CAVELIER
ABOGADOS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-035578- -00011-0000
Fecha: 2013-02-27 16:14:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 756

Señor Director
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. **10.035.578**
Asunto : Solicitud de patente para: **COMPUESTOS DE PIPERIDINA TIPO QUINOXALINA SUSTITUIDA COMO MODULADORES DEL RECEPTOR ORL-1**
Solicitante : PURDUE PHARMA L.P. AND SHIONOGI & CO., LTD.
Fecha solicitud : 26 de marzo de 2010

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio No. **18578** notificado por fijación en lista el 23 de octubre de 2012.

2. Mediante memorial del 17 de enero de 2013 se solicitó oportunamente plazo para responder la acción oficial No. **18578**.

3. Mediante oficio No. **18578** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio se refieren a la claridad del pliego reivindicatorio, la claridad del título, la claridad del capítulo descriptivo, incumplimiento de la falta de unidad invención, y al nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 33 en vista de los documentos **D1**: WO0008013, **D2**: WO0006545 y **D3**: Sato, M. *et al.* (1978). Journal of Medicinal Chemestry. Vol. 21(1116-1120).

4. Respuesta a las objeciones

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desea presentar las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

4.1 Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 54 reivindicaciones, junto con un nuevo título.

El título se ha modificado de la siguiente manera:

"COMPUESTOS DE PIPERIDINA TIPO QUINOXALINA SUSTITUIDA COMO MODULADORES DEL RECEPTOR ORL-1"

Se han introducido las siguientes modificaciones al pliego reivindicatorio:

- Las reivindicaciones 29 a 33 han sido eliminadas.
- Las reivindicaciones 34 a 37 han sido eliminadas.
- Las reivindicaciones 1, 2 y 28 han sido modificadas, de manera que la expresión '*derivado farmacéuticamente aceptable*' ha sido limitado al grupo que consiste en '*una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, radiomarcado, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, mezcla racémica, isómero geométrico y/o tautómero*'.
  Adicionalmente, se adjuntan datos experimentales I, II y III, los cuales proporcionan varios compuestos quirales cubiertos. Por ejemplo, el compuesto 5 de los datos experimentales adicionales I, contiene fracción de pineno como sustituyente de R_1. Ya que dicha fracción es definitivamente quiral, por lo tanto es evidente que los diferentes estereoisómeros de los compuestos, en particular diastereómeros y enantiómeros, se pueden formar.
  Además, amablemente señalamos que los isómeros geométricos de los compuestos de la reivindicación 1 en que se realizan, tipicamente, el anillo que contiene nitrógeno que está fusionado al grupo Q está en la configuración *endo* con respecto al puente A-B, si dicho puente se encuentra presente.
- El término '*preferentemente*' ha sido eliminado de las reivindicaciones 1, 2, 5, 6, 8 a 15, 17, 19, 20, 22 y 23, introduciendo reivindicaciones dependientes.
- El objeto de la reivindicación 3 ha sido incorporado en as reivindicaciones 1 y 2.
- Las reivindicaciones 3 y 4 han sido eliminadas.
- Se ha realizado las siguientes limitaciones a la reivindicación 1:
  - Sustituyente Y_1: ha sido restringido a oxígeno, que está soportado por datos experimentales (compuesto 1 de la descripción)

- Sustituyente Q: ha sido restringido a benzo o piridino fusionado, que se encuentra soportado por el compuesto 109 y CG de la descripción.
- Sustituyente R_2: ha sido limitado a halo (a) o –alquilo(C_1-C_6) (b), que se encuentran soportadas por los compuestos 125 y 129 de los Datos experimentales adicionales I.

  Además, los compuestos 125 y 128 de los datos experimentales adicionales I están sustituidos por sustituyentes 1 o 2 fluoro, y por lo tanto, proporcionan soporte para el parámetro 'a', que al ser seleccionado como 0 (cero) está suficientemente soportado por varios ejemplos, en donde el sustituyente R_2 correspondiente es seleccionado como ausente.

  La selección de R_2 es CN en la reivindicación 1. Dicho sustituyente es un pseudo halogenuro, que puede ser considerado como una generalización razonable del átomo de halógeno en esta posición. Adicionalmente, respetuosamente indicamos que en el Extracto de Wikipedia, '*el comportamiento y propiedades químicas de pseudo haluros son idénticos a los de los verdaderos aniones haluros*'.
- Sustituyente R_3: ha sido limitado a hidrógeno, el cual está soportado por varios compuestos ejemplificados, es decir, por el compuesto CF de los datos experimentales adicionales I.
- Sustituyente R_4: se han eliminado las siguientes selecciones NO_2 del numeral (b), C(=Y)CN del numeral (d), YH, CH_2YH, CH_2CH_2YH del numeral (f), así como también $S(=O)T_3$, $S(=O)_2T_3$, $S(=O)N(T_1)(T_2)$, $S(=O)X$ y $S(=O)_2X$ del numeral g.

  A continuación se presenta la Tabla 1, que proporciona por lo menos un compuesto ejemplificado por cada una de las definiciones de los sustituyentes restantes del sustituyente R_4, los cuales están soportados por los datos experimentales y, por lo tanto, debe mantenerse como sustituyentes R_4 en la reivindicación 1.

Tabla 1

Compuesto de referencia	**Sustituyente R_4 específico divulgado en el compuesto de referencia**	**Definiciones soportadas de R_4 en la reivindicación 1**
Numeral (a)		
Compuesto 85 de la presente solicitud	-H	-H
Numeral (b)		
Compuesto CG de la presente solicitud	-Cl	-halo
Compuesto 88 de la	-CN	-CN

presente solicitud		
Numeral (c)		
Compuesto 259 de la presente solicitud	-COOH	-X con X = alquilo-C_1 sustituido con R_8 = (=O) y R_8 = OR_9 con R_9 = alquilo-C_4
Compuesto 1 de la presente solicitud	morfolinilo	-heterociclo (de 5 ó 6 miembros)-X con X = H
Compuesto 10 de la presente solicitud	piperazinilo	-heterocilo (de 5 ó 6 miembros)-X con X = H
Compuesto 8 de la presente solicitud	BOC-piperazinilo	-heterociclo (de 5 ó 6 miembros)-X con X = alquilo-C_1 sustituido con R_8 = (=O) y R_8 = OR_9 con R_9 = alquilo-C_4
Compuesto 175 de la presente solicitud	-piperidina-CH_2-COOMe	-heterociclo (de 5 ó 6 miembros)-(C_1-C_6)-X con X = alquilo-C_1 sustituido con R_8 = (=O) y R_8 = OR_9 con R_9 = alquilo-C_1
Compuesto 176 de la presente solicitud	-piperidina-CH_2-COOH	-heterociclo (de 5 ó 6 miembros)-(C_1-C_6)-X con X = alquilo-C_1 sustituido con R_8 = (=O) y R_8 = OR_9 con R_9 = H
Numeral (d)		
Compuesto 376 de la presente solicitud	-C(=O)-pirrolidina-COOMe	-C(=Y)X con Y = O y X = -heterociclo (de 5 ó 6 miembros) sustituido con R_8 = $COOR_9$ con R_9 = -alquilo-C_1
Compuesto 306 de la presente solicitud	-C(=O)-pirrolidina-COOH	-C(=Y)X con Y = O y X = -heterociclo (de 5 ó 6 miembros) sustituido con R_8 = $COOR_9$ con R_9 = -H
Compuesto 377 de la presente solicitud	-C(=O)-piperidina-COOEt	-C(=Y)X con Y = O y X = -heterociclo (de 5 ó 6 miembros) sustituido con R_8 = $COOR_9$ con R_9 = -alquilo-C_2
Compuesto 316 de la presente solicitud	-C(=O)-piperidina-COOH	-C(=Y)X con Y = O y X = -heterociclo (de 5 ó 6 miembros) sustituido con R_8

		= $COOR_9$ con R_9 = -H
Compuesto 157 de la presente solicitud	-(C=O)-etoxi	-C(=Y)X con Y = O y X = -alcoxi-C_2
Compuesto 1 de los datos experimentales adicionales I	-COOH	$C(=Y)YT_3$ / C(=Y)YX con Y = O y X/T_3 = H
Compuesto 81 de la presente solicitud	$-C(=O)N)CH_3)_2$	$C(=Y)N(T_1)(T_2)$ con Y = O y T_1/T_2 = alquilo-C_1
Compuesto 78 de la presente solicitud	$-C(=O)NH-CH_3$	$C(=Y)N(R_9)X$ con Y = O, R_9 = H y X = alquilo-C_1
Compuesto 83 de la presente solicitud	$-C(=O)NH-OCH_3$	$C(=Y)N(R_9)YX$ con Y = O, R_9 = H y X = alquilo-C_1
Compuesto 95 de la presente solicitud	-C(=O)NH-OH	$C(=Y)N(R_9)YH$ con Y = O, R_9 = H
Compuesto 75 de la presente solicitud	-C(=O)NH-CN	$-C(=Y)NR_9CN$ con Y = O y R_9 = H
Compuesto 83 de la presente solicitud	$-C(=O)NH-O-CH_2-H$	$-C(=Y)N(R_9)YCH_2X$ con Y = O, R_9 = H, y X = H
Compuesto 84 de la presente solicitud	$-C(=O)NH-O-CH_2-Ph$	$-C(=Y)N(R_9)YCH_2X$ con Y = O, R_9 = H, y X = fenil
Compuesto 76 de la presente solicitud	$-C(=O)NHS(=O)_2Me$	$-C(=Y)N(R_9)S(=O)_2T_3$ con Y = O, R_9 = H, y T_3 = alquilo-C_1
Numeral (e)		
Compuesto 26 de la presente solicitud	$-NH-CH_2CH_2-N(H)C(=NH)NH_2$	$-N(R_9)CH_2CH_2-N(R_9)C(=N(R_{12}))N(R_{12})_2$ con R_9 y R_{12} = H
Compuesto 2 de la presente solicitud	$-N(CH_3)_2$	$-N(T_1)(T_2)$ / $-N(R_9)X$ con T_1, T_2, R_9, X = alquilo-C_1
Compuesto 6 de la presente solicitud	$NH-CH_2$-fenilo	$-N(R_9)-CH_2X$ con R_9 = H y X = fenilo
Compuesto 113 de la presente solicitud	$NH-CH_2CH_2-$ C(=O)OH	$-N(R_9)-CH_2CH_2X$ (X=alquilo-C_1 sustituido con R_8 = O y R_8 = OH)
Compuesto 14 de la presente solicitud	$-NH-C(=O)OC(CH_3)_3$	$-N(R_9)-C(=Y)YT_3$ con R_9 = H, Y = O, y T_3 = alquilo-C_1
Compuesto 17 de la presente solicitud	$-NH-C(=O)C(CH_3)_3$	$-N(R_9)-C(=Y)T_3$ con R_9 = H, Y = O, y T_3 = alquilo-C_1
Compuesto 117 de la presente solicitud	$-NH-S(=O)_2-CF_3$	$-N(T_3)-S(=O)_2T_3$ con T_3 = alquilo-H/C_1 sustituido con R_8 = F
Numeral (f)		

Compuesto 69 de la presente solicitud	O-CH_3	YX/YT_3 con Y = O, X/T_3 = alquilo-C_1

Sobre la base de la definición R_4 = -C(=Y)N(R_9)YCH_2X, tal cual como se indica en el numeral (d), el cual está claramente soportado por los ejemplos, amablemente señalamos que las definiciones para R_4 = -C(=Y)N(R_9)YCH_2CH_2X presentan únicamente un grupo espaciador de metileno adicional puede considerarse como una generalización razonable.
En este sentido, lo mismo aplica para la definición de R_4 = -N(R_9)CH_2CH_2-N(R_9)C(=N(R_{12}))N(R_{12})$_2$, que está soportado, y R_4 = -N(R_9)CH_2N(R_9)C(=N(R_{12}))N(R_9)C(=N(R_{12}))N(R_{12})$_2$, que puede ser considerada como una generalización razonable de los mismos, en la cual un grupo CH_2 ha sido eliminado en comparación al objeto de la materia ejemplificado.
Adicionalmente, los sustituyentes –N(T_3)C(=Y)N(T_1)(T_2), y –N(T_3)S(=O)$_2$N(T_1)(T_1) (numeral (e)) debería ser considerado como una generalización razonable a partir de los datos experimentales.
Los sustituyentes R_4 correspondientes a –YH, -CH_2YH y –CH_2CH_2YH bajo el numeral (f) y todas la selecciones de R_4 bajo el numeral (g) han sido eliminados.
Finalmente, cordialmente presentamos adicionalmente las selecciones –YX y _YT_3, en donde Y se selecciona como oxígeno y X o T_3 se selecciona como alquilo-C_1, que se encuentran soportados por el compuesto 69 de la presente solicitud. Además, se ha incluido la selección –ST_3 como un sustituyente adicional de R_4 bajo el numeral (f) en la reivindicación 1 del pliego reivindicatorio modificado. Dicha selección debería ser considerada como una generalización razonable del sustituyente –OT_3, que a su vez se encuentra claramente soportado por datos experimentales.
La siguiente Tabla 2 proporciona por lo menos un compuesto ejemplificado por cada uno de las definiciones de los sustituyentes restantes del sustituyente X, que está enumerado bajo las opciones (c), (d) y (e) de los sustituyentes R_4 a ser soportados y, por lo tanto, deben mantenerse como sustituyentes X en la reivindicación 1.
Tabla 2

Compuesto de referencia	**Sustituyente X específico divulgado en el compuesto de referencia**	**Definiciones soportadas de X en la reivindicación 1**
Numeral (a)		
Compuesto 85 de la	-H	-H

presente solicitud		
Compuesto 301 de la presente solicitud	-etilo (R_4 = C(=O)OX)	-alquilo(C_1-C_6)
Compuesto 259 de la presente solicitud	-COOH (R_4 = X)	-alquilo(C_1-C_6) sustituido con R_8 = (=O) y R_8 = OR_9 con R_9 = alquilo-C_4
Compuesto 157 de la presente solicitud	-etoxi (R_4 = C(=O)OX)	-alcoxi-(C_1-C_6)
Compuesto 376 de la presente solicitud	-pirrolidina-COOMe	-heterociclo (de 5 miembros) sustituido con R_8 = alquilo-C_1
Compuesto 306 de la presente solicitud	-pirrolidina-COOH	-heterociclo (de 5 miembros) sustituido con R_8 = $COOR_9$ con R_9 = H
Compuesto 377 de la presente solicitud	-piperidina-COOEt	-heterociclo (de 6 miembros) sustituido con R_8 = $COOR_9$ con R_9 = alquilo-C_2
Compuesto 316 de la presente solicitud	-piperidina-COOH	-heterociclo (de 6 miembros) sustituido con R_8 = $COOR_9$ con R_9 = H
Compuesto 24 de la presente solicitud	-propenilo (R_4 = N(R_9)X)	Alquenilo-(C_2-C_6)
Compuesto 108 de la presente solicitud	Ciclopentilo-COOH (R_4 = N(R_9)X)	-cicloalquilo(C_3-C_7) sustituido con R_8 = $COOR_9$ con R_9 = H
Compuesto 53 de la presente solicitud	-(N-heterociclo)-COOH	- bicicloheterociclo (de 7 a 10 miembros) sustituido con R_8 = $COOR_9$ con R_9 = H
Compuesto 43 de la presente solicitud	Tetrahidroisoquinolina	-bicicloheterociclo (de 7 a 10 miembros)
Compuesto 5 de la presente solicitud	-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol	-bicicloheterociclo (de 7 a 10 miembros)
Numeral (b)		
Compuesto 317 de la presente solicitud	-tetrazolilo	Heteroarilo (de 5 ó 6 miembros)
Compuesto 48 de la presente solicitud	-fenilo	X = fenilo
Compuesto 232 y 233 de la presente solicitud	-tiazolilo	Heteroarilo (de 5 ó 6 miembros)

Es importante señalar que el sustituyente X se selecciona como naftalenil, debe ser considerado una generalización razonable del sustituyente fenil.

- Sustituyente Y: se ha limitado el sustituyente Y a oxígeno y eliminado la opción Y que es azufre en la reivindicación 1.
- Sustituyentes A y B: se ha limitado las selecciones para los sustituyentes A y B bajo el numeral (a) para hidrógeno, y se han eliminado todos los sutituyentes A y B bajo el numeral (b).

  Por otra parte, todos los sustituyentes opcionales del puente (C_2-C_6) bajo el numeral (c) han sido eliminados. Sin embargo, los constituyentes del puente (C_2-C_6) son limitados a –HC=CH-, -O-, y $-CH_2-N(R_a)-CH_2-$, en donde R_a se selecciona como alquilo(C_1-C_6), que se encuentra así mismo soportado por los compuestos 250 y 251 de la presente solicitud.

  El constituyente $-CH_2-N(R_a)-CH_2-$, en donde R_a se selecciona como hidrógeno, y el puente (C_2-C_6) siendo seleccionado como –HC=CH-, corresponden a una generalización razonable de la materia ejemplificada.
- Sustituyente Z: La definición para Z siendo -[alquilo(C_1-C_{10}) substituido opcionalmente por $R_1]_h$- con h siendo 0 (cero) se encuentra soportado por un número de compuestos ejemplificados, que incluyen por ejemplo, el compuesto 1 de los datos experimentales adicionales I.

  La definición para Z siendo -[alquilo(C_1-C_{10}) substituido opcionalmente por $R_1]_h$- con h siendo 1 se encuentra soportado por los compuestos 2, 7, 28, 47 y 48 de los datos experimentales adicionales I, en donde en los compuestos 28, 47 y 48, Z es -[alquilo(C_1-C_{10}) substituido por R_1 = alquilo(C_1-C_{10})]$_h$-.

  Finalmente, la selección de Z siendo alquilo(C_1-C_{10})-$NR_6C(=Y)$ ha sido eliminada.
- Sustituyente R_1: Para las definiciones de R_1, las cuales se encuentran enumeradas bajo las opciones (b), y (d) en la reivindicación 1, la siguiente Tabla 3 proporciona por lo menos un compuesto ejemplificado para cada definición de sustituyente que está soportado, y por lo tanto, mantenido en la reivindicación 1 (en algunos casos, por razones de claridad, solo una selección de compuestos ejemplificados se presenta para una definición de sustituyente).

Tabla 3

Número de referencia del compuesto	**Significado de R_1 en el compuesto referenciado**	**Definiciones soportadas de R_1 en la reivindicación 1**
Numeral (b)		
Compuesto 21 de los	Alquilo-C_5	-alquilo(C_1-C_{10})

datos experimentales adicionales I		
Compuesto 54 de los datos experimentales adicionales I	Alquenilo-C_7	-alquenilo(C_2-C_{10}) sustituido con R_8 = alquilo-C_1
Compuesto 49 de los datos experimentales adicionales I	-alquenilo-C_3	-alquenilo(C_2-C_{10})
Compuesto 46 de los datos experimentales adicionales I	-alquinilo-C_7	-alquinilo(C_2-C_{10})
Compuesto 40 de los datos experimentales adicionales I	-cicloalcoxi-C_5	-cicloalcoxi(C_3-C_7)
Compuestos 90, 93, 97, 98, 100 y 110 de los datos experimentales adicionales I	-bicicloalquilo-C_{10}	-bicicloalquilo(C_6-C_{14})
Compuesto 124 de los datos experimentales adicionales I	-bicicloalquilo-C_{10} sustituido con OCH_3	-bicicloalquilo(C_6-C_{14}) sustituido con R_8 = OR_9 con R_9 = alquilo-C_1
Compuesto 115 de los datos experimentales adicionales I	-bicicloalquilo-C_{11}	-bicicloalquilo(C_6-C_{14})
Compuesto 319 y 401 de la presente solicitud	-cicloalquenilo-C_7	-cicloalquenilo(C_5-C_{10})
Compuesto 336 de la presente solicitud	-cicloalquenilo-C_8	-cicloalquenilo(C_5-C_{10})
Compuesto 2 de los datos experimentales adicionales I	-tricicloalquilo-C_{10}	-tricicloalquilo(C_8-C_{10})
Compuesto 6 de los datos experimentales adicionales I	-bicicloalquenilo-C_7 sustituido con 2x CH_3	-bicicloalquenilo(C_7-C_{14})
Compuesto 103 de los datos experimentales adicionales I	-bicicloalquenilo-C_9	-bicicloalquenilo(C_7-C_{14})
Compuesto 40 de los datos experimentales adicionales I	Heterociclo de 5 miembros con –O	Heterociclo (de 3 a 7 miembros)
Compuesto 66 de los datos experimentales	Heterociclo de 7 miembros con –N	Heterociclo (de 3 a 7 miembros)

adicionales I	sustituido con CH_3	
Numeral (c)		
Compuesto de 25 de los datos experimentales adicionales I	-cicloalquilo-C_4	Anillo cíclico, opción (i), m = 1, R_{11} = H, p = 0
Compuesto 32 de los datos experimentales adicionales I	-cicloalquilo-C_5	Anillo cíclico, opción (i), m = 2, R_{11} = H, p = 0
Compuesto 30 de los datos experimentales adicionales I	-cicloalquilo-C_6	Anillo cíclico, opción (i), m = 3, R_{11} = H, p = 0
Compuesto 34 de los datos experimentales adicionales I	-cicloalquilo-C_6 sustituido con $CH(CH_3)_2$	(i) con m = 3, R_{11} = H y $(R_8)_p$ = $CH(CH_3)_2$
Compuesto 35 de los datos experimentales adicionales I	-cicloalquilo-C_6 sustituido con 2x CH_3	(i) con m = 3, R_{11} = H y $(R_8)_p$ = $(CH_3)_2$
Compuesto 22 de la presente solicitud	-cicloalquilo-C_8	Anillo cíclico, opción (i), m = 5, R_{11} = H, p = 0
Compuesto 335 de la presente solicitud	-cicloalquilo-C_8	Anillo cíclico, opción (i), m = 5, R_{11} = alquilo-C_1, p = 0
Compuesto 168 de la presente solicitud	-cicloalquilo-C_8	Anillo cíclico, opción (i), m = 5, R_{11} = $COOR_9$, con R_9 siendo H, p = 0
Compuesto 171 de la presente solicitud	-cicloalquilo-C_8	Anillo cíclico, opción (i), m = 5, R_{11} = $CON(R_6)_2$, con R_9 siendo H, p = 0
Compuesto 289 de la presente solicitud	-cicloalquilo-C_9	Anillo cíclico, opción (i), m = 6, R_{11} = H, p = 0
Compuesto 287 de la presente solicitud	-cicloalquilo-C_{10}	Anillo cíclico, opción (i), m = 7, R_{11} = H, p = 0
Compuesto 358 de la presente solicitud	-cicloalquilo-C_{11}	Anillo cíclico, opción (i), m = 8, R_{11} = H, p = 0
Compuesto 356 de la presente solicitud	-cicloalquilo-C_{12}	Anillo cíclico, opción (i), m = 9, R_{11} = H, p = 0
Compuesto 260 de la presente solicitud	-2,3-dihidro-1H-indeno-2-il	Anillo cíclico, opción (ii), e, f = 1, R_{11} = H, p = 0
Compuesto 270 de la presente solicitud	Tricicloalquilo-C_{12}	Anillo cíclico, opción (iii), j = 0, k = 1 o j =1, k = 0, R_{11} = H, p = 0
Numeral (d)		
Compuestos 39, 64, 67,	-fenilo sustituido con –	-fenilo sustituido con R_7 = -

75 y 76 de los datos experimentales adicionales I	halo	halo
Compuestos 79 y 80 de los datos experimentales adicionales I	-fenilo sustituido con –CN	-fenilo sustituido con R_7 = -CN
Compuestos 45 y 78 de los datos experimentales adicionales I	-fenilo sustituido con $–CF_3$	-fenilo sustituido con R_7 = -$C(halo)_3$
Compuestos 42, 58, 59 y 60 de los datos experimentales adicionales I	-fenilo sustituido con alquilo	-fenilo sustituido con R_7 = -alquilo(C_1-C_4)
Compuesto 81 de los datos experimentales adicionales I	-fenilo sustituido con –OCF_3	-fenilo sustituido con R_7 = -OR_9 con R_9 = -$C(halo)_3$
Compuestos 68, 71, 72, 73 y 77 de los datos experimentales adicionales I	-fenilo sustituido con –alcoxi	-fenilo sustituido con R_7 = -OR_9 con R_9 = -alquilo(C_1-C_6)
Compuestos 74 y 85 de los datos experimentales adicionales I	-fenilo sustituido con cicloalquilo–O	-fenilo sustituido con R_7 = -OR_9 con R_9 = -cicloalquilo(C_3-C_8)
Compuesto 84 de los datos experimentales adicionales I	-fenilo sustituido con heterociclo-O (de miembros)	-fenilo sustituido con R_7 = -OR_9 con R_9 = -heterocilco (de 6 miembros)
Compuesto 19 de los datos experimentales adicionales I	-naftalenil sustituido con Me	-naftalenil sustituido con R_7 = -alquilo-C_1

Se han limitado los parámetros *m, e, f, h* y *k* en el pliego reivindicatorio para cubrir el sistema de anillo cíclico enumerado bajo las opciones (i), (ii) y (iii) del sustituyente R_1.

En cuanto a los sistemas cíclicos enumerados bajo la opción (i) de la lista de los sustituyentes de R_1, se ha establecido que la selección para el parámetro *m* siendo 4 es una generalización razonable de los sistemas de anillos cíclicos, que son realizados por el parámetro *m* siendo seleccionado como 3, 5, 6, 7, 8 o 9.

De esta forma, lo mismo aplica bajo la opción (ii) de los sustituyentes de R_1 para la selección para los parámetros *e* y *f* siendo 0 (cero), que se considera una generalización razonable de los parámetros *e* y *f* siendo seleccionado como 1.

- Sustituyente R_6: se ha limitado el sustituyente R_6 a hidrógeno, el cual se encuentra soportado por varios compuestos de ejemplos, por ejemplo, el compuesto 171 de la presente solicitud. En el compuesto 171, R_1 está representado por la estructura (i) con el parámetro *m* siendo seleccionado como 5, el sustituyente R_{11} siendo seleccionado como $C(=O)N(R_6)_2$ con R_6 siendo H y $(R_8)_p$ estando ausente.
- Sustituyente R_7: para las definiciones de R_7, la Tabla 4 proporciona por lo menos un compuesto ejemplificado para cada definición de sustituyente a ser soportado y, por lo tanto mantenida en la reivindicación 1.

Tabla 4

Número de referencia del compuesto	**Significado de R_7 en el compuesto referenciado**	**Definiciones soportadas de R_7 en la reivindicación 1**
Compuestos 39, 62, 64, 67, 75 y 76 de los datos experimentales adicionales I	-Br, -Cl, -F	-halo
Compuestos 79 y 80 de los datos experimentales adicionales	-CN	-CN
Compuestos 45 y 78 de los datos experimentales adicionales	$-CF_3$	$-C(halo)_3$
Compuesto 19, 42, 58, 59 y 60 de los datos experimentales adicionales	-alquiloC_1, -alquiloC_4	-alquilo(C_1-C_4)
Compuesto 94 de los datos experimentales adicionales I	$-OCH_3$	$-OR_9$ con R_9 = H
Compuesto 305 de la presente solicitud	-C(=O)OH	$-COOR_9$ con R_9 = H

Debido a que -alquilo(C_1-C_4), -halo y $-C(halo)_3$ están soportados, $-CH(halo)_2$ y $-CH_2(halo)$ se considera que se encuentran soportados y pueden ser mantenidos en la definición de R_7 en la reivindicación 1.
Adicionalmente, el sustituyente $R_7 = N(R_9)_2$ se considera una generalización razonable de la materia reivindicada.

- Sustituyente R_8: para las definiciones de R_8, la siguiente Tabla 5 proporciona por lo menos un compuesto ejemplificado para cada definición

de sustituyente a ser soportado y, por lo tanto, mantenido en la reivindicación 1.

Tabla 5

Número de referencia del compuesto	**Significado de R_8 en el compuesto referenciado**	**Definiciones soportadas de R_8 en la reivindicación 1**
Compuesto 23 de la presente solicitud	$-N(R_9)C(=O)R_{12}$	$-N(R_9)C(=O)R_{12}$ con R_9 = H y R_{12} = alquilo-C_1
Compuesto 54 de los datos experimentales adicionales I	$-CH_3$	-alquilo(C_1-C_4)
Compuesto 376 de la presente solicitud	-C(=O)OMe	$-C(=O)OR_9$ con R_9 = alquilo-C_1
Compuesto 16 de los datos experimentales adicionales I	-OC(=O)Me	$-OC(=O)R_9$ con R_9 = alquilo-C_1
Compuesto 9 de la presente solicitud	$-NH_2$	$-N(R_9)_2$ con R_9 = H
Compuesto 13 de la presente solicitud	-C(=O)Me	$-C(=O)R_9$ con R_9 = alquilo-C_1
Compuesto 118 de los datos experimentales adicionales I	-F	-halo
Compuesto 80 de los datos experimentales adicionales I	-CN	-CN
Compuesto 11 de la presente solicitud	$-NH-SO_2-CH_3$	$-N(R_9)S(=O)_2R_{12}$ con R_9 = H y R_{12} = alquilo-C_1
Compuesto 385 de la presente solicitud	$-alquiloC_1-C(=O)OC(CH_3)_3$	Alquilo(C_1-C_6)$COOR_9$
Compuesto 383 de la presente solicitud	$-NH-C(CH_3)_2-C(=O)OCH_3$	$-N(R_9)$-alquilo(C_1-C_6)-$COOR_9$ con R_9 = alquilo-C_1
Compuesto 21 de la presente solicitud	$-NH-C(=O)OC(CH_3)_3$	$-N(R_9)-C(=O)OR_{12}$ con R_9 = H y R_{12} = $C(CH_3)_3$
Compuesto 380 de la presente solicitud	-imidazolilo	-imidazolilo
Compuesto 317 de la presente solicitud	-tetrazolilo	-tetrazolilo
Compuesto 384 de la presente solicitud	$S(CH_3)$	SR_9 con R_9 = alquilo-C_1
Compuesto 29 de la	$-C(=O)NH_2$	$-C(=O)N(T_1)(T_2)$, T_1, T_2 =

presente solicitud		H
Compuesto 50 de la presente solicitud	$-S(=O)_2Me$	$-S(=O)_2R_9$ con R_9 = alquilo-C_1
Compuesto 259 de la presente solicitud	=O	=O
Compuesto 259 de la presente solicitud	-OH	$-OR_9$ con R_9 = H

Además, debido a que alquilo(C_1-C_4), -halo y $C(halo)_3$ pueden ser mantenidos en la definición de R_8 en la reivindicación 1, respetuosamente señalamos que $-CH(halo)_2$ y $-CH_2(halo)$ también pueden ser mantenidos.

En adición, el sustituyente *furanilo* se considera como una generalización razonable de los sustituyentes imidazol y tetrazolilo, los cuales se encuentran soportados por los datos experimentales.

- Sustituyente R_9: para las definiciones de R_9, la siguiente Tabla 6 proporciona por lo menos un compuesto ejemplificado para cada definición de sustituyente a ser soportado y, por lo tanto, mantenido en la reivindicación 1.

Tabla 6

Número de referencia del compuesto	**Significado de R_9 en el compuesto referenciado**	**Definiciones soportadas de R_9 en la reivindicación 1**
Compuesto 152 de la presente solicitud	-H	-H
Compuesto 50 de la presente solicitud	-Me	-alquilo(C_1-C_6)
Compuesto 84 de los datos experimentales adicionales	-heterocliclo (de 6 miembros)	-heterociclo (de 5 a 6 miembros)
Compuesto 6 de la presente solicitud	-bencilo (R_4 = $N(R_9)X$)	Bencilo
Compuesto 48 de la presente solicitud	-fenilo (R_4 = $N(R_9)X$)	Fenilo
Compuesto 117 de la presente solicitud	$-CF_3$	$-C(halo)_3$
Compuesto 84 de los datos experimentales adicionales I	-heterocliclo (de 6 miembros)	-heterociclo (de 5 a 6 miembros)
Compuesto 85 de los	-ciclopentil	-cicloalquilo(C_3-C_8)

datos experimentales adicionales I		
Compuesto 74 de los datos experimentales adicionales I	-ciclohexil	-cicloalquilo(C_3-C_8)
Compuesto 81 de los datos experimentales adicionales I	-CF_3	-C(halo)$_3$

Además, debido a que alquilo-(C_1-C_6) y –C(halo)$_3$ se encuentran soportados por datos experimentales, por lo tanto, pueden ser mantenidos en la definición de R_9 en la reivindicación 1, y en consecuencia, -CH(halo)$_2$ y –CH_2(halo) puede ser mantenido en la lista de sustituyentes de R_9.

- Alcance de la reivindicación 2: amablemente señalamos que el alcance de la reivindicación 2 difiere del alcance de la reivindicación 1. En particular, algunas definiciones de sustituyentes van más allá de las definiciones del sustituyente de la reivindicación 1. Por ejemplo, los significados adicionales de R_4, X, Z y R_8 son proporcionados en la reivindicación 2. Por otro lado, la reivindicación 2 contiene una condición, la cual limita su alcance comparado con la reivindicación 1.

  De esta forma, con base en la siguiente Tabla 7, que los significados adicionales de R_4, así como de X y R_8 se encuentran soportados por los compuestos ejemplificados.

  Tabla 7

Número de referencia del compuesto	**Significado de R_4 (X/R_8) en el compuesto referenciado**	**Definiciones soportadas de R_4 (X/R_8) en la reivindicación 2**
Compuesto 325 de la presente solicitud	-C(=O)NHCH_2CH_2-N($CH_2COOH)_2$	**-C(=Y)N(R_9)CH_2CH_2-N(T_1)(T_2)** con Y siendo O, R_9 siendo H, y T_1 y T_2 siendo alquilo-C_1 sustituido con un grupo R_8 con **R_8 siendo C(=O)OR_9** con R_9 siendo H
Compuesto 224 de la presente solicitud	-NH-CH_2CH_2-NH_2	**-N(R_9)CH_2CH_2N(T_1)(T_2)/ -N(R_9)CH_2CH_2N(R_9)X** con R_9 siendo H y T_1/T_2/X siendo H
Compuesto 57 de la presente solicitud	-NH-CH_2-C(=O)OEt	**-N(R_9)CH_2C(=Y)X** con R_9 siendo H,

CAVELIER
ABOGADOS

		Y siendo O, y X siendo alcoxi-C_2
Compuesto 57 de la presente solicitud	-NH-CH_2-C(=O)OEt	**-N(R_9)alquilo-(C_1-C_6)-C(=O)OR_9** con R_9 siendo H/Et
Compuesto 6 de la presente solicitud	-bencilo-NH	-N(R_9)X con R_9 siendo H, y **X siendo bencilo**
Compuesto 300 de la presente solicitud	-C(=O)NH-CH(Ph)(COOH)	-C(=Y)N(R_9)X con Y siendo O, R_9 siendo H, y X siendo alquilo-C_1 sustituido con dos grupos R_8 con **R_8 siendo fenilo y C(=O)OR_9** con R_9 siendo H

Además, el compuesto 56 de los datos experimentales adicionales I soporta a Z siendo -[alquenilo(C_2-C_{10}) substituido opcionalmente por R_1], en donde R_1 es alquilo-C_2 substituido con R_8 siendo metilo.

Por consiguiente, respetuosamente indicamos que las definiciones de los sustituyentes anteriores de la reivindicación 2, las cuales van más allá de las definiciones de los sustituyentes de la reivindicación 1, se encuentran soportadas por datos experimentales y, por lo tanto, son permitidas.

Con relación a la admisibilidad de los dos compuestos independientes de las reivindicaciones 1 y 2, cordialmente señalamos que dichas reivindicaciones están destinadas a cubrir un alcance complementario de protección y, por lo tanto, representan diferentes soluciones al mismo problema que subyace la presente solicitud.

Por lo anterior, las objeciones formuladas por el Examinador en cuanto a la claridad y concisión del pliego reivindicatorio se ven superadas. En consecuencia, se solicita atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio y nuevo título para el nuevo análisis de patentabilidad.

4.2 <u>Argumentos a favor de la claridad de la descripción de la presente solicitud</u>

Respetuosamente manifestamos nuestro desacuerdo con la objeción realizada por el Examinador en donde dice que la descripción no es clara, ya que no todos los

compuestos divulgados en la Tabla 1 de la descripción comprenden la '*Eficacia de unión al receptor de los compuestos de piperidina tipo quinoxalina sustituida*'.

En respuesta a esta objeción, amablemente señalamos que los datos experimentales proporcionados para soportar la presente invención, comprenden varios cientos de compuesto de ejemplo, en donde una mayoría de estos compuestos han sido analizados en detalle para la eficacia de unión a varios receptores opioides. Sin embargo, debido al tiempo y las limitaciones de los recursos, es imposible proporcionar datos *in vitro* específicos para todos los compuestos de unión a ORL-1, μ, κ, y receptores opioides δ al tiempo de la presentación de la solicitud.

Sin embargo, junto al hecho de que una mayoría de los compuestos han sido analizados para la unión a todos los receptores opioides, la mayoría de los compuestos restantes han sido analizados para unirse a por lo menos uno de los receptores opioides antes mencionados.

Por lo tanto, en vista de los argumentos proporcionados anteriormente, resaltamos que para una persona medianamente versada en el arte, es claro que los compuestos ejemplificados soportan el objeto reivindicado por ser una generalización razonable de los mismos.

Por otro lado, con respecto a la objeción realizada por el Examinador en donde los compuestos 16, 21, 22, 23, 26, 29 a 34, 37 a 39, 45, 47 a 52, 53 a 57, 59, 61 a 63, 66 a 68, 75, 77, 79 y 80 a 83 no pueden ser vistos claramente en el capítulo descriptivo, respetuosamente manifestamos que el número de átomos de carbono en los diferentes grupos cicloalquilos pueden ser determinados por una persona medianamente versada en la materia. Aún así, en el presente documento se proporciona una tabla que indica el número de átomos de carbonos en el grupo R_1 en los compuestos objetados (Apéndice I).

4.3 Argumentos a favor de la falta de unidad de invención de la presente solicitud

Con respecto a las objeciones de Examinador, en cuanto a la falta de unidad invención, debido a que la presente solicitud está compuesta por dos grupos inventivos, en donde el grupo inventivo 1 corresponde a las reivindicaciones 1 a 33, y el grupo inventivo 2 corresponde a las reivindicaciones 34 a 37, amablemente manifestamos que en la presente solicitud han sido eliminadas las reivindicaciones 34 a 37, y de esta forma la objeción respecto al requisito de unidad de invención se ve superada.

4.4 Argumentos a favor del nivel inventivo de la presente solicitud

El artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.

Consecuentemente, una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo, para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que, a partir de un conocimiento medio en dicho campo, le permitan llegar de manera obvia a la invención reivindicada. Adicionalmente se considera que una mejora sustancial, un efecto inesperado o una ventaja con respecto al arte previo es un indicio de nivel inventivo, por cuanto aporta un salto tecnológico en la regla técnica.

Respecto a lo anterior, el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina ha expuesto en la Interpretación Prejudicial del proceso 13-IP-2010:

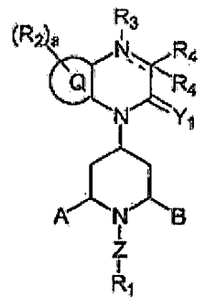
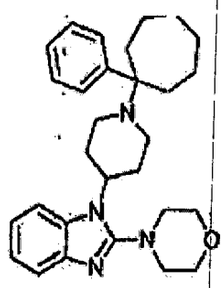
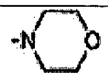
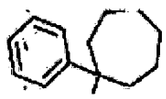
> *"En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no es consecuencia clara y directa de dicho estado".*
> [Señalado fuera del texto]

Por lo anterior, se entiende que para que una persona medianamente versada en la materia pudiera derivar de manera obvia una invención, requeriría simplemente aplicar sus conocimientos técnicos. En contraste, todo aquello que va más allá de la simple aplicación de los conocimientos técnicos y que no ha sido revelado en el estado de la técnica, debe ser considerado inventivo.

A este respecto, respetuosamente manifestamos nuestro desacuerdo con el análisis llevado a cabo por el Examinador y con las conclusiones del mismo y solicitamos atentamente la reconsideración de las razones por las cuales se objeta el nivel inventivo, con base en la siguiente información:

Cordialmente mostramos a continuación una comparación de los compuestos de fórmula II de la reivindicación 1 de la presente invención con el ejemplo 9 de D1.

Tabla 8

Fórmula II, reivindicación 1 de la presente solicitud	**D1 (ejemplo 9)**
 (II)	
Anillo de quinoxalina	**Anillo de benzoimidazol**
a = 0	-
A, B = H	H
R_4 = H, heterociclo de 5 a 6 miembros	
Z = alquilo-C_1 sustituido con 2 R_1 R_1 = fenilo y/o cicloalquilo-C_7	

De esta forma, cordialmente indicamos el hecho que el ejemplo 9 de D1 citado por el Examinador divulga un anillo de benzoimidazol, pero **no** el sistema de anillo de quinoxalina.

En vista de los comentarios del Examinador, en el que supone que dicha diferencia en el sustituyente de quinoxalina no proporciona ningún efecto ventajoso sobre el estado de la técnica y reformula el problema técnico a ser resuelto por la presente invención como '*cómo modificar los compuestos de fórmula (I) de D1, particularmente para formar*

un anillo tipo quinoxalina sustituida', amablemente manifestamos nuestro desacuerdo con esta formulación, debido a que está divulgando la solución si fuera legítimo partir de D1 como el estado de la técnica más cercana.

En este sentido, se debe mencionar que en el examen de nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 33 se plantea un problema técnico inadecuado, ya que incluye dentro del problema la solución aportada por la invención, como se mencionó anteriormente:

'*cómo modificar los compuestos de fórmula (I) de D1, particularmente para formar un anillo tipo quinoxalina sustituida*' (Subraya fuera del texto)

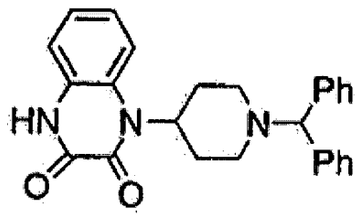
El fragmento subrayado arriba corresponde a la solución provista por la invención. Esta práctica, de incluir la solución en el problema técnico, es impropia ya que incluye información que no hubiera estado disponible para el examinador antes de conocer la invención y que tiene como consecuencia que cualquier invención sea obvia, ya que la información necesaria para proponer la solución al problema técnico está implícita en dicho problema.

Los argumentos anteriores se encuentran fundamentados en el **PROCESO 36-IP-2010** del **TRIBUNAL DE JUSTICIA DE LA COMUNIDAD ANDINA**, que incluye la interpretación prejudicial de los artículos 14 y 18 de la Decisión 486 y de los artículos 16 y 19 de la misma normativa, que enuncia:

> "*Se debe definir el problema sin incluir elementos de la solución, porque entonces la solución sería evidente*"

Así, resulta evidente que el problema técnico planteado durante el examen de nivel inventivo resulta inadecuado para aplicar el método problema-solución, por lo que dicho examen resulta inválido para afectar el requisito de nivel inventivo.

Por otro lado, el Examinador cita un compuesto de referencia en la página 54 de D2 (el cual está enseñado abajo) y comenta que D2 divulga un grupo de quinoxalina útil para el tratamiento del dolor, ansiedad, etc.



Por lo tanto, el Examinador argumenta que la persona del oficio normalmente versada en la materia consideraría la presente invención como obvia en vista de la divulgación de D1 en combinación de la divulgación de D2.

En este sentido, respetuosamente manifestamos nuestro desacuerdo y por lo tanto, proporcionamos los siguientes argumentos.

A pesar del hecho que D2 describe moduladores de la actividad de ORL-1, D2 divulga '*heterociclos fusionados tales como una quinaxolinona*' en la posición relevante.

Sin embargo, el elemento estructural descrito en D2 al cual el Examinador se refiere, difiere de los compuestos tipo quinoxalina de la presente invención ya que en D2 se encuentran presentes dos grupos oxo, los cuales no son permitidos por compuestos de fórmula II de la presente invención.

Por lo tanto, por razones de principios, aún si una persona del oficio normalmente versada en la materia fuera a combinar D1 y D2, no llegaría al objeto de la materia reivindicada.

Además, cordialmente señalamos que no hay referencia en D2 para seleccionar una estructura de quinoxalinona sobre los posibles sustituyentes divulgados en D2.

Así, el objeto de la reivindicación 1 de la presente solicitud se considera inventiva en vista de D1 y D2.

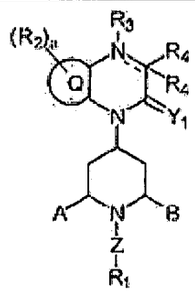
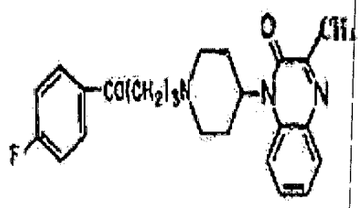
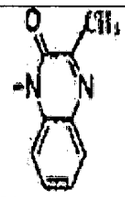
En adición, el Examinador menciona el compuesto del ejemplo 27 de D3, y argumenta que la reivindicación 2 la invención reivindicada no es inventiva en vista de la combinación de D1 con D3.

A este respecto, respetuosamente manifestamos nuestro desacuerdo, y por lo tanto, mostramos una comparación de los compuestos de fórmula II de la reivindicación 2 de la presente invención con el compuesto del ejemplo 27 divulgado en D3, proporcionada en la siguiente Tabla 9.

Tabla 9

Reivindicación 2 de la presente solicitud	**D3 (ejemplo 27)**

CAVELIER
ABOGADOS

 (II)	
Anillo de quinoxalina	
a = 0	-
A, B = H	H
R_4 = H, alquilo-C_1	CH_3
Z = alquilo-C_1 sustituido con 2 R_1 R_1 = fenilo y/o cicloalquilo-C_7	**No cubierto**

De esta forma, los sustituyentes A, B, R_4, así como el sistema de anillo de quinoxalina de compuestos de fórmula II pueden ser seleccionados para cubrir los sustituyentes correspondientes del ejemplo 29 de D3.

Sin embargo, cordialmente subrayamos que el compuesto del ejemplo 27 de D3 comprende un obligatorio grupo ceto-alquilo $-C(=O)(CH_2)_3$ sustituido por un sistema fenil-fluoro-sustituido, el cual es estructuralmente **totalmente diferente** al sistema de anillo benzodiazol morfolino-sustituido, divulgado en D1.

Adicionalmente, D3 se refiere a agentes psicotrópicos, los cuales han sido probados en inhibición de enzimas SMA y MGT. Sin embargo, no hay mención de pruebas *in vitro* o *in vivo* del receptor opioide o alguna otra referencia para el tratamiento del dolor como se divulga en D1.

Por lo tanto, amablemente resaltamos que una persona del oficio normalmente versada en la materia no combinaría D1 y D3 para derivar la presente invención e incluso sí, tendría que ignorar las fracciones estructurales obligatorias, las cuales, sin embargo, no han sido divulgadas como irrelevante en los respectivos documentos del estado de la técnica.

En consecuencia, las presentes reivindicaciones son consideradas inventivas en vista de la combinación de D1 con D2 o D3.

4.5 Presentación de una solicitud divisional

En virtud del Artículo 36 de la Decisión 486 mediante el cual se establece la posibilidad de dividir la solicitud en dos o más fraccionarias, se presenta en esta oportunidad una solicitud divisional, junto con un pliego reivindicatorio conformado por 54 reivindicaciones.

Teniendo en cuenta que se cumplen con los requerimientos exigidos por el artículo mencionado, se solicita atentamente dar trámite a esta solicitud divisional.

4.6 Conclusión

Por todo lo anterior el documento D1, D2, D3, o su combinación no resulta una anterioridad válida capaz de afectar el nivel inventivo del producto de la presente solicitud. Por lo tanto, consideramos que el Examinador está excluyendo el hecho de que el inventor en el momento de solucionar el problema técnico de la solicitud tuvo que emplear habilidad inventiva, pues la presente invención no resulta de la mera extrapolación de las enseñanzas del arte previo, como se afirma. Se está desconociendo el mérito investigativo empleado y que está aportando una ventaja al arte previo.

Dicho mérito investigativo ha sido reconocido por otras oficinas de patentes del mundo, las cuales han otorgado patentes para invenciones equivalentes. Tal es el caso de Australia, patente No. AU2008291823 (B2).

Si bien es cierto que cada país es autónomo en conceder o negar el privilegio de patente para una solicitud, también es cierto que los requisitos de concesión de dichos privilegios son universales, esto es, novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, como también la forma de evaluarlos. Así las cosas, el hecho de que la misma solicitud cumpla con los mencionados requisitos en diferentes países, como se mencionó anteriormente, es un claro indicio del merecimiento de la patente en Colombia.

5. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. En este sentido, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No. 18578, toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto

el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45, respetuosamente solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

6. <u>Anexos</u>

- Formulario de modificaciones en solicitud pendiente
- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 54 reivindicaciones
- Recibo por 210.000 correspondientes a siete (7) reivindicaciones adicionales, teniendo en cuenta que ya se había cancelado el valor de las 37 adicionales a las primeras 10.
- Datos Experimentales Adicionales I
- Datos Experimentales Adicionales II
- Datos Experimentales Adicionales III
- Apéndice I
- Extracto de Wikipedia '*Pseudohalógeno*'
- Solicitud de división de una solicitud en trámite
- Memoria descriptiva de la solicitud divisional
- Pliego reivindicatorio divisional conformado por 54 reivindicaciones
- Recibo por concepto de presentación de solicitud
- Copia del Poder
- Recibo por 1.320.000 correspondientes a cuarenta y cuatro (44) reivindicaciones adicionales sobre las primeras 10 de presentación de solicitud divisional

Señor Director,

LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén
T.P.A. No. 23.555

COLO-18044-0841-005-0
COLO-18044-0841-003-5
SGD\SGD\ID-236702\WPC18044
No. M-2013-236702\SGD

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES

1. **Identificación del Tramite**

☐ **Error material** ☒ **Modificación a una Solicitud en trámite**

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. **Datos del solicitante**

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒

PURDUE PHARMA L.P. AND SHIONOGI & CO., LTD.

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número_____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Estados Unidos de América	One Stamford Forum, 201 Tresser Boulevard, Connecticut 06901-3431	Stamford
Y	Y	Y
Japón	1-8 Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka 541-0045.	Osaka-shi
Respectivamente	Respectivamente	Respectivamente

Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
clientes@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

☐ **Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico**

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre	Documento de identificación	Tarjeta profesional
De Páez Luz Clemencia	C.C. 35.456.344	T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72 –35		Bogotá
Dirección electrónica	**No. Fax**	**Número telefónico**
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11
En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general		

4. Datos del trámite

Corrección:

Expediente No 10.035.578

Aparece

Debe ser

Modificación:

☒ **Modificación al capítulo reivindicatorio.**
Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 54 reivindicaciones y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas. Respetuosamente manifiesto que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.

☐ **Modificación al capítulo descriptivo.**

☐ **Modificación al resumen.**

☐ **Modificación a los dibujos.**

☒ **Modificación al Titulo.**
Solicito respetuosamente a su despacho tener en cuenta que el nuevo titulo de esta solicitud de patente ha quedado como sigue: ***"COMPUESTOS DE PIPERIDINA TIPO QUINOXALINA SUSTITUIDA COMO MODULADORES DEL RECEPTOR ORL-1"***

5. Anexos

- ☐ Poder, si fuere el caso.
- ☒ Documento que contiene las modificaciones o correcciones.
- ☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.
- ☒ Comprobante de pago por 7 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por $210.000.

6. Firma	
Nombre y apellidos **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**	Firma Luz Clemencia de Páez
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

SGD\NCA\WPC18044\ID-236804

28

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Tramite

☐ **Conversión** ☒ **División** ☐ **Fusión**

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒

PURDUE PHARMA L.P. AND SHIONOGI & CO., LTD.

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número_____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Estados Unidos de América Y Japón Respectivamente	One Stamford Forum, 201 Tresser Boulevard, Connecticut 06901-3431 Y 1-8 Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka 541-0045. Respectivamente	Stamford Y Osaka-shi Respectivamente

Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
clientes@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

☐ **Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico**

29

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre	Documento de identificación	Tarjeta profesional
De Páez Luz Clemencia	C.C. 35.456.344	T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72 –35		Bogotá
Dirección electrónica	**No. Fax**	**Número telefónico**
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite

CONVERSION	DIVISION	FUSION
Expediente_____	Expediente : **10.035.578**	Expediente_____
De: _____	De: _____	De: _____
A: _____	A: _____	A: _____

5. Comprobante de Pago No 13-0014241 **Fecha:** 2013/02/13
Comprobante de Pago No 13-0019216 **Fecha:** 2013/02/27

6. Anexos

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación solicitud por $450.000.
- [x] Comprobante de pago por 44 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por $ 1.320.000
- [x] Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación
- [x] Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
- [ ] Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma	
Nombre y apellidos **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**	Firma Luz Clemencia de Páez
C.C 35.456.344 de Usaquén	Tarjeta Profesional T.P. 23.555

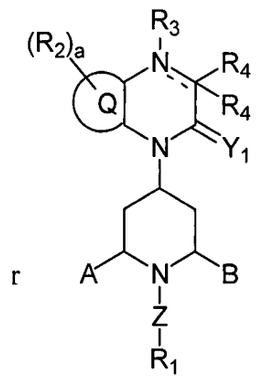
SGD\NCA\WPC18044\ID-236805

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. **10.035.578**. La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de las observaciones hechas por ese Despacho y que fueron dadas a conocer al solicitante por medio del oficio No. 18578 notificado por fijación en lista del 23 de octubre de 2012. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 26 de marzo de 2010 y la prioridad que allí se reivindica el 31 de agosto de 2007.

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. **10.035.578**

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo a la fórmula (II):



(II)

o un derivado farmacéuticamente aceptable de lo mismo, CARACTERIZADO porque:

Y_1 es O;

Q es seleccionado de un benzo fusionado o de un piridino;

cada R_2 es independientemente seleccionado de:

(a) -halo, o -CN

(b) -alquilo(C_1-C_6);

a es un número entero seleccionado de 0, 1 ó 2;

la línea punteada en el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que está fusionado al grupo Q representa la presencia o ausencia de un enlace, y cuando esa línea punteada representa la presencia de un enlace entonces R_3 y un R_4 están ausentes;

R_3 es seleccionado de:

(a) -H;

cada R_4 es independientemente seleccionado de:

(a) -H; o

(b) -halo, o -CN; o

(c) -X, -alquil(C_1-C_6)-X, -heterociclo (de 5 ó 6 miembros)-X, o -heterociclo (de 5 ó 6 miembros)- alquil(C_1-C_6)-X; o

(d) -C(=Y)X, -C(=Y)T_3, -C(=Y)YX, -C(=Y)YT_3, -C(=Y)N(T_1)(T_2), -C(=Y)N(R_9)CN, -C(=Y)N(R_9)X, -C(=Y)N(R_9)YH, -C(=Y)N(R_9)YX, -C(=Y)N(R_9)YCH_2X, -C(=Y)N(R_9)YCH_2CH_2X, o -C(=Y)N(R_9)S(=O)$_2T_3$; o

(e) -N(R_9)X, -N(R_9)-CH_2X, -N(R_9)-CH_2CH_2X, -N(R_9)CH_2N(R_9)C(=N(R_{12}))N(R_{12})$_2$, -N(R_9)-CH_2CH_2N(R_9)C(=N(R_{12}))N(R_{12})$_2$, -N(T_1)(T_2), -N(T_3)C(=Y)T_3, -N(T_3)C(=Y)YT_3, -N(T_3)C(=Y)N(T_1)(T_2), -N(T_3)S(=O)$_2T_3$, o -N(T_3)S(=O)$_2$N(T_1)(T_2);

-YX, -OT_3 o-ST_3

X es:

(a) -H, -alquilo(C_1-C_6), - alquenilo(C_2-C_6), -alcoxi(C_1-C_6), -cicloalquilo(C_3-C_7), -heterociclo (de 5 ó 6 miembros), o -bicicloheterociclo (de 7 a 10 miembros), cada uno de los cuales está sustituido o no sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_8 independientemente seleccionados; o

(b) -fenilo, -naftalenilo, o -heteroarilo (de 5 ó 6 miembros), cada uno de los cuales está sustituido o no sustituido con 1, ó 2 grupos R_7 independientemente seleccionados;

cada Y es independientemente seleccionado de O;

A y B son independientemente seleccionados de:

(a) -H; o

(b) A-B juntos pueden formar un puente (C_2-C_6), el cual opcionalmente -HC=CH- o -O- dentro del puente(C_2-C_6); en donde el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que está fusionado al grupo Q puede estar en la configuración *endo-* o *exo-* con respecto del puente A-B; o

(c) A-B juntos pueden formar un puente -CH_2-N(R_a)-CH_2-,

donde el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que está fusionado al grupo Q puede estar en la configuración *endo-* o *exo-* con respecto del puente A-B;

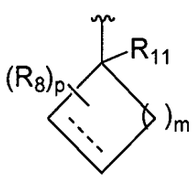
R_a es seleccionado de -H, o -alquilo(C_1-C_6);

Z es -[alquilo(C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido por R_1]$_h$-, donde h es 0 ó 1;

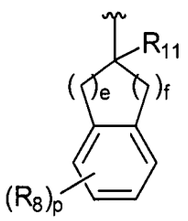
cada R_1 es independientemente seleccionado de:

(a) -alquilo(C_1-C_{10}), -alquenilo(C_2-C_{10}), -alquinilo(C_2-C_{10}), -cicloalcoxi(C_3-C_7), -bicicloalquilo(C_6-C_{14}), -tricicloalquilo(C_8-C_{20}), -cicloalquenilo(C_5-C_{10}), -bicicloalquenilo(C_7-C_{14}), -heterociclo (de 3 a 7 miembros), -bicicloheterociclo (de 7 a 10 miembros), cada uno de los cuales está sustituido o no sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_8 independientemente seleccionados; o

(b)

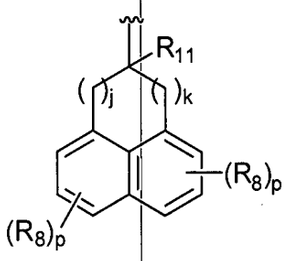


(i)



(ii)

, or



(iii)

; o

(c) -fenilo, -naftalenilo, cada uno de los cuales está sustituido o no sustituido con un grupo R_7; o

cada R_6 es independientemente seleccionado de -H;

cada R_7 es independientemente seleccionado de -alquilo(C_1-C_4), -OR_9, -$C(halo)_3$, -$CH(halo)_2$, -$CH_2(halo)$, -CN, -halo, -$C(=O)OR_9$;

cada R_8 es independientemente seleccionado de -alquilo(C_1-C_4), tetrazolilo, imidazolilo, furanilo, -alquil(C_1-C_6)-$COOR_9$, -OR_9, -SR_9, -$C(halo)_3$, -$CH(halo)_2$, -$CH_2(halo)$, -CN, =O, -halo, -$N(R_9)$alquil(C_1-C_6)-$COOR_9$, -$N(R_9)_2$, -$N(R_9)S(=O)_2R_{12}$, -$N(R_9)C(=O)R_{12}$, -$N(R_9)C(=O)OR_{12}$, -$C(=O)R_9$, -$C(=O)N(T_1)(T_2)$, -$C(=O)OR_9$, -$OC(=O)R_9$, o -$S(=O)_2R_9$;

cada R_9 es independientemente seleccionado de -H, -alquilo(C_1-C_6), -cicloalquilo(C_3-C_8), -fenilo, -bencilo, -heterociclo (de5 a 6 miembros), -$C(halo)_3$, -$CH(halo)_2$, o -$CH_2(halo)$;

si h es 0, entonces R_{11} se puede seleccionar de -H, -$C(=O)OR_9$, o -$C(=O)N(R_6)_2$ o R_{11} puede ser -alquilo(C_1-C_4);

si h es 1, entonces R_{11} se puede seleccionar de -H,;

cada R_{12} es independientemente seleccionado de -H o -alquilo(C_1-C_4);

m es un número entero seleccionado de 3, 4, 5, 6, 7, 8, ó 9;

e y f son cada uno un número entero seleccionado de 0, ó con la condición que $2 \leq (e + f) \leq 5$;

j y k son cada uno un número entero seleccionado de 0, ó 1 con la condición que $1 \leq (j + k) \leq 4$;

cada p es un número entero independientemente seleccionado de 0 ó 1;

cada T_1, T_2, y T_3 es independientemente -H o -alquilo(C_1-C_{10}) el cual está sustituido o no sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_8 independientemente seleccionados, o T_1 y T_2 pueden juntos formar un anillo de 5 a 8 miembros donde el número de átomos en el anillo incluye los átomos de nitrógeno a los cuales T_1 y T_2 están unidos, dicho anillo de 5 a 8 miembros está sustituido o no sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_8 independientemente seleccionados y, opcionalmente, cualquier átomo de carbono en dicho anillo de 5 a 8 miembros es independientemente reemplazado por O, ó N(R_6);

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

en donde -heteroarilo (de 5 ó 6 miembros) significa un anillo monocíclico heterocíclico de 5 o 6 miembros aromático, donde por lo menos un átomo de carbono se sustituye con un heteroátomo seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y

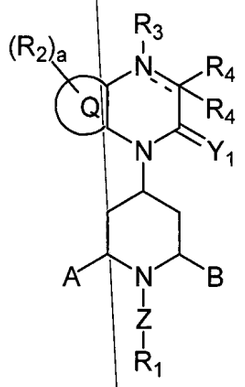
en donde un –heterociclo (de 5 o 6 miembros) significa un anillo monocíclico heterocíclico de 5 ó 6-miembros el cual es alguno saturado, no saturado no aromático, o aromático, en donde el heterociclo de 5 miembros puede contener hasta 4 heteroátomos y un heterociclo de 6 miembros puede contener hasta 4 heteroátomos, y en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, el cual puede ser cuaternizado, oxígeno y azufre, incluyendo sulfóxido y sulfona; y

en donde un –heterociclo (de 3 a 7 miembros) significa un anillo monocíclico heterocíclico de 3 a 7 miembros el cual es alguno saturado, no saturado no aromático, o aromático, en donde el heterociclo de 3 miembros puede contener hasta 1 heteroátomo, un heterociclo de 4 miembros puede contener hasta 2 heteroátomos, un heterociclo de 5 miembros puede contener hasta 4 heteroátomos, un heterociclo de 6 miembros puede contener hasta 4 heteroátomos, y un heterociclo de 7 miembros puede contener hasta 5 heteroátomos y donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, el cual puede ser cuaternizado, oxígeno y azufre, incluyendo sulfóxido y sulfona; y

en donde un –bicicloheterociclo (de 7 a 10 miembros) significa un anillo heterocíclico bicíclico de 7 a 10 miembros, el cual es alguno saturado, no saturado no aromático, o aromático, y contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, el cual puede ser cuaternizado, oxígeno y azufre, que incluye sulfóxido y sulfona; y

en donde el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste de un sal farmacéuticamente aceptable, solvato, radiomarcado, estereoisómero, enantiómero, diastereoméro, mezcla racémica, isómero geométrico, y/o tautómero.

