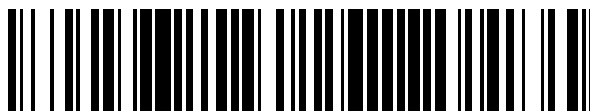


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 374 017**

51 Int. Cl.:  
**C07D 401/04** (2006.01)  
**A61K 31/495** (2006.01)  
**A61P 1/04** (2006.01)  
**A61P 13/02** (2006.01)  
**C07D 241/00** (2006.01)  
**C07D 213/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08150839 .2**  
96 Fecha de presentación: **30.07.2004**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1942106**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.07.2008**

54 Título: **AGENTES TERAPÉUTICOS ÚTILES PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR.**

30 Prioridad:  
**01.08.2003 US 491518 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**13.02.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**13.02.2012**

73 Titular/es:  
**EURO-CELTIQUE S.A.**  
**2, AVENUE CHARLES DE GAULLE**  
**1653 LUXEMBOURG, LU**

72 Inventor/es:  
**Kyle, Donald y**  
**Sun, Qun**

74 Agente: **Mir Plaja, Mireia**

ES 2 374 017 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

Agentes terapéuticos útiles para el tratamiento del dolor

5 **1. Campo de la invención**

La presente invención se refiere a Compuestos 3-sustituidos de Piridilo, a composiciones que comprenden una cantidad eficaz de un Compuesto 3-sustituido de Piridilo y a dichas composiciones para su uso en el tratamiento o prevención de una condición tal como el dolor en un animal que lo necesite.

10

**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 o 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 mGluRs del Grupo I (mGluR1 y mGluR5) (M. E. Fundytus, *CNS Drugs* 15:29-58 (2001)) como en los receptores vanilloide (VR1) (V. Di Marzo et al., *Current Opinion in Neurobiology* 12:372-379 (2002)) en relación con 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 o 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 dolor atenuado por el mGluR5 en modelos animales *in vivo*.

25

30

35

El dolor nociceptivo se ha tratado tradicionalmente administrando analgésicos no opioides, tales como ácido acetilsalicílico, trisalicilato de colina y magnesio, acetaminofeno, ibuprofeno, fenoprofeno, 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 dificultoso, 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).

40

45

El dolor se ha tratado tradicionalmente administrando analgésicos no opioides, tales como ácido acetilsalicílico, trisalicilato de colina y magnesio, acetaminofeno, ibuprofeno, fenoprofeno, diflusinal, y naproxeno; o analgésicos opioides, incluyendo morfina, hidromorfona, metadona, levorfanol, fentanilo, oxycodona, y oximorfona. *Id.*

50

55

La incontinencia urinaria ("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 (Véanse, 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.

60

Ninguno de los tratamientos existentes con fármacos comerciales 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 adversos significativos. Por ejemplo, con frecuencia pueden aparecer adormecimiento, sequedad de boca, estreñimiento, visión borrosa, dolores de cabeza, taquicardia, y arritmia cardiaca, 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).

5 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.

10 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.

15 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 la secreción de ácidos gástricos y 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.

20 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.

25 Para tratar úlceras se usa también sucralfato. El sucralfato se adhiere a 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.

30 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 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.

35 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.

40 Para tratar úlceras también se puede usar 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.

45 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 sequedad de boca, visión borrosa, y 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).

50 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.

60 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, absorción inadecuada de nutrientes, amiloidosis, artritis, episcleritis, estomatitis aftosa, eritema nodoso, pioderma gangrenoso, espondilitis anquilosante, sacroilitis, uveítis, 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 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 niveles altos de azúcar en la sangre, aumento del riesgo de infección, osteoporosis, retención de agua, y fragilidad de la piel. Los fármacos tales como azatioprina y 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 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 provocara 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 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 opioides. 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.

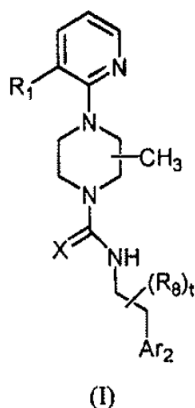
Sin tratamiento, la enfermedad de Parkinson progresa hacia un estado acinético rígido en el cual los pacientes son incapaces de cuidar de sí mismos. Frecuentemente, la muerte es el resultado de complicaciones de inmovilidad, incluyendo neumonía por aspiración o embolia pulmonar. Entre los fármacos usados 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 buspirona, 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  $\gamma$ -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,

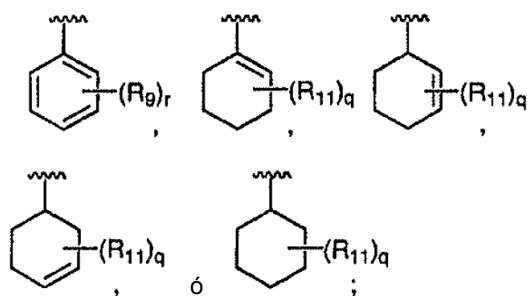
- 5 pérdida del control de la vejiga, desequilibrio, y caídas, y desvanecimientos. Los síntomas pueden ser permanentes y pueden estar asociados al coma o al estupor. Entre los ejemplos de fármacos para tratar ictus se incluyen anticoagulantes tales como heparina, fármacos que descomponen coágulos tales 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).
- 10 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, nalmefeno, danazol, tricíclicos y antidepresivos.
- 15 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)).
- 20 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)).
- 25 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 de patente europea n.º EP 1 122 242 da a conocer compuestos de cianofenilo y nitrofenilo que supuestamente presentan actividad antiandrogénica.
- 30 La solicitud de patente japonesa n.º 2001-328938 da a conocer derivados de cianofenilo que supuestamente presentan actividad antiandrogénica y son útiles para el tratamiento del cáncer de próstata y la hipertrofia prostática.
- La solicitud de patente japonesa n.º 2001-261657 da a conocer derivados de cianofenilo que supuestamente presentan actividad antiandrogénica.
- 35 En el documento WO 02/08221 A, a nombre de Rajagopal Bakthavatchalam, se dan a conocer diaril piperazinas y compuestos relacionados. Dichos compuestos son moduladores selectivos de receptores de la capsaicina y, por lo tanto, son útiles en el tratamiento del dolor crónico y agudo, el picor y la incontinencia urinaria.
- 40 Además, el documento JP 2003 192673 A, una solicitud de patente japonesa a nombre de Bayer AG, publicada el 9 de julio de 2003, así como el resumen correspondiente en PATENT ABSTRACT OF JAPAN (vol. 2003, n.º 11, 5 de noviembre de 2003) dan a conocer antagonistas del receptor Vanilloide 1 (VR1). Dichos compuestos comprenden derivados de piperazinacarboxamida.
- 45 No obstante, en la técnica sigue existiendo 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, una restricción de la función cerebral, la corea de Huntington, la ALS, la demencia, la retinopatía, espasmos musculares, migrañas, vómitos, la discinesia, o depresiones.
- 50 **3. Resumen de la invención**  
La presente invención abarca compuestos que presentan la fórmula (I):



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en las que:

20 X es S ó O;

Ar<sub>2</sub> es



R<sub>1</sub> es -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, o -CN;

cada R<sub>7</sub> es independientemente -H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alqueno, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alquino, -(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquilo, -(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalqueno, -fenilo, -heterociclo(3 a 5 miembros), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, o -CH<sub>2</sub>(halo);

40 cada R<sub>8</sub> es independientemente -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alqueno, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alquino, -(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquilo, -(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalqueno, fenilo, -heterociclo(3 a 5 miembros), C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, ó -CH<sub>2</sub>(halo);

45 cada R<sub>9</sub> es independientemente -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alqueno, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alquino, -(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquilo, -(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalqueno, fenilo, C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, ó -CH<sub>2</sub>(halo), -CN, -OH, -halo, -N<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CH=NR<sub>7</sub>, -NR<sub>7</sub>OH, -OR<sub>7</sub>, -COR<sub>7</sub>, -C(O)OR<sub>7</sub>, -OC(O)R<sub>7</sub>, -OC(O)OR<sub>7</sub>, -SR<sub>7</sub>, -S(O)R<sub>7</sub>, ó -S(O)<sub>2</sub>R<sub>7</sub>;

45 cada R<sub>11</sub> es independientemente -CN, -OH, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alqueno, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alquino, -halo, -N<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -CH=NR<sub>7</sub>, -NR<sub>7</sub>OH, -OR<sub>7</sub>, -COR<sub>7</sub>, -C(O)OR<sub>7</sub>, -OC(O)R<sub>7</sub>, -OC(O)OR<sub>7</sub>, SR<sub>7</sub>, -S(O)R<sub>7</sub>, ó -S(O)<sub>2</sub>R<sub>7</sub>;

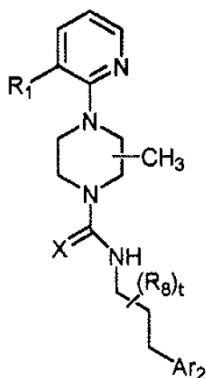
cada halo es independientemente -F, -Cl, -Br, o -I;

q es un entero que varía de 0 a 6;

r es un entero que varía de 0 a 5, y

50 t es 1 ó 2.

La presente invención también abarca compuestos que presentan la fórmula (II):

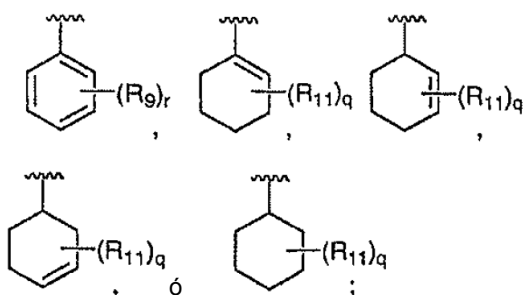


(II)

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en las que:

X es O ó S;

Ar<sub>2</sub> es



R<sub>1</sub> es -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, ó -CN;

cada R<sub>7</sub> es independientemente -H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alqueno, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alquino, -(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquilo, -(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalqueno, -fenilo, -heterociclo(3 a 5 miembros), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, o -CH<sub>2</sub>(halo);

cada R<sub>8</sub> es independientemente -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alqueno, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alquino, -(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquilo, -(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalqueno, fenilo, -heterociclo(3 a 5 miembros), C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, ó -CH<sub>2</sub>(halo);

cada R<sub>9</sub> es independientemente -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alqueno, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alquino, -(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquilo, -(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalqueno, fenilo, C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, o -CH<sub>2</sub>(halo), -CN, -OH, -halo, -N<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CH=NR<sub>7</sub>, -NR<sub>7</sub>OH, -OR<sub>7</sub>, -COR<sub>7</sub>, -C(O)OR<sub>7</sub>, -OC(O)R<sub>7</sub>, -OC(O)OR<sub>7</sub>, -SR<sub>7</sub>, -S(O)R<sub>7</sub>, o -S(O)<sub>2</sub>R<sub>7</sub>;

cada R<sub>11</sub> es independientemente -CN, -OH, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alqueno, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alquino, -halo, -N<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -CH=NR<sub>7</sub>, -NR<sub>7</sub>OH, -OR<sub>7</sub>, -COR<sub>7</sub>, -C(O)OR<sub>7</sub>, -OC(O)R<sub>7</sub>, -OC(O)OR<sub>7</sub>, SR<sub>7</sub>, -S(O)R<sub>7</sub>, o -S(O)<sub>2</sub>R<sub>7</sub>;

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

q es un entero que varía de 0 a 6;

r es un entero que varía de 0 a 5; y

t es 1 ó 2.

Un compuesto de fórmula (I) y (II) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable (un "Compuesto 3-sustituido de Piridilo") 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 3-sustituido de Piridilo y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones son útiles para tratar o prevenir una Condición en un animal.

La invención se refiere además a dichas composiciones para su uso en el tratamiento de una Condición en un animal que lo necesite.



La invención se refiere además a dichas composiciones para su uso en la prevención de una Condición en un animal que lo necesite.

5 La invención se refiere todavía adicionalmente a métodos para inhibir la función del Receptor Vanilloide 1 ("VR1") en una célula in vitro, que comprenden hacer entrar en contacto una célula capaz de expresar el VR1 con una cantidad eficaz de un Compuesto 3-sustituido de Piridilo.

10 La invención se refiere todavía adicionalmente a métodos para inhibir la función mGluR5 en una célula in vitro, que comprenden hacer entrar en contacto una célula capaz de expresar mGluR5 con una cantidad eficaz de un Compuesto 3-sustituido de Piridilo.

15 La invención se refiere todavía adicionalmente a métodos para inhibir la función del receptor metabotrópico de glutamato 1 ("mGluR1") en una célula in vitro, que comprenden hacer entrar en contacto una célula capaz de expresar mGluR1 con una cantidad eficaz de un Compuesto 3-sustituido de Piridilo.

La invención se refiere todavía adicionalmente a métodos para preparar una composición, que comprenden la etapa en la que se mezclan un Compuesto 3-sustituido de Piridilo y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 La invención se refiere todavía adicionalmente a un kit que comprende un envase que contiene una cantidad eficaz de un Compuesto 3-sustituido de Piridilo.

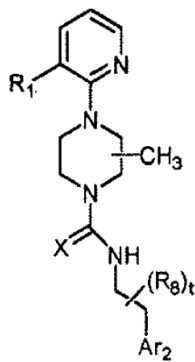
La presente invención se puede comprender más completamente haciendo referencia a la siguiente descripción detallada y a los ejemplos ilustrativos, los cuales están destinados a ejemplificar realizaciones no limitativas de la invención.

25

#### 4. Descripción detallada de la invención

##### 4.1 Compuestos 3-sustituidos de piridilo de fórmula (I)

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

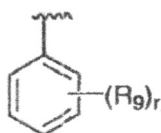


(I)

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde Ar<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>8</sub>, y t se han definido anteriormente para los Compuestos 3-sustituidos de Piridilo de fórmula (I).

En una realización, Ar<sub>2</sub> es

50



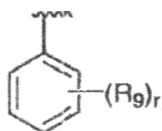
55

en donde R<sub>9</sub> y r se han definido anteriormente para los compuestos 3-sustituidos de piridilo de fórmula (I).

60

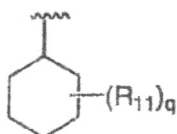
En una realización, Ar<sub>2</sub> es

5



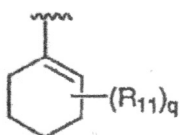
10 en donde  $r$  es 1 y  $R_9$  está en la posición 4 del anillo fenilo.  
En otra realización,  $Ar_2$  es

15



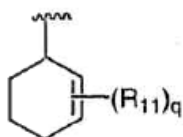
20 en donde  $R_{11}$  y  $q$  se han definido anteriormente para los compuestos 3-sustituidos de piridilo de fórmula (I).  
En otra realización,  $Ar_2$  es

25



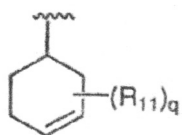
en donde  $R_{11}$  y  $q$  se han definido anteriormente para los compuestos 3-sustituidos de piridilo de fórmula (I).  
En otra realización,  $Ar_2$  es

30



en donde  $R_{11}$  y  $q$  se han definido anteriormente para los compuestos 3-sustituidos de piridilo de fórmula (I).  
En otra realización,  $Ar_2$  es

35



en donde  $R_{11}$  y  $q$  se han definido anteriormente para los compuestos 3-sustituidos de piridilo de fórmula (I).  
En otra realización,  $R_1$  es  $-CF_3$ .

40

En otra realización,  $R_1$  es  $-NO_2$ .

En otra realización,  $R_1$  es  $-CN$ .

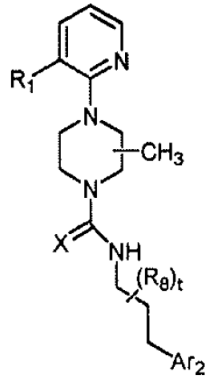
45

En otra realización, el átomo de carbono del anillo de piperazina al que está unido el grupo metilo está en la configuración (R).

En otra realización, el átomo de carbono del anillo de piperazina al que está unido el grupo metilo está en la configuración (S).

#### 4.2 Compuestos 3-sustituidos de piridilo de fórmula (II)

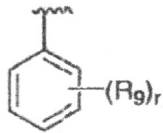
La presente invención también abarca compuestos de fórmula (II):



(II)

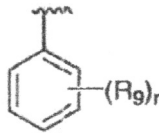
20 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde  $Ar_2$ ,  $R_1$ ,  $R_8$ , y  $t$  se han definido anteriormente para los Compuestos 3-sustituidos de piridilo de Fórmula (II).

En otra realización,  $Ar_2$  es



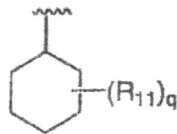
en donde  $R_9$  y  $r$  se han definido anteriormente para los compuestos 3-sustituidos de piridilo de fórmula (II).

En una realización,  $Ar_2$  es



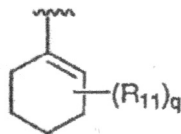
en donde  $r$  es 1 y  $R_9$  está en la posición 4 del anillo fenilo.

En otra realización,  $Ar_2$  es



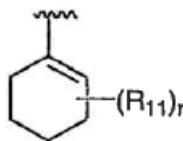
en donde  $R_{11}$  y  $q$  se han definido anteriormente para los compuestos 3-sustituidos de piridilo de fórmula (II).

En otra realización,  $Ar_2$  es



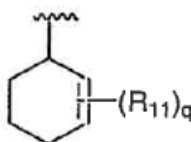
en donde  $R_{11}$  y  $q$  se han definido anteriormente para los compuestos 3-sustituidos de piridilo de fórmula (II).

En otra realización,  $Ar_2$  es



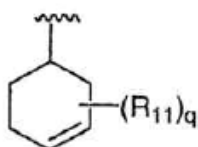
en donde  $R_{11}$  y  $r$  se han definido anteriormente para los compuestos 3-sustituidos de piridilo de fórmula (II).

