Compuestos de Piperidina se pueden usar para tratar o prevenir una restricción de la función cerebral, incluyendo la provocada por cirugía o por un transplante de órgano, una restricción del flujo sanguíneo al cerebro, una lesión en la médula espinal, una lesión en la cabeza, hipoxia, un paro cardíaco, o la hipoglucemia.

Los Compuestos de Piperidina se pueden usar para tratar o prevenir la corea de Huntington.

Los Compuestos de Piperidina se pueden usar para tratar o prevenir la ALS.

Los Compuestos de Piperidina se pueden usar para tratar o prevenir la retinopatía, incluyendo la retinopatía arteriosclerótica, la retinopatía arteriosclerótica diabética, la retinopatía hipertensiva, la retinopatía no proliferativa, y la retinopatía proliferativa.

Los Compuestos de Piperidina se pueden usar para tratar o prevenir un espasmo muscular.

Los Compuestos de Piperidina se pueden usar para tratar o prevenir una migraña.

Los Compuestos de Piperidina se pueden usar para tratar o prevenir vómitos, incluyendo vómitos con náusea, vómitos secos (arcadas), y la regurgitación.

Los Compuestos de Piperidina se pueden usar para tratar o prevenir la discinesia, incluyendo la discinesia tardía y la discinesia biliar.

Los Compuestos de Piperidina se pueden usar para tratar o prevenir la depresión, incluyendo la depresión mayor y el trastorno bipolar.

Los solicitantes creen que los Compuestos de Piperidina son antagonistas para el VR1.

La invención se refiere también a métodos *in vitro* para inhibir la función VR1 en una célula, que comprenden hacer entrar en contacto una célula capaz de expresar VR1 con una cantidad eficaz de un Compuesto de Piperidina. Este método se puede usar *in vitro*, por ejemplo, como ensayo para seleccionar células que expresan el VR1 y, por consiguiente, son útiles como parte de un ensayo para seleccionar compuestos útiles para tratar o prevenir el dolor, la UI, una úlcera, la IBD, o el IBS. La exposición también se describe para inhibir la función VR1 en una célula *in vivo*, en un animal, un humano en una de las realizaciones, mediante la entrada en contacto de una célula, en un animal, con una cantidad eficaz de un Compuesto de Piperidina. Se describe que el método resulta útil para tratar o prevenir dolor en un animal. En otra de las realizaciones, el método resulta útil para tratar o prevenir la UI en un animal. Se describe que el método resulta útil para tratar o prevenir una úlcera en un animal. Se describe que el método resulta útil para tratar o prevenir la IBD en un animal. Se describe que el método resulta útil para tratar o prevenir el IBS en un animal.

Entre los ejemplos de tejido que comprenden células capaces de expresar el VR1 se incluyen el tejido neuronal, cerebral, renal, uterino, y vesical. Los métodos para realizar ensayos con células que expresan el VR1 son conocidos en la técnica.

5 Los solicitantes creen que los Compuestos de Piperidina son antagonistas para el mGluR5.

Se describen métodos para inhibir la función mGluR5 en una célula que comprenden hacer entrar en contacto una célula capaz de expresar el mGluR5 con una cantidad de un Compuesto de Piperidina eficaz para inhibir la función mGluR5 en la célula. Este método se puede usar *in vitro*, por ejemplo, como ensayo para seleccionar células que expresan el mGluR5 y, por consiguiente, son útiles como parte de un ensayo para seleccionar compuestos útiles para tratar o prevenir dolor, un trastorno adictivo, la enfermedad de Parkinson, el parkinsonismo, la ansiedad, una condición prurítica, o la psicosis. El método resulta también útil para inhibir la función mGluR5 en una célula *in vivo*, en un animal, un humano en una de las realizaciones, mediante la entrada en contacto de una célula, en un animal, con una cantidad de un Compuesto de Piperidina eficaz para inhibir la función mGluR5 en la célula. Se describe que el método resulta útil para tratar o prevenir el dolor en un animal que lo necesite. Se describe que el método resulta útil para tratar o prevenir un trastorno adictivo en un animal que lo necesite. Se describe que el método resulta útil para tratar o prevenir la enfermedad de Parkinson en un animal que lo necesite. Se describe que el método resulta útil para tratar o prevenir el parkinsonismo en un animal que lo necesite. Se describe que el método resulta útil para tratar o prevenir la ansiedad en un animal que lo necesite. Se describe que el método resulta útil para tratar o prevenir una condición prurítica en un animal que lo necesite. Se describe que el método resulta útil para tratar o prevenir la psicosis en un animal que lo necesite.

60 Son ejemplos de células capaces de expresar el mGluR5 las células neuronales y gliales del sistema nervioso central, particularmente el cerebro, especialmente en el núcleo accumbens. Los métodos para realizar ensayos con células que expresan el mGluR5 son conocidos en la técnica.

Los solicitantes creen que los Compuestos de Piperidina son antagonistas para el mGluR1.

Se describen métodos para inhibir la función mGluR1 en una célula, que comprenden hacer entrar en contacto una célula capaz de expresar el mGluR1 con una cantidad de un Compuesto de Piperidina eficaz para inhibir la función mGluR1 en la célula. Este método se puede usar *in vitro*, por ejemplo, como ensayo para seleccionar células que expresan el mGluR1 y, por consiguiente, son útiles como parte de un ensayo para seleccionar compuestos útiles para tratar o prevenir el dolor, la UI, un trastorno adictivo, la enfermedad de Parkinson, el parkinsonismo, la ansiedad, la epilepsia, el ictus, una crisis, una condición prurítica, la psicosis, un trastorno cognitivo, un déficit de memoria, una restricción de la función cerebral, la corea de Huntington, el ALS, la demencia, la retinopatía, un espasmo muscular, una migraña, vómitos, discinesia, o depresión. El método resulta también útil para inhibir la función mGluR1 en una célula *in vivo*, en un animal, un humano en una de las realizaciones, mediante la entrada en contacto de una célula, en un animal, con una cantidad de un Compuesto de Piperidina eficaz para inhibir la función mGluR1 en la célula. Se describe que el método resulta útil para tratar o prevenir el dolor en un animal que lo necesite. Se describe que el método resulta útil para tratar o prevenir la UI en un animal que lo necesite. Se describe que el método resulta útil para tratar o prevenir un trastorno adictivo en un animal que lo necesite. Se describe que el método resulta útil para tratar o prevenir la enfermedad de Parkinson en un animal que lo necesite. Se describe que el método resulta útil para tratar o prevenir el parkinsonismo en un animal que lo necesite. Se describe que el método resulta útil para tratar o prevenir la ansiedad en un animal que lo necesite. Se describe que el método resulta útil para tratar o prevenir la epilepsia en un animal que lo necesite. Se describe que el método resulta útil para tratar o prevenir un ictus en un animal que lo necesite. Se describe que el método resulta útil para tratar o prevenir una crisis en un animal que lo necesite. Se describe que el método resulta útil para tratar o prevenir una condición prurítica en un animal que lo necesite. Se describe que el método resulta útil para tratar o prevenir una psicosis en un animal que lo necesite. Se describe que el método resulta útil para tratar o prevenir un trastorno cognitivo en un animal que lo necesite. Se describe que el método resulta útil para tratar o prevenir un déficit de memoria en un animal que lo necesite. Se describe que el método resulta útil para tratar o prevenir una restricción de la función cerebral en un animal que lo necesite. Se describe que el método resulta útil para tratar o prevenir la corea de Huntington en un animal que lo necesite. Se describe que el método resulta útil para tratar o prevenir el ALS en un animal que lo necesite. Se describe que el método resulta útil para tratar o prevenir la demencia en un animal que lo necesite. Se describe que el método resulta útil para tratar o prevenir la retinopatía en un animal que lo necesite. Se describe que el método resulta útil para tratar o prevenir un espasmo muscular en un animal que lo necesite. Se describe que el método resulta útil para tratar o prevenir una migraña en un animal que lo necesite. Se describe que el método resulta útil para tratar o prevenir vómitos en un animal que lo necesite. Se describe que el método resulta útil para tratar o prevenir la discinesia en un animal que lo necesite. Se describe que el método resulta útil para tratar o prevenir la depresión en un animal que lo necesite.

60 Entre los ejemplos de células capaces de expresar el mGluR1 se incluyen las células neuronales de Purkinje del cerebelo, los cuerpos celulares de Purkinje (punteado), las células espinosas del cerebelo; neuronas y células del neuropilo de glomérulos del bulbo olfatorio; células de la capa superficial de la corteza cerebral; células del hipocampo; células del tálamo; células del colículo superior; y células del núcleo trigeminal espinal. Los métodos para realizar ensayos con células que expresan el mGluR1 son conocidos en la técnica.

4.8 Administración terapéutica/profiláctica y composiciones de la invención

Debido a su actividad, los Compuestos de Piperidina resultan beneficiosamente útiles en la medicina veterinaria y humana. Tal como se ha descrito anteriormente, los Compuestos de Piperidina resultan útiles para tratar o prevenir una Condición.

Cuando se administran a un animal, los Compuestos de Piperidina se administran como un componente de una composición que comprende un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Las presentes composiciones, que comprenden un Compuesto de Piperidina, se pueden administrar oralmente. Los Compuestos de Piperidina de la invención también se pueden administrar por cualquier otra vía adecuada, por ejemplo, mediante infusión o inyección en bolo, por absorción a través de los revestimientos epitelial o mucocutáneo (por ejemplo, la mucosa oral, rectal, e intestinal, etcétera) y se pueden administrar junto con otro agente terapéuticamente activo. La administración puede ser sistémica o local. Se conocen varios sistemas de administración, por ejemplo, encapsulación en liposomas, micropartículas, microcápsulas, cápsulas, etcétera, y los mismos se pueden usar para administrar el Compuesto de Piperidina.

Entre los métodos de administración se incluyen intradérmico, intramuscular, intraperitoneal, intravenoso, subcutáneo, intranasal, epidural, oral, sublingual, intracerebral, intravaginal, transdérmico, rectal, por inhalación, o tópico, particularmente en los oídos, nariz, ojos, o piel. El modo de administración se deja a discreción del profesional. En la mayoría de los casos, la administración dará como resultado la liberación de los Compuestos de Piperidina a la corriente sanguínea.

En realizaciones específicas, puede que sea deseable administrar localmente los Compuestos de Piperidina. Esta opción se puede alcanzar, por ejemplo, mediante infusión local durante una cirugía, aplicación tópica, por ejemplo, en combinación con un apósito después de la cirugía, mediante inyección, por medio de un catéter, por medio de un supositorio o enema, o por medio de un implante, siendo dicho implante de un material poroso, no poroso, o gelatinoso, incluyendo membranas, tales como membranas de sialastic, o fibras.

En ciertas realizaciones, puede que resulte deseable introducir los Compuestos de Piperidina en el sistema nervioso central o el tracto gastrointestinal a través de cualquier vía adecuada, incluyendo la inyección intraventricular, intratecal, y epidural, y un enema. La inyección intraventricular se puede facilitar por medio de un catéter intraventricular, por ejemplo, fijado a un reservorio, tal como un reservorio Ommaya.

También se puede utilizar la administración pulmonar, por ejemplo, mediante el uso de un inhalador o un nebulizador, y una formulación con un agente aerosolizante, o a través de perfusión en un surfactante pulmonar de fluorocarbono o sintético. En ciertas realizaciones, los Compuestos de Piperidina se pueden formular como un supositorio, con aglutinantes y excipientes tradicionales tales como triglicéridos.

En otra de las realizaciones, los Compuestos de Piperidina se pueden administrar en una vesícula, en particular un liposoma (véase *Science* 249:1527-1533 (1990), de Langer, y *Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer* 317-327 y 353-365 (1989), de Treat *et al.*).

Todavía en otra de las realizaciones, los Compuestos de Piperidina se pueden administrar en un sistema de liberación controlada o un sistema de liberación sostenida (véase, por ejemplo, *Medical Applications of Controlled Release*, supra, vol. 2, págs. 115 a 138 (1984), de Goodson). Se pueden usar otros sistemas de liberación controlada o sostenida descritos en el estudio de Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990). En una de las realizaciones, se puede usar una bomba (Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990); Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14:201 (1987); Buchwald *et al.*, *Surgery* 88:507 (1980); y Saudek *et al.*, *N. Engl. J. Med.* 321:574 (1989)). En otra de las realizaciones, se pueden usar materiales poliméricos (véase *Medical Applications of Controlled Release* (Langer and Wise eds., 1974); *Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance* (Smolen and Ball eds., 1984); Ranger y Peppas, *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem* 23:61 (1983); Levy *et al.*, *Science* 228:190 (1985); During *et al.*, *Ann. Neurol.* 25:351 (1989); y Howard *et al.*, *J. Neurosurg.* 71:105 (1989)). Todavía en otra de las realizaciones, un sistema de liberación controlada o sostenida se puede situar en las proximidades de un objetivo de los Compuestos de Piperidina, por ejemplo, la columna vertebral, el cerebro, o el tracto gastrointestinal, siendo necesaria de este modo solamente una fracción de la dosis sistémica.

Las presentes composiciones pueden comprender opcionalmente una cantidad adecuada de un excipiente farmacéuticamente aceptable con vistas a proporcionar la forma correspondiente a una administración adecuada para el animal.

Dichos excipientes farmacéuticos pueden ser líquidos, tales como agua y aceites, incluyendo los correspondientes de origen petrolífero, animal, vegetal, o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Los excipientes farmacéuticos pueden ser una solución salina, goma arábiga, gelatina, engrudo de almidón, talco, queratina, sílice coloidal, urea y similares. Adicionalmente, se pueden usar agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes, lubricantes, y colorantes. En una de las realizaciones, los excipientes farmacéuticamente aceptables son estériles cuando se administran a un animal. El agua es un excipiente particularmente útil cuando el Compuesto de Piperidina se administra intravenosamente. Como excipientes líquidos también se pueden utilizar soluciones salinas y soluciones acuosas de dextrosa y glicerina, particularmente para soluciones inyectables. Entre los

excipientes farmacéuticos adecuados se incluyen también almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, yeso, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerina, talco, cloruro sódico, leche desnatada en polvo, glicerina, propileno, glicol, agua, etanol y similares. Las presentes composiciones, si se desea, también pueden contener pequeñas cantidades de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes tampón de pH.

Las presentes composiciones pueden adoptar la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, píldoras, pellets, cápsulas, cápsulas que contengan líquidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, supositorios, emulsiones, aerosoles, pulverizaciones, suspensiones, o cualquier otra forma adecuada para su uso. En una de las realizaciones, la composición se presenta en forma de una cápsula (véase por ejemplo, patente U.S. n.º 5.698.155). En *Remington's Pharmaceutical Science* 1447-1676 (Alfonso R. Gennaro ed., 19ª ed. 1995) se describen otros ejemplos de excipientes farmacéuticos adecuados.

En una de las realizaciones, los Compuestos de Piperidina se formulan según procedimientos rutinarios en forma de una composición adaptada para su administración oral a seres humanos. Las composiciones para administración oral se pueden presentar, por ejemplo, en forma de comprimidos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, gránulos, polvos, emulsiones, cápsulas, jarabes, o elixires. Las composiciones administradas oralmente pueden contener uno o más agentes, por ejemplo, agentes edulcorantes tales como fructosa, aspartamo o sacarina; agentes aromatizantes tales como menta, aceite de gaulteria, o cereza; agentes colorantes; y agentes conservantes, para proporcionar una preparación farmacéuticamente palatable. Por otra parte, cuando se encuentren en forma de comprimido o píldora, las composiciones se pueden recubrir para retardar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal proporcionando de este modo una acción sostenida durante un período de tiempo prolongado. Las membranas selectivamente permeables que rodean un compuesto accionador osmóticamente activo son también adecuadas para composiciones administradas oralmente. En estas últimas plataformas, el fluido del entorno que rodea a la cápsula es absorbido por el compuesto accionador, el cual se hincha para desplazar el agente o la composición del agente a través de una apertura. Estas plataformas de administración pueden proporcionar un perfil de administración esencialmente de orden cero en oposición a los perfiles de pico de las formulaciones de liberación inmediata. También se puede usar un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerina o estearato de glicerina. Las composiciones orales pueden incluir excipientes convencionales tales como manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarinato sódico, celulosa, y carbonato magnésico. En una de las realizaciones, los excipientes son de calidad farmacéutica.