2. Un compuesto de acuerdo a la fórmula (II):



(II)

o un derivado farmacéuticamente aceptable de lo mismo, CARACTERIZADO porque

Y_1 es O;

Q es seleccionado de un benzo fusionado o piridino;

cada R_2 es independientemente seleccionado de:

(a) -halo, ó -CN

(b) -alquilo(C_1-C_6);

a es un número entero seleccionado de 0, 1 ó 2;

la línea punteada en el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que está fusionado al grupo Q representa la presencia o ausencia de un enlace, y cuando esa línea punteada representa la presencia de un enlace entonces R_3 y un R_4 están ausentes;

R_3 es seleccionado de:

(a) -H;

cada R_4 es independientemente seleccionado de:

(a) -H; o

(b) -halo, o -CN; o

(c) -X, -alquil(C_1-C_6)-X, -heterociclo (de 5 ó 6 miembros)-X, o -heterociclo (de 5 ó 6 miembros)-alquil(C_1-C_6)-X; o

(d) -C(=Y)X, -C(=Y)T_3, -C(=Y)YX, -C(=Y)YT_3, -C(=Y)N(T_1)(T_2), -C(=Y)N(R_9)CN, -C(=Y)N(R_9)X, -C(=Y)N(R_9)CH_2CH_2N(T_1)(T_2), -C(=Y)N(R_9)YH, -C(=Y)N(R_9)YX, -C(=Y)N(R_9)YCH_2X, -C(=Y)N(R_9)YCH_2CH_2X, o -C(=Y)N(R_9)S(=O)$_2$$T_3$; o

(e) -N(R_9)X, -N(R_9)-CH_2X, -N(R_9)-CH_2CH_2X, -N(R_9)-CH_2CH_2N(R_9)X, -N(R_9)CH_2CH_2N(T_1)(T_2), -N(R_9)CH_2C(=Y)X, -N((C_1-C_6)alquil-C(=O)OR_9)$_2$, -N(R_9)CH_2N(R_9)C(=N(R_{12}))N(R_{12})$_2$, -N(R_9)-CH_2CH_2N(R_9)C(=N(R_{12}))N(R_{12})$_2$, -N(T_1)(T_2), -N(T_3)C(=Y)T_3, -N(T_3)C(=Y)YT_3, -N(T_3)C(=Y)N(T_1)(T_2), -N(T_3)S(=O)$_2$$T_3$, o -N($T_3$)S(=O)$_2$N($T_1$)($T_2$); o

-YX, -OT_3 o ST_3

X es:

(a) -H, -alquilo(C_1-C_6), -alquenilo(C_2-C_6), -alcoxi(C_1-C_6), -cicloalquilo(C_3-C_7), -heterociclo (de 5 ó 6 miembros), o -bicicloheterociclo (de 7 a 10 miembros), cada uno de los cuales está sustituido o no sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_8 independientemente seleccionados; o

(b) -fenilo, -bencilo, -naftalenilo, o -heteroarilo (de 5 ó 6 miembros), cada uno de los cuales está sustituido o no sustituido con 1 ó 2 grupos R_7 independientemente seleccionados;

cada Y es independientemente seleccionado de O;

A y B son independientemente seleccionados de:

(a) -H; o

(b) A-B juntos pueden formar un puente(C_2-C_6), el cual contiene opcionalmente -HC=CH- o -O- dentro del puente(C_2-C_6); donde el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que está fusionado al grupo Q puede estar en la configuración *endo*- o *exo*- con respecto del puente A-B; o

(c) A-B juntos pueden formar un puente -CH_2-N(R_a)-CH_2-, un

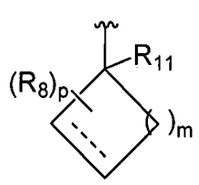
donde el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que está fusionado al grupo Q puede estar en la configuración *endo*- o *exo*- con respecto del puente A-B;

R_a es seleccionado de -H, o -alquilo(C_1-C_6);

Z es -[alquilo(C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido por R_1]$_h$-, donde h es 0 ó 1; o -[alquenilo(C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido por R_1]; cada R_1 es independientemente seleccionado de:

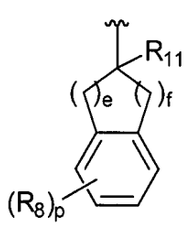
(a) -alquilo(C_1-C_{10}), -alquenilo(C_2-C_{10}), -alquinilo(C_2-C_{10}), -O-alquilo(C_1-C_6), -cicloalcoxi(C_3-C_7), -bicicloalquilo(C_6-C_{14}), -tricicloalquilo(C_8-C_{20}), -cicloalquenilo(C_5-C_{10}), -bicicloalquenilo(C_7-C_{14}), -tricicloalquenilo(C_8-C_{20}), -heterociclo (de 3 a 7 miembros), -bicicloheterociclo (de 7 a 10 miembros), cada uno de los cuales está sustituido o no sustituido con 1, 2, o 3 grupos R_8 independientemente seleccionados; o

(b)



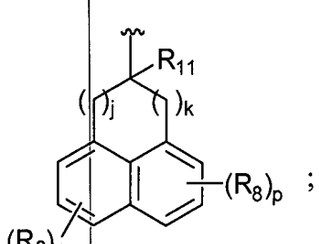
(i)

,



(ii)

, o



(iii)

; o

(c) -fenilo, -naftalenilo, cada uno de los cuales está sustituido o no sustituido con un grupo R_7;

cada R_6 es independientemente seleccionado de -H;

cada R_7 es independientemente seleccionado de -alquilo(C_1-C_4), $-OR_9$, $-C(halo)_3$, $-CH(halo)_2$, $-CH_2(halo)$, -CN, -halo, $-N(R_9)_2$, o $-OC(=O)R_9$;

cada R_8 es independientemente seleccionado de -alquilo(C_1-C_4), tetrazolilo, imidazolilo, furanilo, -fenilo, -alquil(C_1-C_6)-$COOR_9$, $-OR_9$, $-SR_9$, $-C(halo)_3$, $-CH(halo)_2$, $-CH_2(halo)$, -CN, =O, -halo, $-N(R_9)$alquil(C_1-C_6)- $COOR_9$, $-N(R_9)_2$, $-N(R_9)S(=O)_2R_{12}$, $-N(R_9)C(=O)R_{12}$, $-N(R_9)C(=O)OR_{12}$, $-C(=O)R_9$, $-C(=O)N(T_1)(T_2)$, $-C(=O)OR_9$, $-OC(=O)R_9$, o $-S(=O)_2R_9$;

cada R_9 es independientemente seleccionado de -H, -alquilo(C_1-C_6), -cicloalquilo(C_3-C_8), -fenilo, -bencilo, -heterociclo (de 3 a 6 miembros), $-C(halo)_3$, $-CH(halo)_2$, o $-CH_2(halo)$;

si h es 0, entonces R_{11} se puede seleccionar de -H, $-C(=O)OR_9$, o $-C(=O)N(R_6)_2$ o R_{11} puede ser -alquilo(C_1-C_4);

si h es 1, entonces R_{11} se puede seleccionar de -H,;

cada R_{12} es independientemente seleccionado de -H o -alquilo(C_1-C_4);

m es un número entero seleccionado de 3, 4, 5, 6, 7, 8, ó 9;

e y f son cada uno un número entero seleccionado de 0 ó 1con la condición que $2 \leq (e + f) \leq 5$;

j y k son cada uno un número entero seleccionado de 0 ó 1 con la condición que $1 \leq (j + k) \leq 4$;

cada p es un número entero independientemente seleccionado de 0 ó 1;

cada T_1, T_2, y T_3 es independientemente -H o -alquilo(C_1-C_{10}) el cual está sustituido o no sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_8 independientemente

seleccionados y, o T_1 y T_2 pueden juntos formar un anillo de 5 a 8 miembros donde el número de átomos en el anillo incluye los átomos de nitrógeno a los cuales T_1 y T_2 están unidos, dicho anillo de 5 a 8 miembros está sustituido o no sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_8 independientemente seleccionados y, opcionalmente, cualquier átomo de carbono en dicho anillo de 5 a 8 miembros es independientemente reemplazado por O, o $N(R_6)$;

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

con la condición que si Z es -[alquilo(C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido por $R_1]_h$ y h=0 entonces R_4 no es COOH; y

en donde -heteroarilo (de 5 ó 6 miembros) significa un anillo monocíclico heterocíclico de 5 o 6 miembros aromático, donde por lo menos un átomo de carbono se sustituye con un heteroátomo seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y

en donde un –heterociclo (de 5 o 6 miembros) significa un anillo monocíclico heterocíclico de 5 ó 6-miembros el cual es alguno saturado, no saturado no aromático, o aromático, en donde el heterociclo de 5 miembros puede contener hasta 4 heteroátomos y un heterociclo de 6 miembros puede contener hasta 4 heteroátomos, y en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, el cual puede ser cuaternizado, oxígeno y azufre, incluyendo sulfóxido y sulfona; y

en donde un –heterociclo (de 3 a 7 miembros) significa un anillo monocíclico heterocíclico de 3 a 7 miembros el cual es alguno saturado, no saturado no aromático, o aromático, en donde el heterociclo de 3 miembros puede contener hasta 1 heteroátomo, un heterociclo de 4 miembros puede contener hasta 2 heteroátomos, un heterociclo de 5 miembros puede contener hasta 4 heteroátomos, un heterociclo de 6 miembros puede contener hasta 4

heteroátomos, y un heterociclo de 7 miembros puede contener hasta 5 heteroátomos y donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, el cual puede ser cuaternizado, oxígeno y azufre, incluyendo sulfóxido y sulfona; y

en donde un –bicicloheterociclo (de 7 a 10 miembros) significa un anillo heterocíclico bicíclico de 7 a 10 miembros, el cual es alguno saturado, no saturado no aromático, o aromático, y contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, el cual puede ser cuaternizado, oxígeno y azufre, que incluye sulfóxido y sulfona; y

en donde el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste de un sal farmacéuticamente aceptable, solvato, radiomarcado, estereoisómero, enantiómero, diastereoméro, mezcla racémica, isómero geométrico, y/o tautómero.

3. El compuesto de acuerdo cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, CARACTERIZADO porque cuando la línea punteada está presente y un R_4 está presente.

4. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 3, CARACTERIZADO porque R_3 está ausente.

5. El compuesto de acuerdo cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, CARACTERIZADO porque Q es seleccionado de benzo y piridino.

6. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 5, CARACTERIZADO porque las posiciones 2 y 3 del piridino se encuentran fusionadas al anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno.

7. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 5 o 6, CARACTERIZADO porque Q es benzo.

8. El compuesto de acuerdo cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, CARACTERIZADO porque a es 0.

9. El compuesto de acuerdo cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, CARACTERIZADO porque cada R_4 es independientemente seleccionado de:

(a) -C(=Y)YX; o

(b) -N(R_9)X.

10. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 9, CARACTERIZADO porque cada Y es O y X de –C(=Y)YX es –H o –alquilo(C_1-C_6).

11. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 9, CARACTERIZADO porque X de –N(R_9)X es –alquilo(C_1-C_6) sustituido con un grupo R_8, -heterociclo (de 5 ó 6 miembros) sustituido un grupo R_8, -fenilo sustituido con un grupo R_7, o –heteroarilo (de 5 ó 6 miembros) sustituido con un grupo R_7.

12. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 11, CARACTERIZADO porque cada R_7 o R_8 es -C(=O)OR_9.

13. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 12, CARACTERIZADO porque cada R_9 es –H.

14. El compuesto de acuerdo cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, CARACTERIZADO porque R_4 es -C(=O)OX.

15. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 14, CARACTERIZADO porque R_4 es -C(=O)OH.

16. El compuesto de acuerdo cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, CARACTERIZADO porque R_4 es -N(H)X, donde X es a -heterociclo (de 5 ó 6 miembros) sustituido con un grupo R_8, donde R_8 es -C(=O)OR_9.

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, CARACTERIZADO porque R_8 es -C(=O)OH.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 16 o 17, CARACTERIZADO porque R_8 está unido a X en una posición en el anillo ya sea orto respecto de o meta respecto del punto de unión de X al N de -N(H)X.

19. El compuesto de acuerdo cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, CARACTERIZADO porque R_4 es -N(H)X, donde X es -alquilo(C_1-C_6) sustituido con un grupo R_8, donde R_8 es -C(=O)OR_9.

20. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 19, CARACTERIZADO porque R_8 es -C(=O)OH.

21. El compuesto de acuerdo cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, CARACTERIZADO porque al menos un R_4 es -heterociclo (de 5 ó 6 miembros)-X, donde X es fenilo o -heteroarilo (de 5 ó 6 miembros) cada uno de los cuales está sustituido con un grupo R_7.

22. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 21, CARACTERIZADO porque R_7 es -C(=O)OR_9.

23. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 22, CARACTERIZADO porque R_9 es –H.

24. El compuesto de acuerdo cualquiera de las reivindicaciones 21 a 23, CARACTERIZADO porque R_7 es -C(=O)OR_9 y R_7 está unido a X en una posición en el anillo ya sea orto respecto de o meta respecto del punto de unión de X al -heterociclo (de 5 ó 6 miembros) del -heterociclo (de 5 ó 6 miembros)-X.

25. El compuesto de acuerdo cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, CARACTERIZADO porque al menos un R_4 es -heterociclo (de 5 ó 6 miembros)-

alquil(C_1-C_6)-X, donde X es fenilo o -heteroarilo (de 5 ó 6 miembros) cada uno de los cuales está sustituido con un grupo R_7.

26. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 25, CARACTERIZADO porque R_7 es -C(=O)OR_9.

27. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 26, CARACTERIZADO porque R_9 es –H.

28. El compuesto de acuerdo cualquiera de las reivindicaciones 25 a 27, CARACTERIZADO porque el grupo -C(=O)OR_9 está unido al fenilo o -heteroarilo (de 5 ó 6 miembros) en una posición en el anillo ya sea orto respecto de o meta respecto del punto de unión del fenilo o -heteroarilo (de 5 ó 6 miembros) al alquilo(C_1-C_6) del -heterociclo (de 5 ó 6 miembros)-alquil(C_1-C_6)-X.

29. El compuesto de acuerdo cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, CARACTERIZADO porque cada R_4 es independientemente seleccionado de X, donde al menos un X es -heterociclo (de 5 ó 6 miembros) o -heteroarilo (de 5 ó 6 miembros), cada uno de los cuales se encuentra opcionalmente sustituido con -C(=O)OR_9.

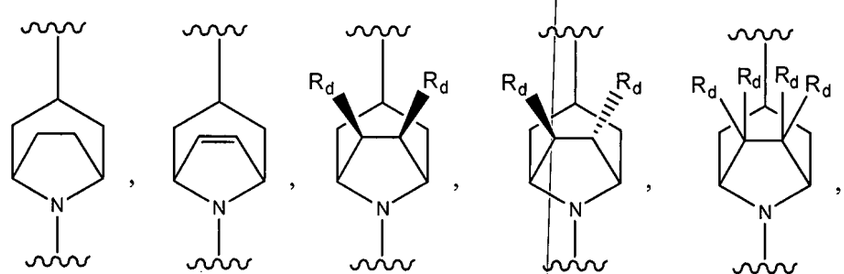
30. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 29, CARACTERIZADO porque R_9 es –H.

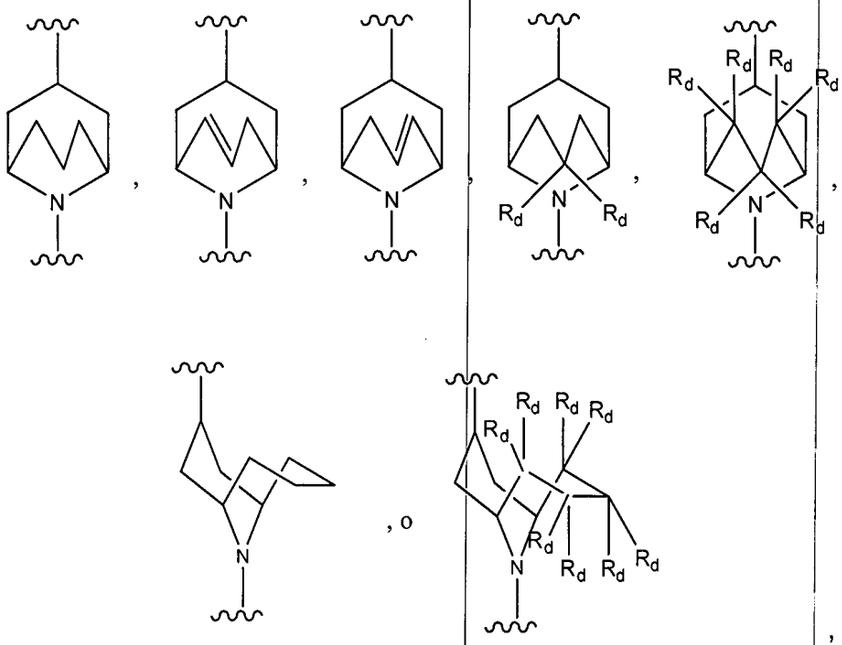
31. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 29 o 30, CARACTERIZADO porque el grupo -C(=O)OR_9 está unido al -heterociclo (de 5 ó 6 miembros) o -heteroarilo (de 5 ó 6 miembros) en una posición en el anillo ya sea orto respecto de o meta respecto del punto de unión del -heterociclo (de 5 ó 6 miembros) o -heteroarilo (de 5 ó 6 miembros) al anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que está fusionado al grupo Q.

32. El compuesto de acuerdo cualquiera de las reivindicaciones 29 a 31, CARACTERIZADO porque al menos un X es -tetrazolilo.

33. El compuesto de acuerdo cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, CARACTERIZADO porque A y B son cada uno -H.

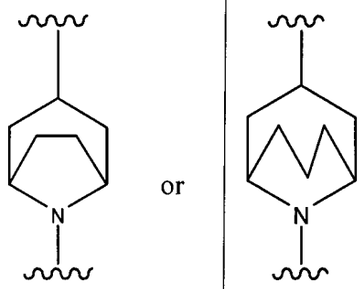
34. El compuesto de acuerdo cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, CARACTERIZADO porque A y B juntos forman un puente de modo que la piperidina puenteada es seleccionada del grupo que consiste de:





donde cada R_d es independientemente seleccionado de -H.

35. El compuesto de acuerdo cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32 y 34, CARACTERIZADO porque A y B juntos forman un puente de modo que la piperidina puenteada es seleccionada del grupo que consiste de:

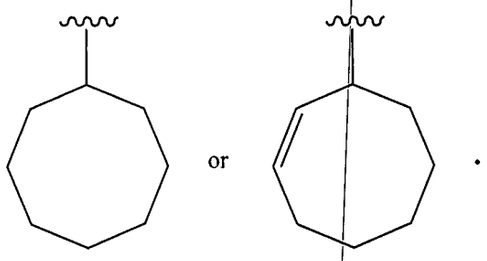


36. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 35, CARACTERIZADO porque el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que está fusionado al grupo Q se encuentra en la configuración *endo* con respecto del puente A-B de la piperidina puenteada.

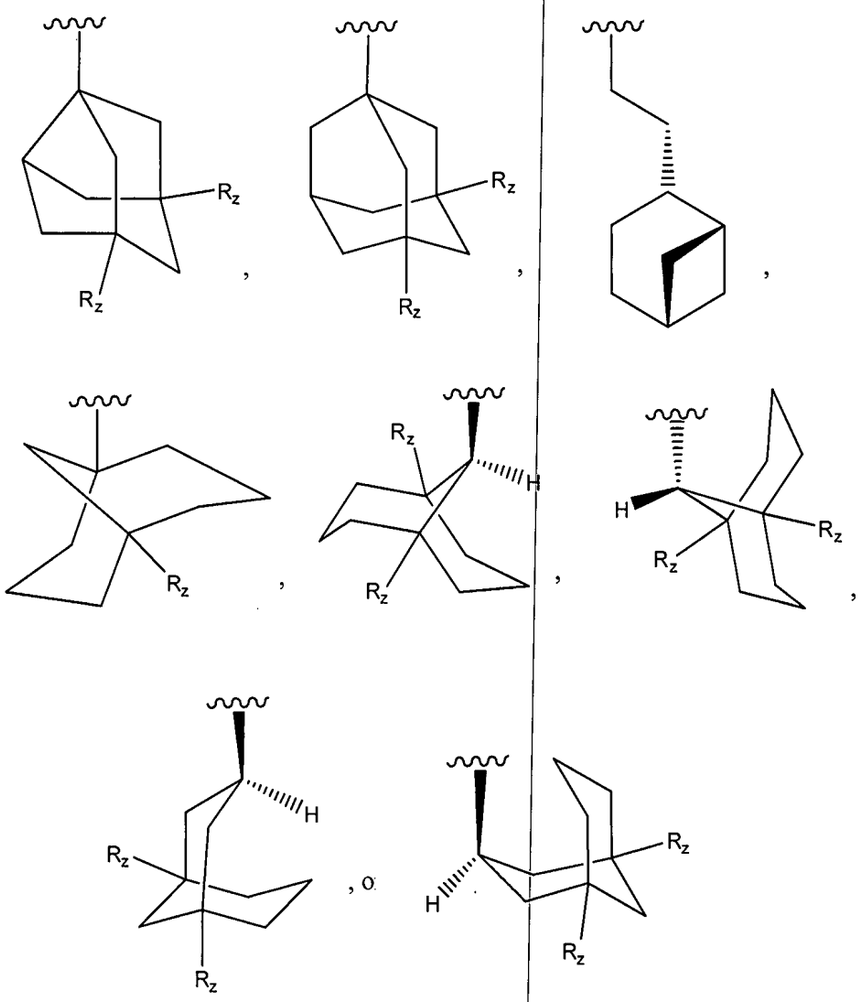
37. El compuesto de acuerdo cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, CARACTERIZADO porque h es 0 y R_1 es -alquilo(C_1-C_{10}), -alquenilo(C_2-C_{10}), -alquinilo(C_2-C_{10}), -cicloalquil(C_3-C_{14})o, -cicloalquenilo(C_3-C_{14}), -bicicloalquilo(C_6-C_{14}), -bicicloalquenilo(C_7-C_{14}), o -tricicloalquilo(C_8-C_{20}), cada uno de los cuales está sustituido o no sustituido con 1, 2 o 3 grupos R_8 independientemente seleccionados.

38. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 37, CARACTERIZADO porque R_1 es -cicloalquilo(C_3-C_{14}), -cicloalquenilo(C_3-C_{14}), -bicicloalquilo(C_6-C_{14}), -bicicloalquenilo(C_7-C_{14}), o -tricicloalquilo(C_8-C_{20}), cada uno de los cuales está sustituido o no sustituido con 1, 2, o 3 grupos R_8 independientemente seleccionados.

39. El compuesto de acuerdo cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38, CARACTERIZADO porque h es 0 y R_1 es seleccionado del grupo que consiste de:



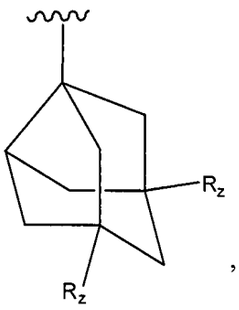
40. El compuesto de acuerdo cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38, CARACTERIZADO porque h es 0 y R_1 es seleccionado del grupo que consiste de:



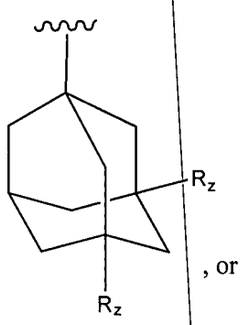
donde cada R_z es independientemente seleccionado de -H, -alquilo(C_1-C_4), -OH, y –CN.

41. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 40, CARACTERIZADO porque cada R_Z es independientemente seleccionado de -H y -CH_3.

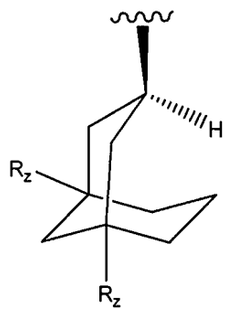
42. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 40 o 41, CARACTERIAZADO porque h es 0 y R_1 es seleccionado del grupo que consiste de:



,



, or

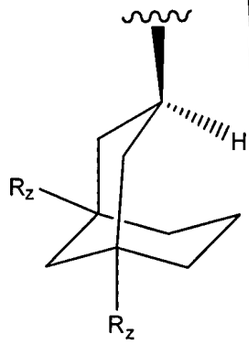


,

donde cada R_z es independientemente seleccionado de -H, -alquilo(C_1-C_4), -OH, y –CN.

43. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 42, CARACTERIZADO porque cada R_z es independientemente seleccionado de -H y -CH_3.

44. El compuesto de acuerdo cualquiera de las reivindicaciones 42 a 43, CARACTERIZADO porque h es 0 y R_1 es:



,

donde cada R_z es -H.

45. El compuesto de acuerdo cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, CARACTERIZADO porque a es 1 y R_2 es -halo,

46. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 45, CARACTERIZADO porque R_2 es -F.

52

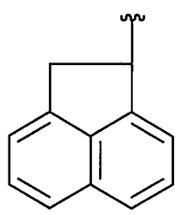
47. El compuesto de acuerdo cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38, 40 a 44, 45 y 46, CARACTERIZADO porque el grupo R_1-se encuentra en la configuración *exo* con respecto del puente A-B de la piperidina puenteada.

48. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, CARACTERIZADO porque -Z-R_1 es seleccionado de:

(a) cicloalquilo(C_6-C_{12}); o

(b) cicloalquenilo(C_5-C_8); o

(c)



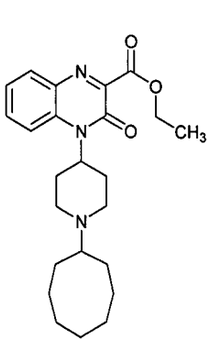
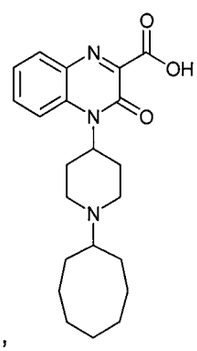
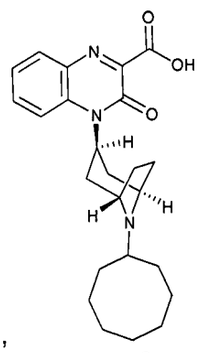
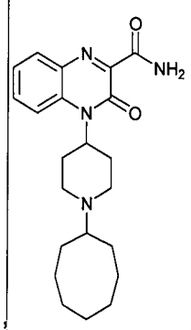
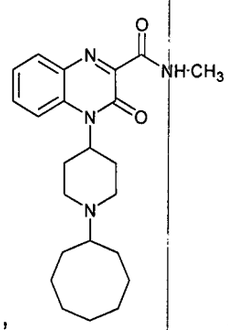
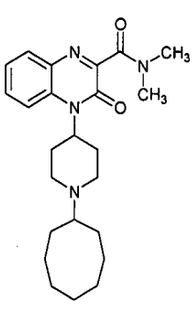
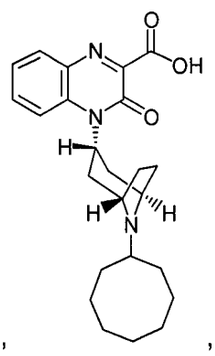
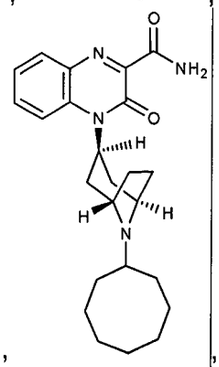
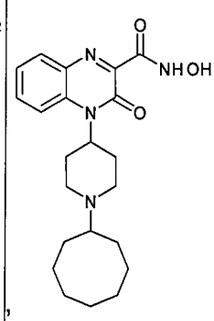
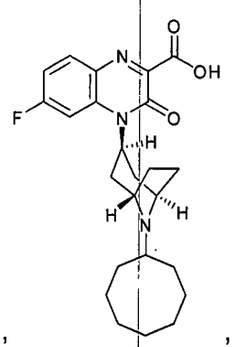
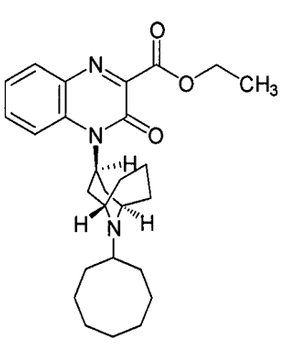
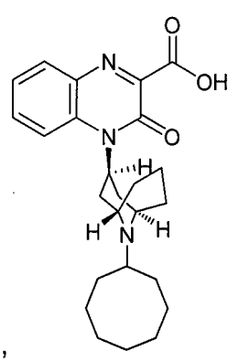
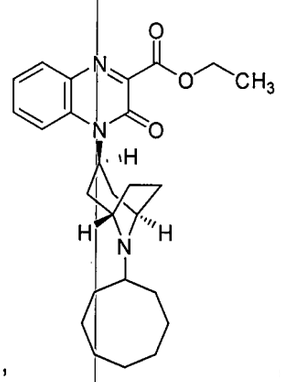
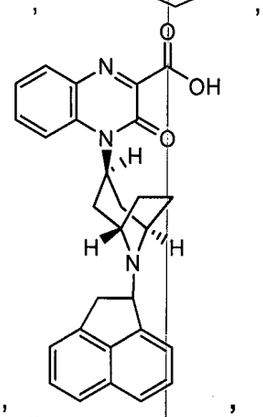
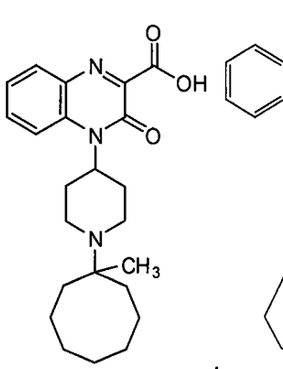
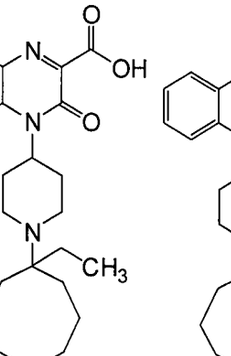
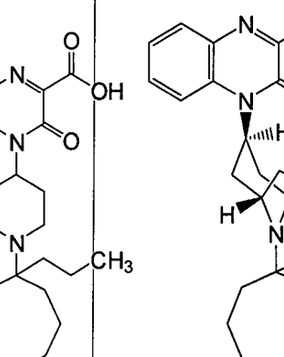
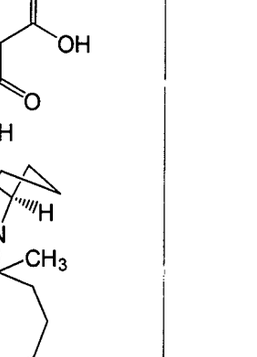
; o

(d) cicloalquilo(C_6-C_{12}) opcionalmente sustituido por un -alquilo(C_1-C_4).

49. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 48, CARACTERIZADO porque -Z-R_1 es ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, cicloundecilo, o ciclododecilo.

50. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 48, CARACTERIZADO porque -Z-R_1 es ciclohexenilo, cicloheptenilo, o ciclooctenilo.

51. El compuesto de acuerdo cualquiera de las reivindicaciones 1 a 50, CARACTERIZADO porque el compuesto se selecciona del grupo que consiste de:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

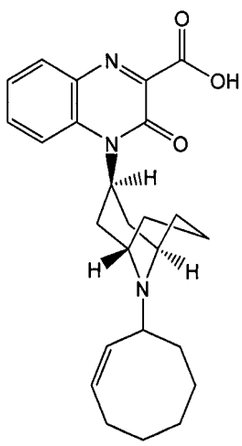
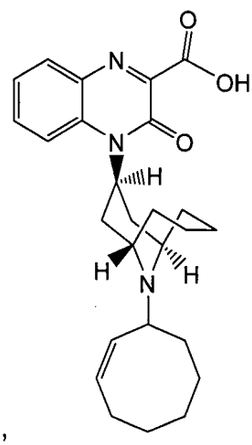
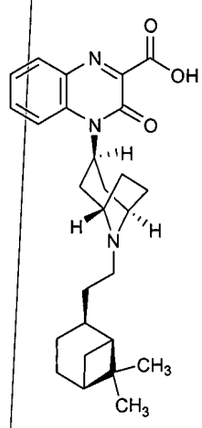
,

,

,

,

54

, , y .

52. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 51, CARACTERIZADO porque el derivado farmacéuticamente aceptable es una sal farmacéuticamente aceptable.

53. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 52 CARACTERIZADO porque el derivado farmacéuticamente aceptable es una sal clorhidrato, una sal sódica o una sal de potasio.

54. Una composición, CARACTERIZADA porque comprende una cantidad efectiva del compuesto o un derivado farmacéuticamente aceptable del compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 53 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste de un sal farmacéuticamente aceptable, solvato, radiomarcado, estereoisómero, enantiómero, diastereoméro, mezcla racémica, isómero geométrico, y/o tautómero.

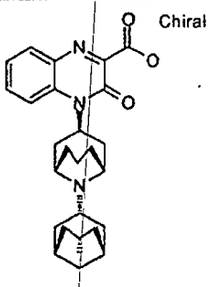
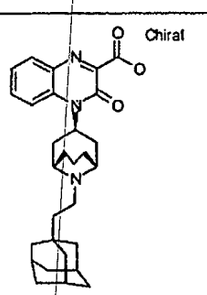
Datos Experimentales Adicionales I

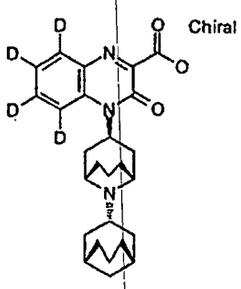
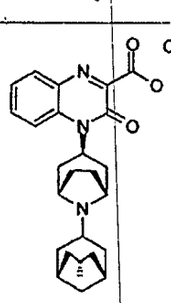
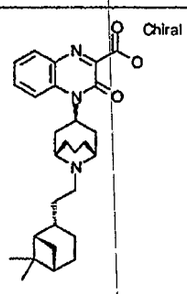
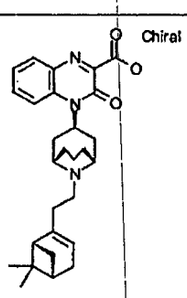
PURDUE Discovery Informatics

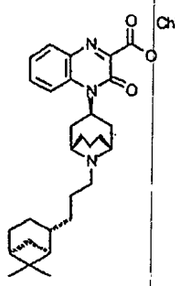
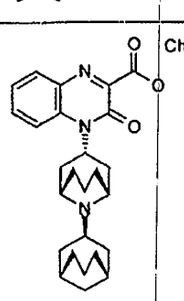
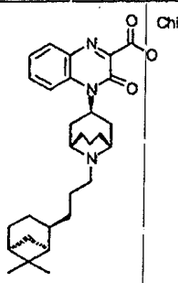
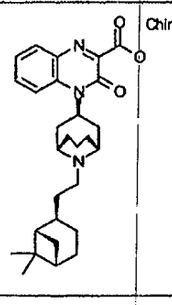
ORL1 Biodata Search Result

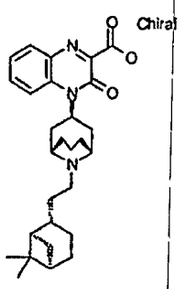
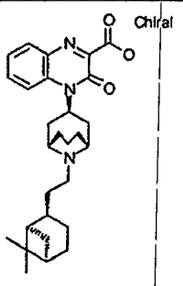
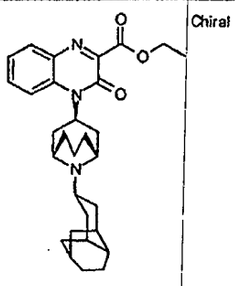
156 records are found.

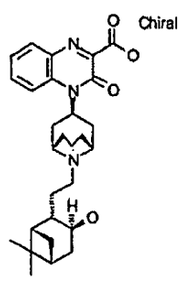
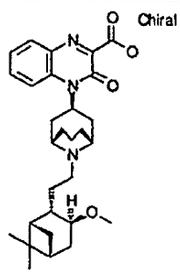
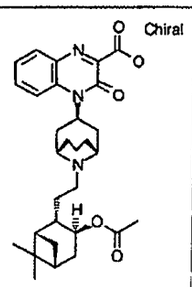
Search data for checked v numbers Submit

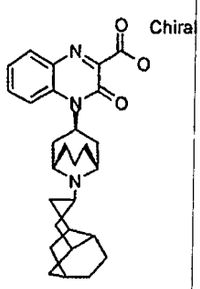
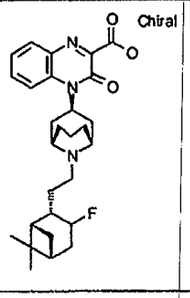
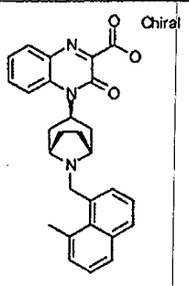
☐ V Number	ORL1 Biodata (nM, Emax:%) [mean ±SEM]				Mol. Structure
1 ☐	R	Ki	GTP EC50	GTP Emax cAMP EC50	
	ORL1	1.08±.11	.55±.06	47.5±3.48	
	Mu	61.61±8.68	>20uM	-1±0	
	Kappa	75.44±7.77	>20uM	1.33±.33	
	Delta	690.54±57.19	3955.78±1811.97	10±1.73	
2 ☐	R	Ki	GTP EC50	GTP Emax cAMP EC50	
	ORL1	343.84±61.45			
	Mu				
	Kappa				
	Delta				

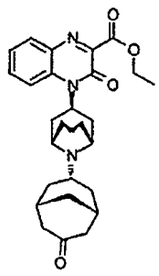
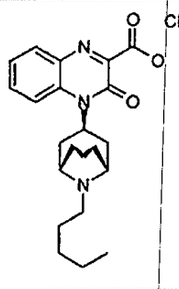
3 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 14.08±.46 7.47±.82 32.67±.67 Mu 569.62±61.74 >20uM Kappa 521.84±85.25 >20uM 1±0 Delta 8460.62±1160.06	 Chiral
4 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 1.46±.2 3.53±.2 50.33±1.76 Mu 109.09±5.76 >20uM -1±0 Kappa 491.27±72.63 >20uM Delta 2069.78±84.58	 Chiral
5 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 .61±.05 5.71±.67 91.67±2.91 Mu 442.2±116.45 >20uM Kappa 28.49±9.21 >20uM Delta 3424.62±837.21	 Chiral
6 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 25±1.13 216.54±20.46 88±6.87 Mu 998.32±51.13 >20uM Kappa 536.76±45.26 >20uM Delta 5026.76±669.85	 Chiral
7 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 56.51±7.78 373.53±34.4 110±11.14 Mu 559.05±46.3 2309.86±217.72 15.33±1.67 Kappa 1026.23±362.37 Delta 2185.37±206.94	

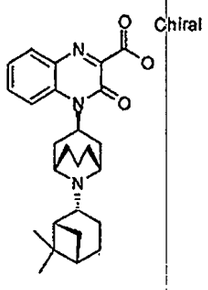
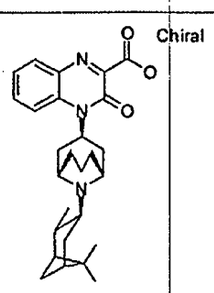
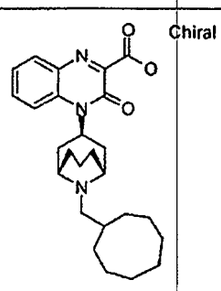
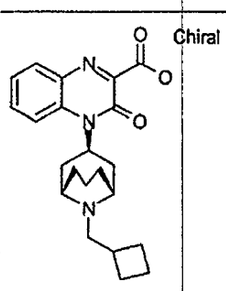
		 Chiral
8 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 >20uM Mu Kappa Delta	 Chiral
9 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 110.95±28.8 323.53±55.76 94.33±.33 Mu 357.64±31.43 >20uM Kappa 42.74±12.93 >20uM Delta 2270.25±525.24	 Chiral
10 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 3.83±.27 31.12±2.49 83.33±2.67 Mu 1053.58±107.49 Kappa 83.39±16.92 >20uM Delta >20uM	 Chiral
11 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 94.34±2.59 379.64±34.08 65.67±5.17 Mu 4063.54±722.53 Kappa 31.07±1.17 >20uM Delta 9723.93±1980.72	

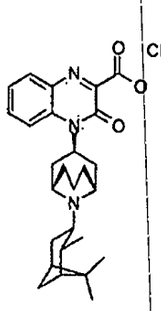
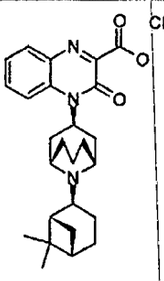
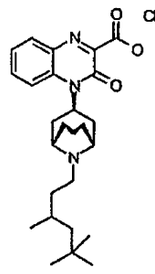
			
		50	
12 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 73.56±10.74 153.8±6.3 42±2.65 Mu 1985.28±411.85 Kappa 42.76±10.04 >20uM Delta 7226.7±2231.21		
13 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 24.21±3.91 >20uM -.5±.5 Mu Kappa Delta		
14 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 1209.84±245.16 Mu Kappa Delta		

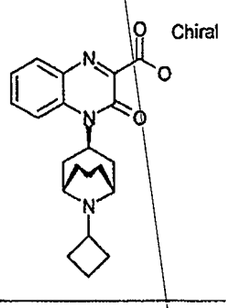
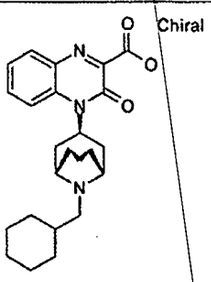
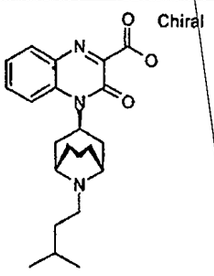
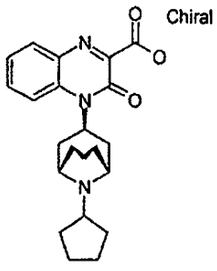
		 Chiral
15 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 2756.04±342.55 Mu Kappa Delta	 Chiral
☐		1
16 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 1159.59±190.7 Mu Kappa Delta	 Chiral
17 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 52.23±6.31 100.7±23.9 11.67±.67 Mu Kappa Delta	

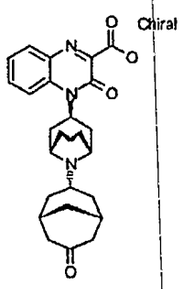
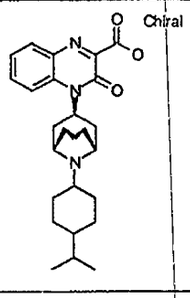
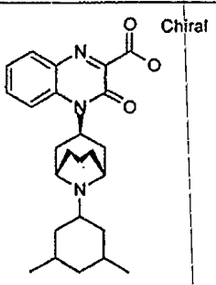
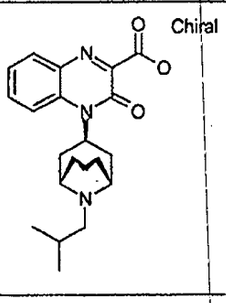
		 Chiral
18 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 14.57±2.51 89.02±9.72 120±2.65 Mu 3455.99±766.73 Kappa 109.77±25.46 >20uM Delta >20uM	 Chiral
☐		
19 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 402.76±33.82 Mu Kappa 11626.25 Delta	 Chiral
☐		

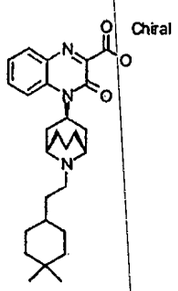
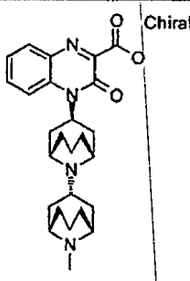
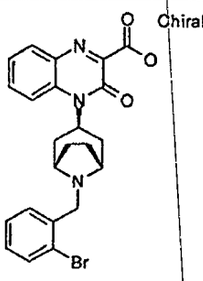
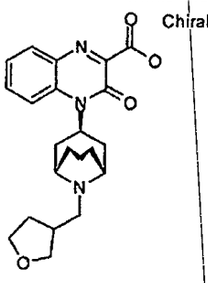
☐		
20 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 21.53±1.1 45.4±11.44 37±1.15 Mu 9760.01±1031.38 Kappa 343.29±32.04 >20uM Delta >20uM	Chiral 
21 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 357.85±11.03 Mu Kappa Delta	Chiral 
22 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 2819.77±834 Mu Kappa Delta	

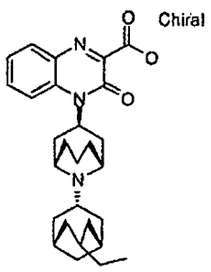
		 Chiral
23 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 14.89±2.59 60.04±8.37 56.33±1.2 Mu 228.08±40.57 >20uM Kappa 271.86±15.72 >20uM Delta 4720.02±614.14	 Chiral
24 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 264.1±33.98 >20uM -.33±.67 Mu Kappa Delta	 Chiral
25 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 1515.8±147.95 Mu Kappa Delta	 Chiral
26 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 60.55±7.27 62.47±8.66 23.33±3.48 Mu Kappa Delta	

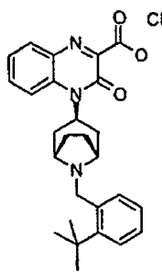
		 Chiral
27 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 54.44±12.8 266.97±47.83 92.33±4.18 Mu 2070.27±81.97 Kappa 892.05±54.4 >20uM Delta >20uM	 Chiral
☐		
28 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 142.07±30.4 762.95±7.57 69.33±4.98 Mu 6401.98±108.7 Kappa 1191.7±434.31 Delta >20uM	 Chiral
29 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 593.5±68.5 Mu Kappa Delta	

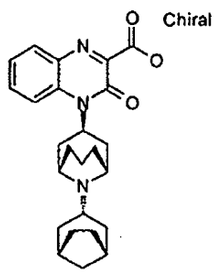
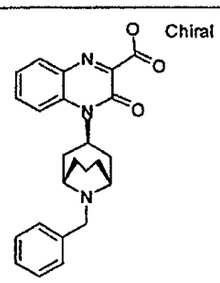
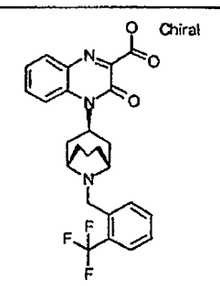
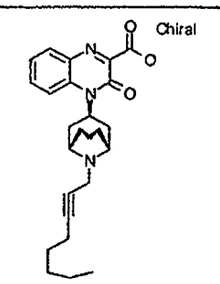
		 Chiral
30 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 3186.14±201.62 Mu Kappa Delta	 Chiral
31 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 1490.27±418.16 Mu Kappa Delta	 Chiral
32 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 236.85±53.81 1350.62±212.45 107.67±7.75 Mu >20uM Kappa 1560.79±94.06 Delta >20uM	 Chiral
33 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 21.7±1.81 103.67±17.68 90.67±9.26 Mu 3560.44±426.37 Kappa 10977.67±1403.44 Delta >20uM	

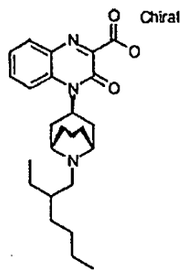
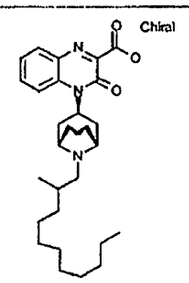
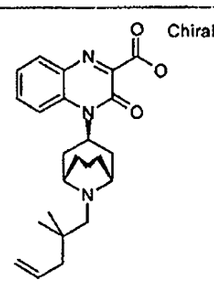
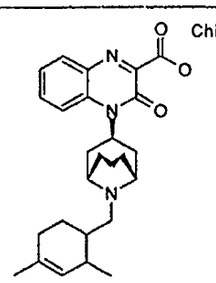
		 Chiral
34 ☐	R ORL1 438.84±86.76 Mu Kappa Delta Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50	 Chiral
35 ☐	R ORL1 319.03±57.09 Mu Kappa Delta Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50	 Chiral
36 ☐	R ORL1 3141.78±133.43 Mu Kappa Delta Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50	 Chiral
37 ☐	R ORL1 2029.26±225.86 Mu Kappa Delta Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50	

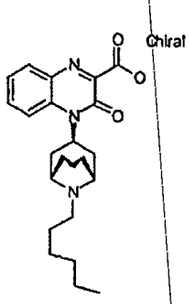
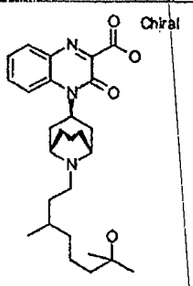
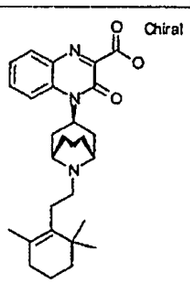
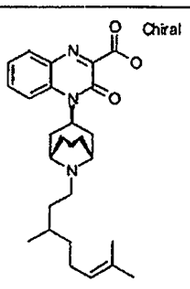
		 Chiral
38 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 6345.54±1094.07 Mu Kappa Delta	 Chiral
39 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 27.29±1.26 124.82±21.32 38.25±4.52 Mu 335.69±15.31 225.75±28.29 67.33±7.22 Kappa 31.33±.41 273.36±41.22 86.33±2.33 Delta 1626.55±446.02	 Chiral
40 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 10863.77±691.01 Mu Kappa Delta	 Chiral
☐		

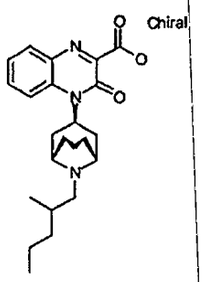
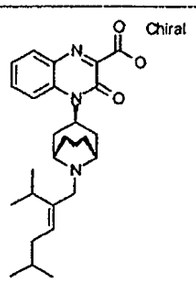
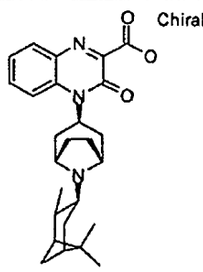
☐		
☐		
41 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 1.08±.11 2.93±.46 72.75±6.8 Mu 83.79±10 >20uM Kappa 282.92±69.52 >20uM Delta 931.47±100.85 >20uM 1±0	Chiral 
42 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 970.71±100.21 Mu Kappa 12247.32 Delta	

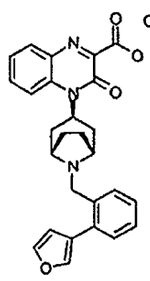
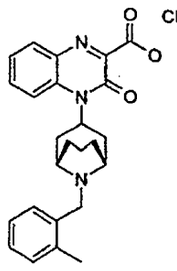
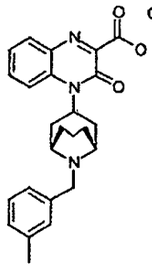
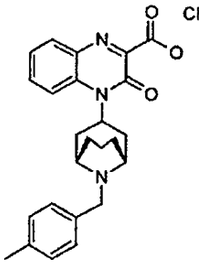
			 Chiral
☐			
☐			
☐			
43 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 17.91±.99 32.68±5.95 34.67±4.1 Mu 11478.46±4226.02 Kappa 9021.94±1759.2 Delta >20uM		

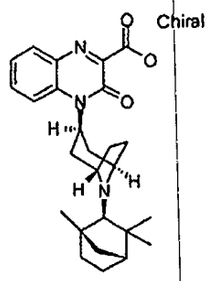
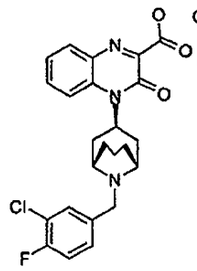
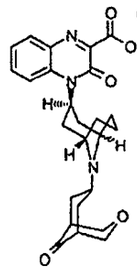
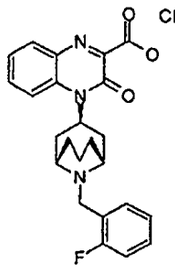
		 Chiral
44 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 291.99±16.06 Mu Kappa 7.58±1.08 95.78±12.51 90.67±5.46 Delta	 Chiral
45 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 574.8±169.02 Mu Kappa 1600.44±72.61 Delta	 Chiral
46 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 480.47±68.55 Mu Kappa Delta	 Chiral
47 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 484.56±114.7 Mu Kappa Delta	

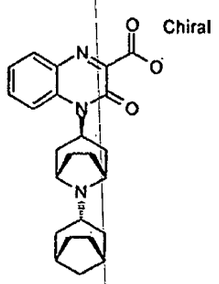
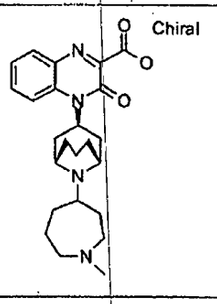
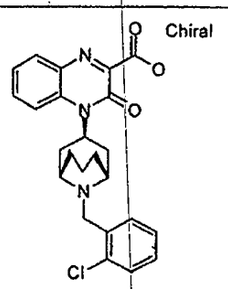
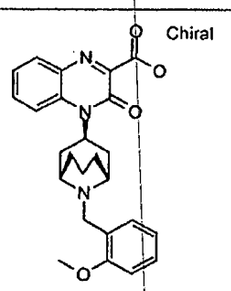
		
48 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 4378.58±715.75 Mu Kappa Delta	
49 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 381.22±33.02 Mu Kappa Delta	
50 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 185.17±13.48 1446.21±360.62 36±3.06 Mu 3449.04±277.97 Kappa 3405.43±814.73 Delta >20uM	
51 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 90.53±6.23 819.01±68.05 60.33±3.93 Mu 3495.19±231.36 Kappa 850.55±35.68 >20uM Delta 18210.78±4414.26	

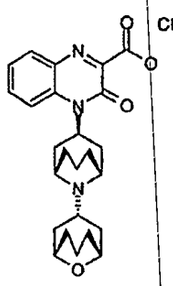
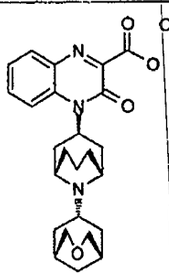
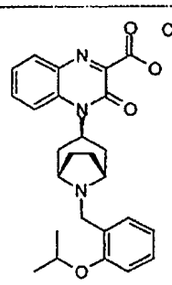
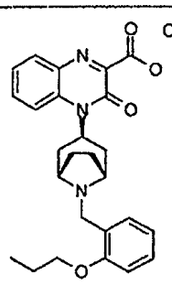
		 Chiral
52 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 >20uM Mu Kappa Delta	 Chiral
53 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 3683.04±1135.1 Mu Kappa Delta	 Chiral
54 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 336.15±45.59 Mu Kappa Delta	 Chiral
55 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 38.41±5.59 716.18±61.82 98.33±8.35 Mu 4110.35±733.09 Kappa 1762.7±157.22 Delta >20uM	

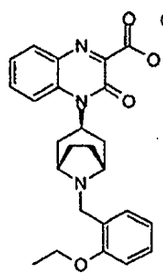
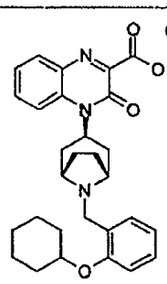
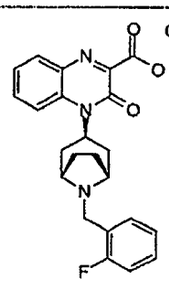
		 Chiral
☐		
56 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 641.97±49.41 Mu Kappa Delta	 Chiral
57 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 338.55±117.48 63.75±6.29 Mu 455.32±61.14 698.97±55.03 20.33±5.24 Kappa 1017.46±155.16 Delta 3694.31±572.7	 Chiral
☐		

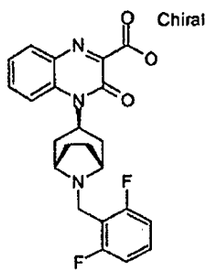
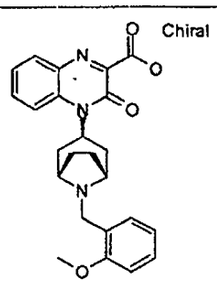
		 Chiral
58 	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 120.52±22.07 373.44±27.8 95.5±5.14 Mu 1919.34±277.49 Kappa 95.71±3.18 1145.15±104.1 92.33±9.21 Delta 7987.15±1404.45	 Chiral
59 	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 225.37±15.88 417.7±61.64 71.33±1.86 Mu 658.07±49.07 >20uM Kappa 199.27±20.73 1375.41±100.67 66.33±5.61 Delta 12918.17±3271.63	 Chiral
60 	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 217.67±23.7 1256.06±258.3 113.25±4.71 Mu 2755.04±1013.44 Kappa 619.87±62.07 4810.52±1482.83 27.25±3.22 Delta 12023.22±2527.27	 Chiral
61	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 676.89±140.72 Mu Kappa Delta	

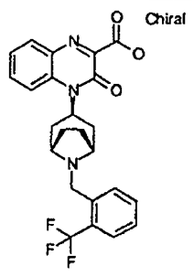
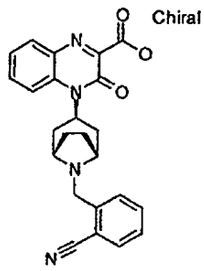
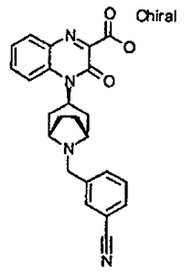
		 Chiral
62 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 292.25±10.04 Mu Kappa 898.89±225.25 3187.47±685.56 59±1.15 Delta	 Chiral
63 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 1674.19±104.52 Mu Kappa Delta	 Chiral
64 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 39.15±1.37 613.28±204.8 138±11.29 Mu 908.18±116.24 431.57±52.61 28.33±4.26 Kappa 94.24±4.64 82.49±21.79 102.33±1.76 Delta 4209.89±1785.49	 Chiral
65 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 60.24±6.68 699.19±34.82 55±10.02 Mu >20uM Kappa 5937.87±993.54 Delta >20uM	

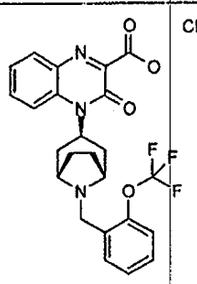
		
66 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 905.71±62.99 Mu Kappa Delta	
67 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 15.58±2.61 89.07±6.13 107.67±5.17 Mu 290.77±59.46 866.17±39.12 90.33±1.76 Kappa 29.04±4.54 463.77±105.72 107.33±7.17 Delta 723.33±172.12 137.8±64.08 110±10.97	
68 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 28.17±2.17 191.95±18 99.67±4.84 Mu 214.76±18.47 718.13±67.83 65±.58 Kappa 106.88±1.72 523.76±83.78 83.33±10.48 Delta 986.03±339.51 66.83±18.48 98±15.31	
69 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 26.83±5.96 133.65±21.78 93.25±3.04 Mu ≥20uM Kappa 4140.02±708.27 Delta ≥20uM	

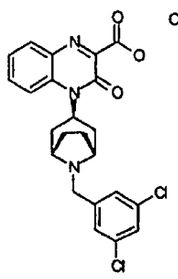
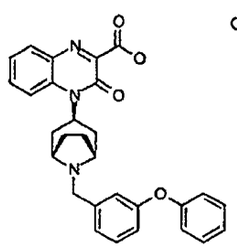
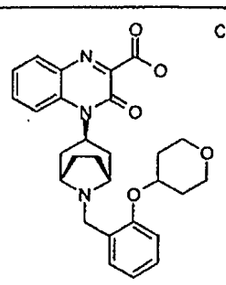
		 Chiral
70 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 30.75±4.32 257.97±13.74 76.75±2.25 Mu 1530.39±38.44 Kappa 3626.39±709.47 Delta >20uM	 Chiral
71 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 166.83±21.34 900.85±106.8 116±5.51 Mu 450.19±56.58 Kappa 1084.14±41.8 Delta >20uM	 Chiral
72 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 151.57±15.3 1144.34±97.79 126±6.11 Mu 281.06±40.21 >20uM Kappa 240.11±40.24 817.31±198.24 50±3.21 Delta >20uM	 Chiral
73 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 138.08±12.63 636.54±106.44 99.67±13.97 Mu 363.45±88.5 745.09±82.94 25.5±2.25 Kappa 236.82±16.58 759.78±71.96 37.67±3.18 Delta 3187.05±1174.42	