En otra realización,  $Ar_2$  es



5 en donde  $R_{11}$  y  $q$  se han definido anteriormente para los compuestos 3-sustituidos de piridilo de fórmula (II).

En otra realización,  $Ar_2$  es



10 en donde  $R_{11}$  y  $q$  se han definido anteriormente para los compuestos 3-sustituidos de piridilo de fórmula (II).

En otra realización,  $R_1$  es  $-CF_3$ .

En otra realización,  $R_1$  es  $-NO_2$ .

15 En otra realización,  $R_1$  es  $-CN$ .

En otra realización, el átomo de carbono del anillo de piperazina al que está unido el grupo metilo está en la configuración (R).

20 En otra realización, el átomo de carbono del anillo de piperazina al que está unido el grupo metilo está en la configuración (S).

#### 25 4.3 Compuestos 3-sustituidos de piridilo de fórmulas (I) y (II)

Ciertos Compuestos 3-sustituidos de Piridilo pueden tener centros asimétricos y por lo tanto existir en diferentes formas enantioméricas y diastereoméricas. Un Compuesto 3-sustituido de Piridilo puede presentarse en forma de un isómero óptico o un diastereómero. Por consiguiente, la invención abarca Compuestos 3-sustituidos de Piridilo y sus usos según se describe en el presente documento en forma de sus isómeros ópticos, diastereómeros, y mezclas de los mismos, incluyendo una mezcla racémica.

En los Compuestos 3-sustituidos de Piridilo el grupo metilo del anillo de piperazina puede estar en cualquier carbono del anillo de piperazina. En una realización, los Compuestos 3-sustituidos de piridilo tienen un grupo metilo que está unido a un átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno unido al grupo piridilo. En otra realización, el Compuesto 3-sustituido de piridilo tiene un grupo metilo que está unido a un átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno unido al grupo fenetilo o fenpropilo.

En otra realización, el Compuesto 3-sustituido de piridilo tiene un grupo metilo, y el átomo de carbono al que está unido el grupo metilo tiene la configuración (R). En otra realización, el Compuesto 3-sustituido de piridilo tiene un grupo metilo, y el átomo de carbono al que está unido el grupo metilo tiene la configuración (S).

En otra realización, el Compuesto 3-sustituido de piridilo tiene un grupo metilo en el anillo de piperazina que está unido a un átomo de carbono adyacente a un átomo de nitrógeno unido al grupo piridilo, y el carbono al que está unido el grupo metilo está en la configuración (R).

En otra realización, el Compuesto 3-sustituido de Piridilo tiene un grupo metilo en el anillo de piperazina, dicho grupo metilo está unido a un átomo de carbono adyacente a un átomo de nitrógeno unido al grupo fenetilo o fenpropilo, y el carbono al que está unido el grupo metilo está en la configuración (R).

50 En otra realización, el Compuesto 3-sustituido de Piridilo tiene un grupo metilo en el anillo de piperazina que está unido

a un átomo de carbono adyacente a un átomo de nitrógeno unido al grupo piridilo, y el carbono al que está unido el grupo metilo está en la configuración (S).

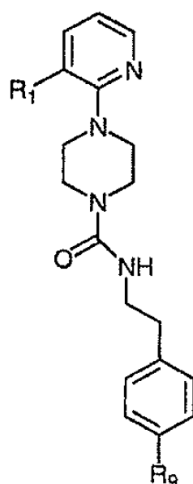
En otra realización, el Compuesto 3-sustituido de Piridilo tiene un grupo metilo en el anillo de piperazina que está unido a un átomo de carbono adyacente a un átomo de nitrógeno unido al grupo fenilo o fenpropilo, y el carbono al que está unido el grupo metilo está en la configuración (S).

Se pueden obtener isómeros ópticos de los Compuestos 3-sustituidos de Piridilo mediante técnicas conocidas tales como cromatografía quiral o formación de sales diastereoméricas a partir de un ácido o base ópticamente activos.

Adicionalmente, uno o más átomos de hidrógeno, carbono u otros átomos de un compuesto 3-sustituido de piridilo se pueden sustituir por un isótopo de los átomos de hidrógeno, carbono u otros. Dichos compuestos, que se sitúan dentro del alcance de la presente invención, son útiles como herramientas de investigación y diagnóstico en estudios farmacocinéticos del metabolismo y en ensayos de unión.

A continuación, en las Tablas 1 a 12, se enumeran Compuestos 3-sustituidos de Piridilo de referencia.

**Tabla 1**



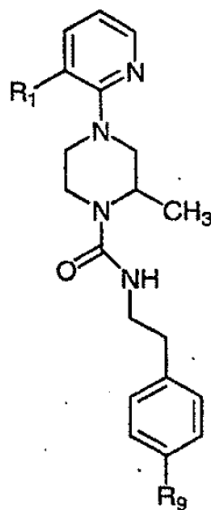
(III)

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en las que:

Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>9</sub>
A1	-CF <sub>3</sub>	- <i>tert</i> -butilo
A2	-CF <sub>3</sub>	- <i>iso</i> -butilo
A3	-CF <sub>3</sub>	- <i>sec</i> -butilo
A4	-CF <sub>3</sub>	-ciclohexilo
A5	-CF <sub>3</sub>	- <i>tert</i> -butoxi
A6	-CF <sub>3</sub>	- <i>iso</i> -propoxi
A7	-CF <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>
A8	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
A9	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
A10	-CF <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>
A11	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>
A12	-CF <sub>3</sub>	-Cl
A13	-CF <sub>3</sub>	-Br
A14	-CF <sub>3</sub>	-I
A15	-CF <sub>3</sub>	- <i>n</i> -butilo
A16	-CF <sub>3</sub>	- <i>n</i> -propilo
A17	-CF <sub>3</sub>	- <i>iso</i> -propilo
A18	-CF <sub>3</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
A19	-CF <sub>3</sub>	-H
A20	-NO <sub>2</sub>	- <i>tert</i> -butilo
A21	-NO <sub>2</sub>	- <i>iso</i> -butilo

A22	-NO <sub>2</sub>	- <i>sec</i> -butilo
A23	-NO <sub>2</sub>	-ciclohexilo
A24	-NO <sub>2</sub>	- <i>tert</i> -butoxi
A25	-NO <sub>2</sub>	-isopropoxi
A26	-NO <sub>2</sub>	-CF <sub>3</sub>
A27	-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>
A28	-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
A29	-NO <sub>2</sub>	-OCF <sub>3</sub>
A30	-NO <sub>2</sub>	-OCH <sub>3</sub>
A31	-NO <sub>2</sub>	-Cl
A32	-NO <sub>2</sub>	-Br
A33	-NO <sub>2</sub>	-I
A34	-NO <sub>2</sub>	- <i>n</i> -butilo
A35	-NO <sub>2</sub>	- <i>n</i> -propilo
A36	-NO <sub>2</sub>	- <i>iso</i> -propilo
A37	-NO <sub>2</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
A38	-NO <sub>2</sub>	-H
A39	-CN	- <i>tert</i> -butilo
A40	-CN	- <i>iso</i> -butilo
A41	-CN	- <i>sec</i> -butilo
A42	-CN	-ciclohexilo
A43	-CN	- <i>tert</i> -butoxi
A44	-CN	-isopropoxi
A45	-CN	-CF <sub>3</sub>
A46	-CN	-CH <sub>3</sub>
A47	-CN	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
A48	-CN	-OCF <sub>3</sub>
A49	-CN	-OCH <sub>3</sub>
A50	-CN	-Cl
A51	-CN	-Br
A52	-CN	-I
A53	-CN	- <i>n</i> -butilo
A54	-CN	- <i>n</i> -propilo
A55	-CN	- <i>iso</i> -propilo
A56	-CN	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
A57	-CN	-H

Tabla 2



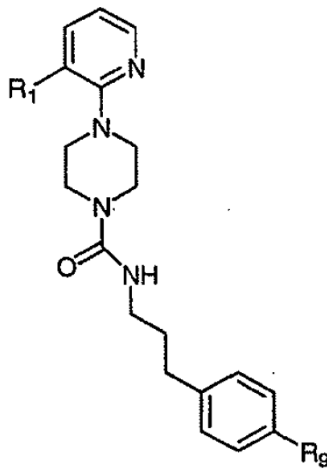
(IV)

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en las que:

Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>9</sub>
B1 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	- <i>tert</i> -butilo
B2 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	- <i>iso</i> -butilo
B3 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	- <i>sec</i> -butilo
B4 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-ciclohexilo
B5 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	- <i>tert</i> -butoxi
B6 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-isopropoxi
B7(a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>
B8 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
B9 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
B10 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>
B11 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>
B12 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-Cl
B13 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-Br
B14 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-I
B15 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-n-butilo
B16 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-n-propilo
B17 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	- <i>iso</i> -propilo
B18 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
B19 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-H
B20 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	- <i>tert</i> -butilo
B21 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	- <i>iso</i> -butilo
B22 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	- <i>sec</i> -butilo
B23 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-ciclohexilo
B24 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	- <i>tert</i> -butoxi
B25 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-isopropoxi
B26 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-CF <sub>3</sub>
B27 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>
B28 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
B29 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-OCF <sub>3</sub>
B30 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-OCH <sub>3</sub>
B31 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-Cl
B32 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-Br
B33 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-I
B34 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-n-butilo
B35 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-n-propilo
B36 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	- <i>iso</i> -propilo
B37 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
B38 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-H
B39 (a) y (b)	-CN	- <i>tert</i> -butilo
B40 (a) y (b)	-CN	- <i>iso</i> -butilo
B41 (a) y (b)	-CN	- <i>sec</i> -butilo
B42 (a) y (b)	-CN	-ciclohexilo
B43 (a) y (b)	-CN	- <i>tert</i> -butoxi
B44 (a) y (b)	-CN	-isopropoxi
B45 (a) y (b)	-CN	-CF <sub>3</sub>
B46 (a) y (b)	-CN	-CH <sub>3</sub>
B47 (a) y (b)	-CN	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
B48 (a) y (b)	-CN	-OCF <sub>3</sub>
B49 (a) y (b)	-CN	-OCH <sub>3</sub>
B50 (a) y (b)	-CN	-Cl
B51 (a) y (b)	-CN	-Br
B52 (a) y (b)	-CN	-I
B53 (a) y (b)	-CN	-n-butilo
B54 (a) y (b)	-CN	-n-propilo
B55 (a) y (b)	-CN	- <i>iso</i> -propilo
B56 (a) y (b)	-CN	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
B57 (a) y (b)	-CN	-H

donde "(a)" significa que el átomo de carbono del grupo piperazino al que está unido el grupo metilo está en la configuración R, y "(b)" significa que el átomo de carbono del grupo piperazino al que está unido el grupo metilo está en la configuración S.

Tabla 3



(V)

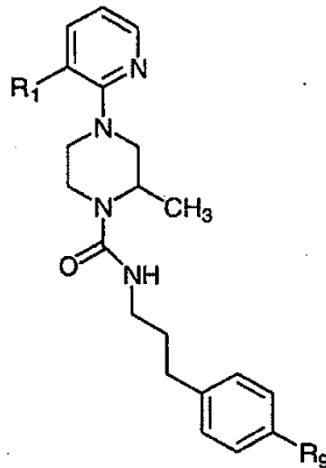
y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en las que:

Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>9</sub>
C1	-CF <sub>3</sub>	- <i>tert</i> -butilo
C2	-CF <sub>3</sub>	- <i>iso</i> -butilo
C3	-CF <sub>3</sub>	- <i>sec</i> -butilo
C4	-CF <sub>3</sub>	-ciclohexilo
C5	-CF <sub>3</sub>	- <i>tert</i> -butoxi
C6	-CF <sub>3</sub>	- <i>iso</i> -propoxi
C7	-CF <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>
C8	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
C9	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
C10	-CF <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>
C11	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>
C12	-CF <sub>3</sub>	-Cl
C13	-CF <sub>3</sub>	-Br
C14	-CF <sub>3</sub>	-I
C15	-CF <sub>3</sub>	- <i>n</i> -butilo
C16	-CF <sub>3</sub>	- <i>n</i> -propilo
C17	-CF <sub>3</sub>	- <i>iso</i> -propilo
C18	-CF <sub>3</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
C19	-CF <sub>3</sub>	-H
C20	-NO <sub>2</sub>	- <i>tert</i> -butilo
C21	-NO <sub>2</sub>	- <i>iso</i> -butilo
C22	-NO <sub>2</sub>	- <i>sec</i> -butilo
C23	-NO <sub>2</sub>	-ciclohexilo
C24	-NO <sub>2</sub>	- <i>tert</i> -butoxi
C25	-NO <sub>2</sub>	- <i>iso</i> -propoxi
C26	-NO <sub>2</sub>	-CF <sub>3</sub>
C27	-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>
C28	-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
C29	-NO <sub>2</sub>	-OCF <sub>3</sub>
C30	-NO <sub>2</sub>	-OCH <sub>3</sub>
C31	-NO <sub>2</sub>	-Cl
C32	-NO <sub>2</sub>	-Br
C33	-NO <sub>2</sub>	-I
C34	-NO <sub>2</sub>	- <i>n</i> -butilo
C35	-NO <sub>2</sub>	- <i>n</i> -propilo
C36	-NO <sub>2</sub>	- <i>iso</i> -propilo
C37	-NO <sub>2</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
C38	-NO <sub>2</sub>	-H



C39	-CN	- <i>tert</i> -butilo
C40	-CN	- <i>iso</i> -butilo
C41	-CN	- <i>sec</i> -butilo
C42	-CN	-ciclohexilo
C43	-CN	- <i>tert</i> -butoxi
C44	-CN	- <i>iso</i> -propoxi
C45	-CN	-CF <sub>3</sub>
C46	-CN	-CH <sub>3</sub>
C47	-CN	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
C48	-CN	-OCF <sub>3</sub>
C49	-CN	-OCH <sub>3</sub>
C50	-CN	-Cl
C51	-CN	-Br
C52	-CN	-I
C53	-CN	- <i>n</i> -butilo
C54	-CN	- <i>n</i> -propilo
C55	-CN	- <i>iso</i> -propilo
C56	-CN	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
C57	-CN	-H

Tabla 4



(VI)

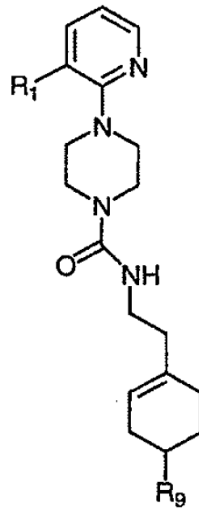
y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en las que:

Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>9</sub>
D1 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	- <i>tert</i> -butilo
D2 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	- <i>iso</i> -butilo
D3 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	- <i>sec</i> -butilo
D4 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-ciclohexilo
D5 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	- <i>tert</i> -butoxi
D6 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	- <i>iso</i> -propoxi
D7 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>
D8 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
D9 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
D10 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>
D11 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>
D12 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-Cl
D13 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-Br
D14 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-I
D15 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	- <i>n</i> -butilo
D16 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	- <i>n</i> -propilo
D17 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	- <i>iso</i> -propilo
D18 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>

D19 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-H
D20 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	- <i>tert</i> -butilo
D21 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	- <i>iso</i> -butilo
D22 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	- <i>sec</i> -butilo
D23 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-ciclohexilo
D24 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	- <i>tert</i> -butoxi
D25 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	- <i>iso</i> -propoxi
D26 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-CF <sub>3</sub>
D27 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>
D28 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
D29 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-OCF <sub>3</sub>
D30 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-OCH <sub>3</sub>
D31 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-Cl
D32 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-Br
D33 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-I
D34 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	- <i>n</i> -butilo
D35 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	- <i>n</i> -propilo
D36 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	- <i>iso</i> -propilo
D37 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
D38 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-H
D39 (a) y (b)	-CN	- <i>tert</i> -butilo
D40 (a) y (b)	-CN	- <i>iso</i> -butilo
D41 (a) y (b)	-CN	- <i>sec</i> -butilo
D42 (a) y (b)	-CN	-ciclohexilo
D43 (a) y (b)	-CN	- <i>tert</i> -butoxi
D44 (a) y (b)	-CN	- <i>iso</i> -propoxi
D45 (a) y (b)	-CN	-CF <sub>3</sub>
D46 (a) y (b)	-CN	-CH <sub>3</sub>
D47 (a) y (b)	-CN	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
D48 (a) y (b)	-CN	-OCF <sub>3</sub>
D49 (a) y (b)	-CN	-OCH <sub>3</sub>
D50 (a) y (b)	-CN	-Cl
D51 (a) y (b)	-CN	-Br
D52 (a) y (b)	-CN	-I
D53 (a) y (b)	-CN	- <i>n</i> -butilo
D54 (a) y (b)	-CN	- <i>n</i> -propilo
D55 (a) y (b)	-CN	- <i>iso</i> -propilo
D56 (a) y (b)	-CN	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
D57 (a) y (b)	-CN	-H

donde "(a)" significa que el átomo de carbono del grupo piperazino al que está unido el grupo metilo está en la configuración R, y "(b)" significa que el átomo de carbono del grupo piperazino al que está unido el grupo metilo está en la configuración S.