En otra de las realizaciones, los Compuestos de Piperidina se pueden formular para administración intravenosa. Típicamente, las composiciones para administración intravenosa comprenden un tampón acuoso isotónico estéril. Cuando sea necesario, las composiciones también pueden incluir un agente solubilizante. Las composiciones para administración intravenosa pueden incluir opcionalmente un anestésico local tal como lidocaína para reducir el dolor en el lugar de la inyección. En general, los ingredientes se suministran bien por separado o bien mezclados conjuntamente en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo, como un polvo liofilizado seco o un concentrado libre de agua en un envase herméticamente sellado tal como una ampolla o un sobre que indique la cantidad de agente activo. Cuando los Compuestos de Piperidina se deban administrar mediante infusión, los mismos se pueden dispensar, por ejemplo, con una botella de infusión que contenga una solución salina o agua de calidad farmacéutica estéril. Cuando los Compuestos de Piperidina se administren mediante inyección, se puede proporcionar una ampolla de agua estéril para la inyección o de solución salina de manera que los ingredientes se puedan mezclar antes de la administración.

Los Compuestos de Piperidina se pueden administrar a través de unos medios de liberación controlada o de liberación sostenida o por dispositivos de administración que son bien conocidos para aquellos con conocimientos habituales en la materia. Entre los ejemplos se incluyen los correspondientes descritos en las patentes U.S. n.º: 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; 4.008.719; 5.674.533; 5.059.595; 5.591.767; 5.120.548; 5.073.543; 5.639.476; 5.354.556; y 5.733.566. Dichas formas de dosificación se pueden usar para proporcionar la liberación controlada o sostenida de uno o más ingredientes activos usando, por ejemplo, hidropropilmetil celulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos multicapa, micropartículas, liposomas, microesferas, o una combinación de los mismos para proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variables. Las formulaciones de liberación controlada o sostenida adecuadas, conocidas para aquellos con conocimientos habituales en la materia, incluyendo las descritas en el presente documento, se pueden seleccionar fácilmente para ser usadas con los ingredientes activos de la invención. De este modo, la invención incluye formas individuales de dosificación unitaria adecuadas para la administración oral tales como comprimidos, cápsulas, *gelcaps*, y *caplets* que están adaptados para la liberación controlada o sostenida.

Las composiciones farmacéuticas de liberación controlada o sostenida pueden tener un objetivo común de mejorar la terapia farmacológica con respecto a la alcanzada por sus homólogos de liberación no controlada o no sostenida. En una de las realizaciones, una composición de liberación controlada o sostenida comprende una cantidad mínima de un Compuesto de Piperidina para curar o controlar la Condición en una cantidad de tiempo mínima. Las ventajas de las composiciones de liberación controlada o sostenida incluyen una actividad prolongada del fármaco, una frecuencia de dosificación reducida, y un aumento del cumplimiento del paciente. Adicionalmente, las composiciones de liberación controlada o sostenida pueden influir favorablemente en el tiempo de comienzo de la acción u otras características, tales como los niveles en sangre del Compuesto de Piperidina, y por lo tanto pueden reducir la aparición de efectos secundarios negativos.

Las composiciones de liberación controlada o sostenida pueden liberar inicialmente una cantidad de un Compuesto de Piperidina que produzca puntualmente el efecto terapéutico o profiláctico deseado, y que libere de forma gradual

y continua otras cantidades del Compuesto de Piperidina para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico durante un periodo de tiempo prolongado. Para mantener un nivel constante del Compuesto de Piperidina en el cuerpo, el Compuesto de Piperidina se puede liberar desde la forma de dosificación a una velocidad que sustituirá la cantidad de Compuesto de Piperidina que esté siendo metabolizada y excretada desde el cuerpo. La liberación controlada o sostenida de un ingrediente activo puede ser estimulada por varias condiciones, incluyendo cambios del pH, cambios de temperatura, concentración o disponibilidad de enzimas, concentración o disponibilidad de agua, u otras condiciones fisiológicas o compuestos.

La cantidad del Compuesto de Piperidina que resulta eficaz en el tratamiento o la prevención de una condición se puede determinar a través de técnicas clínicas normalizadas. Adicionalmente, se pueden utilizar opcionalmente ensayos *in vitro* o *in vivo* para ayudar a identificar los intervalos de dosificación óptimos. La dosis precisa a utilizar dependerá también de la vía de administración, y de la gravedad de la Condición y la misma se puede determinar según el criterio del profesional y/o de las circunstancias de cada animal. No obstante, las cantidades de dosificación eficaces adecuadas están comprendidas entre 0,01 mg/kg de peso corporal y 2.500 mg/kg de peso corporal, aunque las mismas son típicamente de 100 mg/kg de peso corporal o menores. En una de las realizaciones, la cantidad de dosificación eficaz está comprendida entre 0,01 mg/kg de peso corporal y 100 mg/kg de peso corporal de un Compuesto de Piperidina, en otra de las realizaciones, entre 0,02 mg/kg de peso corporal y 50 mg/kg de peso corporal, y en otra de las realizaciones, entre 0,025 mg/kg de peso corporal y 20 mg/kg de peso corporal. En una de las realizaciones, se administra una cantidad de dosificación eficaz aproximadamente cada 24 h hasta que la Condición disminuye. En otra de las realizaciones, se administra una cantidad de dosificación eficaz aproximadamente cada 12 h hasta que la Condición disminuye. En otra de las realizaciones, se administra una cantidad de dosificación eficaz aproximadamente cada 8 h hasta que la Condición disminuye. En otra de las realizaciones, se administra una cantidad de dosificación eficaz aproximadamente cada 6 h hasta que la Condición disminuye. En otra de las realizaciones, se administra una cantidad de dosificación eficaz aproximadamente cada 4 h hasta que la Condición disminuye. Las cantidades de dosificación eficaces descritas en el presente documento hacen referencia a cantidades totales administradas; es decir, si se administra más de un Compuesto de Piperidina, las cantidades de dosificación eficaces se corresponden con la cantidad total administrada.

Cuando se haga entrar en contacto un Compuesto de Piperidina *in vitro* con una célula capaz de expresar VR1, mGluR5, ó mGluR1, la cantidad eficaz para inhibir la función del receptor VR1, mGluR5, ó mGluR1 en una célula estará comprendida típicamente entre 0,01 µg/L y 5 mg/L, en una de las realizaciones, entre 0,01 µg/L y 2,5 mg/L, en otra de las realizaciones, entre 0,01 µg/L y 0,5 mg/L, y en otra de las realizaciones, entre 0,01 µg/L y 0,25 mg/L de una solución o suspensión de un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En una de las realizaciones, el volumen de solución o suspensión que comprende el Compuesto de Piperidina está comprendido entre 0,01 µL y 1 mL. En otra de las realizaciones, el volumen de solución o suspensión es aproximadamente 200 µL.

Cuando se haga entrar en contacto un Compuesto de Piperidina *in vivo* con una célula capaz de expresar VR1, mGluR5, ó mGluR1, la cantidad eficaz para inhibir la función de receptor en una célula estará comprendida típicamente entre 0,01 mg/kg de peso corporal y 2500 mg/kg de peso corporal, aunque típicamente es un valor a partir de 100 mg/kg de peso corporal o menos. En una de las realizaciones, la cantidad de dosificación eficaz está comprendida entre 0,01 mg/kg de peso corporal y 100 mg/kg de peso corporal de un Compuesto de Piperidina, en otra de las realizaciones, entre 0,020 mg/kg de peso corporal y 50 mg/kg de peso corporal, y en otra de las realizaciones, entre 0,025 mg/kg de peso corporal y 20 mg/kg de peso corporal. En una de las realizaciones, una cantidad de dosificación eficaz se administra aproximadamente cada 24 h. En otra de las realizaciones, una cantidad de dosificación eficaz se administra aproximadamente cada 12 h. En otra de las realizaciones, una cantidad de dosificación eficaz se administra aproximadamente cada 8 h. En otra de las realizaciones, una cantidad de dosificación eficaz se administra aproximadamente cada 6 h. En otra de las realizaciones, una cantidad de dosificación eficaz se administra aproximadamente cada 4 h.

Cuando se haga entrar en contacto un Compuesto de Piperidina *in vitro* con una célula capaz de expresar VR1, mGluR5, ó mGluR1, la cantidad eficaz para inhibir la función del receptor en una célula estará comprendida típicamente entre 0,01 µg/L y 5 mg/L, en una de las realizaciones, entre 0,01 µg/L y 2,5 mg/L, en otra de las realizaciones, entre 0,01 µg/L y 0,5 mg/L, y en otra de las realizaciones, entre 0,01 µg/L y 0,25 mg/L de una solución o suspensión de un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En una de las realizaciones, el volumen de solución o suspensión está entre 1 µL y 1 mL. En otra de las realizaciones, el volumen de solución o suspensión es aproximadamente 200 µL.

Cuando se hace entrar en contacto un Compuesto de Piperidina *in vivo* con una célula capaz de expresar VR1, mGluR5 ó mGluR1, la cantidad eficaz para inhibir la función del receptor en una célula estará comprendida típicamente entre 0,01 mg y 100 mg/kg de peso corporal por día, en una de las realizaciones, entre 0,1 mg y 50 mg/kg de peso corporal por día, y en otra de las realizaciones, entre 1 mg y 20 mg/kg de peso corporal por día.

Los Compuestos de Piperidina se pueden someter a ensayo *in vitro* o *in vivo* en relación con la actividad terapéutica o profiláctica deseada antes de su uso en humanos. Para demostrar su seguridad y eficacia se pueden usar sistemas de modelos animales.

Los presentes métodos para tratar o prevenir una Condición en un animal que lo necesite pueden comprender además la administración de otro agente terapéutico al animal al que se está administrando un Compuesto de Piperidina.

En una de las realizaciones, el otro agente terapéutico se administra en una cantidad eficaz.

Los presentes métodos para inhibir la función VR1 en una célula capaz de expresar el VR1 pueden comprender además hacer entrar en contacto la célula con una cantidad eficaz de otro agente terapéutico.

Los presentes métodos para inhibir la función mGluR5 en una célula capaz de expresar el mGluR5 pueden comprender además hacer entrar en contacto la célula con una cantidad eficaz de otro agente terapéutico.

Los presentes métodos para inhibir la función mGluR1 en una célula capaz de expresar el mGluR1 pueden comprender además hacer entrar en contacto la célula con una cantidad eficaz de otro agente terapéutico.

Las cantidades eficaces de los otros agentes terapéuticos son conocidas para aquellos expertos en la materia. No obstante, queda dentro del ámbito de los profesionales cualificados la determinación del intervalo óptimo de cantidades eficaces del otro agente terapéutico. En una de las realizaciones de la invención, en la que se administra a un animal otro agente terapéutico, la cantidad eficaz del Compuesto de Piperidina es menor de lo que sería su cantidad eficaz en el caso de que no se administrase el otro agente terapéutico. En este caso, sin entrar en discusiones teóricas, se cree que los Compuestos de Piperidina y el otro agente terapéutico actúan de forma sinérgica para tratar o prevenir una Condición.

El otro agente terapéutico puede ser un agonista opioide, un analgésico no opioide, un agente antiinflamatorio no esteroideo, un agente antimigrañoso, un inhibidor de la Cox-II, un antiemético, un bloqueante β -adrenérgico, un anticonvulsivante, un antidepresivo, un bloqueante de los canales de Ca^{2+} , un agente anticancerígeno, un agente para tratar o prevenir la UI, un agente para tratar o prevenir una úlcera, un agente para tratar o prevenir la IBD, un agente para tratar o prevenir el IBS, un agente para tratar un trastorno adictivo, un agente para tratar la enfermedad de Parkinson y el parkinsonismo, un agente para tratar la ansiedad, un agente para tratar la epilepsia, un agente para tratar un ictus, un agente para tratar una crisis, un agente para tratar una condición prurítica, un agente para tratar una psicosis, un agente para tratar la corea de Huntington, un agente para tratar el ALS, un agente para tratar un trastorno cognitivo, un agente para tratar una migraña, un agente para tratar vómitos, un agente para tratar la discinesia, o un agente para tratar la depresión, y mezclas de los mismos.

Entre los ejemplos de agonistas opioides útiles se incluyen alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, becitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dióxafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptacina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, fentanilo de etonitaceno, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxiptetidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanil, meperidina, meptacina, metazocina, metadona, metopón, morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, opio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, proheptacina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanil, tilidina, tramadol, sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos.

En ciertas realizaciones, el agonista opioide se selecciona de entre codeína, hidromorfona, hidrocodona, oxicodona, dihidrocodeína, dihidromorfina, morfina, tramadol, oximorfona, sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos.

Entre los ejemplos de analgésicos no opioides útiles se incluyen agentes antiinflamatorios no esteroideos, tales como aspirina, ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufeno, ketoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pramoprofeno, muprofeno, trioxaprofeno, suprofeno, aminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ácido buclórico, indometacina, sulindaco, tolmetina, zomepiraco, tiopinaco, zidometacina, acemetacina, fentiazaco, clidanaco, oxpinaco, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, ácido tolfenámico, diflurisal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam, isoxicam, y sales de los mismos y mezclas de los mismos farmacéuticamente aceptables. Otros analgésicos no opioides adecuados incluyen las siguientes clases químicas, no limitativas, de fármacos analgésicos, antipiréticos, antiinflamatorios no esteroideos: derivados del ácido salicílico, incluyendo aspirina, salicilato de sodio, trisalicilato de colina y magnesio, salsalato, diflunisal, ácido salicilalcohólico, sulfasalazina, y olsalazina; derivados del para-aminofenol incluyendo acetaminofeno y fenacetina; ácidos indol e indeno acéticos, incluyendo indometacina, sulindaco, y etodolaco; ácidos heteroaril acéticos, incluyendo tolmetina, diclofenaco, y ketorolaco; ácidos antranílicos (fenamatos), incluyendo ácido mefenámico y ácido meclofenámico; ácidos enólicos, incluyendo oxicams (piroxicam, tenoxicam), y pirazolidindionas (fenilbutazona, oxifentartazona); y alcanonas, incluyendo nabumetona. Para obtener una descripción más detallada de los NSAIDs, véase *Analgesic-Antipyretic and Anti-inflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout* de Paul A. Insel, en *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* 617-57 (Perry B. Molinoff y Raymond W. Ruddon eds., 9ª ed. 1996) y *Analgesic, Antipyretic and Anti-Inflammatory Drugs* en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* Vol II 1196-1221, de Glen R. Hanson (A. R. Gennaro ed. 19ª ed. 1995).

En la patente U.S. n.º 6.136.839 se describen ejemplos de inhibidores de la Cox-II e inhibidores de la 5-lipoxigenasa útiles, así como combinaciones de los mismos. Entre los ejemplos de inhibidores útiles de Cox-II se incluyen rofecoxib y celecoxib.

Entre los ejemplos de agentes antimigrañosos útiles se incluyen alpiropida, bromocriptina, dihidroergotamina, dolasetrón, ergocornina, ergocornina, ergocriptina, ergonovina, cornezuelo, ergotamina, acetato de flumedroxona, fonacina, ketanserina, lisurida, lomerizina, metilergonovina, metisergida, metoprolol, naratriptán, oxetorona, pizotilina, propranolol, risperidona, rizatriptán, sumatriptán, timolol, trazodona, zolmitriptán, y mezclas de los mismos.

El otro agente terapéutico también puede ser un agente útil para reducir cualquier posible efecto secundario de un Compuesto de piperidina. Por ejemplo, el otro agente terapéutico puede ser un agente antiemético. Entre los ejemplos de agentes antieméticos útiles se incluyen metoclopramida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, ondansetrón, granisetron, hidroxicina, monoetanolamina de acetileucina, alizaprida, azasetrón, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclicina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetrón, mclicina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxipendilo, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetrahidrocannabinol, tieliperacina, tiopropiracina, tropisetron, y mezclas de los mismos.