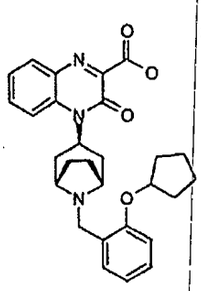
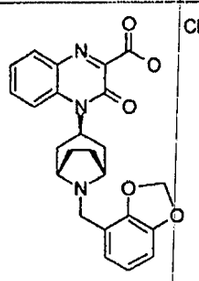
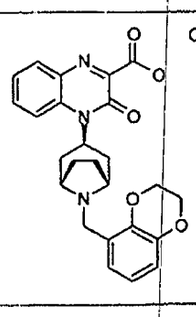
		 Chiral
74 ☐	R ORL1 366.69±25.73 Mu Kappa 1288.03±74.04 Delta Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50	 Chiral
75 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 88.99±10.61 510.28±174.14 108±5.2 Mu Kappa 8.54±2.03 92.08±13.78 107.33±6.36 Delta	 Chiral
☐		
76 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 134.64±10.44 860.22±216.79 106.67±5.49 Mu Kappa 98.81±18.43 564.33±22.49 101±6.08 Delta	

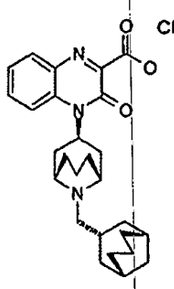
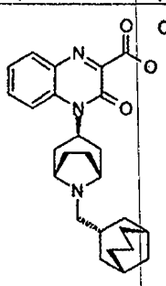
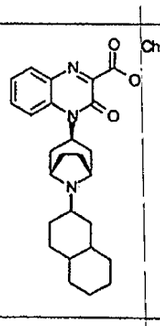
		 Chiral
77 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 50.52±5.14 222.54±30.01 90.33±1.67 Mu Kappa 285.63±80.3 881.17±134.83 57.67±5.24 Delta	 Chiral
☐		
☐		
☐		

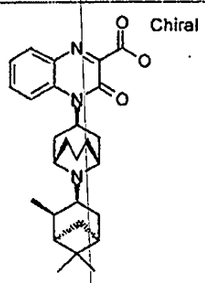
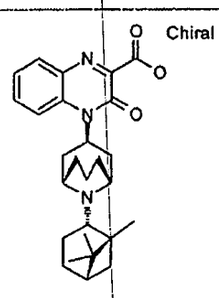
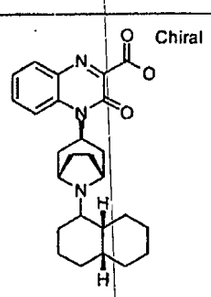
78 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 188.18±16.04 748.73±192 68.67±4.91 Mu Kappa 2885.73±892.17 Delta	
79 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 154.19±18.57 663.18±177.65 74.67±2.73 Mu Kappa 307.84±60.22 1057.93±162.82 90.33±4.26 Delta	
80 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 6469.79±478.23 Mu Kappa 7637.26±643.68 Delta	
☐		

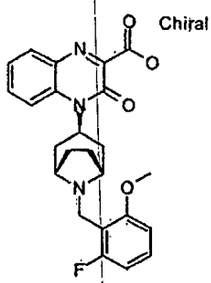
☐				
81 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax ORL1 109.92±15.24 1151.91±231.23 49.33±3.93 Mu Kappa 541.08±139.02 1453.21±173.99 57.67±5.36 Delta	cAMP EC50		Chiral
☐				
82 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax ORL1 675.28±70.85 Mu Kappa 909.88±83.49 2681.92±274.23 70.67±4.06 Delta	cAMP EC50		

		 Chiral
☐		
83 ☐	R ORL1 6283.3±823.48 Mu Kappa 3422.09±1301.55 Delta Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50	 Chiral
84 ☐	R ORL1 2117.47±881.46 Mu Kappa 4354.33±603.14 Delta Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50	 Chiral
85 ☐	R ORL1 111.54±15.57 2715.29±150.04 103.33±4.67 Mu Kappa 1567.06±55.5 Delta Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50	

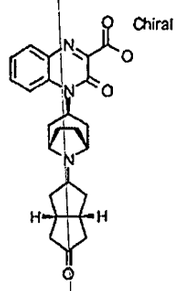
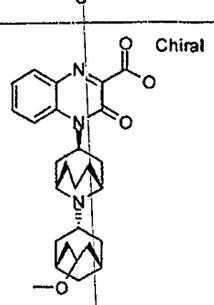
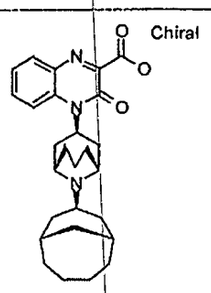
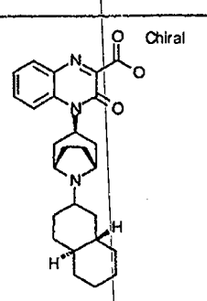
					 Chiral
86 ☐	R ORL1 Mu Kappa Delta	Ki 121.8±28.99 317.57±94.29	GTP EC50 808.15±105.38 1566.41±165.15	GTP Emax 58.67±2.96 39.67±2.73	cAMP EC50	 Chiral
☐						
87 ☐	R ORL1 Mu Kappa Delta	Ki 90.41±22.52 716.1±139.52	GTP EC50 1081.39±282.18 >20uM	GTP Emax 47.33±2.91	cAMP EC50	 Chiral
88 ☐ -	R ORL1 Mu Kappa Delta	Ki 578.64±84.16	GTP EC50	GTP Emax	cAMP EC50	

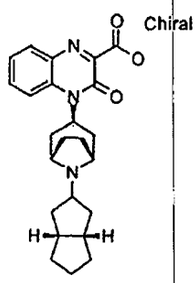
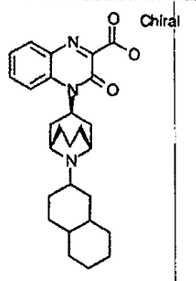
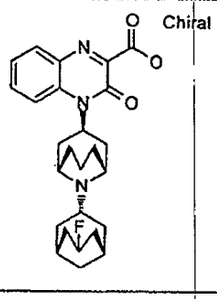
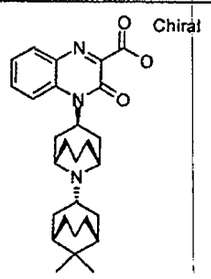
					 Chiral
89 ☐	R ORL1 Mu Kappa Delta	Ki 237.75±22.88	GTP EC50 >20uM	GTP Emax	cAMP EC50	 Chiral
☐						
90 ☐	R ORL1 Mu Kappa Delta	Ki 43.02±2.33	GTP EC50 540.15±119.75	GTP Emax 34.33±.88	cAMP EC50	 Chiral
☐						

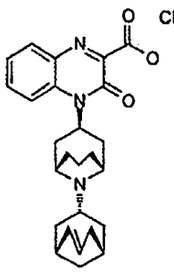
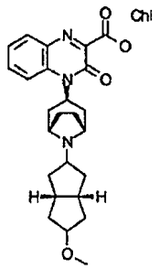
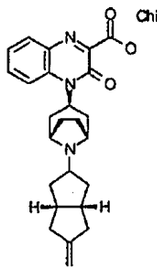
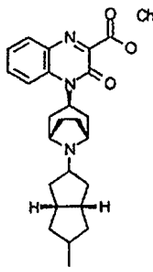
91 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 791.75±62.04 Mu Kappa Delta	
92 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 208.3±20.5 3045.39±697.25 93±4.36 Mu Kappa Delta	
93 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 1353.32±133.38 Mu Kappa Delta	
94 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 204.44±15.75 1523.4±117.01 83±4.04 Mu Kappa 13±2.78 187.77±6.68 95.33±5.36 Delta	

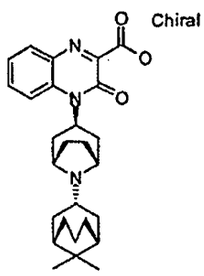
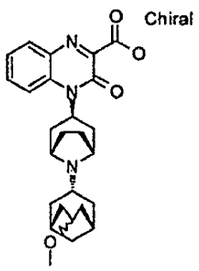
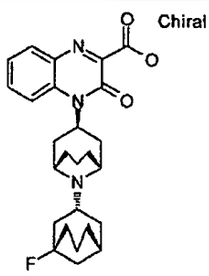
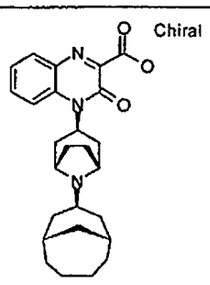


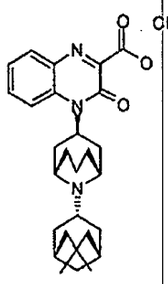
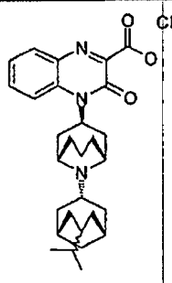
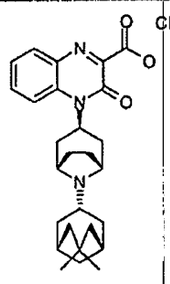
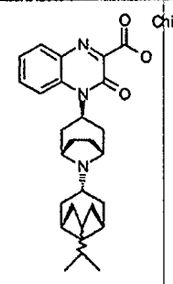
☐					
☐					
☐					
95 ☐	R	Ki	GTP EC50	GTP Emax	cAMP EC50
	ORL1	>20uM			
	Mu				
	Kappa				
	Delta				

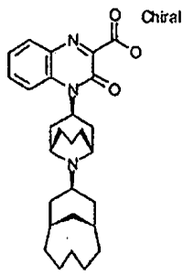
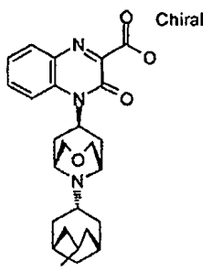
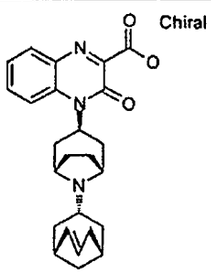
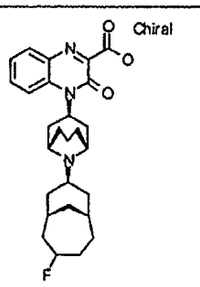
		 Chiral
96 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 .89±.07 17.32±1.6 122.67±8.65 Mu Kappa Delta	 Chiral
97 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 .92±.06 1.18±.1 52.67±5.36 Mu 107.61±19.28 164.29±43.33 15.67±2.33 Kappa 122.31±11.91 >20uM Delta 1380.33±83.14	 Chiral
98 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 63.78±10.68 84.88±11.25 19±1.73 Mu Kappa Delta	 Chiral
99 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 489.57±27.57 Mu Kappa Delta	

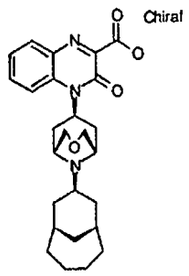
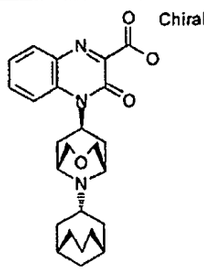
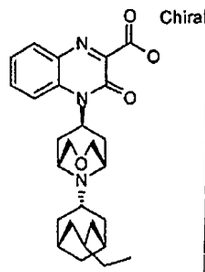
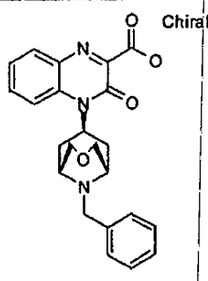
		 Chiral
100 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 38.52±8 >20uM -3±2 Mu Kappa Delta	 Chiral
101 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 8.46±.83 20.81±1.21 21±2.52 Mu Kappa Delta	 Chiral
102 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 2.23±.19 55.89±16.34 16.75±3.9 Mu Kappa Delta	 Chiral
103 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 1.47±.17 7.32±1.3 30.33±6.44 Mu 667.05±109.36 269.42±43.85 16.33±.88 Kappa 418.64±18.64 >20uM Delta 11036.18	

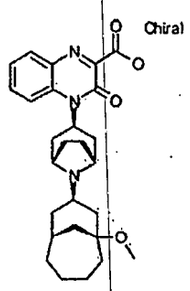
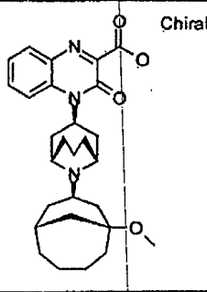
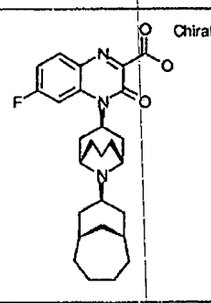
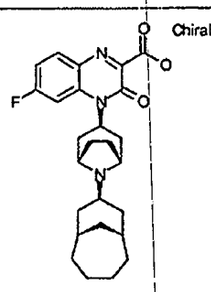
		
104 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 137.52±9.53 2356.1±181.5 111.33±4.81 Mu Kappa Delta	
105 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 38.89±.63 461.38±31.72 100.33±2.33 Mu Kappa Delta	
106 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 102.82±5.08 979.64±232.74 75±2.08 Mu Kappa Delta	
107 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 2.74±.1 10.54±.55 19.5±3.86 Mu Kappa Delta	

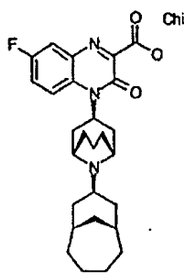
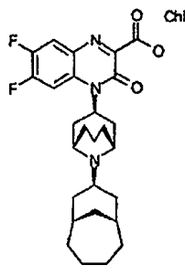
		 Chiral
108 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 22.51±1 282.75±33.07 120.33±4.63 Mu Kappa Delta	 Chiral
109 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 3.96±.41 69.37±13.77 95.33±4.1 Mu Kappa Delta	 Chiral
110 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 .75±.07 2.06±.43 100±5 Mu Kappa Delta	 Chiral
111 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 .55±.17 1.5±.25 77±2 Mu 120.22±41.67 260.11±55.66 55.67±3.84 Kappa 869.24±261.06 >20uM Delta 10116.69±623.27	

					 Chiral
112 ☐	R ORL1 1.61±.28 Mu 91.6±6.43 Kappa 764.06±133.68 Delta 4487.1±542.13	Ki	GTP EC50 10.26±1.75 174.89±40.85 >20uM	GTP Emax 52±1.15 26.67±3.84	cAMP EC50	 Chiral
113 ☐	R ORL1 2.13±.35 Mu Kappa Delta	Ki	GTP EC50	GTP Emax	cAMP EC50	 Chiral
114 ☐	R ORL1 12.14±1.8 Mu 502.55±76.47 Kappa 5614.22±802.5 Delta 1078.12±186.77	Ki	GTP EC50 98.92±12.58 >20uM	GTP Emax 49.33±.88	cAMP EC50	 Chiral
115 ☐	R ORL1 1.81±.12 Mu 900.32±229.16 Kappa 345.37±40.06 Delta 12757.45	Ki	GTP EC50 2.19±.07 >20uM >20uM	GTP Emax 53.33±3.76	cAMP EC50	

		 Chiral
116 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 3.34±.36 16.19±2.77 83±1 Mu 6788.24±801.98 >20uM Kappa 8339.53±548.02 >20uM Delta 10482.74±619.51	 Chiral
117 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 10.67±1.69 38.62±6.74 49.33±2.4 Mu 1355.02±73.31 Kappa 2101.88±55.52 Delta 15202.29	 Chiral
118 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 .39±.02 .63±.07 62.33±1.45 Mu 282.98±47.73 Kappa 973.56±79.7 >20uM Delta 4488.67±926.1	 Chiral
119 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 1.55±.1 241.81±91.7 95.33±11.57 Mu Kappa Delta	

		 Chiral
120 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 21.39±.77 84.3±12.59 76±6.28 Mu >20uM Kappa >20uM Delta >20uM	 Chiral
121 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 15.54±.35 72.9±9.98 82.33±1.45 Mu Kappa 13309.63 Delta	 Chiral
122 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 6961.34±343.81 Mu Kappa 6480.44±942.17 Delta	 Chiral
123 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 3.23±.44 44.48±6.24 118.33±2.91 Mu Kappa Delta	

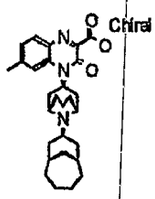
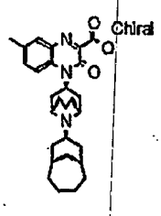
		
124 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 1.72±.16 45.91±9.2 57.67±7.13 Mu 1456±404.9 Kappa 1539.2±74.08 Delta 8407.71±849.11	
125 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 .63±.08 .41±.06 16±1 Mu Kappa Delta	
126 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 .85±.13 5.79±.87 29±.58 Mu 176.59±46 Kappa 451.93±107.29 Delta 4347.57±804.36	
127 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 .98±.06 Mu Kappa Delta	

		 Chiral
128 ☐	R Ki GTP EC50 GTP Emax cAMP EC50 ORL1 1.08±.07 Mu Kappa Delta	 Chiral

Legends

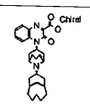
Additional experimental data II

Datos Experimentales Adicionales II

☐ V Number	ORL1 Biodata (nM, Emax:%) [mean ±SEM]	Mol. Structure
☐ 129	R Ki GTP EC50 GTP Emax AMP EC50 ORL1 3.48±.48 14.93±4.41 13±1 Mu Kappa Delta	
☐ 130	R Ki GTP EC50 GTP Emax AMP EC50 ORL1 6.95±.25 45.21±5.31 21±0 Mu Kappa Delta	

PURDUE — Discovery Informatics — SHIONOGI

ORL1 Biodata Search Result

☑ Number	ORL1 Biodata (nM, Emax:%) [mean ±SEM]	Compound Profile	Mol. Structure
131	R Ki GTP EC50 GTP Emax AMP EC50 ORL1 1.81±.12 2.19±.07 53.33±3.76 Mu 900.32±229.16 Inactive Kappa 345.37±40.06 Inactive Delta 12757.45	[PS]1 LogK': 0.90 CYP1A2 IC50 | %IC50: >20 Solu pH1.2|6.8: 37 10 CYP2C9 IC50 | %IC50: >20 Caco2 AB | BA: CYP2C19 IC50 | %IC50: >20 Plasma $T_{1/2}$: >24 CYP2D6 IC50 | %IC50: >20 Rat Prot. Bind: 95.6% CYP3A4 IC50 | %IC50: >20 FAT: MBI: ± H. CLR:$T_{1/2}$: H. Met.Stab.: 98.9 R. CLR:$T_{1/2}$: R. Met.Stab.: 92.9	

Legends

Compound Profile

Test Unit Color Scheme

Datos Experimentales Adicionales III

96

HTS Solu.	uM	<10	10~50	>50	IS
Solu: all pH	uM	<10	10~50	>50	IS
Permeab.	%	<10	10~40	>40	IS
CYP (%)	%	<33	33~67	>67	IS
CYP IC50	uM	<1	1~20	>20	IS

CYP %IC50 is derived from single point (3uM) inhibition

H. Met.Stab.	%	<20	20~80	>80	IS
R. Met.Stab.	%	<20	20~80	>80	IS
MBI		+	±	-	IS

Caco2 AB | BA 10^4 cm/sec
LogK' log
H. CLR:$T_{1/2}$ l/hr.kg : hr
R. CLR:$T_{1/2}$ l/hr.kg : hr
PGP EC50 uM
PGP (Dose) % (uM)
Plasma $T_{1/2}$ (hr)
Rat Prot. Bind (%bound)

FAT TA98; TA98+S9; TA100; TA100+S9

BQL: Below quantitative level, <1 for CYP IC50
IS: Insufficient sample. or insuloble
ND10: Not soluble to 10mM in DMSO.
Unstab: Unstable.

Data source:[Source]Batch
P: Purdue – Ardsley Discovery Support
PS: Shionogi
CR: Purdue Cranbury

Apéndice I – Ejemplos de Compuestos de la Tabla 1

Compuesto (WO-Documento)	Número de Átomos C en sustituyente de cicloalquilo
16	8
21	8
22	8
23	8
26	8
29	8
30	8
31	8
32	8
33	8
34	8
37	8
38	8
39	8
45	8
47	8
48	8
49	8
50	8
51	8
52	8
53	8
54	8
55	8
56	8
57	8
59	8
61	8
62	8
63	8
66	8
67	8
68	8
75	8
77	8
79	8
80	8
81	8
82	8
83	8

Pseudohalógeno

Tomado de Wikipedia, la enciclopedia libre

Las **moléculas pseudohalógenas** (que significa "falsos" halógenos) son moléculas inorgánicas cuya fórmula general es *Ps*-*Ps* o *Ps*-X, donde *Ps* es un **grupo pseudohalógeno** como cianuro, cianato, tiocianato, entre otros, y X es un "verdadero" halógeno. No todas las combinaciones conocidas son estables.

Ejemplos de pseudohalógenos

Los ejemplos de pseudohalógenos simétricos (*Ps*-*Ps*) incluyen cianógeno $(CN)_2$, tiocianógeno $(SCN)_2$, selenorhodano $(SeCN)_2$, azidoditiocarbonato $(N_3CS_2)_2$. Otro pseudohalógeno simétrico complejo es el octacarbonil dicobalto, $Co_2(CO)_8$. Esta sustancia puede ser considerada como un dímero del hipotético tetracarbonilo de cobalto, $Co(CO)_4$.

Ejemplos de pseudohalógenos no simétricos (*Ps*-X) son los haluros de cianógeno (ICN, ClCN, BrCN), y otros compuestos. Algunas veces el cloruro de nitrosilo, NOCl, es también considerado como un pseudohalógeno.

Pseudohaluros

Los **pseudohaluros** son los aniones (o grupos funcionales) de los grupos pseudohalógenos correspondientes tales como cianuros, cianatos, isocianatos, rodanuros (es decir, tiocianatos e isotiocianato), selenocianatos, telurorhodanidas y azidas.

Un pseudohaluro complejo común es el tetracarbonilcobaltato $[Co(CO)_4^-]$. El ácido $HCo(CO)_4$ es de hecho un ácido bastante fuerte, aunque su baja solubilidad hace que no sea tan fuerte como los verdaderos ácidos halogenhídricos.

El comportamiento y las propiedades químicas de los pseudohaluros mostrados arriba son idénticos a los de los verdaderos iones haluro. La presencia de los dobles enlaces o triples enlaces internos no parece afectar su comportamiento químico. Por ejemplo, pueden formar ácidos fuertes del tipo HX (comparar HCl con $HCo(CO)_4$), y pueden reaccionar con metales para formar compuestos como MX (comparar NaCl con NaN_3).

Los nanoclusters de aluminio (a veces referidos como superátomos) son a veces considerados como pseudohaluros debido a que, del mismo modo, se comportan químicamente como iones haluro, formando $Al_{13}I_2^-$ (análogo a I_3^-) y compuestos similares. Esto es debido a los efectos del enlace metálico en pequeñas escalas.

Referencias

- Philip Ball (2005-04-16). "A new kind of alchemy". *New Scientist* (2495): 30–33.

Tomado de http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Pseudohalogen&oldid=529404673

Categorías: Compuestos inorgánicos | Halógenos

Menú de navegación

Esta página fue modificada por última vez el 23 de diciembre de 2012 a las 06:22.

El texto está disponible bajo la Licencia Creative Commons Atribución Compartir Igual; podrían ser aplicables cláusulas adicionales. Léanse los términos de uso para más información.

MAM\MAM\ID-236555\WPC18044

101

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0019171

Bogotá D.C., Febrero 27 de 2013 - 07:54:43

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	196871780	26/02/2013	18.414.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
7	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	210.000.00
				$210.000.00

SON: **DOSCIENTOSDIEZ MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
****

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-035578- -00011-0000

Fecha: 2013-02-27 16:14:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 756

CO20: 18044-841-003-5.

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** COMPUESTOS DE PIPERIDINA TIPO QUINOXALI NA SUSTITUIDA Y USO DE LOS MISMOS

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** PURDUE PHARMA L.P. y SHIONOGI & CO., LTD.

DOMICILIO TRESSER BOULEVARD, CONNECTICUT, U.S.A y OSAKA, JAPON, respectivamente

74. **APODERADO** LUZ CLEMENCIA DE PAEZ C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. **BOGOTÁ, D.C.,** _____

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Tramite

☐ **Conversión** ☒ **División** ☐ **Fusión**

☒ Patente de Invención
☐ Patente de Modelo de Utilidad
☐ Registro de Diseño Industrial
☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒

PURDUE PHARMA L.P. AND SHIONOGI & CO., LTD.

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número_____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Estados Unidos de América Y Japón Respectivamente	One Stamford Forum, 201 Tresser Boulevard, Connecticut 06901-3431 Y 1-8 Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka 541-0045. Respectivamente	Stamford Y Osaka-shi Respectivamente

Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
clientes@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

☐ **Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico**

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre	Documento de identificación	Tarjeta profesional
De Páez Luz Clemencia	C.C. 35.456.344	T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72 –35		Bogotá
Dirección electrónica	**No. Fax**	**Número telefónico**
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite

CONVERSION	DIVISION	FUSION
Expediente_____	Expediente : **10.035.578**	Expediente_____
De: _____	De: _____	De: _____
A: _____	A: _____	A: _____

5. Comprobante de Pago No 13-0014241 **Fecha:** 2013/02/13
Comprobante de Pago No 13-0019216 **Fecha:** 2013/02/27

6. Anexos

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación solicitud por $450.000.
- [x] Comprobante de pago por 44 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por $ 1.320.000
- [x] Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación
- [x] Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
- [ ] Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma	
Nombre y apellidos **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**	Firma Luz Clemencia de Páez
C.C 35.456.344 de Usaquén	Tarjeta Profesional T.P. 23.555

SGD\NCA\WPC18044\ID-236805

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. **10.035.578**. La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de las observaciones hechas por ese Despacho y que fueron dadas a conocer al solicitante por medio del oficio No. 18578 notificado por fijación en lista del 23 de octubre de 2012. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 26 de marzo de 2010 y la prioridad que allí se reivindica el 31 de agosto de 2007.

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. **10.035.578**

COMPUESTOS DE PIPERIDINA TIPO QUINOXALINA SUSTITUIDA Y USO DE LOS MISMOS

MEMORIA DESCRIPTIVA

1. CAMPO DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere a compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida, composiciones que comprenden una cantidad efectiva de un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida y métodos para tratar o prevenir una condición, tal como dolor, que comprende administrar a un animal que lo necesita una cantidad efectiva de un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida.

2. ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

El dolor crónico es el principal contribuyente de la discapacidad y es la causa de mucho sufrimiento. El éxito del tratamiento del dolor severo y crónico es un objetivo principal de los médicos, siendo preferidos los analgésicos opiáceos las drogas preferidas para ello.

Hasta hace poco, había evidencia de tres principales clases de receptores opioides en el sistema nervioso central

(SNC), teniendo cada clase subtipos de receptores. Estas clases de receptores son conocidos como μ, κ y δ. Como los opiáceos tienen una gran afinidad por éstos receptores mientras que no son endógenos al organismo, la investigación ha continuado con el fin de identificar y aislar los ligandos endógenos para éstos receptores. Estos ligandos se identificaron como endorfinas, dinorfinas y encefalinas, respectivamente.

Experimentos más recientes han conducido a la identificación de un ADNc que codifica un receptor opioide tipo ORL-1 receptor con un alto grado de homología para las clases de receptores conocidos. El receptor ORL-1 se clasificó como un receptor opioide basado solo en fundamentos estructurales, dado que el receptor no exhibe homología farmacológica. Inicialmente se demostró que los ligandos no selectivos tienen una gran afinidad por los receptores μ, κ y δ y una baja afinidad por el receptor ORL-1. Esta cracterística, junto con el hecho que un ligando endógeno no haya sido todavía descubierto, condujo al término "receptor huérfano".

Investigaciones posteriores condujeron al aislamiento y estructura del ligando endógeno del receptor ORL-1 (ya sea, nociceptina; también conocido como orfanina FQ (OFQ)). Este ligando es un péptido de diecisiete aminoácidos

estructuralmente similar a los péptidos de los miembros de la familia peptídica de los opioides.

El descubrimiento del receptor ORL-1 presenta una oportunidad en el descubrimiento de drogas como nuevos compuestos que pueden ser administrados para manejar el dolor y otros síndromes modulados por éste receptor.

La publicación internacional PCT No. WO 99/46260 A1 describe derivados de quinoxalinona como inhibidores de la proteína quinasa C.

La publicación internacional PCT No. WO 99/50254 A1 describe derivados de quinoxalinona como inhibidores de la serina proteasa.

La publicación internacional PCT No. WO 01/90102 A2 describe 6-heterociclil-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalinas para ser utilizadas como herbicidas.

La publicación internacional PCT No. WO 2005/028451 A1 describe derivados de tetrahidroquinoxalina para ser usados como agonistas del receptor M2 de acetilcolina.

La publicación internacional PCT No. WO 2003/062234 A1 describe derivados de quinoxalinona útiles para curar enfermedades en las cuales participa la poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP).

La solicitud de la patente US No. 2005/0256000 publicada por Schaper *y col.* describe derivados de quinoxalin-2-ona para el uso como agentes protectores de plantas.

La cita de alguna referencia en la Sección 2 de ésta solicitud no es para que sea interpretada como una aseveración que tal referencia es arte previo para la presente solicitud.

3. RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Es un objetivo de la invención proveer nuevos compuestos que exhiban afinidad por el receptor ORL-1.

En ciertas modalidades de la invención, estos nuevos compuestos exhiben actividad agonista en el receptor ORL-1.

En ciertas modalidades de la invención, estos nuevos compuestos exhiben actividad agonista parcial en el receptor ORL-1.

En ciertas otras modalidades de la invención, estos nuevos compuestos exhiben actividad antagonista en el receptor ORL-1.

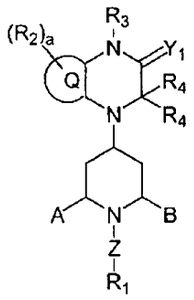
En ciertas modalidades de la invención, estos nuevos compuestos exhiben afinidad por el receptor ORL-1, y también por uno o más de los receptores μ, κ o δ. En una modalidad particular, un nuevo compuesto de la invención exhibe afinidad por el receptor ORL-1 y el receptor μ. En otra

modalidad, un nuevo compuesto de la invención actúa como un agonista del receptor ORL-1 y como un agonista del receptor μ. En otra modalidad, un nuevo compuesto de la invención actúa como un agonista parcial del receptor ORL-1 y como un agonista del receptor μ. En otra modalidad, un nuevo compuesto de la invención actúa como un agonista parcial del receptor ORL-1 y como un antagonista del receptor μ. En otra modalidad, un nuevo compuesto de la invención actúa como un antagonista del receptor ORL-1 y como un agonista del receptor μ.

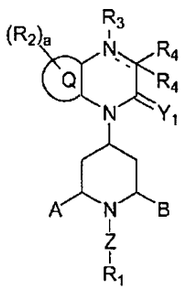
Ciertos nuevos compuestos de la invención se pueden utilizar para tratar un animal que sufre de dolor agudo o crónico.

Es un objetivo más de la invención proveer métodos de tratar dolores agudos o crónicos en un animal mediante la administración de uno o más compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención a un animal que necesita de tal tratamiento. En ciertas modalidades, dichos nuevos compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida tratan de manera efectiva dolores agudos o crónicos en el animal, mientras que producen pocos o reducidos efectos secundarios comparados con los compuestos anteriormente disponibles.

La invención comprende compuestos de Fórmula (I) y Fórmula (II):



(I)



(II)

y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos donde:

Y_1 es O o S;

Q se selecciona de un benzo fusionado o heteroarilo (de 5 ó 6 miembros);

cada R_2 se selecciona independientemente de:

(a) -halo, -CN, $-NO_2$, $-OT_3$, $-C(=O)T_3$, $-C(=O)OT_3$, $-C(=O)N(T_1)(T_2)$, $-S(=O)_3H$, $-S(=O)T_3$, $-S(=O)_2T_3$, $-S(=O)_2N(T_1)(T_2)$, $-N(T_1)(T_2)$, $-N(T_3)C(=O)T_3$, $-N(T_3)C(=O)N(T_1)(T_2)$, $-N(T_3)S(=O)_2T_3$, o $-N(T_3)S(=O)_2N(T_1)(T_2)$; o

(b) -alquilo(C_1-C_6), -alquenilo(C_2-C_6), -alquinilo(C_2-C_6), -cicloalquilo(C_3-C_7), -alcoxiC_1-C_6), -bicicloalquilo(C_6-C_{14}), -tricicloalquilo(C_8-C_{20}), -cicloalquenilo(C_5-C_{10}), -bicicloalquenilo(C_7-C_{14}), -tricicloalquenilo(C_8-C_{20}), -heterociclo(de 5 ó 6 miembros), o -bicicloheterociclo(de 7 a 10 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_8 seleccionados independientemente; o

(c) -fenilo, -naftalenilo, -arilo(C_{14}), o -heteroarilo(de 5 ó 6 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_7 seleccionados independientemente;

a es un número entero seleccionado de 0, 1 ó 2;

la línea punteada en el anillo de 6 miembros, que contiene nitrógeno que está fusionado al grupo Q indica la presencia o ausencia de un enlace, y cuando esa línea punteada indica la presencia de un enlace entonces R_3 y un R_4 están ausentes;

R_3 se selecciona de:

(a) -H; o

(b) -alquilo(C_1-C_4) el cual no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 grupos seleccionados independientemente de -OH, -alcoxi(C_1-C_4), -$N(R_6)_2$, -$C(=O)OR_9$, o -$C(=O)N(R_6)_2$; o

(c) -cicloalquilo(C_3-C_7) el cual no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 grupos seleccionados independientemente de -OH, -alquilo(C_1-C_4), -alcoxi(C_1-C_4), -$N(R_6)_2$, -$C(=O)OR_9$, o -$C(=O)N(R_6)_2$;

cada R_4 se selecciona independientemente de:

(a) -H; o

(b) -halo, -CN, o -NO_2; o

(c) -X, $-CH_2X$, $-CH_2CH_2X$, -alquil(C_1-C_6)-X, -heterociclo-(de 5 ó 6 miembros) X, -heterociclo(de 5 ó 6 miembros) -alquil(C_1-C_6)-X, o -heterociclo(de 5 ó 6 miembros)-alquil(C_1-C_6)-R_8; o

(d) $-C(=Y)CN$, $-C(=Y)X$, $-C(=Y)T_3$, $-C(=Y)YX$, $-C(=Y)YT_3$, $-C(=Y)N(T_1)(T_2)$, $-C(=Y)N(R_9)CN$, $-C(=Y)N(R_9)X$, $-C(=Y)N(R_9)CH_2CH_2N(T_1)(T_2)$, $-C(=Y)N(R_9)YH$, $-C(=Y)N(R_9)YX$, $-C(=Y)N(R_9)YCH_2X$, $-C(=Y)N(R_9)YCH_2CH_2X$, o $-C(=Y)N(R_9)S(=O)_2T_3$; o

(e) $-N(R_9)X$, $-N(R_9)-CH_2X$, $-N(R_9)-CH_2CH_2X$, $-N(R_9)-CH_2CH_2N(R_9)X$, $-N(R_9)CH_2CH_2N(T_1)(T_2)$, $-N(R_9)CH_2C(=Y)X$, $-N(\text{alquilo}(C_1-C_6)-C(=O)OR_9)_2$, $-N(R_9)CH_2N(R_9)C(=N(R_{12}))N(R_{12})_2$, $-N(R_9)-CH_2CH_2N(R_9)C(=N(R_{12}))N(R_{12})_2$, $-N(T_1)(T_2)$, $-N(T_3)C(=Y)T_3$, $-N(T_3)C(=Y)YT_3$, $-(T_3)C(=Y)N(T_1)(T_2)$, $-N(T_3)S(=O)_2T_3$, o $-N(T_3)S(=O)_2N(T_1)(T_2)$; o

(f) $-YH$, $-CH_2YH$, $-CH_2CH_2YH$, $-YX$, o $-YT_3$; o

(g) $-S(=O)T_3$, $-S(=O)_2T_3$, $-S(=O)N(T_1)(T_2)$, $-S(=O)_2N(T_1)(T_2)$, $-S(=O)X$, o $-S(=O)_2X$;

X es:

(a) -H, -alquilo(C_1-C_6), -alquenilo(C_2-C_6), -alquinilo(C_2-C_6), -alcoxi(C_1-C_6), -cicloalquilo(C_3-C_7), -bicicloalquilo(C_6-C_{14}), -tricicloalquilo(C_8-C_{20}), -cicloalquenilo(C_5-C_{10}), -bicicloalquenilo(C_7-C_{14}), -tricicloalquenilo(C_8-C_{20}), -heterociclo(de 5 ó 6 miembros), o -bicicloheterociclo(de 7 a 10 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_8 seleccionados independientemente; o

(b) -fenilo, -bencilo, -naftalenilo, -arilo(C_{14}), -alquil(C_1-C_6)-heteroarilo(de 5 ó 6 miembros) o -heteroarilo(de 5 ó 6 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_7 seleccionados independientemente;

cada Y se selecciona independientemente de O ó S;

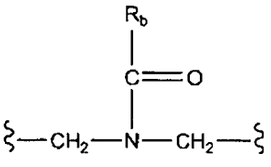
A y B son seleccionados independientemente de:

(a) -H, -CN, $-C(=O)OT_3$, o $-C(=O)N(T)_1(T_2)$; o

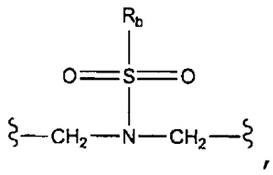
(b) -cicloalquilo(C_3-C_{12}), -cicloalcoxi(C_3-C_{12}), -alquilo(C_1-C_6), -alquenilo(C_2-C_6), -alquinilo(C_2-C_6), o -alcoxi(C_1-C_6), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, $-S(=O)_2NH_2$, $-N(R_6)_2$, $=NR_6$, $-C(=O)OT_3$, $-CON(R_6)_2$, $-N(R_6)C(=O)R_9$, y -heterociclo(de 5 ó 6 miembros), o 1, 2 ó 3 -halo seleccionado independientemente; o

(c) A-B pueden formar conjuntamente un puente(C_2-C_6), el cual no está sustituido o está sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, -alquilo(C_1-C_4), -halo, y $-C(halo)_3$, y donde el puente contiene opcionalmente -HC=CH- o -O- dentro del puente (C_2-C_6); donde el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que está fusionado al grupo Q puede estar en la configuración *endo*- o *exo*- con respecto al puente A-B; o

(d) A-B pueden formar conjuntamente un puente $-CH_2-N(R_a)-CH_2-$, un



puente o un puente



donde el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que está fusionado al grupo Q puede estar en la configuración *endo*- o *exo*- con respecto al puente A-B;

R_a se selecciona de -H, -alquilo(C_1-C_6), -cicloalquilo(C_3-C_7), $-CH_2-C(=O)-R_c$, $-(CH_2)-C(=O)-OR_c$,

$-(CH_2)-C(=O)-N(R_c)_2$, $-(CH_2)_2-O-R_c$, $-(CH_2)_2-S(=O)_2-N(R_c)_2$, R_c, o $-(CH_2)_2-N(R_c)S(=O)_2-R_c$;

R_b se selecciona de:

(a) -H, -alquilo(C_1-C_6), -cicloalquilo(C_3-C_7), -heterociclo(de 3 a 7 miembros), $-N(R_c)_2$, $-N(R_c)$-cicloalquilo(C_3-C_7), o $-N(R_c)$-heterociclo(de 3 a 7 miembros); o

(b) -fenilo, -naftalenilo, o-heteroarilo(de 5 ó 6 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_7 seleccionados independientemente; o

(c) $-N(R_c)$-fenilo, $-N(R_c)$-naftalenilo, $-N(R_c)$-(C_{14})arilo, o $-N(R_c)$-heteroarilo(de 5 a 10 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_7 seleccionados independientemente;

cada R_c se selecciona independientemente de -H o -alquilo(C_1-C_4);

Z es -[alquilo(C_1-C_{10}) substituido opcionalmente por R_1]$_h$-, donde h es 0 o 1; [alquenilo(C_2-C_{10}) substituido opcionalmente por R_1]; o -alquilo(C_1-C_{10})-$NR_6C(=Y)$-;

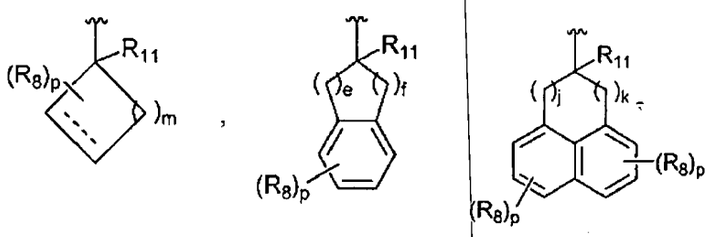
cada R_1 se selecciona independientemente de:

(a) -H, -halo, -CN, -OH, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-NO_2$, $-N(R_6)_2$, $-S(=O)NH_2$, $-S(=O)_2NH_2$, $-C(=O)OV_1$, o $-C(=O)CN$; o

(b) -alquilo(C_1-C_{10}), -alquenilo(C_2-C_{10}), -alquinilo(C_2-C_{10}), -O-alquilo(C_1-C_6), -cicloalcoxi(C_3-C_7),-bicicloalquilo(C_6-C_{14}), -tricicloalquilo(C_8-C_{20}), cicloalquenilo(C_5-C_{10}), -bicicloalquenilo(C_7-C_{14}), tricicloalquenilo(C_8-C_{20}),

-heterociclo(de 3 a 7 miembros), -bicicloheterociclo(de 7 a 10 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_8 seleccionados independientemente; o

(c)



(i) (ii) o (iii) ; o

(d) -fenilo, -naftalenilo, -arilo(C_{14}), o -heteroarilo(de 5 a 10 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con un grupo R_7; o

-Z-R_1 es 3,3-difenilpropil- opcionalmente sustituido en el carbono de posición 3 del propilo con -CN, -C(=O)N(R_6)$_2$, -C(=O)OV_1, o -tetrazolilo; o

-Z-R_1 es -alquilo(C_1-C_4) substituido con tetrazolilo;

cada R_6 se selecciona independientemente de -H, -alquilo(C_1-C_6), o -cicloalquilo(C_3-C_7), o dos grupos R_6 unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden formar conjuntamente un anillo de 5 a 8 miembros, donde el número de átomos en el anillo incluye el átomo de nitrógeno, y en el cual uno de los átomos de carbono del anillo de 5 a 8 miembros está opcionalmente sustituido por O, S, o N(T_3);

cada R_7 se selecciona independientemente de -alquilo(C_1-C_4), -alquenilo(C_2-C_6), -alquinilo(C_2-C_6), -OR_9, -SR_9, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -CH_2(halo), -CN, -halo, -N_3, -NO_2, -

$CH=N(R_9)$, $-N(R_9)_2$, $-N(R_9)OH$, $-N(R_9)S(=O)R_{12}$, $-N(R_9)S(=O)_2R_{12}$, $-N(R_9)C(=O)R_{12}$, $-N(R_9)C(=O)N(T_1)(T_2)$, $-N(R_9)C(=O)OR_{12}$, $-C(=O)R_9$, $-C(=O)N(T_1)(T_2)$, $-C(=O)OR_9$, $-OC(=O)R_9$, $-OC(=O)N(T_1)(T_2)$, $-OC(=O)OR_9$, $-S(=O)R_9$, o $-S(=O)_2R_9$;

cada R_8 se selecciona independientemente de -alquilo(C_1-C_4), -alquenilo(C_2-C_6), -alquinilo(C_2-C_6), -heteroarilo(de 5 ó 6 miembros), -fenilo, -alquil(C_1-C_6)$COOR_9$, $-OR_9$, $-SR_9$, -(halo)$_3$C, -(halo)$_2$CH, -(halo)CH_2, -CN, =O, =S, -halo, $-N_3$, $-NO_2$, $-CH=N(R_9)$, $-NR_9$-alquil(C_1-C_6)$-COOR_9$, $-N(R_9)_2$, $-N(R_9)OH$, $-N(R_9)S(=O)R_{12}$, $-N(R_9)S(=O)_2R_{12}$, $-N(R_9)C(=O)R_{12}$, $-N(R_9)C(=O)N(T_1)(T_2)$, $-N(R_9)C(=O)OR_{12}$, $-C(=O)R_9$, $-C(=O)-C(=O)OR_9$, $-C(=O)N(T_1)(T_2)$, $-C(=O)OR_9$, $-OC(=O)R_9$, $-OC(=O)N(T_1)(T_2)$, $-OC(=O)OR_9$, $-S(=O)R_9$, o $-S(=O)_2R_9$;

cada R_9 se selecciona independientemente de -H, -alquilo(C_1-C_6), -alquenilo(C_2-C_6), -alquinilo(C_2-C_6), -alcoxi(C_1-C_6), -cicloalquilo(C_3-C_8), -cicloalquenilo(C_5-C_8), -fenilo, -bencilo, -heterociclo(de 3 a 6 miembros), -heteroarilo(de 5 a 10 miembros), $-C(halo)_3$, $-CH(halo)_2$, o $-CH_2(halo)$;

si h es 0, entonces R_{11} se puede seleccionar de -H, -CN, $-C(=O)OR_9$, o $-C(=O)N(R_6)_2$ o R_{11} puede ser -alquilo(C_1-C_4) el cual no está sustituido o está sustituido con -OH, -alcoxi(C_1-C_4), $-N(R_6)_2$, $-C(=O)OR_9$, o $-C(=O)N(R_6)_2$;

si h es 1, entonces R_{11} se puede seleccionar de -H, -CN, -OH, -halo, $-C(=O)OR_9$, o $-C(=O)N(R_6)_2$ o R_{11} puede ser -alquilo(C_1-C_4) el cual no está sustituido o está

sustituido con -OH, -alcoxi(C_1-C_4), -N(R_6)$_2$, -C(=O)OR_9, o -C(=O)N(R_6)$_2$;

de otra forma, donde Z es -alquil(C_1-C_{10})-NR_6C(=Y)-, entonces R_{11} se puede seleccionar de -H, - CN, -C(=O)OR_9, o -C(=O)N(R_6)$_2$ o R_{11} puede ser -alquilo(C_1-C_4) el cual no está sustituido o está sustituido con -OH, -alcoxi(C_1-C_4), -N(R_6)$_2$, -C(=O)OR_9, o -C(=O)N(R_6)$_2$;

cada R_{12} se selecciona independientemente de -H o -alquilo (C_1-C_4);

m es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11;

e y f son cada uno un número entero seleccionado independientemente de 0, 1, 2, 3, 4, o 5 con la condición que

$2 \leq (e + f) \leq 5$;

j y k son cada uno un número entero seleccionado independientemente de 0, 1, 2, 3 ó 4 con la condición que

$1 \leq (j + k) \leq 4$;

cada p es un número entero seleccionado independientemente de 0, 1, 2, 3 ó 4;

cada T_1, T_2, y T_3 es independientemente -H o -alquilo(C_1-C_{10}) el cual no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_8 seleccionados independientemente y, opcionalmente, en que cualquier átomo de carbono -alquilo(C_1-C_{10}) excepto el átomo de carbono unido directamente al átomo en el cual T_1, T_2, o T_3 está unido es independientemente reemplazado por O, S, o N(R_6), o T_1

y T_2 pueden formar conjuntamente un anillo de 5 a 8 miembros donde el número de átomos en el anillo incluye el átomo de nitrógeno en el cual T_1 y T_2 están unidos, dicho anillo de 5 a 8 miembros no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_8 seleccionados independientemente y, opcionalmente, cualquier átomo de carbono en dicho anillo de 5 a 8 miembros es independientemente reemplazado por O, S, o $N(R_6)$;

cada V_1 se selecciona independientemente de -H, -alquilo(C_1-C_6), -cicloalquilo(C_3-C_7), -fenilo, o -bencilo; y cada halo se selecciona independientemente de -F, -Cl, -Br, o -I.

Un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo (un "compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida") es útil, por ejemplo, como un analgésico, anti-inflammatorio, diurético, agente anestésico, agente neuroprotector, anti-hipertensivo, un agente ansiolítico, un agente para control del apetito, regulador de la audición, antitusivo, anti-asmático, modulador de la actividad locomotora, modulador del aprendizaje y memoria, regulador de la liberación de neurotrasmisores, regulador de la liberación de hormona, modulador de la función del riñón, antidepresivo, agente para tratar la pérdida de memoria debido a la enfemedad de Alzheimer y/u otras demencias, anti-epiléptico, anti-convulsivo, agente para tratar la deprivación de alcohol, agente para tratar la abstinencia de la adicción a la(s) droga(s), agente para controlar el balance del agua, agente

para controlar la excreción de sodio y/o agente para controlar el desorden(es) de la presión arterial en la sangre.

Un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida es útil para tratar y/o prevenir el dolor, ansiedad, tos, diarrea, presión arterial alta, epilepsia, anorexia/desnutrición, incontinencia urinaria, abuso de droga, un trastorno de la memoria, obesidad, constipación, depresión, demencia, o enfermedad de Parkinson (cada una siendo una "condición") en un animal.

La invención también se refiere a composiciones que comprenden una cantidad efectiva de un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida y un vehículo o excipiente farmaceúticamente aceptable. Las composiciones son útiles para tratar o prevenir una condición en un animal.

La invención además se refiere a métodos para tratar una condición, que comprende administrar a un animal que lo necesita una cantidad efectiva de un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida.

La invención además se refiere a métodos para prevenir una condición, que comprende administrar a un animal que lo necesita una cantidad efectiva de un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida.

La invención además se refiere al uso de un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida, por ejemplo, de Fórmulas (I) y/o (II), para la elaboración de un medicamento útil para tratar una Condición.

La invención además se refiere al uso de un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida, por ejemplo, de Fórmulas (I) y/o (II), para la fabricación de un medicamento útil para prevenir una condición.

La invención se refiere incluso a métodos adicionales para inhibir la función del receptor ORL-1 en una célula, que comprende contactar una célula capaz de expresar el receptor ORL-1 con una función del receptor ORL-1 que inhibe una cantidad de un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida.

La invención se refiere incluso a métodos adicionales para activar la función receptora ORL-1 en una célula, que comprende contactar una célula capaz de expresar el receptor ORL-1 con una función receptora ORL-1 que activa una cantidad de un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida.

La invención se refiere incluso a métodos adicionales para preparar una composición, que comprende la etapa de mezclar un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida y un vehículo o excipiente farmaceúticamente aceptable.

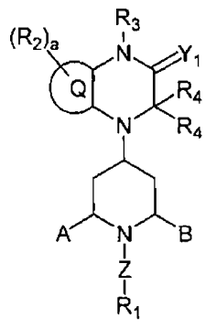
Incluso, la invención además se refiere a un kit que comprende un envase que contiene una cantidad efectiva de un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida.

La invención también provee nuevos intermediarios para el uso en preparar los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida.

La invención puede ser conocida de manera más completa por referencia a la siguiente descripción detallada y ejemplos ilustrativos, los cuales están diseñados para ejemplificar modalidades no limitantes de la invención. Otros objetivos y ventajas de la invención se harán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de lo mismo.

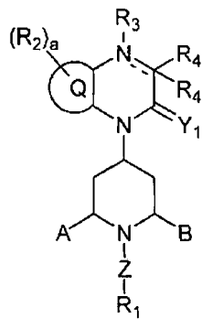
4. DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La invención comprende compuestos de Fórmula (I.1) y Fórmula (II.1):



(I.1)

o



(II.1)

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo donde:

Y_1 es O o S;

Q se selecciona de benzo fusionado o heteroarilo (de 5 ó 6 miembros);

cada R_2 se selecciona independientemente de:

(a) -halo, -CN, $-NO_2$, $-OT_3$, $-C(O)T_3$, $-C(O)OT_3$, $-C(O)N(T_1)(T_2)$, $-S(O)_3H$, $-S(O)T_3$, $-S(O)_2T_3$, $-S(O)_2N(T_1)(T_2)$, $-N(T_1)(T_2)$, $-N(T_3)C(O)T_3$, $-N(T_3)C(O)N(T_1)(T_2)$, $-N(T_3)S(O)_2T_3$, o $-N(T_3)S(O)_2N(T_1)(T_2)$; o

(b) -alquilo(C_1-C_6), -alquenilo (C_2-C_6), -alquinilo(C_2-C_6), -cicloalquilo(C_3-C_7), -bicicloalquilo(C_6-C_{14}), -tricicloalquilo (C_8-C_{20}), -cicloalquenilo(C_5-C_{10}), -bicicloalquenilo(C_7-C_{14}), - tricicloalquenilo(C_8-C_{20}), - heterociclo (de 5 ó 6 miembros), o - bicicloheterociclo(de 7 a 10 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_8; o

(c) -fenilo, -naftalenilo, -arilo(C_{14}), o -heteroarilo(de 5 ó 6 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_7;

a es un número entero de 0 a 2;

la línea punteada en el anillo de piperazina fusionado indica la presencia o ausencia de un enlace, y cuando esa línea punteada indica la presencia de un enlace entonces R_3 y un R_4 están ausentes;

R_3 se selecciona independientemente de -H o -alquilo(C_1-C_4) el cual no está sustituido o está sustituido con 1,2, o 3 de -OH, -alcoxi(C_1-C_4), -$N(R_6)_2$, -$C(O)OR_9$, o -$C(O)N(R_6)_2$;

cada R_4 se selecciona independientemente de:

(a) -H; o

(b) -halo, -CN, o -NO_2; o

(c) -X, -CH_2X, o -CH_2CH_2X; o

(d) -C(Y)CN, -C(Y)X, -$C(Y)T_3$, -C(Y)YX, -$C(Y)YT_3$, -$C(Y)N(T_1)(T_2)$, -$C(Y)N(R_9)CN$, -$C(Y)N(R_9)X$, -$C(Y)N(R_9)YH$, -$C(Y)N(R_9)YX$, -$C(Y)N(R_9)YCH_2X$, -$C(Y)N(R_9)YCH_2CH_2X$, o -$C(Y)N(R_9)S(O)_2T_3$; o

(e) $-N(R_9)X$, $-N(R_9)-CH_2X$, $-N(R_9)-CH_2CH_2X$, $-N(R_9)CH_2N(R_9)C(=N(R_{12}))N(R_{12})_2$, $-N(R_9)-CH_2CH_2N(R_9)C(=N(R_{12}))N(R_{12})_2$, $-N(T_1)(T_2)$, $-N(T_3)C(Y)T_3$, $-N(T_3)C(Y)YT_3$, $-N(T_3)C(Y)N(T_1)(T_2)$, $-N(T_3)S(O)_2T_3$, o $-N(T_3)S(O)_2N(T_1)(T_2)$; o

(f) $-YH$, $-CH_2YH$, $-CH_2CH_2YH$, $-YX$, o $-YT_3$; o

(g) $-S(O)T_3$, $-S(O)_2T_3$, $-S(O)N(T_1)(T_2)$, $-S(O)_2N(T_1)(T_2)$, $-S(O)X$, o $-S(O)_2X$;

X es:

(a) -alquilo(C_1-C_6), -alquenilo(C_2-C_6), -alquinilo(C_2-C_6), -cicloalquilo(C_3-C_7), -bicicloalquilo(C_6-C_{14}), -tricicloalquilo(C_8-C_{20}), -cicloalquenilo(C_5-C_{10}), -biciclocloalquenilo(C_7-C_{14}), -tricicloalquenilo(C_8-C_{20}), -heterociclo (de 5 ó 6 miembros), o -bicicloheterociclo(de 7 a 10 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_8; o

(b) -fenilo, -naftalenilo, -arilo(C_{14}), o -heteroarilo(de 5 ó 6 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_7;

cada Y se selecciona independientemente de O ó S;

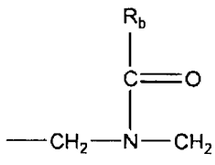
A y B son independientemente seleccionados de:

(a) -H, -CN, $-C(O)OT_3$, $-C(O)N(T)_1(T_2)$, -cicloalquilo(C_3-C_{12}), -cicloalcoxi(C_3-C_{12}), -alquilo(C_1-C_6), -alquenilo(C_2-C_6), o -alquinilo(C_2-C_6), cada uno de los cuales -alquilo(C_1-C_6), -alquenilo(C_2-C_6) o -alquinilo(C_2-C_6) no está sustituido o está sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de -OH, -

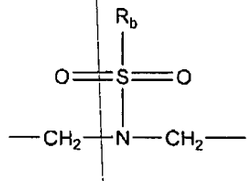
$S(O)_2NH_2$, $-N(R_6)_2$, $=NR_6$, $-C(O)OT_3$, $-CON(R_6)_2$, $-N(R_6)C(O)R_9$ y -heterociclo(de 5 ó 6 miembros) o de 1 a 3 independientemente seleccionados -halo; o

(b) A-B pueden formar conjuntamente un puente (C_2-C_6), el cual está no sustituido u opcionalmente sustituido con desde 1 a 3 -OH o opcionalmente contiene -HC=CH- dentro del puente (C_2-C_6); o

(c) A-B pueden formar conjuntamente un puente $-CH_2-N(R_a)-CH_2-$, un puente



o un puente



;

R_a se selecciona de -H, -alquilo(C_1-C_6), -cicloalquilo(C_3-C_7), $-CH_2-C(O)-R_c$, $-(CH_2)-C(O)-OR_c$, $-(CH_2)-C(O)-N(R_c)_2$, $-(CH_2)_2-O-R_c$, $-(CH_2)_2-S(O)_2-N(R_c)_2$, R_c, o $-(CH_2)_2-N(R_c)S(O)_2-R_c$;

R_b se selecciona de:

(a) -H, -alquilo(C_1-C_6), -cicloalquilo(C_3-C_7), -heterociclo(de 3 a 7 miembros), $-N(R_c)_2$, $-N(R_c)$-cicloalquil(C_3-C_7), o $-N(R_c)$-heterociclo(de 3 a 7 miembros); o

(b) -fenilo, -naftalenilo, o-heteroarilo(de 5 ó 6 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_7; o

(c) $-N(R_c)$-fenilo, $-N(R_c)$-naftalenilo, $-N(R_c)$-arilo(C_{14}), o $-N(R_c)$-heteroarilo (de 5 a 10 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_7;

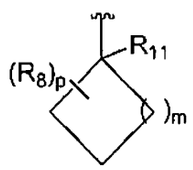
cada R_c se selecciona independientemente de -H o -alquilo(C_1-C_4);

Z es -[alquil(C_1-C_{10})]$_h$-, donde h es 0 o 1; o -alquil(C_1-C_{10})-$NR_6C(=Y)$-;

R_1 se selecciona de:

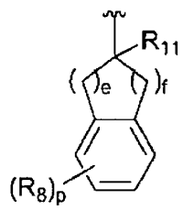
(a) -H, -halo, -CN, -OH, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-NO_2$, $-N(R_6)_2$, $-S(O)NH_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-C(O)OV_1$, o -C(O)CN; o

(b) -alquilo(C_1-C_6), -alquenilo(C_2-C_6), -alquinilo(C_2-C_6), -O-alquilo(C_1-C_6), -cicloalcoxi(C_3-C_7), -bicicloalquilo(C_6-C_{14}), -tricicloalquilo(C_8-C_{20}), -cicloalquenilo(C_5-C_{10}), -bicicloalquenilo(C_7-C_{14}), -tricicloalquenilo(C_8-C_{20}), -heterociclo(de 3 a 7 miembros), -bicicloheterociclo(de 7 a 10 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con un grupo R_8, o



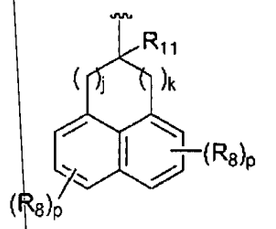
(i)

,



(ii)

, o



(iii)

;

o

(c) -fenilo, -naftalenilo, -arilo(C_{14}), o -heteroarilo(de 5 a 10 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con un grupo R_7; o

$-Z-R_1$ es 3,3-difenilpropil- opcionalmente sustituido en el carbono de posición 3 del propilo con -CN, $-C(O)N(R_6)_2$, $-C(O)OV_1$, o -tetrazolilo; o

$-Z-R_1$ es -alquilo(C_1-C_4) sustituido con tetrazolilo;

cada R_6 se selecciona independientemente de -H, -alquilo(C_1-C_6), o -cicloalquilo(C_3-C_7), o dos grupos R_6 unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden formar un anillo de 5 a 8 miembros, el número de átomos en el anillo incluye el átomo de nitrógeno, en el cual uno de los átomos de carbono del anillo está opcionalmente reemplazado por O, S, o $N(T_3)$;

cada R_7 se selecciona independientemente de -alquilo(C_1-C_4), -alquenilo(C_2-C_6), -alquinilo(C_2-C_6), $-OR_9$, $-SR_9$, $-C(halo)_3$, $-CH(halo)_2$, $-CH_2(halo)$, -CN, -halo, $-N_3$, $-NO_2$, $-CH=N(R_9)$, $-N(R_9)_2$, $-N(R_9)OH$, $-N(R_9)S(O)R_{12}$, $-N(R_9)S(O)_2R_{12}$, $-N(R_9)C(O)R_{12}$, $-N(R_9)C(O)N(T_1)(T_2)$, $-N(R_9)C(O)OR_{12}$, $-C(O)R_9$, $-C(O)N(T_1)(T_2)$, $-C(O)OR_9$, $-OC(O)R_9$, $-OC(O)N(T_1)(T_2)$, - $OC(O)OR_9$, $-S(O)R_9$, o $-S(O)_2R_9$;

cada R_8 se selecciona independientemente de -alquilo(C_1-C_4), -alquenilo(C_2-C_6), -alquinilo(C_2-C_6), $-OR_9$, $-SR_9$, $-C(halo)_3$, $-CH(halo)_2$, $-CH_2(halo)$, -CN, =O, =S, -halo, $-N_3$, $-NO_2$, $-CH=N(R_9)$, $-N(R_9)_2$, $-N(R_9)OH$, $-N(R_9)S(O)R_{12}$, $-N(R_9)S(O)_2R_{12}$, $-N(R_9)C(O)R_{12}$, $-N(R_9)C(O)N(T_1)(T_2)$, $-N(R_9)C(O)OR_{12}$, $-C(O)R_9$, $-C(O)N(T_1)(T_2)$, $-C(O)OR_9$, $-OC(O)R_9$, $-OC(O)N(T_1)(T_2)$, - $OC(O)OR_9$, $-S(O)R_9$, o $-S(O)_2R_9$;

cada R_9 se selecciona independientemente de -H, -alquilo(C_1-C_6), -alquenilo(C_2-C_6), -alquinilo(C_2-C_6), -cicloalquilo(C_3-C_8), -cicloalquenilo(C_5-C_8), -fenilo, -bencilo, -heterociclo(de 3 a 6 miembros), $-C(halo)_3$, $-CH(halo)_2$, o $-CH_2(halo)$;

si h es 0, R_{11} se selecciona de -H, $-C(O)OR_9$, o $-C(O)N(R_6)_2$ o -alquilo(C_1-C_4) el cual no está sustituido o está

sustituido con -OH, -alcoxi(C_1-C_4), -N(R_6)$_2$, -C(O)OR_9, o -C(O)N(R_6)$_2$;

si h es 1, R_{11} se selecciona de -H, -OH, -halo, -C(O)OR_9, o -C(O)N(R_6)$_2$ o -alquilo(C_1-C_4) el cual no está sustituido o está sustituido con -OH, -alcoxi(C_1-C_4), -N(R_6)$_2$, -C(O)OR_9, o -C(O)N(R_6)$_2$;

cada R_{12} se selecciona independientemente de -H o -alquilo(C_1-C_4);

m es un número entero de 1 a 7;

e y f son independientemente un número entero de 0 a 5 con la condición que $2 \leq (e + f) \leq 5$;

j y k son independientemente un número entero de 0 a 4 con la condición que $1 \leq (j + k) \leq 4$;

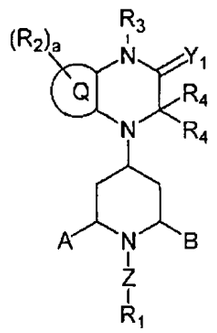
cada p es independientemente 0 o 1;

cada T_1, T_2, y T_3 es independientemente -H o -alquilo(C_1-C_{10}) el cual no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_8 y, opcionalmente, donde cualquier átomo de carbono del -alquilo(C_1-C_{10}) excepto el átomo de carbono unido directamente al átomo en el cual T_1, T_2, o T_3 está unido es independientemente reemplazado por O, S, o N(R_6), o T_1 y T_2 juntos pueden formar un anillo de 5 a 8 miembros donde el número de átomos en el anillo incluye el átomo de nitrógeno al cual T_1 y T_2 están unidos, dicho anillo de 5 a 8 miembros no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_8

y, opcionalmente, cualquier átomo de carbono en dicho anillo de 5 a 8 miembros está independientemente reemplazado por O, S, o N(R_6);

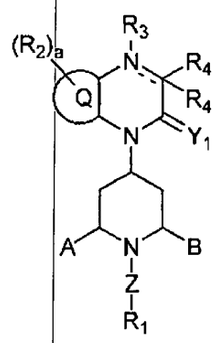
cada V_1 se selecciona independientemente de -H, -alquilo(C_1-C_6), -cicloalquilo(C_3-C_7), -fenilo, o -bencilo; y cada halo se selecciona independientemente de -F, -Cl, -Br, o -I.