Tabla 5



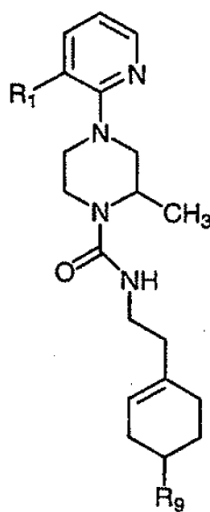
(VII)

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

Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>9</sub>
E1	-CF <sub>3</sub>	- <i>tert</i> -butilo
E2	-CF <sub>3</sub>	- <i>iso</i> -butilo
E3	-CF <sub>3</sub>	- <i>sec</i> -butilo
E4	-CF <sub>3</sub>	-ciclohexilo
E5	-CF <sub>3</sub>	- <i>tert</i> -butoxi
E6	-CF <sub>3</sub>	- <i>iso</i> -propoxi
E7	-CF <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>
E8	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
E9	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
E10	-CF <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>
E11	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>
E12	-CF <sub>3</sub>	-Cl
E13	-CF <sub>3</sub>	-Br
E14	-CF <sub>3</sub>	-I
E15	-CF <sub>3</sub>	- <i>n</i> -butilo
E16	-CF <sub>3</sub>	- <i>n</i> -propilo
E17	-CF <sub>3</sub>	- <i>iso</i> -propilo
E18	-CF <sub>3</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
E19	-CF <sub>3</sub>	-H
E20	-NO <sub>2</sub>	- <i>tert</i> -butilo
E21	-NO <sub>2</sub>	- <i>iso</i> -butilo
E22	-NO <sub>2</sub>	- <i>sec</i> -butilo
E23	-NO <sub>2</sub>	-ciclohexilo
E24	-NO <sub>2</sub>	- <i>tert</i> -butoxi
E25	-NO <sub>2</sub>	- <i>iso</i> -propoxi
E26	-NO <sub>2</sub>	-CF <sub>3</sub>
E27	-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>
E28	-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
E29	-NO <sub>2</sub>	-OCF <sub>3</sub>
E30	-NO <sub>2</sub>	-OCH <sub>3</sub>
E31	-NO <sub>2</sub>	-Cl
E32	-NO <sub>2</sub>	-Br
E33	-NO <sub>2</sub>	-I
E34	-NO <sub>2</sub>	- <i>n</i> -butilo
E35	-NO <sub>2</sub>	- <i>n</i> -propilo
E36	-NO <sub>2</sub>	- <i>iso</i> -propilo

E37	-NO <sub>2</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
E38	-NO <sub>2</sub>	-H
E39	-CN	- <i>tert</i> -butilo
E40	-CN	- <i>iso</i> -butilo
E41	-CN	- <i>sec</i> -butilo
E42	-CN	-ciclohexilo
E43	-CN	- <i>tert</i> -butoxi
E44	-CN	- <i>iso</i> -propoxi
E45	-CN	-CF <sub>3</sub>
E46	-CN	-CH <sub>3</sub>
E47	-CN	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
E48	-CN	-OCF <sub>3</sub>
E49	-CN	-OCH <sub>3</sub>
E50	-CN	-Cl
E51	-CN	-Br
E52	-CN	-I
E53	-CN	- <i>n</i> -butilo
E54	-CN	- <i>n</i> -propilo
E55	-CN	- <i>iso</i> -propilo
E56	-CN	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
E57	-CN	-H

Tabla 6



(VIII)

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en las que:

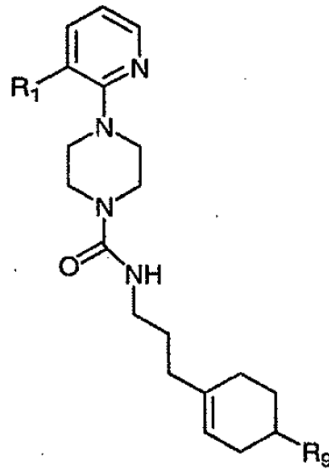
Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>9</sub>
F1 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	- <i>tert</i> -butilo
F2 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	- <i>iso</i> -butilo
F3 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	- <i>sec</i> -butilo
F4 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-ciclohexilo
F5 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	- <i>tert</i> -butoxi
F6 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	- <i>iso</i> -propoxi
F7 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>
F8 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
F9 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
F10 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>
F11 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>
F12 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-Cl
F13 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-Br
F14 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-I

ES 2 374 017 T3

F15 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-n-butilo
F16 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-n-propilo
F17 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-iso-propilo
F18 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
F19 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-H
F20 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-tert-butilo
F21 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-iso-butilo
F22 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-sec-butilo
F23 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-ciclohexilo
F24 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-tert-butoxi
F25 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-iso-propoxi
F26 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-CF <sub>3</sub>
F27 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>
F28 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
F29 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-OCF <sub>3</sub>
F30 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-OCH <sub>3</sub>
F31 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-Cl
F32 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-Br
F33 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-I
F34 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-n-butilo
F35 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-n-propilo
F36 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-iso-propilo
F37 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
F38 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-H
F39 (a) y (b)	-CN	-tert-butilo
F40 (a) y (b)	-CN	-iso-butilo
F41 (a) y (b)	-CN	-sec-butilo
F42 (a) y (b)	-CN	-ciclohexilo
F43 (a) y (b)	-CN	-tert-butoxi
F44 (a) y (b)	-CN	-iso-propoxi
F45 (a) y (b)	-CN	-CF <sub>3</sub>
F46 (a) y (b)	-CN	-CH <sub>3</sub>
F47 (a) y (b)	-CN	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
F48 (a) y (b)	-CN	-OCF <sub>3</sub>
F49 (a) y (b)	-CN	-OCH <sub>3</sub>
F50 (a) y (b)	-CN	-Cl
F51 (a) y (b)	-CN	-Br
F52 (a) y (b)	-CN	-I
F53 (a) y (b)	-CN	-n-butilo
F54 (a) y (b)	-CN	-n-propilo
F55 (a) y (b)	-CN	-iso-propilo
F56 (a) y (b)	-CN	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
F57 (a) y (b)	-CN	-H

donde "(a)" significa que el átomo de carbono del grupo piperazino al que está unido el grupo metilo está en la configuración R, y "(b)" significa que el átomo de carbono del grupo piperazino al que está unido el grupo metilo está en la configuración S.

Tabla 7



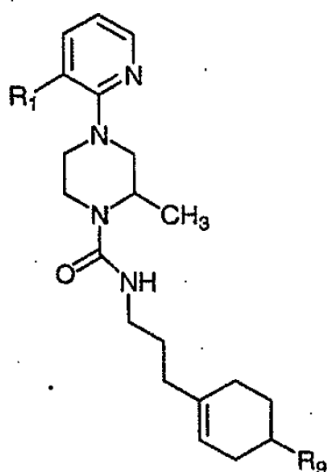
(IX)

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en las que:

Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>9</sub>
G1	-CF <sub>3</sub>	- <i>tert</i> -butilo
G2	-CF <sub>3</sub>	- <i>iso</i> -butilo
G3	-CF <sub>3</sub>	- <i>sec</i> -butilo
G4	-CF <sub>3</sub>	-ciclohexilo
G5	-CF <sub>3</sub>	- <i>tert</i> -butoxi
G6	-CF <sub>3</sub>	- <i>iso</i> -propoxi
G7	-CF <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>
G8	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
G9	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
G10	-CF <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>
G11	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>
G12	-CF <sub>3</sub>	-Cl
G13	-CF <sub>3</sub>	-Br
G14	-CF <sub>3</sub>	-I
G15	-CF <sub>3</sub>	- <i>n</i> -butilo
G16	-CF <sub>3</sub>	- <i>n</i> -propilo
G17	-CF <sub>3</sub>	- <i>iso</i> -propilo
G18	-CF <sub>3</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
G19	-CF <sub>3</sub>	-H
G20	-NO <sub>2</sub>	- <i>tert</i> -butilo
G21	-NO <sub>2</sub>	- <i>iso</i> -butilo
G22	-NO <sub>2</sub>	- <i>sec</i> -butilo
G23	-NO <sub>2</sub>	-ciclohexilo
G24	-NO <sub>2</sub>	- <i>tert</i> -butoxi
G25	-NO <sub>2</sub>	- <i>iso</i> -propoxi
G26	-NO <sub>2</sub>	-CF <sub>3</sub>
G27	-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>
G28	-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
G29	-NO <sub>2</sub>	-OCF <sub>3</sub>
G30	-NO <sub>2</sub>	-OCH <sub>3</sub>
G31	-NO <sub>2</sub>	-Cl
G32	-NO <sub>2</sub>	-Br
G33	-NO <sub>2</sub>	-I
G34	-NO <sub>2</sub>	- <i>n</i> -butilo
G35	-NO <sub>2</sub>	- <i>n</i> -propilo
G36	-NO <sub>2</sub>	- <i>iso</i> -propilo
G37	-NO <sub>2</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>

G38	-NO <sub>2</sub>	-H
G39	-CN	- <i>tert</i> -butilo
G40	-CN	- <i>iso</i> -butilo
G41	-CN	- <i>sec</i> -butilo
G42	-CN	-ciclohexilo
G43	-CN	- <i>tert</i> -butoxi
G44	-CN	- <i>iso</i> -propoxi
G45	-CN	-CF <sub>3</sub>
G46	-CN	-CH <sub>3</sub>
G47	-CN	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
G48	-CN	-OCF <sub>3</sub>
G49	-CN	-OCH <sub>3</sub>
G50	-CN	-Cl
G51	-CN	-Br
G52	-CN	-I
G53	-CN	- <i>n</i> -butilo
G54	-CN	- <i>n</i> -propilo
G55	-CN	- <i>iso</i> -propilo
G56	-CN	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
G57	-CN	-H

Tabla 8



(X)

5

10

15

20

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

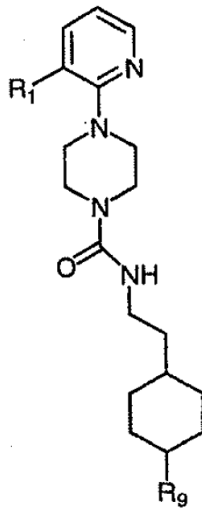
Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>9</sub>
H1 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	- <i>tert</i> -butilo
H2 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	- <i>iso</i> -butilo
H3 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	- <i>sec</i> -butilo
H4 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-ciclohexilo
H5 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	- <i>tert</i> -butoxi
H6 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	- <i>iso</i> -propoxi
H7 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>
H8 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
H9 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
H10 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>
H11 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>
H12 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-Cl
H13 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-Br
H14 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-I
H15 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	- <i>n</i> -butilo
H16 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	- <i>n</i> -propilo

H17 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	- <i>iso</i> -propilo
H18 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
H19 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-H
H20 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	- <i>tert</i> -butilo
H21 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	- <i>iso</i> -butilo
H22 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	- <i>sec</i> -butilo
H23 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-ciclohexilo
H24 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	- <i>tert</i> -butoxi
H25 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	- <i>iso</i> -propoxi
H26 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-CF <sub>3</sub>
H27 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>
H28 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
H29 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-OCF <sub>3</sub>
H30 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-OCH <sub>3</sub>
H31 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-Cl
H32 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-Br
H33 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-I
H34 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-n-butilo
H35 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-n-propilo
H36 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	- <i>iso</i> -propilo
H37 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
H38 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-H
H39 (a) y (b)	-CN	- <i>tert</i> -butilo
H40 (a) y (b)	-CN	- <i>iso</i> -butilo
H41 (a) y (b)	-CN	- <i>sec</i> -butilo
H42 (a) y (b)	-CN	-ciclohexilo
H43 (a) y (b)	-CN	- <i>tert</i> -butoxi
H44 (a) y (b)	-CN	- <i>iso</i> -propoxi
H45 (a) y (b)	-CN	-CF <sub>3</sub>
H46 (a) y (b)	-CN	-CH <sub>3</sub>
H47 (a) y (b)	-CN	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
H48 (a) y (b)	-CN	-OCF <sub>3</sub>
H49 (a) y (b)	-CN	-OCH <sub>3</sub>
H50 (a) y (b)	-CN	-Cl
H51 (a) y (b)	-CN	-Br
H52 (a) y (b)	-CN	-I
H53 (a) y (b)	-CN	-n-butilo
H54 (a) y (b)	-CN	-n-propilo
H55 (a) y (b)	-CN	- <i>iso</i> -propilo
H56 (a) y (b)	-CN	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
H57 (a) y (b)	-CN	-H

donde "(a)" significa que el átomo de carbono del grupo piperazino al que está unido el grupo metilo está en la configuración R, y "(b)" significa que el átomo de carbono del grupo piperazino al que está unido el grupo metilo está en la configuración S.



Tabla 9



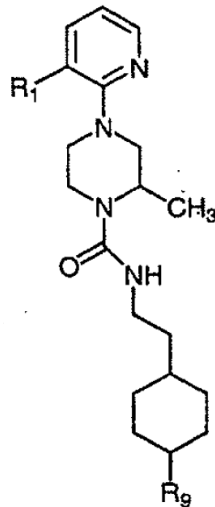
(XI)

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en las que:

Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>9</sub>
I1	-CF <sub>3</sub>	- <i>tert</i> -butilo
I2	-CF <sub>3</sub>	- <i>iso</i> -butilo
I3	-CF <sub>3</sub>	- <i>sec</i> -butilo
I4	-CF <sub>3</sub>	-ciclohexilo
I5	-CF <sub>3</sub>	- <i>tert</i> -butoxi
I6	-CF <sub>3</sub>	- <i>iso</i> -propoxi
I7	-CF <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>
I8	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
I9	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
I10	-CF <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>
I11	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>
I12	-CF <sub>3</sub>	-Cl
I13	-CF <sub>3</sub>	-Br
I14	-CF <sub>3</sub>	-I
I15	-CF <sub>3</sub>	- <i>n</i> -butilo
I16	-CF <sub>3</sub>	- <i>n</i> -propilo
I17	-CF <sub>3</sub>	- <i>iso</i> -propilo
I18	-CF <sub>3</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
I19	-CF <sub>3</sub>	-H
I20	-NO <sub>2</sub>	- <i>tert</i> -butilo
I21	-NO <sub>2</sub>	- <i>iso</i> -butilo
I22	-NO <sub>2</sub>	- <i>sec</i> -butilo
I23	-NO <sub>2</sub>	-ciclohexilo
I24	-NO <sub>2</sub>	- <i>tert</i> -butoxi
I25	-NO <sub>2</sub>	- <i>iso</i> -propoxi
I26	-NO <sub>2</sub>	-CF <sub>3</sub>
I27	-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>
I28	-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
I29	-NO <sub>2</sub>	-OCF <sub>3</sub>
I30	-NO <sub>2</sub>	-OCH <sub>3</sub>
I31	-NO <sub>2</sub>	-Cl
I32	-NO <sub>2</sub>	-Br
I33	-NO <sub>2</sub>	-I
I34	-NO <sub>2</sub>	- <i>n</i> -butilo

I35	-NO <sub>2</sub>	-n-propilo
I36	-NO <sub>2</sub>	-iso-propilo
I37	-NO <sub>2</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
I38	-NO <sub>2</sub>	-H
I39	-CN	-tert-butilo
I40	-CN	-iso-butilo
I41	-CN	-sec-butilo
I42	-CN	-ciclohexilo
I43	-CN	-tert-butoxi
I44	-CN	-iso-propoxi
I45	-CN	-CF <sub>3</sub>
I46	-CN	-CH <sub>3</sub>
I47	-CN	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
I48	-CN	-OCF <sub>3</sub>
I49	-CN	-OCH <sub>3</sub>
I50	-CN	-Cl
I51	-CN	-Br
I52	-CN	-I
I53	-CN	-n-butilo
I54	-CN	-n-propilo
I55	-CN	-iso-propilo
I56	-CN	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
I57	-CN	-H

Tabla 10



(XII)

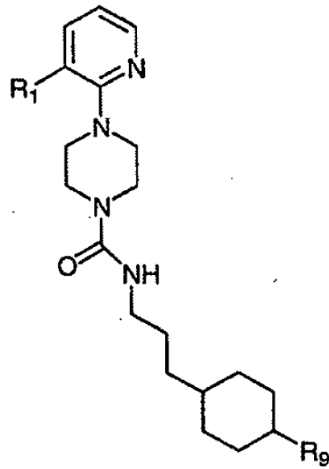
y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en las que:

Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>9</sub>
J1 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-tert-butilo
J2 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-iso-butilo
J3 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-sec-butilo
J4 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-ciclohexilo
J5 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-tert-butoxi
J6 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-iso-propoxi
J7 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>
J8 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
J9 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
J10 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>
J11 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>

J12 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-Cl
J13 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-Br
J14 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-I
J15 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-n-butilo
J16 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-n-propilo
J17 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-iso-propilo
J18 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
J19 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-H
J20 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	- <i>tert</i> -butilo
J21 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	- <i>iso</i> -butilo
J22 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	- <i>sec</i> -butilo
J23 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-ciclohexilo
J24 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	- <i>tert</i> -butoxi
J25 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	- <i>iso</i> -propoxi
J26 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-CF <sub>3</sub>
J27 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>
J28 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
J29 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-OCF <sub>3</sub>
J30 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-OCH <sub>3</sub>
J31 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-Cl
J32 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-Br
J33 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-I
J34 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-n-butilo
J35 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-n-propilo
J36 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	- <i>iso</i> -propilo
J37 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
J38 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-H
J39 (a) y (b)	-CN	- <i>tert</i> -butilo
J40 (a) y (b)	-CN	- <i>iso</i> -butilo
J41 (a) y (b)	-CN	- <i>sec</i> -butilo
J42 (a) y (b)	-CN	-ciclohexilo
J43 (a) y (b)	-CN	- <i>tert</i> -butoxi
J44 (a) y (b)	-CN	- <i>iso</i> -propoxi
J45 (a) y (b)	-CN	-CF <sub>3</sub>
J46 (a) y (b)	-CN	-CH <sub>3</sub>
J47 (a) y (b)	-CN	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
J48 (a) y (b)	-CN	-OCF <sub>3</sub>
J49 (a) y (b)	-CN	-OCH <sub>3</sub>
J50 (a) y (b)	-CN	-Cl
J51 (a) y (b)	-CN	-Br
J52 (a) y (b)	-CN	-I
J53 (a) y (b)	-CN	-n-butilo
J54 (a) y (b)	-CN	-n-propilo
J55 (a) y (b)	-CN	- <i>iso</i> -propilo
J56 (a) y (b)	-CN	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
J57 (a) y (b)	-CN	-H

donde "(a)" significa que el átomo de carbono del grupo piperazino al que está unido el grupo metilo está en la configuración R, y "(b)" significa que el átomo de carbono del grupo piperazino al que está unido el grupo metilo está en la configuración S.