Entre los ejemplos de bloqueantes β -adrenérgicos útiles se incluyen acebutolol, alprenolol, amosulaból, arotinolol, atenolol, befunolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, bucumolol, bufetolol, bufuralol, bunitrolol, bupranolol, clorhidrato de butidrina, butofilolol, carazolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, cetamolol, cloranolol, dilevalol, epanolol, esmolol, indenolol, labetalol, levobunolol, mepindolol, metipranolol, metoprolol, moprolol, nadolol, nadoxolol, nebivalol, nifenalol, nipradilol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, practolol, pronetalol, propranolol, sotalol, sulfinalol, talinolol, tertatolol, tilisolol, timolol, toliprolol, y xibenolol.

Entre los ejemplos de anticonvulsivantes útiles se incluyen acetilfeneturida, albutoína, aloxidona, aminoglutetimida, ácido 4-amino-3-hidroxibutírico, atrolactamida, beclamida, buramato, bromuro de calcio, carbamazepina, cinromida, clometiazol, clonacepam, decimemida, dietadiona, dimetadiona, doxenitroína, eterobarbo, etadiona, etosuximida, etotoína, felbamato, fluoresona, gabapentina, 5-hidroxitriptofano, lamotrigina, bromuro de magnesio, sulfato de magnesio, mefenitoína, mefobarbital, metarbitol, metetoína, metsuximida, 5-metil-5-(3-fenantril)-hidantoína, 3-metil-5-fenilhidantoína, narcobarbital, nimetacepam, nitacepam, oxcarbacepina, parametadiona, fenacemida, fenetarbitol, feneturida, fenobarbital, fensuximida, ácido fenilmetilbarbiturico, fenitoína, fetenilato sodio, bromuro de potasio, pregabalina, primidona, progabida, bromuro de sodio, solanum, bromuro de estroncio, suclofenida, sultiamo, tetrantoína, tiagabina, topiramato, trimetadiona, ácido valproico, valpromida, vigabatrina, y zonisamida.

Entre los ejemplos de antidepresivos útiles se incluyen binedalina, caroxazona, citalopram, (S)-citalopram, dimetazano, fencamina, indalpin, clorhidrato de indeloxacina, nefopam, nomifensina, oxitriptano, oxipertina, paroxetina, sertralina, tiacesim, trazodona, benmoxina, iproclozida, iproniazida, isocarboxacida, nialamida, octamoxina, fenelzina, cotinina, roliciprina, rolipram, maprotilina, metralindol, mianserina, mirtacepina, adinazolam, amitriptilina, amitriptilinoxido, amoxapina, butriptilina, clomipramina, demexiptilina, desipramina, dibencepina, dimetacrina, dotiepina, doxepina, fluacicina, imipramina, N-óxido de imipramina, iprindol, lofepramina, melitraceno, metapramina, nortriptilina, noxiptilina, opipramol, pizotilina, propicepina, protriptilina, quinupramina, tianeptina, trimipramina, adrafinil, benacticina, bupropión, butacetina, dioxadrol, duloxetina, etoperidona, febarbamato, femoxetina, fempentadiol, fluoxetina, fluvoxamina, hematoporfirina, hipericina, levofacetoperano, medifoxamina, milnaciprano, minaprina, moclobemida, nefazodona, oxaflozano, piberalina, prolintano, pirisuccideanol, ritanserina, roxindol, cloruro de rubidio, sulpirida, tandospirona, tozalinona, tofenacina, tolaxatona, tranilcipromina, L-triptofano, venlafaxina, viloxacina, y cimeldina.

Entre los ejemplos de bloqueantes útiles de los canales de Ca^{2+} se incluyen bepridil, clentiacem, diltiacem, fendilina, galopamil, mibefradil, prenilamina, semotiadil, terodilina, verapamil, amlodipina, aranidipina, barnidipina, benidipina, cilnidipina, efonidipina, elgodipina, felodipina, isradipina, lacidipina, lercanidipina, manidipina, nicardipina, nifedipina, nilvadipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, cinaricina, flunaricina, lidoflaxina, lomericina, benciclanol, etafenona, fantofarona, y perhexilina.

Entre los ejemplos de agentes anticancerígenos útiles se incluyen acivicina, aclarubicina, clorhidrato de acodazol, acronina, adozelesina, aldesleucina, altretamina, ambomicina, acetato de ametantrona, aminoglutetimida, am-sacrina, anastrozol, antramicina, asparaginasa, asperlina, azacitidina, azetepa, azotomicina, batimastato, benzodepa, bicalutamida, clorhidrato de bisantreno, dimesilato de bisnafida, bizelesina, sulfato de bleomicina, brequinar sodio, bropirimida, busulfano, cactinomicina, calusterona, caracemida, carbetimero, carboplatino, carmustina, clorhidrato de carubicina, carzelesina, cedefingol, clorambucil, cirolemicina, cisplatino, cladribina, mesilato de crisnatol, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, clorhidrato de daunorubicina, decitabina, dexormaplatino, dezaguanina, mesilato de dezaguanina, diaziquona, docetaxel, doxorubicina, clorhidrato de doxorubicina, droloxifeno, citrato de droloxifeno, propionato de dromostanolona, duazomicina, edatrexato, clorhidrato de eflornitina, elsamitrucina, enloplatino, enpromato, epipropidina, clorhidrato de epirubicina, erbulozol, clorhidrato de esorubicina, estramustina, fosfato sódico de estramustina, etanidazol, etopósido, fosfato de etopósido, etoprina, clorhidrato de fadrozol, fazarabina, fenretinida, floxuridina, fosfato de fludarabina, fluorouracil, fluocitabina, fosquidona, fostriecina sodio, gemcitabina, clorhidrato de gemcitabina, hidroxurea, clorhidrato de idarubicina, ifosfamida, ilmofofina, interleucina II (incluyendo interleucina recombinante II ó rIL2), interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-n1, interferón alfa-n3, interferón beta-I a, interferón gamma-1 b, iproplatino, clorhidrato de irinotecano, acetato de lanreotida, letrozol, acetato de leuprolida, clorhidrato de liarozol, lometrexol sodio, lomustina, clorhidrato de losoxantrona, masoprocol, maitan-sina, clorhidrato de mecloretamina, acetato de megestrol, acetato de melengestrol, melfalano, menogaril, mercaptopurina, metotrexato, metotrexato sodio, metoprina, meturedepa, mitindomida, mitocarcina, mitocromina, mitogilina, mitomalcina, mitomicina, mitosper, mitotano, clorhidrato de mitoxantrona, ácido micofenólico, nocodazol, nogalami-

cina, ormaplatino, oxisurano, paclitaxel, pegaspargasa, peliomicina, pentamustina, peplomicina sulfato, perfosfamida, pipobromano, pipsulfano, clorhidrato de piroxantrona, plicamicina, plomestano, porfimer sodio, porfiromicina, prednimustina, clorhidrato de procarbazona, puomicina, clorhidrato de puomicina, pirazofurina, riboprina, rogletimida, safingol, clorhidrato de safingol, semustina, simtrazeno, esparfosato sodio, esparsomicina, clorhidrato de espirogermanio, espiromustina, espiroplatino, estreptonigrina, estreptozocina, sulofenur, talisomicina, tecogalano sodio, tegafur, clorhidrato de teloxantrona, temoporfina, tenipósido, teroxirona, testolactona, tiamiprina, tioguanina, tiotepa, tiazofurina, tirapazamina, citrato de toremifeno, acetato de trestolona, fosfato de triciribina, trimetrexato, glucuronato de trimetrexato, triptorelina, clorhidrato de tubulolol, uramustina, uredepa, vaporeotida, verteporfina, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, vindesina, sulfato de vindesina, sulfato de vinepidina, sulfato de vinglicinato, sulfato de vinleurosina, tartrato de vinorelbina, sulfato de vinrosidina, sulfato de vinzolidina, vorozol, zeniplatino, zinostatina, clorhidrato de zorubicina.

Entre los ejemplos de otros fármacos anticancerígenos se incluyen 20-epi-1,25 dihidroxivitamina D3; 5-etiniluracil; abiraterona; aclarubicina; acilfulveno; adecipenol; adocelesina; aldesleucina; antagonistas de la ALL-TK; al-tretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografolida; inhibidores de la angiogenesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína-1 morfogenética anti-dorsal; antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplaston; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores de los genes de la apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; deaminasa de arginina; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrón; azatoxina; azatirosina; derivados de la baccatina III; balanol; batimastat; BCR/ABL antagonistas; benzo-clorinas; benzoilstaurosiprina; derivados del beta lactam; beta-aleitina; betaclamamicina B; ácido betulínico; inhibidor del bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilsperrina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; sulfoximina de butionina; calcipotriol; calfofina C; derivados de la camptotecina; canaripox IL-2; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado de cartílago; carzelesina; inhibidores de la caseína quinasa (ICOS); castanospermina; cecropina B; cetorelix; clorinas; sulfonamida de cloroquinolaxina; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos del clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de la combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de la criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; daclicimab; decitabina; dehidrodidemina B; desloreline; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dextrapamil; diazicuona; didemina B; didox; dietilnorspermina; dihidro-5-azacitidina; 9-dihidrotaxol; dioxamicina; espiromustina de difenil; docetaxel; docosanol; dolasetrón; doxifluridina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselene; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemeno; emitefur; epirubicina; epristerida; análogo de la estramustina; agonistas de los estrógenos; antagonistas de los estrógenos; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorubicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; texafirina de gadolinio; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de la gelatinasa; gemcitabina; inhibidores del glutatión; hepsulfam; heregulina; hexametileno bisacetamida; hipericina; ácido ibandrónico; idarubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofofina; ilomastat; imidazoacridonas; imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor de los receptores del factor de crecimiento 1 de tipo insulina; agonistas de los interferones; interferones; interleucinas; iobenguano; yododoxorubicina; 4-ipomeanol; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetrón; jasplakinolida; kahalalido F; triacetato de lamelarina-N; lanreotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinano; leptostatina; letrozol; factor inhibidor de la leucemia; interferón alfa leucocitario; leuprolida+estrógeno+progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; disacárido péptido lipófilo; compuestos lipofílicos de platino; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; lovastatina; loxoribina; lurtotecano; texafirina de lutecio; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspina; inhibidores de la matrilisina; inhibidores de la metaloproteína de matriz; menogaril; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor del MIF; mifepristona; miltefosina; milimostim; ARN de doble cadena con errores de emparejamiento; mitoguazona; mitolactol; análogos de la mitomicina; mitonafida; mitotoxina de saporina-factor de crecimiento fibroblástico; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticuerpo monoclonal, gonadotropina coriónica humana; monofosforil lípido A+sk de pared celular miobacteriana; mopidamol; inhibidor del gen de resistencia a múltiples fármacos; terapia basada en el supresor de múltiples tumores 1; agente anticancerígeno a base de mostaza; micaperóxido B; extracto de pared celular micobacteriana; miriaporona; N-acetildinalina; benzamidas N-sustituidas; nafareline; nagrestip; naloxona+pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatino; nemorubicina; ácido neridrónico; endopeptidasa neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante de nitrógeno; nitrolina; 06-bencilguanina; octreotida; oquicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrón; oracina; inductor de citoquinas oral; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; paclitaxel; análogos del paclitaxel; derivados del paclitaxel; palauamina; palmitoilrhizoxina; ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargasa; peldesina; pentosán polisulfato sódico; pentostatina; pentrozol; perflubron; perfosfamida; alcohol perilífico; fenazinomicina; fenilacetato; inhibidores de la fosfatasa; picibanil; clorhidrato de pilocarpina; pirarubicina; piritraxim; placetina A; placetina B; inhibidor del activador del plasminógeno; complejos de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfímero sódico; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores de la proteasoma; modulador inmunológico basado en la proteína A; inhibidor de la proteína quinasa C; inhibidores de la proteína quinasa C, en microalgas; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de la purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de polioxitileno y hemoglobina piridoxilada; antagonistas de la raf; raltitrexed; ramosetrón; inhibidores de la proteína farnesil transferasa en los ras; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rhizoxina; ribozimas; retinamida RII; rogletimida; rohituquina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxil; safingol; saintopina; SarCNU; sarcositol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; inhibidor 1 derivado de la senescencia; oligonucleótidos sentido;

inhibidores de la transducción de señales; moduladores de la transducción de señales; proteína de unión para antígenos, de cadena única; sizofirano; sobuzoxano; borocaptato de sodio; fenilacetato de sodio; solverol; proteína de unión para la somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongiatatina 1; escualamina; inhibidor de células madre; inhibidores de la división de células madre; estiapiamida; inhibidores de la estromelina; sulfinosina; antagonistas superactivos de los péptidos intestinales vasoactivos; suradista; suramina; swainsonina; glicosaminoglicanos sintéticos; talimustina; yodometilato (*methiodide*) de tamoxifeno; taumustina; tazaroteno; tecogalán sodio; tegafur; telurapirilio; inhibidores de la telomerasa; temoporfina; temozolomida; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de la trombopoyetina; timalfasina; agonista del receptor de timopoyetina; timotrinano; hormona estimulante del tiroides; etiopurpurina de etilo de estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; factor de las células madre totipotentes; inhibidores de la traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turosterida; inhibidores de la tirosina quinasa; tirfostinas; inhibidores de la UBC; ubenimex; factor inhibidor de crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de uroquinasa; vaporetina; variolina B; terapia con genes eritrocitarios, sistema de vectores; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; cilascorbo; y zinostatina estimalámero.

Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la UI se incluyen propantelina, imipramina, hiosciamina, oxibutinina, y diciclomina.

Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir una úlcera se incluyen antiácidos tales como el hidróxido de aluminio, el hidróxido de magnesio, el bicarbonato sódico, y el bicarbonato de calcio; sucralfato; compuestos de bismuto tales como subsalicilato de bismuto y subcitrate de bismuto; antagonistas H_2 tales como cimetidina, ranitidina, famotidina, y nizatidina; inhibidores de la ATPasa H^+ , K^+ tales como omeprazol, lansoprazol, y lansoprazol; carbenoxolona; misprostol; y antibióticos tales como tetraciclina, metronidazol, timidazol, claritromicina, y amoxicilina.

Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la IBD se incluyen fármacos anticolinérgicos; difenoxilato; loperamida; tintura de opio desodorizada; codeína; antibióticos de amplio espectro tales como metronidazol; sulfasalacina; olsalacina; mesalamina; prednisona; azatioprina; mercaptopurina; y metotrexato.

Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir el IBS se incluyen propantelina; antagonistas receptores muscarínicos tales como pirenzapina, metocloramida, ipratropio, tiotropio, escopolamina, metoscopolamina, homatropina, metilbromuro de homatropina y metantelina; y fármacos antidiarreicos tales como difenoxilato y loperamida.

Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir un trastorno adictivo se incluyen metadona, desipramina, amantadina, fluoxetina, buprenorfina, un agonista opiáceo, 3-fenoxipiridina, clorhidrato de acetato de levometadil, y antagonistas de la serotonina.

Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la enfermedad de Parkinson y el parkinsonismo se incluyen carbidopa/levodopa, pergolida, bromocriptina, ropinirol, pramipexol, entacapona, tolcapona, selegilina, amantadina, y clorhidrato de trihexifenidilo.

Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la ansiedad se incluyen benzodiacepinas, tales como alprazolam, brotizolam, clordiacépoído, clobazam, clonacepam, cloracepato, demoxepam, diacepam, estazolam, flumazenil, fluracepam, halacepam, loracepam, midazolam, nitrazepam, nordacepam, oxacepam, pracepam, cuacepam, temacepam, y triazolam; agentes no benzodiacepínicos, tales como buspirona, gepirona, ipsapirona, tiopirrona, zolpicona, zolpidem, y zaleplón; tranquilizantes, tales como barbitúricos, por ejemplo, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butalbital, mefobarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, y tiopental; y propanediol carbamatos, tales como meprobamato y tibamato.

Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la epilepsia se incluyen carbamazepina, etosuximida, gabapentina, lamotrigina, fenobarbital, fenitoína, primidona, ácido valproico, trimetadiona, benzodiacepinas, GABA γ -vinílico, acetazolamida, y felbamato.

Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir un ictus se incluyen anticoagulantes tales como la heparina, agentes que descomponen coágulos, tales como la estreptoquinasa o el activador tisular del plasminógeno, agentes que reducen la inflamación tales como manitol o corticosteroides, y ácido acetilsalicílico.

Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir una crisis se incluyen carbamazepina, etosuximida, gabapentina, lamotrigina, fenobarbital, fenitoína, primidona, ácido valproico, trimetadiona, benzodiacepinas, gabapentina, lamotrigina, GABA γ -vinílico, acetazolamida, y felbamato.

Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir una condición prurítica se incluyen naltrexona; nalmefeno; danazol; tricíclicos tales como amitriptilina, imipramina, y doxepina; antidepresivos tales como los correspondientes que se proporcionan a continuación, mentol; alcanfor; fenol; pramoxina; capsaicina; alquitrán; esteroides; y antihistamínicos.

Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir una psicosis se incluyen fenotiacinas tales como clorhidrato de clorpromacina, besilato de mesoridacina, y clorhidrato de toridacina; tioxantenos tales como clorhidrato de tiotixeno y cloroprotixeno; clozapina; risperidona; olanzapina; quetiapina; fumarato de quetiapina; haloperidol; decanoato de haloperidol; succinato de loxapina; clorhidrato de molindona; pimocida; y ciprasidona.

Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la corea de Huntington se incluyen haloperidol y pimocida.

Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la ALS se incluyen baclofeno, factores neurotróficos, riluzol, tizanidina, benzodiacepinas tales como clonacepán y dantroleno.

Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir trastornos cognitivos se incluyen agentes para tratar o prevenir la demencia tales como tacrina; donepecil; ibuprofeno; fármacos antipsicóticos tales como tioridacina y haloperidol; y fármacos antidepresivos tales como los correspondientes que se proporcionan posteriormente.

Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir una migraña se incluyen sumatriptano; metisergida; ergotamina; caféina; y beta-bloqueantes tales como propranolol, verapamil, y divalproex.

Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir los vómitos se incluyen antagonistas del receptor 5-HT₃ tales como ondansetrón, dolasetrón, granisetrón, y tropisetrón; antagonistas del receptor de la dopamina tales como proclorperazina, tietilperacina, clorpromacina, metoclopramida, y domperidona; glucocorticoides tales como dexametasona; y benzodiacepinas tales como loracepam y alprazolam.

Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la discinesia se incluyen reserpina y tetrabenacina.

Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la depresión se incluyen antidepresivos tricíclicos tales como amitriptilina, amoxapina, bupropión, clomipramina, desipramina, doxepina, imipramina, maprotilina, nefazadona, nortriptilina, protriptilina, trazodona, trimipramina, y venlafaxina; inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina tales como citalopram, (S)-citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, y setralina; inhibidores de la monoamina oxidasa tales como isocarboxácida, pargilina, fenelcina, y tranilcipromina; y psicoestimulantes tales como dextroamfetamina y metilfenidato.

Uno de los Compuestos de Piperidina y el otro agente terapéutico pueden actuar de forma aditiva o, en una de las realizaciones, de forma sinérgica. En una de las realizaciones, uno de los Compuestos de Piperidina se administra simultáneamente con otro agente terapéutico; por ejemplo, se puede administrar una composición que comprenda una cantidad eficaz de un Compuesto de Piperidina y una cantidad eficaz de otro agente terapéutico. Alternativamente, se pueden administrar simultáneamente una composición que comprenda una cantidad eficaz de un Compuesto de Piperidina y una composición diferente que comprenda una cantidad eficaz de otro agente terapéutico. En otra de las realizaciones, se administra una cantidad eficaz de un Compuesto de Piperidina antes o después de la administración de una cantidad eficaz de otro agente terapéutico. En esta realización, el Compuesto de Piperidina se administra mientras el otro agente terapéutico ejerce su efecto terapéutico, o el otro agente terapéutico se administra mientras el Compuesto de Piperidina ejerce su efecto terapéutico para tratar o prevenir una condición.

Una composición de la invención se prepara a través de un método que comprende la mezcla de un Compuesto de Piperidina o una sal farmacéuticamente aceptable y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. La mezcla se puede lograr usando métodos conocidos para mezclar un compuesto (o sal) y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En una de las realizaciones, el Compuesto de Piperidina está presente en la composición en una cantidad eficaz.

4.9 KITS

La invención abarca kits que pueden simplificar la administración de un Compuesto de Piperidina a un animal.

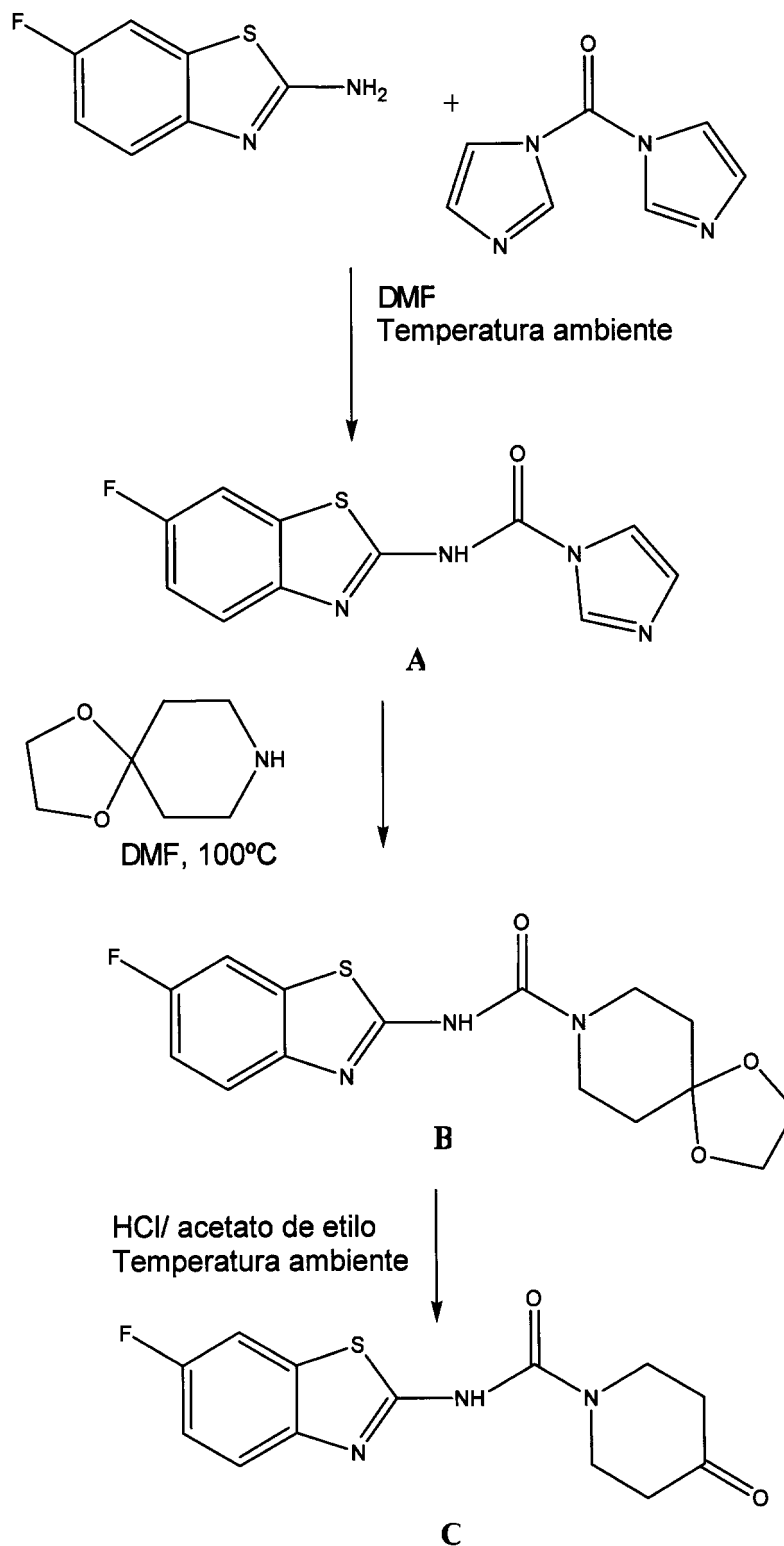
Uno de los kits típicos de la invención comprende una forma de dosificación unitaria de un Compuesto de Piperidina. En una de las realizaciones, la forma de dosificación unitaria es un envase, el cual puede ser estéril, que contiene una cantidad eficaz de un Compuesto de Piperidina y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. El kit puede comprender además una etiqueta o instrucciones impresas que proporcionen instrucciones sobre el uso del Compuesto de Piperidina para tratar una Condición. El kit también puede comprender además una forma de dosificación unitaria de otro agente terapéutico, por ejemplo, un segundo envase que contenga una cantidad eficaz del otro agente terapéutico y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En otra de las realizaciones, el kit comprende un envase que contiene una cantidad eficaz de un Compuesto de Piperidina, una cantidad eficaz de otro agente terapéutico y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Entre los ejemplos de otros agentes terapéuticos se incluyen los correspondientes enumerados anteriormente.

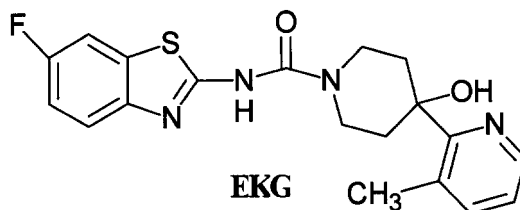
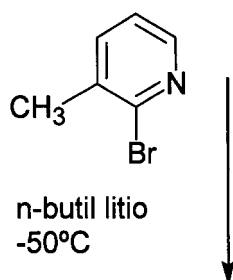
Los kits de la invención pueden comprender además un dispositivo que sea útil para administrar las formas de dosificación unitaria. Entre los ejemplos de un dispositivo de este tipo se incluyen una jeringuilla, una bolsa de goteo, un parche, un inhalador y una bolsa de enema.

Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar a entender la invención.

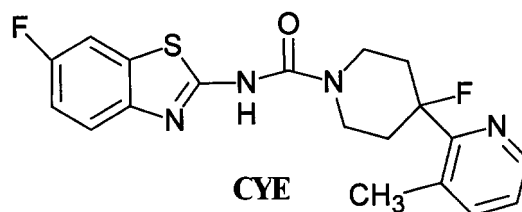
5.1 Ejemplo 1

5 Síntesis de compuestos de piperidina CYE y EKG





DAST/DCM



Se disolvió 2-amino-6-fluorobencetiazol (15,0 g, 89,2 mmol) en DMF (100 mL) y el mismo se enfrió a aproximadamente 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla de la reacción se le adicionó 1,1-carbonildiimidazol (15,2 g, 93,6 mmol) y la mezcla de la reacción se dejó en agitación a aproximadamente 0°C durante aproximadamente 1 h. A continuación, la mezcla de la reacción se dejó calentar hasta aproximadamente 25°C y se agitó durante aproximadamente 3 h. A continuación, la mezcla de la reacción resultante se diluyó con acetona (100 mL) y se filtró para proporcionar el acil-imidazol A (14,5 g, 55,2 mmol) en forma de un sólido amarillento. El acil-imidazol A se suspendió en DMF anhidro (100 mL), se adicionó 1,4-dioxo-8-aza-espiro [4,5] decano (7,9 g, 55,2 mmol) a la suspensión resultante, y la suspensión se dejó en agitación durante aproximadamente 1 h a aproximadamente 100°C bajo una atmósfera de nitrógeno. A continuación, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se vertió en una solución 1M acuosa de bicarbonato sódico y se dejó en agitación durante aproximadamente 1 h. A continuación, la mezcla de la reacción se filtró y el filtrado se secó al vacío. El sólido resultante se lavó con éter dietílico (150 mL) para proporcionar el Compuesto B en forma de un sólido amarillento (19,0 g, rendimiento del 65%).

El Compuesto B (19,0 g) se suspendió en una mezcla de acetato de etilo (150 mL) y ácido clorhídrico (50 mL) y se calentó bajo reflujo durante aproximadamente 4 h. A continuación, la mezcla de la reacción resultante se enfrió a aproximadamente 25°C, se vertió en agua (400 mL) y el pH de la solución resultante se ajustó a un valor por encima de 10 usando carbonato potásico acuoso. A continuación, la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. El acetato de etilo se secó (MgSO₄) y se eliminó a presión reducida para proporcionar un sólido que se lavó con éter dietílico para proporcionar el Compuesto de fórmula C en forma de un sólido de color amarillo claro (12,0 g, rendimiento del 82%).

A una solución de n-butil litio (1,6 M en hexano, 6,31 mL, 10,24 mmol) en éter dietílico (5 mL) se le adicionó por goteo una solución de 2-bromo-3-metilpiridina (1,76 g, 10,24 mmol) en éter etílico anhidro (95 mL) a aproximadamente -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se dejó calentar hasta aproximadamente -50°C y se agitó durante aproximadamente 1 h. A continuación, el compuesto de fórmula C (1 g, 3,41 mmol), disuelto en THF (15 mL), se adicionó por goteo a la mezcla resultante y la mezcla se agitó durante aproximadamente 1 h a -50°C. A continuación, la mezcla de la reacción resultante se templó con cloruro de amonio acuoso saturado a aproximadamente 0°C y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. La capa de éter se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión

reducida para suministrar un sólido que se purificó usando cromatografía flash (gel de sílice eluido con una elución en gradiente desde acetato de etilo:hexano 30:70 hasta acetato de etilo:hexano 70:30) para proporcionar el Compuesto EKG en forma de un sólido blanco.

- 5 A una suspensión del Compuesto EKG (0,74 g, 1,92 mmol) en DCM (10 mL) se le adicionó por goteo una solución de DAST (0,62 g, 3,84 mmol) a aproximadamente -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se dejó calentar hasta aproximadamente -50°C y se agitó a aproximadamente -50°C durante aproximadamente 2 h. A continuación, la mezcla de la reacción se templó con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con DCM. El DCM se secó (Na₂SO₄) y el DCM se eliminó a presión reducida para proporcionar un sólido que se purificó usando una
10 columna de sílice eluida con acetato de etilo:hexano 30:70 para suministrar el Compuesto CYE en forma de un sólido blanco.

La Estructura de los Compuestos B, C, EKG, y CYE se confirmó mediante una ¹H NMR.

- 15 Compuesto B: ¹H NMR (CDCl₃) δ 9,67 (br s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,44 (br s, 1H), 7,23 (d, J=7,9 Hz, 1H), 3,97 (m, 4H), 2,58 (t, J=6,2 Hz, 4H), 2,49 (m, 4H) ppm.

- Compuesto C: ¹H NMR (CDCl₃) δ 9,44 (br s, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,51 (d, J=6,6 Hz, 1H), 7,17 (m, 1H), 3,95 (t, J=6,0 Hz, 4H), 2,61 (t, J=6,0 Hz, 4H) ppm.

- 20 Compuesto EKG: ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,35 (d, J=4,5 Hz, 1H), 7,78 (dd, J=4,5, 8,7 Hz, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,16 (dd, J=8,7, 11,6 Hz, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,68 (br s, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,58 (t, J=12,4 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,42 (m, 3H), 1,50 (d, J=12,4 Hz, 2H) ppm.

- 25 Compuesto CYE: ¹H NMR (CDCl₃) δ 10,40 (br s 1H), 8,32 (d, J=4,5 Hz, 1H), 7,47 (d, J=7,7 Hz, 2H), 7,13 (m, 2H), 4,41 (d, J=12,0 Hz, 2H), 3,44 (t, J=12,4 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,36 (m, 3H), 2,07 (t, J=12,4 Hz, 2H) ppm.

5.2 Ejemplo 2

- 30 *Síntesis de los compuestos de piperidina AYH y AMT*

Los Compuestos AYH y AMT se obtuvieron mediante un método análogo al usado para obtener los Compuestos EKG y CYE según se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 1 excepto que, en lugar de 2-amino-6-fluorobenzotiazol, se usó 4-*tert*-butil anilina.

- 35 *5.3 Ejemplo 3*

Síntesis de los compuestos de piperidina EKE y CYC

- 40 Los Compuestos EKE y CYC se obtuvieron mediante métodos análogos a los descritos anteriormente.