La invención comprende compuestos de Fórmula (I.2) y Fórmula (II.2):



(I.2)

o



(II.2)

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo donde:

Y_1 es O o S;

Q se selecciona de benzo fusionado o heteroarilo(de 5 ó 6 miembros);

cada R_2 se selecciona independientemente de:

(a) -halo, -CN, -NO_2, -OT_3, -$C(O)T_3$, -$C(O)OT_3$, -$C(O)N(T_1)(T_2)$, -$S(O)_3H$, -$S(O)T_3$, -$S(O)_2T_3$, -$S(O)_2N(T_1)(T_2)$, -$N(T_1)(T_2)$, -$N(T_3)C(O)T_3$, -$N(T_3)C(O)N(T_1)(T_2)$, -$N(T_3)S(O)_2T_3$, o -$N(T_3)S(O)_2N(T_1)(T_2)$; o

(b) -alquilo(C_1-C_6), -alquenilo(C_2-C_6), -alquinilo(C_2-C_6), -alcoxi(C_1-C_6), -cicloalquilo(C_3-C_7), -bicicloalquilo(C_6-C_{14}), -tricicloalquilo(C_8-C_{20}), -cicloalquenilo(C_5-C_{10}), -bicicloalquenilo(C_7-C_{14}),-tricicloalquenilo(C_8-C_{20}), -heterociclo(de 5 ó 6 miembros), o -bicicloheterociclo(de 7 a 10 miembros), cada uno de los

cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_8 seleccionados independientemente; o

(c) -fenilo, -naftalenilo, -arilo(C_{14}), o -heteroarilo(de 5 ó 6 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_7 seleccionados independientemente;

a es un número entero seleccionado de 0, 1 ó 2;

la línea punteada en el anillo fusionado de piperazina indica la presencia o ausencia de un enlace, y cuando esa línea punteada indica la presencia de un enlace entonces R_3 y un R_4 están ausentes;

R_3 se selecciona de -H, -alquilo(C_1-C_4) el cual no está sustituido o está sustituido con 1, 2, o 3 seleccionados independientemente de -OH, -alcoxi(C_1-C_4), $-N(R_6)_2$, $-C(O)OR_9$, o $-C(O)N(R_6)_2$, o -cicloalquilo(C_3-C_7) el cual no está sustituido o está sustituido con 1,2, o 3 seleccionados independientemente de -OH, -alquilo(C_1-C_4), -alcoxi(C_1-C_4), $-N(R_6)_2$, $-C(O)OR_9$, o $-C(O)N(R_6)_2$;

cada R_4 se selecciona independientemente de:

(a) -H; o

(b) -halo, -CN, o $-NO_2$; o

(c) -X, $-CH_2X$, o $-CH_2CH_2X$; o

(d) $-C(Y)CN$, $-C(Y)X$, $-C(Y)T_3$, $-C(Y)YX$, $-C(Y)YT_3$, $-C(Y)N(T_1)(T_2)$, $-C(Y)N(R_9)CN$, $-C(Y)N(R_9)X$, $-C(Y)N(R_9)YH$, $-C(Y)N(R_9)YX$, $-C(Y)N(R_9)YCH_2X$, $-C(Y)N(R_9)YCH_2CH_2X$, o $-C(Y)N(R_9)S(O)_2T_3$; o

(e) $-N(R_9)X$, $-N(R_9)-CH_2X$, $-N(R_9)-CH_2CH_2X$, $-N(R_9)-CH_2N(R_9)C(=N(R_{12}))N(R_{12})_2$, $-N(R_9)CH_2CH_2N(R_9)C(=N(R_{12}))-N(R_{12})_2$, $-N(T_1)(T_2)$, $-N(T_3)C(Y)T_3$, $-N(T_3)C(Y)YT_3$, $-N(T_3)C(Y)N(T_1)(T_2)$, $-N(T_3)S(O)_2T_3$, o $-N(T_3)S(O)_2N(T_1)(T_2)$; o

(f) $-YH$, $-CH_2YH$, $-CH_2CH_2YH$, $-YX$, o $-YT_3$; o

(g) $-S(O)T_3$, $-S(O)_2T_3$, $-S(O)N(T_1)(T_2)$, $-S(O)_2N(T_1)(T_2)$, $-S(O)X$, o $-S(O)_2X$;

X es:

(a) -H, -alquilo(C_1-C_6), -alquenilo(C_2-C_6), -alquinilo(C_2-C_6), -alcoxi(C_1-C_6), -cicloalquilo(C_3-C_7), -bicicloalquilo(C_6-C_{14}), -tricicloalquilo(C_8-C_{20}), -cicloalquenilo(C_5-C_{10}), -bicicloalquenilo(C_7-C_{14}), -tricicloalquenilo(C_8-C_{20}), -heterociclo (de 5 ó 6 miembros), o -bicicloheterociclo(de 7 a 10 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_8 seleccionados independientemente; o

(b) -fenilo, -naftalenilo, -arilo(C_{14}), o -heteroarilo(de 5 ó 6 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_7 seleccionados independientemente;

cada Y se selecciona independientemente de O ó S;

A y B son seleccionados independientemente de:

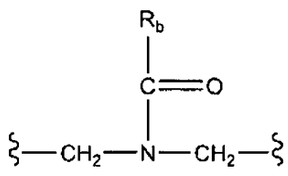
(a) -H, -CN, $-C(O)OT_3$, $-C(O)N(T)_1(T_2)$, -cicloalquilo(C_3-C_{12}), -cicloalcoxi(C_3-C_{12}), -alquilo(C_1-C_6), -alquenilo(C_2-C_6), -alquinilo(C_2-C_6) o -alcoxi(C_1-C_6), cada uno de los cuales-cicloalquilo(C_3-C_{12}), -cicloalcoxi(C_3-C_{12}), -alquilo(C_1-C_6), -alquenilo(C_2-C_6) o -alquinilo(C_2-C_6) no

está sustituido o está sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, $-S(O)_2NH_2$, $-N(R_6)_2$, $=NR_6$, $-C(O)OT_3$, $-CON(R_6)_2$, $-N(R_6)C(O)R_9$ y -heterociclo(de 5 ó 6 miembros) o 1, 2 ó 3 -halo seleccionados independientemente; o

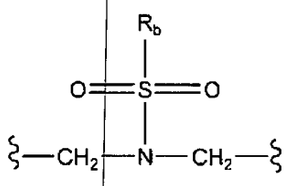
(b) A-B pueden formar conjuntamente un puente(C_2-C_6), el cual no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 grupos -OH, y cuyo puente opcionalmente contiene -HC=CH- dentro del puente(C_2-C_6); donde el anillo piperazina que está fusionado al grupo Q puede estar en la configuración endo- o exo- con respecto al puente A-B;

o

(c) A-B pueden formar conjuntamente un puente $-CH_2-N(R_a)-CH_2-$ un puente



o un puente



;

donde el anillo de piperazina que está fusionado al grupo Q puede estar en la configuración endo- o exo- con respecto al puente A-B;

R_a se selecciona de -H, -alquilo(C_1-C_6), -cicloalquilo(C_3-C_7), $-CH_2-C(O)-R_c$, $-(CH_2)-C(O)-OR_c$, $-(CH_2)-C(O)-N(R_c)_2$, $-(CH_2)_2-O-R_c$, $-(CH_2)_2-S(O)_2-N(R_c)_2$, R_c, o $-(CH_2)_2-N(R_c)S(O)_2-R_c$;

R_b se selecciona de:

(a) -H, -alquilo(C_1-C_6), -cicloalquilo(C_3-C_7), -heterociclo (de 3 a 7 miembros), -N(R_c)$_2$, -N(R_c)-cicloalquilo(C_3-C_7), o -N(R_c)-heterociclo(de 3 a 7 miembros); o

(b) -fenilo, -naftalenilo, o -heteroarilo(de 5 ó 6 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_7 seleccionados independientemente; o

(c) -N(R_c)-fenilo, -N(R_c)-naftalenilo, -N(R_c)-arilo(C_{14}), o -N(R_c)-heteroarilo(de 5 a 10 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_7 seleccionados independientemente;

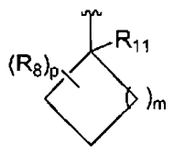
cada R_c se selecciona independientemente de -H o -alquilo(C_1-C_4);

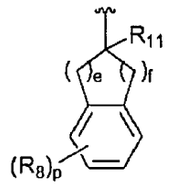
Z es -[alquilo(C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido por R_1]$_h$-, donde h es 0 o 1; o -alquil(C_1-C_{10})-NR_6C(=Y)-;

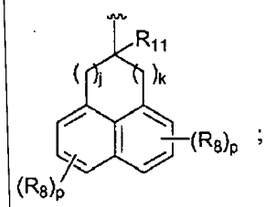
cada R_1 se selecciona independientemente de:

(a) -H, -halo, -CN, -OH, -CH_2OH, -CH_2CH_2OH, -NO_2, -N(R_6)$_2$, -S(O)NH_2, -S(O)$_2NH_2$, -C(O)OV_1, o -C(O)CN; o

(b) -alquilo(C_1-C_6), -alquenilo(C_2-C_6), -alquinil(C_2-C_6), -O-alquilo(C_1-C_6), -cicloalcoxi(C_3-C_7), -bicicloalquilo(C_6-C_{14}), -tricicloalquilo(C_8-C_{20}), -cicloalquenilo(C_5-C_{10}), -bicicloalquenilo(C_7-C_{14}), -tricicloalquenilo(C_8-C_{20}), -heterociclo(de 3 a 7 miembros), -bicicloheterociclo(de 7 a 10 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_8 seleccionados independientemente; o


(i)


(ii)


(iii)

o

(d) -fenilo, -naftalenilo, -arilo(C_{14}), o -heteroarilo(de 5 a 10 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con un grupo R_7; o

-Z-R_1 es 3,3-difenilpropil- opcionalmente sustituido en el carbono de posición 3 del propilo con -CN, -C(O)N(R_6)$_2$, -C(O)OV_1, o -tetrazolilo; o

-Z-R_1 es -alquilo(C_1-C_4) sustituido con tetrazolilo;

cada R_6 se selecciona independientemente de -H, -alquilo(C_1-C_6), o -cicloalquilo(C_3-C_7), o dos grupos R_6 unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden formar conjuntamente un anillo de 5 a 8 miembros, donde el número de átomos en el anillo incluye el átomo de nitrógeno, y en el cual uno de los átomos de carbono del anillo de 5 a 8 miembros está reemplazado opcionalmente por O, S, o N(T_3);

cada R_7 se selecciona independientemente de -alquilo(C_1-C_4), -alquenilo(C_2-C_6), -alquinilo(C_2-C_6), -OR_9, -SR_9, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -CH_2(halo), -CN, -halo, -N_3, -NO_2, -CH=N(R_9), N(R_9)$_2$, -N(R_9)OH, -N(R_9)S(O)R_{12}, -N(R_9)S(O)$_2R_{12}$, -N(R_9)C(O)R_{12}, -N(R_9)C(O)N(T_1)(T_2), -N(R_9)C(O)OR_{12}, -C(O)R_9, -C(O)N(T_1)(T_2), -C(O)OR_9, -OC(O)R_9, -OC(O)N(T_1)(T_2), -OC(O)OR_9, -S(O)R_9, o -S(O)$_2R_9$;

cada R_8 se selecciona independientemente de -alquilo(C_1-C_4), -alquenilo(C_2-C_6), -alquinilo(C_2-C_6), alquil(C_1-C_6)$COOR_9$, -OR_9, -SR_9, -$C(halo)_3$, -$CH(halo)_2$, -$CH_2(halo)$, -CN, =O, =S, -halo, -N_3, -NO_2, -$CH=N(R_9)$, -$N(R_9)$alquil(C_1-C_6)$COOR_9$, -$N(R_9)_2$,

-$N(R_9)OH$, -$N(R_9)S(O)R_{12}$, -$N(R_9)S(O)_2R_{12}$, -$N(R_9)C(O)R_{12}$, -$N(R_9)C(O)N(T_1)(T_2)$, -$N(R_9)C(O)OR_{12}$, -$C(O)R_9$, -$C(O)N(T_1)(T_2)$, -$C(O)OR_9$, -$OC(O)R_9$, -$OC(O)N(T_1)(T_2)$, -$OC(O)OR_9$, -$S(O)R_9$, o -$S(O)_2R_9$;

cada R_9 se selecciona independientemente de -H, -alquilo(C_1-C_6), -alquenilo(C_2-C_6), -alquinilo(C_2-C_6), -cicloalquilo(C_3-C_8), -cicloalquenilo(C_5-C_8), -fenilo, -bencilo,

-heterociclo(de 3 a 6 miembros), -$C(halo)_3$, -$CH(halo)_2$, o -$CH_2(halo)$;

si h es 0, entonces R_{11} se puede seleccionar de -H, -$C(O)OR_9$, o -$C(O)N(R_6)_2$ o R_{11} puede ser -alquilo(C_1-C_4) el cual no está sustituido o está sustituido con -OH, -alcoxi(C_1-C_4), -$N(R_6)_2$, -$C(O)OR_9$, o -$C(O)N(R_6)_2$;

si h es 1, entonces R_{11} se puede seleccionar de -H, -OH, -halo, -$C(O)OR_9$, o -$C(O)N(R_6)_2$ o R_{11} puede ser -alquilo(C_1-C_4) el cual no está sustituido o está sustituido con -OH, -alcoxi(C_1-C_4), -$N(R_6)_2$, -$C(O)OR_9$, o -$C(O)N(R_6)_2$;

de otra forma, donde Z es -alquilo(C_1-C_{10})-$NR_6C(=Y)$-, entonces R_{11} se puede seleccionar de -H, -$C(O)OR_9$, o -$C(O)N(R_6)_2$ o R_{11} puede ser -alquilo(C_1-C_4) el cual no está sustituido o está sustituido con -OH, -alcoxi(C_1-C_4), -$N(R_6)_2$, -$C(O)OR_9$, o -$C(O)N(R_6)_2$;

cada R_{12} se selecciona independientemente de -H o -alquilo(C_1-C_4);

m es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

e y f son cada uno un número entero independientemente seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4 o 5 con la condición que $2 \leq (e + f) \leq 5$;

j y k son cada uno un número entero independientemente seleccionado de 0, 1, 2, 3 o 4 con la condición que $1 \leq (j + k) \leq 4$;

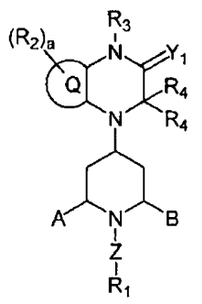
cada p es un número entero independientemente seleccionado de 0 o 1;

cada T_1, T_2, y T_3 es independientemente -H o -alquilo(C_1-C_{10}) el cual no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_8 seleccionados independientemente y, opcionalmente, en que cualquier átomo de carbono -alquilo(C_1-C_{10}) excepto el átomo de carbono unido directamente al átomo en el cual T_1, T_2, o T_3 están unidos es reemplazado independientemente por O, S, o $N(R_6)$, o T_1 y T_2 pueden formar conjuntamente un anillo de 5 a 8 miembros donde el número de átomos en el anillo incluye el átomo de nitrógeno al cual T_1 y T_2 están unidos, dicho anillo de 5 a 8 miembros no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_8 seleccionados independientemente y, opcionalmente, cualquier átomo de carbono en dicho anillo de 5 a 8 miembros es reemplazado independientemente por O, S, o $N(R_6)$;

cada V_1 se selecciona independientemente de -H, -alquilo(C_1-C_6), -cicloalquilo(C_3-C_7), -fenilo, o -bencilo; y

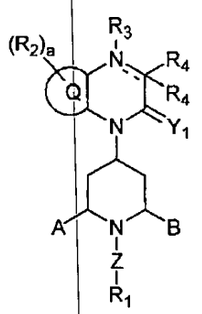
cada halo se selecciona independientemente de -F, -Cl, -Br, o -I.

La presente invención comprende compuestos de Fórmula (I.3) y Fórmula (II.3):



(I.3)

o



(II.3)

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo donde:

Y_1 es O o S;

Q se selecciona de benzo fusionado o heteroarilo(de 5 ó 6 miembros);

cada R_2 se selecciona independientemente de:

(a) -halo, -CN, -NO_2, -OT_3, -$C(O)T_3$, -$C(O)OT_3$, -$C(O)N(T_1)(T_2)$, -$S(O)_3H$, -$S(O)T_3$, -$S(O)_2T_3$, -$S(O)_2N(T_1)(T_2)$, -$N(T_1)(T_2)$, -$N(T_3)C(O)T_3$, -$N(T_3)C(O)N(T_1)(T_2)$, -$N(T_3)S(O)_2T_3$, o -$N(T_3)S(O)_2N(T_1)(T_2)$; o

(b) -alquilo(C_1-C_6), -alquenilo(C_2-C_6), -alquinilo(C_2-C_6), -alcoxi(C_1-C_6), -cicloalquilo(C_3-C_7), -bicicloalquilo(C_6-C_{14}), -tricicloalquilo(C_8-C_{20}), -cicloalquenilo(C_5-C_{10}), -bicicloalquenilo(C_7-C_{14}), -tricicloalquenilo(C_8-C_{20}), -heterociclo(de 5 ó 6 miembros), o -bicicloheterociclo(de 7 a 10 miembros), cada uno de los

cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_8 seleccionados independientemente; o

(c) -fenilo, -naftalenilo, -arilo(C_{14}), o -heteroarilo(de 5 ó 6 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_7 seleccionados independientemente;

a es un número entero seleccionado de 0, 1 ó 2;

la línea punteada en el anillo de piperazina fusionado indica la presencia o ausencia de un enlace, y cuando esa línea punteada indique la presencia de un enlace entonces R_3 y un R_4 están ausentes;

R_3 se selecciona de -H, -alquilo(C_1-C_4) el cual no está sustituido o está sustituido con 1, 2, o 3 seleccionados independientemente de -OH, -alcoxi(C_1-C_4), $-N(R_6)_2$, $-C(O)OR_9$, o $-C(O)N(R_6)_2$, o -cicloalquilo(C_3-C_7) el cual no está sustituido o está sustituido con 1, 2, o 3 seleccionados independientemente de -OH, -alquilo(C_1-C_4), -alcoxi(C_1-C_4), $-N(R_6)_2$, $-C(O)OR_9$, o $-C(O)N(R_6)_2$;

cada R_4 se selecciona independientemente de:

(a) -H; o

(b) -halo, -CN, o $-NO_2$; o

(c) -X, $-CH_2X$, o $-CH_2CH_2X$; o

(d) $-C(Y)CN$, $-C(Y)X$, $-C(Y)T_3$, $-C(Y)YX$, $-C(Y)YT_3$, $-C(Y)N(T_1)(T_2)$, $-C(Y)N(R_9)CN$, $-C(Y)N(R_9)X$, $-C(Y)N(R_9)YH$, $-C(Y)N(R_9)YX$, $-C(Y)N(R_9)YCH_2X$, $-C(Y)N(R_9)YCH_2CH_2X$, o $-C(Y)N(R_9)S(O)_2T_3$; o

(e) $-N(R_9)X$, $-N(R_9)-CH_2X$, $-N(R_9)-CH_2CH_2X$, $-N(R_9)CH_2N(R_9)C(=N(R_{12}))N(R_{12})_2$, $-N(R_9)CH_2CH_2N(R_9)C(=N(R_{12}))N(R_{12})_2$, $-N(T_1)(T_2)$, $-N(T_3)C(Y)T_3$, $-N(T_3)C(Y)YT_3$, $-N(T_3)C(Y)N(T_1)(T_2)$, $-N(T_3)S(O)_2T_3$, o $-N(T_3)S(O)_2N(T_1)(T_2)$; o

(f) $-YH$, $-CH_2YH$, $-CH_2CH_2YH$, $-YX$, o $-YT_3$; o

(g) $-S(O)T_3$, $-S(O)_2T_3$, $-S(O)N(T_1)(T_2)$, $-S(O)_2N(T_1)(T_2)$, $-S(O)X$, o $-S(O)_2X$;

X es:

(a) -H, -alquilo(C_1-C_6), -alquenilo(C_2-C_6), -alquinilo(C_2-C_6), -alcoxi(C_1-C_6), -cicloalquilo(C_3-C_7), -bicicloalquilo(C_6-C_{14}), -tricicloalquilo(C_8-C_{20}), -cicloalquenilo(C_5-C_{10}), -bicicloalquenilo(C_7-C_{14}), -tricicloalquenilo(C_8-C_{20}), -heterociclo(de 5 ó 6 miembros), o -bicicloheterociclo(de 7 a 10 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_8 seleccionados independientemente; o

(b) -fenilo, -naftalenilo, -arilo(C_{14}), o -heteroarilo(de 5 ó 6 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_7 seleccionados independientemente;

cada Y se selecciona independientemente de O ó S;

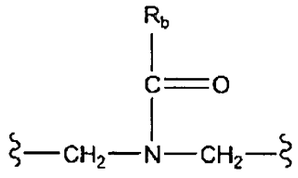
A y B son seleccionados independientemente de:

(a) -H, -CN, $-C(O)OT_3$, $-C(O)N(T)_1(T_2)$, cicloalquilo(C_3-C_{12}), -cicloalcoxi(C_3-C_{12}), -alquilo(C_1-C_6), -alquenilo(C_2-C_6), -alquinilo(C_2-C_6) o -alcoxi(C_1-C_6), cada uno de los cuales -cicloalquilo(C_3-C_{12}), -cicloalcoxi(C_3-C_{12}), -

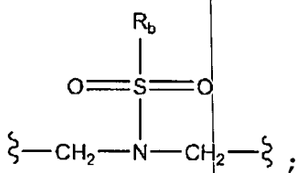
alquilo(C_1-C_6), -alquenilo(C_2-C_6) o -alquinilo(C_2-C_6) no está sustituido o está sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, $-S(O)_2NH_2$, $-N(R_6)_2$, $=NR_6$, $-C(O)OT_3$, $-CON(R_6)_2$, $-N(R_6)C(O)R_9$ y -heterociclo (de 5 ó 6 miembros) o 1, 2 ó 3 -halo seleccionados independientemente; o

(b) A-B pueden formar conjuntamente un puente(C_2-C_6), el cual no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 grupos -OH, y cuyo puente opcionalmente contiene -HC=CH- o -O- dentro del puente(C_2-C_6); donde el anillo de piperazina que está fusionado al grupo Q puede estar en la configuración endo- o exo- con respecto al puente A-B; o

(c) A-B pueden formar conjuntamente un puente $-CH_2-N(R_a)-CH_2-$ un puente



o un puente



;

donde el anillo de piperazina que está fusionado al grupo Q puede estar en la configuración endo- o exo- con respecto al puente A-B;

R_a se selecciona de -H, -alquilo(C_1-C_6), -cicloalquilo(C_3-C_7), $-CH_2-C(O)-R_c$, $-(CH_2)-C(O)-OR_c$, $-(CH_2)-C(O)-N(R_c)_2$, $-(CH_2)_2-O-R_c$, $-(CH_2)_2-S(O)_2-N(R_c)_2$, R_c, o $-(CH_2)_2-N(R_c)S(O)_2-R_c$;

R_b se selecciona de:

(a) -H, -alquilo(C_1-C_6), -cicloalquilo(C_3-C_7), -heterociclo(de 3 a 7 miembros), -N(R_c)$_2$, -N(R_c)-cicloalquilo(C_3-C_7), o -N(R_c)-heterociclo(de 3 a 7 miembros); o

(b) -fenilo, -naftalenilo, o -heteroarilo(de 5 ó 6 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_7 seleccionados independientemente; o

(c) -N(R_c)-fenilo, -N(R_c)-naftalenilo, -N(R_c)-arilo(C_{14}), o -N(R_c)-heteroarilo(de 5 a 10 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_7 seleccionados independientemente;

cada R_c se selecciona independientemente de -H o -alquilo(C_1-C_4);

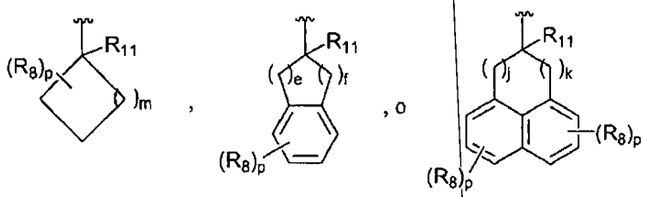
Z es -[alquilo(C_1-C_{10}) sustituido por R_1]$_h$-, donde h es 0 o 1; o -alquil(C_1-C_{10})-NR_6C(=Y)-;

cada R_1 se selecciona independientemente de:

(a) -H, -halo, -CN, -OH, -CH_2OH, -CH_2CH_2OH, -NO_2, -N(R_6)$_2$, -S(O)NH_2, -S(O)$_2NH_2$, -C(O)OV_1, o -C(O)CN; o

(b) -alquilo(C_1-C_6), -alquenilo(C_2-C_6), -alquinilo(C_2-C_6), -O-alquilo(C_1-C_6), -cicloalcoxi(C_3-C_7), -bicicloalquilo(C_6-C_{14}), -tricicloalquilo(C_8-C_{20}), -cicloalquenilo(C_5-C_{10}), -bicicloalquenilo(C_7-C_{14}), -tricicloalquenilo(C_8-C_{20}), -heterociclo(de 3 a 7 miembros), -bicicloheterociclo(de 7 a 10 miembros), cada uno de los cuales está no

sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_8 seleccionados independientemente; o



(i) (ii) (iii) ; o

(d) -fenilo, -naftalenilo, -arilo(C_{14}), o -heteroarilo(de 5 a 10 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con un grupo R_7; o

$-Z-R_1$ es 3,3-difenilpropil- opcionalmente sustituido en el carbono de posición 3 del propilo con -CN, $-C(O)N(R_6)_2$, $-C(O)OV_1$, o -tetrazolilo; o

$-Z-R_1$ es -alquilo(C_1-C_4) sustituido con tetrazolilo;

cada R_6 se selecciona independientemente de -H, -alquilo(C_1-C_6), o -cicloalquilo(C_3-C_7), o dos grupos R_6 unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden formar conjuntamente un anillo de 5 a 8 miembros, donde el número de átomos en el anillo incluye el átomo de nitrógeno, y en el cual uno de los átomos de carbono del anillo de 5 a 8 miembros es reemplazado opcionalmente por O, S, o $N(T_3)$;

cada R_7 se selecciona independientemente de -alquilo(C_1-C_4), -alquenilo(C_2-C_6), -alquinilo(C_2-C_6), $-OR_9$, $-SR_9$, $-C(halo)_3$, $-CH(halo)_2$, $-CH_2(halo)$, -CN, -halo, $-N_3$, $-NO_2$, $-CH=N(R_9)$, $-N(R_9)_2$, $-N(R_9)OH$, $-N(R_9)S(O)R_{12}$, $-N(R_9)S(O)_2R_{12}$, $-N(R_9)C(O)R_{12}$, $-N(R_9)C(O)N(T_1)(T_2)$, -

$N(R_9)C(O)OR_{12}$, $-C(O)R_9$, $-C(O)N(T_1)(T_2)$, $-C(O)OR_9$, $-OC(O)R_9$, $-OC(O)N(T_1)(T_2)$, $-OC(O)OR_9$, $-S(O)R_9$, o $-S(O)_2R_9$;

cada R_8 se selecciona independientemente de -alquilo(C_1-C_4), -alquenilo(C_2-C_6), -alquinilo(C_2-C_6), alquil(C_1-C_6)-$COOR_9$, $-OR_9$, $-SR_9$, $-C(halo)_3$, $-CH(halo)_2$, $-CH_2(halo)$, -CN, =O, =S, -halo, $-N_3$, $-NO_2$, $-CH=N(R_9)$, $-N(R_9)$-alquil(C_1-C_6)-$COOR_9$, $-N(R_9)_2$, $-N(R_9)OH$, $-N(R_9)S(O)R_{12}$, $-N(R_9)S(O)_2R_{12}$, $-N(R_9)C(O)R_{12}$, $-N(R_9)C(O)N(T_1)(T_2)$, $-N(R_9)C(O)OR_{12}$, $-C(O)R_9$, $-C(O)N(T_1)(T_2)$, $-C(O)OR_9$, $-OC(O)R_9$, $-OC(O)N(T_1)(T_2)$, $-OC(O)OR_9$, $-S(O)R_9$, o $-S(O)_2R_9$;

cada R_9 se selecciona independientemente de -H, -alquilo(C_1-C_6), -alquenilo(C_2-C_6), -(C_2-C_6)alquinilo, -cicloalquilo(C_3-C_8), -cicloalquenilo(C_5-C_8), -fenilo, -bencilo, -heterociclo(de 3 a 6 miembros), $-C(halo)_3$, $-CH(halo)_2$, o $-CH_2(halo)$;

si h es 0, entonces R_{11} se puede seleccionar de -H, $-C(O)OR_9$, o $-C(O)N(R_6)_2$ o R_{11} puede ser -alquilo(C_1-C_4) el cual no está sustituido o está sustituido con -OH, -alcoxi(C_1-C_4), $-N(R_6)_2$, $-C(O)OR_9$, o $-C(O)N(R_6)_2$;

si h es 1, entonces R_{11} se puede seleccionar de -H, -OH, -halo, $-C(O)OR_9$, o $-C(O)N(R_6)_2$ o R_{11} puede ser -alquilo(C_1-C_4) el cual no está sustituido o está sustituido con -OH, -alcoxi(C_1-C_4), $-N(R_6)_2$, $-C(O)OR_9$, o $-C(O)N(R_6)_2$;

de otra forma, donde Z es -alquil(C_1-C_{10})-$NR_6C(=Y)$-, entonces R_{11} se puede seleccionar de -H, $-C(O)OR_9$, o $-C(O)N(R_6)_2$ o R_{11} puede ser -alquilo(C_1-C_4) el cual no está sustituido

o está sustituido con -OH, -alcoxi(C_1-C_4), -$N(R_6)_2$, -$C(O)OR_9$, o -$C(O)N(R_6)_2$;

cada R_{12} se selecciona independientemente de -H o -alquilo(C_1-C_4);

m es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

e y f son cada uno un número entero independientemente seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4 o 5 con la condición que $2 \leq (e + f) \leq 5$;

j y k son cada uno un número entero independientemente seleccionado de 0, 1, 2, 3 o 4 con la condición que $1 \leq (j + k) \leq 4$;

cada p es un número entero independientemente seleccionado de 0 o 1;

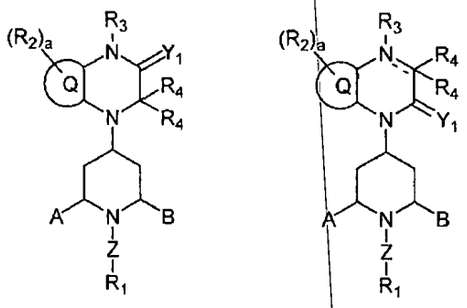
cada T_1, T_2, y T_3 es independientemente -H o -alquilo(C_1-C_{10}) el cual no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_8 seleccionados independientemente y, opcionalmente, donde en cualquier átomo de carbono -alquilo(C_1-C_{10}) excepto el átomo de carbono unido directamente al átomo al cual está unido, T_1, T_2, o T_3 se encuentra independientemente reemplazado por O, S, o $N(R_6)$, o T_1 y T_2 pueden formar conjuntamente un anillo de 5 a 8 miembros donde el número de átomos en el anillo incluye el átomo de nitrógeno al cual T_1 y T_2 están unidos, dicho anillo de 5 a 8 miembros no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_8 seleccionados independientemente y, opcionalmente, cualquier átomo de carbono en dicho anillo de 5 a 8

miembros es independientemente reemplazado por O, S, o $N(R_6)$;

cada V_1 se selecciona independientemente de -H, -alquilo(C_1-C_6), -cicloalquilo(C_3-C_7), -fenilo, o -bencilo; y

cada halo se selecciona independientemente de -F, -Cl, -Br, o -I.

La invención comprende compuestos de Fórmula (I.4) y Fórmula (II.4):



(I.4) o (II.4)

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo donde:

Y_1 es O o S;

Q se selecciona de benzo fusionado o heteroarilo(de 5 ó 6 miembros);

cada R_2 se selecciona independientemente de:

(a) -halo, -CN, $-NO_2$, $-OT_3$, $-C(=O)T_3$, $-C(=O)OT_3$, $-C(=O)N(T_1)(T_2)$, $-S(=O)_3H$, $-S(=O)T_3$, $-S(=O)_2T_3$, $-S(=O)_2N(T_1)(T_2)$, $-N(T_1)(T_2)$, $-N(T_3)C(=O)T_3$, $-N(T_3)C(=O)N(T_1)(T_2)$, $-N(T_3)S(=O)_2T_3$, o $-N(T_3)S(=O)_2N(T_1)(T_2)$; o

(b) -alquilo(C_1-C_6), -alquenilo(C_2-C_6), -alquinilo(C_2-C_6), -alcoxi(C_1-C_6), -cicloalquilo(C_3-C_7), -bicicloalquilo(C_6-C_{14}), -tricicloalquilo(C_8-C_{20}), -cicloalquenilo(C_5-C_{10}), -bicicloalquenilo(C_7-C_{14}), -tricicloalquenilo(C_8-C_{20}), -

heterociclo(de 5 ó 6 miembros), o -bicicloheterociclo(de 7 a 10 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_8 seleccionados independientemente; o

(c) -fenilo, -naftalenilo, -arilo(C_{14}), o -heteroarilo(de 5 ó 6 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_7 seleccionados independientemente;

a es un número entero seleccionado de 0, 1 ó 2;

la línea punteada en el anillo de 6 miembros, que contiene nitrógeno que está fusionado al grupo Q indica la presencia o ausencia de un enlace, y cuando esa línea punteada indica la presencia de un enlace entonces R_3 y un R_4 están ausentes;

R_3 se selecciona de:

(a) -H; o

(b) -alquil (C_1-C_4) el cual no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 grupos seleccionados independientemente de -OH, -alcoxi(C_1-C_4), -$N(R_6)_2$, -$C(=O)OR_9$, o -$C(=O)N(R_6)_2$; o

(c) -cicloalquilo(C_3-C_7) el cual no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 grupos seleccionados independientemente de -OH, -alquilo(C_1-C_4), -alcoxi(C_1-C_4), -$N(R_6)_2$, -$C(=O)OR_9$, o -$C(=O)N(R_6)_2$;

cada R_4 se selecciona independientemente de:

(a) -H; o

(b) -halo, -CN, o -NO_2; o

(c) -X, -alquilo(C_1-C_6)-X, -heterociclo(de 5 ó 6 miembros)-X, o -heterociclo(5- o 6- miembros)-alquil(C_1-C_6)-X; o (d) -C(=Y)CN, -C(=Y)X, -C(=Y)T_3, -C(=Y)YX, -C(=Y)YT_3, -C(=Y)N(T_1)(T_2), -C(=Y)N(R_9)CN, -C(=Y)N(R_9)X, -C(=Y)N(R_9)YH, -C(=Y)N(R_9)YX, -C(=Y)N(R_9)YCH_2X, -C(=Y)N(R_9)YCH_2CH_2X, o -C(=Y)N(R_9)S(=O)$_2T_3$; o

(e) -N(R_9)X, -N(R_9)-CH_2X, -N(R_9)-CH_2CH_2X, -N(R_9)CH_2N(R_9)C(=N(R_{12}))N(R_{12})$_2$, -N(R_9)-$_2CH_2N$(R_9)C(=N(R_{12}))N(R_{12})$_2$, -N(T_1)(T_2), -N(T_3)C(=Y)T_3, -N(T_3)C(=Y)YT_3, -N(T_3)C(=Y)N(T_1)(T_2), -N(T_3)S(=O)$_2T_3$, o -N(T_3)S(=O)$_2$N(T_1)(T_2); o

(f) -YH, -CH_2YH, -CH_2CH_2YH, -YX, o -YT_3; o

(g) -S(=O)T_3, -S(=O)$_2T_3$, -S(=O)N(T_1)(T_2), -S(=O)$_2$N(T_1)(T_2), -S(=O)X, o -S(=O)$_2$X;

X es:

(a) -H, -alquilo(C_1-C_6), -alquenilo(C_2-C_6), -alquinilo(C_2-C_6), -alcoxi(C_1-C_6), -cicloalquilo(C_3-C_7), -bicicloalquilo(C_6-C_{14}), -tricicloalquilo(C_8-C_{20}), -cicloalquenilo(C_5-C_{10}), -bicicloalquenilo(C_7-C_{14}), -tricicloalquenilo(C_8-C_{20}), -heterociclo(de 5 ó 6 miembros), o -bicicloheterociclo(de 7 a 10 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 seleccionados independientemente R_8 grupos; o

(b) -fenilo, -naftalenilo, -arilo(C_{14}), o -heteroarilo(de 5 ó 6 miembros), cada uno de los cuales está no

sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_7 seleccionados independientemente;

cada Y se selecciona independientemente de O ó S;

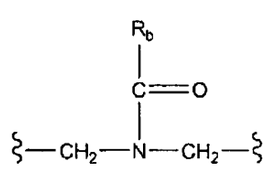
A y B son seleccionados independientemente de:

(a) -H, -CN, $-C(=O)OT_3$, o $-C(=O)N(T)_1(T_2)$; o

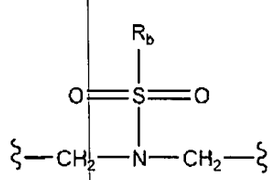
(b) -cicloalquilo(C_3-C_{12}), -cicloalcoxi(C_3-C_{12}), -alquilo(C_1-C_6), -alquenilo(C_2-C_6), -alquinilo(C_2-C_6), o -alcoxi(C_1-C_6), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados de -OH, $-S(=O)_2NH_2$, $-N(R_6)_2$, $=NR_6$, $-C(=O)OT_3$, $-CON(R_6)_2$, $-N(R_6)C(=O)R_9$, y -heterociclo (de 5 ó 6 miembros), o 1, 2 ó 3 -halo seleccionados independientemente; o

(c) A-B pueden formar conjuntamente un puente (C_2-C_6), el cual no está sustituido o está sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituyentes independientemente seleccionados de -OH, -alquilo(C_1-C_4), -halo, y $-C(halo)_3$, y cuyo puente contiene opcionalmente -HC=CH- o -O- dentro del puente (C_2-C_6); donde el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que está fusionado al grupo Q puede estar en la configuración *endo*- o *exo*- con respecto al puente A-B; o

(d) A-B pueden formar conjuntamente un puente $-CH_2-N(R_a)-CH_2-$ puente, un puente



o un puente



;

donde el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que está fusionado al grupo Q puede estar en la configuración *endo*- o *exo*- con respecto al puente A-B;

R_a se selecciona de -H, -alquilo(C_1-C_6), -cicloalquilo(C_3-C_7), $-CH_2-C(=O)-R_c$, $-(CH_2)-C(=O)-OR_c$, $-(CH_2)-C(=O)-N(R_c)_2$, $-(CH_2)_2-O-R_c$, $-(CH_2)_2-S(=O)_2-N(R_c)_2$, R_c, o $-(CH_2)_2-N(R_c)S(=O)_2-R_c$;

R_b se selecciona de:

(a) -H, -alquilo(C_1-C_6), -cicloalquilo(C_3-C_7), -heterociclo (de 3 a 7 miembros), $-N(R_c)_2$, $-N(R_c)$-cicloalquilo(C_3-C_7), o $-N(R_c)$- heterociclo(de 3 a 7 miembros); o

(b) -fenilo, -naftalenilo, o-heteroarilo(de 5 ó 6 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_7 seleccionados independientemente; o

(c) $-N(R_c)$-fenilo, $-N(R_c)$-naftalenilo, $-N(R_c)-(C_{14})$arilo, o $-N(R_c)$-(de 5 a 10 miembros)heteroarilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_7 seleccionados independientemente;

cada R_c se selecciona independientemente de -H o $-(C_1$-$C_4)$alquilo;

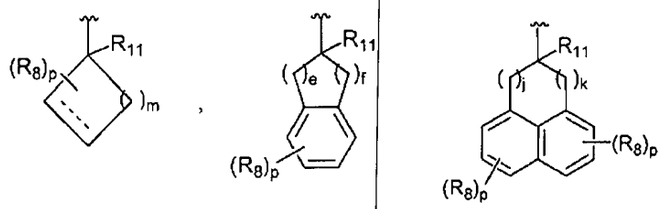
Z es $-[$alquilo(C_1-C_{10}) sustituido por $R_1]_h-$, donde h es 0 o 1; o -alquilo(C_1-C_{10})$-NR_6C(=Y)-$;

cada R_1 se selecciona independientemente de:

(a) -H, -halo, -CN, -OH, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-NO_2$, $-N(R_6)_2$, $-S(=O)NH_2$, $-S(=O)_2NH_2$, $-C(=O)OV_1$, o $-C(=O)CN$; o

(b) -(C_1-C_{10})alquilo, -(C_2-C_{10})alquenilo, -(C_2-C_{10})alquinilo, -O(C_1-C_6)alquilo, -(C_3-C_7)cicloalcoxi, -(C_6-C_{14})bicicloalquilo, -(C_8-C_{20})tricicloalquilo, -(C_5-C_{10})cicloalquenilo, -(C_7-C_{14})bicicloalquenilo, -(C_8-C_{20})tricicloalquenilo, -(de 3 a 7 miembros)heterociclo, -bicicloheterociclo(de 7 a 10 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_8 seleccionados independientemente; o

(c)



(i) (ii) o (iii) ; o

(d) -fenilo, -naftalenilo, -arilo(C_{14}), o -(de 5 a 10 miembros)heteroarilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con un R_7 grupo; o

-Z-R_1 es 3,3-difenilpropil- opcionalmente sustituido en el carbono de posición 3 del propilo con - CN, -C(=O)N$(R_6)_2$, -C(=O)OV_1, o -tetrazolilo; o

-Z-R_1 es -alquilo(C_1-C_4) sustituido con tetrazolilo;

cada R_6 se selecciona independientemente de -H, -alquilo(C_1-C_6), o -cicloalquilo(C_3-C_7), o dos grupos R_6 unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden formar conjuntamente un anillo de 5 a 8 miembros, donde el número de átomos en el anillo incluye el átomo de nitrógeno, y en el cual uno de los átomos de carbono del anillo de 5 a 8

miembros está opcionalmente reemplazado por O, S, o $N(T_3)$;

cada R_7 se selecciona independientemente de -alquilo(C_1-C_4), -alquenilo(C_2-C_6), -alquinilo(C_2-C_6), $-OR_9$, $-SR_9$, $(halo)_3C-$, $(halo)_2CH-$, $(halo)CH_2-$, -CN, -halo, $-N_3$, $-NO_2$, $-CH=N(R_9)$, $-N(R_9)_2$, $-N(R_9)OH$, $-N(R_9)S(=O)R_{12}$, $-N(R_9)S(=O)_2R_{12}$, $-N(R_9)C(=O)R_{12}$, $-N(R_9)C(=O)N(T_1)(T_2)$, $-N(R_9)C(=O)OR_{12}$, $-C(=O)R_9$, $-C(=O)N(T_1)(T_2)$, $-C(=O)OR_9$, $-OC(=O)R_9$, $-OC(=O)N(T_1)(T_2)$, $-OC(=O)OR_9$, $-S(=O)R_9$, o $-S(=O)_2R_9$;

cada R_8 se selecciona independientemente de -alquilo(C_1-C_4), -alquenilo(C_2-C_6), -alquinilo(C_2-C_6), -heteroarilo(de 5 ó 6 miembros), $-alquil(C_1-C_6)COOR_9$, $-OR_9$, $-SR_9$, $-C(halo)_3$, $-CH(halo)_2$, $-CH_2(halo)$, -CN, =O, =S, -halo, $-N_3$, $-NO_2$, $-CH=N(R_9)$, $-N(R_9)alquil(C_1-C_6)COOR_9$, $-N(R_9)_2$, $-N(R_9)OH$, $-N(R_9)S(=O)R_{12}$, $-N(R_9)S(=O)_2R_{12}$, $-N(R_9)C(=O)R_{12}$, $-N(R_9)C(=O)N(T_1)(T_2)$, $-N(R_9)C(=O)OR_{12}$, $-C(=O)R_9$, $-C(=O)N(T_1)(T_2)$, $-C(=O)OR_9$, $-OC(=O)R_9$, $-OC(=O)N(T_1)(T_2)$, $-OC(=O)OR_9$, $-S(=O)R_9$, o $-S(=O)_2R_9$;

cada R_9 se selecciona independientemente de -H, -alquilo(C_1-C_6), -alquenilo(C_2-C_6), -alquinilo(C_2-C_6), -cicloalquilo(C_3-C_8), -cicloalquenilo(C_5-C_8), -fenilo, -bencilo, -heterociclo(de 3 a 6 miembros), $-_3C(halo)$, $-_2CH(halo)$, o $CH_2-(halo)$;

si h es 0, entonces R_{11} se puede seleccionar de -H, -CN, $-C(=O)OR_9$, o $-C(=O)N(R_6)_2$ o R_{11} puede ser -alquilo(C_1-C_4) el cual no está sustituido o está sustituido con -OH, -alcoxi(C_1-C_4), $-N(R_6)_2$, $-C(=O)OR_9$, o $-C(=O)N(R_6)_2$;

si h es 1, entonces R_{11} se puede seleccionar de -H, -CN, -OH, -halo, $-C(=O)OR_9$, o $-C(=O)N(R_6)_2$ o R_{11} puede ser -alquilo(C_1-C_4) el cual no está sustituido o está sustituido con -OH, -alcoxi(C_1-C_4), $-N(R_6)_2$, $-C(=O)OR_9$, o $-C(=O)N(R_6)_2$;

de otra forma, donde Z es -alquil(C_1-C_{10})-$NR_6C(=Y)$-, entonces R_{11} se puede seleccionar de -H, -CN, $-C(=O)OR_9$, o $-C(=O)N(R_6)_2$ o R_{11} puede ser -alquilo(C_1-C_4) el cual no está sustituido o está sustituido con -OH, -alcoxi(C_1-C_4), $-N(R_6)_2$, $-C(=O)OR_9$, o $-C(=O)N(R_6)_2$;

cada R_{12} se selecciona independientemente de -H o -alquilo(C_1-C_4);

m es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11;

e y f son cada uno un número entero independientemente seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, o 5 con la condición que $2 \leq (e + f) \leq 5$;

j y k son cada uno un número entero independientemente seleccionado de 0, 1, 2, 3 ó 4 con la condición que $1 \leq (j + k) \leq 4$;

cada p es un número entero independientemente seleccionado de 0 o 1;

cada T_1, T_2, y T_3 es independientemente -H o -alquilo(C_1-C_{10}) el cual no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_8 seleccionados independientemente y, opcionalmente, en que cualquier átomo de carbono -alquilo(C_1-C_{10}) excepto el átomo de carbono unido directamente al átomo al cual T_1, T_2, o T_3 está unido es independientemente reemplazado por O, S, o

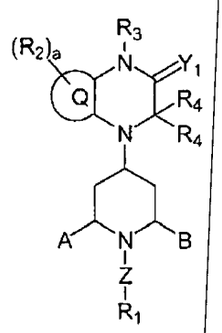
$N(R_6)$, o T_1 y T_2 pueden formar conjuntamente un anillo de 5 a 8 miembros donde el número de átomos en el anillo incluye el átomo de nitrógeno al cual T_1 y T_2 están unidos, dicho anillo de 5 a 8 miembros no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_8 seleccionados independientemente y, opcionalmente, cualquier átomo de carbono en dicho anillo de 5 a 8 miembros es independientemente reemplazado por O, S, o $N(R_6)$;

cada V_1 se selecciona independientemente de -H, -alquilo(C_1-C_6), -cicloalquilo(C_3-C_7), -fenilo, o -bencilo; y

cada halo se selecciona independientemente de -F, -Cl, -Br, o -I.

4.1 Compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (I)

Como se mencionó arriba, la invención comprende Compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (I):



(I)

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo donde R_1, R_2, R_3, R_4, Q, Y_1, Z, A, B, y a como se han definido arriba para los Compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida.

En una modalidad, Y_1 es O.

En otra modalidad, Y_1 es S.

En otra modalidad, A es H.

En otra modalidad, B es H.

En otra modalidad, a es 0 o 1.

En otra modalidad, a es 0.

En otra modalidad, a es 1.

En otra modalidad, a es 2.

En otra modalidad, h es 0.

En otra modalidad, h es 1.

En otra modalidad, h es 1 y Z es a alquilo(C_1-C_3).

En otra modalidad, h es 1, Z es un alquilo(C_1-C_3), R_1 es fenilo, el alquilo(C_1-C_3) está sustituido por otro R_1, y el otro R_1 es fenilo.

En otra modalidad, R_1 es -alquilo(C_1-C_6), -alquenilo(C_2-C_6), -alquinilo(C_2-C_6), -O-alquilo(C_1-C_6), -cicloalcoxi(C_3-C_7), -bicicloalquilo(C_6-C_{14}), -triciclоalquilo(C_8-C_{20}), -cicloalquenilo(C_5-C_{10}), -bicicloalquenilo(C_7-C_{14}), -triciclоalquenilo(C_8-C_{20}), -heterociclo(de 3 a 7 miembros), -bicicloheterociclo(de 7 a 10 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_8 seleccionados independientemente.

En otra modalidad, R_1 es ciclooctilo opcionalmente sustituido.

En otra modalidad, R_1 es ciclooctenilo opcionalmente sustituido.

En otra modalidad, R_1 es antrilo opcionalmente sustituido.

En otra modalidad, h es 0 y R_1 es ciclooctilo opcionalmente sustituido.

En otra modalidad, h es 0 y R_1 es ciclooctenilo opcionalmente sustituido.

En otra modalidad, h es 0 y R_1 es antrilo opcionalmente sustituido.

En otra modalidad, Y_1 es O, A y B son cada uno H, y a es 0 o 1.

En otra modalidad, Y_1 es S, A y B son cada uno H, y a es 0 o 1.

En otra modalidad, Y_1 es O, A y B son cada uno H, y a es 0.

En otra modalidad, Y_1 es S, A y B son cada uno H, y a es 0.

En otra modalidad, Y_1 es O, A y B son cada uno H, y a es 1.

En otra modalidad, Y_1 es S, A y B son cada uno H, y a es 1.

En otra modalidad, R_3 es -H, -alquilo(C_1-C_4), o -cicloalquilo(C_3-C_7).

En otra modalidad, R_3 es -H.

En otra modalidad, R_3 es -alquilo(C_1-C_4).

En otra modalidad, R_3 es metilo, etilo, n-propilo o *iso*-propilo, cada uno sustituido con un grupo -OH, -alcoxi(C_1-C_4), $-N(R_6)_2$, $-C(=O)OR_9$, o $-C(=O)N(R_6)_2$.

En otra modalidad, R_3 es -cicloalquilo(C_3-C_7).

En otra modalidad, R_3 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo, cada uno sustituido con 1 ó 2 grupos $-CH_3$.

En otra modalidad, R_3 es ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo, cada uno sustituido con un grupo -OH, -alquilo(C_1-C_4), -alcoxi(C_1-C_4), $-N(R_6)_2$, $-C(=O)OR_9$, o $-C(=O)N(R_6)_2$

En otra modalidad, R_{11} no es -COOH.

En otra modalidad, Y_1 es O, A y B son cada uno H, R_3 es -H, -alquilo(C_1-C_4), o -cicloalquilo(C_3-C_7), y a es 0 o 1.

En otra modalidad, Y_1 es S, A y B son cada uno H, R_3 es -H, -alquilo(C_1-C_4), o -cicloalquilo(C_3-C_7), y a es 0 o 1.

En otra modalidad, Y_1 es O, A y B son cada uno H, R_3 es -H, -alquilo(C_1-C_4), o -cicloalquilo(C_3-C_7), y a es 0.

En otra modalidad, Y_1 es S, A y B son cada uno H, R_3 es -H, -alquilo(C_1-C_4), o -cicloalquilo(C_3-C_7), y a es 0.

En otra modalidad, Y_1 es O, A y B son cada uno H, R_3 es -H, -alquilo(C_1-C_4), o -cicloalquilo(C_3-C_7), y a es 1.

En otra modalidad, Y_1 es S, A y B son cada uno H, R_3 es -H, -alquilo(C_1-C_4), o -cicloalquilo(C_3-C_7), y a es 1.

En otra modalidad, cada R_2 se selecciona independientemente de -halo, -OH, $-NH_2$, -CN, -alquilo(C_1-C_6), -cicloalquilo(C_3-C_7), -heterociclo(de 5 ó 6 miembros), -fenilo, -naftalenilo o -heteroarilo(de 5 ó 6 miembros).

En otra modalidad, a es 2 y cada R_2 se selecciona independientemente de -halo, -OH, - NH_2, -CN, -alquilo(C_1-C_6), -cicloalquilo(C_3-C_7), -heterociclo(de 5 ó 6 miembros), -fenilo, -naftalenilo o -heteroarilo(de 5 ó 6 miembros).

En otra modalidad, a es 1 y R_2 se selecciona de -halo, -OH, $-NH_2$, -CN, -alquilo(C_1-C_6), -cicloalquilo(C_3-C_7), -heterociclo(de 5 ó 6 miembros), -fenilo, -naftalenilo o -heteroarilo(de 5 ó 6 miembros).

En otra modalidad, a es 2 y cada R_2 se selecciona independientemente de -halo, -OH, $-NH_2$, -CN, metilo, etilo, n-propilo, *iso*-propilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o fenilo.

En otra modalidad, a es 1 y R_2 se selecciona de -halo, -OH, $-NH_2$, -CN, metilo, etilo, n-propilo, *iso*-propilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o fenilo.

En otra modalidad, Q se selecciona de benzo, piridino, pirimidino, pirazino, piridazino, pirrolino, imidazolino, pirazolino, triazolino, furano, oxazolino, isoxazolino, oxadiazolino, tiofeno, tiazolino, isotiazolino, o tiadiazolino.

En otra modalidad, Q se selecciona de benzo o piridino.

En otra modalidad, Q es benzo.

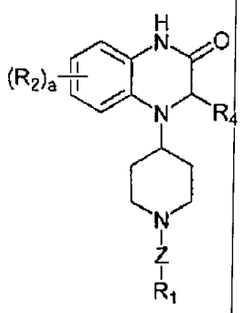
En otra modalidad, Q es piridino.

En otra modalidad, Q es piridino y las posiciones 2- y 3- del piridino están fusionadas al anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno.

En otra modalidad, cada Y es O.

En otra modalidad, cada Y es S.

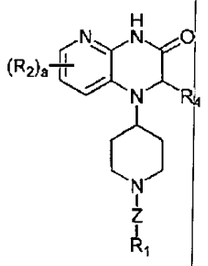
En otra modalidad, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (I) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IA):



(IA)

donde R_1, R_2, R_4, Z y a están definidos arriba para los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (I).

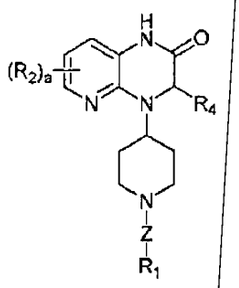
En otra modalidad, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (I) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IB):



(IB)

donde R_1, R_2, R_4, Z y a están definidos arriba para los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (I).

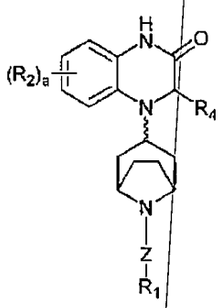
En otra modalidad, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (I) es un tipo de compuesto quinoxalina sustituida de piperidina de Fórmula (IC):



(IC)

donde R_1, R_2, R_4, Z y a están definidos arriba para los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (I).

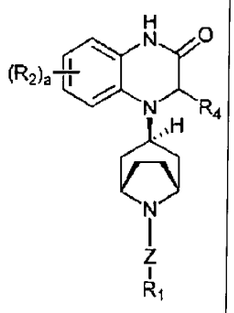
En otra modalidad, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (I) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (ID):



(ID)

donde R_1, R_2, R_4, Z y a están definidos arriba para el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (I).

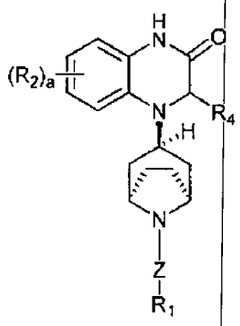
En otra modalidad, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (I) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (ID1):



(ID1)

es decir, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (ID) donde el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que está fusionado al benzo está en la configuración *endo*- con respecto al puente (-CH_2-CH_2-).

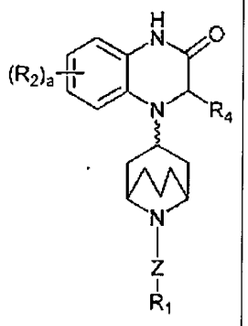
En otra modalidad, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (I) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (ID2):



(ID2)

es decir, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (ID) donde el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que está fusionado al benzo está en la configuración *exo*- con respecto al puente (-CH_2-CH_2-).

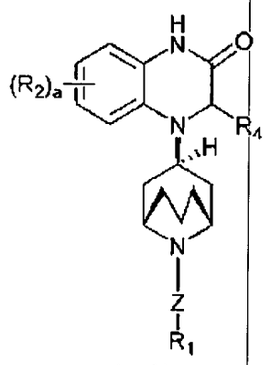
En otra modalidad, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (I) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IE):



(IE)

donde R_1, R_2, R_4, Z y a están definidos arriba para el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (I).

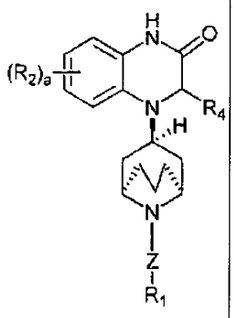
En otra modalidad, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (I) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IE1):



(IE1)

es decir, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IE) donde el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que está fusionado al benzo está en la configuración *endo*- con respecto al puente ($-CH_2-CH_2-CH_2-$).