Tabla 11



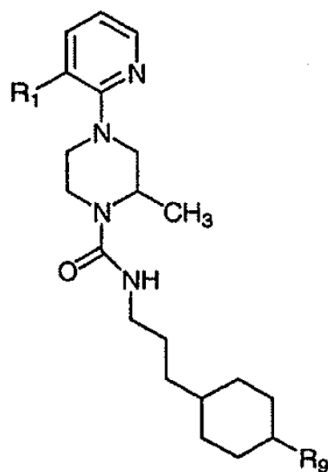
(XIII)

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en las que:

Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>9</sub>
K1	-CF <sub>3</sub>	- <i>tert</i> -butilo
K2	-CF <sub>3</sub>	- <i>iso</i> -butilo
K3	-CF <sub>3</sub>	- <i>sec</i> -butilo
K4	-CF <sub>3</sub>	-ciclohexilo
K5	-CF <sub>3</sub>	- <i>tert</i> -butoxi
K6	-CF <sub>3</sub>	- <i>iso</i> -propoxi
K7	-CF <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>
K8	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
K9	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
K10	-CF <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>
K11	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>
K12	-CF <sub>3</sub>	-Cl
K13	-CF <sub>3</sub>	-Br
K14	-CF <sub>3</sub>	-I
K15	-CF <sub>3</sub>	- <i>n</i> -butilo
K16	-CF <sub>3</sub>	- <i>n</i> -propilo
K17	-CF <sub>3</sub>	- <i>iso</i> -propilo
K18	-CF <sub>3</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
K19	-CF <sub>3</sub>	-H
K20	-NO <sub>2</sub>	- <i>tert</i> -butilo
K21	-NO <sub>2</sub>	- <i>iso</i> -butilo
K22	-NO <sub>2</sub>	- <i>sec</i> -butilo
K23	-NO <sub>2</sub>	-ciclohexilo
K24	-NO <sub>2</sub>	- <i>tert</i> -butoxi
K25	-NO <sub>2</sub>	- <i>iso</i> -propoxi
K26	-NO <sub>2</sub>	-CF <sub>3</sub>
K27	-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>
K28	-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
K29	-NO <sub>2</sub>	-OCF <sub>3</sub>
K30	-NO <sub>2</sub>	-OCH <sub>3</sub>
K31	-NO <sub>2</sub>	-Cl
K32	-NO <sub>2</sub>	-Br
K33	-NO <sub>2</sub>	-I
K34	-NO <sub>2</sub>	- <i>n</i> -butilo
K35	-NO <sub>2</sub>	- <i>n</i> -propilo
K36	-NO <sub>2</sub>	- <i>iso</i> -propilo
K37	-NO <sub>2</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>

K38	-NO <sub>2</sub>	-H
K39	-CN	- <i>tert</i> -butilo
K40	-CN	- <i>iso</i> -butilo
K41	-CN	- <i>sec</i> -butilo
K42	-CN	-ciclohexilo
K43	-CN	- <i>tert</i> -butoxi
K44	-CN	- <i>iso</i> -propoxi
K45	-CN	-CF <sub>3</sub>
K46	-CN	-CH <sub>3</sub>
K47	-CN	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
K48	-CN	-OCF <sub>3</sub>
K49	-CN	-OCH <sub>3</sub>
K50	-CN	-Cl
K51	-CN	-Br
K52	-CN	-I
K53	-CN	- <i>n</i> -butilo
K54	-CN	- <i>n</i> -propilo
K55	-CN	- <i>iso</i> -propilo
K56	-CN	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
K57	-CN	-H

Tabla 12



(XIV)

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en las que:

Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>9</sub>
L1 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	- <i>tert</i> -butilo
L2 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	- <i>iso</i> -butilo
L3 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	- <i>sec</i> -butilo
L4 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-ciclohexilo
L5 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	- <i>tert</i> -butoxi
L6 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	- <i>iso</i> -propoxi
L7 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>
L8 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
L9 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
L10 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-OCF <sub>3</sub>
L11 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>
L12 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-Cl
L13 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-Br
L14 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-I
L15 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	- <i>n</i> -butilo
L16 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	- <i>n</i> -propilo
L17 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	- <i>iso</i> -propilo

L18 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
L19 (a) y (b)	-CF <sub>3</sub>	-H
L20 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	- <i>tert</i> -butilo
L21 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	- <i>iso</i> -butilo
L22 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	- <i>sec</i> -butilo
L23 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-ciclohexilo
L24 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	- <i>tert</i> -butoxi
L25 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	- <i>iso</i> -propoxi
L26 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-CF <sub>3</sub>
L27 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>
L28 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
L29 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-OCF <sub>3</sub>
L30 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-OCH <sub>3</sub>
L31 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-Cl
L32 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-Br
L33 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-I
L34 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-n-butilo
L35 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-n-propilo
L36 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	- <i>iso</i> -propilo
L37 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
L38 (a) y (b)	-NO <sub>2</sub>	-H
L39 (a) y (b)	-CN	- <i>tert</i> -butilo
L40 (a) y (b)	-CN	- <i>iso</i> -butilo
L41 (a) y (b)	-CN	- <i>sec</i> -butilo
L42 (a) y (b)	-CN	-ciclohexilo
L43 (a) y (b)	-CN	- <i>tert</i> -butoxi
L44 (a) y (b)	-CN	- <i>iso</i> -propoxi
L45 (a) y (b)	-CN	-CF <sub>3</sub>
L46 (a) y (b)	-CN	-CH <sub>3</sub>
L47 (a) y (b)	-CN	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
L48 (a) y (b)	-CN	-OCF <sub>3</sub>
L49 (a) y (b)	-CN	-OCH <sub>3</sub>
L50 (a) y (b)	-CN	-Cl
L51 (a) y (b)	-CN	-Br
L52 (a) y (b)	-CN	-I
L53 (a) y (b)	-CN	-n-butilo
L54 (a) y (b)	-CN	-n-propilo
L55 (a) y (b)	-CN	- <i>iso</i> -propilo
L56 (a) y (b)	-CN	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
L57 (a) y (b)	-CN	-H

donde "(a)" significa que el átomo de carbono del grupo piperazino al que está unido el grupo metilo está en la configuración R, y "(b)" significa que el átomo de carbono del grupo piperazino al que está unido el grupo metilo está en la configuración S.

#### 5 4.4 Definiciones

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

10 “-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alquilo” significa un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificado que tiene entre 1 y 10 átomos de carbono. Entre los -(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alquilos 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 -(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alquilos 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.

20 “-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo” significa un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificado que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono. Entre los -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilos de cadena lineal representativos se incluyen -metilo, -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo, y -n-hexilo. Entre los -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilos 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.

5 “-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)alqueniilo” 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 (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)alqueniilos 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.

10 “-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alqueniilo” 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 (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alqueniilos 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.

15 “-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)alquiniilo” 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 -(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)alquiniilos de cadena lineal y ramificados representativos se incluyen -acetilenilo, -propinilo, -1-butinilo, -2-butinilo, -1-pentinilo, -2-pentinilo, -3-metil-1-butinilo, -4-pentinilo, -1-hexinilo, -2-hexinilo, -5-hexinilo, -1-heptinilo, -2-heptinilo, -6-heptinilo, -1-octinilo, -2-octinilo, -7-octinilo, -1-noninilo, -2-noninilo, -8-noninilo, -1-decinilo, -2-decinilo, -9-decinilo y similares.

20 “-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alquiniilo” 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 (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alquiniilos de cadena lineal y ramificados representativos se incluyen -acetilenilo, -propinilo, -1-butinilo, -2-butinilo, -1-pentinilo, -2-pentinilo, -3-metil-1-butinilo, -4-pentinilo, -1-hexinilo, -2-hexinilo, -5-hexinilo y similares.

30 “-(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)cicloalquilo” significa un hidrocarburo cíclico saturado que tiene entre 3 y 10 átomos de carbono. Son (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)cicloalquilos representativos -ciclopropilo, -ciclobutilo, -ciclopentilo, -ciclohexilo, -cicloheptilo, -ciclooctilo, -ciclononilo, y -ciclodécilo.

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

35 “-(C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>)bicicloalquilo” significa un sistema anular de hidrocarburos bi-cíclicos que tiene entre 8 y 14 átomos de carbono y por lo menos un anillo alquílico cíclico saturado. Entre los -(C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>)bicicloalquilos representativos se incluyen -indanilo, -1,2,3,4-tetrahidronaftilo, -5,6,7,8-tetrahidronaftilo, -perhidronaftilo y similares.

40 “-(C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>)trícicloalquilo” 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 -(C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>)trícicloalquilos representativos se incluyen -pireneno, -1,2,3,4-tetrahidroantraceno, -perhidroantraceno, -aceantreneño, -1,2,3,4-tetrahidropenantrenilo, -5,6,7,8-tetrahidrofenantrenilo, -perhidrofenantrenilo y similares.

45 “-(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)cicloalqueniilo” 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 (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)cicloalqueniilos representativos se incluyen -ciclopentenilo, -ciclopentadienilo, -ciclohexenilo, -ciclohexadienilo, -cicloheptenilo, -cicloheptadienilo, -cicloheptatrienilo, -ciclooctenilo, -ciclooctadienilo, -ciclooctatrienilo, -ciclooctatetraenilo, -ciclononenilo, -ciclononadienilo, -ciclodécenilo, -ciclodécadienilo y similares.

50 “-(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalqueniilo” 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 (C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalqueniilos representativos se incluyen -ciclopentenilo, -ciclopentadienilo, -ciclohexenilo, -ciclohexadienilo, -cicloheptenilo, -cicloheptadienilo, -cicloheptatrienilo, -ciclooctenilo, -ciclooctadienilo, -ciclooctatrienilo, -ciclooctatetraenilo y similares.

55 “-(C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>)bicicloalqueniilo” 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 -(C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>)bicicloalqueniilos representativos se incluyen -indenilo, -pentalenilo, -naftalenilo, -azulenilo, -heptalenilo, -1,2,7,8-tetrahidronaftalenilo y similares.

60 “-(C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>)trícicloalqueniilo” 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 -(C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>)trícicloalqueniilos representativos se incluyen -antraceno, -fenantrenilo, -fenalenilo, -acenaftalenilo, *as*-indaceno, *s*-indaceno y similares.

5 “-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 -heterociclo(de 3 a 7 miembros) se puede unir a través de un átomo de nitrógeno, azufre o carbono. Entre los -heterociclos(de 3 a 7 miembros) representativos se incluyen piridilo, furilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, morfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo y similares.

15 “-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 -heterociclo(de 3 a 5 miembros) se puede unir a través de un átomo de nitrógeno, azufre o carbono. Entre los -heterociclos(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.

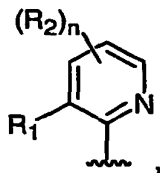
25 “-bicicloheterociclo(de 7 a 10 miembros)” significa un anillo heterocíclico bicíclico, de 7 a 10 miembros el cual es o bien saturado, o bien no aromático insaturado, o bien aromático. Un -bicicloheterociclo(de 7 a 10 miembros) contiene entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados de forma independiente 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, azufre 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, -purinilo, -4H-quinolizínilo, -isoquinolilo, -quinolilo, -ftalazinilo, -naftiridinilo, -carbazolilo, - $\beta$ -carbolinilo y similares.

30 “-arilo(C<sub>14</sub>)” significa una fracción carbocíclica aromática de 14 miembros tal como -antrilo o -fenantrilo.

35 “-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 anillos se sustituye por 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, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiadiazolilo, triazinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, y quinazolinilo.

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

45 La expresión “grupo piridilo” significa

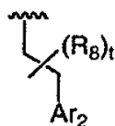


50

en el que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, y n se han definido anteriormente para los Compuestos 3-sustituídos de Piridilo de fórmulas (I) y (II).

55 La expresión “grupo fenetilo” significa un grupo etileno unido a un grupo Ar<sub>2</sub> terminal, en donde uno o cada uno de dos hidrógenos del grupo etileno se puede sustituir opcionalmente con un grupo R<sub>8</sub>. A continuación se representa un grupo fenetilo:

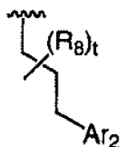
60



en el que R<sub>8</sub>, Ar<sub>2</sub>, y t se han definido anteriormente para los Compuestos 3-sustituídos de Piridilo de fórmulas (I).



La expresión "grupo fenpropilo" significa un grupo n-propileno unido a un grupo  $Ar_2$  terminal, en donde uno o cada uno de dos hidrógenos del grupo n-propileno se puede sustituir opcionalmente con un grupo  $R_8$ . A continuación se representa un grupo fenpropilo



en el que  $R_8$ ,  $Ar_2$ , y  $t$  se han definido anteriormente para los Compuestos 3-sustituídos de Piridilo de fórmulas (II).

La expresión "cantidad eficaz", cuando se usa en relación con un Compuesto 3-sustituído de Piridilo, 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.

El término "animal" incluye, aunque sin limitarse a los mismos, vacas, monos, chimpancés, babuinos, 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 3-sustituído de Piridilo, incluyendo una sal formada a partir de un ácido y un grupo funcional básico, tal como un grupo nitrógeno, de uno de los Compuestos 3-sustituídos de Piridilo. Entre las sales ilustrativas se incluyen, aunque sin limitarse a las mismas, 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'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere también a una sal preparada a partir de un Compuesto 3-sustituído de Piridilo 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, aunque sin limitarse a las mismas, 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; amoniaco y aminas orgánicas, tales como mono-, di-, o trialquilaminas no sustituidas o hidroxi-sustituidas; dicitohexilamina; 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-hidroxi)etil)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-hidroxi)etil)amina, o tri-(2-hidroxi)etil)amina; N-metil-D-glucamina; y aminoácidos tales como arginina, lisina y similares.

Cuando un primer grupo se "sustituye por uno o más" segundos grupos, cada uno del uno o más de los átomos de hidrógeno del primer grupo se sustituye por un segundo grupo.

En una realización, cada átomo de carbono de un primer grupo se sustituye independientemente por uno o dos segundos grupos. En otra realización, cada átomo de carbono de un primer grupo se sustituye independientemente por solamente un segundo grupo.

El término "UI" significa incontinencia urinaria.

El término "IBD" significa enfermedad inflamatoria intestinal.

El término "IBS" significa síndrome del intestino irritable.

El término "ALS" significa esclerosis lateral amiotrófica.

El término "DMSO" significa dimetil sulfóxido.

El término "DMF" significa dimetil formamida.

El término "DCM" significa diclorometano.

El término "DIEA" significa diisopropil)etilamina.

Las expresiones "tratamiento de", "tratar", y similares incluyen la mejora o cese de una Condición, o un síntoma de la

misma.

En una de las realizaciones, el tratamiento incluye la inhibición, por ejemplo, la reducción de la frecuencia global de episodios de una Condición o un síntoma de la misma.

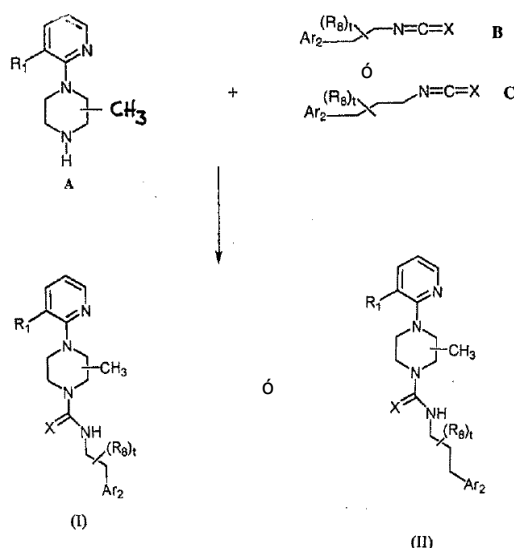
Las expresiones "prevención de", "prevenir" y similares incluyen la evitación del comienzo de una Condición, o un síntoma de la misma.

#### 4.5 Métodos para realizar los compuestos 3-sustituídos de piridilo

Los Compuestos 3-sustituídos de Piridilo se pueden realizar usando síntesis orgánica convencional o mediante los siguientes métodos ilustrativos mostrados en los esquemas más adelante.

Los Compuestos 3-sustituídos de Piridilo de Fórmula (I) y (II) pueden obtenerse usando síntesis orgánicas convencionales o mediante los siguientes métodos ilustrativos mostrados a continuación en el Esquema 1.

Esquema 1



Compuesto 3-sustituído de Piridilo  
X = S u O

donde  $Ar_2$ ,  $R_1$ ,  $R_8$ , y  $t$  son según se ha definido anteriormente.

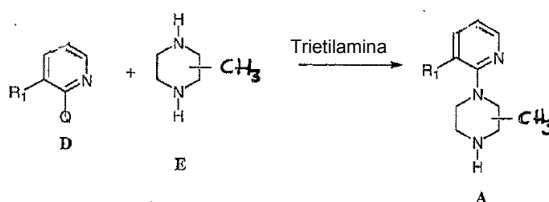
El compuesto **A** se hace reaccionar con un isocianato o isotiocianato de fórmula **A** o **B** en un disolvente apropiado, preferentemente DCM, a una temperatura apropiada, preferentemente a aproximadamente 25°C, para proporcionar el Compuesto 3-sustituído de Piridilo en el que X = O y X = S, respectivamente.