La Estructura de los Compuestos EKE y CYC se confirmó mediante una ¹H NMR y espectrometría de masas (MS).

- 45 Compuesto EKE: ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,40 (dd, J=1,0, 4,7 Hz, 1H), 7,77 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,55 (dd, J=0,8, 7,6 Hz, 1H), 7,36 (dd, J=2,0, 8,6 Hz, 1H), 7,22 (dd, J=4,7, 7,6 Hz, 1H), 6,75 (br s, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,64 (t, J=12,2 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,40 (dt, J=4,9, 13,1 Hz, 2H), 1,73 (br s, 1H), 1,58 (d, J=12,7 Hz, 2H) ppm.

MS: 403,2 m/z (m+1).

- 50 Compuesto CYC: ¹H NMR (CDCl₃) δ 9,24 (br s, 1H), 8,36 (d, J=4,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,50 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,37 (dd, J=2,0, 8,6 Hz, 1H), 7,15 (dd, J=4,7, 7,6 Hz, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,48 (t, J=12,7 Hz, 2H), 2,52 (d, J=5,9 Hz, 3H), 2,17 (dt, J=1,6, 9,9 Hz, 2H), 1,67 (m, 2H) ppm.

MS: 405,1 m/z (m+1).

- 55 *5.4 Ejemplo 4*

Unión de compuestos de piperidina AL mGluR5

- 60 El siguiente ensayo se puede usar para demostrar que Compuestos de Piperidina se unen al mGluR5 y, por consiguiente, son útiles para tratar o prevenir, por ejemplo, el dolor.

- Cultivos celulares:* se preparan cultivos gliales primarios a partir de cortezas de embriones Sprague-Dawley de 18 días. Las cortezas se diseccionan y a continuación se disocian por trituración. El homogeneizado celular resultante se siembra en placas sobre frascos T175 recubiertos previamente con poli-D-lisina (BIOCOAT, disponibles comercialmente en *Becton Dickinson and Company Inc.* de Franklin Lakes, NJ) en un medio de Eagle Modificado de Dulbecco ("DMEM", pH 7,4), tamponado con HEPES 25 mM, y complementado con suero de ternera fetal 15% ("FCS", disponible comercialmente en *Hyclone Laboratories Inc.* de Omaha, NE), y se incubaba a 37°C y en CO₂ 5%. Después de

24 horas, la complementación de FCS se reduce al 10%. En el día sexto, se eliminan los oligodendrocitos y la microglía golpeando fuertemente los laterales de los frascos. Un día después de esta etapa de purificación, se establecen cultivos de astrocitos secundarios mediante subcultivo en placas sobre 96 frascos T175 recubiertos previamente con poli-D-lisina (BIOCOAT) a una densidad de 65.000 células/pocillo en DMEM y FCS 10%. Después de 24 horas, los astrocitos se lavan con un medio libre de suero y a continuación se cultivan en DMEM, sin glutamato, complementado con FCS 0,5%, HEPES 20 mM, factor de crecimiento epidérmico ("EGF") 10 ng/mL, piruvato sódico 1 mM, y 1X penicilina/estreptomicina a un pH 7,5 durante entre 3 y 5 días a 37°C y CO₂ 5%. El procedimiento permite la expresión del receptor mGluR5 por astrocitos, tal como demuestran S. Miller *et al.*, *J. Neuroscience* 15(9):6103-6109 (1995).

Protocolo del ensayo: después de una incubación de entre 3 y 5 días con EGF, los astrocitos se lavan con NaCl 127 mM, KCl 5 mM, MgCl₂ 2 mM, NaH₂PO₄ 700 mM, CaCl₂ 2 mM, NaHCO₃ 5 mM, HEPES 8 mM, Glucosa 10 mM a un pH 7,4 ("Tampón de Ensayo") y se cargan con el colorante Fluo-4 (disponible comercialmente en *Molecular Probes Inc.* de Eugene, OR) usando 0,1 mL de Tampón de Ensayo que contenía Fluo-4 (3 mM final). Después de 90 minutos de carga del colorante, las células a continuación se lavan dos veces con 0,2 mL de Tampón de Ensayo y se resuspenden en 0,1 mL de Tampón de Ensayo. A continuación, las placas que contienen los astrocitos se transfieren a un Lector de Placas por Formación Fluorimétrica de Imágenes ("FLIPR", disponible comercialmente en *Molecular Devices Corporation* de Sunnyvale, CA) para la valoración del flujo de movilización de calcio en presencia de glutamato y en presencia o ausencia de antagonista. Después de monitorizar la fluorescencia durante 15 segundos para establecer una línea de base, a la placa de células se le adicionan soluciones de DMSO que contenían varias concentraciones de un Compuesto de Piperidina diluido en Tampón de Ensayo (0,05 mL de diluciones 4X para las curvas de competición) y se monitoriza la fluorescencia durante 2 minutos. A continuación, a cada pocillo se le adiciona 0,05 mL de una solución de glutamato 4X (agonista) para proporcionar una concentración final de glutamato en cada pocillo de 10 mM. A continuación, se monitoriza la fluorescencia de la placa durante unos 60 segundos adicionales después de la adición del agonista. La concentración final de DMSO en el ensayo es 1,0%. En cada uno de los experimentos, se monitoriza la fluorescencia en función del tiempo y los datos se analizan usando Microsoft Excel y GraphPad Prism. Las curvas de dosis-respuesta se ajustan usando una regresión no lineal para determinar el valor de IC₅₀. En cada uno de los experimentos, cada punto de los datos se determina dos veces.

Alternativamente, se puede usar el siguiente ensayo para demostrar que los Compuestos de Piperidina se unen a mGluR5.

Se siembran 40.000 células de mGluR5 de rata CHO/pocillo en una placa de 96 pocillos (tratada con cultivo tisular, de 96 pocillos, de fondo transparente, negra, COSTAR 3409) para realizar una incubación durante la noche en un Medio Eagle Modificado de Dulbecco (DMEM, pH 7,4) y se complementan con glutamina, FBS 10%, Pen/Estrep 1%, y Geneticina 500 ug/mL. Las células de mGluR5 de rata CHO se lavan y se tratan con medio OPTIMEM y se incuban durante entre 1 y 4 horas antes de cargar las células. A continuación, las placas de células se lavan con tampón de carga (NaCl 127 mM, KCl 5 mM, MgCl₂ 2 mM, NaH₂PO₄ 700 μM, CaCl₂ 2 mM, NaHCO₃ 5 mM, HEPES 8 mM, y glucosa 10 mM, pH 7,4) y seguidamente se incuban con FLUO-4 3 μM (disponible comercialmente en *Molecular Probes Inc.* de Eugene, OR) en 0,1 mL de tampón de carga. Después de 90 minutos de carga del colorante, a continuación las células se lavan dos veces con 0,2 mL de tampón de carga y se resuspenden en 0,1 mL de tampón de carga.

A continuación, para la valoración del flujo de movilización del calcio en presencia de glutamato y en presencia o ausencia de compuestos de prueba, las placas que contienen las células de mGluR5 de rata CHO se transfieren a un FLIPR. Después de monitorizar la fluorescencia durante 15 segundos para establecer una línea de base, a la placa de células se le adicionan soluciones de DMSO que contienen varias concentraciones del compuesto de prueba diluido en tampón de carga (0,05 mL de diluciones 4X para las curvas de competición) y se monitoriza la fluorescencia durante 2 minutos. A continuación, a cada pocillo se le adiciona 0,05 mL de solución de Glutamato 4X (agonista) para proporcionar una concentración final de glutamato en cada pocillo de 10 μM. A continuación, se monitoriza la fluorescencia durante 60 segundos adicionales después de la adición del agonista. La concentración final de DMSO en el ensayo es del 1,0%. En cada uno de los experimentos, la fluorescencia se monitoriza en función del tiempo y los datos se analizan usando Microsoft Excel y GraphPad Prism. Las curvas de dosis-respuesta se ajustan usando una regresión no lineal para determinar el valor de IC₅₀. En cada uno de los experimentos, cada punto de los datos se determina dos veces.

5.5 Ejemplo 5

Ensayos in vivo para la prevención o tratamiento del dolor

Animales de experimentación: cada uno de los experimentos usa ratas que pesan entre 200 y 260 g en el comienzo del experimento. Las ratas se alojan por grupos y tienen acceso libre al alimento y agua en todo momento, excepto antes de la administración oral de un Compuesto de Piperidina cuando se retira el alimento durante 16 h antes de la dosificación. Un grupo de control actúa como comparación con respecto a ratas tratadas con un Compuesto de Piperidina. Al grupo de control se le administra el vehículo correspondiente al Compuesto de Piperidina. El volumen de vehículo administrado al grupo de control es el mismo que el volumen de vehículo y Compuesto de Piperidina administrado al grupo de prueba.

Dolor agudo: para valorar las acciones de los Compuestos de Piperidina para el tratamiento o la prevención del dolor agudo se puede usar la prueba de retirada de la cola de las ratas. Las ratas son inmovilizadas cuidadosamente con la mano y la cola se expone a un haz concentrado de calor radiante en un punto a 5 cm de la punta usando una unidad de prueba de retirada de la cola (Modelo 7360, disponible comercialmente en *Ugo Basile* en Italia). Las latencias de retirada de la cola se definen como el intervalo entre la aparición del estímulo térmico y la retirada de la cola. Los animales que no responden antes de 20 segundos se retiran de la unidad de prueba de retirada de la cola y se les asigna una latencia de retirada de 20 segundos. Las latencias de retirada de la cola se miden inmediatamente antes (pretratamiento) y 1, 3 y 5 horas después de la administración de un Compuesto de Piperidina. Los datos se expresan como latencia(s) de retirada de la cola y el porcentaje del efecto posible máximo (% MPE), es decir, 20 segundos, se calcula de la manera siguiente:

$$\% \text{ MPE} = \frac{[(\text{latencia postadministración}) - (\text{latencia preadministración})]}{(\text{latencia preadministración } 20 \text{ s})} \times 100$$

La prueba de retirada de la cola de las ratas se describe en "A Method for Determining Loss of Pain Sensation", de F. E. D'Amour *et al.*, *J. Pharmacol Exp. Ther.* 72:74-79 (1941).

El dolor agudo también se puede valorar midiendo la respuesta del animal a estímulos mecánicos nocivos mediante la determinación del umbral de retirada de la pata ("PWT"), tal como se describe a continuación.

Dolor Inflamatorio: para valorar las acciones de los Compuestos de Piperidina para el tratamiento o prevención del dolor inflamatorio se usa el modelo del adyuvante completo de Freund ("FCA") de dolor inflamatorio. La inflamación, inducida por el FCA, de la pata trasera de la rata está asociada al desarrollo de una hiperalgesia mecánica inflamatoria persistente y proporciona una predicción fiable de la acción anti-hiperalgésica de fármacos analgésicos clínicamente útiles ("Involvement of Capsaicin-sensitive Neurons in Hyperalgesia and Enhanced Opioid Antinociception in Inflammation", *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacol.* 342:666-670 (1990), de L. Bartho *et al.*). A la pata trasera izquierda de cada animal se le administra una inyección intraplantar de 50 µL de FCA 50%. A las 24 horas postinyección se valora el animal con relación a su respuesta a estímulos mecánicos nocivos determinando el PWT, tal como se describe a continuación. A continuación, a las ratas se les administra una inyección individual de 1, 3, 10 ó 30 mg/kg de una de las siguientes opciones: un Compuesto de Piperidina; 30 mg/kg de un control seleccionado de entre Celebrex, indometacina o naproxeno; o vehículo. A continuación, se determinan las respuestas a estímulos mecánicos nocivos a las 1, 3, 5 y 24 horas postadministración. El porcentaje de reversión de la hiperalgesia para cada uno de los animales se define como:

$$\% \text{ Reversión} = \frac{[(\text{PWT postadministración}) - (\text{PWT preadministración})]}{[(\text{PWT línea de base}) - (\text{PWT preadministración})]} \times 100$$

Dolor Neuropático: para valorar las acciones de los Compuestos de Piperidina para el tratamiento o prevención del dolor neuropático se puede usar o bien el modelo de Seltzer o bien el modelo de Chung.

En el modelo de Seltzer, se usa el modelo de dolor neuropático de la ligadura parcial del nervio ciático para producir hiperalgesia neuropática en ratas ("A Novel Behavioral Model of Neuropathic Pain Disorders Produced in Rats by Partial Sciatic Nerve Injury", *Pain*, 43:205-218 (1990), de Z. Seltzer *et al.*). La ligadura parcial del nervio ciático izquierdo se realiza bajo anestesia por inhalación de isoflurano/O₂. Después de inducir la anestesia, se afeita el muslo izquierdo de la rata y el nervio ciático se deja al descubierto en el nivel alto del muslo a través de una pequeña incisión y se limpia cuidadosamente de tejidos conjuntivos circundantes en un sitio cerca del trocánter exactamente distal con respecto al punto en el que el nervio del semitendinoso y del bíceps posterior se ramifica del nervio ciático común. En el nervio se inserta una sutura de seda 7-0 con una mini-aguja de corte inverso, curvada 3/8 y la misma se liga de forma ajustada de manera que dentro de la ligadura se mantenga entre 1/3 y 1/2 del dorsal del grosor del nervio. La herida se cierra con una sutura muscular simple (nailón 4-0 (Vicryl)) y adhesivo tisular *vetbond*. Después de la cirugía, la zona de la herida se espolvorea con antibiótico en polvo. Las ratas a las que se les aplicó el tratamiento simulado experimentan un procedimiento quirúrgico idéntico excepto que no se manipula el nervio ciático. Después de la cirugía, los animales se pesan y se sitúan sobre una almohadilla caliente hasta que se recuperan de la anestesia. A continuación, los animales se devuelven a sus jaulas de origen hasta que comienzan las pruebas conductuales. Se valora el animal en relación con su respuesta a estímulos mecánicos nocivos determinando el PWT, tal como se describe a continuación, antes de la cirugía (línea de base), a continuación inmediatamente antes de la administración del fármaco y a las 1, 3 y 5 horas después de la administración del mismo para la pata trasera del animal. El porcentaje de reversión de la hiperalgesia neuropática se define como:

$$\% \text{ Reversión} = \frac{[(\text{PWT postadministración}) - (\text{PWT preadministración})]}{[(\text{PWT línea de base}) - (\text{PWT preadministración})]} \times 100$$

En el modelo de Chung, se usa el modelo de dolor neuropático de ligadura del nervio espinal para producir hiperalgesia mecánica, hiperalgesia térmica y alodinia táctil en las ratas. La cirugía se realiza con anestesia por inhalación de isoflurano/O₂. Después de inducir la anestesia, se realiza una incisión de 3 cm y los músculos paraespinales izquierdos se separan de la apófisis espinosa en los niveles L₄ - S₂. La apófisis transversa L₆ se retira cuidadosamente con un par de pequeñas gubias para identificar visualmente los nervios espinales L₄ - L₆. El(los) nervio(s) espinal(es) izquierdo(s) L₅ (ó L₅ y L₆) se aísla(n) y se liga(n) de forma ajustada con una hebra de seda. Se confirma una hemostasia completa y la herida se sutura usando suturas no absorbibles, tales como suturas de nailon o grapas de acero inoxidable. Las ratas a las que se les aplicó el tratamiento simulado experimentan un procedimiento quirúrgico idéntico excepto que no se manipula(n) el(los) nervio(s) espinal(es). Después de la cirugía, los animales se pesan, se les administra una inyección subcutánea (s. c.) de solución salina o lactato de ringer, la zona de la herida se espolvorea con antibiótico en polvo y se les deja sobre una almohadilla caliente hasta que se recuperan de la anestesia. A continuación, los animales se devuelven a sus jaulas de origen hasta que comienzan las pruebas conductuales. Los animales se valoran en relación con su respuesta a estímulos mecánicos nocivos mediante la determinación del PWT, tal como se describe a continuación, antes de la cirugía (línea de base), a continuación inmediatamente antes de la administración de un Compuesto de Piperidina y a las 1, 3, y 5 horas después de la administración del mismo para la pata trasera izquierda del animal. El animal también se puede valorar en relación con su respuesta a estímulos térmicos nocivos o en relación con la alodinia táctil, tal como se describe a continuación. El modelo de Chung para el dolor neuropático se describe en “An Experimental Model for Peripheral Neuropathy Produced by Segmental Spinal Nerve Ligation in the Rat”, *Pain* 50 (3):355-363 (1992), de S. H. Kim.