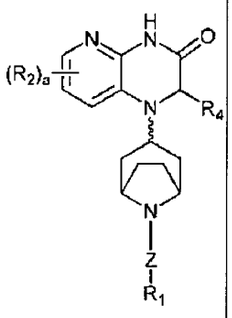
En otra modalidad, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (I) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IE2):



(IE2)

es decir, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IE) donde el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que está fusionado al benzo está en la configuración *exo*- con respecto al puente ($-CH_2-CH_2-CH_2-$).

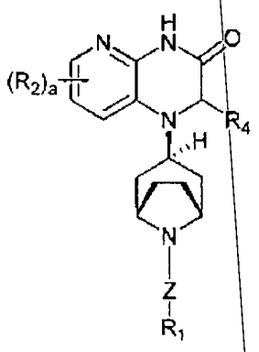
En otra modalidad, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (I) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IF):



(IF)

donde R_1, R_2, R_4, Z y a están definidos arriba para el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (I).

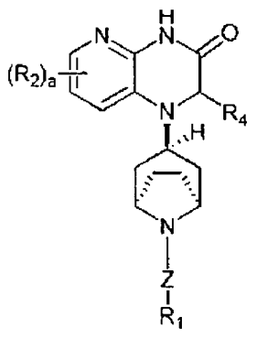
En otra modalidad, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (I) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IF1):



(IF1)

es decir, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IF) donde el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que está fusionado al piridino está en la configuración *endo*- con respecto al puente (-CH_2-CH_2-).

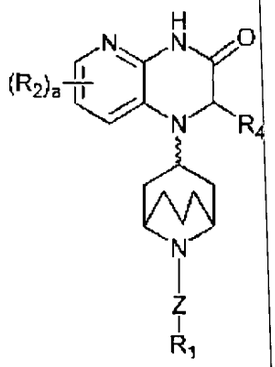
En otra modalidad, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (I) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IF2):



(IF2)

es decir, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IF) donde el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que está fusionado al piridino está en la configuración *exo*- con respecto al puente (-CH_2-CH_2-).

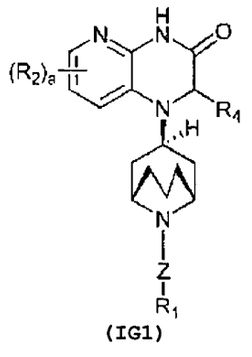
En otra modalidad, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (I) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IG):



(IG)

donde R_1, R_2, R_4, Z y a están definidos arriba para el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (I).

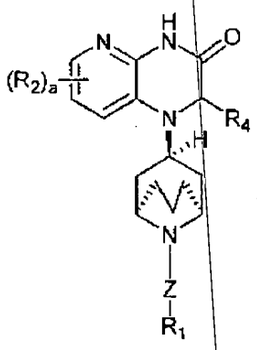
En otra modalidad, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (I) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IG1):



(IG1)

es decir, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IG) donde el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que está fusionado al piridino está en la configuración *endo*- con respecto al puente ($-CH_2-CH_2-CH_2-$).

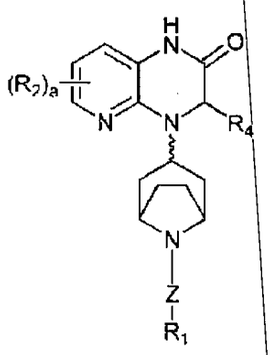
En otra modalidad, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (I) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IG2):



(IG2)

es decir, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IG) donde el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que está fusionado al piridino está en la configuración *exo*- con respecto al puente ($-CH_2-CH_2-CH_2-$).

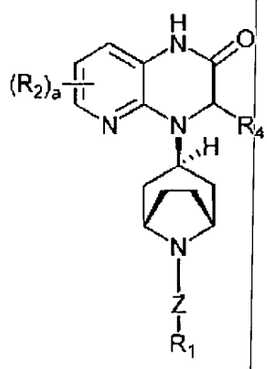
En otra modalidad, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (I) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IH):



(IH)

donde R_1, R_2, R_4, Z y a están definidos arriba para el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (I).

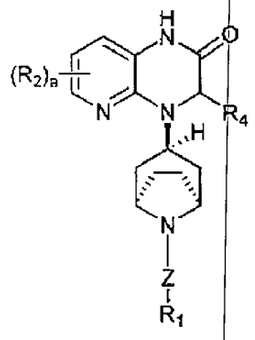
En otra modalidad, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (I) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IH1):



(IH1)

es decir, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IH) donde el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que está fusionado al piridino está en la configuración *endo*- con respecto al puente ($-CH_2-CH_2-$).

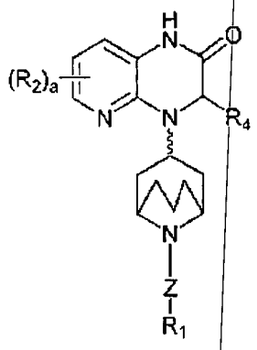
En otra modalidad, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (I) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IH2):



(IH2)

es decir, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IH) donde el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que está fusionado al piridino está en la configuración *exo*- con respecto al puente ($-CH_2-CH_2-$).

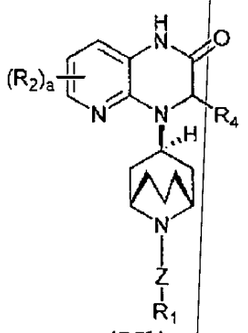
En otra modalidad, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (I) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IJ):



(IJ)

donde R_1, R_2, R_4, Z y a están definidos arriba para el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (I).

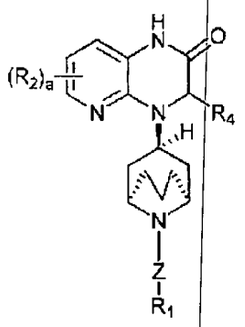
En otra modalidad, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (I) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IJ1):



(IJ1)

es decir, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IJ) donde el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que está fusionado al piridino está en la configuración *endo*- con respecto al puente ($-CH_2-CH_2-CH_2-$).

En otra modalidad, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (I) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IJ2):

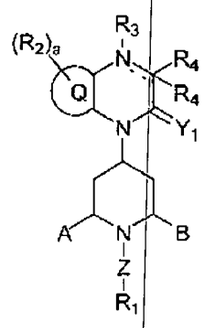


(IJ2)

es decir, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IJ) donde el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que está fusionado al piridino está en la configuración *exo*- con respecto al puente ($-CH_2-CH_2-CH_2-$).

4.2 Compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II)

Como se mencionó arriba, la invención comprende compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II):



(II)

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo donde R_1, R_2, R_3, R_4, Q, Y_1, Z, A, B, a, y la línea punteada se han definido arriba para el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida.

En una modalidad, la línea punteada (que representa un enlace) en el anillo de 6 miembros, que contiene nitrógeno que está fusionado al grupo Q está ausente y R_3 está presente.

En otra modalidad, la línea punteada (que representa un enlace de un doble enlace) en el anillo de 6 miembros, que contiene nitrógeno que está fusionado al grupo Q está presente, y R_3 y un R_4 están ausentes.

En otra modalidad, Y_1 es O.

En otra modalidad, Y_1 es S.

En otra modalidad, A es H.

En otra modalidad, B es H.

En otra modalidad, a es 0 o 1.

En otra modalidad, a es 0.

En otra modalidad, a es 1.

En otra modalidad, a es 2.

En otra modalidad, h es 0.

En otra modalidad, h es 1.

En otra modalidad, h es 1 y Z es un alquilo(C_1-C_3).

En otra modalidad, h es 1, Z es un alquilo(C_1-C_3), R_1 es fenilo, el alquilo(C_1-C_3) es sustituido por otro R_1, y el otro R_1 es fenilo.

En otra modalidad, R_1 es -alquilo(C_1-C_6), -alquenilo(C_2-C_6), -alquinilo(C_2-C_6), -O-alquil(C_1-C_6), -cicloalcoxi(C_3-C_7), -bicicloalquilo(C_6-C_{14}), -tricicloalquilo (C_8-C_{20}), -cicloalquenilo(C_5-C_{10}), -bicicloalquenilo(C_7-C_{14}), -tricicloalquenilo(C_8-C_{20}), -heterociclo(de 3 a 7 miembros), -bicicloheterociclo(de 7 a 10 miembros), cada uno de los

cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_8 seleccionados independientemente.

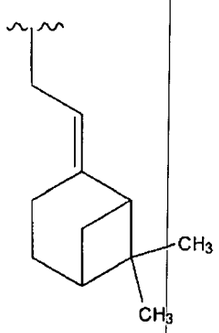
En otra modalidad, h es 1 y Z es un alquenilo (C_2-C_{10}).

En otra modalidad, h es 1 y Z es un alquenilo(C_2-C_6).

En otra modalidad, h es 1 y Z es un propenilo.

En otra modalidad h es 1, Z es propenilo y R_1 es un -bicicloalquilo(C_6-C_{14}) o -tricicloalquilo(C_8-C_{20}) sustituido.

En otra modalidad h es 1, y Z-R1 es



En otra modalidad, R_1 es ciclooctilo opcionalmente sustituido.

En otra modalidad, R_1 es cicloóctenilo opcionalmente sustituido.

En otra modalidad, R_1 es antrilo opcionalmente sustituido.

En otra modalidad, h es 0 y R_1 es ciclooctilo opcionalmente sustituido.

En otra modalidad, h es 0 y R_1 es cicloundecilo opcionalmente sustituido.

En otra modalidad, h es 0 y R_1 es cicloóctenilo opcionalmente sustituido.

En otra modalidad, h es 0 y R_1 es antrilo opcionalmente sustituido.

En otra modalidad, h es 0 y R_1 es -bicicloalquilo (C_6-C_{14}) opcionalmente sustituido.

En otra modalidad, h es 0 y R_1 es biciclo[3.3.1]nonilo opcionalmente sustituido.

En otra modalidad, h es 0 y R_1 es biciclo[2.2.1.]hepilo opcionalmente sustituido.

En otra modalidad, h es 0 y R_1 es -tricicloalquilo(C_8-C_{20}) opcionalmente sustituido.

En otra modalidad, h es 0 y R_1 es adamantilo opcionalmente sustituido.

En otra modalidad, h es 0 y R_1 es noradamantilo opcionalmente sustituido.

En otra modalidad, si Z es -[alquilo(C_1-C_{10}) sustituido por $R_1]_h$ y h es 0 entonces R_4 no es COOH.

En otra modalidad, Y_1 es O, A y B son cada uno H, y a es 0 o 1.

En otra modalidad, Y_1 es S, A y B son cada uno H, y a es 0 o 1.

En otra modalidad, Y_1 es O, A y B son cada uno H, y a es 0.

En otra modalidad, Y_1 es S, A y B son cada uno H, y a es 0.

En otra modalidad, Y_1 es O, A y B son cada uno H, y a es 1.

En otra modalidad, Y_1 es S, A y B son cada uno H, y a es 1.

En otra modalidad, el doble enlace en el anillo de 6 miembros, que contiene nitrógeno que está fusionado al grupo Q está presente y R_3 está ausente.

En otra modalidad, R_3 es -H, -alquilo(C_1-C_4), o -cicloalquilo(C_3-C_7).

En otra modalidad, R_3 es -H.

En otra modalidad, R_3 es -alquilo(C_1-C_4).

En otra modalidad, R_3 es metilo, etilo, n-propilo o *iso*-propilo, cada uno sustituido con un grupo -OH, -alcoxi(C_1-C_4), $-N(R_6)_2$, $-C(=O)OR_9$, o $-C(=O)N(R_6)_2$

En otra modalidad, R_3 es -cicloalquilo(C_3-C_7).

En otra modalidad, R_3 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo, cada uno sustituido con 1 ó 2 grupos $-CH_3$.

En otra modalidad, R_3 es ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo, cada uno sustituido con un grupo -OH, -alquilo(C_1-C_4), -alcoxi(C_1-C_4), $-N(R_6)_2$, $-C(=O)OR_9$, o $-C(=O)N(R_6)_2$

En otra modalidad, R_{11} no es -COOH.

En otra modalidad, Y_1 es O, A y B son cada uno H, el doble enlace en el anillo de 6 miembros, que contiene nitrógeno que está fusionado al grupo Q está presente, R_3 está ausente, y a es 0 o 1.

En otra modalidad, Y_1 es S, A y B son cada uno H, el doble enlace en el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que está fusionado al grupo Q está presente, R_3 está ausente, y a es 0 o 1.

En otra modalidad, Y_1 es O, A y B son cada uno H, el doble enlace en el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que está fusionado al grupo Q está presente, R_3 está ausente, y a es 0.

En otra modalidad, Y_1 es S, A y B son cada uno H, el doble enlace en el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que está fusionado al grupo Q está presente, R_3 está ausente, y a es 0.

En otra modalidad, Y_1 es O, A y B son cada uno H, el doble enlace en el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que está fusionado al grupo Q está presente, R_3 está ausente, y a es 1.

En otra modalidad, Y_1 es S, A y B son cada uno H, el doble enlace en el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que está fusionado al grupo Q está presente, R_3 está ausente, y a es 1.

En otra modalidad, Y_1 es O, A y B son cada uno H, R_3 es -H, -alquilo(C_1-C_4), o -cicloalquilo(C_3-C_7), y a es 0 o 1.

En otra modalidad, Y_1 es S, A y B son cada uno H, R_3 es -H, -alquilo(C_1-C_4), o -cicloalquilo(C_3-C_7), y a es 0 o 1.

En otra modalidad, Y_1 es O, A y B son cada uno H, R_3 es -H, -alquilo(C_1-C_4), o -cicloalquilo(C_3-C_7), y a es 0.

En otra modalidad, Y_1 es S, A y B son cada uno H, R_3 es -H, -alquilo(C_1-C_4), o -cicloalquilo(C_3-C_7), y a es 0.

En otra modalidad, Y_1 es O, A y B son cada uno H, R_3 es -H, -(C_1-C_4)alquilo, o -cicloalquilo(C_3-C_7), y a es 1.

En otra modalidad, Y_1 es S, A y B son cada uno H, R_3 es -H, -alquilo(C_1-C_4), o -cicloalquilo(C_3-C_7), y a es 1.

En otra modalidad, cada R_2 se selecciona independientemente de -halo, -OH, $-NH_2$, -CN, -alquilo(C_1-C_6), -cicloalquilo(C_3-C_7), -heterociclo(de 5 ó 6 miembros), -fenilo, -naftalenilo o -heteroarilo(de 5 ó 6 miembros).

En otra modalidad, a es 2 y cada R_2 se selecciona independientemente de -halo, -OH, - NH_2, -CN, -alquilo(C_1-C_6), -cicloalquilo(C_3-C_7), -heterociclo(de 5 ó 6 miembros), -fenilo, -naftalenilo o -heteroarilo(de 5 ó 6 miembros).

En otra modalidad, a es 1 y R_2 se selecciona de -halo, -OH, $-NH_2$, -CN, -alquilo(C_1-C_6), -cicloalquilo(C_3-C_7), -heterociclo(de 5 ó 6 miembros), -fenilo, -naftalenilo o -heteroarilo (de 5 ó 6 miembros).

En otra modalidad, a es 2 y cada R_2 se selecciona independientemente de -halo, -OH, - NH_2, -CN, metilo, etilo, n-propilo, *iso*-propilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o fenilo.

En otra modalidad, a es 1 y R_2 se selecciona de -halo, -OH, $-NH_2$, -CN, metilo, etilo, n-propilo, *iso*-propilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o fenilo.

En otra modalidad, a es 1 y R_2 se selecciona de -halo, opcionalmente -F.

En otra modalidad, Q se selecciona de benzo, piridino, pirimidino, pirazino, piridazino, pirrolino, imidazolino, pirazolino, triazolino, furano, oxazolino, isoxazolino, oxadiazolino, tiofeno, tiazolino, isotiazolino, o tiadiazolino.

En otra modalidad, Q se selecciona de benzo o piridino.

En otra modalidad, a es 1, Q es benzo o piridino, y R_2 está unido en la posición 6 del benzo o piridino, por ejemplo, como se ilustró para el benzo sustituido por -F del compuesto 133 de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida.

En otra modalidad, a es 1, Q es benzo o piridino, R_2 se selecciona de -halo, opcionalmente -F, y R_2 está unido en la posición 6 del benzo o piridino, por ejemplo, como se ilustró para el benzo sustituido por -F del compuesto 133 de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida.

En otra modalidad, Q es benzo.

En otra modalidad, Q es piridino.

En otra modalidad, Q es piridino y las posiciones 2- y 3- del piridino están fusionadas al anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno por ejemplo como se ilustró para los compuestos de acuerdo a la Fórmula (IIB).

En otra modalidad, cada Y es O.

En otra modalidad, cada Y es S.

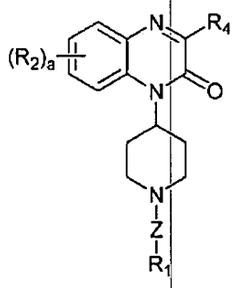
En otra modalidad, el derivado de los compuestos de Fórmula (II) farmaceúticamente aceptable es una sal farmaceúticamente aceptable.

En otra modalidad, la sal farmaceúticamente aceptable es una sal de clorhidrato.

En otra modalidad, la sal farmaceúticamente aceptable es una sal de sodio.

En otra modalidad, la sal farmaceúticamente aceptable es una sal de potasio.

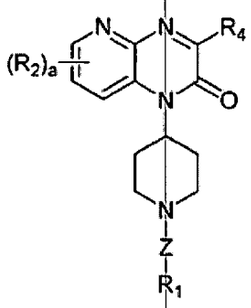
En otra modalidad, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIA):



(IIA)

donde R_1, R_2, R_4, Z y a están definidos arriba para el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II).

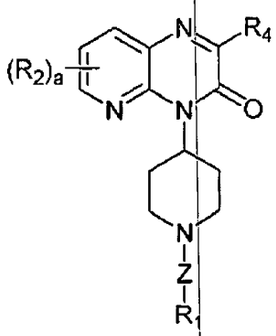
En otra modalidad, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIB):



(IIB)

donde R_1, R_2, R_4, Z y a están definidos arriba para el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II).

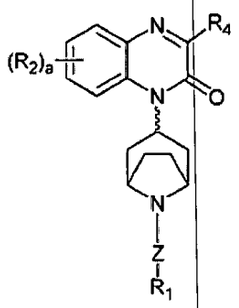
En otra modalidad, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIC):



(IIC)

donde R_1, R_2, R_4, Z y a están definidos arriba para el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II).

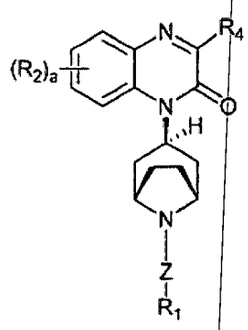
En otra modalidad, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IID):



(IID)

dnde R_1, R_2, R_4, Z y a están definidos arriba para el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II).

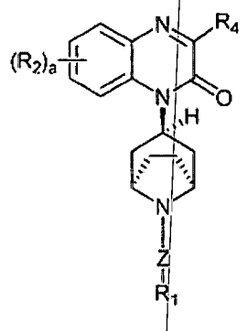
En otra modalidad, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IID1):



(IID1)

es decir, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IID) donde el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que está fusionado al benzo está en la configuración *endo*- con respecto al puente (-CH_2-CH_2-).

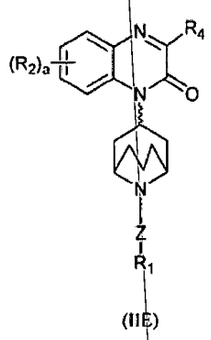
En otra modalidad, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IID2):



(IID2)

es decir, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IID) donde el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que está fusionado al benzo está en la configuración *exo*- con respecto al puente (-CH_2-CH_2-).

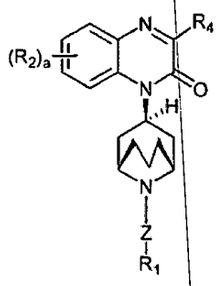
En otra modalidad, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIE):



(IIE)

donde R_1, R_2, R_4, Z y a están definidos arriba para el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II).

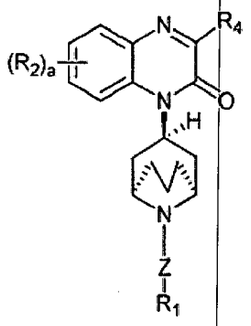
En otra modalidad, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIE1):



(IIE1)

es decir, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIE) donde el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que está fusionado al benzo está en la configuración *endo*- con respecto al puente (-CH_2-CH_2-CH_2-).

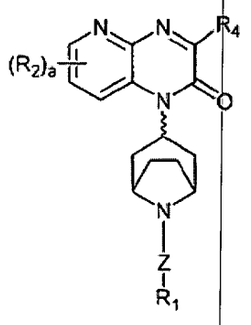
En otra modalidad, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIE2):



(IIE2)

es decir, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIE) donde el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que está fusionado al benzo está en la configuración *exo*- con respecto al puente ($-CH_2-CH_2-CH_2-$).

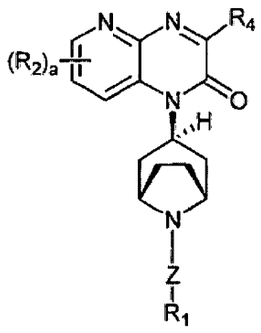
En otra modalidad, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIF):



(IIF)

donde R_1, R_2, R_4, Z y a están definidos arriba para el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II).

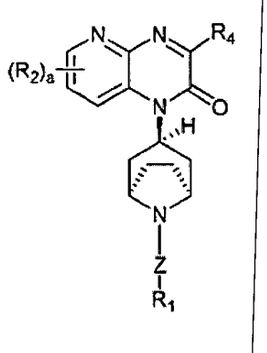
En otra modalidad, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIF1):



(IIF1)

es decir, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIF) donde el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que está fusionado al piridino stá en la configuración *endo*- con respecto al puente ($-CH_2-CH_2-$).

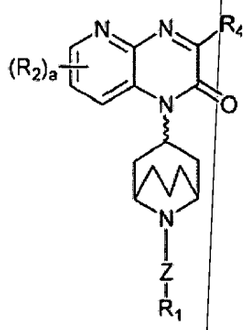
En otra modalidad, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIF2):



(IIF2)

es decir, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIF) donde el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que está fusionado al piridino está en la configuración *exo*- con respecto al puente ($-CH_2-CH_2-$).

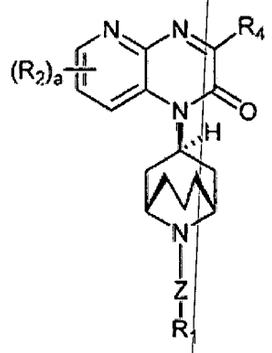
En otra modalidad, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIG):



(IIG)

donde R_1, R_2, R_4, Z y a están definidos arriba para el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II).

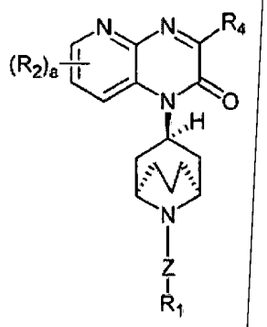
En otra modalidad, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIG1):



(IIG1)

es decir, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIG) donde el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que está fusionado al piridino está en la configuración *endo*- con respecto al puente ($-CH_2-CH_2-CH_2-$).

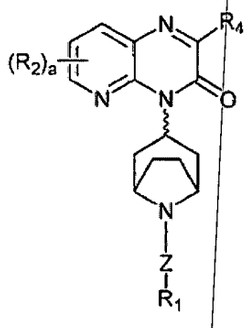
En otra modalidad, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIG2):



(IIG2)

es decir, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIG) donde el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que está fusionado al piridino está en la configuración *exo*- con respecto al puente ($-CH_2-CH_2-CH_2-$).

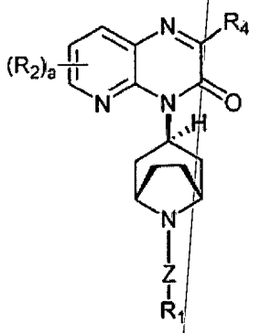
En otra modalidad, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIH):



(IIH)

donde R_1, R_2, R_4, Z y a están definidos arriba para el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II).

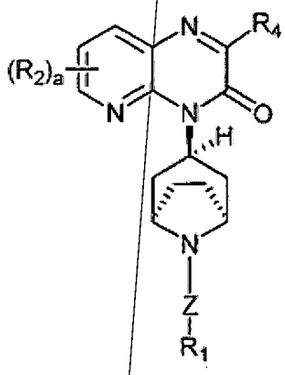
En otra modalidad, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIH1):



(IIH1)

es decir, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIH) donde el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que está fusionado al piridino está en la configuración *endo*- con respecto al puente (-CH_2-CH_2-).

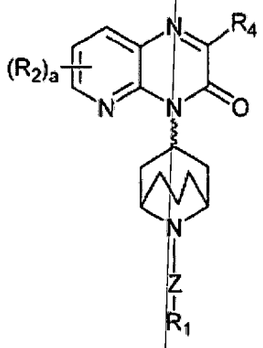
En otra modalidad, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIH2):



(IIH2)

es decir, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIH) donde el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que está fusionado al piridino está en la configuración *exo*- con respecto al puente (-CH_2-CH_2-).

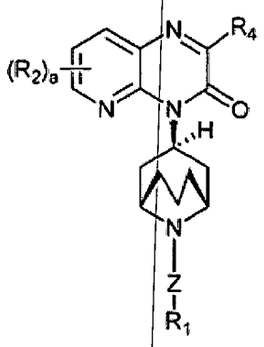
En otra modalidad, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIJ):



(IIJ)

donde R_1, R_2, R_4, Z y a están definidos arriba para el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II).

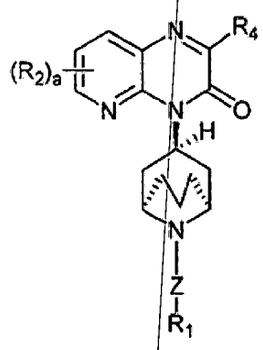
En otra modalidad, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIJ1):



(IIJ1)

es decir, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIJ) donde el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que está fusionado al piridino está en la configuración *endo*- con respecto al puente ($-CH_2-CH_2-CH_2-$).

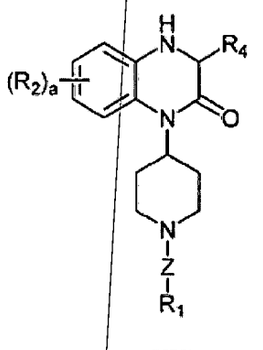
En otra modalidad, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIJ2):



(IIJ2)

es decir, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIJ) donde el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que está fusionado al piridino está en la configuración *exo*- con respecto al puente ($-CH_2-CH_2-CH_2-$).

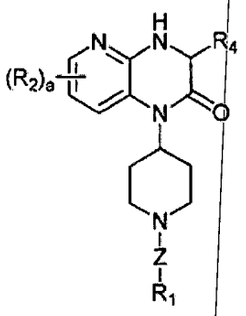
En otra modalidad, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIK):



(IIK)

donde R_1, R_2, R_4, Z y a están definidos arriba para el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II).

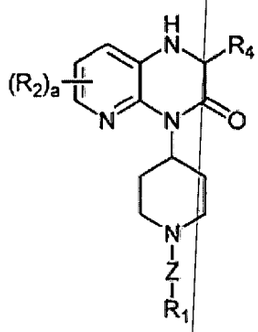
En otra modalidad, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIL):



(IIL)

donde R_1, R_2, R_4, Z y a están definidos arriba para el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II).

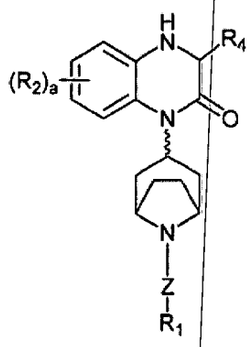
En otra modalidad, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIM):



(IIM)

donde R_1, R_2, R_4, Z y a están definidos arriba para el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II).

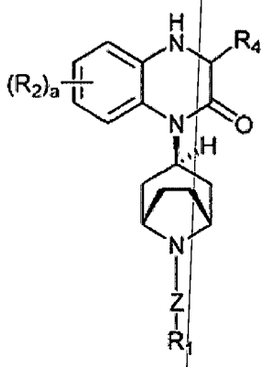
En otra modalidad, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIN):



(IIN)

donde R_1, R_2, R_4, Z y a están definidos arriba para el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II).

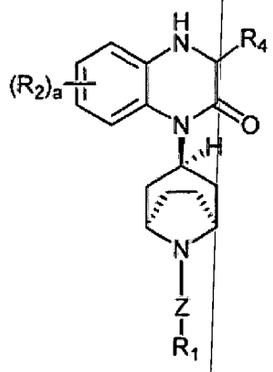
En otra modalidad, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIN1):



(IIN1)

es decir, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIN) donde el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que está fusionado al benzo está en la configuración *endo*- con respecto al puente (-CH_2-CH_2-).

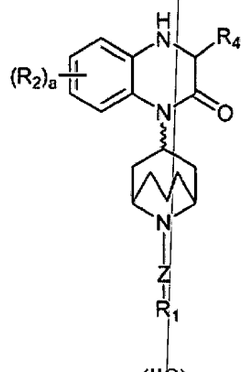
En otra modalidad, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIN2):



(IIN2)

es decir, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIN) donde el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que está fusionado al benzo está en la configuración *exo*- con respecto al puente ($-CH_2-CH_2-$).

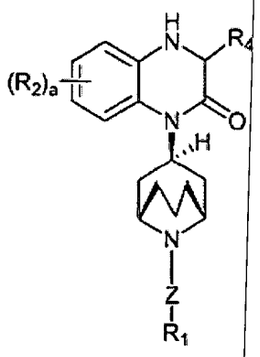
En otra modalidad, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIO):



(IIO)

donde R_1, R_2, R_4, Z y a están definidos arriba para el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II).

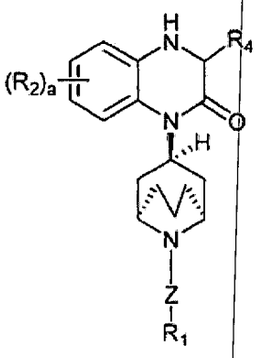
En otra modalidad, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIO1):



(IIO1)

es decir, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIO) donde el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que está fusionado al benzo está en la configuración *endo*- con respecto al puente (-CH_2-CH_2-CH_2-).

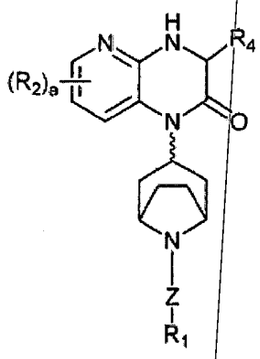
En otra modalidad, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIO2):



(IIO2)

es decir, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIO) donde el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que está fusionado al benzo está en la configuración *exo*- con respecto al puente (-CH_2-CH_2-CH_2-).

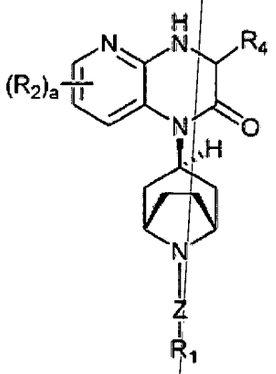
En otra modalidad, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIP):



(IIP)

donde R_1, R_2, R_4, Z y a están definidos arriba para el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II).

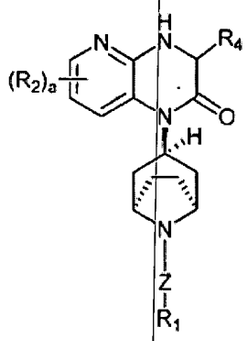
En otra modalidad, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIP1):



(IIP1)

es decir, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIP) donde el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que está fusionado al piridino está en la configuración *endo*- con respecto al puente (-CH_2-CH_2-).

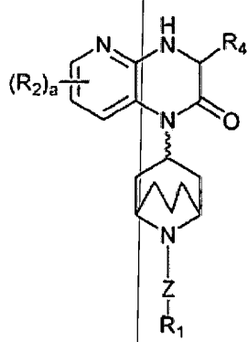
En otra modalidad, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIP2):



(IIP2)

es decir, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIP) donde el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que está fusionado al piridino está en la configuración *exo*- con respecto al puente ($-CH_2-CH_2-$).

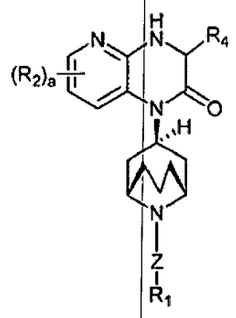
En otra modalidad, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIQ):



(IIQ)

donde R_1, R_2, R_4, Z y a están definidos arriba para el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II).

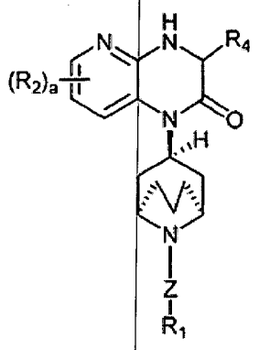
En otra modalidad, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIQ1):



(IIQ1)

es decir, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIQ) donde el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que está fusionado al piridino está en la configuración *endo*- con respecto al puente ($-CH_2-CH_2-CH_2-$).

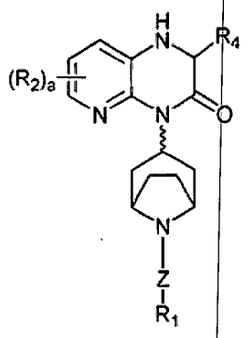
En otra modalidad, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIQ2):



(IIQ2)

es decir, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIQ) donde el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que está fusionado al piridino está en la configuración *exo*- con respecto al puente ($-CH_2-CH_2-CH_2-$).

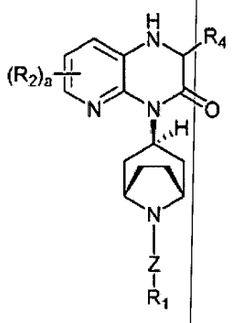
En otra modalidad, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIR):



(IIR)

donde R_1, R_2, R_4, Z y a están definidos arriba para el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II).

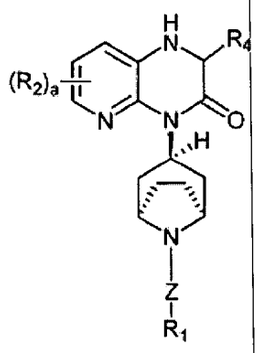
En otra modalidad, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIR1):



(IIR1)

es decir, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIR) donde el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que está fusionado al piridino está en la configuración *endo*- con respecto al puente (-CH_2-CH_2-).

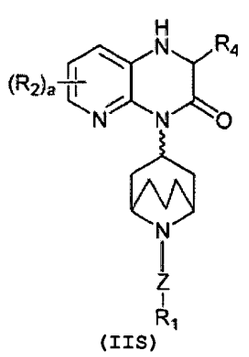
En otra modalidad, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIR2):



(IIR2)

es decir, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIR) donde el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que está fusionado al piridino está en la configuración *exo*- con respecto al puente ($-CH_2-CH_2-$).

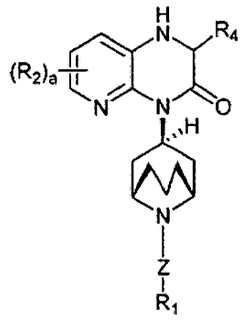
En otra modalidad, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIS):



(IIS)

donde R_1, R_2, R_4, Z y a están definidos arriba para el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II).

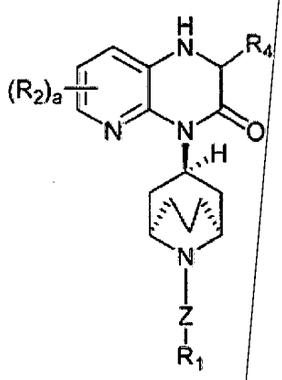
En otra modalidad, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIS1):



(IIS1)

es decir, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIS) donde el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que está fusionado al piridino está en la configuración *endo*- con respecto al puente ($-CH_2-CH_2-CH_2-$).

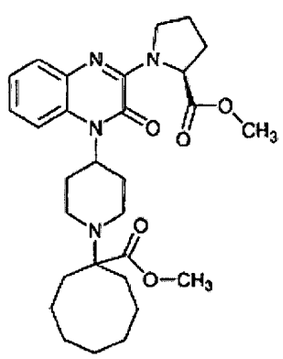
En otra modalidad, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIS2):



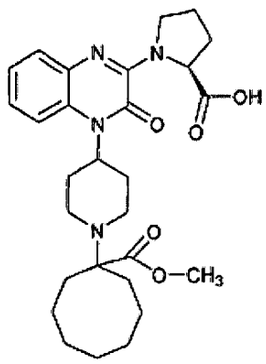
(IIS2)

es decir, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (IIS) donde el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que está fusionado al piridino está en la configuración *exo*- con respecto al puente ($-CH_2-CH_2-CH_2-$).

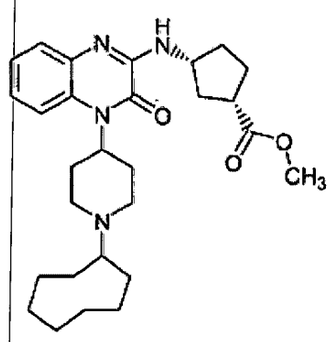
En otra modalidad, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (II) es



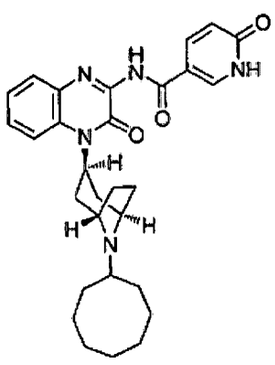
35



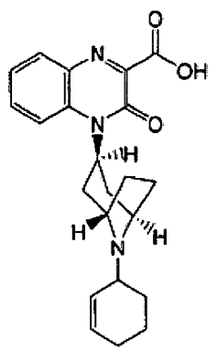
36



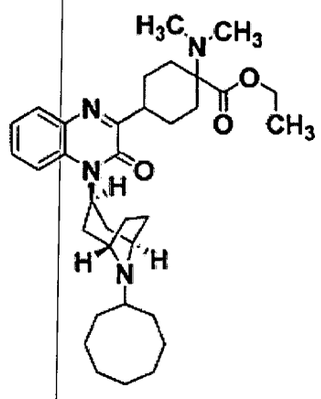
96



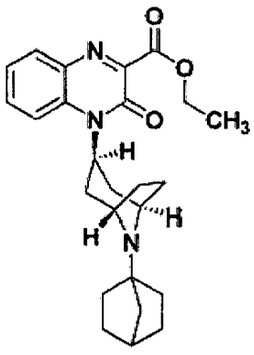
132



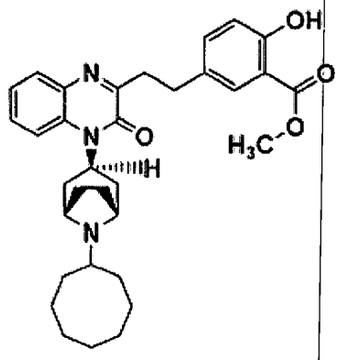
338



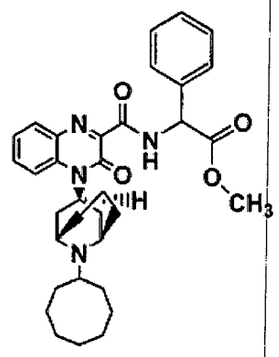
339



341



348



349

4.3 Definiciones

Como se utiliza aquí en relación con el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida, los términos aquí utilizados tienen el siguiente significado:

"Alquilo(C_1-C_{10})" significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada no cíclico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. -Alquilos(C_1-C_{10}) de cadena lineal representativos incluyen -metilo, -etilo, -n-propilo, -n-

butilo, -n-pentilo, -n-hexilo, -n-heptilo, -n-octilo, -n-nonilo, y -n-decilo. Un alquilo ramificado significa que uno o más grupos -alquilo(C_1-C_8) de cadena lineal, tales como metilo, etilo o propilo, reemplaza uno o ambos hidrógenos en un grupo $-CH_2-$ de un alquilo de cadena lineal. Un hidrocarburo ramificado no cíclico significa que uno o más grupos -alquilo(C_1-C_{10}) de cadena lineal, tales como metilo, etilo o propilo, reemplaza uno o ambos hidrógenos en un grupo $-CH_2-$ de una cadena lineal de hidrocarburo no cíclico. -Alquilos(C_1-C_{10}) ramificados representativos incluyen -*iso*-propilo, -*sec*-butilo, -*iso*-butilo, -*ter*-butilo, -*iso*-pentilo, -neopentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 3-etilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-metilhexilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 1,2-dimetilpentilo, 1,3-dimetilpentilo, 1,2-dimetilhexilo, 1,3-dimetilhexilo, 3,3-dimetilhexilo, 1,2-dimetilheptilo, 1,3-dimetilheptilo, y 3,3-dimetilheptilo.

"-Alquilo(C_1-C_6)" significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada no cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. -Alquilos(C_1-C_6) de cadena lineal representativos incluyen -metilo, -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo, y -n-hexilo. -Alquilos(C_1-C_6) ramificados representativos incluyen -*iso*-propilo, -*sec*-butilo, -*iso*-butilo, -*ter*-butilo, -*iso*-pentilo, -neopentilo, 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.

"-Alquilo(C_1-C_4)" significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada no cíclico que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. -Alquilos(C_1-C_4) de cadena lineal representativos incluyen -metilo, -etilo, -n-propilo, y -n-butilo.

-Alquilos(C_1-C_4) ramificados representativos incluyen -*iso*-propilo, -*sec*-butilo, -*iso*-butilo, y -*ter*-butilo.

"-Alquilo(C_1-C_3)" significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada no cíclico que tiene de 1 a 3 átomos de carbono. -Alquilos(C_1-C_3) de cadena lineal representativos incluyen -metilo, -etilo, y -n-propilo. -Alquilos(C_1-C_3) ramificados representativos incluyen -*iso*-propilo.

"-Alquilo(C_1-C_2)" significa un hidrocarburo de cadena lineal no cíclico que tiene de 1 ó 2 átomos de carbono.

-Alquilos(C_1-C_2) de cadena lineal representativos incluyen -metilo y -etilo.

"-Alquenilo(C_2-C_{10})" significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada no cíclico que tiene de 2 a 10 átomos de carbono que incluyen al menos un doble enlace carbono-carbono. Un alquenilo ramificado significa que uno o

más grupos -alquilo(C_1-C_8) de cadena lineal, tales como metilo, etilo o propilo, reemplaza uno o ambos hidrógenos en un grupo $-CH_2-$ o -CH= de un alquenilo de cadena lineal. Alquenilos(C_2-C_{10}) de cadena lineal y ramificado representativos 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.

"-Alquenilo(C_2-C_6)" significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada no cíclico que tiene de 2 a 6 átomos de carbono que incluyen al menos un doble enlace carbono-carbono. Alquenilos(C_2-C_6) de cadena lineal y ramificada representativos 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.

"-Alquinilo(C_2-C_{10})" significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada no cíclico que tiene de 2 a 10 átomos de carbono y que incluye al menos un triple enlace carbono-carbono. A alquinilo ramificado significa que uno o más grupos -alquilo(C_1-C_8) de cadena lineal, tales como metilo, etilo o propilo, reemplaza uno o ambos hidrógenos en un grupo $-CH_2-$ de un alquinilo de cadena lineal.

-Alquinilos(C_2-C_{10}) de cadena lineal y ramificada representativos 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.

"-Alquinilo(C_2-C_6)" significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada no cíclico que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y que incluye al menos un triple enlace carbono-carbono. Alquinilos(C_2-C_6) de cadena lineal y ramificada representativos 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.

"-Alcoxi(C_1-C_6)" significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada no cíclico que tiene uno o más grupos éter y de 1 a 6 átomos de carbono. Los alcoxi(C_1-C_6) de cadena lineal y ramificada representativos incluyen -metoxi, -etoxi, metoximatilo, 2-metoxietilo, -5-metoxipentilo, 3-etoxibutilo y similares.

"-Cicloalquilo(C_3-C_{14})" significa un hidrocarburo monocíclico saturado que tiene de 3 a 14 átomos de carbono. Cicloalquilos(C_3-C_{14}) representativos son -ciclopropilo, -ciclobutilo, -ciclopentilo, -ciclohexilo, -cicloheptilo, -ciclooctilo, -ciclononilo, -ciclodecilo, cicloundecilo, y -ciclododecilo, y -ciclotetradecilo.

"-Cicloalquilo(C_3-C_{12})" significa un hidrocarburo monocíclico saturado que tiene de 3 a 12 átomos de carbono. Cicloalquilos(C_3-C_{12}) representativos son -ciclopropilo, -ciclobutilo, -ciclopentilo, -ciclohexilo, -cicloheptilo, -ciclooctilo, -ciclononilo, -ciclodecilo, cicloundecilo, y -ciclododecilo.

"-Cicloalquilo(C_6-C_{12})" significa un hidrocarburo monocíclico saturado que tiene de 6 a 12 átomos de carbono. Cicloalquilos(C_6-C_{12}) representativos son -ciclohexilo, -cicloheptilo, -ciclooctilo, -ciclononilo, -ciclodecilo, cicloundecilo, y -ciclododecilo.

"-Cicloalquilo(C_4-C_8)" o "anillo cicloalquilo de 4 a 8 miembros" significa un hidrocarburo monocíclico saturado que tiene de 4 a 8 átomos de carbono. -Cicloalquilos(C_4-C_8) representativos son -ciclobutilo, -ciclopentilo, -ciclohexilo, -cicloheptilo, y -ciclooctilo.

"-Cicloalquilo(C_3-C_8)" significa un hidrocarburo monocíclico saturado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono. Cicloalquilos(C_3-C_8) representativos incluyen -ciclopropilo, -ciclobutilo, -ciclopentilo, -ciclohexilo, -cicloheptilo, y -ciclooctilo.

"-Cicloalquilo(C_3-C_7)" significa un hidrocarburo monocíclico saturado que tiene de 3 a 7 átomos de carbono. Cicloalquilos(C_3-C_7) representativos incluyen ciclopropilo, -ciclobutilo, -ciclopentilo, -ciclohexilo, -y cicloheptilo.

"-Bicicloalquilo(C_6-C_{14})" significa un hidrocarburo con un sistema de anillo bicíclico que tiene de 6 a 14 átomos de carbono y al menos un anillo alquilo cíclico saturado. -

Bicicloalquilos(C_6-C_{14}) representativos incluyen -indanilo, -norbornilo, -1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo, -5,6,7,8-tetrahidronaftalenilo, -perhidronaftalenilo, biciclo[2.2.1]hexilo, biciclo[2.2.1.]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.3.1]-heptilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[3.3.1]nonilo, biciclo[3.3.2]decilo, biciclo[3.3.3]undecilo, biciclo[4.2.2]-decilo, biciclo[4.3.2]undecilo, biciclo[4.3.1]decilo, y similares.

"-Tricicloalquilo(C_8-C_{20})" significa un hidrocarburo con un sistema de anillo tri-cíclico que tiene de 8 a 20 átomos de carbono y al menos un anillo alquilo cíclico saturado.

-Tricicloalquilos(C_8-C_{20}) representativos incluyen -pirenilo, -adamantilo, noradamantilo, -1,2,3,4-tetrahidroantracenilo, -perhidroantracenilo -aceantrenilo, -1,2,3,4-tetrahidropenantrenilo, -5,6,7,8-tetrahidro -fenantrenilo, perhidrofenantrenilo, tetradecahidro-1*H*-ciclohepta[*a*]naftalenilo, tetradecahidro-1*H*-cicloocta[*e*]indenilo, tetradecahidro-1*H*-ciclohepta[*e*]azulenilo, hexadecahidrociclooocta[*b*]naftalenilo, hexadecahidrociclohepta[*a*]heptalenilo, triciclo-pentadecanilo, triciclo-octadecanilo, triciclo-nonadecanilo, triciclo-icosanilo, y similares.

"-Cicloalquenilo(C_3-C_{14})" significa un hidrocarburo cíclico no aromático que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono en el sistema cíclico y de 3 a 14 átomos de carbono. Cicloalquenilos(C_3-C_{14}) representativos incluyen -ciclopropenilo, -ciclobutenilo, -ciclopentenilo, -ciclopentadienilo, -ciclohexenilo, -ciclohexadienilo, -

cicloheptenilo, -cicloheptadienilo, -cicloheptatrienilo, -ciclooctenilo, -ciclooctadienilo, -ciclooctatrienilo, -ciclooctatetraenilo, -ciclononenilo, -ciclononadienilo, -ciclodecenilo, -ciclodecadienilo, -ciclotetradecenilo, -ciclododecadienilo, y similares.

"-Cicloalquenilo(C_5-C_{14})" significa un hidrocarburo cíclico no aromático que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono en el sistema cíclico y de 5 a 14 átomos de carbono. Cicloalquenilos(C_5-C_{14}) representativos incluyen -ciclopentenilo, -ciclopentadienilo, -ciclohexenilo, -ciclohexadienilo,-cicloheptenilo, -cicloheptadienilo, -cicloheptatrienilo, -ciclooctenilo, -ciclooctadienilo, -ciclooctatrienilo, -ciclooctatetraenilo, -ciclononenilo, -ciclononadienilo, -ciclodecenilo, -ciclodecadienilo, -ciclotetradecenilo, -ciclododecadienilo, y similares.

"-Cicloalquenilo(C_6-C_{12})" significa un hidrocarburo cíclico no aromático que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono en el sistema cíclico y de 6 a 12 átomos de carbono. Cicloalquenilos(C_6-C_{12}) representativos incluyen -ciclohexenilo, -ciclohexadienilo,-cicloheptenilo, -cicloheptadienilo, -cicloheptatrienilo, -ciclooctenilo, -ciclooctadienilo, -ciclooctatrienilo, - ciclooctatetraenilo, -ciclononenilo, -ciclononadienilo, -ciclodecenilo, -ciclodecadienilo, - ciclododecadienilo, y similares.

"-Cicloalquenilo(C_5-C_{10})" significa un hidrocarburo cíclico no aromático que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono en el sistema cíclico y de 5 a 10 átomos de carbono. Cicloalquenilos(C_5-C_{10}) representativos incluyen -

ciclopentenilo, -ciclopentadienilo, -ciclohexenilo, -ciclohexadienilo,-cicloheptenilo, -cicloheptadienilo, -cicloheptatrienilo, -ciclooctenilo, -ciclooctadienilo, -ciclooctatrienilo, -ciclooctatetraenilo, -ciclononenilo, -ciclononadienilo, -ciclodecenilo, -ciclodecadienilo, y similares.

"-Cicloalquenilo(C_5-C_8)" significa un hidrocarburo cíclico no aromático que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono en el sistema cíclico y de 5 a 8 átomos de carbono. Cicloalquenilos(C_5-C_8) representativos incluyen -ciclopentenilo, -ciclopentadienilo, -ciclohexenilo, -ciclohexadienilo, -cicloheptenilo, -cicloheptadienilo, -cicloheptatrienilo, -ciclooctenilo, - ciclooctadienilo, -ciclooctatrienilo, -ciclooctatetraenilo, y similares.

"-Bicicloalquenilo(C_7-C_{14})" significa un hidrocarburo con un sistema de anillo bi-cíclico que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono en cada anillo y de 7 a 14 átomos de carbono. -Bicicloalquenilos(C_7-C_{14}) representativos incluyen -biciclo[3.2.0]hept-2-enilo, -indenilo, -pentalenilo, -naftalenilo, -azulenilo, -heptalenilo, -1,2,7,8-tetrahidronaftalenilo, norbornenilo, y similares.

"-Tricicloalquenilo(C_8-C_{20})" significa un hidrocarburo con un sistema de anillo tri-cíclico que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono en cada anillo y de 8 a 20 átomos de carbono. -Tricicloalquenilos(C_8-C_{20}) representativos incluyen -antracenilo, -fenantrenilo, -fenalenilo, -acenaftalenilo, as-indacenilo, s-indacenilo,

2,3,6,7,8,9,10,11-octahidro-1*H*-cicloocta[e]indenilo, 2,3,4,7,8,9,10,11-octahidro-1*H*-ciclohepta[a]naftalenilo, 8,9,10,11-tetrahidro-7*H*-ciclohepta[*a*]naftalenilo, 2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-dodecahidro-1*H*-ciclohepta[*a*]hepta- lenilo, 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-tetradecahidro-diciclohepta[*a*,*c*]ciclooctenilo, 2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13 -dodecahidro-1*H*-dibenzo[*a*,*d*]ciclononenilo, y similares.

"-Heterociclo(de 3 a 7 miembros)" o "-heterociclo (de 3 a 7 miembros)" significa un anillo monocíclico heterocíclico de 3 a 7 miembros el cual es alguno saturado, no saturado no aromático, o aromático. Un heterociclo de 3 miembros puede contener hasta 1 heteroátomo un heterociclo de 4 miembros puede contener hasta 2 heteroátomos un heterociclo de 5 miembros puede contener hasta 4 heteroátomos un heterociclo de 6 miembros puede contener hasta 4 heteroátomos y un heterociclo de 7 miembros puede contener hasta 5 heteroátomos. Cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, el cual puede ser cuaternizado; oxígeno; y azufre, incluyendo sulfóxido y sulfona. El -heterociclo(de 3 a 7 miembros) puede estar unido a través de un átomo de nitrógeno o carbono. -heterociclos(de 3 a 7 miembros) representativos incluyen piridilo, furilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolidinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazinilo, morpholinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 2,3-dihidrofuranilo, dihidropiranilo,

hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, y similares.

"-Heterociclo(de 5 ó 6 miembros)" o "-heterociclo(de 5 ó 6 miembros)" significa un anillo monocíclico heterocíclico de 5 ó 6-miembros el cual es alguno saturado, no saturado no aromático, o aromático un heterociclo de 5 miembros puede contener hasta 4 heteroátomos y un heterociclo de 6 miembros puede contener hasta 4 heteroátomos. Cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, el cual puede ser cuaternizado; oxígeno; y azufre, incluyendo sulfóxido y sulfona. El -heterociclo(de 5 ó 6 miembros) puede estar unido a través de un átomo de nitrógeno o carbono. -Heterociclos(de 5 ó 6 miembros) representativos incluyen piridilo, furilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolidinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazinilo, morpholinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 2,3-dihidrofuranilo, dihidropiranilo, hidantoinilo, valerolactamilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrazolilo, y similares.

"-Heterociclo(3 a 5 miembros)" o "-heterociclo(3 a 5 miembros)" significa un anillo monocíclico heterocíclico de 3 a 5 miembros el cual es ya sea saturado, no saturado no

aromático, o aromático. Un heterociclo de 3 miembros puede contener hasta 1 heteroátomo, un heterociclo de 4 miembros puede contener hasta 2 heteroátomos y un heterociclo de 5 miembros puede contener hasta 4 heteroátomos. Cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, el cual puede ser cuaternizado; oxìgeno; y azufre, que incluye sulfóxido y sulfona. El -heterociclo(de 3 a 5 miembros) puede estar unido mediante un nitrógeno o átomo de carbono. -heterociclos (de 3 a 5 miembros) representativos incluyen furilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolidinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, triazinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, 2,3-dihidrofuranilo, hidantoinilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirazolidinilo y similares.

"-Bicicloheterociclo(de 7 a 10 miembros)" o "-bicicloheterociclo(de 7 a 10 miembros)" significa un anillo heterocíclico bicíclico de 7 a 10 miembros, el cual es ya sea saturado, no saturado no aromático, o aromático. Un -bicicloheterociclo(de 7 a 10 miembros) contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, el cual puede ser cuaternizado; oxígeno; y azufre, que incluye sulfóxido y sulfona. El -bicicloheterociclo(de 7 a 10 miembros) puede estar unido mediante un nitrógeno o átomo de carbono. -Bicicloheterociclos(de 7 a 10 miembros) representativos incluyen -quinolinilo, -isoquinolinilo, -cromonilo, -cumarinilo, -indolilo, -indolizinilo, -benzo[b]furanilo, -benzo[b]tiofenilo, -ftazolilo, -purinilo, -4H-quinolizinilo,

-isoquinolilo, -quinolilo, -ftalazinilo, -naftiridinilo, -carbazolilo, -β-carbolinilo, -indolinilo, -isoindolinilo, -1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo,-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, pirrolopirrolilo y similares.

"-Cicloalcoxi(C_3-C_{12})" significa un hidrocarburo monocíclico saturado que tiene de 3 a 12 átomos de carbono donde al menos uno de los átomos de carbono es reemplazado por un átomo de oxígeno. Cicloalcoxi(C_3-C_{12}) representativos son -oxiranilo, -oxetanilo, -tetrahidrofuranilo, -tetrahidro-2H-piranilo, -1,4-dioxanilo, -oxepanilo, -1,4-dioxepanilo, -oxocanilo, -1,5-dioxocanilo, -1,3,5-trioxocanilo, -oxonanilo, -1,5-dioxonanilo, -1,4,7-trioxonanilo, -oxaciclododecanilo, -1,7-dioxaciclododecanilo, y -1,5,9-trioxaciclododecanilo.

"-Cicloalcoxi(C_3-C_7)" significa un hidrocarburo monocíclico saturado que tiene de 3 a 7 átomos de carbono donde al menos uno de los átomos de carbono es reemplazado por un átomo de oxígeno. Cicloalcoxi(C_3-C_7) representativos son -oxiranilo, -oxetanilo, -tetrahidrofuranilo, -tetrahidro-2H-piranilo, -1,4-dioxanilo, -oxepanilo, y -1,4-dioxepanilo.

"-Arilo(C_{14})" significa un resíduo carbocíclico aromático de 14-miembros tales como -antrilo o -fenantrilo.

"-Heteroarilo(de 5 a 10 miembros)" significa un anillo heterociclo aromático de 5 a 10 miembros, que incluyen ambos sistemas de anillos mono- y bicíclico, donde al menos un átomo de carbono de uno o ambos de los anillos es reemplazado con un heteroátomo seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre, o al menos dos átomos de carbono de uno o ambos de los anillos son

reemplazados con un heteroátomo seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En una modalidad, uno de los anillos de -heteroarilo(de 5 a 10 miembros) contiene al menos un átomo de carbono. En otra modalidad, ambos de los anillos -heteroarilo (de 5 a 10 miembros) contiene al menos un átomo de carbono.

-Heteroarilos(de 5 a 10 miembros) representativos incluyen piridilo, furilo, benzofuranilo, tiofenilo, benzotiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirrolilo, indolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, imidazolilo, benzimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolinilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiadiazolilo, triazinilo, tienilo, cinnolinilo, ftalazinilo, y quinazolinilo.

"-Heteroarilo(de 5 ó 6 miembros)" significa un anillo monocíclico heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros donde al menos un átomo de carbono es reemplazado con un heteroátomo seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En una modalidad, uno de los anillos -heteroarilos (de 5 ó 6 miembros) contiene al menos un átomo de carbono.

-Heteroarilos(de 5 ó 6 miembros) representativos incluyen piridilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidilo,

pirazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,5-triazinilo, y tiofenilo.

"-CH_2(halo)" significa un grupo metilo donde uno de los hidrógenos del grupo metilo ha sido reemplazado con un halógeno. Grupos -CH_2(halo) representativos incluyen -CH_2F, -CH_2Cl, -CH_2Br, y -CH_2I.

"-CH(halo)$_2$" significa un grupo metilo donde dos de los hidrógenos del grupo metilo han sido reemplazados con un halógeno. Grupos -CH(halo)$_2$ representativos incluyen -CHF_2, -$CHCl_2$, -$CHBr_2$, -CHBrCl, -CHClI, y -CHI_2.

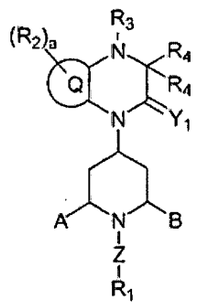
"-C(halo)$_3$" significa un grupo metilo donde cada uno de los hidrógenos del grupo metilo han sido reemplazado con un halógeno. Grupos -C(halo)$_3$ representativos incluyen -CF_3, -CCl_3, -CBr_3, y -CI_3.

"-Halógeno" o "-halo" significa -F, -Cl, -Br, o -I.

"Oxo", "=O", y similares como se utiliza aquí significa un átomo de oxígeno enlazado de manera doble al carbono u otro elemento.

"Tiooxo", "tioxo", "=S", y similares como se utiliza aquí significa un átomo de azufre enlazado de manera doble a carbono u otro elemento

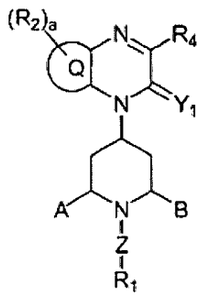
Como se utiliza aquí en relación con la Fórmula (II), cuando la línea punteada en el anillo de 6 miembros, que contiene nitrógeno que está fusionado al grupo Q está ausente, entonces la Fórmula (II) se entiende que se presenta como sigue



(II)

es decir, el anillo de 6 miembros, que contiene nitrógeno que está fusionado al grupo Q no contiene doble enlace entre el carbono del anillo en el cual los grupos R_4 están unidos y el nitrógeno del anillo adyacente.

Como se utiliza aquí en relación con la Fórmula (II), cuando la línea punteada en el anillo de 6 miembros, que contiene nitrógeno que está fusionado al grupo Q indica la presencia de un enlace, entonces la Fórmula (II) se entiende que se presenta como sigue



(II)

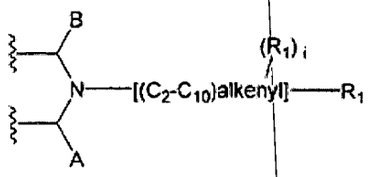
es decir, el anillo de 6 miembros, que contiene nitrógeno que está fusionado al grupo Q contiene un doble enlace entre el carbono del anillo en el cual el grupo R_4 está unido y el nitrógeno del anillo adyacente.