Si el Compuesto 3-sustituído de Piridilo se sustituye con un grupo hidroxilo o un grupo tiol, entonces el grupo hidroxilo o tiol del compuesto **A** se protege preferentemente con un grupo protector apropiado antes de reaccionar con el isocianato o isotiocianato. Entre los grupos protectores adecuados para el grupo hidroxilo se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, éter metílico, éter metoximetílico, éter metoxitiometílico, éter 2-metoxietoximetílico, éter bis(2-cloroetoxi)etílico, éter tetrahidropiránílico, éter tetrahidrotiopiránílico, éter 4-metoxitetrahidropiránílico, éter metoxitetrahidrotiopiránílico, éter tetrahidrofuranílico, éter tetrahidrotiofuranílico, éter 1-etoxietílico, éter 1-metil-1-metoxietílico, 2-(éter fenilselenílico), éter *tert*-butílico, éter alílico, éter bencílico, éter *o*-nitrobencílico, éter trifenilmetílico, éter *o*-naftildifenilmetílico, éter *p*-metoxidifenilmetílico, éter 9-(9-fenil-10-oxo)antrílico (tritolona), éter trimetilsilílico, éter isopropildimetilsilílico, éter *tert*-butildimetilsilílico, éter *tert*-butildifenilsilílico, éter tribencilsilílico, éter tri-*iso*-propilsilílico, éster de formiato, éster de acetato, éster de tricloroacetato, éster de fenoxiacetato, éster de iso-butarato, éster de pivaloato, éster de adamantato, éster de benzoato, éster 2,4,6-trimetílico (mesitoato), carbonato de metilo, 2,2,2-triclorocarbonato, carbonato alílico, carbonato de *p*-nitrofenilo, carbonato de bencilo, carbonato de *p*-nitrobencilo, S-benciltiocarbonato, N-fenilcarbamato, éster de nitrato, y éster de 2,4-dinitrofenilsulfenato (Véase, por ejemplo, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 10-72 (1981), de T. W. Greene).

Los grupos protectores apropiados para un grupo tiol incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, S-bencil tioéter, S-*p*-metoxibencil tioéter, S-*p*-nitrobencil tioéter, S-4-picolil tioéter, S-2-picolil N-óxido tioéter, S-9-antrilmetil tioéter, S-difenilmetil tioéter, S-di(*p*-metoxifenil)metil tioéter, S-trifenilmetil tioéter, S-2,4-dinitrofenil tioéter, S-*tert*-butil tioéter, S-*iso*-butoximetil hemitioacetal, S-2-tetrahidropiranil hemitioacetal, S-acetamidometil aminotioacetal, S-cianometil tioéter, S-2-nitro-1-feniletil tioéter, S-2,2-bis(carboetoxi)etil tioéter, derivado de S-benzoilo, S-(N-etilcarbamato) y S-etildisulfuro. *Id.* en 193-217.

El compuesto de Fórmula **A** puede prepararse al hacer reaccionar una piridina 3-halo-sustituída de Fórmula **D** con una piperazina **E** en cloroformo, en presencia de trietilamina a una temperatura de aproximadamente 50°C tal como se muestra a continuación en el Esquema 2.

Esquema 2

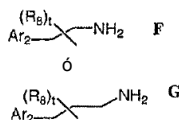


en el que  $R_1$  y  $R_8$  se han definido anteriormente y  $Q$  es I, Br, Cl, ó F.

En *J. Med. Chem.* 1145-1151 (1990), de E. J. Jacobsen *et. al.*, se proporciona un procedimiento representativo para hacer reaccionar 3-halo-piridinas con piperazina.

Las 3-halo-piridinas sustituidas **D** están comercialmente disponibles o pueden prepararse mediante métodos conocidos por aquellos expertos en la materia.

Los isocianatos **B** y **C** están comercialmente disponibles o se pueden preparar haciendo reaccionar una amina de Fórmula **F** ó **G**, según se muestra a continuación,



con fosgeno, de acuerdo con métodos bien conocidos (Véanse, por ejemplo, H. Eckert *et al.*, *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)).

Típicamente, una solución de trifosgeno (0,3 eq.) en 1,2-dicloroetano (0,3 M) se adiciona lentamente a una solución agitada de la amina (1,0 eq.) en 1,2-dicloroetano (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 la temperatura se eleva seguidamente a aproximadamente 70° C. Después de agitarla a aproximadamente 70° C durante aproximadamente 3 horas, la mezcla de la reacción se enfría a aproximadamente 25° C, se filtra, y el filtrado se concentra para proporcionar el isocianato deseado.

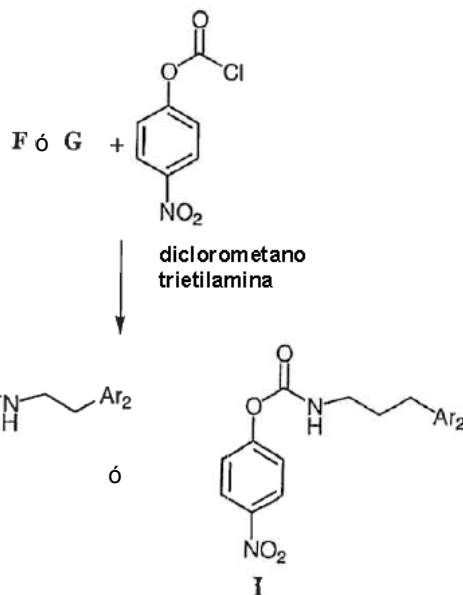
Los isotiocianatos **B** y **C** están comercialmente disponibles o se pueden preparar haciendo reaccionar una amina de Fórmula **F** ó **G** con tiofosgeno (Véanse, por ejemplo, *Tetrahedron Lett.*, 41(37):7207-7209 (2000); *Synlett* 11:1784-1786 (1999); *Heterocycles* 32:2343-2355 (1991); *Org. Prep., Proced. Int.* 23(6):729-734 (1991); *J. Heterocycle Chem.* 28(4):1091-1097 (1991); *J. Fluorine Chem.* 41(3):303-310 (1988); *J. Med. Chem.* 32(6):1173-1176 y 1392-1398 (1989); y *Tetrahedron Lett.* 42(32):5414-5416 (2001)).

De manera alternativa, los isotiocianatos **B** y **C** pueden prepararse haciendo reaccionar una amina de Fórmula **F** ó **G** con disulfuro de carbono en presencia de trietilamina en tetrahidrofurano, seguido por una reacción con peróxido de hidrógeno y ácido clorhídrico en agua (Véase, por ejemplo, *J. Org. Chem.*, 62 (13), 4539-4540 (1997)).

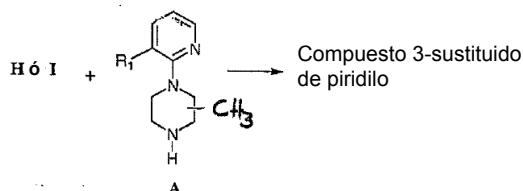
Los Compuestos 3-sustituidos de Piridilo de Fórmula (I) y (II), en los que X es O también pueden prepararse haciendo reaccionar una amina de Fórmula **F** ó **G** con 4-nitrofenilcloroformato (comercialmente disponible en Sigma-Aldrich, St. Louis, MO (www.sigma-aldrich.com)), para proporcionar un carbamato, Compuesto **H** ó **I**, y a continuación haciendo

reaccionar el Compuesto **H** ó **I** con el Compuesto **A**, según se muestra a continuación en los Esquemas 3 y 4 (Véanse, por ejemplo, *J. Org. Chem.* 63(23):8515-8521 (1998) y Publicación de Patente Europea n.º 549 039).

Esquema 3



Esquema 4



en el que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $n$ , y  $m$  se han definido anteriormente para los Compuestos de Piridilo de Fórmula (I) y (II).

#### 4.6 Usos terapéuticos de los compuestos de piradizilpiperazina

Según la invención, los Compuestos 3-sustituidos de Piridilo 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 3-sustituido de Piridilo 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, aunque sin limitarse a las mismas, el dolor, la UI, úlceras, la IBD, y el IBS.

En otra de las realizaciones, una cantidad eficaz de un Compuesto 3-sustituido de Piridilo 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, aunque sin limitarse a las mismas, dolor, un trastorno adictivo, la enfermedad de Parkinson, el parkinsonismo, la ansiedad, una condición prurítica, y la psicosis.

En otra de las realizaciones, una cantidad eficaz de un Compuesto 3-sustituido de Piridilo 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, aunque sin limitarse a las mismas, el dolor, la UI, un trastorno adictivo, 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.

5 Los Compuestos 3-sustituídos de Piridilo se pueden usar para tratar o prevenir el dolor agudo o crónico. Entre los ejemplos de dolor tratable o prevenible usando los Compuestos 3-sustituídos de Piridilo 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.

10 Los Compuestos 3-sustituídos de Piridilo 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 3-sustituídos de Piridilo se pueden usar para tratar o prevenir dolor asociado a enfermedades inflamatorias incluyendo, aunque sin limitarse a las mismas: 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, aunque sin limitarse a los mismos, 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; enfermedad inflamatoria de la piel, incluyendo esclerodermatitis, soriasis y eccema; 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, aunque sin limitarse a las mismas, 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, máculas tibiales, una infección candidiásica o una necrobiosis lipóidica diabetorum); vasculitis por inmunocomplejos, y lupus eritematoso sistémico (SLE); una enfermedad inflamatoria del corazón, tal 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 3-sustituídos de Piridilo 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.

40 Los Compuestos 3-sustituídos de Piridilo se pueden usar para tratar o prevenir la UI. Entre los ejemplos de UI tratable o prevenible usando los Compuestos 3-sustituídos de Piridilo se incluyen, aunque sin limitarse a las mismas, incontinencia de urgencia, incontinencia de esfuerzo, incontinencia por rebosamiento, incontinencia neurogénica, e incontinencia total.

45 Los Compuestos 3-sustituídos de Piridilo se pueden usar para tratar o prevenir una úlcera. Entre los ejemplos de úlceras tratables o prevenibles usando los Compuestos 3-sustituídos de Piridilo se incluyen, aunque sin limitarse a las mismas, una úlcera duodenal, una úlcera gástrica, una úlcera marginal, una úlcera esofágica, o una úlcera de estrés.

50 Los Compuestos 3-sustituídos de Piridilo se pueden usar para tratar o prevenir la IBD, incluyendo la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.

55 Los Compuestos 3-sustituídos de Piridilo se pueden usar para tratar o prevenir el IBS. Entre los ejemplos de IBS tratables o prevenibles usando los Compuestos 3-sustituídos de Piridilo se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, el IBS de tipo colon espástico y el IBS con estreñimiento predominante.

60 Los Compuestos 3-sustituídos de Piridilo se pueden usar para tratar o prevenir un trastorno adictivo, incluyendo aunque sin limitarse a los mismos, trastornos alimenticios, trastornos del control de los impulsos, trastornos relacionados con el alcohol, trastornos relacionados con la nicotina, trastornos relacionados con las anfetaminas, trastornos relacionados con el cannabis, trastornos relacionados con la cocaína, trastornos relacionados con alucinógenos, trastornos relacionados con inhalantes, y trastornos relacionados con opioides, subclasificándose adicionalmente todos ellos tal como se presenta a continuación.

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

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

5 Entre los trastornos relacionados con el alcohol se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, 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 con el Alcohol sin otra especificación (NOS).  
10

Entre los trastornos relacionados con la nicotina se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, la Dependencia de la Nicotina, la Abstinencia de la Nicotina, y Trastornos Relacionados con la Nicotina sin otra especificación (NOS).  
15

Entre los trastornos relacionados con las anfetaminas se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, 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 Relacionados con Anfetaminas sin otra especificación (NOS).  
20

Entre los trastornos relacionados con cannabis se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, 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 Relacionados con Cannabis sin otra especificación (NOS).  
25

Entre los trastornos relacionados con cocaína se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, 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).  
30

Entre los trastornos relacionados con alucinógenos se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, 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).  
35  
40

Entre los trastornos relacionados con inhalantes se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, 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).  
45

Entre los trastornos relacionados con opioides se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, 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).  
50

Los Compuestos 3-sustituidos de Piridilo 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 aunque sin limitarse a los mismos, la bradicinesia, la rigidez muscular, el temblor de reposo, y el deterioro del equilibrio postural.  
55

Los Compuestos 3-sustituidos de Piridilo se pueden usar para tratar o prevenir la ansiedad generalizada o la ansiedad severa y los síntomas asociados a la ansiedad, que incluyen aunque sin limitarse a los mismos, inquietud; tensión; taquicardia; disnea; depresión, incluyendo depresión "neurótica" crónica; trastorno de pánico; agorafobia y otras fobias específicas; trastornos alimenticios; y trastornos de personalidad.  
60

Los Compuestos 3-sustituidos de Piridilo se pueden usar para tratar o prevenir la epilepsia, incluyendo aunque sin limitarse a las mismas, la epilepsia parcial, la epilepsia generalizada, y los síntomas asociados a la epilepsia, incluyendo aunque sin limitarse a los mismos, 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.
- 5 Los Compuestos 3-sustituidos de Piridilo se pueden usar para tratar o prevenir ictus, incluyendo aunque sin limitarse a los mismos, ictus isquémicos e ictus hemorrágicos.
- Los Compuestos 3-sustituidos de Piridilo se pueden usar para tratar o prevenir una crisis, incluyendo aunque sin limitarse a los mismos, espasmos infantiles, convulsiones febriles, y crisis epilépticas.
- 10 Los Compuestos 3-sustituidos de Piridilo se pueden usar para tratar o prevenir una condición prurítica, incluyendo aunque sin limitarse a las mismas, 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.
- 15 Los Compuestos 3-sustituidos de Piridilo se pueden usar para tratar o prevenir la psicosis, incluyendo aunque sin limitarse a las mismas, 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.
- 20 Los Compuestos 3-sustituidos de Piridilo se pueden usar para tratar o prevenir un trastorno cognitivo, incluyendo aunque sin limitarse a los mismos, 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.
- 25 Los Compuestos 3-sustituidos de Piridilo se pueden usar para tratar o prevenir un déficit de memoria, incluyendo aunque sin limitarse a las mismas, amnesia disociativa y fuga disociativa.
- 30 Los Compuestos 3-sustituidos de Piridilo se pueden usar para tratar o prevenir una restricción de la función cerebral, incluyendo aunque sin limitarse a las mismas, 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.
- 35 Los Compuestos 3-sustituidos de Piridilo se pueden usar para tratar o prevenir la corea de Huntington.
- Los Compuestos 3-sustituidos de Piridilo se pueden usar para tratar o prevenir la ALS.
- 40 Los Compuestos 3-sustituidos de Piridilo se pueden usar para tratar o prevenir la retinopatía, incluyendo aunque sin limitarse a las mismas, la retinopatía arteriosclerótica, la retinopatía arteriosclerótica diabética, la retinopatía hipertensiva, la retinopatía no proliferativa, y la retinopatía proliferativa.
- Los Compuestos 3-sustituidos de Piridilo se pueden usar para tratar o prevenir un espasmo muscular.
- 45 Los Compuestos 3-sustituidos de Piridilo se pueden usar para tratar o prevenir una migraña.
- Los Compuestos 3-sustituidos de Piridilo se pueden usar para tratar, inhibir o prevenir vómitos, incluyendo aunque sin limitarse a los mismos, vómitos con náusea, vómitos secos (arcadas), y la regurgitación.
- 50 Los Compuestos 3-sustituidos de Piridilo se pueden usar para tratar o prevenir la discinesia, incluyendo aunque sin limitarse a las mismas, la discinesia tardía y la discinesia biliar.
- Los Compuestos 3-sustituidos de Piridilo se pueden usar para tratar o prevenir la depresión, incluyendo aunque sin limitarse a los mismos, la depresión mayor y el trastorno bipolar.
- 55 Los solicitantes creen que los Compuestos 3-sustituidos de Piridilo son antagonistas para el VR1.
- 60 La invención se refiere también a métodos para inhibir la función VR1 en una célula *in vitro*, que comprenden hacer entrar en contacto una célula capaz de expresar VR1 con una cantidad eficaz de un Compuesto 3-sustituido de Piridilo. 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. En una de las realizaciones, 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. En otra de las realizaciones, el método resulta útil para tratar o prevenir una úlcera en un animal. En otra de las realizaciones, el

método resulta útil para tratar o prevenir la IBD en un animal. En otra de las realizaciones, el método resulta útil para tratar o prevenir el IBS en un animal.

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

Los solicitantes creen que los Compuestos 3-sustituídos de Piridilo son antagonistas para el mGluR5.

10 La invención se refiere también a métodos para inhibir la función mGluR5 en una célula *in vitro*, que comprenden hacer entrar en contacto una célula capaz de expresar el mGluR5 con una cantidad de un Compuesto 3-sustituído de Piridilo 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. En una de las realizaciones, el método resulta útil para tratar o prevenir el dolor en un animal que lo necesite. En otra de las realizaciones, el método resulta útil para tratar o prevenir un trastorno adictivo en un animal que lo necesite. En otra de las realizaciones, el método resulta útil para tratar o prevenir la enfermedad de Parkinson en un animal que lo necesite. En otra de las realizaciones, el método resulta útil para tratar o prevenir el parkinsonismo en un animal que lo necesite. En otra de las realizaciones, el método resulta útil para tratar o prevenir la ansiedad en un animal que lo necesite. En otra de las realizaciones, el método resulta útil para tratar o prevenir una condición prurítica en un animal que lo necesite. En otra de las realizaciones, el método resulta útil para tratar o prevenir la psicosis en un animal que lo necesite.

25 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 3-sustituídos de Piridilo son antagonistas para el mGluR1.