Respuesta a estímulos mecánicos como valoración de la hiperalgesia mecánica: para valorar la hiperalgesia mecánica se puede usar el ensayo de presión sobre la pata. Para este ensayo, se determinan los umbrales de retirada de la pata (PWT) trasera con respecto a un estímulo mecánico nocivo usando un analgesímetro (Modelo 7200, disponible comercialmente en Ugo Basile en Italia) tal como se describe en “Unilateral Inflammation of the Hindpaw in Rats as a Model of Prolonged Noxious Stimulation: Alterations in Behavior and Nociceptive Thresholds”, de C. Stein, *Pharmacol. Biochem and Behavior* 31:451-455 (1988). El peso máximo que se puede aplicar a la pata trasera se fija en 250 g y el criterio de valoración se toma como la retirada completa de la pata. El PWT se determina una vez para cada rata en cada instante de tiempo y únicamente se somete a prueba la pata afectada (ipsilateral).

Respuesta a estímulos térmicos como valoración de la hiperalgesia térmica: para valorar la hiperalgesia térmica se puede usar la prueba plantar. Para esta prueba, se determinan las latencias de retirada de la pata trasera con respecto a un estímulo térmico nocivo usando un aparato de prueba plantar (disponible comercialmente en Ugo Basile en Italia) siguiendo la técnica descrita por K. Hargreaves *et al.*, “A New and Sensitive Method for Measuring Thermal Nociception in Cutaneous Hiperalgesia”, *Pain* 32(1):77-88 (1988). El tiempo de exposición máximo se fija a 32 segundos para evitar dañar los tejidos, y toda retirada inducida de la pata con respecto a la fuente de calor se toma como criterio de valoración. Se determinan tres latencias en cada instante de tiempo y las mismas se promedian. Únicamente se somete a prueba la pata afectada (ipsilateral).

Valoración de la alodinia táctil: para valorar la alodinia táctil, unas ratas se alojan en compartimentos de plexiglás, transparentes, con un suelo de malla metálica y se deja que las mismas se habitúen durante un periodo de por lo menos 15 minutos. Después de la habituación, se presenta una serie de monofilamentos de von Frey en la superficie plantar del pie izquierdo (operado) de cada rata. La serie de monofilamentos de von Frey consiste en seis monofilamentos de diámetro creciente, presentándose en primer lugar la fibra de diámetro menor. Se efectúan cinco experimentos con cada filamento, espaciándose cada experimento en aproximadamente 2 minutos. Cada presentación dura un periodo de entre 4 y 8 segundos o hasta que se observa un comportamiento nociceptivo de retirada. Se consideran respuestas de comportamiento nociceptivo un estremecimiento, una retirada de la pata o un lametón de la misma.

5.6 Ejemplo 6

50 Ensayos *in vivo* para la prevención o el tratamiento de la ansiedad

Para valorar la actividad ansiolítica de Compuestos de Piperidina en ratas o ratones se puede usar la prueba del laberinto en cruz elevado o la prueba de enterramiento con sonda de descarga.

Prueba del laberinto en cruz elevado: el laberinto en cruz elevado consiste en una plataforma con 4 brazos, dos abiertos y dos cerrados (50x10x50 cm cerrados con un techo abierto). Las ratas (o ratones) se sitúan en el centro de la plataforma, en la intersección de los 4 brazos, encaradas a uno de los brazos cerrados. Durante el periodo de prueba se registran el tiempo que pasan en los brazos abiertos con respecto a los brazos cerrados y el número de entradas en los brazos abiertos. Esta prueba se efectúa antes de la administración del fármaco y nuevamente después de la administración del fármaco. Los resultados de la prueba se expresan como el tiempo medio que pasan en los brazos abiertos y el número medio de entradas en los brazos abiertos. Los fármacos ansiolíticos conocidos hacen que aumente tanto el tiempo que pasan en los brazos abiertos como el número de entradas en los brazos abiertos. La prueba del laberinto en cruz elevado se describe en “Animal Models for the Study of Anti-anxiety Agents: A Review”, de D. Treit, *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 9(2):203-222 (1985).

Prueba de enterramiento con sonda de descarga: para la prueba de enterramiento con sonda de descarga, el aparato de prueba consta de una caja de plexiglás que mide 40x30x40 cm, cubierta de forma uniforme con aproximadamente 5 cm de material de nido (arena para gatos absorbente de olores) con un pequeño orificio en un extremo a través del

cual se inserta una sonda de descarga (longitud de 6,5 cm y diámetro de 0,5 cm). La sonda de descarga de plexiglás se envuelve helicoidalmente con dos hilos de cobre a través de los cuales se administra una corriente eléctrica. La corriente se fija a 2 mA. Las ratas se habitúan al aparato de prueba durante 30 minutos en 4 días consecutivos sin la sonda de descarga en la caja. El día de la prueba, las ratas se sitúan en una esquina de la cámara de prueba después de la administración del fármaco. La sonda no se electrifica hasta que la rata la toca con el hocico o las patas delanteras, instante de tiempo en el cual la rata recibe una descarga breve de 2 mA. El periodo de prueba de 15 minutos comienza una vez que la rata recibe su primera descarga y la sonda permanece electrificada el resto del periodo de prueba. La descarga induce un comportamiento de enterramiento por parte de la rata. Después de la primera descarga, se mide el intervalo de tiempo que pasa la rata esparciendo el material de nido hacia o sobre la sonda con el hocico o las patas delanteras (comportamiento de enterramiento) así como el número de descargas inducidas por contacto que recibe la rata desde la sonda. Los fármacos ansiolíticos conocidos reducen la magnitud del comportamiento de enterramiento. Adicionalmente, se puntúa un índice de la reactividad de la rata a cada descarga en una escala de 4 puntos. El tiempo total que pasan estando inmóviles durante el periodo de prueba de 15 minutos se usa como índice de actividad general. La prueba de enterramiento con sonda de descarga se describe en el documento antes citado de D. Treit, 1985.

5.7 Ejemplo 7

Ensayos in vivo para la prevención o el tratamiento de un trastorno adictivo

Para valorar la capacidad de los Compuestos de Piperidina de atenuar las propiedades de recompensa de sustancias de abuso conocidas se pueden usar la prueba de preferencia condicionada por el lugar o la prueba de autoadministración del fármaco.

Prueba de preferencia condicionada por el lugar: el aparato para la prueba de preferencia condicionada por el lugar consta de dos grandes compartimentos (45 x 45 x 30 cm) realizados con madera con una pared frontal de plexiglás. Estos dos grandes compartimentos son claramente diferentes. Las puertas de la parte posterior de cada gran compartimento conducen a una caja más pequeña (36 x 18 x 20 cm) realizada con madera, pintada de gris, con un techo de malla metálica. Los dos grandes compartimentos son diferentes en términos del color (blanco con respecto a negro), el nivel de iluminación (la puerta de plexiglás del compartimento blanco está cubierta con hoja de aluminio excepto por una ventana de 7 x 7 cm), textura (el compartimento blanco tiene un panel de suelo de 3 cm de grosor (40 x 40 cm) con nueve orificios espaciados de forma regular de un diámetro de 5 cm y el compartimento negro tiene un suelo de malla metálica), y señales olfativas (solución salina en el compartimento blanco y 1 mL de ácido acético al 10% en el compartimento negro). Durante la habituación y los días de prueba, las puertas que dan a la caja pequeña permanecen abiertas, proporcionando a la rata acceso libre a ambos compartimentos grandes.

La primera sesión en la que una rata se sitúa en el aparato es una sesión de habituación y las entradas al compartimento gris más pequeño permanecen abiertas proporcionando a la rata acceso libre a ambos compartimentos grandes. Durante la habituación, en general las ratas no muestran ninguna preferencia por ningún compartimento. Después de la habituación, a las ratas se les aplica 6 sesiones de condicionamiento. Las ratas se dividen en 4 grupos: pretratamiento con vehículo + vehículo (grupo de control), pretratamiento con Compuesto de Piperidina + vehículo, pretratamiento con vehículo + morfina, pretratamiento con Compuesto de Piperidina + morfina. Durante cada sesión de condicionamiento, a la rata se le inyecta una de las combinaciones de los fármacos y la misma se confina en un compartimento durante 30 minutos. Al día siguiente, la rata recibe un tratamiento de vehículo + vehículo y la misma se confina al otro compartimento grande. Cada rata recibe tres sesiones de condicionamiento que consisten en 3 emparejamientos de combinación de fármacos-compartimento y 3 emparejamientos de vehículo-compartimento. El orden de las inyecciones y los emparejamientos de fármaco/compartimento se compensan dentro de los grupos. El día de la prueba, a las ratas se les inyecta, antes de la prueba (entre 30 minutos y 1 hora) bien morfina o bien el vehículo y la rata se sitúa en el aparato, las puertas que dan al compartimento gris permanecen abiertas y se deja que la rata explore todo el aparato durante 20 minutos. Se registra el tiempo que pasa en cada compartimento. Las sustancias de abuso conocidas hacen que aumente el tiempo que pasa en el compartimento emparejado con la sustancia durante la sesión de prueba. Si el Compuesto de Piperidina bloquea la adquisición de la preferencia del lugar condicionada por la morfina (recompensa), no se producirá ninguna diferencia en el tiempo que las ratas pasan en cada lado en ratas tratadas previamente con un Compuesto de Piperidina y el grupo no será diferente con respecto al grupo de ratas a las que se les proporcionó vehículo + vehículo en ambos compartimentos. Los datos se analizarán como el tiempo que las ratas pasan en cada compartimento (emparejamiento con la combinación de fármacos con respecto a emparejamiento con el vehículo). En general, el experimento se repite con un mínimo de 3 dosis de un Compuesto de Piperidina.

Prueba de autoadministración del fármaco: el aparato para la prueba de autoadministración del fármaco es una cámara de condicionamiento operante convencional disponible comercialmente. Antes de que comiencen los experimentos con los fármacos las ratas son entrenadas para presionar una palanca con vistas a obtener una recompensa alimenticia. Después de haber adquirido un comportamiento estable de presión de la palanca, las ratas son sometidas a prueba en relación con la adquisición de la presión de la palanca para obtener una recompensa de fármaco. A las ratas se les implantan catéteres yugulares permanentes de forma crónica para la administración i.v. de compuestos y se deja que se recuperen durante 7 días antes de que comience el entrenamiento. Las sesiones experimentales se efectúan a diario durante 5 días en sesiones de 3 horas. Las ratas se entrenan para autoadministrarse una sustancia de abuso conocida, tal como la morfina. A continuación a las ratas se les presentan dos palancas, una palanca "activa" y una palanca "inactiva". La presión de la palanca activa da como resultado la infusión del fármaco en un programa de razón fija 1 (FR1) (es decir, una presión de la palanca provoca una infusión) seguida por un periodo de espera de 20 segun-

dos (señalizado por la iluminación de una luz por encima de las palancas). La presión de la palanca inactiva da como resultado la infusión del excipiente. El entrenamiento continúa hasta que el número total de infusiones de morfina se estabiliza dentro del $\pm 10\%$ por sesión. A continuación, las ratas entrenadas se usan para evaluar el efecto del pretratamiento con Compuestos de Piperidina sobre la autoadministración de los fármacos. El día de la prueba, las ratas se tratan previamente con un Compuesto de Piperidina o un excipiente y a continuación se deja que se autoadministren el fármaco de la manera habitual. Si el Compuesto de Piperidina bloquea los efectos de recompensa de morfina, las ratas tratadas previamente con el Compuesto de Piperidina presentarán un índice de respuesta inferior en comparación con su índice de respuesta anterior y en comparación con las ratas tratadas previamente con el excipiente. Los datos se analizan como el cambio en el número de infusiones del fármaco por sesión de prueba (número de infusiones durante la sesión de prueba - número de infusiones durante la sesión de entrenamiento).

5.8 Ejemplo 8

Ensayo funcional para caracterizar propiedades antagonistas del mGluR1

Los ensayos funcionales para la caracterización de propiedades antagonistas del mGluR 1 son bien conocidos en la técnica. Se puede usar, por ejemplo, el siguiente procedimiento.

Se genera una línea celular de mGluR1 de rata CHO usando ADNc que codifica el receptor mGluR1 de rata (M. Masu y S. Nakanishi, *Nature* 349: 760-765 (1991)). El ADNc que codifica el receptor mGluR1 de rata se puede obtener en, por ejemplo, Prof. S. Nakanishi (Kyoto, Japón).

Se siembran 40.000 células de mGluR1 de rata CHO/pocillo en una placa tratada con cultivo tisular, de 96 pocillos, de fondo transparente, negra, COSTAR 3409 (disponible comercialmente en Fisher Scientific de Chicago, IL) y las mismas se incuban en un Medio Eagle Modificado de Dulbecco (DMEM, pH 7,4) complementado con glutamina, FBS 10%, Pen/Estrep 1%, y Geneticina 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ durante aproximadamente 12 horas. A continuación, las células de mGluR1 de rata CHO se lavan y se tratan con medio OPTIMEM (disponible comercialmente en Invitrogen, Carlsbad, CA) y las mismas se incuban durante un periodo de tiempo comprendido entre 1 y 4 horas antes de cargar las células con el colorante FLUO-4 (disponible comercialmente en *Molecular Probes Inc.*, Eugene, OR). Después de la incubación, las placas de células se lavan con tampón de carga (NaCl 127 mM, KCl 5 mM, MgCl_2 2 mM, NaH_2PO_4 , 700 μM , CaCl_2 2 mM, NaHCO_3 5 mM, HEPES 8 mM, y glucosa 10 mM, pH 7,4) y se incuban con FLUO-4 3 μM en 0,1 mL de tampón de carga durante 90 minutos. A continuación, las células se lavan dos veces con 0,2 mL de tampón de carga, se resuspenden en 0,1 mL de tampón de carga, y se transfieren a un FLIPR para medir el flujo de movilización de calcio en presencia de glutamato y en presencia o ausencia de un Compuesto de Piperidina.

Para medir el flujo de movilización del calcio, se monitoriza la fluorescencia durante aproximadamente 15 segundos para establecer una línea de base y a la placa de células se le adicionan soluciones de DMSO que contienen varias concentraciones de un Compuesto de Piperidina comprendidas entre aproximadamente 50 μM y aproximadamente 0,8 nM diluidas en tampón de carga (0,05 mL de una dilución 4X) y se monitoriza la fluorescencia durante aproximadamente 2 minutos. A continuación, a cada pocillo se le adiciona 0,05 mL de una solución de Glutamato 4X (agonista) para proporcionar una concentración final de glutamato en cada pocillo de 10 μM y se monitoriza la fluorescencia durante aproximadamente 1 minuto adicional. La concentración final de DMSO en el ensayo es del 1%. En cada uno de los experimentos, la fluorescencia se monitoriza en función del tiempo y los datos se analizan usando una regresión no lineal para determinar el valor de IC_{50} . En cada uno de los experimentos, cada punto de los datos se determina dos veces.

5.9 Ejemplo 9

Unión de compuestos de piperidina al VR1

Los métodos para realizar ensayos con compuestos capaces de inhibir el VR1 son conocidos para aquellos expertos en la materia, por ejemplo, los métodos correspondientes dados a conocer en la patente U.S. n.º 6.239.267 concedida a Duckworth *et al.*; la patente U.S. n.º 6.406.908 concedida a McIntyre *et al.*; o la patente U.S. n.º 6.335.180 concedida a Julius *et al.* Los resultados de estos ensayos demostrarán que Compuestos de piperidina se unen al VR1 y modulan la actividad del mismo.

Clonación de VR1 humano: Se usa ARN de médula espinal humana (disponible comercialmente en Clontech, Palo Alto, CA). Se efectúa una transcripción inversa sobre 1,0 μg de ARN total usando la Transcriptasa Inversa Thermoscript (disponible comercialmente en Invitrogen, Carlsbad, CA) y cebadores de oligo dT tal como se detalla en la descripción de su producto. Las reacciones de la transcripción inversa se incuban a 55°C durante 1 hora, se inactivan térmicamente a 85°C durante 5 minutos, y se tratan con RNasa H a 37°C durante 20 minutos.