Como se utiliza aquí en relación con el grupo R_1

cuando la línea punteada en el anillo indica la presencia de un enlace, entonces ese grupo se entiende que se presenta como sigue

Y cuando la línea punteada en el anillo indica la ausencia de un enlace, entonces ese grupo se entiende que se presenta como sigue

"-Alquilo[(C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido por R_1]$_h$-" como se utiliza aquí en relación con Z significa que, cuando h es 0, Z es un enlace. Cuando h es 1, Z-R_1, ya que está unido al anillo de piperidina que soporta los sustituyentes A y B, es



donde; cuando i es 0, el alquilo(C_1-C_{10}) es no sustituido por un grupo R_1 en cualquier posición diferente al átomo de carbono posteriormente removido del anillo de piperidina que soporta los sustituyentes A y B; y, cuando i es 1, (es decir, el alquilo(C_1-C_{10}) es opcionalmente sustituido por R_1) el alquilo(C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido por R_1 está sustituido por un grupo R_1 en el átomo de carbono posteriormente removido del anillo de piperidina que soporta los sustituyentes A y B y sustituido por otro grupo R_1 seleccionado independientemente en cualquier átomo de carbono del alquilo(C_1-C_{10}) incluyendo al átomo de carbono

posteriormente removido del anillo de piperidina que soporta los sustituyentes A y B.

"-[Alquenilo(C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido por R_1]- como se utiliza aquí en relación con Z significa que el anillo de piperidina que soporta los sustituyentes A y B, es

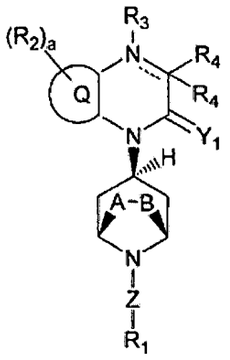
donde; cuando i es 0, el alquenilo(C_2-C_{10}) es no sustituido por un grupo R_1 en cualquier posición diferente al átomo de carbono posteriormente removido del anillo de piperidina que soporta los sustituyentes A y B; y, cuando i es 1, (es decir, el alquenilo(C_2-C_{10}) es opcionalmente sustituido por R_1) el alquenilo(C_2-C_{10}) opcionalmente sustituido por R_1 es sustituido por un grupo R_1 en el átomo de carbono posteriormente removido del anillo de piperidina que soporta los sustituyentes A y B y sustituido por otro grupo R_1 seleccionado independientemente en algún átomo de carbono del alquenilo(C_2-C_{10}) incluyendo al átomo de carbono posteriormente removido del anillo de piperidina que soporta los sustituyentes A y B.

El "puente(C_2-C_6)" como se utiliza aquí significa una cadena de hidrocarburo que contiene de 2 a 6 átomos de carbono que une dos átomos del anillo de piperidina de Fórmula (I) o Fórmula (II) para formar un sistema de anillo bicíclico fusionado. Por ejemplo, compuestos de la invención pueden comprender un puente (C_2-C_6) que une las posiciones 2 y 6 del anillo de piperidina (A-B pueden formar conjuntamente un puente(C_2-C_6)). Algunos ejemplos de compuestos de la invención incluyen aquellos con un puente(C_2) no sustituido,

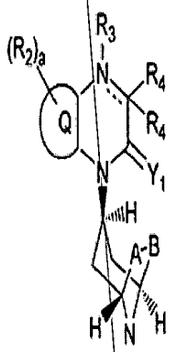
$-CH_2-CH_2-$, que une las posiciones 2 y 6 del anillo de piperidina (A-B pueden formar conjuntamente un puente(C_2)); un puente(C_3) no sustituido, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, que une las posiciones 2 y 6 del anillo de piperidina (A-B pueden formar conjuntamente un puente(C_3)); un puente(C_4) no sustituido, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, que une las posiciones 2 y 6 del anillo de piperidina (A-B pueden formar conjuntamente un puente(C_4)); un puente(C_5) no sustituido, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, que une las posiciones 2 y 6 del anillo de piperidina (A-B pueden formar conjuntamente un puente(C_5)); o un puente(C_6) no sustituido, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, que une las posiciones 2 y 6 del anillo de piridina (A-B pueden formar conjuntamente un puente(C_6)). Ejemplos de compuestos donde A-B pueden formar conjuntamente un puente(C_2-C_6) incluyen compuestos que comprenden el siguiente sistema de anillos: 8-aza-biciclo[3.2.1]octano; 9-aza-biciclo-[3.3.1]nonano; 10-aza-biciclo[4.3.1]decano; 11-aza-biciclo-[5.3.1]undecano; y 12-aza-biciclo[6.3.1]dodecano. Ejemplos de un puente(C_2-C_6) el que opcionalmente contiene -HC=CH- dentro del puente(C_2-C_6) incluyen -HC=CH-, $-CH_2$-HC=CH-, -HC=CH-CH_2-, $-CH_2$-HC=CH-CH_2-, y similares. Ejemplos de un puente(C_2-C_6) que opcionalmente contiene -O- dentro del puente(C_2-C_6) incluyen $-CH_2-O-CH_2-$(que contiene 2 átomos de carbono), $-CH_2-O-CH_2-CH_2-$ y $-CH_2-CH_2-O-CH_2-$ (cada uno contiene 3 átomos de carbono), $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-O-CH_2-CH_2-CH_2-$ y $-CH_2-CH_2-CH_2-O-CH_2-$(cada uno contiene 4 átomos de carbono), y similares.

En los compuestos de la invención que comprenden un puente que une las posiciones 2 y 6 del anillo de piridina

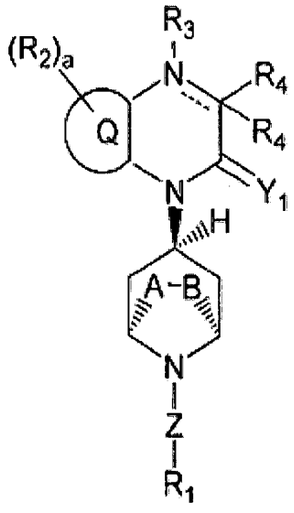
(por ejemplo, A-B pueden formar conjuntamente un puente(C_2-C_6)), para, por ejemplo, un compuesto de Fórmula (II), algunos ejemplos del puente *endo*



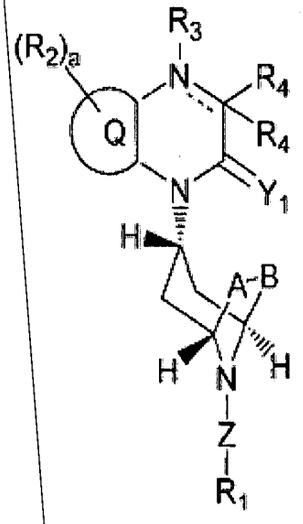
es equivalente a



En compuestos de la invención que comprenden un puente que une las posiciones 2 y 6 del anillo de piridina (por ejemplo, A-B pueden formar conjuntamente un puente(C_2-C_6)), para, por ejemplo, un compuesto de Fórmula (II), algunos ejemplos del puente *exo*

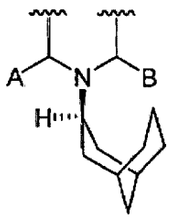
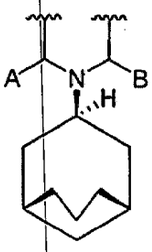


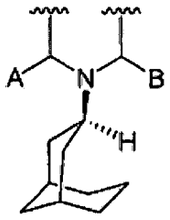
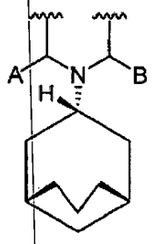
es equivalente a



En compuestos de la invención donde el grupo -Z-R_1 comprende un grupo bicíclico, éste grupo bicíclico puede tener dos orientaciones. Por ejemplo, para un grupo -Z-R_1 que es un -bicicloalquilo(C_6-C_{14}), por ejemplo, biciclo[3.3.1]nonanilo, unido directamente al nitrógeno del

anillo de piridina, son posibles las siguientes orientaciones:

endo:  o  ; o

exo:  o 

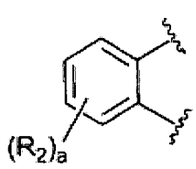
Cuando un primer grupo es "sustituido con uno o más" segundos grupos, uno o más átomos de hidrógeno del primer grupo es reemplazado con un número correspondiente de segundos grupos. Cuando el número de segundos grupos es dos o más grande, cada segundo grupo puede ser el mismo o diferente.

En una modalidad, un primer grupo es sustituido con hasta tres segundos grupos.

En otra modalidad, un primer grupo es sustituido con uno o dos segundos grupos.

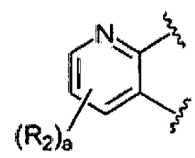
En otra modalidad, un primer grupo es sustituido solo con un segundo grupo

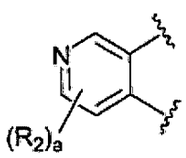
La expresión "benzo", "grupo benzo" y similares, cuando se utiliza en relación con el grupo Q opcionalmente sustituido, significa

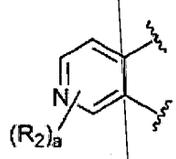


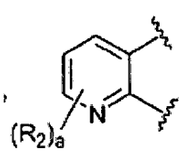
donde R_2 y a están definidos arriba para los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmulas (I) y(II).

La expresión "piridino", "grupo piridino" y similares, cuando se utiliza en relación con el grupo Q opcionalmente sustituido, significa



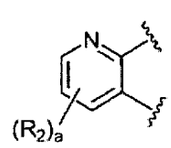
,


,


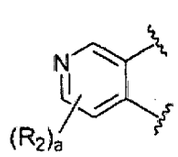
o


,

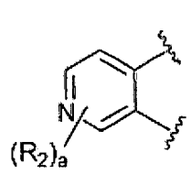
donde R_2 y a están definidos arriba para los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmulas (I) y (II). En una modalidad, el grupo piridino Q opcionalmente sustituido es



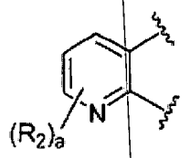
En otra modalidad, el grupo piridino Q opcionalmente sustituido es



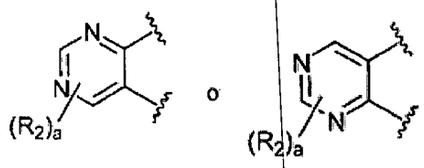
En otra modalidad, el grupo piridino Q opcionalmente sustituido es



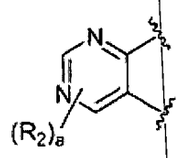
En otra modalidad, el grupo piridino Q opcionalmente sustituido es



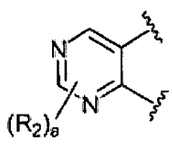
La expresión "pirimidino", "grupo pirimidino" y similares, cuando se utiliza en relación con el grupo Q opcionalmente sustituido, significa



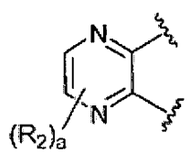
donde R_2 y a están definidos arriba para los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmulas (I) y(II). En una modalidad, el grupo pirimidino Q opcionalmente sustituido es



En otra modalidad, el opcionalmente sustituido grupo pirimidino Q es

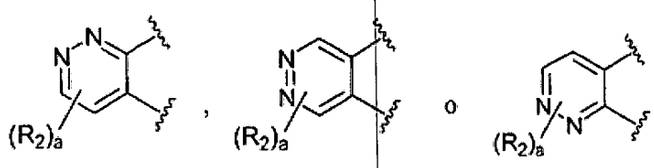


La expresión "pirazino", "grupo pirazino" y similares, cuando se utiliza en relación con el grupo Q opcionalmente sustituido, significa



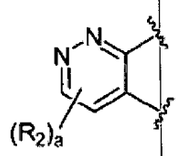
donde R_2 y a están definidos arriba para los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmulas (I) y(II).

La expresión "piridazino", "grupo piridazino" y similares, cuando se utiliza en relación con el grupo Q opcionalmente sustituido, significa

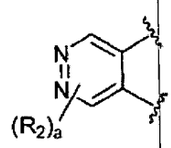


donde R_2 y a están definidos arriba para los Compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmulas (I) y (II).

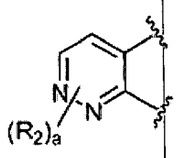
En una modalidad, el grupo piridazino Q opcionalmente sustituido es



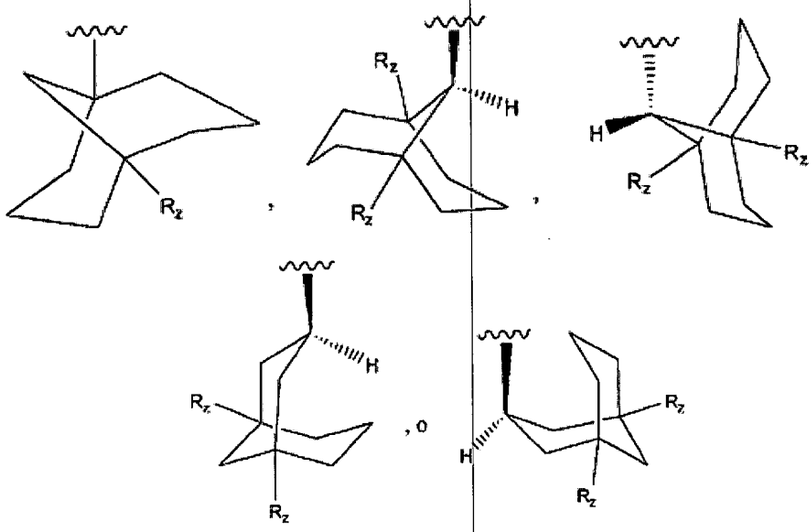
En otra modalidad, el grupo piridazino Q opcionalmente sustituido es



En otra modalidad, el grupo piridazino Q opcionalmente sustituido es

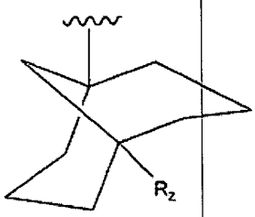


En una modalidad, la expresión "biciclo[3.3.1]nonilo opcionalmente sustituido", cuando se utiliza en relación con el grupo R_1 opcionalmente-sustituido, significa

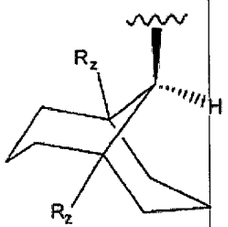


donde R_z está definido arriba para los Compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmulas (I) y (II).

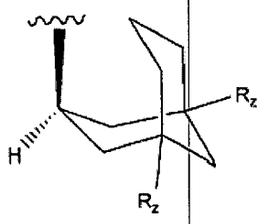
En una modalidad el biciclo[3.3.1]nonilo opcionalmente sustituido es



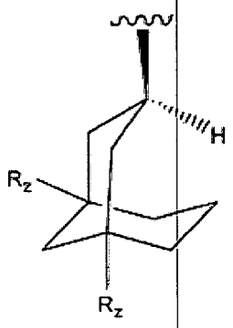
En otra modalidad el biciclo[3.3.1]nonilo opcionalmente sustituido es



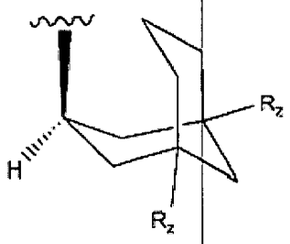
En otra modalidad el biciclo[3.3.1]nonilo opcionalmente sustituido es



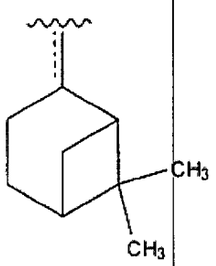
En otra modalidad el biciclo[3.3.1]nonilo opcionalmente sustituido es



En otra modalidad el biciclo[3.3.1]nonilo opcionalmente sustituido es

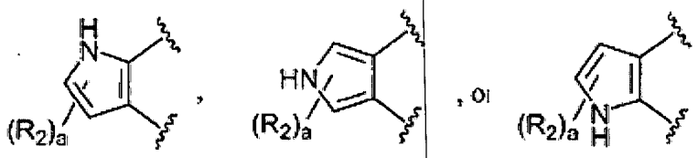


En una modalidad la expresión "-bicicloalquilo(C_6-C_{14}) opcionalmente sustituido" significa

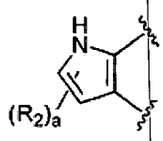


donde la línea punteada indica la presencia o ausencia de un enlace.

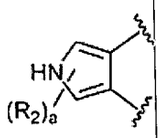
La expresión "pirrolino", "grupo pirrolino" y similares, cuando se utiliza en relación con el grupo Q opcionalmente sustituido, significa



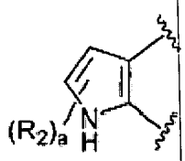
donde R_2 y a están definidos arriba para los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmulas (I) y (II). En una modalidad, el grupo pirrolino Q opcionalmente sustituido es



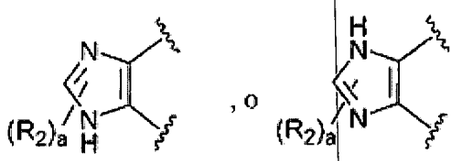
En otra modalidad, el grupo Q pirrolino opcionalmente sustituido es



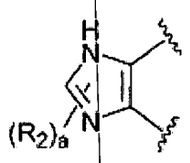
En otra modalidad, el grupo pirrolino Q opcionalmente sustituido es



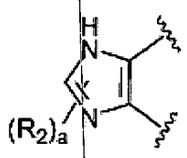
La expresión "imidazolino", "grupo imidazolino" y similares, cuando se utiliza en relación con el grupo Q opcionalmente sustituido, significa



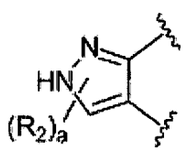
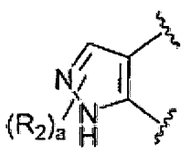
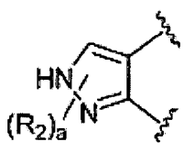
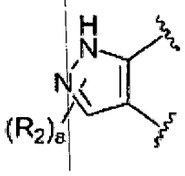
donde R_2 y a están definidos arriba para los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmulas (I) y (II). En una modalidad, el grupo imidazolino Q opcionalmente sustituido es



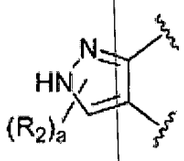
En otra modalidad, el grupo imidazolino Q opcionalmente sustituido es



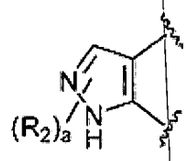
La expresión "pirazolino", "grupo pirazolino" y similares, cuando se utiliza en relación con el grupo Q opcionalmente-sustituido, significa


,

,

, o

,

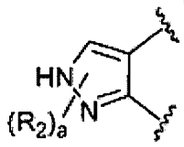
donde R_2 y a están definidos arriba para los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmulas (I) y (II). En una modalidad, el grupo pirazolino Q opcionalmente sustituido es



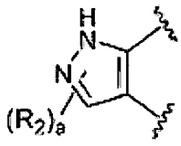
En otra modalidad, el grupo pirazolino Q opcionalmente sustituido es



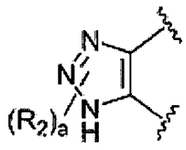
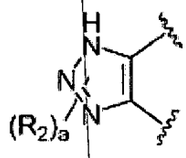
En otra modalidad, el grupo pirazolino Q opcionalmente sustituido es



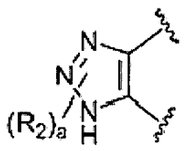
En otra modalidad, el grupo pirazolino Q opcionalmente sustituido es



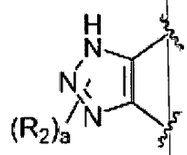
La expresión "triazolino", "grupo triazolino" y similares, cuando se utiliza en relación con el grupo Q opcionalmente sustituido, significa

 o  ,

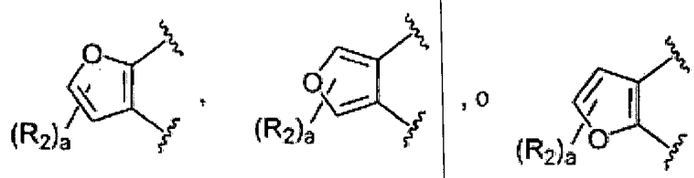
donde R_2 y a están definidos arriba para los Compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmulas (I) y (II). En una modalidad, el grupo triazolino Q opcionalmente sustituido es



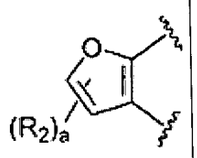
En otra modalidad, el grupo triazolino Q opcionalmente sustituido es



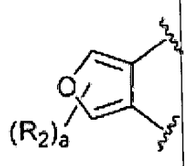
La expresión "furano", "grupo furano" y similares, cuando se utiliza en relación con el grupo Q opcionalmente sustituido, significa



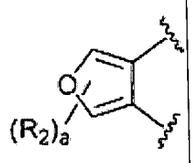
donde R_2 y a están definidos arriba para los Compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmulas (I) y (II). En una modalidad, el grupo furano Q opcionalmente sustituido es



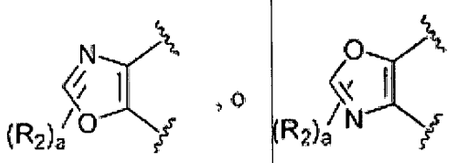
En otra modalidad, el grupo furano Q opcionalmente sustituido es



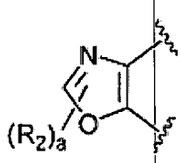
En otra modalidad, el grupo furano Q opcionalmente sustituido es



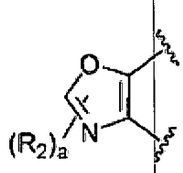
La expresión "oxazolino", "grupo oxazolino" y similares, cuando se utiliza en relación con el grupo Q opcionalmente sustituido, significa



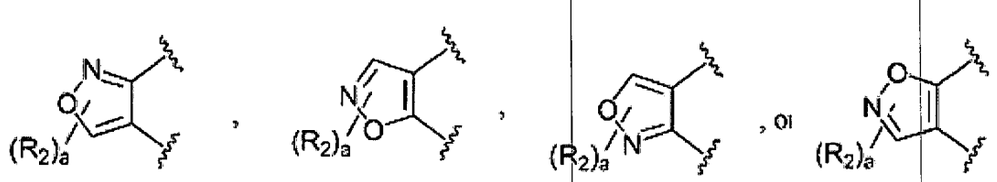
donde R_2 y a están definidos arriba para los Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmulas (I) y (II). En una modalidad, el grupo oxazolino Q opcionalmente sustituido es



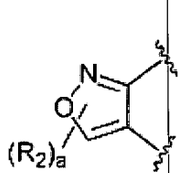
En otra modalidad, el grupo oxazolino Q opcionalmente sustituido es



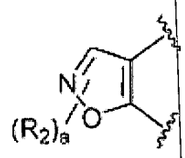
La expresión "isoxazolino", "grupo isoxazolino" y similares, cuando se utiliza en relación con el grupo Q opcionalmente sustituido, significa



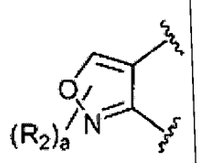
donde R_2 y a están definidos arriba para los Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmulas (I) y (II). En una modalidad, el grupo isoxazolino Q opcionalmente sustituido es



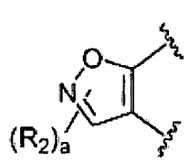
En otra modalidad, el grupo isoxazolino Q opcionalmente sustituido es



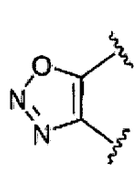
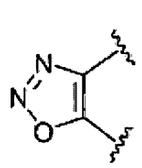
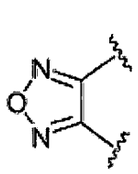
En otra modalidad, el grupo isoxazolino Q opcionalmente sustituido es



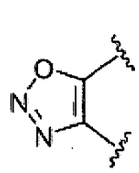
En otra modalidad, el grupo isoxazolino Q opcionalmente sustituido es



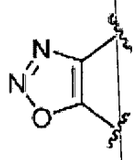
La expresión "oxadiazolino", "grupo oxadiazolino" y similares, cuando se utiliza en relación con el grupo Q opcionalmente-sustituido, significa


, 
, o 
,

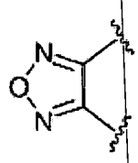
donde R_2 y a están definidos arriba para los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmulas (I) y (II). En una modalidad, el grupo oxadiazolino Q opcionalmente sustituido es



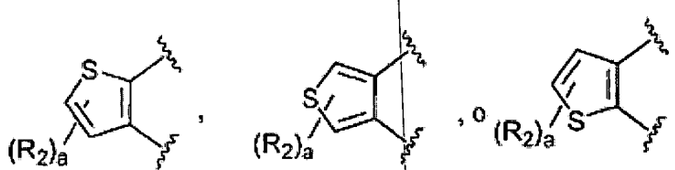
En otra modalidad, el grupo oxadiazolino Q opcionalmente sustituido es



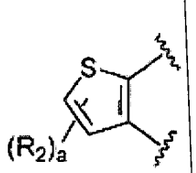
En otra modalidad, el grupo oxadiazolino Q opcionalmente sustituido es



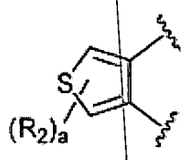
La expresión "tiofeno", "grupo tiofeno" y similares, cuando se utiliza en relación con el grupo Q opcionalmente-sustituido, significa



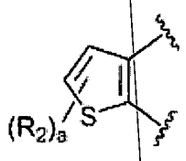
donde R_2 y a están definidos arriba para los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmulas (I) y (II). En una modalidad, el grupo tiofeno Q opcionalmente sustituido es



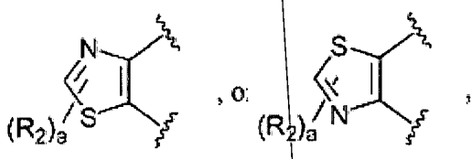
En otra modalidad, el grupo tiofeno Q opcionalmente sustituido es



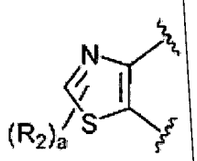
En otra modalidad, el grupo tiofeno Q opcionalmente sustituido es



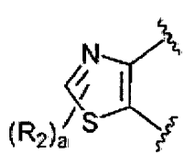
La expresión "tiazolino", "grupo tiazolino" y similares, cuando se utiliza en relación con el grupo Q opcionalmente-sustituido, significa



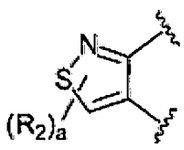
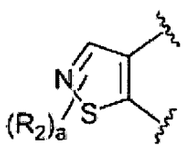
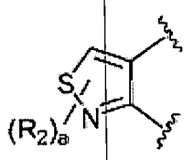
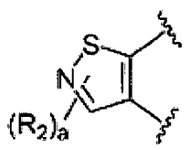
donde R_2 y a están definidos arriba para los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmulas (I) y (II). En una modalidad, el grupo tiazolino Q opcionalmente sustituido es



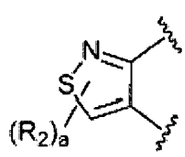
En otra modalidad, el grupo tiazolino Q opcionalmente sustituido es



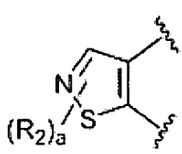
La expresión "isotiazolino", "grupo isotiazolino" y similares, cuando se utiliza en relación con el grupo Q opcionalmente sustituido, significa


, 
, 
, o 
,

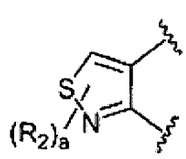
donde R_2 y a están definidos arriba para los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmulas (I) y (II). En una modalidad, el grupo isotiazolino Q opcionalmente sustituido es



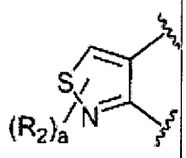
En otra modalidad, el grupo isotiazolino Q opcionalmente sustituido es



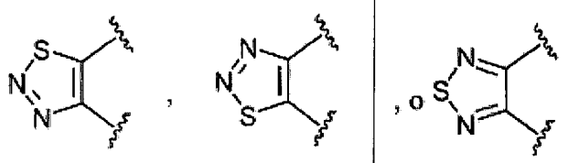
En otra modalidad, el grupo isotiazolino Q opcionalmente sustituido es



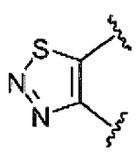
En otra modalidad, el grupo isotiazolino Q opcionalmente sustituido es



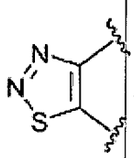
La expresión "tiadiazolino", "grupo tiadiazolino" y similares, cuando se utiliza en relación con el grupo Q opcionalmente sustituido, significa



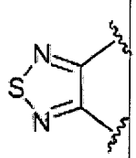
donde R_2 y a están definidos arriba para los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmulas (I) y (II). En una modalidad, el grupo tiadiazolino Q opcionalmente sustituido es



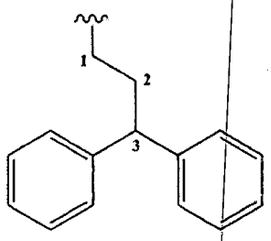
En otra modalidad, el grupo tiadiazolino Q opcionalmente sustituido es



En otra modalidad, el grupo tiadiazolino Q opcionalmente sustituido es

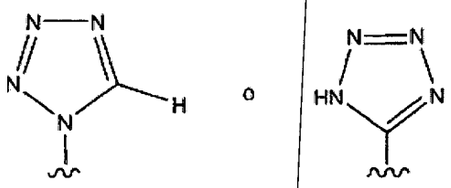


La expresión "3,3-difenilpropil-" y similares, cuando se utiliza en relación con el grupo $-Z-R_1$, significa

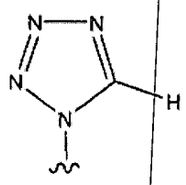


donde el carbono de posición 3 del propilo está indicado por el número 3 en la estructura de arriba.

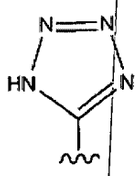
La expresión "grupo tetrazolilo" significa



En una modalidad, el grupo tetrazolilo es



En otra modalidad, el grupo tetrazolilo es



El término "animal" incluye, pero no está limitado a, un humano o un animal no humano, tales como animales de compañía o ganado, por ejemplo, una vaca, mono, babuino, chimpancé, caballo, ovejas, cerdo, pollo, pavo, codorniz, gato, perro, ratón, rata, conejo o coballo.

La expresión "derivado farmaceúticamente aceptable", como se utiliza aquí, incluye cualquier sal farmaceúticamente aceptable, solvato, prodroga, radiomarcado, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, otra forma estereoisomérica, mezcla recémica, isómero geométrico, y/o

tautómero, por ejemplo de un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención. En una modalidad, el derivado farmaceúticamente aceptable es una sal farmaceúticamente aceptable, solvato, radiomarcado, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, otra forma estereoisomérica, mezcla recémica, isómero geométrico, y/o tautómero, por ejemplo, de un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención. En otra modalidad, el derivado farmaceúticamente aceptable es una sal farmaceúticamente aceptable, por ejemplo, de un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención.

la expresión "sal farmaceúticamente aceptable", como se utiliza aquí, es cualquier sal farmaceúticamente aceptable que puede ser preparada a partir de un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida incluyendo una sal formada a partir de un grupo funcional ácido y uno básico, tales como un grupo nitrógeno, de un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida. Sales ilustrativas incluyen, pero no están limitadas, a sulfato, citrato, acetato, trifluoroacetato, 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, glucoronato, sacarina, formato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato, y sales de pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). El término "sal farmaceúticamente aceptable"

también incluye una sal preparada a partir de un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida que tiene un grupo funcional de carácter ácido, tales como un grupo funcional ácido carboxílico, y una base inorgánica o orgánica farmaceúticamente aceptable. Bases adecuadas incluyen, pero no están limitadas a, hidróxidos de metales alcalinos tales como sodio, potasio, cesio, y litio; hidróxidos de metal de tierra alcalina tales como calcio y magnesio; hidróxidos de otros metales, tales como aluminio y zinc; amoníaco y aminas orgánicas, tales como hidroxi-sustituido o no sustituido mono-, di-, o trialquilaminas; diciclohexilamina; tributil amina; piridina; picolina; N-metil,N-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono-, bis-, o tris-(2-hidroxi-alquilo(C_1-C_3)aminas), tales como mono-, bis-, o tris-(2-hidroxietil)amina, 2-hidroxi-*ter*-butilamina, o tris-(hidroximetil)metilamina, N,N-di-[alquil(C_1-C_3)] -N-(hidroxi -alquil(C_1-C_3))-aminas, tales como N,N-dimetil-N-(2-hidroxietil)amina, o tri-(2-hidroxietil)amina; N-metil-D-glucamina; y aminoácidos tales como arginina, lisina, y similares. Un experto en el arte reconocerá que, por ejemplo, sales ácidas de adición de un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida se puede preparar por reacción del compuesto con el ácido apropiado mediante una variedad de métodos conocidos.

La invención descrita aquí también pretende incluir todos los solvatos del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida. Los "solvatos" son conocidos en el arte y son considerados ser una combinación, asociación

física y/o solvatación de un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida con una molécula de solvente, por ejemplo, un disolvato, monosolvato o hemisolvato: cuando la proporción de la molécula del solvente a la molécula del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida es 2:1, 1:1 o 1:2, respectivamente. Esta asociación física involucra grados de variación de uniones iónicas y covalentes, que incluyen enlace de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato puede ser aislado, por ejemplo cuando uno o más moléculas de solvente son incorporadas dentro del enrejado cristalino de un sólido cristalino. De esta manera, "solvato", como se utiliza aquí, comprende ambos solvatos en fase solución y aislables. Un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención puede estar presente como una forma solvatada con un solvente farmaceúticamente aceptable, tales como agua, metanol, etanol, y similares, y se se pretende que la invención incluya ambas formas solvatada y no solvatada del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida. Como "hidrato" se refiere a un subgrupo particular de solvatos, es decir, donde la molécula de solvente es agua, los hidratos están incluidos dentro de los solvatos de la invención. La preparación de solvatos es conocido en el arte. Por ejemplo, M. Caira *y col.*, *J. Pharmaceut. Sci.*, 93(3):601-611 (2004), describe la preparación de solvatos de fluconazol con acetato de etilo y con agua. Preparaciones similares de solvatos, hemisolvato, hidratos, y similares están descritas por E.C. van Tonder *y col.*, *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 5(1):Article 12 (2004), y A.L.

Bingham *y col., Chem. Commun.*, 603-604 (2001). Un proceso típico, no limitante, involucra disolver el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida en una cantidad deseada del solvente deseado (orgánico, agua o mezclas de lo mismo) a temperaturas por sobre alrededor de 20°C a alrededor de 25°C, enfriar la solución a una velocidad suficiente para formar cristales, y aislar los cristales por métodos conocidos, por ejemplo, filtración. Técnicas analíticas, por ejemplo, espectroscopía infrarroja, pueden ser utilizadas para mostrar la presencia del solvente en un cristal del solvato.

La invención descrita aquí también pretende abarcar todas las prodrogas del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida. Las "prodrogas" son conocidas en el arte y, aunque no necesariamente posean cualquier actividad farmacéutica como tal, se considera que son cualquier vehículo(S) unido covalentemente que libera la droga principal activa *in vivo*. En general, tales prodrogas serán un derivado funcional de un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (I) o Fórmula (II) el cual es fácilmente convertido *in vivo*, por ejemplo, por ser metabolizado, en el compuesto requerido de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula (I) o Fórmula (II). Procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de prodroga adecuados está descritos en, por ejemplo, *Design of Prodrugs*, H. Bundgaard ed., Elsevier (1985); "Drug and Enzyme Targeting, Part A," K. Widder *y col.* eds., Vol. 112 in *Methods in Enzymology*, Academic Press

(1985); Bundgaard, "Design and Application of Prodrugs," Chapter 5 (pp. 113-191) en *A Textbook of Drug Design and Development*, P. Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard eds., Harwood Academic Publishers (1991); Bundgaard *y col.*, *Adv. Drug Delivery Revs.* 8:1-38 (1992); Bundgaard *y col.*, *J. Pharmaceut. Sci.* 77:285 (1988); y Kakeya *y col.*, *Chem. Pharm. Bull.* 32:692 (1984).

Además, uno o más de hidrógeno, carbono u otros átomos de un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida pueden ser reemplazados por un isótopo del hidrógeno, carbono u otros átomos. Tal como "radiomarcado", "forma radiomarcado", y similares de un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida, cada uno de los cuales está comprendido por la invención, es útil como una investigación y/o herramienta de diagnóstico en estudios de metabolismo farmacocinética y en ensayos de unión. Ejemplos de isótopos que pueden ser incorporados en un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fosforo, azufre, flúor y cloro, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, y ^{36}Cl, respectivamente. Compuestos de la invención radiomarcados pueden ser preparados por métodos conocidos en el arte. Por ejemplo, compuestos tritiados de Fórmula I pueden ser preparados por introducción del tritio en el compuesto particular de Fórmula I, por ejemplo, por deshalogenación catalítica con tritio. Este método puede incluir reaccionar un precursor halógeno-sustituido apropiado de un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula

(II) con gas tritio en la presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo, Pd/C, en la presencia o ausencia de una base. Otros métodos adecuados para preparar compuestos tritiados pueden ser encontrados en Filer, *Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences, Vol. 1, Labeled Compounds (Part A)*, Chapter 6 (1987). Compuestos ^{14}C-marcados pueden ser preparados empleando materiales de partida que tienen un carbono ^{14}C.

Un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida puede contener uno o más centros asimétricos y puede de éste modo dar origen a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas. La invención también pretende abarcar todas las formas posibles así como también sus formas racémicas y resueltas o cualquier mezcla de lo mismo. Cuando un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida contiene un doble enlace olefínico u otro centro de asimetría geométrica, y salvo que se especifique de otra manera, se pretende incluir todos los "isómero geométricos", por ejemplo, ambos isómeros geométricos E y Z. Todos los "tautómeros", por ejemplo, tautómeros cetona-enol, ácido amida-imídico, lactámico-lactímico, enamina-imina, amina-imina, y enamina-enimina, se pretende también que sean comprendidos por la invención.

Como se utiliza aquí, los términos "estereoisómeros", "forma estereoisomérica", y similares son términos generales para todos los isómeros de moléculas individuales que difieren solo en la orientación de sus átomos en el espacio. Incluye enantiómeros e isómeros de

compuestos con más de un centro quiral que no son imágenes especulares de una a la otra ("diastereómeros").

El término "centro quiral" se refiere a un átomo de carbono en el cual cuatro grupos diferentes están unidos.

El término "enantiómero" o "enantiomérico" se refiere a una molécula que no es superponible sobre su imagen especular y por lo tanto es ópticamente activa donde el enantiómero gira el plano de la luz polarizada en una dirección y su imagen especular gira el plano de la luz polarizada en la dirección opuesta.

El término "racémico" se refiere a una mezcla de partes iguales de enantiómeros el cual es ópticamente innactivo.

El término "resolución" se refiere a la separación o concentración o reducción de una de las dos formas enantioméricas de una molécula.

Isómeros ópticos de un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida pueden ser obtenidos por técnicas conocidas tales como cromatografía quiral o formación de sales diastereoméricas a partir de un ácido o base ópticamente activo.

La expresión "cantidad efectiva", cuando se utiliza en relación con un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida, significa una cantidad efectiva para: (a) tratar o prevenir una condición; (b) que inhibe de manera detectable la función del receptor ORL-1 en una célula o (c) que activa de manera detectable la función del receptor ORL-1 en una célula.

La expresión "cantidad efectiva", cuando se utiliza en relación con un segundo agente terapeútico significa una cantidad para proporcionar el efecto terapéutico del agente terapéutico.

Los términos "modulado", "modular", y similares como se utiliza aquí con respecto al receptor ORL-1 significa la mediación de una respuesta farmacodinámica (por ejemplo, analgesia) en un animal de (i) inhibir o activar el receptor, o (ii) directamente o indirectamente afectar la regulación normal de la actividad receptora. Los compuestos que modulan la actividad receptora incluyen agonistas, agonistas parciales, antagonistas, mezclas de agonistas/antagonistas, mezclas parciales de agonistas/antagonistas y compuestos que directamente o indirectamente afectan la regulación de la actividad receptora.

Como se utiliza aquí, un compuesto que se une a un receptor e imita el efecto(s) regulatorio de un ligando endógeno se define como un "agonista". Como se utiliza aquí, un compuesto que se une a un receptor y es solo parcialmente efectio como un agonista se define como un "agonista parcial". Como se utiliza aquí, un compuesto que se une a un receptor pero no produce efecto regulatorio, sino más bien bloquea la unión de otro agente al receptor se define como un "antagonista". (Véase Ross y Kenakin, *Pharmacodynamics: Mechanisms of Drug Action* y la *Relationship Entre Drug Concentration and Effect*, Chapter 2 en *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* 31-32 (J.G. Hardman, L.E. Limbird y A.Goodman-Gilman eds., 10th ed 2001).

El término "MeOH"" significa metanol, es decir, metil alcohol.

El término "EtOH" significa etanol, es decir, etil alcohol.

El término "Et_2O" significa dietil éter, es decir, etoxietano.

El término "THF" significa tetrahidrofurano.

El término "DMF" significa *N*,*N*-dimetilformamida.

El término "DCM" significa cloruro de metileno, es decir, diclorometano o CH_2Cl_2.

El término "DCE" significa dicloroetano.

El término "EtOAc" significa acetato de etilo.

El término "MeCN" significa acetonitrilo.

El término "DMSO" significa dimetilsulfóxido, es decir, metilsulfinilmetano.

El término "AcOH" significa ácido acético.

El término "NH_4Cl" significa cloruro de amonio.

El término "NH_4OH" significa hidróxido de amonio.

El término "TEA" significa trietilamina. El término "TMA" significa trimetilamina.

El término "DIEA" significa *N*,*N*-di-*iso*-propiletilamina o *N*-etil-*N*-*iso*-propilpropan-2-amina.

Eltérmino "NaH" significa hidruro de sodio.

El término "DMAP" significa 4-dimetilaminopiridina.

El término "HOBT" significa 1-hidroxibenzotriazol.

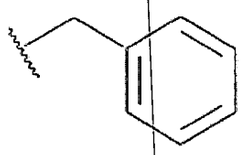
El término "WSCI" significa una carbodiimida soluble en agua, por ejemplo, *N*-etil-*N*'-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida.

El término "DIC" significa 1,3-diisopropil carbodiimida, es decir, *N,N'*-metanodiilidendipropan-2-amina.

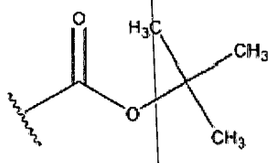
El término "TMSCl" significa trimetilsililcloruro o $(CH_3)_3SiCl$.

El término "TFFA" significa anhídrido trifluoroacético o anhídrido 2,2,2-trifluoroacético.

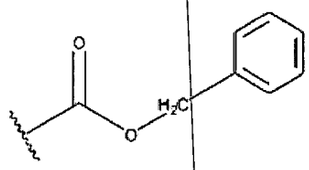
El término "Bn" significa bencilo o



El término "BOC" significa *ter*-butiloxicarbonilo o



El término "CBZ" significa benziloxicarbonilo o



El término "IBD" significa enfermedad inflamatoria intestinal.

El término "IBS" significa síndrome del intestino irritable.

El término "ALS" significa esclerosis amiotrófica lateral.

Las expresiones "tratamiento de", "tratar", y similares incluyen la mejora o cesación de una condición o un síntoma de lo mismo. En una modalidad, tratar incluye inhibir, por ejemplo, disminuir de manera completa la

frecuencia de los episodios de una condición o un síntoma de lo mismo.

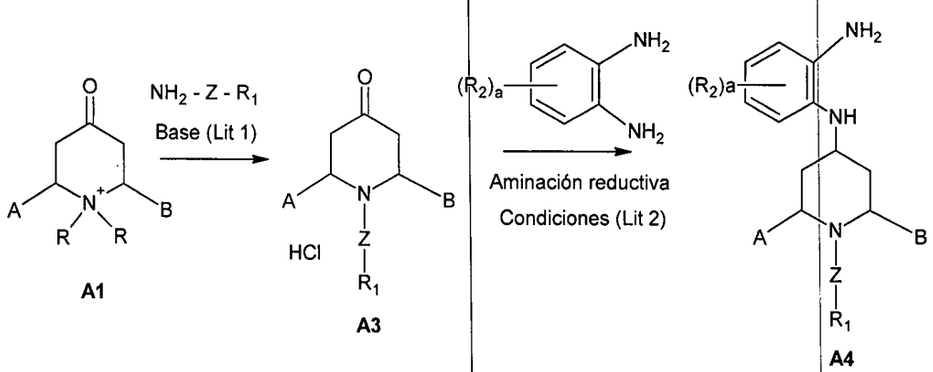
Las expresiones "prevención de", "prevenir", y similares incluyen evitar el comienzo de una condición o un síntoma de lo mismo.

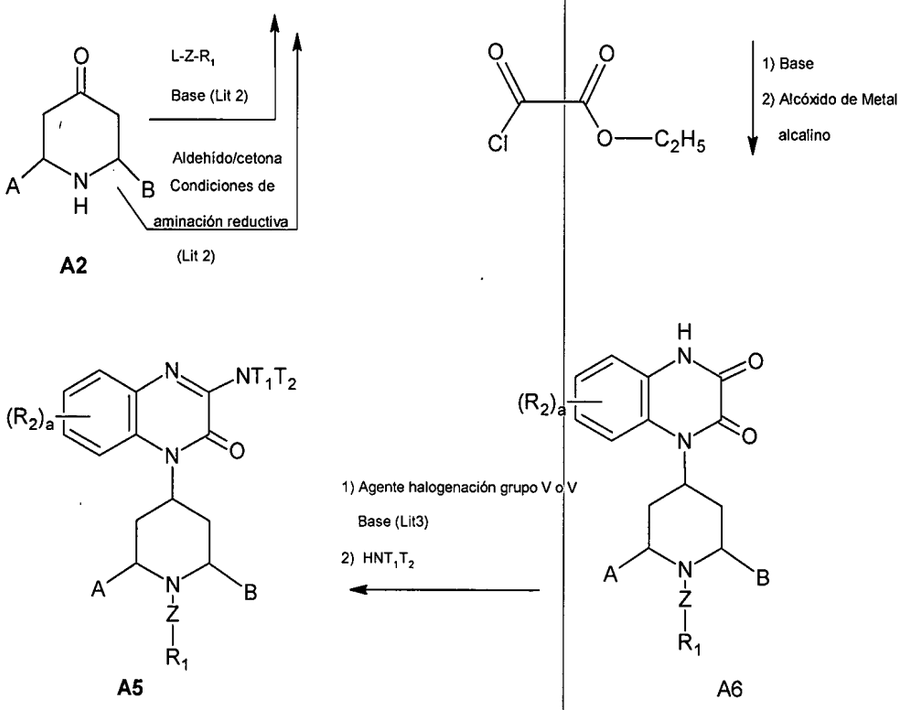
Un "desorden" incluye, pero no está limitado a, las condiciones definidas como arriba.

4.4 Métodos para Preparar el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida se puede preparar utilizando síntesis orgánica convencional, en vista de la presente descripción, e incluyendo los siguientes métodos ilustrativos mostrados en los esquemas de más abajo donde R_1, R_2, R_3, R_4, T_1, T_2, T_3, Q, Y_1, Y, Z, A, B, a, y la línea punteada están definidos arriba, L es un grupo saliente halógeno tal como Br o I, L' es F o Cl, R es -alquilo(C_1-C_4) o -CF_3, R' es -alquilo(C_1-C_4), y u es el entero 1 ó 2.

Esquema A





En el esquema A y los otros esquemas, "Lit 1" se refiere a los procedimientos descritos en las publicaciones D.A. Tortolini y M. A. Poss, *Org. Lett.* 1:1261 (1999) y/o Publicación Internacional PCT No. WO 2005/075459 A1 de Euro-Celtique S.A., "Lit 2" se refiere a los procedimientos descritos en Patente US No. 6.635.653 por Goehring *y col.*, y "Lit 3" se refiere a los procedimientos descritos en la publicación J. Dudash *y col.*, *Bioorg. Med. Chem. Let.*, 15(21):4793-4796 (2005).

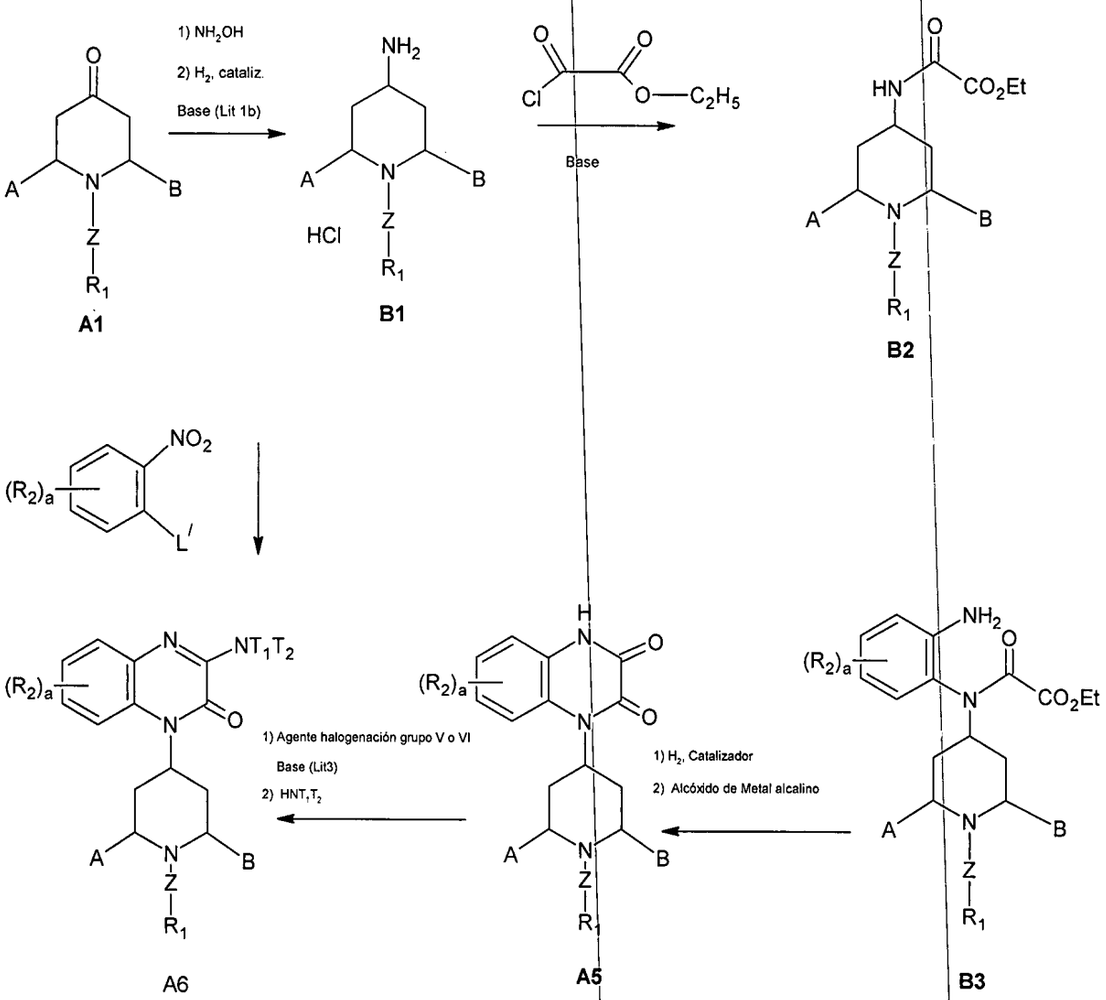
Los compuestos de Fórmula **A1** y **A2** están comercialmente disponibles o se pueden preparar por métodos conocidos en el arte.

Una sal de piperidinio de estructura **A1** se puede hacer reaccionar con una amina primaria en un solvente adecuado tal como etanol bajo condiciones de reflujo en la presencia de una base tal como carbonato de potasio como se

describe en la referencia "Lit 1" para proporcionar el compuesto 1-(sustituido)piperidina-4-ona **A3**. Como se describe en la referencia "Lit 2," el compuesto **A3** también se puede preparar por alquilación de una piperidina-4-ona de estructura **A2** con un bromuro de alquilo o yoduro de alquilo en un solvente adecuado tal como dimetil formamida, acetonitrilo o dimetil sulfóxido en la presencia de una base inorgánica tal como carbonato de potasio o una base orgánica tal como diisopropiletilamina. Como se describe en la referencia "Lit 2," el compuesto **A3** también se puede preparar por aminación reductiva del compuesto **A2** con un aldehído o cetona utilizando ya sea triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio en un solvente adecuado tal como diclorometano o metanol, respectivamente. El compuesto **A3** puede ser entonces aminado reductivamente con 1,2-fenilenediamina sustituida o no sustituida utilizando triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio en un solvente adecuado tal como diclorometano o metanol, respectivamente, para proporcionar el compuesto **A4**, como se describe en la referencia "Lit 2". El compuesto **A4** puede ser disuelto en un solvente adecuado tal como tolueno y reaccionar con 2-cloro-2-oxoacetato de etilo en la presencia de una base tal como trietilamina seguido por tratamiento con un alcóxido de metal alcalino tal como etóxido de sodio en un solvente adecuado tal como metanol o etanol para proporcionar el compuesto **A5**. El compuesto **A5** se puede disolver en un solvente adecuado tal como tolueno y, como se describe en la referencia "Lit 3", reaccionar con un grupo V o un agente de

halogenación VI, tal como cloruro de tionilo, oxicloruro de fósforo o pentacloruro de fósforo, y una base tal como diisopropiletilamina en el cual se forma un intermediario, se cree contiene una 3-cloroquinoxalin-2-ona, luego reacciona con la amina deseada, por ejemplo, HNT_1T_2, para proporcionar el compuesto **A6**, como se muestra en el Esquema A.

Esquema B

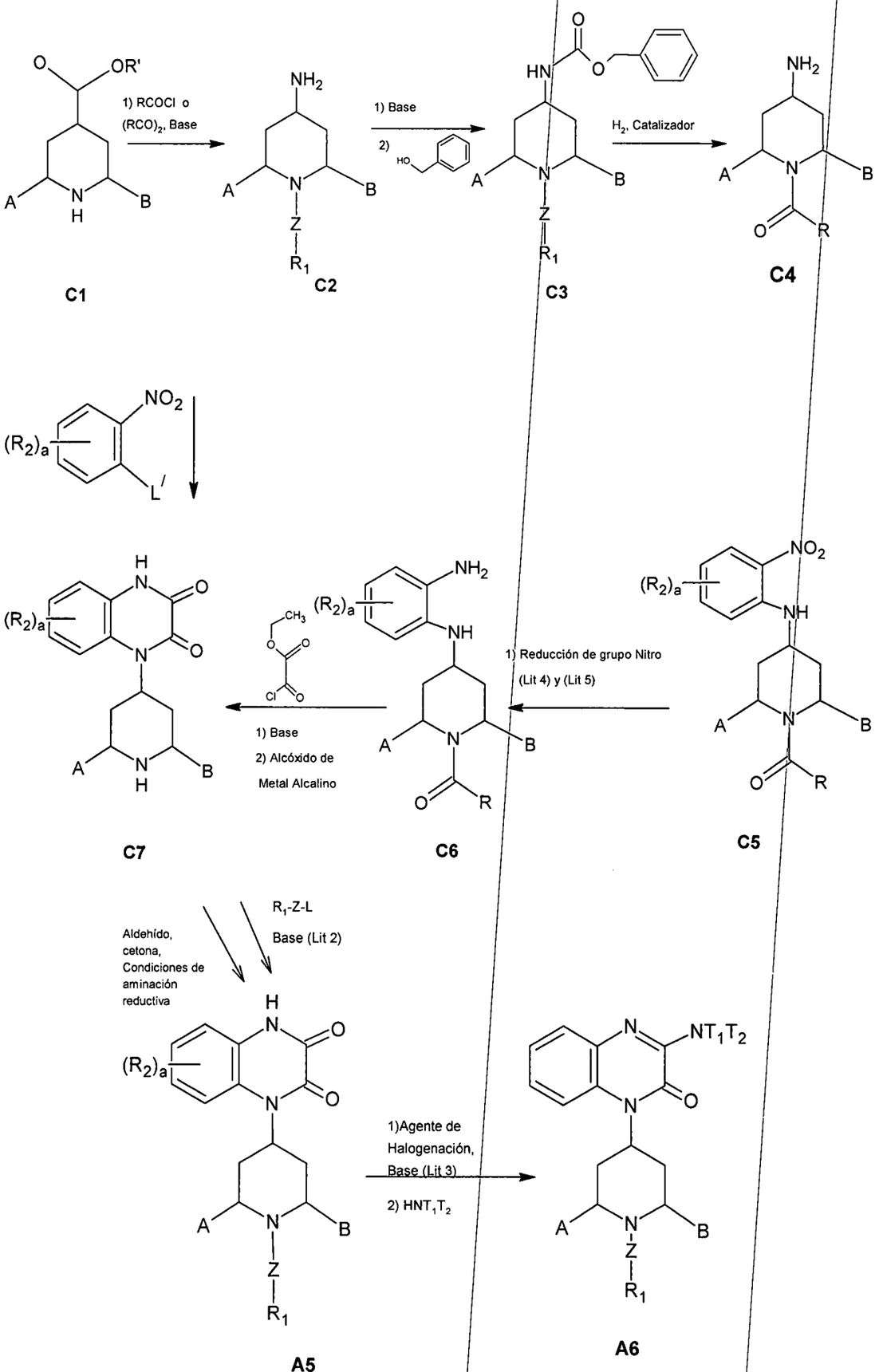


En el Esquema B y los otros esquemas, "Lit 1b" se refiere a los procedimientos descritos en la Publicación Internacional PCT No. WO 2005/075459 A1 de Euro-Celtique S.A.

Como se describe en la referencia "Lit 1b," el compuesto **A3** se puede hacer reaccionar con 50% hidroxilamina

acuosa en un solvente adecuado tal como hexanos para proporcionar un intermediario de hidroxilamina que se puede convertir a una oxima por deshidratación en un solvente adecuado tal como tolueno bajo condiciones de reflujo utilizando un aparato Dean-Stark. La oxima intermedia puede ser reducida al compuesto **B1** amina primaria por hidrogenación catalítica utilizando un catalizador tal como rodio sobre alúmina en un solvente adecuado tal como etanol bajo una atmósfera de hidrógeno a una presión de 1 atm o superior en un aparato adecuado tal como un hidrogenador Parr según la referencia "Lit 1b". El compuesto **B1** se puede hacer reaccionar con 2-cloro-2-oxoacetato de etilo en la presencia de una base tal como trietilamina para proporcionar el compuesto **B2**. El compuesto **B2** se puede hacer reaccionar con un 2-halo-1-nitrobenceno sustituido o no sustituido (donde el halo es fluoruro o cloruro) en la presencia de una base tal como carbonato de potasio en un solvente adecuado tal como acetonitrilo bajo condiciones de reflujo para proporcionar el compuesto **B3**. El compuesto **B3** se puede tratar con un catalizador de hidrogenación tal como níquel Raney en un solvente adecuado tal como etanol bajo una atmósfera de hidrógeno, y el producto inmediatamente tratado con un alcóxido de metal alcalino tal como etóxido de sodio en un solvente adecuado tal como metanol o etanol para proporcionar el compuesto **A5**, el cual se puede convertir al compuesto **A6** como se describe en el Esquema A.

Esquema C



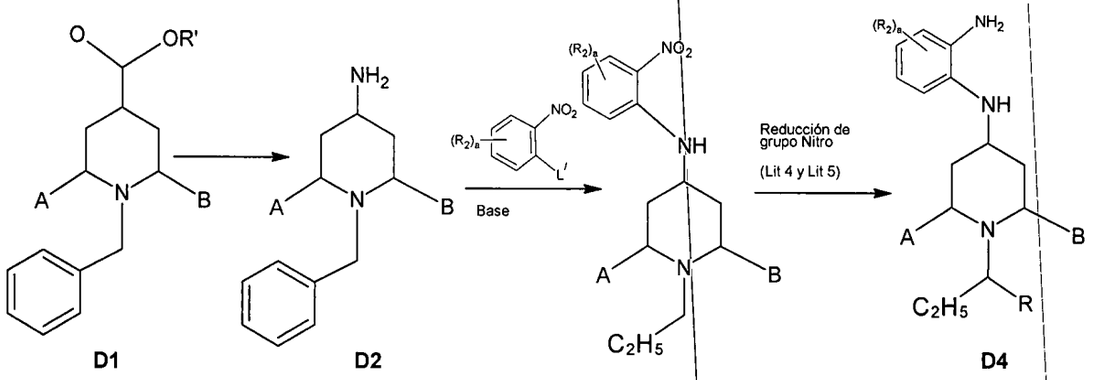
En el Esquema C y los otros esquemas, "Lit 4" se refiere a la referencia P.N. Rylander, *Hidrogenation Methods*,

Academic Press, 104-116 (1994), la cual provee una revisión de los métodos disponibles para la reducción de grupos nitro, y "Lit 5" se refiere al procedimiento de la reducción Zinin descrita en la referencia Porter, *Organic Reactions*, 20:455-481 (1973).