30 La invención se refiere además a métodos para inhibir la función mGluR1 en una célula *in vitro*, que comprenden hacer entrar en contacto una célula capaz de expresar el mGluR1 con una cantidad de un Compuesto 3-sustituído de Piridilo 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. En una de las realizaciones, el método resulta útil para tratar o prevenir el dolor en un animal que lo necesite. En otra de las realizaciones, el método resulta útil para tratar o prevenir la UI en un animal que lo necesite. En otra de las realizaciones, el método resulta útil para tratar o prevenir un trastorno adictivo en un animal que lo necesite. En otra de las realizaciones, el método resulta útil para tratar o prevenir la enfermedad de Parkinson en un animal que lo necesite. En otra de las realizaciones, el método resulta útil para tratar o prevenir el parkinsonismo en un animal que lo necesite. En otra de las realizaciones, el método resulta útil para tratar o prevenir la ansiedad en un animal que lo necesite. En otra de las realizaciones, el método resulta útil para tratar o prevenir la epilepsia en un animal que lo necesite. En otra de las realizaciones, el método resulta útil para tratar o prevenir un ictus en un animal que lo necesite. En otra de las realizaciones, el método resulta útil para tratar o prevenir una crisis en un animal que lo necesite. En otra de las realizaciones, el método resulta útil para tratar o prevenir una condición prurítica en un animal que lo necesite. En otra de las realizaciones, el método resulta útil para tratar o prevenir una psicosis en un animal que lo necesite. En otra de las realizaciones, el método resulta útil para tratar o prevenir un trastorno cognitivo en un animal que lo necesite. En otra de las realizaciones, el método resulta útil para tratar o prevenir un déficit de memoria en un animal que lo necesite. En otra de las realizaciones, el método resulta útil para tratar o prevenir una restricción de la función cerebral en un animal que lo necesite. En otra de las realizaciones, el método resulta útil para tratar o prevenir la corea de Huntington en un animal que lo necesite. En otra de las realizaciones, el método resulta útil para tratar o prevenir el ALS en un animal que lo necesite. En otra de las realizaciones, el método resulta útil para tratar o prevenir la demencia en un animal que lo necesite. En otra de las realizaciones, el método resulta útil para tratar o prevenir la retinopatía en un animal que lo necesite. En otra de las realizaciones, el método resulta útil para tratar o prevenir un espasmo muscular en un animal que lo necesite. En otra de las realizaciones, el método resulta útil para tratar o prevenir una migraña en un animal que lo necesite. En otra de las realizaciones, el método resulta útil para tratar, prevenir, o inhibir vómitos en un animal que lo necesite. En otra de las realizaciones, el método resulta útil para tratar o prevenir la discinesia en un animal que lo necesite. En otra de las realizaciones, el método resulta útil para tratar o prevenir la depresión en un animal que lo necesite.

Entre los ejemplos de células capaces de expresar el mGluR1 se incluyen, aunque sin limitarse a las mismas, 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.

#### 4.6.1 Administración terapéutica/profiláctica y composiciones de la invención

5

Debido a su actividad, los Compuestos 3-sustituidos de Piridilo resultan beneficiosamente útiles en la medicina veterinaria y humana. Tal como se ha descrito anteriormente, los Compuestos 3-sustituidos de Piridilo resultan útiles para tratar o prevenir una Condición en un animal que lo necesite.

10

Cuando se administran a un animal, los Compuestos 3-sustituidos de Piridilo se administran como un componente de una composición que comprende un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Las presentes composiciones, que comprenden un Compuesto 3-sustituido de Piridilo, se pueden administrar oralmente. Los Compuestos 3-sustituidos de Piridilo 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, o cápsulas, y los mismos se pueden usar para administrar el Compuesto 3-sustituido de Piridilo.

20

Entre los métodos de administración se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, 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 3-sustituidos de Piridilo a la corriente sanguínea.

25

En realizaciones específicas, puede que sea deseable administrar localmente los Compuestos 3-sustituidos de Piridilo. Esta opción se puede alcanzar, por ejemplo, y sin ningún sentido limitativo, 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.

30

En ciertas realizaciones, puede que resulte deseable introducir los Compuestos 3-sustituidos de Piridilo 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.

35

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 3-sustituidos de Piridilo se pueden formular como un supositorio, con aglutinantes y excipientes tradicionales tales como triglicéridos.

40

En otra de las realizaciones, los Compuestos 3-sustituidos de Piridilo se pueden administrar en una vesícula, en particular un liposoma (véanse *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.).

45

Todavía en otra de las realizaciones, los Compuestos 3-sustituidos de Piridilo 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 3-sustituidos de Piridilo, por ejemplo, la columna vertebral, el cerebro, o el tracto gastrointestinal, siendo necesaria de este modo solamente una fracción de la dosis sistémica.

55

60

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 3-sustituido de Piridilo se administra intravenosamente. Como excipientes líquidos también se pueden utilizar soluciones salinas y soluciones acuosas de dextrosa y glicerol, 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 glicerol, talco, cloruro sódico, leche desnatada en polvo, glicerol, 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, la 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 3-sustituidos de Piridilo 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 (*lozenges*), 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 periodo 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 glicerol o estearato de glicerol. 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 3-sustituidos de Piridilo 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 3-sustituidos de Piridilo se deban administrar mediante infusión, los mismos se pueden dispensar, por ejemplo, con una botella de infusión que contenga solución salina o agua de calidad farmacéutica estéril. Cuando los Compuestos 3-sustituidos de Piridilo se administren mediante inyección, se puede proporcionar una ampolla de agua estéril para inyección o de solución salina de manera que los ingredientes se puedan mezclar antes de la administración.

Los Compuestos 3-sustituidos de Piridilo se pueden administrar a través de unos medios de liberación controlada o de liberación sostenida o por dispositivos de administración que son conocidos para aquellos con conocimientos habituales en la materia. Entre los ejemplos se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, 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 deseada 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, aunque sin limitarse a las mismas, comprimidos, cápsulas, *gelcaps*, y *caplets* que están adaptados para la liberación controlada o sostenida.

5 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 3-sustituido de Piridilo 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 3-sustituido de Piridilo, y por lo tanto pueden reducir la aparición de efectos secundarios negativos.

10 Las composiciones de liberación controlada o sostenida pueden liberar inicialmente una cantidad de un Compuesto 3-sustituido de Piridilo que produzca puntualmente el efecto terapéutico o profiláctico deseado, y que libere de forma gradual y continua otras cantidades del Compuesto 3-sustituido de Piridilo para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico durante un periodo de tiempo prolongado. Para mantener un nivel constante del Compuesto 3-sustituido de Piridilo en el cuerpo, el Compuesto 3-sustituido de Piridilo se puede liberar desde la forma de dosificación a una velocidad que sustituirá la cantidad de Compuesto 3-sustituido de Piridilo 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 aunque sin limitarse a los mismos, cambios del pH, cambios de temperatura, concentración o disponibilidad de enzimas, concentración o disponibilidad de agua, u otras condiciones fisiológicas o compuestos.

20 La cantidad del Compuesto 3-sustituido de Piridilo 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 aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 2500 mg/kg de peso corporal, aunque las mismas son típicamente de forma aproximada 100 mg/kg de peso corporal o menores. En una de las realizaciones, la cantidad de dosificación eficaz está comprendida entre aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal de un Compuesto 3-sustituido de Piridilo, en otra de las realizaciones, entre aproximadamente 0,02 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, y en otra de las realizaciones, entre aproximadamente 0,025 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 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 3-sustituido de Piridilo, las cantidades de dosificación eficaces se corresponden con la cantidad total administrada.

45 Cuando se haga entrar en contacto un Compuesto 3-sustituido de Piridilo *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 aproximadamente 0,01 µg/L y aproximadamente 5 mg/L, en una de las realizaciones, entre aproximadamente 0,01 µg/L y aproximadamente 2,5 mg/L, en otra de las realizaciones, entre aproximadamente 0,01 µg/L y aproximadamente 0,5 mg/L, y en otra de las realizaciones, entre aproximadamente 0,01 µg/L y aproximadamente 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 3-sustituido de Piridilo está comprendido entre aproximadamente 0,01 µL y aproximadamente 1 mL. En otra de las realizaciones, el volumen de solución o suspensión es aproximadamente 200 µL.

50 Cuando se haga entrar en contacto un Compuesto 3-sustituido de Piridilo *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 aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 2500 mg/kg de peso corporal, aunque típicamente es un valor a partir de aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal o menos. En una de las realizaciones, la cantidad de dosificación eficaz está comprendida entre aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal de un Compuesto 3-sustituido de Piridilo, en otra de las realizaciones, entre aproximadamente 0,020 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, y en otra de las realizaciones, entre aproximadamente 0,025 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 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.

Los Compuestos 3-sustituídos de Piridilo 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.

5 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 3-sustituído de Piridilo. En una de las realizaciones, el otro agente terapéutico se administra en una cantidad eficaz.

10 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.

15 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.

20 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 3-sustituído de Piridilo 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 3-sustituídos de Piridilo y el otro agente terapéutico actúan de forma sinérgica para tratar o prevenir una Condición.

25 El otro agente terapéutico puede ser, aunque sin limitarse a los mismos, 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  $\beta$ -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.

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

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

50 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, muroprofeno, trioxaprofeno, suproprofeno, aminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ácido buclóxico, 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 salicilsalicílico, 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 & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* 617-57 (eds. Perry B. Molinoff y Raymond W. Ruddon, 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 (ed. A. R. Gennaro 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, aunque sin limitarse a los mismos, el rofecoxib y celecoxib.

Entre los ejemplos de agentes antimigrañosos útiles se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, alpiropida, bromocriptina, dihidroergotamina, dolasetrón, ergocornina, ergocornina, ergocriptina, ergonovina, cornezuelo, ergotamina, acetato de flumetroxona, 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 3-sustituido de Piridilo. Por ejemplo, el otro agente terapéutico puede ser un agente antiemético. Entre los ejemplos de agentes antieméticos útiles se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, metoclopramida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, ondansetrón, granisetron, hidroxicina, monoetanolamina de acetileucina, alizaprida, azasetrón, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclicina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetrón, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxiperndilo, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetrahidrocannabinol, tietilperacina, tioproperacina, tropisetron, y mezclas de los mismos.

Entre los ejemplos de bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos útiles se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, acebutolol, alprenolol, amosulabol, 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, aunque sin limitarse a los mismos, acetilfeneturida, albutoína, aloxidona, aminoglutetimida, ácido 4-amino-3-hidroxibutírico, atrolactamida, beclamida, buramato, bromuro de calcio, carbamazepina, cinromida, clometiazol, clonacepam, decimemida, dietadiona, dimetadiona, doxentiroína, eterobarbo, etadiona, etosuximida, etotoína, felbamato, fluoresona, gabapentina, 5-hidroxitriptofano, lamotrigina, bromuro de magnesio, sulfato de magnesio, mefenitoína, mefobarbital, metarbital, metetoína, metsuximida, 5-metil-5-(3-fenantрил)-hidantoína, 3-metil-5-fenilhidantoína, narcobarbital, nimetacepam, nitracepam, oxcarbacepina, parametadiona, fenacemida, fenetarbital, feneturida, fenobarbital, fensuximida, ácido fenilmetilbarbitúrico, 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, aunque sin limitarse a los mismos, binedalina, caroxazona, citalopram, (S)-citalopram, dimetazano, fencamina, indalpina, clorhidrato de indeloxacina, nefopam, nomifensina, oxitriptano, oxipertina, paroxetina, sertralina, tiacesim, trazodona, benmoxina, iproclozida, iproniazida, isocarboxácida, nialamida, octamoxina, fenelzina, cotinina, roliciprina, rolipram, maprotilina, metralindol, mianserina, mirtacepina, adinazolam, amitriptilina, amitriptilinoxido, amoxapina, butriptilina, clomipramina, demexiptilina, desipramina, dibencepina, dimetacrina, dotiepina, doxepina, fluacina, 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, fenpentadiol, fluoxetina, fluvoxamina, hematoporfirina, hipericina, levofacetoperano, medifoxamina, milnaciprano, minaprina, moclobemida, nefazodona, oxaflozano, piberalina, prolintano, pirusuccideanol, ritanserina, roxindol, cloruro de rubidio, sulpirida, tandospirona, tozalinona, tofenacina, toloxatona, tranilcipromina, L-triptofano, venlafaxina, viloxacina, y cimelidina.

Entre los ejemplos de bloqueantes útiles de los canales de  $Ca^{2+}$  se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, 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, lidoflacina, lomericina, benciclano, etafenona, fantofarona, y perhexilina.

Entre los ejemplos de agentes anticancerígenos útiles se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, acivicina, aclarubicina, clorhidrato de acodazol, acronina, adozelesina, aldesleucina, altretamina, ambomicina, acetato de ametantrona, aminoglutetimida, amsacrina, anastrozol, antramizina, asparaginasa, asperlina, azacitidina, azetepa, azotomicina, batimastato, benzodepa, bicalutamida, clorhidrato de bisantreno, dimesilato de bisnafida, bizelesina, sulfato

de bleomicina, brequinar sodio, bropirimina, 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, epiropidina, 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, fluorocitabina, fosquidona, fostriecina sodio, gemcitabina, clorhidrato de gemcitabina, hidroxurea, clorhidrato de idarubicina, ifosfamida, ilmofosina, 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, iroplatinato, clorhidrato de irinotecano, acetato de lanreotida, letrozol, acetato de leuprolida, clorhidrato de liarozol, lometrexol sodio, lomustina, clorhidrato de losoxantrona, masoprocol, maitansina, clorhidrato de mecloretamina, acetato de megestrol, acetato de melengestrol, melfalano, menogaril, mercaptopurina, metotrexato, metotrexato sodio, metoprina, meturedopa, mitindomida, mitocarcina, mitocromina, mitogilina, mitomalcina, mitomicina, mitosper, mitotano, clorhidrato de mitoxantrona, ácido micofenólico, nocodazol, nogalamicina, ormaplatino, oxisurano, paclitaxel, pegaspargasa, peliomicina, pentamustina, peplomicina sulfato, perfosfamida, pipobromano, pipsulfano, clorhidrato de piroxantrona, plicamicina, plomestano, porfimer sodio, porfiromicina, prednimustina, clorhidrato de procarbazona, puromicina, clorhidrato de puromicina, pirazofurina, riboprina, rogletimida, safingol, clorhidrato de safingol, semustina, simtrazeno, esparfosato sodio, esparsomicina, clorhidrato de espirogermanio, espiromustina, espiroplatino, estreptonigrina, estreptozotocina, 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 tubulozol, uramustina, uredepa, vapreotida, 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, aunque sin limitarse a los mismos, 20-epi-1,25 dihidroxivitamina D3; 5-etiniluracil; abiraterona; aclarubicina; acilfulveno; adecipenol; adocelesina; aldesleucina; antagonistas de la ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulinico; amronicina; 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; benzoclorinas; benzoilstaurosporina; derivados del beta lactam; beta-aletina; betaclamicina B; ácido betulínico; inhibidor del bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilpermina; 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; dacliximab; decitabina; dehidrodidemnina B; deslorelinea; dexametasona; dexifosfamida; dextrazoxano; dexverapamil; diaziquona; didemnina B; didox; dietilnorspermina; dihidro-5-azacitidina; 9-dihidrotaxol; dioxamicina; espiromustina de difenil; docetaxel; docosanol; dolasetrón; doxifluridina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebseleno; 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 glutatió; hepsulfam; heregulina; hexametileno bisacetamida; hipericina; ácido ibandrónico; idarubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; 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; jasplaquinolida; 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; lobaplato; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; lovastatina; loxoribina; lurtotecano; texafirina de lutecio; lisofilina; péptidos lífticos; maitansina; mannostatina A; marimastato; masoprocol; maspina; inhibidores de la matrilisina; inhibidores de la metaloproteinasas 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-sustituídas; nafarelina; nagrestip; naloxona+pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatino; nemorubicina; ácido neridrónico; endopeptidasa neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante de nitróxido; nitrulina; 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; pentozol; perflubrón; perfosfamida; alcohol perillíco; fenazinicina; fenilacetato; inhibidores de la fosfatasa; picibanil; clorhidrato de pilocarpina; pirarubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor del activador del plasminógeno; complejos de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfímero sódico; porfíromicina; 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 polioxietileno 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; sarcofitol 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; espongiatina 1; escualamina; inhibidores de células madre; inhibidores de la división de células madre; estipiámidas; 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; 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; vaporeótida; 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, aunque sin limitarse a los mismos, propantelina, imipramina, hiosciamina, oxibutinina, y ciclodolmina.