Se obtiene la secuencia del ADNc de VR1 humano mediante comparación de la secuencia genómica humana, antes de la anotación, con la secuencia de rata publicada. Se retiran las secuencias del intrón y se unen las secuencias exónicas flanqueantes para generar el ADNc humano hipotético. Los cebadores que flanquean la región codificante del VR1 humano se designan de la manera siguiente: cebador directo, GAAGATCTTCGCTGGTTGCACACTGGGCCACA; y cebador inverso, GAAGATCTTCGGGGACAGTGACGGTTGGATGT.

Se realiza una PCR del VR1 sobre la décima parte de la mezcla de la reacción de transcripción Inversa usando Polimerasa de Moldes Largos *Expand* y Tampón *Expand* 2 en un volumen final de 50 μ L según las instrucciones del fabricante (Roche Applied Sciences, Indianapolis, IN). Después de una desnaturalización a 94°C durante 2 minutos, se realiza una amplificación PCR durante 25 ciclos a 94°C durante 15 segundos, 58°C durante 30 segundos, y 68°C durante 3 minutos, seguida por una incubación final a 72°C durante 7 minutos para completar la amplificación. Se aísla a partir de gel un producto de la PCR de ~2,8 kb usando gel de Triacetato, agarosa al 1,0% que contiene 1,6 μ g/mL de violeta cristal y el mismo se purifica con un Kit de Purificación a partir de Gel, Sin UV, S.N.A.P. (disponible comercialmente en Invitrogen). El producto de la PCR del VR1 se clona en el vector pIND/V5-His-TOPO (disponible comercialmente en Invitrogen) según las instrucciones del fabricante. Se realizan las preparaciones del ADN, las digestiones con enzimas de restricción, y la secuenciación preliminar del ADN según protocolos normalizados. La secuenciación de longitud completa confirma la identidad del VR1 humano.

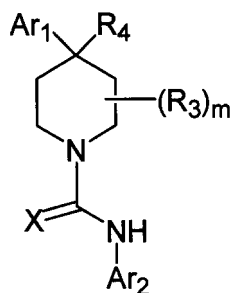
Generación de líneas celulares inducibles: A no ser que se indique lo contrario, los reactivos para cultivo celular se compran en Life Technologies de Rockville, MD. Se cultivan células HEK293-EcR que expresan el receptor de la ecdisona (disponible comercialmente en Invitrogen) en un Medio de Crecimiento (Medio de Eagle Modificado de Dulbecco que contiene un 10% de suero bovino fetal (disponible comercialmente en HYCLONE, Logan, UT), penicilina/estreptomicina 1x, glutamina 1x, piruvato sódico 1mM y 400 μ g/mL de Zeocina (disponible comercialmente en Invitrogen)). Las construcciones de VR1-pIND se transfieren a la línea celular HEK293-EcR usando el reactivo de transfección Eugene (disponible comercialmente en Roche Applied Sciences, Basel, Suiza). Después de 48 horas, las células se transfieren a un Medio de Selección (Medio de Crecimiento que contiene 300 μ g/mL de G418 (disponible comercialmente en Invitrogen)). Aproximadamente 3 semanas más tarde, se aíslan y expanden colonias individuales resistentes a la Zeocina/G418. Para identificar clones funcionales, se siembran múltiples colonias en placas de 96 pocillos y se induce la expresión durante 48 horas usando un Medio de Selección complementado con ponasterona A ("PonA") 5 μ M (disponible comercialmente en Invitrogen). El día del ensayo, las células se cargan con Fluo-4 (un colorante sensible al calcio que está disponible comercialmente en Molecular Probes, Eugene, OR) y se mide el influjo de calcio mediado por CAP usando un FLIPR tal como se describe posteriormente. Los clones funcionales se someten nuevamente a ensayo, se expanden, y se criopreservan.

Ensayo basado en el pH: Dos días antes de realizar este ensayo, se siembran células sobre placas negras de fondo transparente, de 96 pocillos, recubiertas con poli-D-lisina (disponibles comercialmente en Becton-Dickinson) en una proporción de 75.000 células/pocillo en medios de crecimiento que contienen PonA 5 μ M (disponible comercialmente en Invitrogen) para inducir la expresión. El día del ensayo, las placas se lavan con 0,2 mL de una Disolución Salina Equilibrada de Hank 1x (disponible comercialmente en Life Technologies) que contiene CaCl₂ 1,6 mM y HEPES 20 mM, pH 7,4 ("tampón de lavado"), y se cargan usando 0,1 mL de tampón de lavado que contiene Fluo-4 (concentración final 3 μ M, disponible comercialmente en Molecular Probes). Después de 1 hora, las células se lavan dos veces con 0,2 mL de tampón de lavado y se resuspenden en 0,05 mL de una Disolución Salina Equilibrada de Hank 1x (disponible comercialmente en Life Technologies) que contiene CaCl₂ 3,5 mM y Citrato 10 mM, pH 7,4 ("tampón de ensayo"). A continuación, las placas se transfieren a un FLIPR para realizar el ensayo. Un Compuesto de Piperidina se diluye en tampón de ensayo, y a las placas de las células se les adicionan 50 mL de la solución resultante y la solución se monitoriza durante dos minutos. La concentración final del Compuesto de Piperidina está comprendida entre aproximadamente 50 pM y aproximadamente 3 μ M. A continuación, a cada pocillo se le adiciona tampón agonista (tampón de lavado titulado con HCl 1N para proporcionar una solución que tiene un pH de 5,5 cuando se mezcla 1:1 con tampón de ensayo) (0,1 mL), y las placas se incuban durante 1 minuto adicional. Se recogen datos durante todo el transcurso de tiempo y los mismos se analizan usando Excel y Graph Pad Prism.

Ensayo basado en capsaicina: Dos días antes de realizar este ensayo, se siembran células en placas negras de fondo transparente, de 96 pocillos, recubiertas con poli-D-lisina (50.000 células/pocillo) en medios de crecimiento que contienen PonA 5 μ M (disponible comercialmente en Invitrogen) para inducir la expresión. El día del ensayo, las placas se lavan con 0,2 mL de una Disolución Salina Equilibrada de Hank 1x (disponible comercialmente en Life Technologies) que contiene CaCl₂ 1 mM y HEPES 20 mM, pH 7,4, y las células se cargan usando 0,1 mL de tampón de lavado que contiene Fluo-4 (final 3 μ M). Después de una hora, las células se lavan dos veces con 0,2 mL de tampón de lavado y se resuspenden en 0,1 mL de tampón de lavado. Las placas se transfieren a un FLIPR para realizar el ensayo. A las placas de las células se les adicionan 50 μ L del Compuesto de Piperidina diluido con tampón de ensayo y las mismas se incuban durante 2 minutos. La concentración final del Compuesto de Piperidina está comprendida entre aproximadamente 50 pM y aproximadamente 3 μ M. Se activa el VR1 humano mediante la adición de 50 μ L de capsaicina (400 nM), y las placas se incuban durante unos 3 minutos adicionales. Se recogen datos durante todo el transcurso de tiempo y los mismos se analizan usando Excel y GraphPad Prism.

REIVINDICACIONES

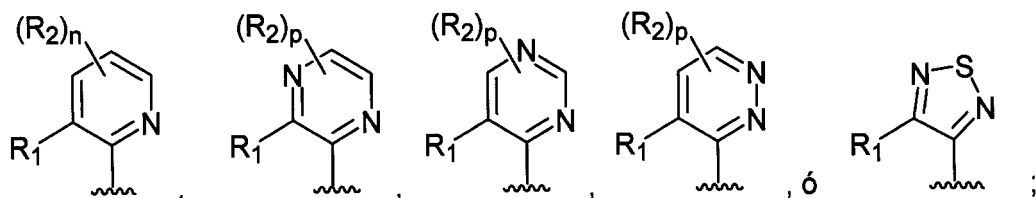
1. Compuesto de fórmula (I):



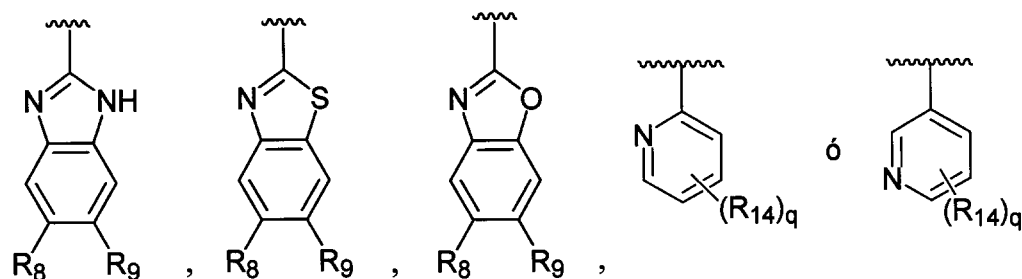
(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en los que

Ar₁ es



Ar₂ es



X es O, S, N-CN, N-OH, ó N-OR₁₀;

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

cada R₂ es independientemente:

(a) -halo, -OH, -CN, NO₂, ó -NH₂;

(b) -(C₁-C₁₀)alquilo, -(C₂-C₁₀)alqueno, -(C₂-C₁₀)alquino, -(C₃-C₁₀)cicloalquilo, -(C₈-C₁₄)bicicloalquilo, -(C₈-C₁₄)tricicloalquilo, -(C₅-C₁₀)cicloalqueno, -(C₈-C₁₄)bicicloalqueno, -(C₈-C₁₄)tricicloalqueno, -(3 a 7 miembros) heterociclo, o -(7 a 10 miembros)bicicloheterociclo, cada uno de los cuales es no sustituido o está sustituido con uno o más grupos R₅; o

(c) -fenilo, -naftilo, -(C₁₄)arilo o -(5 a 10 miembros)heteroarilo, cada uno de los cuales es no sustituido o está sustituido con uno o más grupos R₆;

cada R₃ es independientemente:

(a) -halo, -CN, -OH, -NO₂, ó -NH₂;

(b) $-(C_1-C_{10})$ alquilo, $-(C_2-C_{10})$ alquenilo, $-(C_2-C_{10})$ alquinilo, $-(C_3-C_{10})$ cicloalquilo, $-(C_8-C_{14})$ bicicloalquilo, $-(C_8-C_{14})$ tricicloalquilo, $-(C_5-C_{10})$ cicloalquenilo, $-(C_8-C_{14})$ bicicloalquenilo, $-(C_8-C_{14})$ tricicloalquenilo, $-(3 \text{ a } 7 \text{ miembros})$ heterociclo, o $-(7 \text{ a } 10 \text{ miembros})$ bicicloheterociclo, cada uno de los cuales es no sustituido o está sustituido con uno o más grupos R_5 ; o

(c) -fenilo, -naftilo, $-(C_{14})$ arilo o $-(5 \text{ a } 10 \text{ miembros})$ heteroarilo, cada uno de los cuales es no sustituido o está sustituido con uno o más grupos R_6 ;

R_4 es -OH, -OCF₃, -halo, $-(C_1-C_6)$ alquilo, -CH₂OH, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CH₂F, -CH(halo)₂, -CF₃, -OR₁₀, -SR₁₃, -COOH, -COOR₁₀, -C(O)R₁₀, -C(O)H, -OC(O)R₁₀, -OC(O)NHR₁₀, -NHC(O)R₁₃, -CON(R₁₃)₂, -SO₂R₁₀, ó NO₂;

cada R_5 es independientemente -CN, -OH, $-(C_1-C_6)$ alquilo, $-(C_2-C_6)$ alquenilo, -halo, -N₃, -NO₂, -N(R₇)₂, -CH=NR₇, -NR₇OH, -OR₇, -COR₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, u -OC(O)OR₇;

cada R_6 es independientemente $-(C_1-C_6)$ alquilo, $-(C_2-C_6)$ alquenilo, $-(C_2-C_6)$ alquinilo, $-(C_3-C_8)$ cicloalquilo, $-(C_5-C_8)$ cicloalquenilo, -fenilo, $-(3 \text{ a } 5 \text{ miembros})$ heterociclo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -CN, -OH, -halo, -N₃, -NO₂, -CH=NR₇, -NR₇OH, -OR₇, -COR₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -OC(O)OR₇, -SR₇, -S(O)R₇, ó -S(O)₂R₇;

cada R_7 es independientemente -H, $-(C_1-C_6)$ alquilo, $-(C_2-C_6)$ alquenilo, $-(C_2-C_6)$ alquinilo, $-(C_3-C_8)$ cicloalquilo, $-(C_5-C_8)$ cicloalquenilo, -fenilo, $-(3 \text{ a } 5 \text{ miembros})$ heterociclo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, ó CH₂(halo);

cada R_8 y R_9 son independientemente -H, $-(C_1-C_6)$ alquilo, $-(C_2-C_6)$ alquenilo, $-(C_2-C_6)$ alquinilo, $-(C_3-C_8)$ cicloalquilo, $-(C_5-C_8)$ cicloalquenilo, -fenilo, $-(3 \text{ a } 5 \text{ miembros})$ heterociclo, -CH₂C(halo)₃, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -CN, -OH, -halo, -N₃, -NO₂, -CH=NR₇, -NR₇OH, -OR₇, -COR₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -OC(O)OR₇, -SR₇, -S(O)R₇, o -S(O)₂R₇;

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

cada R_{13} es independientemente:

(a) -H, ó $-(C_1-C_4)$ alquilo; o

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

cada R_{14} es independientemente $-(C_1-C_6)$ alquilo, $-(C_2-C_6)$ alquenilo, $-(C_2-C_6)$ alquinilo, $-(C_3-C_8)$ cicloalquilo, $-(C_5-C_8)$ cicloalquenilo, -fenilo, $-(3 \text{ a } 5 \text{ miembros})$ heterociclo, -CH₂C(halo)₃, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -CN, -OH, -halo, -N₃, -NO₂, -CH=NR₇, -NR₇OH, -OR₇, -COR₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -OC(O)OR₇, -SR₇, -S(O)R₇, ó -S(O)₂R₇;

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

n es un entero en un intervalo desde 0 a 3;

p es un entero en un intervalo desde 0 a 2;

q es un entero en un intervalo desde 0 a 4; y

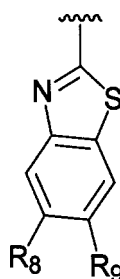
m es 0 ó 1.

2. Compuesto de la reivindicación 1, en el que X es O y R_4 es -halo u -OH.

3. Compuesto de la reivindicación 2, en el que m es 0, n ó p es 0, y Ar₁ es un grupo piridilo o un grupo piridacínilo.

4. Compuesto de la reivindicación 3, en el que R₁ es -Cl ó -CH₃.

5. Compuesto de la reivindicación 4, en el que Ar₂ es



6. Compuesto de la reivindicación 5, en el que R_8 y R_9 son -H ó R_8 es -H, y R_9 es un grupo $-(C_1-C_6)$ alquilo, - o halo.

7. Compuesto de la reivindicación 6, en el que R_9 es un grupo *iso*-propilo o un grupo *tert*-butilo.

8. Compuesto de la reivindicación 6 ó 7, en el que R_9 es un -halo seleccionado del grupo de -F, -Cl, -Br y -I.

9. Compuesto de la reivindicación 2, en el que Ar_1 es un grupo piridilo.

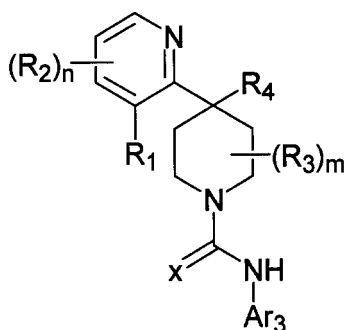
10. Compuesto de la reivindicación 9, en el que R_1 es -Cl ó -CH₃.