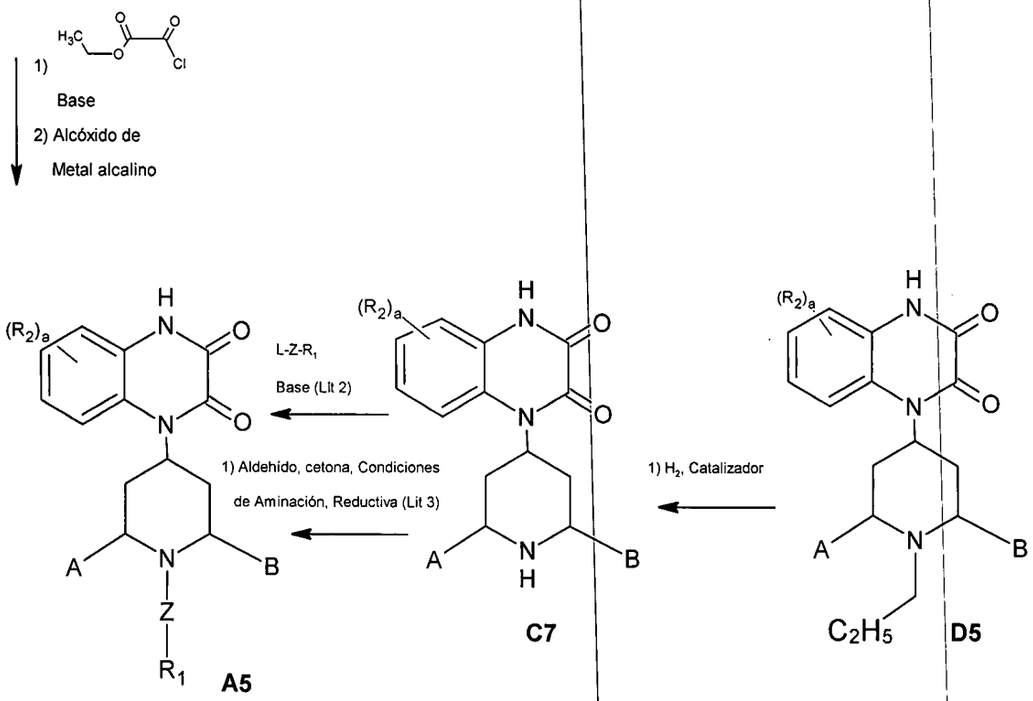
El compuesto de Fórmula **C1** está comercialmente disponible o se puede preparar por métodos conocidos en el arte. El compuesto **C1** se puede hacer reaccionar con un cloruro de ácido RCOCl, tal como cloruro de 2,2,2-trifluoroacetilo, o anhídrido $(RCO)_2O$, tal como anhídrido 2,2,2-trifluoroacético, y una base tal como trietilamina en un solvente adecuado tal como diclorometano o tetrahidrofurano para proporcionar el compuesto **C2**. El compuesto **C2** se puede convertir al compuesto **C3** en un procedimiento de dos etapas por hidrólisis del éster al ácido carboxílico utilizando una base apropiada tal como NaOH acuoso, seguido por el tratamiento con fosforazidato de difenilo ("$(PhO)_2P(=O)N_3$") y fenilmetanol ("BnOH") bajo condiciones de reordenamiento de Curtius. El grupo benciloxicarbonilo del compuesto **C3** puede ser entonces eliminado bajo condiciones de hidrogenolisis utilizando un catalizador de metal noble, por ejemplo, paladio sobre carbono, bajo una atmósfera de hidrógeno, para proporcionar el compuesto **C4**. El compuesto **C4** se puede hacer reaccionar con 2-halo-1-nitrobenceno sustituido o no sustituido (donde el halo es fluoruro o cloruro) (similar a las etapas descritas en el Esquema B) para proporcionar el compuesto **C5**. En la siguiente etapa, el compuesto **C5** se puede convertir al

compuesto **C6** utilizando un catalizador tal como níquel Raney en un solvente adecuado tal como etanol bajo una atmósfera de hidrógeno como se describe en la referencia "Lit 4". El compuesto **C5** puede también ser convertido al compuesto **C6** por medios químicos, tal como con Zn, Sn(II) cloruro o Fe, o utilizando sulfuros o polisulfuros por la reducción Zinin como se describe en la referencia "Lit 5". El compuesto **C6** puede ser entonces tratado con 2-cloro-2-oxoacetato de etilo y una base tal como trietilamina en un solvente adecuado tal como tolueno, seguido por tratamiento con un alcóxido de metal alcalino tal como etóxido de sodio en un solvente adecuado tal como etanol para proporcionar el compuesto **C7**. El compuesto **A5** se puede preparar por alquilación del compuesto **C7** con un bromuro de alquilo o yoduro de alquilo o por aminación reductiva del compuesto **C7** con un aldehído o cetona, cada uno como se describe en el Esquema A. A continuación, el compuesto **A5** se puede convertir al compuesto **A6** como se describe en el Esquema A.

Esquema D



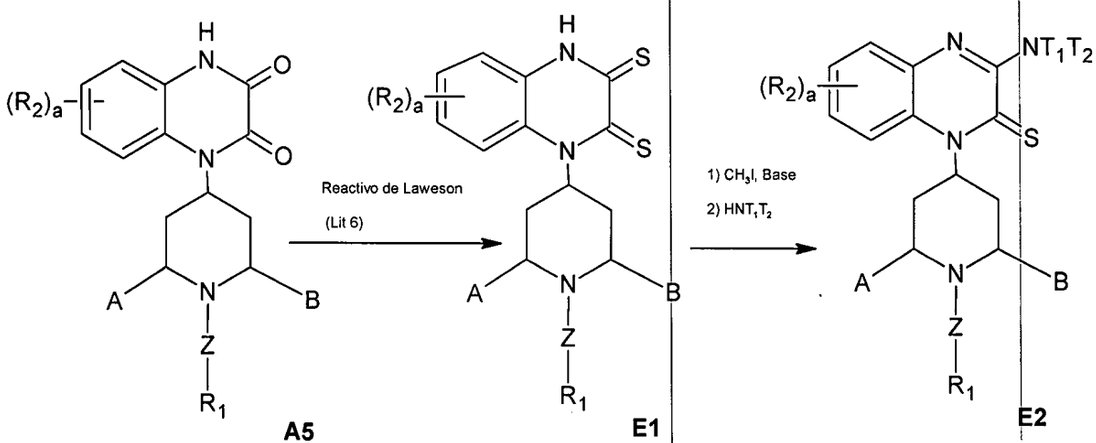
D1 D2 D4



El compuesto de Fórmula **D1** está comercialmente disponible o se puede preparar a partir del compuesto **C1** por métodos conocidos en el arte. El compuesto **D2** se puede preparar a partir del compuesto **D1** de una manera similar a la preparación del compuesto **C4** a partir del compuesto **C1** en el Esquema C. El compuesto **D2** se puede hacer reaccionar con un 2-halo-1-nitrobenceno sustituido o no sustituido (donde el halo es fluoruro o cloruro) (similar a las etapas descritas en el Esquema B) para proporcionar el compuesto **D3**. En la siguiente etapa (similar a las etapas descritas en el Esquema B), el compuesto **D3** se puede convertir al compuesto **D4** mediante tratamiento con un catalizador de hidrogenación tal como níquel Raney en un solvente adecuado tal como etanol bajo una atmósfera de hidrógeno, o por medios químicos utilizando un agente reductor tal como Zn, Sn(II) cloruro o Fe, o utilizando sulfuro o polisulfuros por la reducción Zinin como se describe en el Esquema C. A continuación

(similar a las etapas descritas en el Esquema A), el compuesto **D4** puede ser tratado con 2-cloro-2-oxoacetato de etilo en la presencia de una base tal como trietilamina seguido por tratamiento con un alcóxido de metal alcalino tal como etóxido de sodio en un solvente adecuado tal como etanol para proporcionar el compuesto **D5**. El compuesto **D5** puede ser hidrogenolizado utilizando un catalizador de metal noble, por ejemplo, paladio sobre carbono, en un solvente adecuado tal como metanol o etanol bajo una atmósfera de hidrógeno para proporcionar el compuesto **C7**. El compuesto **A5** se puede preparar por alquilación del compuesto **C7** con un bromuro de alquilo o yoduro de alquilo o por aminación reductiva del compuesto **C7** con un aldehído o cetona (similar a las etapas descritas en el Esquema A). A continuación, el compuesto **A5** se puede convertir al compuesto **A6** como se describe en el Esquema A.

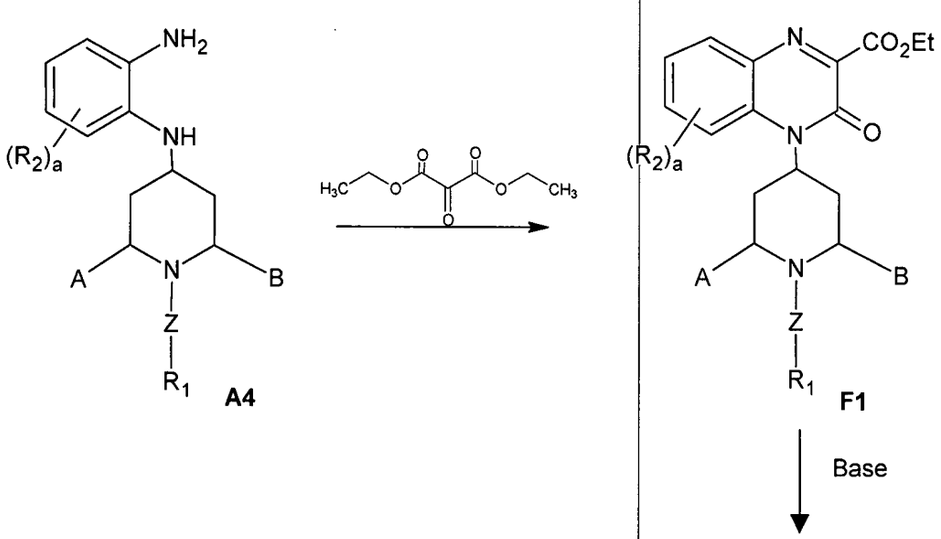
Esquema E

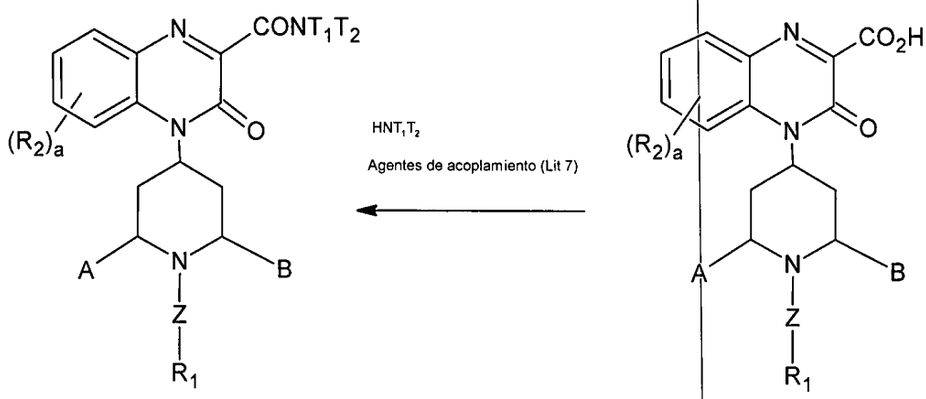


En el Esquema E y los otros esquemas, "Lit 6" se refiere a la referencia S.O. Lawesson *y col.*, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 86:679 (1977).

El compuesto **E1**, comprende una quinoxalin-2,3(1*H*,4*H*)-ditiona, puede ser realizado mediante, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto **A5** (es decir, comprende una quinoxalin-2,3(1*H*,4*H*)-diona) con el reactivo de Lawesson (es decir, 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetan-2,4-disulfuro) de acuerdo al procedimiento descrito en la referencia "Lit 6". En una modalidad, el compuesto **E1** se puede preparar por reacción del compuesto **A5** con el reactivo de Lawesson en un solvente no polar tal como THF o tolueno a una temperatura de alrededor de 100°C por alrededor de 2-3 horas, como se mostró arriba. A continuación, el compuesto **E2** puede ser obtenido a partir del compuesto **E1** de una manera análoga como se describe en el Esquema A para obtener el compuesto **A6** a partir del compuesto **A5** excepto que el yoduro de metilo es utilizado en lugar de cloruro de tionilo.

Esquema F



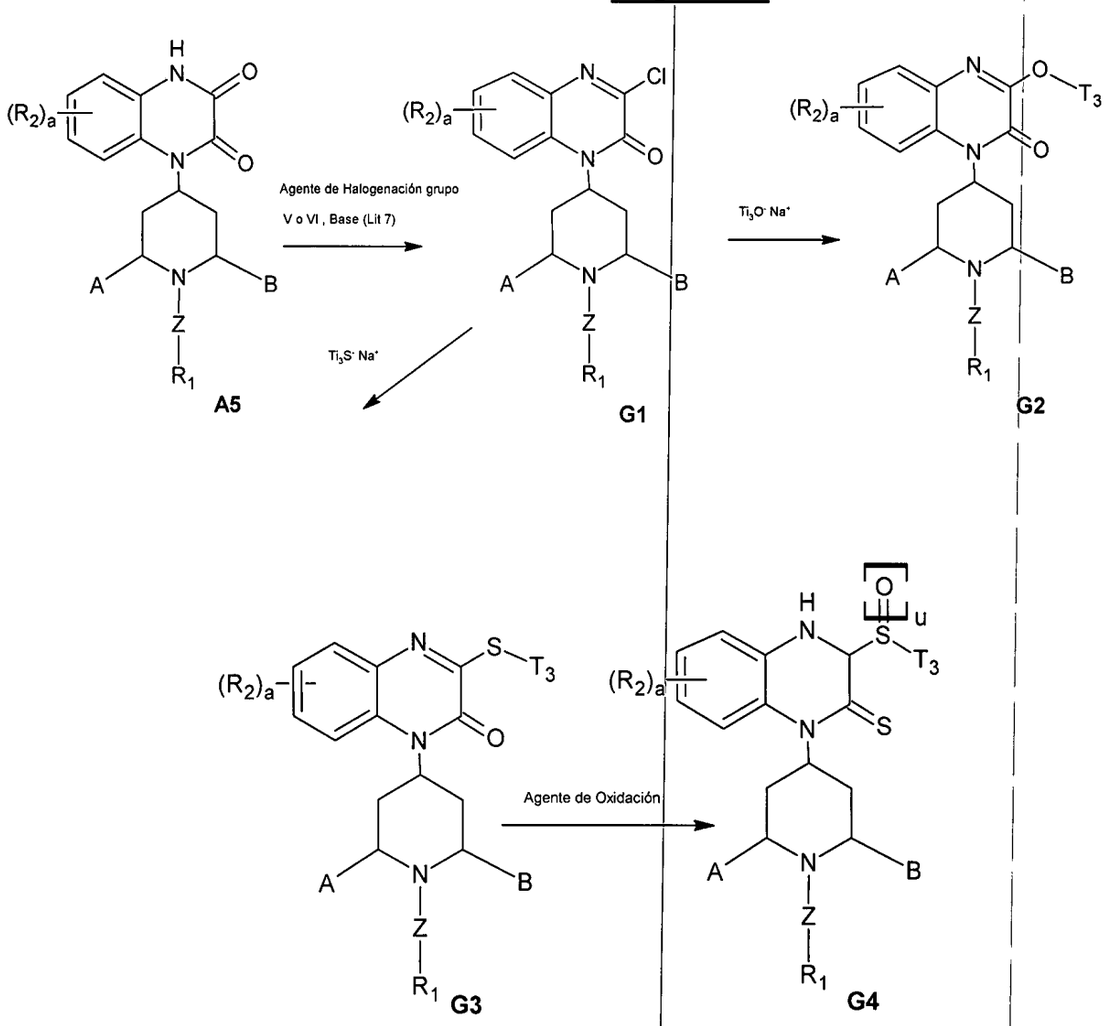


En el Esquema F y los otros esquemas, "Lit 7" se refiere a las referencias *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 63:99 (1975) y/o *Science* 211:586 (1981).

El compuesto **A4** y 2-oxomalonato de dietilo pueden ser disueltos en un solvente con un punto de ebullición alto, tal como tolueno o xileno, y calentado bajo condiciones de reflujo con extracción azeotrópica del agua para proporcionar el compuesto **F1**. EL compuesto **F1** puede ser hidrolizado al ácido carboxílico **F2** por tratamiento con un base, tal como NaOH acuoso, en un solvente bajo condiciones adecuadas, tal como metanol o etanol a una temperatura de alrededor de 0°C a alrededor de 25°C. Una vez finalizada la hidrólisis, la mezcla de reacción se neutraliza, por ejemplo, con HCl diluido, para proporcionar el compuesto **F2**. El compuesto **F2** se puede convertir a derivado de amida **F3** por tratamiento con un agente de acoplamiento, tal como *N*-(3,3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida y trietilamina, y la amina deseada, por ejemplo, HNT_1T_2 mostrado en el esquema, en

un solvente, tal como DMF, para proporcionar el compuesto **F3**, por ejemplo, de acuerdo al procedimiento descrito en la referencia "Lit 7".

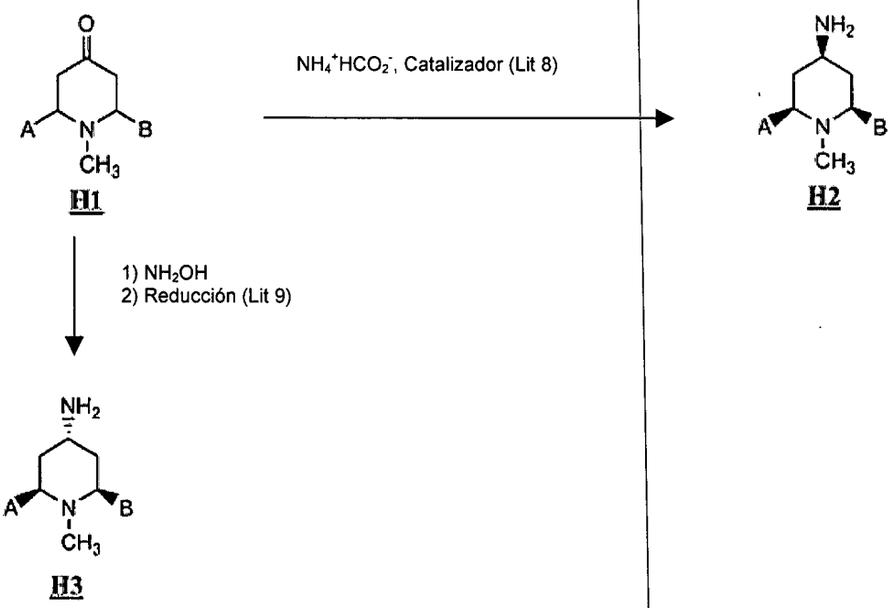
Esquema G



El compuesto **G1** se puede obtener por cloración del compuesto **A5**, por ejemplo, por adición de un agente de cloración, tal como cloruro de tionilo, oxicloruro de fósforo o pentacloruro de fósforo, a una mezcla del compuesto **A5**, DMF, y una base tal como trietilamina en un solvente con un punto de ebullición alto, tal como tolueno o xileno, bajo condiciones de reflujo tal como se describe en la referencia "Lit 3". El compuesto **G1** se puede convertir al compuesto **G2**

por reacción del anterior con el alcóxido deseado, por ejemplo, un alcóxido de sodio, en un solvente, tal como tetrahidrofurano, DMF o un alcohol del alcóxido, para proporcionar el compuesto **G2**. De manera similar pero con el tioalcóxido deseado, por ejemplo, un tioalcóxido de sodio, el compuesto **G1** se puede convertir al compuesto **G3**, que comprende un tioalcóxido, en un solvente adecuado para proporcionar el compuesto **G3**. El compuesto **G3** puede ser oxidado al sulfóxido (u=1) o sulfona (u=2) del compuesto **G4** por reacción del compuesto **G3** con un agente oxidante, tal como oxona, en un solvente adecuado, por ejemplo, como se describe en K.S. Webb, "A Mild, Inexpensive, and Practical Oxidation of Sulfides," *Tetrahedron Let.*, 35(21):3457-3460 (1994).

Esquema H



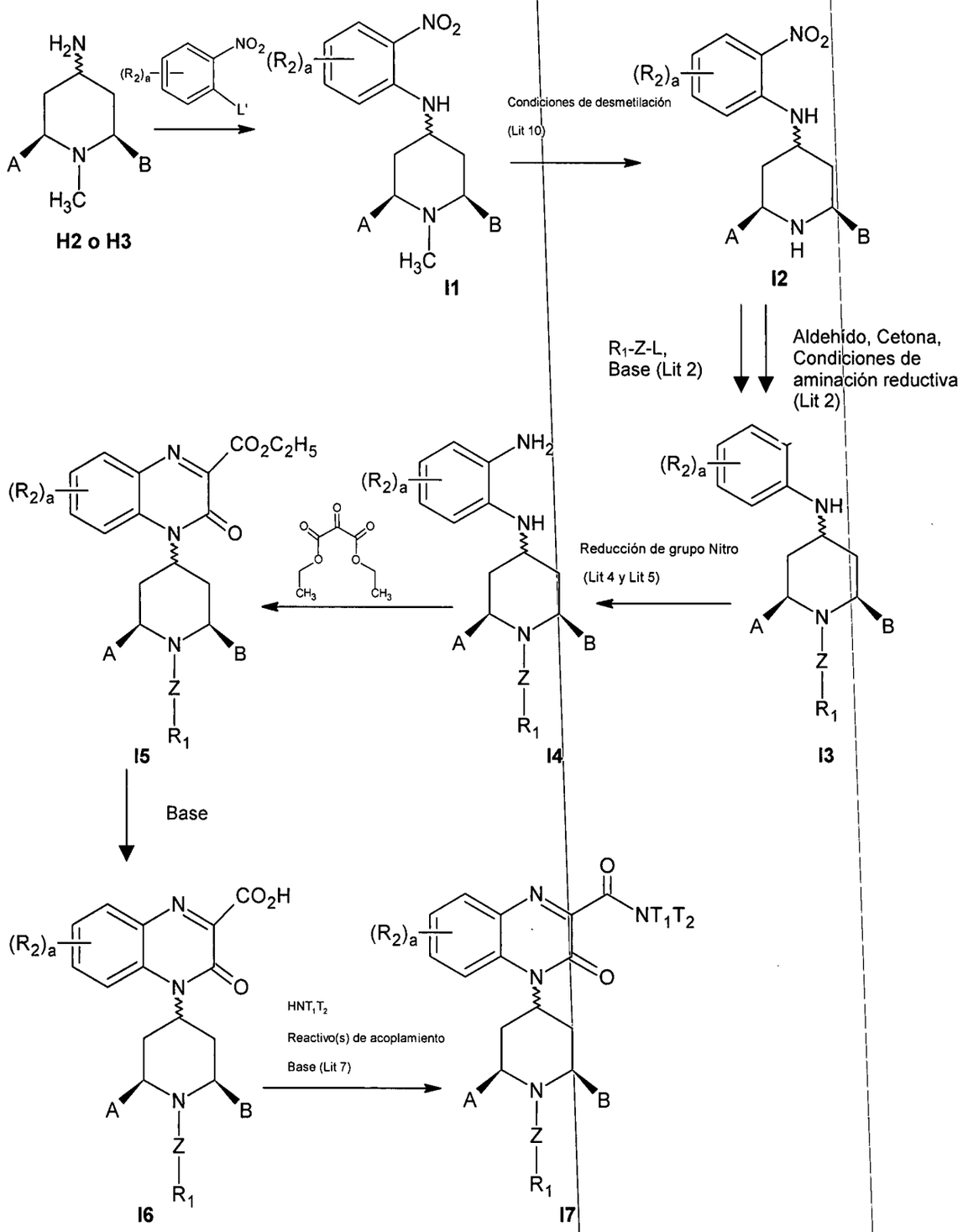
En el Esquema H y los otros esquemas, "Lit 8" se refiere a "A Modified Palladium Catalyzd Reductive Amination

Procedure", M. Allegretti *y col.*, *Tetrahedron Let.*, 58:5669-5674 (2002) y "Lit 9" se refiere a "Molecular Features Associated with Polyamine Modulation of NMDA Receptors," A.H. Lewin *y col.*, *J. Med. Chem.* 41:988-995 (1998).

El compuesto de Fórmula **H1**, donde los grupos sustituyentes A y B conjuntamente forman un puente, por ejemplo, un puente de dos carbonos, está comercialmente disponible o se puede preparar por métodos conocidos en el arte.

Cuando los grupos sustituyentes A y B conjuntamente forman un puente, por ejemplo, un puente de dos carbonos, el compuesto **H1** se puede convertir al compuesto **H2**, el isómero "*endo*", bajo condiciones de aminación reductiva utilizando, por ejemplo, formato de amonio y un catalizador de metal noble, por ejemplo, paladio sobre carbono, en un solvente tal como etanol o metanol como se describe en la referencia "Lit 8". De manera similar, donde los grupos sustituyentes A y B conjuntamente forman un puente, por ejemplo, un puente de dos carbonos, el compuesto **H1** se puede hacer reaccionar con hidroxilamina acuosa en un solvente tal como hexanos para formar un intermediario de hidroxilamina, el cual se puede convertir a su oxima por deshidratación en un solvente con un punto de ebullición alto tal como tolueno, bajo condiciones Dean-stark. La oxima intermediaria puede ser convertida al compuesto **H3**, el isómero "*exo*", por reducción utilizando, por ejemplo, sodio en propanol como se describe en la referencia "Lit 9".

Esquema I

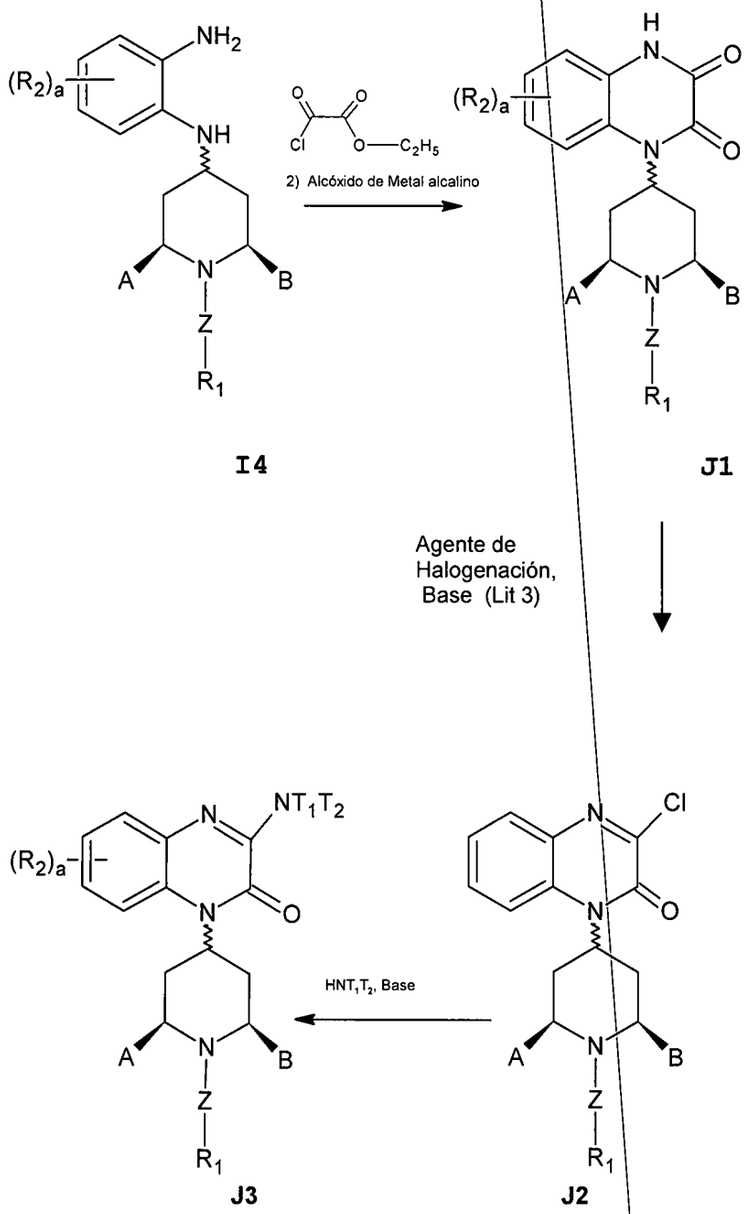


En el Esquema I y los otros esquemas, "Lit 10" se refiere a los procedimientos descritos por R.A. Olofson *y col.* en *J. Org. Chem.*, 49:2081-2082 (1984) y a R.A. Olofson *y col.* In *Tetrahedron Let.*, 18:1571 (1977).

Los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida tales como **I6** y **I7** donde los grupos sustituyentes A y B conjuntamente forman un puente, por ejemplo, un puente de dos carbonos, se pueden preparar como se describe en el Esquema I. El compuesto **H2** (el isómero "*endo*") o **H3** (el isómero "*exo*") (donde los grupos sustituyentes A y B conjuntamente forman un puente, por ejemplo, un puente de dos carbonos) se puede convertir al compuesto **I1** por reacción con un 2-halo-1-nitrobenceno sustituido o no sustituido (donde el halo es fluoruro o cloruro) y una base tal como carbonato de potasio, en un solvente adecuado tal como DMF o acetonitrilo a una temperatura de alrededor de 20°C a alrededor de 100°C. El compuesto **I1** puede ser demetilado para proporcionar el compuesto **I2** utilizando, por ejemplo, 1-clorometilcloroformato en un solvente tal como 1,2-dicloroetano, seguido por tratamiento con metanol como se describe en "Lit 10". El compuesto **I2** se puede convertir al compuesto **I3** (similar a las etapas como se describe en la referencia "Lit 2" en el Esquema A). El compuesto **I3** se puede convertir al compuesto **I4** por hidrogenación utilizando un catalizador bajo una atmósfera de hidrógeno o por medios químicos utilizando un agente reductor (similar a las etapas que se describen en las referencias "Lit 4" y "Lit 5" en el Esquema C). El compuesto **I4** se puede convertir al compuesto **I5** por reacción con 2-oxomalonato de dietilo en un solvente con un punto de ebullición alto tal como tolueno o xileno bajo condiciones de reflujo. El compuesto **I5** se puede convertir al derivado del ácido carboxílico **I6** por hidrólisis

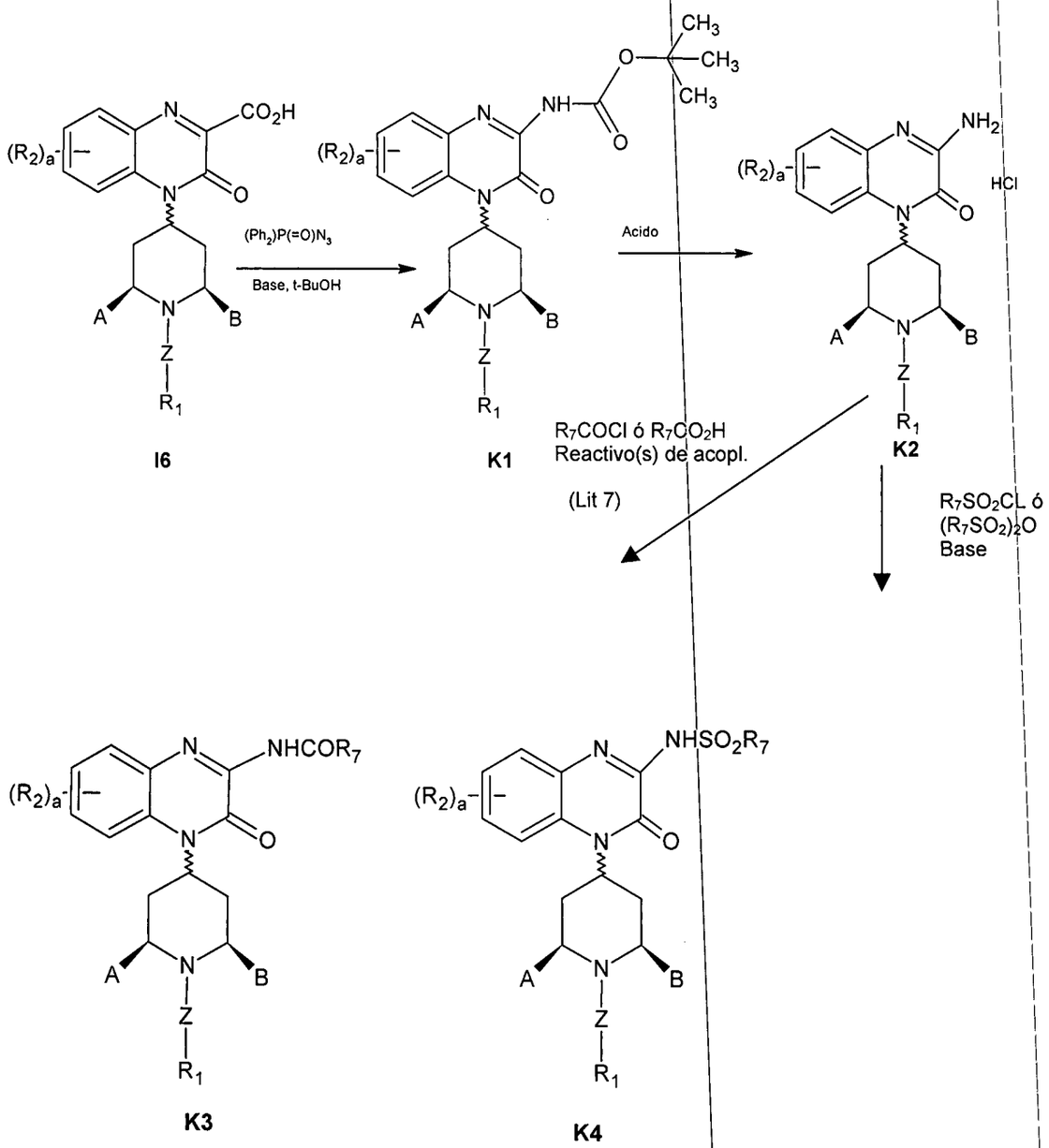
utilizando una base tal como NaOH acuoso en un solvente adecuado tal como metanol o etanol, seguido por una neutralización utilizando un ácido tal como HCl diluido. El compuesto **I6** se puede convertir al compuesto **I7** por reacción con un agente de acoplamiento (similar a las etapas que se describen en la referencia "Lit 7" en el Esquema F).

Esquema J



Los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida tal como **J3** donde los grupos sustituyentes A y B conjuntamente forman un puente, por ejemplo, un puente de dos carbonos, se puede preparar como se describe en el Esquema J. Compuesto **I4** (donde los grupos sustituyentes A y B conjuntamente forman un puente, por ejemplo, un puente de dos carbonos, y el compuesto **I4** puede existir como ya sea un isómero "*endo*" un isómero "*exo*" o una mezcla de isómeros "*endo/exo*") se puede convertir al compuesto **J1**, como se muestra en el Esquema J, por reacción con 2-cloro-2-oxoacetato de etilo y una base tal como trietilamina en un solvente adecuado tal como diclorometano, seguido por una reacción con un alcóxido de metal alcalino, utilizando los procedimientos descritos en el Esquema A. Estos isómeros "*endo*" y "*exo*" se pueden separar convenientemente mediante cromatografía en columna evaporativa. El compuesto **J1** se puede convertir al compuesto **J3**, a través del compuesto **J2** (similar a las etapas descritas previamente en el Esquema A).

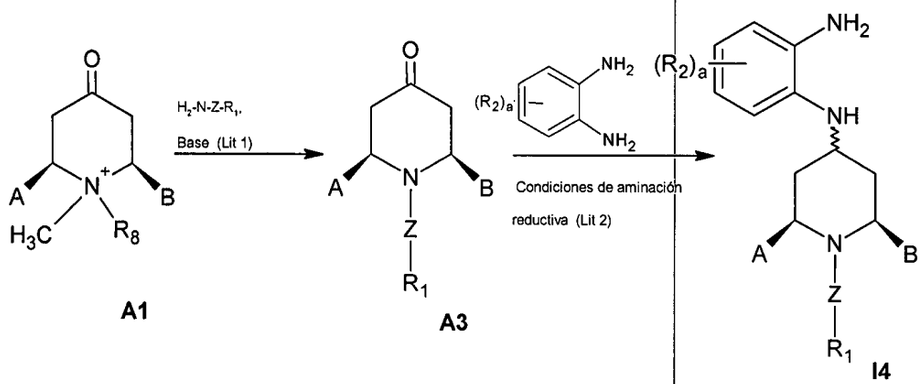
Esquema K



Los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida tales como **K2**, **K3** y **K4** donde los grupos sustituyentes A y B conjuntamente forman un puente, por ejemplo, un puente de dos carbonos, se puede preparar como se describe en el Esquema K. El compuesto **I6** (donde los grupos sustituyentes A y B conjuntamente forman un puente, por ejemplo, un puente de dos carbonos, y el compuesto **I6** puede existir como ya sea un isómero "*endo*" un isómero "*exo*" una mezcla de isómeros "*endo/exo*") se puede convertir al

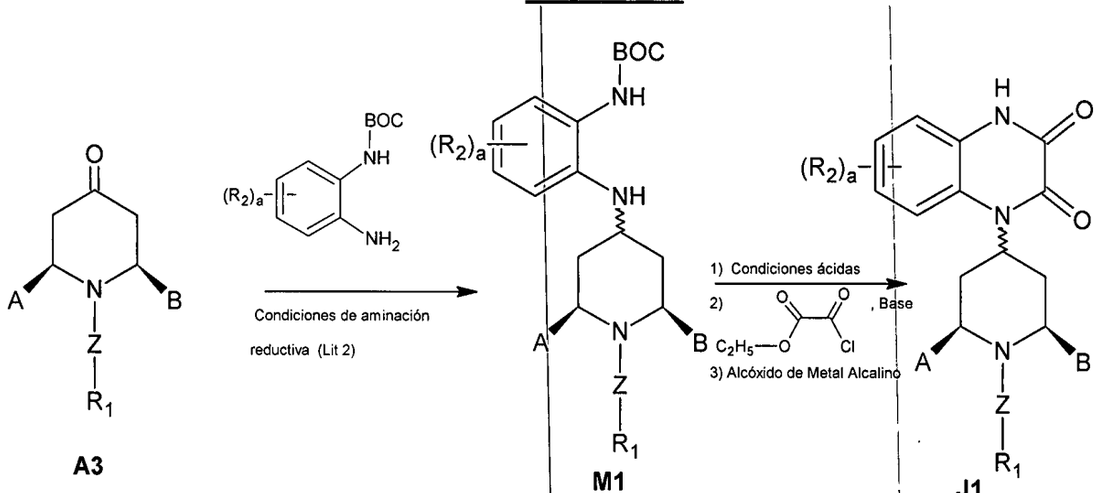
compuesto **K1**, como se muestra en el Esquema K, utilizando difenilfosforil azida y t-butanol bajo condiciones de reordenamiento de Curtius (similar a las etapas descritas en el Esquema C). El grupo *ter*-butoxicarbonilo en el compuesto **K1** puede ser removido utilizando condiciones ácidas tal como HCl en un solvente tal como dioxano o éter para proporcionar el compuesto **K2** como la sal de clorhidrato. El compuesto **K2** se puede convertir al compuesto **K3** utilizando un cloruro de ácido R_7COCl y una base tal como trietilamina en un solvente adecuado tal como diclorometano o DMF, o utilizando un ácido carboxílico R_7COOH, un reactivo de acoplamiento tal como *N*-(3,3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida, una base tal como trietilamina en un solvente adecuado tal como DMF como se describe en las referencias de la literatura en el Esquema F. El compuesto **K2** se puede convertir al compuesto **K4** utilizando un alquilo o cloruro de aril sulfonilo tal como cloruro de metanosulfonilo o anhídrido de ácido sulfónico tal como anhídrido de trifluorometilsulfónico, una base tal como trietilamina, en un solvente adecuado tal como diclorometano.

Esquema L



El compuesto **I4** se puede preparar, como se muestra en el Esquema L, A partir del compuesto **A1** (similar a las etapas descritas en el Esquema A). Donde los grupos sustituyentes A y B del compuesto **I4** forman un puente, por ejemplo, un puente de dos carbonos, los dos isómeros, "*exo*" y "*endo*", se pueden separar por cromatografía y pueden ser convertidos separadamente en los compuestos tal como **A5**, **A6**, **F2**, **F3**, y similares como se describe anteriormente en los Esquemas A, B, y F.

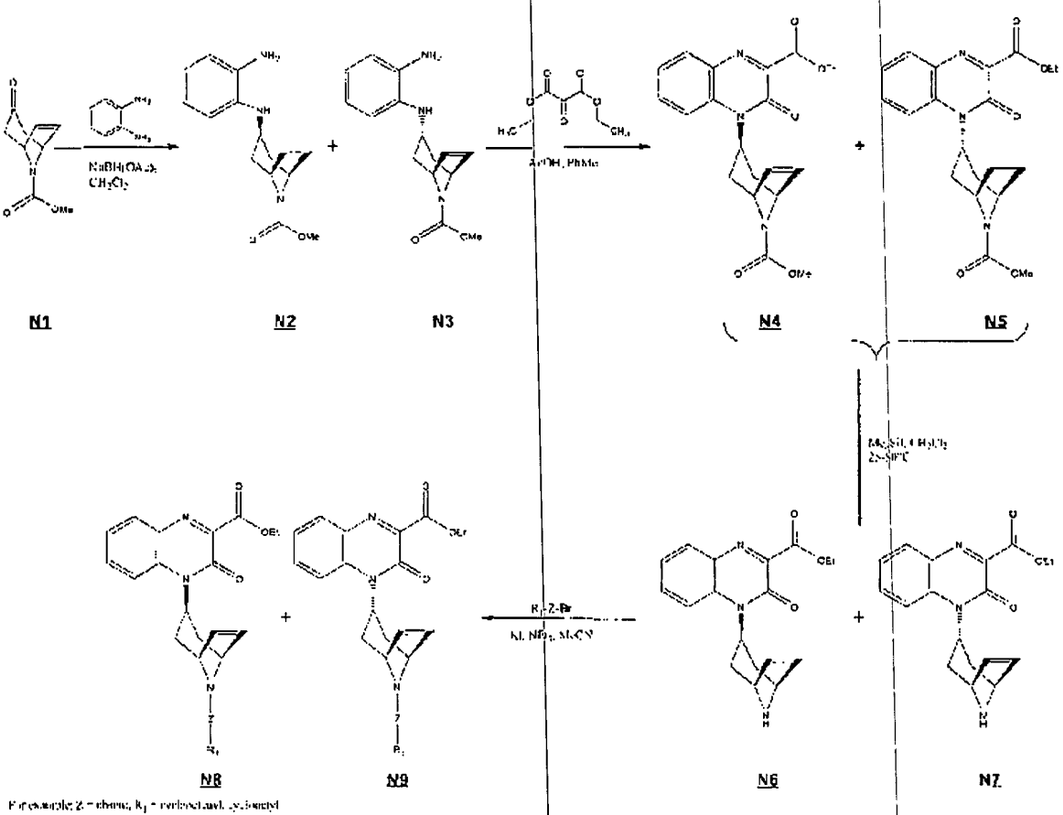
Esquema M



Como se muestra en el Esquema M, el compuesto **A3** se puede convertir al compuesto **M1** bajo condiciones de aminación reductiva utilizando un BOC protegido, sustituido o no sustituido 1,2-fenilenediamina y un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio en un solvente adecuado tal como diclorometano o metanol respectivamente como se describe en la referencia "Lit 2". El grupo BOC protegido se puede remover utilizando condiciones acídicas, tal como utilizando HCl o ácido 2,2,2-trifluoroacético, para entregar un intermediario el cual se puede convertir al compuesto **J1** en un procedimiento de dos

etapas utilizando 2-cloro-2-oxoacetato de etilo y una base tal como trietilamina, seguido por de reacción con un alcóxido de metal alcalino tal como etóxido de sodio en un solvente adecuado tal como etanol. Donde los grupos sustituyentes A y B conjuntamente forman un puente, por ejemplo, un puente de dos carbonos, los isómeros "*exo*" y "*endo*" que resultan se pueden separar convenientemente utilizando cromatografía en columna evaporativa.

Esquema N



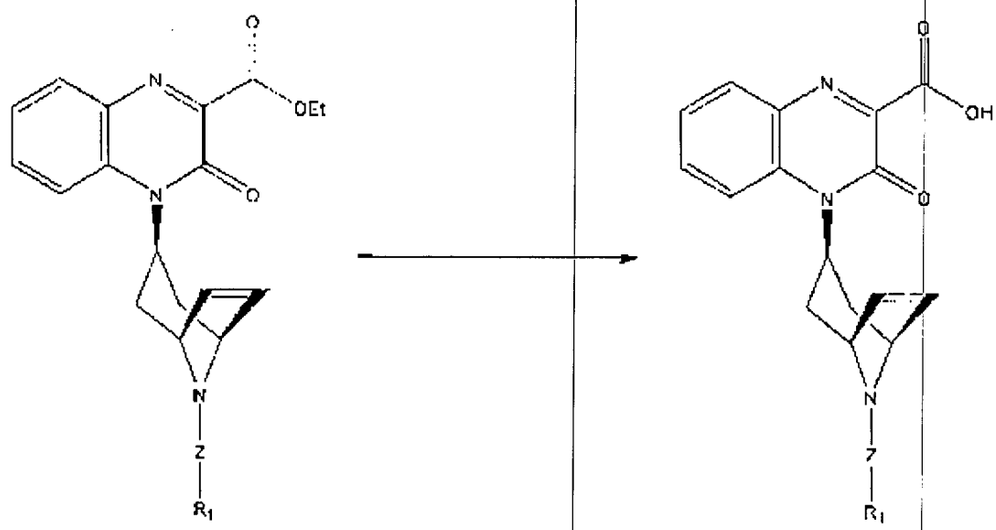
El esquema N muestra la conversión del compuesto **N1** en los intermediarios **N8** y **N9** de la literatura.

El metil éster del ácido 3-oxo-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-6-ene-8-carboxílico **N1** se puede preparar según elprocedimiento de la literatura descrito en N.Cramer; S.Laschat; A.Baro; W.Frey; Syn. Lett., (2003), 14, 2175-2177.

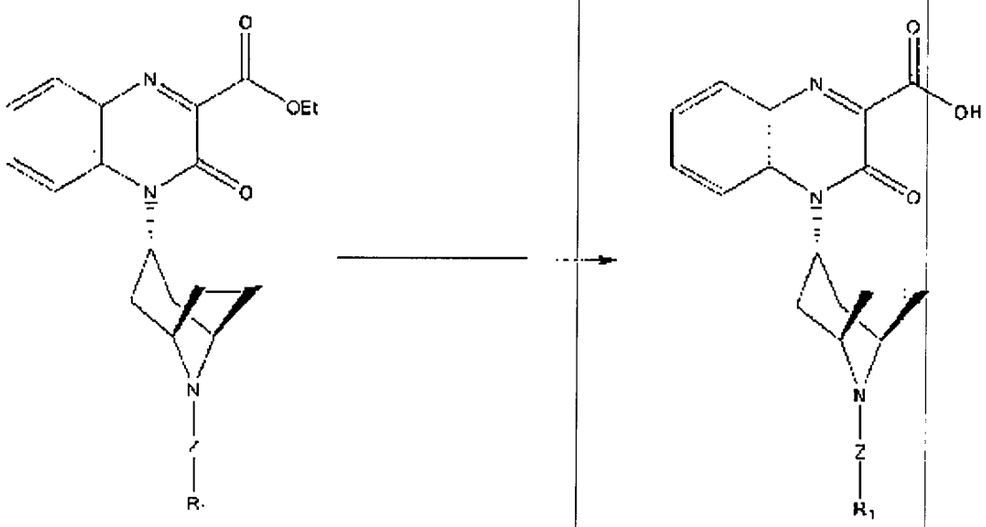
Este intermediario **N1** se puede hacer reaccionar con 1,2-fenilen-diamina bajo condiciones de aminación reductiva utilizando triacetoxiborohidruro de sodio en diclorometano para entregar los productos metil ésteres del ácido 3-(2-amino-fenilamino)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-6-eno-8-carboxílico de **N2** y **N3** acoplados como una mezcla de isómeros endo y exo el cual puede ser tomado en la siguiente etapa sin purificarlos. Los compuestos **N2** y **N3** se pueden disolver en tolueno y ácido acético a los cuales se les puede agregar cetomalonato de dietilo y la mezcla se puede calentar bajo reflujo. La purificación de la mezcla de reacción por cromatografía en columna proporciona los etil ésteres del ácido 4-(8-metoxicarbonil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-6-en-3-il-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-carboxílico **N4** y **N5** como una mezcla de ésteres endo y exo los cuales se pueden purificar por cromatografía. El grupo carbamato de metilo se puede remover de **N4** y **N5** utilizando trimetilsilano de yodo en diclorometano para proporcionar los etil ésteres del ácido 4-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-6-en-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico **N6** y **N7** como una mezcla de los isómeros exo y endo. Los intermediarios **N6 y N7** se pueden alquilar con varios bromuros y yoduros de alquilo tal como 3-bromo-cicloocteno y una cantidad catalítica de yoduro de potasio y trietilamina en un solvente tal como acetonitrilo para entregar isómeros **N8** y **N9** los cuales se pueden separar por cromatografía en columna. Finalmente la hidrólisis del grupo éster se puede conseguir utilizando hidróxido de sodio

en etanol acuoso para proporcionar el ácido carboxílico **N10** y **N11** como se muestra en el Esquema O.

Esquema O



N8 **N10**



N9 **N11**

Por ejemplo: Z = ausente, R_1=cilcooctenilo, ciclooctilo

4.5 Usos Terapéuticos de los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida

De acuerdo con la invención, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida se administran a un

animal que necesita de tratamiento o prevención de una condición.

En una modalidad, una cantidad efectiva de un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida se puede utilizar para tratar o prevenir cualquier condición tratable o prevenible inhibiendo la actividad del receptor ORL-1. Ejemplos de condiciones que son tratables o prevenibles inhibiendo la actividad del receptor ORL-1 incluyen, pero no están limitados a, dolor (efecto sobre CNS), desordenes de la memoria, obesidad, constipación, depresión, demencia, y Enfermedad de Parkinson.

En otra modalidad, una cantidad efectiva de un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida se puede utilizar para tratar o prevenir cualquier condición tratable o prevenible activando el receptor ORL-1. Ejemplos de Condiciones que son tratables o prevenibles activando el receptor ORL-1 incluyen, pero no están limitados a, dolor (efecto sobre PNS), ansiedad, tos, diarrea, desorden de la presión sanguínea (a través de vasodilatación y a través de diuresis), epilepsia, anorexia/caquexia, incontinencia urinaria, y abuso de drogas.

Los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida se pueden utilizar para tratar o prevenir dolor agudo o crónico. Ejemplos de dolor que se pueden tratar o prevenir utilizando un Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida incluyen, pero no están limitados a, dolor por cáncer, dolor neuropático, dolor laboral, dolor por infarto al miocardio, dolor pancreático, dolor por cólico,

dolor post-operatorio, dolor de cabeza, dolor muscular, dolor artrítico, y dolor asociado con una enfermedad periodontal, incluyendo gingivitis y periodontitis.

Los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida también se pueden utilizar para tratar o prevenir dolor asociado con la inflamación o con una enfermedad inflamatoria en un animal. Tal dolor puede aparecer donde hay una inflamación del tejido del organismo lo cual puede ser una respuesta inflamatoria local o una inflamación sistémica. Por ejemplo, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida se puede utilizar para tratar o prevenir dolor asociado con enfermedades inflamatorias incluyendo, pero no limitado a, rechazo a transplante de órgano; daño por reoxigenación que resulta por un transplante de órgano (véase Grupp *et al.*, *J. Mol, Cell Cardiol.* 31:297-303 (1999)) incluyendo, pero no limitado a, transplante cardíaco, pulmonar, hepático o renal; enfermedades inflamatorias crónicas de las articulaciones, incluyendo artritis, artritis reumatoidea, osteoartritis y enfermedades óseas asociadas con el aumento de la resorción ósea; enfermedades inflamatorias intestinales, tal como ileitis, colitis ulcerativa, síndrome de Barrett, y enfermedad de Crohn; enfermedades pulmonares inflamatorias, tal como asma, síndrome de distrés respiratorio del adulto, y enfermedad crónica obstructiva de las vías aéreas; enfermedades inflamatorias del ojo, incluyendo distrofia corneal, tracoma, oncocerquiasis, uveitis, oftalmitis simpatética y endoftalmitis; enfermedad inflamatoria crónica de la encía, incluyendo gingivitis y

periodontitis; tuberculosis; lepra; enfermedades inflamatorias renales, incluyendo complicaciones urémicas, glomerulonefritis y nefrosis; enfermedad inflamatoria de la piel, incluyendo esclerodermatitis, soriasis y eczema; enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central, incluyendo enfermedades crónicas de desmielinización del sistema nervioso, esclerosis múltiple, neurodegeneración relacionada con SIDA y enfermedad de Alzheimer, meningitis infecciosa, encefalomielitis, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica y encefalitis viral o autoinmune; enfermedades autoinmunes, incluyendo diabetes mellitus Tipo I y Tipo II; complicaciones diabéticas, incluyendo, pero no limitado a, catarata de diabético, glaucoma, retinopatía, nefropatía (tal como microalbuminuria y nefropatía diabética progresiva), gangrena del pie, enfermedad arterial coronaria arteroesclerótica, enfermedad arterial periférica, hiperosmolar hiperglicémico no cetónico, úlceras del pie, problemas articulares, y complicaciones de la membrana de la piel o mucosa (tal como una infección, una espinilla, una infección por candida o necreobiosis lipoidica diabéticorum), vasculitis compleja inmune, y lupus eritematoso sistémico (LES); enfermedad inflamatoria cardíaca, tal como cardiomiopatía, enfermedad cardíaca isquémica, hipercolesterolemia, y arterosclerosis; así como varias otras enfermedades que pueden poseer un componente inflamatorio importante, incluyendo preclampsia, falla hepática crónica, trauma de la médula espinal y del cerebro, y cáncer. Un Compuesto de Piperidina Tipo

Quinoxalina Sustituida también se puede utilizar para tratar o prevenir dolor asociado con enfermedad inflamatoria que, por ejemplo, puede ser una inflamación sistémica del organismo, ejemplificado por un shock gram-positivo o gram negativo, shock hemorrágico o anafiláctico, o shock inducido por quimioterapia de cáncer es respuesta a citoquinas pro-inflamatorias, por ejemplo, shock asociado con citoquinas pro inflamatorias. Tal tipo de shock se puede inducir, por ejemplo, a través de un agente quimioterapéutico que es administrado como un tratamiento para el cáncer.

Los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida también se pueden utilizar para tratar o prevenir dolor asociado con el daño nervioso (es decir, dolor neuropático). El dolor neuropático crónico es un estado de enfermedad heterogénea con una etiología poco clara. En el dolor neuropático crónico, el dolor se puede mediar a través de mecanismos múltiples. Este tipo de dolor generalmente aparece del daño del tejido nervioso central o periférico. Los síndromes incluyen dolor asociado con daño de la médula espinal, esclerosis múltiple, neuralgia post-herpética, neuralgia del trigémino, dolor por extremidad fantasma, causalgia, y distrofia simpatética refleja y dolor de la parte inferior de la espalda. El dolor crónico es diferente del dolor agudo en cuanto a que los pacientes con dolor neuropático crónico sufren las sensaciones anormales de dolor que se pueden describir como dolor espontáneo, quemazón superficial continua y/o dolor por malestar profundo. El

dolor se puede evocar mediante frío-, calor-, y mecano-hiperalgesia, o mediante calor-, frío-, o mecano-alodinia.

El dolor neuropático crónico se puede utilizar mediante daño o infección de los nervios sensoriales periféricos. Este incluye, pero no está limitado a, dolor proveniente del trauma nervioso periférico, infección por virus herpes, diabetes mellitus, causalgia, avulsión del plexus, neuroma, amputación de una extremidad, y vasculitis. El dolor también se puede provocar mediante el daño nervioso proveniente de alcoholismo crónico, de una infección por virus de inmuno deficiencia humana, hipertiroidismo, uremia, o deficiencias de vitamina. El infarto (espinal o cerebral) y el daño de la médula espinal también pueden inducir dolor neuropático. El dolor neuropático relacionado con cáncer resulta del crecimiento del tumor y de la compresión de los nervios adyacentes, del cerebro o de la médula espinal. Además, los tratamientos de cáncer, que incluyen quimioterapia y terapia de radiación, pueden causar daño nervioso. El dolor neuropático incluye pero no está limitado a dolor provocado por daño nervioso tal como, por ejemplo, el dolor que sufren los diabéticos.

Los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida se pueden utilizar para tratar o prevenir una migraña incluyendo, pero no limitado a, migraña sin aura ("migraña común"), migraña con aura ("migraña clásica"), migraña sin dolor de cabeza, migraña basilar, migraña hemipléjica familiar, infarto migranoso, y migraña con aura prolongada.

De acuerdo a la invención, algunos de los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida son agonistas en el receptor ORL-1, algunos de los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida son agonistas parciales en el receptor ORL-1, y algunos de los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida son antagonistas en el receptor ORL-1. En otra modalidad, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida es un agonista en el receptor ORL-1 y un agonista en el receptor opioide μ, κ y/o δ, particularmente en un receptor μ opioide. En otra modalidad, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida es un agonista parcial en el receptor ORL-1 y un agonista en el receptor opioide μ, κ y/o δ, particularmente en un receptor μ opioide. En otra modalidad, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida es un antagonista en el receptor ORL-1 y un agonista en el receptor opioide μ, κ y/o δ, particularmente en un receptor opioide μ. En otra modalidad, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida es un agonista en el receptor ORL-1 y un antagonista en un receptor opioide μ, κ y/o δ, particularmente en un receptor μ opioide. En otra modalidad, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida es un agonista parcial en el receptor ORL-1 y un antagonista en un receptor opioide μ, κ y/o δ, particularmente en un receptor opioide μ. En otra modalidad, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida es un antagonista en el receptor ORL-1 y un antagonista en un receptor opioide μ, κ y/o δ, particularmente en un receptor μ opioide.

La invención también provee métodos para inhibir la función del receptor ORL-1 en una célula, que comprende poner en contacto una célula capaz de expresar el receptor ORL-1 con una cantidad de un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida efectiva para inhibir la función del receptor ORL-1 en la célula. Este método se puede adaptar para ser utilizado *in vitro* como parte de un ensayo para seleccionar compuestos que pueden ser útiles para tratar o prevenir una condición en un animal. Alternativamente, éste método se puede adaptar para ser utilizado *in vivo*, (es decir, en un animal tal como un humano) poniendo en contacto una célula en el animal con una cantidad efectiva de un compuesto de Piperidina tipo Quinoxalina Sustituida. En una modalidad, el método es útil para tratar o prevenir dolor en un animal que necesita de dicho tratamiento o prevención. En otra modalidad, el método es útil para tratar o prevenir un desorden de la memoria, obesidad, constipación, depresión, demencia, o Enfermedad de Parkinson en un animal que necesita de dicho tratamiento o prevención.

La invención también se refiere a métodos para activar la función del receptor ORL-1 en una célula, que comprende poner en contacto una célula capaz de expresar el receptor ORL-1 con una cantidad de un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida efectiva para activar la función del receptor ORL-1 en la célula. Este método se puede adaptar para se utilizado *in vitro* como parte de un ensayo para seleccionar compuestos útiles para tratar o prevenir el dolor, ansiedad, tos, diarrea, presión sanguínea elevada,

epilepsia, anorexia/caquexia, incontinencia urinaria, o abuso de drogas. Alternativamente, el método se puede adaptar para ser utilizado *in vivo* (es decir, en un animal tal como un humano), poniendo en contacto una célula en el animal con una cantidad efectiva de un compuesto de Piperidina tipo Quinoxalina Sustituida. En una modalidad el método es útil para tratar o prevenir dolor en un animal que necesita de dicho tratamiento o prevención. En otra modalidad, el método es útil para tratar o prevenir ansiedad, tos, diarrea, elevada presión sanguínea, epilepsia, anorexia/caquexia, incontinencia urinaria, o abuso de drogas en un animal que necesita de dicho tratamiento o prevención.

Ejemplos de tejidos que comprenden células capaces de expresar el receptor ORL-1 incluyen pero no están limitados a cerebro, médula espinal, conducto deferente, y tejido del tracto gastrointestinal. Los métodos para ensayar células que expresan el receptor ORL-1 son conocidos en el arte; por ejemplo, véase Y. Shimohigashi *et al.*, "Sensitivity of opioid receptor-like receptor ORL1 for chemical modification on nociceptin, a naturally occurring nociceptive peptide," *J. Biol. Chem.* 271(39):23642-23645 (1996); M. Narita *et al.*, "Identification of the G-protein coupled ORL1 receptor in the mouse spinal cord by [^{35}S]-GTPγS binding andimmunohistochemistry," *Brit. J. Pharmacol.* 128:1300-1306 (1999); G. Milligan, "Principles: Extending then utility of [^{35}S]GTPγS binding assays," *TIPS* 14:110-112 (2003): and S. Lazareno, "Measurement of agonist-stimulated

[^{35}S]GTPγS binding to cell membranes," *Methods in Molecular Biology* Vol. 106:231245 (1999).

4.6 Administración terapéutica/profiláctica y Composiciones de la invención

Debido a su actividad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida son ventajosamente útiles en medicina humana y veterinaria. Como se describió antes, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida son útiles para tratar o prevenir una condición en un animal que lo necesita. Los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención se pueden administrar a cualquier animal que requiere modulación de los receptores opioide y/o ORL-1.