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 subcitrato de bismuto; antagonistas H<sub>2</sub> tales como cimetidina, ranitidina, famotidina, y nizatidina; inhibidores de la ATPasa H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> 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, aunque sin limitarse a los mismos, 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, aunque sin limitarse a los mismos, propantelina; antagonistas receptores muscarínicos tales como pirenzapina, metocramina, 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, aunque sin limitarse a los mismos, 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, aunque sin limitarse a los mismos, 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, aunque sin limitarse a los mismos, benzodiacepinas, tales como alprazolam, brotizolam, clordiacepóxido, clobazam, clonacepam, cloracepato,

- 5 demoxepam, diacepam, estazolam, flumaceni, fluracepam, halacepam, loracepam, midazolam, nitracepam, nordacepam, oxacepam, pracepam, cuacepam, temacepam, y triazolam; agentes no benzodiazepínicos, tales como buspirona, gepirona, ipsapirona, tiospirona, 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.
- 10 Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la epilepsia se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, carbamazepina, etosuximida, gabapentina, lamotrigina, fenobarbital, fenitoína, primidona, ácido valproico, trimetadiona, benzodiazepinas, GABA  $\gamma$ -vinílico, acetazolamida, y felbamato.
- 15 Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir un ictus se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, 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.
- 20 Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir una crisis se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, carbamazepina, etosuximida, gabapentina, lamotrigina, fenobarbital, fenitoína, primidona, ácido valproico, trimetadiona, benzodiazepinas, gabapentina, lamotrigina, GABA  $\gamma$ -vinílico, acetazolamida, y felbamato.
- 25 Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir una condición prurítica se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, naltrexona; nalmefeno; danazol; tricíclicos tales como amitriptilina, imipramina, y doxepina; antidepresivos tales como los correspondientes que se proporcionan a continuación, mentol, alcánfor; fenol; pramoxina; capsaicina; alquitrán; esteroides; y antihistamínicos.
- 30 Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir una psicosis se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, fenotiacinas tales como clorhidrato de clorpromacina, besilato de mesoridacina, y clorhidrato de toridacina; tioxantenos tales como clorhidrato de tiotixeno y clorprotixeno; clozapina; risperidona; olanzapina; quetiapina; fumarato de quetiapina; haloperidol; decanoato de haloperidol; succinato de loxapina; clorhidrato de molindona; pimocida; y ciprasidona.
- 35 Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la corea de Huntington se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, haloperidol y pimocida.
- Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la ALS se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, baclofeno, factores neurotróficos, riluzol, tizanidina, benzodiazepinas tales como clonacepán y dantroleno.
- 40 Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir trastornos cognitivos se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, 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.
- 45 Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir una migraña se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, sumatriptano; metisergida; ergotamina; cafeína; y beta-bloqueantes tales como propranolol, verapamil, y divalproex.
- 50 Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar, inhibir o prevenir vómitos se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, antagonistas del receptor 5-HT<sub>3</sub> 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 benzodiazepinas tales como loracepam y alprazolam.
- 55 Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la discinesia se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, reserpina y tetrabenacina.
- 60 Entre los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la depresión se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, 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 3-sustituidos de Piridilo 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 3-sustituidos de Piridilo se administra simultáneamente con otro agente terapéutico; por ejemplo, se puede administrar una composición que comprenda una cantidad eficaz de un Compuesto 3-sustituido de Piridilo y una cantidad eficaz de otro agente



terapéutico. Alternativamente, se pueden administrar simultáneamente una composición que comprenda una cantidad eficaz de un Compuesto 3-sustituido de Piridilo 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 3-sustituido de Piridilo antes o después de la administración de una cantidad eficaz de otro agente terapéutico. En esta realización, el Compuesto 3-sustituido de Piridilo se administra mientras el otro agente terapéutico ejerce su efecto terapéutico, o el otro agente terapéutico se administra mientras el Compuesto 3-sustituido de Piridilo 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 3-sustituido de Piridilo 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 3-sustituido de Piridilo está presente en la composición en una cantidad eficaz.

#### 4.6.2 Kits

La invención abarca kits que pueden simplificar la administración de un Compuesto 3-sustituido de Piridilo a un animal.

Uno de los kits típicos de la invención comprende una forma de dosificación unitaria de un Compuesto 3-sustituido de Piridilo. 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 3-sustituido de Piridilo y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. El kit puede comprender además una etiqueta o instrucciones impresas que enseñen el uso del Compuesto 3-sustituido de Piridilo 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 3-sustituido de Piridilo, una cantidad eficaz de otro agente terapéutico y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Entre los ejemplos de otros agentes terapéuticos se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, los correspondientes enumerados anteriormente.

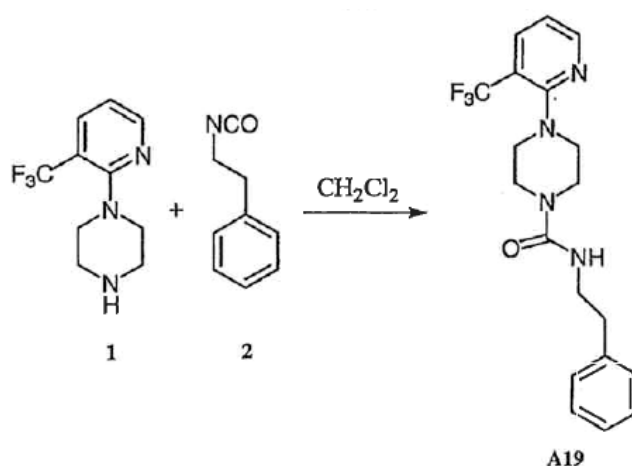
Los kits de la invención pueden comprender además un dispositivo que sea útil para administrar las formas de dosificación unitarias. Entre los ejemplos de un dispositivo de este tipo se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, una jeringuilla, una bolsa de goteo, un parche, un inhalador y una bolsa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

Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar a entender la invención y no deberían considerarse como limitativos específicamente de la invención descrita y reivindicada en el presente documento.

### 5. Ejemplos

Los ejemplos 1 a 5 se refieren a la síntesis de Compuestos 3-sustituidos de Piridilo de referencia.

#### 5.1 Ejemplo de referencia 1: síntesis del compuesto A19



A una solución de 0,1 g (0,43 mmol) de compuesto 1 (disponible comercialmente en Maybridge Chemical Company Ltd., Reino Unido) en DCM (5 mL) se le adicionaron 0,063 g (0,43 mmol) de fenetilisocianato 2 (disponible comercialmente en Sigma-Aldrich, St. Louis, MO ([www.sigma-aldrich.com](http://www.sigma-aldrich.com))), y la mezcla de reacción resultante se agitó durante aproximadamente 4 horas a aproximadamente 25° C. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó usando una columna de gel de sílice eluida con un gradiente de acetato de etilo:hexano 20:80

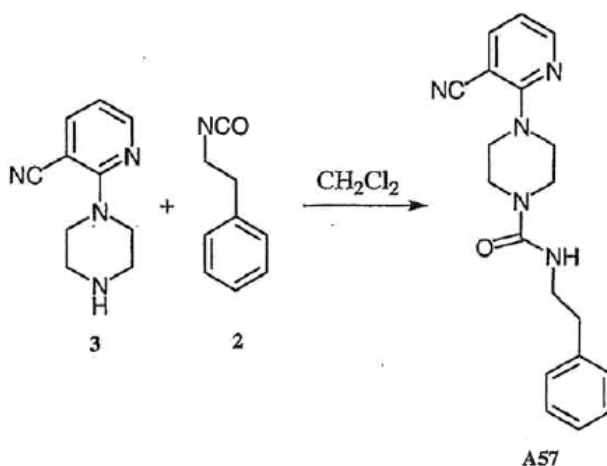
a acetato de etilo:hexano 50:50, para proporcionar un Compuesto 3-sustituido de Piridilo **A19** en forma de un sólido blanco (140 mg, 86% de rendimiento).

La identidad del Compuesto **A19** se confirmó usando espectroscopia de  $^1\text{H-NMR}$  y espectrometría de masas (MS).

Compuesto **A19**:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  2,85(t, 2H), 3,32 (bm, 4H), 3,52-3,65 (m, 6H), 4,55 (bs, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,21 (bm, 3H), 7,63 (t, 2H), 7,93 (t, 1H), 8,49 (d, 1H).

MS (EI): m/z 378 (m+1).

## 5.2 Ejemplo de referencia 2: síntesis del compuesto A57



A una solución de 0,1 g (0,53 mmol) de compuesto **3** en DCM (5 mL) se le adicionaron 0,078 g (0,53 mmol) de fenetilisocianato **2** (disponible comercialmente en Sigma-Aldrich, St. Louis, MO ([www.sigma-aldrich.com](http://www.sigma-aldrich.com))), y la mezcla de reacción resultante se agitó durante aproximadamente 4 horas a aproximadamente 25° C. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó usando una columna de gel de sílice eluida con un gradiente de acetato de etilo:hexano 20:80 a acetato de etilo:hexano 50:50, para proporcionar el Compuesto 3-sustituido de Piridilo **A 57** en forma de un sólido blanco (150 mg, 84% de rendimiento).

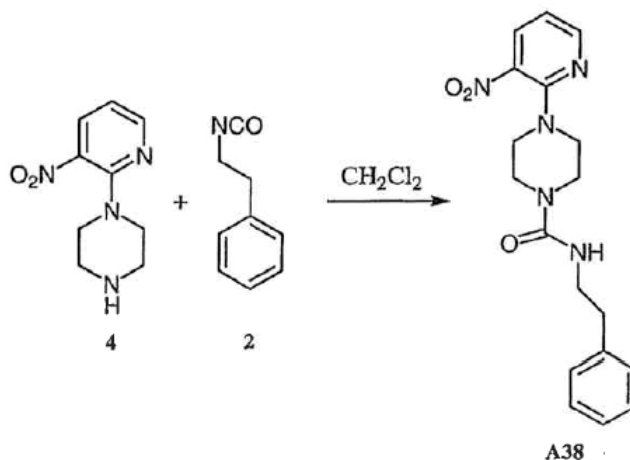
El compuesto **3** se obtuvo disolviendo 5 g de 2-cloro-3-ciano-piridina (disponible comercialmente en Sigma-Aldrich, St. Louis, MO ([www.sigma-aldrich.com](http://www.sigma-aldrich.com))), 6,21 g de piperazina (72,16 mmol) (disponible comercialmente en Sigma-Aldrich, St. Louis, MO ([www.sigma-aldrich.com](http://www.sigma-aldrich.com))), y 1,25 mL (72,16 mmol) de DIEA en DMF, y dejando la mezcla de reacción resultante en agitación durante aproximadamente 15 horas. A continuación, a la mezcla de la reacción se le adicionaron agua y acetato de etilo, se separaron las fases acuosa y orgánica, y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. A continuación, las capas combinadas de acetato de etilo se lavaron con agua, se lavaron con salmuera y se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), y el disolvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó usando una columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto **3** (5,5 g, 81%).

La identidad del Compuesto **A57** se confirmó usando espectroscopia de  $^1\text{H-NMR}$  y espectrometría de masas.

Compuesto **A57**:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  2,85(t, 2H), 3,52 (bm, 6H), 3,75 (m, 4H), 4,55 (bs, 1H), 6,71 (t, 1H), 7,17-7,35 (bm, 5H), 7,70 (t, 1H), 8,49 (d, 1H).

MS (EI): m/z 335 (m+1).

## 5.3 Ejemplo de referencia 3: síntesis del compuesto A38



A una solución de 0,1 g (0,48 mmol) de compuesto **4** en DCM (5 mL) se le adicionaron 0,071 g (0,48 mmol) de fenetilisocianato **2** (disponible comercialmente en Sigma-Aldrich, St. Louis, MO ([www.sigma-aldrich.com](http://www.sigma-aldrich.com))), y la mezcla de reacción resultante se agitó durante aproximadamente 4 horas a aproximadamente 25° C. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó usando una columna de gel de sílice eluida con un gradiente de acetato de etilo:hexano 20:80 a acetato de etilo:hexano 50:50, para proporcionar un Compuesto **3**-sustituido de Piridilo **A38** en forma de un sólido blanco (145 mg, 85% de rendimiento).

El compuesto **4** se obtuvo disolviendo 5 g de 2-cloro-3-nitro-piridina (disponible comercialmente en Sigma-Aldrich, St. Louis, MO ([www.sigma-aldrich.com](http://www.sigma-aldrich.com))), 8 g de piperazina (94,5 mmol) (disponible comercialmente en Sigma-Aldrich, St. Louis, MO ([www.sigma-aldrich.com](http://www.sigma-aldrich.com))), y 12,21 mL (94,5 mmol) de DIEA en DMF, y dejando la mezcla de reacción resultante en agitación durante aproximadamente 15 horas. A continuación, se adicionaron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, se separaron las fases acuosa y orgánica, y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. A continuación, las capas combinadas de acetato de etilo se lavaron con agua, se lavaron con salmuera, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), y el disolvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó usando una columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto **4** (5,2 g, 81%).

La identidad del Compuesto **A38** se confirmó usando espectroscopia de  $^1\text{H-NMR}$  y espectrometría de masas.

Compuesto **A38**:  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  2,85(t, 2H), 3,42-3,55 (bm, 10H), 4,55 (bs, 1H), 6,75 (t, 1H), 7,15-7,25 (bm, 3H), 7,30-7,42 (bm, 2H), 8,10 (t, 1H), 8,49 (d, 1H).

MS (EI):  $m/z$  355 ( $m+1$ ).

## 5.4 Ejemplo de referencia 4: síntesis del compuesto E19

El Compuesto **E19** se obtuvo por un método análogo al descrito en el Ejemplo 1.

La identidad del Compuesto **E19** se confirmó usando espectroscopia de  $^1\text{H-NMR}$  y espectrometría de masas.

Compuesto **E19**:  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,48-8,43 (m, 1H), 7,92-7,87 (m, 1H), 7,07-7,01 (m, 1H), 5,50 (bs, 1H), 4,50 (bs, 1H), 3,54-3,45 (m, 4H), 3,37-3,25 (m, 6H), 2,21-2,13 (m, 2H), 2,06-1,91 (m, 4H), 1,70-1,52 (m, 4H).

MS (EI):  $m/z$  = 383,3.

## 5.5 Ejemplo de referencia 5: síntesis del compuesto I19

El Compuesto **I19** se obtuvo por un método análogo al descrito en el Ejemplo 1.

La identidad del Compuesto **I19** se confirmó usando espectroscopia de  $^1\text{H-NMR}$  y espectrometría de masas.

Compuesto **I19**:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,47-8,44 (m, 1H), 7,93-7,88 (m, 1H), 7,02-7,01 (m, 1H), 4,43 (bs, 1H), 3,56-3,49 (m, 4H), 3,37-3,25 (m, 6H), 1,78-1,62 (m, 6H), 1,47-1,40 (m, 2H), 1,38-1,10 (m, 4H), 1,01-0,88 (m, 2H).

MS (EI):  $m/z$  = 385,2.

### 5.6 Ejemplo 6: unión de compuestos 3-sustituidos de piridilo al mGluR5

El siguiente ensayo se puede usar para demostrar que Compuestos 3-sustituidos de Piridilo se unen al mGluR5 y, por consiguiente, son útiles para tratar o prevenir, por ejemplo, el dolor.

5

**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 CO<sub>2</sub> 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 subsiembra 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 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/estreptomina con pH 7,5 durante entre 3 y 5 días a 37 °C y CO<sub>2</sub> 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).

20

**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, MgCl<sub>2</sub> 2 mM, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 700 mM, CaCl<sub>2</sub> 2 mM, NaHCO<sub>3</sub> 5 mM, HEPES 8 mM, Glucosa 10 mM con 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 diversas concentraciones de un Compuesto 3-sustituido de Piridilo 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 IC<sub>50</sub>. En cada uno de los experimentos, cada punto de los datos se determina dos veces.

### 5.7 Ejemplo 7: 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 3-sustituido de Piridilo 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 3-sustituido de Piridilo. Al grupo de control se le administra el vehículo correspondiente al Compuesto 3-sustituido de Piridilo. El volumen de vehículo administrado al grupo de control es el mismo que el volumen de vehículo y Compuesto 3-sustituido de Piridilo administrado al grupo de prueba.

**Dolor agudo:** para valorar las acciones de los Compuestos 3-sustituidos de Piridilo en relación con 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 3-sustituido de Piridilo. 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:

60

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

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).

5 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.

10 Dolor Inflamatorio: para valorar las acciones de los Compuestos 3-sustituidos de Piridilo en relación con 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  $\mu$ 50 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 más adelante. 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 3-sustituido de Piridilo; 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:

$$20 \quad \% \text{ Reversión} = \frac{[(\text{PWT postadministración}) - (\text{PWT preadministración})]}{[(\text{PWT línea de base}) - (\text{PWT preadministración})]} \times 100$$

25 Dolor Neuropático: para valorar las acciones de los Compuestos 3-sustituidos de Piridilo en relación con el tratamiento o prevención del dolor neuropático se puede usar o bien el modelo de Seltzer o bien el modelo de Chung.

30 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/O<sub>2</sub>. 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 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:

$$45 \quad \% \text{ Reversión} = \frac{[(\text{PWT postadministración}) - (\text{PWT preadministración})]}{[(\text{PWT línea de base}) - (\text{PWT preadministración})]} \times 100$$

50 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/O<sub>2</sub>. 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 L<sub>4</sub> - S<sub>2</sub>. La apófisis transversa L<sub>6</sub> se retira cuidadosamente con un par de pequeñas gubias para identificar visualmente los nervios espinales L<sub>4</sub> - L<sub>6</sub>. El(los) nervio(s) espinal(es) izquierdo(s) L<sub>5</sub> (ó L<sub>5</sub> y L<sub>6</sub>) se aísla y se liga 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 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 3-sustituido de

Piridilo 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 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.

### 5.8 Ejemplo 8: ensayos in vivo para la prevención o el tratamiento de la ansiedad

Para valorar la actividad ansiolítica de Compuestos 3-sustituídos de Piridilo 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 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.

## 5.9 Ejemplo 9: ensayos *in vivo* para la prevención o el tratamiento de un trastorno adictivo

Para valorar la capacidad de los Compuestos 3-sustituídos de Piridilo 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 de lugar condicionada: el aparato para la prueba de preferencia de lugar condicionada 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 3-sustituído de Piridilo + vehículo, pretratamiento con vehículo + morfina, pretratamiento con Compuesto 3-sustituído de Piridilo + 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), o bien morfina o bien 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 3-sustituído de Piridilo 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 3-sustituído de Piridilo 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 3-sustituído de Piridilo.

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 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 segundos (señalizado por la iluminación de una luz por encima de las palancas). La presión de la palanca inactiva da como resultado la infusión de 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 3-sustituídos de Piridilo sobre la autoadministración de los fármacos. El día de la prueba, las ratas se tratan previamente con un Compuesto 3-sustituído de Piridilo o excipiente y a continuación se deja que se autoadministren el fármaco de la manera habitual. Si el Compuesto 3-sustituído de Piridilo bloquea los efectos de recompensa de morfina, las ratas tratadas previamente con el Compuesto 3-sustituído de Piridilo presentarán un índice de respuesta inferior en comparación con su índice de respuesta anterior y en comparación con ratas tratadas

previamente con 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 5.10 Ejemplo 10: ensayo funcional para caracterizar propiedades antagonistas del mGluR1

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

10 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).

15 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 de Eagle Modificado de Dulbecco (DMEM, pH 7,4) complementado con glutamina, FBS 10 %, Pen/Estrep 1 %, y Geneticina 500 µg/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<sub>2</sub> 2 mM, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 700 µM, CaCl<sub>2</sub> 2 mM, NaHCO<sub>3</sub> 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 3-sustituido de Piridilo.