11. Compuesto de la reivindicación 10, en el que R_8 y R_9 son -H ó R_8 es -H, y R_9 es $-(C_1-C_6)$ alquilo o halo.

12. Compuesto de la reivindicación 11, en el que R_9 es un grupo *iso*-propilo o un grupo *tert*-butilo.

13. Compuesto de la reivindicación 11, en el que R_9 es un -halo, seleccionado del grupo de -F, -Cl, -Br y -I.

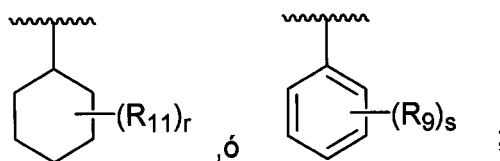
14. Compuesto de fórmula (II):



(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en los que

Ar_3 es



X es O, S, N-CN, N-OH, ó N-OR₁₀;

R_1 es -halo, -CH₃, -NO₂, -CN, -OH, -OCH₃, -NH₂, C(halo)₃, -CH(halo)₂, ó -CH₂(halo);

cada R_2 es independientemente:

(a) -halo, -OH, ó -NH₂;

(b) $-(C_1-C_{10})$ alquilo, $-(C_2-C_{10})$ alqueno, $-(C_2-C_{10})$ alquino, $-(C_3-C_{10})$ cicloalquilo, $-(C_8-C_{14})$ bicicloalquilo, $-(C_8-C_{14})$ tricicloalquilo, $-(C_5-C_{10})$ cicloalqueno, $-(C_8-C_{14})$ bicicloalqueno, $-(C_8-C_{14})$ tricicloalqueno, $-(3$ a 7 miembros) heterociclo, ó $-(7$ a 10 miembros)bicicloheterociclo, cada uno de los cuales es no sustituido o está sustituido con uno o más grupos R_5 ; o

(c) -fenilo, -naftilo, $-(C_{14})$ arilo ó $-(5$ a 10 miembros)heteroarilo, cada uno de los cuales es no sustituido o está sustituido con uno o más grupos R_6 ;

cada R_3 es independientemente:

(a) -halo, -CN, -OH, -NO₂, ó -NH₂;

(b) $-(C_1-C_{10})$ alquilo, $-(C_2-C_{10})$ alquenilo, $-(C_2-C_{10})$ alquinilo, $-(C_3-C_{10})$ cicloalquilo, $-(C_8-C_{14})$ bicicloalquilo, $-(C_8-C_{14})$ tricicloalquilo, $-(C_5-C_{10})$ cicloalquenilo, $-(C_8-C_{14})$ bicicloalquenilo, $-(C_8-C_{14})$ tricicloalquenilo, $-(3 \text{ a } 7 \text{ miembros})$ heterociclo, ó $-(7 \text{ a } 10 \text{ miembros})$ bicicloheterociclo, cada uno de los cuales es no sustituido o está sustituido con uno o más grupos R_5 ; o

(c) -fenilo, -naftilo, $-(C_{14})$ arilo ó $-(5 \text{ a } 10 \text{ miembros})$ heteroarilo, cada uno de los cuales es no sustituido o está sustituido con uno o más grupos R_6 ;

R_4 es -OH, -OCF₃, -halo, $-(C_1-C_6)$ alquilo, -CH₂OH, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CH₂F, -CH(halo)₂, -CF₃, -OR₁₀, -SR₁₃, -COOH, -COOR₁₀, -C(O)R₁₀, -C(O)H, -OC(O)R₁₀, -OC(O)NHR₁₀, -NHC(O)R₁₃, -SO₂R₁₀, ó NO₂;

cada R_5 es independientemente -CN, -OH, $-(C_1-C_6)$ alquilo, $-(C_2-C_6)$ alquenilo, -halo, -N₃, -NO₂, -N(R₇)₂, -CH=NR₇, -NR₇OH, -OR₇, -COR₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, ó -OC(O)OR₇;

cada R_6 es independientemente $-(C_1-C_6)$ alquilo, $-(C_2-C_6)$ alquenilo, $-(C_2-C_6)$ alquinilo, $-(C_3-C_8)$ cicloalquilo, $-(C_5-C_8)$ cicloalquenilo, -fenilo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -CN, -OH, -halo, -N₃, -NO₂, -CH=NR₇, -NR₇OH, -OR₇, -COR₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -OC(O)OR₇, -SR₇, -S(O)R₇, ó -S(O)₂R₇;

cada R_7 es independientemente -H, $-(C_1-C_6)$ alquilo, $-(C_2-C_6)$ alquenilo, $-(C_2-C_6)$ alquinilo, $-(C_3-C_8)$ cicloalquilo, $-(C_5-C_8)$ cicloalquenilo, -fenilo, $-(3 \text{ a } 5 \text{ miembros})$ heterociclo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, ó CH₂(halo);

cada R_9 es independientemente $-(C_1-C_6)$ alquilo, $-(C_2-C_6)$ alquenilo, $-(C_2-C_6)$ alquinilo, $-(C_3-C_8)$ cicloalquilo, $-(C_5-C_8)$ cicloalquenilo, -fenilo, $-(3 \text{ a } 5 \text{ miembros})$ heterociclo, -CH₂C(halo)₃, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -CN, -OH, -halo, -N₃, -NO₂, -CH=NR₇, -NR₇OH, -OR₇, -COR₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -OC(O)OR₇, -SR₇, -S(O)R₇, ó -S(O)₂R₇;

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

cada R_{11} es independientemente -CN, -OH, $-(C_1-C_6)$ alquilo, $-(C_2-C_6)$ alquenilo, -halo, -N₃, -NO₂, -N(R₇)₂, -CH=NR₇, -NR₇OH, -OR₇, -COR₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, ó -OC(O)OR₇;

cada R_{13} es independientemente:

(a) -H ó $-(C_1-C_4)$ alquilo; o

(b) -fenilo ó $-(3 \text{ a } 5 \text{ miembros})$ heteroarilo, cada uno de los cuales es no sustituido o está sustituido con uno o más grupos R_6 ;

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

n es un entero en un intervalo desde 0 a 3;

p es un entero en un intervalo desde 0 a 2;

r es un entero en un intervalo desde 0 a 6;

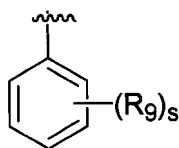
s es un entero en un intervalo desde 0 a 5; y

m es 0 ó 1.

15. Compuesto de la reivindicación 14, en el que X es O y R_4 es -halo u -OH.

16. Compuesto de la reivindicación 15, en el que R_1 es -CH₃ ó -halo.

17. Compuesto de la reivindicación 16, en el que Ar₃ es



18. Compuesto de la reivindicación 17, en el que s es 1 y R_9 está en la posición 4 del anillo fenilo.

19. Compuesto de la reivindicación 17, en el que R_9 es un grupo $-(C_1-C_6)$ alquilo o un -halo.

20. Compuesto de la reivindicación 19, en el que R₉ es un grupo *iso*-propilo o un grupo *tert*-butilo.

21. Compuesto de la reivindicación 19, en el que R₉ es un -halo, seleccionado del grupo de -F, -Cl, -Br y -I.

22. Compuesto de la reivindicación 14 de fórmula (IIc), en el que

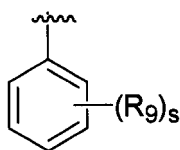
n es 0;

m es 0;

R₁ se selecciona del grupo de -halo, -CH₃, -CF₃, -CHF₂, -OH, -NO₂ y -CN;

R₄ es -F

Ar₃ es



s es 0 ó 1;

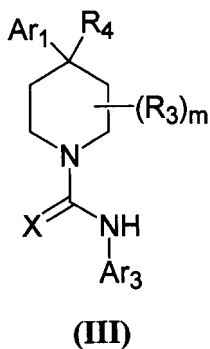
R₉ está en la posición para y se selecciona del grupo de -*tert*-butilo, -*iso*-butilo, -*sec*-butilo, -ciclohexilo, -*tert*-butoxi, -*iso*-propoxi, -CF₃, -CH₂CF₃, -OCF₃, Cl, -Br, -I, n-butilo, -n-propilo; y

X es 0.

23. Compuesto de la reivindicación 22, en el que R₁ es -F y R₉ es -CF₃.

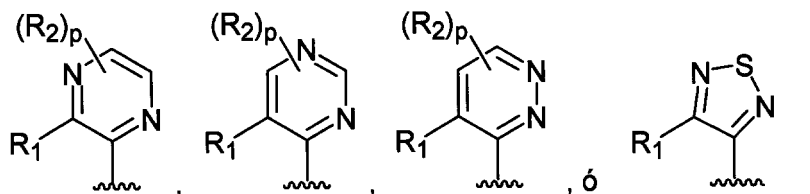
24. Compuesto de la reivindicación 22, en el que R₁ es -F y R₉ es -OCF₃.

25. Compuesto de fórmula (III):

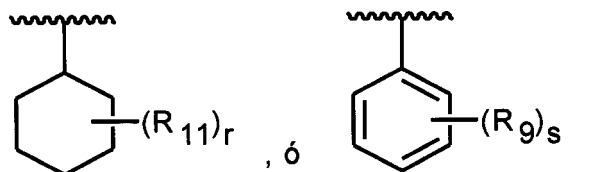


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en los que

Ar₁ es



Ar₃ es



X es O, S, N -CN, N-OH, ó N-OR₁₀;

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

cada R₂ es independientemente:

(a) -halo, -OH, -CN, NO₂, ó -NH₂;

(b) -(C₁-C₁₀)alquilo, -(C₂-C₁₀)alquenilo, -(C₂-C₁₀)alquinilo, -(C₃-C₁₀)cicloalquilo, -(C₈-C₁₄)bicicloalquilo, -(C₈-C₁₄)tricicloalquilo, -(C₅-C₁₀)cicloalquenilo, -(C₈-C₁₄)bicicloalquenilo, -(C₈-C₁₄)tricicloalquenilo, -(3 a 7 miembros) heterociclo, ó -(7 a 10 miembros)bicicloheterociclo, cada uno de los cuales es no sustituido o está sustituido con uno o más grupos R₅; o

(c) -fenilo, -naftilo, -(C₁₄)arilo ó -(5 a 10 miembros)heteroarilo, cada uno de los cuales es no sustituido o está sustituido con uno o más grupos R₆;

cada R₃ es independientemente:

(a) -halo, -CN, -OH, -NO₂, ó -NH₂;

(b) -(C₁-C₁₀)alquilo, -(C₂-C₁₀)alquenilo, -(C₂-C₁₀)alquinilo, -(C₃-C₁₀)cicloalquilo, -(C₈-C₁₄)bicicloalquilo, -(C₈-C₁₄)tricicloalquilo, -(C₅-C₁₀)cicloalquenilo, -(C₈-C₁₄)bicicloalquenilo, -(C₈-C₁₄)tricicloalquenilo, -(3 a 7 miembros) heterociclo, ó -(7 a 10 miembros)bicicloheterociclo, cada uno de los cuales es no sustituido o está sustituido con uno o más grupos R₅; o

(c) -fenilo, -naftilo, -(C₁₄)arilo ó -(5 a 10 miembros)heteroarilo, cada uno de los cuales es no sustituido o está sustituido con uno o más grupos R₆;

R₄ es -OH, -OCF₃, -halo, -(C₁-C₆)alquilo, -CH₂OH, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CH₂F, -CH(halo)₂, -CF₃, -OR₁₀, -SR₁₃, -COOH, -COOR₁₀, -C(O)R₁₀, -C(O)H, -OC(O)R₁₀, -OC(O)NHR₁₀, -NHC(O)R₁₃, -SO₂R₁₀, ó NO₂;

cada R₅ es independientemente -CN, -OH, -(C₁-C₆)alquilo, -(C₂-C₆)alquenilo, -halo, -N₃, -NO₂, -N(R₇)₂, -CH=NR₇, -NR₇OH, -OR₇, -COR₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, ó -OC(O)OR₇;

cada R₆ es independientemente -(C₁-C₆)alquilo, -(C₂-C₆)alquenilo, -(C₂-C₆)alquinilo, -(C₃-C₈)cicloalquilo, -(C₅-C₈)cicloalquenilo, -fenilo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -CN, -OH, -halo, -N₃, -NO₂, -CH=NR₇, -NR₇OH, -OR₇, -COR₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -OC(O)OR₇, -SR₇, -S(O)R₇, ó -S(O)₂R₇;

cada R₇ es independientemente -H, -(C₁-C₆)alquilo, -(C₂-C₆)alquenilo, -(C₂-C₆)alquinilo, -(C₃-C₈)cicloalquilo, -(C₅-C₈)cicloalquenilo, -fenilo, -(3 a 5 miembros)heterociclo, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, ó CH₂(halo);

cada R₉ es independientemente -(C₁-C₆)alquilo, -(C₂-C₆)alquenilo, -(C₂-C₆)alquinilo, -(C₃-C₈)cicloalquilo, -(C₅-C₈)cicloalquenilo, -fenilo, -(3 a 5 miembros)heterociclo, -CH₂C(halo)₃, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -CN, -OH, -halo, -N₃, -NO₂, -CH=NR₇, -NR₇OH, -OR₇, -COR₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -OC(O)OR₇, -SR₇, -S(O)R₇, ó -S(O)₂R₇;

R₁₀ es -(C₁-C₄)alquilo;

cada R₁₁ es independientemente -CN, -OH, -(C₁-C₆)alquilo, -(C₂-C₆)alquenilo, -halo, -N₃, -NO₂, -N(R₇)₂, -CH=NR₇, -NR₇OH, -OR₇, -COR₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, ó -OC(O)OR₇;

cada R₁₃ es independientemente:

(a) -H ó -(C₁-C₄)alquilo; o

(b) -fenilo ó -(3 a 5 miembros)heteroarilo, cada uno de los cuales es no sustituido o está sustituido con uno o más grupos R₆;

ES 2 326 979 T3

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

p es un entero en un intervalo desde 0 a 2;

r es un entero en un intervalo de 0 a 6;

s es un entero en un intervalo de 0 a 5; y

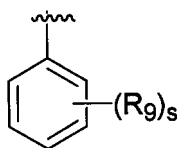
m es 0 ó 1.

26. Compuesto de la reivindicación 25, en el que X es O y R₄ es -halo u -OH.

27. Compuesto de la reivindicación 26, en el que m es 0, p es 0, y Ar₁ es un grupo piridacnilo.

28. Compuesto de la reivindicación 27, en el que R₁ es -Cl ó -CH₃.

29. Compuesto de la reivindicación 28, en el que Ar₃ es



30. Compuesto de la reivindicación 29, en el que s es 1 y R₉ está en la posición 4 del anillo fenilo.

31. Compuesto de la reivindicación 29, en el que R₉ es un grupo -(C₁-C₆)alquilo o un -halo.

32. Compuesto de la reivindicación 31, en el que R₉ es un grupo *iso*-propilo o un grupo *tert*-butilo.

33. Compuesto de la reivindicación 31, en el que R₉ es un -halo, seleccionado del grupo de -F, -Cl, -Br y -I.

34. Composición que comprende el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

35. Uso de una cantidad eficaz del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33 y opcionalmente una cantidad eficaz de otro agente terapéutico para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir dolor en un animal.

36. Uso de una cantidad eficaz del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33 y opcionalmente una cantidad eficaz de otro agente terapéutico para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir incontinencia urinaria en un animal.

37. Uso de una cantidad eficaz del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33 y opcionalmente una cantidad eficaz de otro agente terapéutico para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una úlcera en un animal.

38. Uso de una cantidad eficaz del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33 y opcionalmente una cantidad eficaz de otro agente terapéutico para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir el síndrome del intestino irritable en un animal.

39. Uso de una cantidad eficaz del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33 y opcionalmente una cantidad eficaz de otro agente terapéutico para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir la enfermedad inflamatoria intestinal en un animal.

40. Método *in vitro* para inhibir la función VR1 en una célula que comprende hacer entrar en contacto una célula capaz de expresar VR1 con una cantidad eficaz del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33.

41. Uso de una cantidad eficaz del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33 para la fabricación de un medicamento para inhibir la función VR1 en una célula con el fin de tratar o prevenir dolor, incontinencia urinaria, una úlcera, el síndrome del intestino irritable, o la enfermedad inflamatoria intestinal.

ES 2 326 979 T3

42. Kit que comprende un envase que contiene una cantidad eficaz del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33.

5 43. Método para preparar una composición que comprende la etapa en la que se mezcla un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65