25 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 3-sustituido de Piridilo 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. 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<sub>50</sub>. En cada uno de los experimentos, cada punto de los datos se determina dos veces.

#### 5.11 Ejemplo 11: unión de compuestos 3-sustituidos de piridilo al VR1

40 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 3-sustituidos de Piridilo se unen al VR1 y modulan la actividad del mismo.

45 Unión del Compuesto de referencia A19 al VR1: protocolo del ensayo

50 Clonación de VR1 humano: Se usó ARN de médula espinal humana (disponible comercialmente en Clontech, Palo Alto, CA). Se efectuó una transcripción inversa sobre 1 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 incubaron a 55°C durante 1 hora, se inactivaron térmicamente a 85°C durante 5 minutos, y se trataron con RNasa H a 37°C durante 20 minutos.

55 Se obtuvo 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 retiraron las secuencias del intrón y se unieron las secuencias exónicas flanqueantes para generar el ADNc humano hipotético. Los cebadores que flanquean la región codificante del VR1 humano se designaron de la manera siguiente: cebador directo, GAAGATCTTCGCTGGTTGCACACTGGGCCACA (ID sec n.º 1); y cebador inverso, GAAGATCTTCGGGACAGTGACGGTTGGATGT (ID sec n.º 2).

60 Se realizó 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 µL según las instrucciones del fabricante (Roche Applied Sciences, Indianapolis, IN). Después de una desnaturalización a 94°C durante 2 minutos, se realizó 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 aisló a



partir de gel un producto de la PCR de ~2,8 kb usando un gel de Triacetato, agarosa al 1,0 % que contenía 1,6 µg/mL de violeta cristal y el mismo se purificó 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 clonó en el vector pIND/V5-His-TOPO (disponible comercialmente en Invitrogen) según las instrucciones del fabricante. Se realizaron las preparaciones del ADN, las digestiones con enzimas de restricción, y la secuenciación preliminar del ADN según protocolos normalizados. La secuenciación de longitud completa confirmó la identidad del VR1 humano.

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

Ensayo basado en el pH: Dos días antes de realizar este ensayo, se sembraron 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 contenían PonA 5µM (disponible comercialmente en Invitrogen) para inducir la expresión. El día del ensayo, las placas se lavaron con 0,2 mL de una Disolución Salina Equilibrada de Hank 1x (disponible comercialmente en Life Technologies) que contenía CaCl<sub>2</sub> 1,6 mM y HEPES 20 mM, pH 7,4 ("tampón de lavado"), y se cargaron usando 0,1 mL de tampón de lavado que contenía Fluo-4 (concentración final 3 µM, disponible comercialmente en Molecular Probes). Después de 1 hora, las células se lavaron dos veces con 0,2 mL de tampón de lavado y se resuspendieron en 0,05 mL de una Disolución Salina Equilibrada de Hank 1x (disponible comercialmente en Life Technologies) que contenía CaCl<sub>2</sub> 3,5 mM y Citrato 10 mM, pH 7,4 ("tampón de ensayo"). A continuación, las placas se transfirieron a un FLIPR (disponible comercialmente en Molecular Devices) para realizar el ensayo. El Compuesto **A19** se diluyó en tampón de ensayo, y a las placas de las células se les adicionaron 50 µL de la solución resultante y la solución se monitorizó durante dos minutos. La concentración final del Compuesto **A19** estaba comprendida entre aproximadamente 50 pM y aproximadamente 3 µM. A continuación, a cada pocillo se le adicionó tampón agonista (tampón de lavado titulado con HCl 1N para proporcionar una solución que tenía un pH de 5,5 cuando se mezclaba a 1:1 con tampón de ensayo) (0,1 mL), y las placas se incubaron durante 1 minuto adicional. Se recogieron datos durante todo el transcurso de tiempo y los mismos se analizaron usando Excel y Graph Pad Prism. El Compuesto **A19** cuando se sometió a ensayo según este protocolo presentaba un IC<sub>50</sub> de 808,2 ± 253,7 nM (n = 5).

Ensayo basado en capsaicina: Dos días antes de realizar este ensayo, se sembraron células en placas negras de fondo transparente, de 96 pocillos, recubiertas con poli-D-lisina (50.000 células/pocillo) en medios de crecimiento que contenían PonA 5 µM (disponible comercialmente en Invitrogen) para inducir la expresión. El día del ensayo, las placas se lavaron con 0,2 mL de una Disolución Salina Equilibrada de Hank 1x (disponible comercialmente en Life Technologies) que contenía CaCl<sub>2</sub> 1 mM y HEPES 20 mM, pH 7,4, y las células se cargaron usando 0,1 mL de tampón de lavado que contenía Fluo-4 (final 3 µM). Después de una hora, las células se lavaron dos veces con 0,2 mL de tampón de lavado y se resuspendieron en 0,1 mL de tampón de lavado. Las placas se transfirieron a un FLIPR (disponible comercialmente en Molecular Devices) para realizar el ensayo. A las placas de las células se les adicionaron 50 µL de Compuesto **A19** diluido con tampón de ensayo y las mismas se incubaron durante 2 minutos. La concentración final del Compuesto **A19** estaba comprendida entre aproximadamente 50 pM y aproximadamente 3 µM. Se añadió VR1 humano mediante la adición de 50 µL de capsaicina (400 nM), y las placas se incubaron durante unos 3 minutos adicionales. Se recogieron datos durante todo el transcurso del tiempo y los mismos se analizaron usando Excel y GraphPad Prism. El Compuesto **A19** cuando se sometió a ensayo según este protocolo presentó una IC<sub>50</sub> de 382 ± 64,2 nM (n = 3).

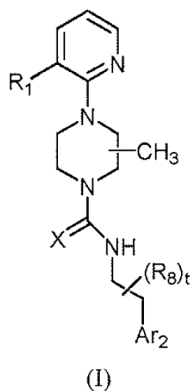
Los resultados del ensayo basado en el pH y el ensayo basado en la capsaicina demuestran que el Compuesto **A19**, un Compuesto 3-sustituido de Piridilo de referencia, se une al VR1 humano y modula la actividad del mismo, y, por consiguiente, es útil para tratar o prevenir el dolor, la UI, una úlcera, la IBD, o el IBS en un animal.

LISTA DE SECUENCIAS

	<110>	EURO-CELTIQUE S.A.	
5	<120>	Agentes terapéuticos útiles para el tratamiento del dolor	
	<130>	E 9486 / DB	
10	<140>	EP08150839.2	
	<141>	30-01-2008	
	<150>	us60/491.518	
	<151>	01-08-2003	
15	<160>	2	
	<170>	PatentIn version 3.3	
20	<210>	1	
	<211>	32	
	<212>	ADN	
	<213>	Artificial	
25	<220>		
	<223>	Cebador	
	<400>	1	
		gaagatcttc gctggtgca cactgggcca ca	32
30	<210>	2	
	<211>	32	
	<212>	ADN	
	<213>	Artificial	
35	<220>		
	<223>	Cebador	
	<400>	2	
		gaagatcttc ggggacagtg acggttgat gt	32

REIVINDICACIONES

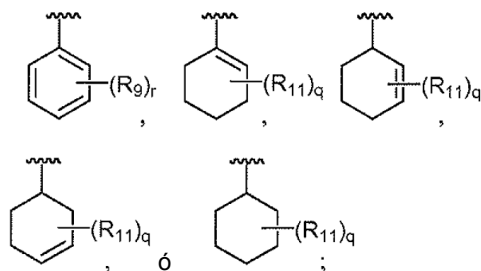
1. Compuesto de fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

X es S u O;

Ar<sub>2</sub> es



R<sub>1</sub> es -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, o -CN;

cada R<sub>7</sub> es independientemente -H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alqueno, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alquino, -(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquilo, -(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalqueno, -fenilo, -heterociclo(3 a 5 miembros), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, o -CH<sub>2</sub>(halo);

cada R<sub>8</sub> es independientemente -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alqueno, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alquino, -(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquilo, -(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalqueno, fenilo, -heterociclo(3 a 5 miembros), C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, ó -CH<sub>2</sub>(halo);

cada R<sub>9</sub> es independientemente -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alqueno, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alquino, -(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquilo, -(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalqueno, fenilo, C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, ó -CH<sub>2</sub>(halo), -CN, -OH, -halo, -N<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CH=NR<sub>7</sub>, -NR<sub>7</sub>OH, -OR<sub>7</sub>, -COR<sub>7</sub>, -C(O)OR<sub>7</sub>, -OC(O)R<sub>7</sub>, -OC(O)OR<sub>7</sub>, -SR<sub>7</sub>, -S(O)R<sub>7</sub>, ó -S(O)<sub>2</sub>R<sub>7</sub>;

cada R<sub>11</sub> es independientemente -CN, -OH, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alqueno, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alquino, -halo, -N<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -CH=NR<sub>7</sub>, -NR<sub>7</sub>OH, -OR<sub>7</sub>, -COR<sub>7</sub>, -C(O)OR<sub>7</sub>, -OC(O)R<sub>7</sub>, -OC(O)OR<sub>7</sub>, SR<sub>7</sub>, -S(O)R<sub>7</sub>, ó -S(O)<sub>2</sub>R<sub>7</sub>;

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

q es un entero que varía de 0 a 6;

r es un entero que varía de 0 a 5; y

t es 1 ó 2.

2. Compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sub>1</sub> es -CF<sub>3</sub>.

3. Compuesto de la reivindicación 2, en el que

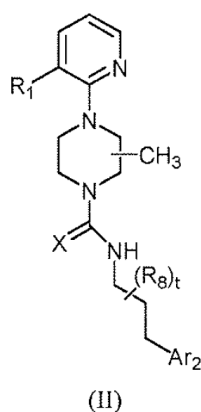
X es O; y

Ar<sub>2</sub> es fenilo.

4. Compuesto de la reivindicación 3, en el que el fenilo de Ar<sub>2</sub> es no sustituido.

5. Compuesto de la reivindicación 3, en el que el fenilo de Ar<sub>2</sub> está sustituido en la posición 4.

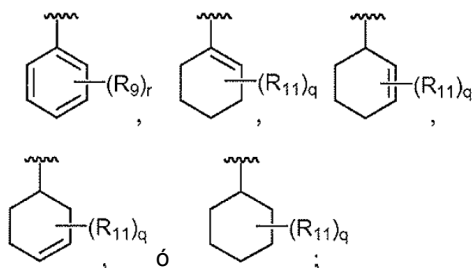
6. Compuesto de la reivindicación 5, en el que el fenilo de Ar<sub>2</sub> está sustituido con un grupo -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo, con un grupo -CF<sub>3</sub>, con -Cl, con -Br, con -F, con -I ó con -OCF<sub>3</sub>.
- 5 7. Compuesto de la reivindicación 6, en el que el grupo -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo es un grupo *tert*-butilo o un grupo *iso*-propilo.
8. Compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sub>1</sub> es -NO<sub>2</sub>.
- 10 9. Compuesto de la reivindicación 8, en el que  
X es O; y  
Ar<sub>2</sub> es fenilo.
10. Compuesto de la reivindicación 9, en el que el fenilo de Ar<sub>2</sub> es no sustituido.
- 15 11. Compuesto de la reivindicación 9, en el que el fenilo de Ar<sub>2</sub> está sustituido en la posición 4.
12. Compuesto de la reivindicación 11, en el que el fenilo de Ar<sub>2</sub> está sustituido con un grupo -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo, con un grupo -CF<sub>3</sub>, con -Cl, con -Br, con -F, con -I o con -OCF<sub>3</sub>.
- 20 13. Compuesto de la reivindicación 12, en el que el grupo -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo es un grupo *tert*-butilo o un grupo *iso*-propilo.
14. Compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sub>1</sub> es -CN.
- 25 15. Compuesto de la reivindicación 14, en el que  
X es O; y  
Ar<sub>2</sub> es fenilo.
16. Compuesto de la reivindicación 15, en el que el fenilo de Ar<sub>2</sub> es no sustituido.
- 30 17. Compuesto de la reivindicación 15, en el que el fenilo de Ar<sub>2</sub> está sustituido en la posición 4.
18. Compuesto de la reivindicación 17, en el que el fenilo de Ar<sub>2</sub> está sustituido con un grupo -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo, con un grupo -CF<sub>3</sub>, con -Cl, con -Br, con -F, con -I o con -OCF<sub>3</sub>.
- 35 19. Compuesto de la reivindicación 18, en el que el grupo -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo es un grupo *tert*-butilo o un grupo *iso*-propilo.
20. Compuesto de formula (II):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

X es O ó S;  
Ar<sub>2</sub> es

60



5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

R<sub>1</sub> es -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, o -CN;

cada R<sub>7</sub> es independientemente -H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alquenilo, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alquinilo, -(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquilo, -(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquenilo, -fenilo, -heterociclo(3 a 5 miembros), -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, o -CH<sub>2</sub>(halo);

cada R<sub>8</sub> es independientemente -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alquenilo, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alquinilo, -(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquilo, -(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquenilo, fenilo, -heterociclo(3 a 5 miembros), C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, ó -CH<sub>2</sub>(halo);

cada R<sub>9</sub> es independientemente -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alquenilo, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alquinilo, -(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquilo, -(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquenilo, -fenilo, -C(halo)<sub>3</sub>, -CH(halo)<sub>2</sub>, o CH<sub>2</sub>(halo), -CN, -OH, -halo, -N<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CH=NR<sub>7</sub>, -NR<sub>7</sub>OH, -OR<sub>7</sub>, -COR<sub>7</sub>, -C(O)OR<sub>7</sub>, -OC(O)R<sub>7</sub>, -OC(O)OR<sub>7</sub>, -SR<sub>7</sub>, -S(O)R<sub>7</sub>, o -S(O)<sub>2</sub>R<sub>7</sub>;

cada R<sub>11</sub> es independientemente -CN, -OH, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alquenilo, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alquinilo, -halo, -N<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -CH=NR<sub>7</sub>, -NR<sub>7</sub>OH, -OR<sub>7</sub>, -COR<sub>7</sub>, -C(O)OR<sub>7</sub>, -OC(O)R<sub>7</sub>, -OC(O)OR<sub>7</sub>, -SR<sub>7</sub>, -S(O)R<sub>7</sub>, o -S(O)<sub>2</sub>R<sub>7</sub>;

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

q es un entero que varía de 0 a 6;

r es un entero que varía de 0 a 5; y

t es 1 ó 2.

21. Compuesto de la reivindicación 20, en el que R<sub>1</sub> es -CF<sub>3</sub>.

22. Compuesto de la reivindicación 21, en el que  
X es O; y  
Ar<sub>2</sub> es fenilo.

23. Compuesto de la reivindicación 22, en el que el fenilo de Ar<sub>2</sub> es no sustituido.

24. Compuesto de la reivindicación 22, en el que el fenilo de Ar<sub>2</sub> está sustituido en la posición 4.

25. Compuesto de la reivindicación 24, en el que el fenilo de Ar<sub>2</sub> está sustituido con un grupo -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo, con un grupo -CF<sub>3</sub>, con -Cl, con -Br, con -F, con -I o con -OCF<sub>3</sub>.

26. Compuesto de la reivindicación 25, en el que el grupo -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo es un grupo *tert*-butilo o un grupo *iso*-propilo.

27. Compuesto de la reivindicación 20, en el que R<sub>1</sub> es -NO<sub>2</sub>.

28. Compuesto de la reivindicación 27, en el que  
X es O; y  
Ar<sub>2</sub> es fenilo.

29. Compuesto de la reivindicación 28, en el que el fenilo de Ar<sub>2</sub> es no sustituido.

30. Compuesto de la reivindicación 28, en el que el fenilo de Ar<sub>2</sub> está sustituido en la posición 4.

31. Compuesto de la reivindicación 30, en el que el fenilo de Ar<sub>2</sub> está sustituido con un grupo -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo, con un grupo -CF<sub>3</sub>, con -Cl, con -Br, con -F, con -I o con -OCF<sub>3</sub>.

32. Compuesto de la reivindicación 31, en el que el grupo -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo es un grupo *tert*-butilo o un grupo *iso*-propilo.

33. Compuesto de la reivindicación 20, en el que R<sub>1</sub> es -CN.

34. Compuesto de la reivindicación 33, en el que  
X es O; y  
Ar<sub>2</sub> es fenilo.

35. Compuesto de la reivindicación 34, en el que el fenilo de Ar<sub>2</sub> es no sustituido.
36. Compuesto de la reivindicación 34, en el que el fenilo de Ar<sub>2</sub> está sustituido en la posición 4.
- 5 37. Compuesto de la reivindicación 36, en el que el fenilo de Ar<sub>2</sub> está sustituido con un grupo -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo, con un grupo -CF<sub>3</sub>, con -Cl, con -Br, con -F, con -I o con -OCF<sub>3</sub>.
38. Compuesto de la reivindicación 37, en el que el grupo -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo es un grupo *tert*-butilo o un grupo *iso*-propilo.
- 10 39. Composición que comprende una cantidad eficaz del compuesto de la reivindicación 1 ó la reivindicación 20 ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 15 40. Composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 ó la reivindicación 20 ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de dolor, incontinencia urinaria, una úlcera, síndrome del intestino irritable o enfermedad inflamatoria intestinal.
- 20 41. Composición farmacéutica de la reivindicación 40, en la que la composición comprende una cantidad eficaz de otro agente terapéutico.
42. Método para inhibir la función VR1 en una célula *in vitro*, que comprende hacer entrar en contacto una cantidad eficaz del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 1 ó la reivindicación 20 con una célula capaz de expresar VR1.
- 25 43. Kit que comprende un envase que contiene una cantidad eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 1 ó la reivindicación 20.
- 30 44. Método para preparar una composición, que comprende la etapa de mezclar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 1 ó la reivindicación 20 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.