Cuando se administra a un animal un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida se puede administrar como un componente de una composición que comprende un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones de la invención, que comprenden un compuesto de Piperidina tipo Quinoxalina Sustituida, pueden ser administradas por vía oral. Un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida también puede ser administrado por cualquier otra vía conveniente, por ejemplo, por infusión o por inyección de bolo, por absorción a través de las barreras epiteliales o mucocutáneas (*por ejemplo*, la mucosa oral, rectal, y intestinal, etc.) y se puede administrar junto con un segundo agente terapéuticamente activo. La administración se puede realizar por vía sistémica o local. Diversos

sistemas de suministro son conocidos, por ejemplo, encapsulación en liposomas, micropartículas, microcápsulas, multiparticulados, cápsulas, etc., y se puede utilizar para administrar un compuesto de Piperidina tipo Quinoxalina Sustituida.

Los métodos de administración incluyen, pero no están limitados a, la vía intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, parenteral, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural, oral, sublingual, intracerebral, intravaginal, transdérmica, rectal, mediante inhalación, o tópica, particularmente en las orejas, nariz, ojos, o piel. El método de administración se deja a la discreción del experto. En la mayoría de los casos, la administración resultará en la liberación de un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida hacia el torrente sanguíneo.

En modalidades específicas, se puede desear administrar un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida por vía local. Esto se puede lograr, por ejemplo y no a modo de limitación, mediante la infusión local durante la cirugía en la aplicación tópica, por ejemplo, en conjunto con un protector de herida luego de la cirugía, mediante inyección, por medio de un catéter, por medio de un supositorio o un enema, o por medio de un implante, donde dicho implante puede ser de un material poroso, no poroso, o gelatinoso, incluyendo membranas, tales como membranas sialásticas, o fibras.

En ciertas modalidades, se puede desear introducir un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida hacia

el sistema nervioso central o el tracto gastrointestinal a través de cualquier ruta adecuada, incluyendo la vía intraventricular, intratecal, y la inyección epidural, y el enema. La inyección intraventricular se puede facilitar mediante cualquier catéter intraventricular, por ejemplo, unido a un recipiente, tal como un recipiente Ommaya.

La administración pulmonar también se puede utilizar, por ejemplo, utilizando un inhalador o nebulizador, una formulación con un agente en aerosol o mediante perfusión en un fluorocarbono o un surfactante sintético pulmonar. En ciertas modalidades, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida se puede formular como un supositorio, con aglomerantes tradicionales y excipientes tal como triglicéridos.

Cuando un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención se incorpora para la administración parenteral mediante inyección (por ejemplo, infusión continua o inyección de bolo), la formulación para la administración parenteral se puede realizar en la forma de una suspensión, solución, emulsión o en cualquier vehiculo oleoso o acuoso, y tales formulaciones pueden además comprender aditivos farmacéuticamente necesarios tal como uno o más agentes estabilizadores, agentes de suspensión, agentes dispersantes, y similares. Un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención también puede encontrarse en la forma de un polvo para reconstituir como una formulación inyectable.

En otra modalidad, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida se puede administrar en una vesícula, en particular un liposoma (véase Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990); y Treat *et al.*, *Liposomes in the Therapy of Infectious Disease y Cancer* 317-327 y 353-365 (1989)).

Incluso en otra modalidad, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida se puede entregar en un sistema de liberación controlada o en un sistema de liberación sostenida (*véase*, por ejemplo, Goodson, "Dental Applications" (pp. 115-138) in *Medical Applications of Controlled Release, Vol. 2, Applications and Evaluation*, R.S. Langer y D.L. Wise eds., CRC Press (1984)). Otros sistemas controlados o de liberación sostenida discutidos en la revisión por el autor Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990) pueden ser utilizados. En una modalidad, se puede utilizar 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 modalidad, se pueden utilizar materiales poliméricos (véase, *Medical Applications of Controlled Release* (Langer y 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)). Incluso en otra modalidad, un sistema de liberación controlada o sostenida se puede colocar en la proximidad de un objetivo para un

compuesto de Piperidina tipo Quinoxalina Sustituida, por ejemplo, la columna espinal, para cerebro, o el tracto gastrointestinal, por lo tanto requiere solamente de una fracción de la dosis sistémica.

Las composiciones de la invención pueden opcionalmente comprender una cantidad adecuada de un excipiente farmacéuticamente aceptable de modo que sirva para entregar la forma de la administración adecuada al animal. Un excipiente farmacéutico como tal puede ser un diluyente, agente de suspensión, solubilizante, aglomerante, desintegrante, preservante, colorante, lubricante, y similares. El excipiente farmacéutico puede ser un líquido, tal como agua o un aceite, incluyendo aquellos de petróleo, animal, vegetal, o de origen sintético, tal como el aceite de maní, aceite de poroto de soya, aceite mineral, aceite de sésamo, y similares. El excipiente farmacéutico puede ser suero fisiológico, goma acacia, gelatina, pasta de almidón, talco, keratina, silicio coloidal, urea, y similares. Además, los agentes auxiliares de estabilización de espesamiento, lubricantes y colorantes pueden ser utilizados. En una modalidad, el excipiente farmacéuticamente aceptable está estéril cuando se administra a un animal. El agua es un excipiente particularmente útil cuando un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida es administrado por vía intravenosa. Las soluciones de suero fisiológico y las soluciones de dextrosa acuosas y las soluciones de glicerol también se pueden utilizar como excipientes líquidos, particularmente para soluciones inyectable. Los excipientes

farmacéuticos adecuados también incluyen almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, harina de arroz, harina de trigo, sílica gel, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche descremada seca, glicerol, propilen glicol, agua, etanol, y similares. Las composiciones de la invención, si se desea, también pueden contener menores cantidades de agentes de humectación o emulsión, o agentes reguladores para pH. Ejemplos específicos de vehículos farmacéuticamente aceptables y de excipientes farmacéuticamente aceptables que se pueden utilizar para formular formas de dosis oral se describen en el *Handbook of Pharmaceutical Excipientes*, American Pharmaceutical Association (1986).

La composiciones de la invención pueden tomar la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, tabletas, píldoras, comprimidos, cápsulas, cápsulas que contienen líquidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, supositorios, emulsiones, aerosoles, sprays, suspensiones, o en cualquier otra forma adecuada para ser utilizada. En una modalidad, la composición se encuentra en la forma de una cápsula (véase, por ejemplo, la Patente US No 5.698.155). Otros ejemplos de excipientes farmacéuticos adecuados se describen en *Remington's Pharmaceutical Sciences* 1447-1676 (Alfonso R. Gennaro ed., 19th ed. 1995), que se incorpora aquí a modo de referencia.

En una modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida se formulan de acuerdo a procedimientos de rutina como una composición adaptada para

la administración oral a seres humanos. Un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida a ser entregado por vía oral puede estar en la forma de tabletas, cápsulas, cápsulas gel, capletas, pastillas, soluciones acuosas u oleosas, suspensiones, gránulos, polvos, emulsiones, jarabes, o elixir, por ejemplo. Cuando un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida se incorpora en tabletas orales, tales tabletas se pueden comprimir, se puede hacer triturados de tableta, entéricamente recubiertas, o recubiertas por azúcar, o recubiertas por una película, pueden estar múltiplemente comprimidas o estar formadas por múltiples capas. Las técnicas y composiciones para realizar las formas de dosis sólidas orales se describen en *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* (Lieberman, Lachman y Schwartz, eds., 2nd ed.) publicado por Marcel Dekker, Inc. Las técnicas y composiciones para preparar las tabletas (comprimidas y amoldadas), cápsulas (duras y blandas de gelatina) y las píldoras también se describen en *Remington's Pharmaceutical Sciences* 1553-1593 (Arthur Osol, ed., 16th ed., Mack Publishing, Easton, PA 1980).

Las formas de dosis oral líquidas incluyen soluciones acuosas y no acuosas, emulsiones, suspensiones, y soluciones y/o suspensiones reconstituidas a partir de gránulos no efervescentes, opcionalmente conteniendo uno o más solventes adecuados, preservantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, diluyentes, edulcorantes, agentes colorantes, agentes saborizantes, y similares. Las técnicas y la composición para preparar formas de dosis oral líquidas se

describen en *Pharmaceutical Formas de dosis: Disperse Systems*, (Lieberman, Rieger and Banker, eds.) published by Marcel Dekker, Inc.

Cuando un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida va a ser inyectado por vía parenteral, este puede estar, por ejemplo, en la forma de una solución estéril isotónica. Alternativamente, cuando un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida va a ser inhalado, éste puede ser formulado en un aerosol seco puede ser formulado en una solución acuosa o parcialmente acuosa.

Un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida administrado por vía oral puede contener uno o más agentes, por ejemplo, agentes edulcorantes tal como fructosa, aspartamo o sacarina; agentes saborizantes tal como menta, aceite de pirola, o guinda; agentes colorantes; y agentes preservantes, para entregar una preparación farmacéuticamente sabrosa. Más aún, cuando se encuentra en forma de tableta o de píldora, las composiciones se pueden recubrir para retardar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal proveyendo de ese modo una acción sostenida a lo largo de un período de tiempo extenso. Las membranas selectivamente permeables que rodean un compuesto que se conduce osmóticamente activo también son adecuadas para las composiciones a ser administradas por vía oral. En estas últimas plataformas, el fluido del ambiente que rodea a la cápsula se embebe por el compuesto que se dirige, lo cual se hincha para desplazar el agente o la composición del agente a través de una apertura. Estas plataformas de suministro

pueden proveer un perfil de suministro del orden esencialmente de cero al contrario de los perfiles en aumento repentino de las formulaciones de liberación inmediata. Un material de retardo en el tiempo tal como monoestearato de glicerol o estearato de glicerol también puede ser utilizado. Las composiciones orales pueden incluir excipientes estándar tal como manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, celulosa, y carbonato de magnesio. En una modalidad, los excipientes son de grado farmacéutico.

En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida se pueden formular para la administración intravenosa. En general, las composiciones para la administración intravenosa comprenden tampones acuosos isotónicos estériles. Cuando es necesario, las composiciones también pueden incluir un agente de solubilización. Un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida para administración intravenosa puede opcionalmente incluir un anestésico local tal como benzocaína o prilocaína para disminuir el dolor en el sitio de la inyección. Generalmente, los ingredientes se suministran ya sea de manera separada o junta en mezcla en forma de dosis unitaria, por ejemplo, como un polvo liofilizado seco o un concentrado libre de agua en un envase sellado herméticamente tal como una ampolla o un sachet indicando la cantidad del agente activo. Cuando un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida se administra mediante infusión, éste se puede entregar, por ejemplo, con una botella de infusión que contenga agua o suero salino estéril de grado

farmacéutico. Cuando un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida se administra mediante inyección, una ampolla de agua estéril para inyección o de suero salino para inyección se puede entregar de modo que los ingredientes se pueden mezclar antes de la administración.

Un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida puede ser administrar mediante liberación controlada o por medios de liberación sostenida o mediante dispositivos de administración que son conocidos para aquellos expertos en el arte. Ejemplos incluyen, pero no están limitados a, aquellos descritos en las patentes US No: 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, cada una de las cuales se incorpora aquí a modo de referencia. Dichas formas de dosis se pueden utilizar para entregar una liberación controlada o sostenida de uno o más ingredientes activos utilizando, por ejemplo, hidroxipropilmetil celulosa, otras matrices de polímero, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos de multicapa, micropartículas, multipartículas, liposomas, microesferas, o una combinación de estos para entregar el perfil de liberación deseado en proporciones que varían. Las formulaciones de liberación controlada o sostenida adecuadas conocidas para aquellos expertos en el arte, incluyendo aquellas aquí descritas, pueden ser seleccionadas fácilmente para ser utilizadas con los ingredientes activos de la invención. Por lo cual la invención comprende formas de dosis unitarias únicas

adecuadas para la administración oral tales como, pero no limitados a, tabletas, cápsulas, cápsulas en gel, y capletas que se adaptan para la liberación controlada o sostenida.

Las composiciones farmacéuticas de liberación controlada o sostenida pueden poseer una meta común para mejorar la terapia de droga por sobre aquella lograda por otras contrapartes de liberación no controlada o no sostenida. En una modalidad, una composición de una liberación controlada o sostenida comprende una cantidad mínima de un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida para tratar o prevenir la condición o un síntoma de lo mismo en una cantidad mínima de tiempo. Las ventajas de las composiciones de liberación controlada o sostenida incluyen actividad extendida de la droga, frecuencia de dosis reducida, y cumplimiento aumentado. Además, las composiciones de liberación controlada o sostenida pueden afectar de manera favorable el tiempo de establecimiento de la acción u otras características, tales como niveles sanguíneos del compuesto de Piperidina tipo Quinoxalina Sustituida, y por lo cual pueden reducir la existencia de efectos adversos.

Las composiciones de liberación controlada o sostenida pueden inicialmente liberar una cantidad de un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida que rápidamente produce el efecto terapéutico o profiláctico deseado, y gradualmente y de manera continua liberan otras cantidades del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida para mantener éste nivel de efecto terapéutico o profiláctico a lo largo de un periodo de tiempo extenso. Para

mantener un nivel constante del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida en el organismo, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida puede ser liberado a partir de la forma de dosis a una velocidad que reemplazará la cantidad de compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida que está siendo metabolizada y excretado a partir del organismo. La liberación controlada o sostenida de un ingrediente activo se puede estimular a través de varias condiciones, incluyendo pero no limitado a, cambios en el pH, cambios en la temperatura, concentración o disponibilidad de enzimas, concentración o disponibilidad de agua, u otras condiciones o compuestos fisiológicos.

La cantidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida que es efectiva para el tratamiento o prevención de una condición se puede determinar a través de técnicas clínicas estándar. Además, Los ensayos *in vitro* o *in vivo* pueden opcionalmente ser utilizados para ayudar a identificar los rangos de dosis óptima. La dosis precisa a ser utilizada también dependerá, por ejemplo, de la ruta de administración y de la severidad de la condición, y se puede decidir de acuerdo al juicio de un experto y/o las circunstancias de cada animal. En otros ejemplos de lo mismo, las variaciones, ocurrirán de manera necesaria dependiendo del peso y la condición física (por ejemplo, la función hepática y renal) del animal a ser tratado, la dolencia a ser tratada, la severidad de los síntomas, la frecuencia del intervalo de dosis, la presencia de cualquier efecto lateral

dañino, y el compuesto particular utilizado, entre otras cosas.

Sin embargo, las cantidades de dosis efectiva adecuadas, están en el rango desde alrededor de 0,01 mg/kg de peso corporal hasta alrededor de 3000 mg/kg de peso corporal del animal por día, a pesar de que estos en general van desde alrededor de 0,01 mg/kg de peso corporal hasta alrededor de 2500 mg/kg de peso corporal del animal por día o desde alrededor de 0,01 mg/kg de peso corporal hasta alrededor de 1000 mg/kg de peso corporal del animal por día. En una modalidad, la cantidad de dosis efectiva es de alrededor de 100 mg/kg de peso corporal del animal por día o inferior. En otra modalidad, la cantidad de dosis efectiva está en el rango desde alrededor de 0,01 mg/kg de peso corporal hasta alrededor de 100 mg/kg de peso corporal del animal por día de un compuesto de Piperidina tipo Quinoxalina Sustituida, en otra modalidad, alrededor de 0,02 mg/kg de peso corporal hasta alrededor de 50 mg/kg de peso corporal del animal por día, y en otra modalidad, alrededor de 0,025 mg/kg de peso corporal hasta alrededor de 20 mg/kg de peso corporal del animal por día.

La administración puede ser como una dosis única o como una dosis dividida. En una modalidad, una cantidad de dosis efectiva es administrada alrededor de cada 24 horas hasta que la condición es disminuida. En otra modalidad, una cantidad de dosis efectiva es administrada alrededor de cada 12 horas hasta que la condición es disminuida. En otra modalidad, una cantidad de dosis efectiva es administrada

alrededor de cada 8 horas hasta que la condición es disminuida. En otra modalidad, una cantidad de dosis efectiva es administrada alrededor de cada 6 horas hasta que la condición es disminuida. En otra modalidad, una cantidad de dosis efectiva es administrada alrededor de cada 4 horas hasta que la condición es disminuida. Las cantidades de dosis efectiva aquí descritas se refieren a las cantidades totales administradas; esto significa, que si más de un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida se administra, las cantidades de dosis efectiva corresponden a la cantidad total administrada.

Cuando una célula capaz de expresar el receptor ORL-1, el receptor μ-opioide, el receptor κ-opioide y/o el receptor δ-opioide se pone en contacto con un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida *in vitro*, la cantidad efectiva para inhibir o para activar la función de ese receptor en una célula en general estará en el rango desde alrededor de 10^{-12} mol/L hasta alrededor de 10^{-4} mol/L, en una modalidad, desde alrededor de 10^{-12} mol/L hasta alrededor de 10^{-5} mol/L, en otra modalidad, desde alrededor de 10^{-12} mol/L hasta alrededor de 10^{-6} mol/L, y en otra modalidad, desde alrededor de 10^{-12} mol/L hasta alrededor de 10^{-9} mol/L de una solución o suspensión de un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, el volumen de solución o suspensión que comprende el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida está será desde alrededor de 0,01 μL hasta alrededor de 1 mL. En otra

modalidad, el volumen de solución o suspensión será de alrededor de 200 µL.

Los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseen una afinidad de unión (K_i) para el receptor ORL-1 de humano de alrededor de 1000 nM o menos en una modalidad, o de alrededor de 500 nM o menos en otra modalidad, alrededor de 100 nM o menos en otra modalidad, alrededor de 50 nM o menos en otra modalidad, o de alrededor de 20 nM o menos en otra modalidad, o de alrededor de 5nM o menos en otra modalidad. La afinidad de unión K_i se puede medir de maneras conocidas en el arte, por ejemplo, mediante un ensayo que utiliza membranas de células HEK-293 recombinantes que expresan el receptor ORL-1.

En general, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Ki (nM) de alrededor de 300 o menos para unirse a los receptores ORL-1. En una modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención poseerá una Ki (nM) de alrededor de 100 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención poseerá una Ki (nM) de alrededor de 35 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención poseerá una Ki (nM) de alrededor de 20 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención poseerá una Ki (nM) de alrededor de 15 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención poseerá una Ki (nM) de alrededor

de 10 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención poseerá una Ki (nM) de alrededor de 4 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención poseerá una Ki (nM) de alrededor de 1 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención poseerá una Ki (nM) de alrededor de 0,4 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención poseerán una (nM) de alrededor de 0,1 o inferior.

La GTP EC_{50} de ORL-1 es la concentración de compuesto que proporciona un 50% de la respuesta máxima para el compuesto en un receptor ORL-1. Los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida en general poseerán una GTP EC_{50} de ORL-1 (nM) de alrededor de 5000 o menos para estimular la función del receptor ORL-1. En una modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención poseerán una GTP EC_{50} de ORL-1 (nM) de alrededor de 1000 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención poseerán una GTP EC_{50} de ORL-1 (nM) de alrededor de 100 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención poseerán una GTP EC_{50} de ORL-1 (nM) de alrededor de 80 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención poseerán una GTP EC_{50} de ORL-1 (nM) de alrededor de 50 o inferior. En otra modalidad, los

compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención poseerán una GTP EC_{50} de ORL-1 (nM) de alrededor de 35 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención poseerán una GTP EC_{50} de ORL-1 (nM) de alrededor de 15 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una GTP EC_{50} de ORL-1 (nM) de alrededor de 10 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una GTP EC_{50} de ORL-1 (nM) de alrededor de 4 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una GTP EC_{50} de ORL-1 (nM) de alrededor de 1 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una GTP EC_{50} de ORL-1 (nM) de alrededor de 0,4 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una GTP EC_{50} de ORL-1 (nM) de alrededor de 0,1 o inferior.

La GTP Emax de ORL-1 (%) es el efecto máximo despertado por un compuesto respecto del efecto que despierta la nociceptina, un agonista estándar de ORL-1. En general, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención que actúa como un agonista poseerá una GTP Emax ORL-1 (%) de alrededor de 50% o superior. En una modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida agonistas poseerán una GTP Emax ORL-1 (%) de alrededor de 75% o superior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida agonistas poseerán una GTP Emax ORL-1 (%) de alrededor de 85% o superior. En otra modalidad,

los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida agonistas poseerán una GTP Emax ORL-1 (%) de alrededor de 95% o superior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida agonistas poseerán una GTP Emax ORL-1 (%) de alrededor de 100% o superior. En general, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención actuando como un agonista parcial poseerá una GTP Emax ORL-1 (%) de menos de alrededor de 10%. En una modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida agonistas parciales poseerán una GTP Emax ORL-1 (%) de menos de alrededor de 20%. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida agonistas parciales poseerán una GTP Emax ORL-1 (%) de menos de alrededor de 30%. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida agonistas parciales poseerán una GTP Emax ORL-1 (%) de menos de alrededor de 40%. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida agonistas parciales poseerán una GTP Emax ORL-1 (%) de menos de alrededor de 50%.

Los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una afinidad de unión (Ki) para los receptores μ-opioide de humano de alrededor de 1000 nM o menos en una modalidad, o de alrededor de 500 nM o menos en otra modalidad, alrededor de 100 nM o menos en otra modalidad, alrededor de 50 nM o menos en otra modalidad, o de alrededor de 20 nM o menos en otra modalidad, o de alrededor de 5 nM o menos en otra modalidad.

En general, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Ki (nM) de alrededor de 3000 o menos para unirse a los receptores μ-opioide. En una modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención poseerán una Ki (nM) de alrededor de 1000 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención poseerán una Ki (nM) de alrededor de 650 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención poseerán una Ki (nM) de alrededor de 525 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención poseerán una Ki (nM) de alrededor de 250 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención poseerán una Ki (nM) de alrededor de 100 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención poseerán una Ki (nM) de alrededor de 10 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención poseerán una Ki (nM) de alrededor de 1 o inferior.

La EC_{50} μ GTP es la concentración de un compuesto que proporciona un 50% de la respuesta máxima para el compuesto en un receptor μ-opioide. Los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida en general poseerán una EC_{50} μ GTP (nM) de alrededor de 5000 o menos para estimular la función en el receptor μ-opioide. En una modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina

Sustituida de la invención poseerán una EC_{50} μ GTP (nM) de alrededor de 4100 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención poseerán una EC_{50} μ GTP (nM) de alrededor de 3100 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención poseerán una EC_{50} μ GTP (nM) de alrededor de 2000 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención poseerán una EC_{50} μ GTP (nM) de alrededor de 1000 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención poseerán una EC_{50} μ GTP (nM) de alrededor de 100 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una EC_{50} μ GTP (nM) de alrededor de 10 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una EC_{50} μ GTP (nM) de alrededor de 1 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una EC_{50} μ GTP (nM) de alrededor de 0,4 o inferior.

Emax μ GTP (%) es el efecto máximo despertado por un compuesto respecto del efecto que despierta DAMGO, un agonista μ estándar. En general, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención poseerán una Emax μ GTP (%) de alrededor de 10% o superior. En una modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Emax μ GTP (%) de alrededor de 20% o superior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Emax μ GTP (%) de

alrededor de 50% o superior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Emax μ GTP (%) de alrededor de 65% o superior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Emax μ GTP (%) de alrededor de 75% o superior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Emax μ GTP (%) de alrededor de 88% o superior.

En general, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Ki (nM) de alrededor de 20.000 o menos para los receptores κ. En una modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida no poseerán sustancialmente alguna actividad. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Ki (nM) de alrededor de 10.000 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Ki (nM) de alrededor de 5000 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Ki (nM) de alrededor de 1000 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Ki (nM) de alrededor de 500 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Ki (nM) de alrededor de 300 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Ki (nM) de alrededor de 100 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Ki (nM) de alrededor

de 50 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Ki (nM) de alrededor de 20 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Ki (nM) de alrededor de 15 o inferior.

La EC_{50} κ GTP es la concentración de un compuesto que proporciona el 50% de la respuesta máxima para el compuesto en el receptor κ. Los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida en general poseerán una EC_{50} κ GTP (nM) de alrededor de 20.000 o menos para estimular la función del receptor κ opioide. En una modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una EC_{50} κ GTP (nM) de alrededor de 10.000 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una EC_{50} κ GTP (nM) de alrededor de 5000 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una κ GTP EC_{50} (nM) de alrededor de 2000 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una EC_{50} κ GTP (nM) de alrededor de 1500 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una EC_{50} κ GTP (nM) de alrededor de 800 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una EC_{50} κ GTP (nM) de alrededor de 500 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una EC_{50} κ GTP (nM) de alrededor de 300 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina

Sustituida poseerán una EC_{50} κ GTP (nM) de alrededor de 100 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una EC_{50} κ GTP (nM) de alrededor de 50 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una EC_{50} κ GTP (nM) de alrededor de 25 o inferior.

Emax κ GTP (%) es el efecto máximo despertado por un compuesto respecto del efecto que despierta U69,593. En general, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención poseerán una Emax κ GTP (%) de alrededor de 10% o superior. En una modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Emax κ GTP (%) de alrededor de 15% o superior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Emax κ GTP (%) de alrededor de 30% o superior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán Emax una κ GTP (%) de alrededor de 40% o superior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Emax κ GTP (%) de alrededor de 45% o superior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Emax κ GTP (%) de alrededor de 75% o superior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Emax κ GTP (%) de alrededor de 90% o superior.

En general, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Ki (nM) de alrededor de 20.000 o menos para los receptores δ. En una modalidad, los

compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida sustancialmente no poseerán una actividad. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Ki (nM) de alrededor de 10.000 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Ki (nM) de alrededor de 9000 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Ki (nM) de alrededor de 7500 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Ki (nM) de alrededor de 6500 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Ki (nM) de alrededor de 5000 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Ki (nM) de alrededor de 3000 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Ki (nM) de alrededor de 2500 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Ki (nM) de alrededor de 1000 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Ki (nM) de alrededor de 500 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Ki (nM) de alrededor de 350 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Ki (nM) de alrededor de 250 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de

Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Ki (nM) de alrededor de 100 o inferior.

La EC_{50} δ GTP es la concentración de un compuesto que proporciona el 50% de la respuesta máxima para el compuesto en el receptor δ. Los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida en general poseerán una EC_{50} δ GTP (nM) de alrededor de 20.000 o menos para estimular la función del receptor δ opioide. En una modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una EC_{50} δ GTP (nM) de alrededor de 10.000 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una EC_{50} δ GTP (nM) de alrededor de 1000 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una EC_{50} δ GTP (nM) de alrededor de 100 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una EC_{50} δ GTP (nM) de alrededor de 90 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una EC_{50} δ GTP (nM) de alrededor de 50 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una EC_{50} δ GTP (nM) de alrededor de 25 o menos o inferior.

La Emax δ GTP (%) es el efecto máximo despertado por un compuesto respecto del efecto que despierta la met-encefalina. En general, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención poseerán una Emax δ GTP (%) de alrededor de 10% o superior. En una modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán

una Emax δ GTP (%) de alrededor de 30% o superior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Emax δ GTP (%) de alrededor de 50% o superior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Emax δ GTP (%) de alrededor de 75% o superior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Emax δ GTP (%) de alrededor de 90% o superior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Emax δ GTP (%) de alrededor de 100% o superior.

Los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida pueden ser probados *in vitro* o *in vivo* para la actividad terapéutica o profiláctica antes del uso en humanos. Los sistemas de modelo animal pueden ser utilizados para demostrar la seguridad y la eficacia.

Los métodos para tratar o prevenir una condición en un animal que lo necesita pueden además comprender co-administrar al animal que esta siendo administrado de un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida (es decir, un primer agente terapéutico) un segundo agente terapéutico. En una modalidad, el segundo agente terapéutico es administrado en una cantidad efectiva.

Una cantidad efectiva del segundo agente terapéutico será conocida para aquellos expertos en el arte dependiendo del agente. Sin embargo, es bien considerado dentro del alcance del experto en el arte determinar el rango de la cantidad efectiva óptima del segundo agente

terapéutico. Un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida y el segundo agente terapéutico combinado pueden actuar ya sea de manera aditiva o sinérgica para tratar la misma condición, o estos pueden actuar de manera independiente uno del otro de tal modo que el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida trata o previene una primera condición y el segundo agente terapéutico trata o previene un segundo desorden, el cual puede ser el mismo que la primera condición u otro desorden. En una modalidad de la invención, cuando un segundo agente terapéutico se administra a un animal para el tratamiento de una condición (por ejemplo, dolor), la mínima cantidad efectiva del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida será inferior a su cantidad efectiva mínima cuando el segundo agente terapéutico no se administra. En ésta modalidad, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida y el segundo agente terapéutico pueden actuar sinérgicamente para tratar o prevenir una condición. En una modalidad, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida se administra al mismo tiempo junto con un segundo agente terapéutico como una composición única que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida y una cantidad efectiva del segundo agente terapéutico. Alternativamente, una composición que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida y una segunda composición que comprende una cantidad efectiva del segundo agente terapéutico son administradas al mismo tiempo. En otra modalidad, una

cantidad efectiva de un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida se administra antes o posteriormente de la administración de una cantidad efectiva del segundo agente terapéutico. En esta modalidad, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida se administra mientras que el segundo agente terapéutico ejerce su efecto terapéutico, o el segundo agente terapéutico se administra mientras que el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida ejerce su efecto terapéutico para tratar o prevenir una condición.

El segundo agente terapéutico puede ser, pero no está limitado a, un agonista opioide, un analgésico no opioide, a agente anti-inflamatorio no esteroidal, un agente antimigraña, un inhibidor de la Cox-II, un inhibidor de la 5-lipoxigenasa, un anti-emético, un bloqueador β-adrenérgico, un anticonvulsivante, un antidepresivo, un bloqueador del canal de Ca^{2+}, un agente anti-cancerígeno, un agente para tratar o prevenir UI, un agente para tratar o prevenir ansiedad, un agente para tratar o prevenir un desorden de la memoria, un agente para tratar o prevenir obesidad, un agente para tratar o prevenir constipación, un agente para tratar o prevenir tos, un agente para tratar o prevenir diarrea, un agente para tratar o prevenir elevada presión sanguínea, un agente para tratar o prevenir epilepsia, un agente para tratar o prevenir anorexia/caquexia, un agente para tratar o prevenir abuso de drogas, un agente para tratar o prevenir una úlcera, un agente para tratar o prevenir IBD, un agente para tratar o prevenir IBS, un agente para tratar o prevenir

un desorden adictivo, un agente para tratar o prevenir la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Parkinson, un agente para tratar o prevenir una apoplejía, un agente para tratar o prevenir un ataque, un agente para tratar o prevenir una condición prurítica, un agente para tratar o prevenir la sicosis, un agente para tratar o prevenir la corea de Huntington, un agente para tratar o prevenir ALS, un agente para tratar o prevenir un desorden cognitivo, un agente para tratar o prevenir una migraña, un agente para inhibir el vómito, un agente para tratar o prevenir disquinesia, un agente para tratar o prevenir depresión, o cualquier mezcla de lo mismo.

Ejemplos de agonistas opioides útiles incluyen, pero no están limitados a, alfentanil, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazen, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, dioxafetil butirato, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanil, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopon, morfina, mirofina, nalbufina, narceina, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, opio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfan, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, proheptazina,

promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanilo, tilidina, tramadol, derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, o cualquier mezcla de lo mismo.

En ciertas modalidades, el agonista opioide se selecciona de codeína, hidromorfona, hidrocodona, oxicodona, dihidrocodeína, dihidromorfina, morfina, tramadol, oximorfona, derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, o cualquier mezcla de lo mismo.

Ejemplos de analgésicos no opioides útiles incluyen, pero no están limitados a, agente anti-inflamatorio no esteroidales, tal como aspirina, ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufeno, ketoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pramoprofeno, muroprofeno, trioxaprofeno, suprofeno, aminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ácido buclóxico, indometacina, sulindac, tolmetin, zomepirac, tiopinac, zidometacina, acemetacina, fentiazac, clidanac, oxpinac, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, ácido tolfenámico, diflurisal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam, isoxicam, un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquier mezcla de lo mismo. Otros analgésicos no opioides adecuados incluyen las siguientes, clases químicas no limitantes de analgésicos, antipiréticos, drogas anti-inflamatorias no esteroidales: derivados de ácido salicílico, incluyendo aspirina, salicilato de sodio, trisalicilato de colina magnesio, salsalato, diflunisal, ácido salicilsalicílico, sulfasalazina, y olsalazina; derivados de para-aminofenol

incluyendo acetaminofeno y fenacetina; ácidos indeno e indol acéticos, incluyendo indometacina, sulindac, y etodolac; ácidos heteroaril acéticos, incluyendo tolmetin, diclofenaco, y ketorolaco; ácidos antranílicos (fenamatos), incluyendo ácido mefenámico y ácido meclofenámico; ácidos enólicos, incluyendo los oxicam (piroxicam, tenoxicam), y pirazolidindionas (fenilbutazona, oxifentartazona); alcanonas, incluyendo nabumetona; un derivado farmacéuticamente aceptable de lo mismo; o cualquier mezcla de lo mismo. Para una descripción más detallada de los AINES, véase Paul A. Insel, *Analgesic-Antipyretic y anti-inflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout*, in *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* 617-57 (P.B. Molinhoff y R.W. Ruddon eds., 9th ed 1996), y G.R. Hanson, *Analgesic, Antipyretic and anti-inflammatory Drugs in Remington: The Science and Practice of Pharmacy Vol II* 1196-1221 (A.R. Gennaro ed. 19th ed. 1995), las cuales se incorporan aquí a modo de referencia en su totalidad.

Ejemplos de inhibidores útiles de la Cox-II y de la 5-lipoxigenasa, así como combinaciones de lo mismo, se describen en la Patente US No 6.136.839, la cual se incorpora aquí a modo de referencia en su totalidad. Ejemplos de inhibidores útiles de la Cox-II incluyen, pero no están limitados a, celecoxib, DUP-697, flosulida, meloxicam, 6-MNA, L-745337, rofecoxib, nabumetona, nimesulida, NS-398, SC-5766, T-614, L-768277, GR-253035, JTE-522, RS-57067-000, SC-58125, SC-078, PD-138387, NS-398, flosulida, D-1367, SC-5766, PD-

164387, etoricoxib, valdecoxib, parecoxib, un derivado farmacéuticamente aceptable de lo mismo, o cualquier mezcla de lo mismo.

Ejemplos de agentes anti-migraña útiles incluyen, pero no están limitados a, alpiroprida, bromocriptina, dihidroergotamina, dolasetron, ergocornina, ergocorninina, ergocriptina, ergonovina, ergot, ergotamina, acetato de flumedroxona, fonazina, ketanserina, lisurida, lomerizina, metilergonovina, metisergida, metoprolol, naratriptan, oxetorona, pizotilina, propranolol, risperidona, rizatriptan, sumatriptan, timolol, trazodona, zolmitriptan, un derivado farmacéuticamente aceptable de lo mismo, o cualquier mezcla de lo mismo.

Ejemplos de anticonvulsantes útiles incluyen, pero no están limitados a, acetilfeneturida, albutoina, aloxidona, aminoglutetimida, ácido 4-amino-3-hidroxibutírico, atrolactamida, beclamida, buramato, bromuro de calcio, carbamazepina, cinromida, clometiazol, clonazepam, decimemida, dietadion, dimetadion, doxenitroina, eterobarb, etadiona, etosuximida, etotoina, felbamato, fluoresona, gabapentina, 5-hidroxitriptofano, lamotrigina, bromuro de magnesio, sulfato de magnesio, mefenitoina, mefobarbital, metarbital, metetoína, metsuximida, 5-metil-5-(3-fenantril)-hidantoína, 3-metil-5-fenilhidantoína, narcobarbital, nimetazepam, nitrazepam, oxcarbazepina, parametadiona, fenacemida, fenetarbital, feneturida, fenobarbital, fensuximida, ácido fenilmetilbarbitúrico, fenitoína, fetenilato de sodio, bromuro de potasio, pregabalina,

primidona, progabida, bromuro de sodio, solanum, bromuro de estroncio, suclofenida, sultiam, tetrantoína, tiagabina, topiramato, trimetadiona, ácido valproico, valpromida, vigabatrina, zonisamida, un derivado farmacéuticamente aceptable de lo mismo, o cualquier mezcla de lo mismo.

Ejemplos de bloqueadores útiles del canal de Ca^{2+} incluyen, pero no están limitados a, bepridil, clentiazem, diltiazem, fendilina, galopamil, mibefradil, prenilamina, semotiadil, terodilina, verapamilo, amlodipino, aranidipino, barnidipino, benidipino, cilnidipino, efonidipino, elgodipino, felodipino, isradipino, lacidipino, lercanidipino, manidipino, nicardipino, nifedipino, nilvadipino, nimodipino, nisoldipino, nitrendipino, cinarizina, flunarizina, lidoflazina, lomerizina, benciclano, etafenona, fantofarona, perhexilina, un derivado farmacéuticamente aceptable de lo mismo, o cualquier mezcla de lo mismo.

Ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir UI incluyen, pero no están limitados a, propantelina, imipramina, hiosciamina, oxibutinina, diciclomina, un derivado farmacéuticamente aceptable de lo mismo, o cualquier mezcla de lo mismo.

Ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir ansiedad incluyen, pero no están limitados a, benzodiazepinas, tal como alprazolam, brotizolam, clorodiazepóxido, clobazam, clonazepam, clorazepato, demoxepam, diazepam, estazolam, flumazenil, flurazepam, halazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, nordazepam,

oxazepam, prazepam, quazepam, temazepam, y triazolam; agentes tipo no benzodiazepina, tal como buspirona, gepirona, ipsapirona, tiospirona, zolpicona, zolpidem, y zaleplon; tranquilizantes, tal como barbituratos, por ejemplo, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butalbital, mefobarbital, methohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, y tiopental; carbamatos de propanediol, tal como meprobamata y tibamato; un derivado farmacéuticamente aceptable de lo mismo; o cualquier mezcla de lo mismo.

Ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir diarrea incluyen, pero no están limitados a, difenoxilato, loperamida, un derivado farmacéuticamente aceptable de lo mismo, o cualquier mezcla de lo mismo.

Ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir epilepsia incluyen, pero no están limitados a, carbamazepina, etosuximida, gabapentina, lamotrigina, fenobarbital, fenitoína, primidona, ácido valpróico, trimetadiona, benzodiazepinas, y vinil GABA, acetazolamida, felbamato, un derivado farmacéuticamente aceptable de lo mismo, o cualquier mezcla de lo mismo.

Ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir abuso de drogas incluyen, pero no están limitados a, metadona, desipramina, amantadina, fluoxetina, buprenorfina, un agonista opiáceo, 3-fenoxipiridina, de clorhidrato de acetato de levometadilo, antagonistas de serotonina, un derivado farmacéuticamente aceptable de lo mismo, o cualquier mezcla de lo mismo.

Ejemplos de agentes anti-inflamatorios no esteroidales, inhibidores de la 5-lipoxigenasa, anti-eméticos, bloqueadores β-adrenérgicos, antidepresivos, y agentes anti-cancerígenos son conocidos en el arte y se pueden seleccionar por aquellos expertos en el arte. Ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir desorden de la memoria, obesidad, constipación, tos, elevada presión sanguínea, anorexia/caquexia, una úlcera, IBD, IBS, desorden adictivo, enfermedad de parkinson y enfermedad de Parkinson, una apoplejía, un ataque, una condición prurítica, sicosis, corea de Huntington, ALS, un desorden cognitivo, una migraña, disquinesia, depresión, y/o para tratar, prevenir o inhibir el vómito incluye a aquellos que son conocidos en el arte y se pueden seleccionar por aquellos expertos en el arte.

Una composición de la invención se prepara mediante un método que comprende mezclar un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. La acción de mezclar se puede lograr utilizando métodos conocidos para mezclar un compuesto (o derivado) y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida está presente en la composición en una cantidad efectiva.

4.7 Kits

La invención además provee kits que pueden simplificar la manipulación y administración de un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida a un animal.

Un kit típico de la invención comprende una forma de dosis unitaria de un compuesto de Piperidina tipo Quinoxalina Sustituida. En una modalidad, la forma de dosis unitaria comprende un primer envase, el cual puede estar estéril, que contiene una cantidad efectiva de un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. El kit puede además comprender una etiqueta o rótulo o instrucciones impresas que instruyen el uso del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida para tratar o prevenir una condición. El kit además puede comprender una forma de dosis unitaria de un segundo agente terapéutico, por ejemplo, un segundo envase que contiene una cantidad efectiva del segundo agente terapéutico y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En otra modalidad, el kit comprende un envase que contiene una cantidad efectiva de un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida, una cantidad efectiva de un segundo agente terapéutico y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de segundos agentes terapéuticos incluyen, pero no están limitados a, aquellos que se han listado más arriba.

Los kit de la invención además pueden comprender un dispositivo que es útil para administrar las formas de dosis unitarias. Ejemplos de un dispositivo como tal incluyen, pero

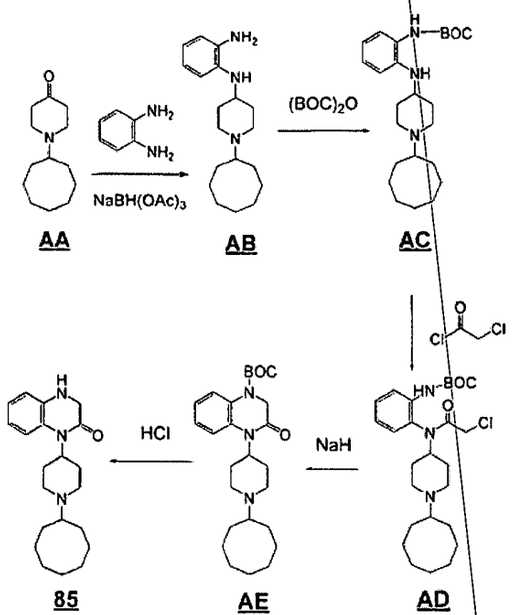
no están limitados a, una jeringa, una bolsa de goteo, un parche, un inhalador, y una bolsa de enema.

Los siguientes ejemplos se establecen para asistir en la comprensión de la invención y no deben ser considerados como limitando específicamente la invención aquí descrita y reivindicada. Tales variaciones de la invención, incluyendo la sustitución de todos los equivalentes actualmente conocidos o posteriormente desarrollados, que pueden estar comprendidos dentro del alcance de aquellos expertos en el arte, y los cambios en la formulación o los cambios en el diseño experimental, deben ser considerados comprendidos dentro del espectro de la invención aquí incorporada.

5. EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos ilustran varios aspectos de la invención, y no son para ser interpretados para limitar las reivindicaciones en modo alguno.

Ejemplo 1



la 1-Ciclooctilpiperidin-4-ona (compuesto de Fórmula **AA**) se adquirió de Vasudha Pharma Chem LTD (Hyderabad, Andhra Pradesh, India).

El compuesto de Fórmula **AA** (10,00g, 48,0 mmol) y 1,2-fenilenediamina (10,38 g, 96,0 mmol, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) se suspendieron en 200 mL de CH_2Cl_2. A ésta mezcla, se agregó triacetoxiborohidruro de sodio ($NaBH(OAc)_3$, 30,42 g, 144,0 mmol, Acros Organics, Geel, Belgium) y ácido acético (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de alrededor de 25°C por 24 horas después de las cuales la mezcla de reacción se extrajo 10 veces con alrededor de 200 mL de agua cada vez. La porción orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró, y concentró a sequedad bajo presión reducida para proporcionar 9,48 g de un compuesto de Fórmula **AB** como un aceite naranjo claro (de rendimiento 65,6%).

La identificación del compuesto de Fórmula **AB**, N^1-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)benceno-1,2-diamina, se confirmó utilizando cromatografía líquida/espectrometría de masas (LC/MS).

Compuesto **AB**: LC/MS (95%, t_r=1,832min): m/z=301,1 $[M+H]^+$ (Calculado: 302,2).

A una suspensión de 199 mg (0,66 mmol) del compuesto de Fórmula **AB** y exceso de $NaHCO_3$ en 10 mL de DCM a 0°C se agregó dicarbonato de di-*ter*-butilo ($(BOC)_2O$, 144 mg, 0,66 mmol, Sigma-Aldrich). Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a una temperatura de alrededor de 25°C y se agitó por 2 horas. La mezcla de reacción entonces se vertió sobre una columna con sílica gel y se eluyó con

MeOH:DCM 5%:95% para proporcionar 247 mg del compuesto de Fórmula **AC** como un sólido amarillo claro (de rendimiento 93%).

La identificación del compuesto de Fórmula **AC**, 2-(1-ciclooctilpiperidin-4-ilamino)fenilcarbamato de *ter*-butilo, se confirmó utilizando ^{1}H RMN.

Compuesto **AC**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 7,24 (bs, 1H), 6,98 (dt, 1H, J=1,5, 8Hz), 6,67 (m, 2H), 6,12 (bs, 1H), 3,53 (bs, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,27 (t, 2H, J=10Hz), 1,95 (m, 2H), 1,70-1,35 (m, 15H), 1,43 (s, 9H).

A una suspensión de 230 mg del compuesto de Fórmula **AC** y exceso de $NaHCO_3$ en DCM a 0°C se agregó gota a gota mediante una jeringa cloruro de 2-cloroacetilo (0,047 mL, 0,57 mmol, Sigma-Aldrich). Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a una temperatura de alrededor de 25°C y se agitó por 30 minutos más. A continuación, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad bajo presión reducida para proporcionar 273 mg del compuesto de Fórmula **AD** (de rendimiento >98%).

La identificación del compuesto de Fórmula **AD**, 2-(2-cloro-*N*-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)acetamido)fenilcarbamato de *ter*-butilo, se confirmó utilizando espectrometría de masas (MS).

Compuesto **AD**: MS: *m/z*=478 (M+1) (Calculado: 477).

50 mg del compuesto de Fórmula **AD** se agregó a 3 mL de DMF a 0°C. A esta mezcla se agregó exceso de NaH (3

equivalentes, Sigma-Adrich). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a una temperatura de alrededor 25°C y se agitó durante 10 minutos. Después de enfriar a 0°C, la mezcla de reacción se detuvo por la adición de agua hielo. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc entonces se lavó dos veces con salmuera. La salmuera se extrajo con EtOAc. Las porciones orgánicas se combinaron, secaron (Na_2SO_4), filtraron, y concentraron bajo presión reducida para proporcionar un resíduo. El resíduo se cromatografió en una columna con sílica gel se eluyó con EtOAc para proporcionar el compuesto de Fórmula **AE** (de rendimiento >98%).

La identificación del compuesto de Fórmula **AE**, 4-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-1(2*H*)-carboxilato de *ter*-butilo, se confirmó utilizando ^{1}H RMN.

Compuesto **AE**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 7,63 (bs, 1H), 7,34 (dd, 1H, J=1.5, 8Hz), 7,13 (dt, 1H, J=1,5, 8Hz), 7,08 (dt, 1H, J=1,5, 8Hz), 4,29 (s, 2H), 4,29 (m, 1H), 2,92 (bd, 2H, J=10Hz), 2,66 (m, 1H), 2,54 (m, 2H), 2,36 (t, 2H, J=10Hz), 1,80-1,43 (m, 16H), 1,54 (s, 9H).

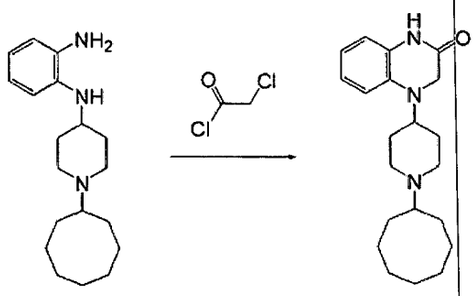
El compuesto de Fórmula **AE** se agregó a HCl 4N en 1,4-dioxano a una temperatura de alrededor de 25°C por 30 minutos entonces se concentró bajo presión reducida para proporcionar un resíduo. El resíduo se diluyó con EtOAc y se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La porción orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró, y concentró bajo presión reducida para proporcionar un resíduo. El resíduo entonces se cromatografió por TLC preparativa (se eluyó con MeOH:DCM

15%:85%) para proporcionar 31 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de Fórmula **85** (de rendimiento 98%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **85**, 1-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3,4-dihidroquinoxalin-2(1*H*)-ona, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **85**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 12,21 (bs, 0,5H), 7,78 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,87 (t, 1H, J=8Hz), 6,66 (d, 1H, J=8Hz), 5,03 (bs, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,71 (s, 1H), 3,34 (m, 4H), 2,95 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,8-1,3 (m, 18H); MS: *m/z*=342 (M+1) (Calculado: 341).

5.2 Ejemplo 2



AB **86**

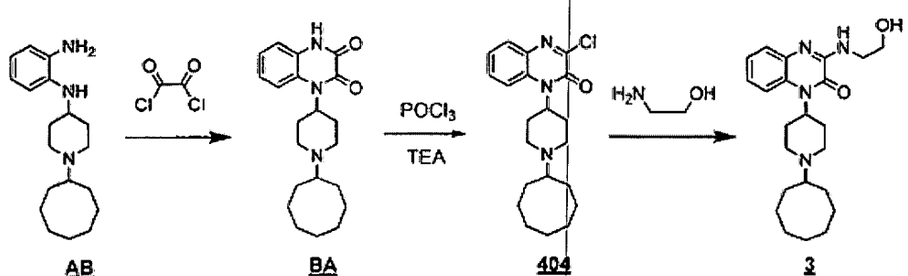
190 mg (0,63 mmol) del compuesto de Fórmula **AB** se mezcló con 7 mL de DCM. Se agregó $NaHCO_3$ (158 mg, 1,89 mmol) y la suspensión resultante se agitó a 0°C. A la suspensión entonces se agregó gota a gota mediante una jeringa cloruro de 2-cloroacetilo (0,051 mL, 0,63 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a una temperatura de alrededor de 25°C y se agitó por 10 minutos. La mezcla de

reacción entonces se evaporó a sequedad bajo presión reducida, se agregó acetonitrilo, y la suspensión resultante se calentó a 80°C por 48 horas. La suspensión se vertió sobre una columna con sílica gel y se eluyó con MeOH:DCM 5%:95% para proporcionar 168 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **86** como un sólido amarillo claro(de rendimiento 78%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **86**, 4-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3,4-dihidroquinoxalin-2(1*H*)-ona, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **86**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 7,53 (bs, 1H), 6,93 (dt, 1H, J=1,5, 8Hz), 6,69 (m, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,43 (m, 1H), 2,88 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,31 (m, 2H), 1,80-1,38 (m, 18H); MS: *m/z*=342 (M+1) (Calculado: 341).

5.3 Ejemplo 3



AB **BA** **404** **3**

El compuesto de Fórmula **AB** (14,40g, 47,84 mmol) se agregó a 100 mL de DCE seco. Esta mezcla se agregó gota a gota a una solución de dicloruro de oxalilo (8,37 g, 66,44 mmol, Sigma-Aldrich) en 200 mL de DCE seco. Bajo una atmósfera de argón, la mezcla resultante se agitó

magnéticamente a una temperatura de alrededor de 25°C por 1 hora. La mezcla entonces se calentó a 60°C por 10 horas. La mezcla entonces se enfrió a una temperatura de alrededor de 25°C y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El material restante se agregó a 300 mL de MeOH y se absorbió sobre silica gel para proporcionar resíduos que se cromatografiaron en una columna con sílica gel eluida con un gradiente desde EtOAc:MeOH 100%:0% a EtOAc:MeOH 0%:100%. Las fracciones del producto se combinaron y concentraron a sequedad bajo presión reducida para proporcionar 10,0 g del compuesto de Fórmula **BA** como un sólido naranja claro (de rendimiento 58%).

La identificación del compuesto de Fórmula **BA**, 1-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)quinoxalin-2,3(1*H*,4*H*)-diona, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto **BA**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, CD_3OD): 7,81 (1H, m), 7,31 (3H, m), 3,57 (3H, m), 3,43 (2H, m), 3,22 (2H, m), 2,17 (4H, m), 1,99 (4H, m), 1,78-1,46 (14H, m); LC/MS (100%, t_r=5,011 minutos): *m/z*=356,3 $[M+H]^+$ (Calculado: 355,5).

Se agregaron TEA (2 mmol) y $POCl_3$ (5 mmol, Sigma-Aldrich) a una suspensión del compuesto de Fórmula **BA** (784 mg, 2 mmol) en tolueno (15 mL) y DMF (2 mL) a 25°C. La mezcla de reacción se calentó a 100°C con agitación. Un sólido amarillo pálido se forma después de 30 minutos. A continuación, la mezcla se enfrió a una temperatura de alrededor de 25°C, se filtró, se lavó dos veces con EtOAc:Et_2O 1:5 (10 mL por cada lavado), y secado bajo presión reducida a 60°C por 12 horas para proporcionar 712 mg del

compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **404** como un sólido incoloro (de rendimiento 87%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **404**, 3-cloro-1-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)quinoxalin-2(1*H*)-ona, se confirmó utilizando ^{1}H RMN.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **404**: ^{1}H RMN: δ_H (300MHz, DMSO): 8,11 (1H, br), 7,79 (1H, d, J=8Hz), 7,67 (1H, m), 7,44 (1H, t, J=8Hz), 5,11 (1H, br), 3,45-3,30 (4H, m), 3,11 (2H, m), 1,96 (2H, m), 1,73 (2H, d, J=8Hz), 1,76-1,42 (13H, m).

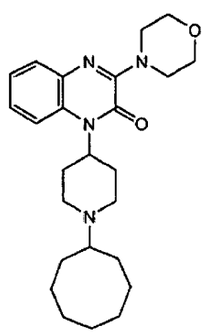
Se agregaron TEA (0,38 mmol) y 2-aminoetanol (0,57 mmol, Sigma-Aldrich) a una suspensión del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **404** (80 mg, 0,19 mmol) en acetonitrilo (3 mL)a 25°C. La mezcla de reacción que resulta se agitó a 80°C por 90 minutos. Después de enfriar a alrededor de 25°C y detener con agua (3 mL), se formó un precipitado blanco. El precipitado se filtró, se lavó con agua, y se secó bajo presión reducida a 60°C por 12 horas para proporcionar 55 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **3** como un sólido amarillo claro (de rendimiento 73%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **3**, 1-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-(2-hidroxietilamino)quinoxalin-2(1*H*)-ona, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **3**: ^{1}H RMN: δ_H (300MHz, DMSO): 7,66 (1H, m), 7,44-7,32 (2H, m),

7,18 (2H, m), 4,82 (1H, t, J=5,4Hz), 4,67 (1H, br), 3,58 (2H, q, J=5,7Hz), 3,47 (2H, q, J=5,7Hz), 2,86-2,68 (5H, m), 2,43-2,36 (2H, m), 1,72-1,41 (16H, m); MS: *m/z*=436,9 $[M+H]^+$ (Calculado: 435,4).

5.4 Ejemplo 4



1

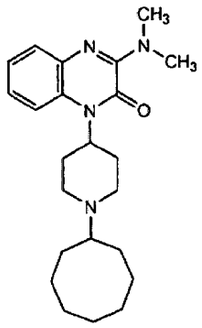
De manera similar al Ejemplo 3, los siguientes compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida se prepararon a apartir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **404**.

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **1** se preparó utilizando morfolina (Sigma-Aldrich) en vez de 2-aminoetanol (de rendimiento 96%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **1**, 1-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-morfolinquinoxalin-2(1*H*)-ona, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **1**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, DMSO): 7,67 (1H, d, J=8Hz), 7,45 (1H, d, J=8Hz), 7,28 (2H, t, J=8Hz), 7,21 (2H, t, J=8Hz), 4,64 (1H, br), 3,77 (4H, m), 3,71 (4H, m), 2,84 (2H, m), 2,69-2,61

(3H, m), 2,39 (2H, m), 1,72-1,41 (17H, m); LC/MS: *m/z*=425,1 $[M+H]^+$ (Calculado: 424,6).

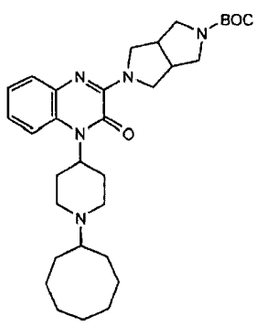


2

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **2** se preparó utilizando dimetilamina (Sigma-Aldrich) en vez de 2-aminoetanol (de rendimiento 92%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **2**, 1-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-(dimetilamino)quinoxalin-2(1*H*)-ona, se confirmó utilizando ^1H RMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **2**: ^1H RMN: δ_H (400MHz, DMSO): 7,60 (1H, d, J=8Hz), 7,40 (1H, d, J=8Hz), 7,20 (2H, m), 4,60 (1H, br), 3,22 (6H, s), 2,84 (2H, m), 2,69-2,62 (3H, m), 2,40 (2H, m), 1,72-1,41 (17H, m); LC/MS: *m/z*=383,1 $[M+H]^+$ (Calculado: 382,5).



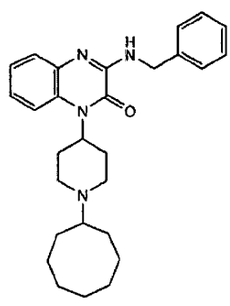
4

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **4** se preparó utilizando hexahidropirrolo[3,4-

c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *ter*-butilo (Chembasics Pty. Ltd., Perth, Australia) en vez de 2-aminoetanol (de rendimiento >98%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **4**, 5-(4-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *ter*-butilo, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **4**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, DMSO): 7,61 (1H, d, J=4Hz), 7,34 (1H, m), 7,22-7,18 (2H, m), 4,65 (1H, br), 4,01 (2H, m), 3,71 (1H, m), 3,44 (2H, m), 3,15 (3H, m), 2,92 (5H, m), 2,72 (3H, m), 1,78-1,40 (17H, m), 1,39 (9H, s); LC/MS: *m/z*=550,2 $[M+H]^+$ (Calculado: 549,8).

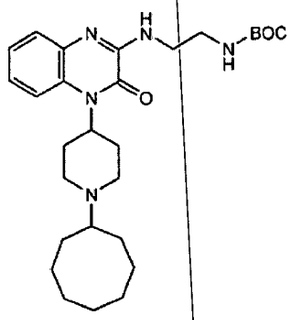


6

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **6** se preparó utilizando fenilmetanamina (Sigma-Aldrich) en vez de 2-aminoetanol (de rendimiento >98%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **6**, 3-(bencilamino)-1-(1-ciclo octilpiperidin-4-il)quinoxalin-2(1*H*)-ona, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **6**: ^{1}H RMN: δ_H (300MHz, DMSO): 8,08 (1H, m), 7,40-7,19 (9H, m), 4,60 (2H, d, J=6Hz), 3,41 (5H, m), 3,15 (2H, m), 2,10-1,47 (17H, m); LC/MS: *m/z*=445,1 $[M+H]^+$ (Calculado: 444,6).

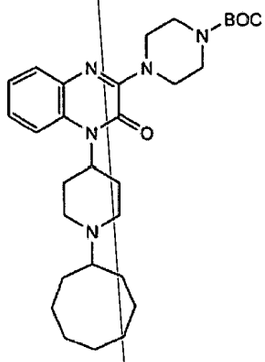


7

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **7** se preparó utilizando 2-aminoetilcarbamato de *ter*-butilo (Sigma-Aldrich) en vez de 2-aminoetanol (de rendimiento 90%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **7**, 2-(4-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilamino)etilcarbamato de *ter*-butilo, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **7**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, DMSO): 8,00-7,5 (2H, br), 7,43 (1H, m), 7,22 (2H, m), 6,98 (1H, m), 4,98 (1H, br), 3,45 (7H, m), 3,21-3,09 (5H, m), 2,04-1,45 (15H, m), 1,37 (9H, s); LC/MS: *m/z*=498,1 $[M+H]^+$ (Calculado: 497,7).

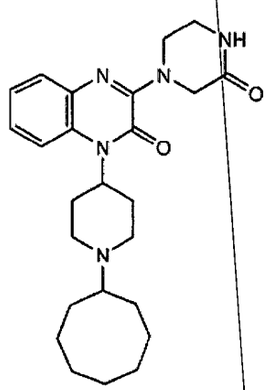


8

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **8** se preparó utilizando piperazin-1-carboxilato de *ter*-butilo (Sigma-Aldrich) en vez de 2-aminoetanol (de rendimiento 86%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **8**, 4-(4-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *ter*-butilo, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **8**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, DMSO): 7,67 (1H, d, J=8Hz), 7,45 (1H, d, J=8Hz), 7,29 (1H, d, J=8Hz), 7,21 (1H, d, J=8Hz), 4,63 (1H, br), 3,75 (4H, s), 3,45 (4H, s), 2,84 (2H, m), 2,69-2,61 (3H, m), 2,39 (2H, t, J=8Hz), 1,71-1,42 (17H, m), 1,42 (9H, s); LC/MS: *m/z*=524,1 $[M+H]^+$ (Calculado: 523,7).

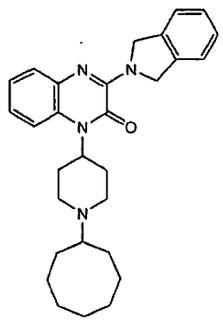


18

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **18** se preparó utilizando piperazin-2-ona (Sigma-Aldrich) en vez de 2-aminoetanol para proporcionar un sólido incoloro (de rendimiento 86%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **18**, 1-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-(3-oxopiperazin-1-il)quinoxalin-2(1*H*)-ona, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **18**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 8,01 (1H, s), 7,83 (1H, m), 7,49 (1H, d, J=7,6Hz), 7,28 (2H, m), 4,94 (1H, br), 4,31 (2H, s), 4,02 (2H, t, J=5,2Hz), 3,41-3,58 (8H, m), 2,01-1,47 (17H, m); LC/MS: *m/z*=438 $[M+H]^+$ (Calculado: 437,6).

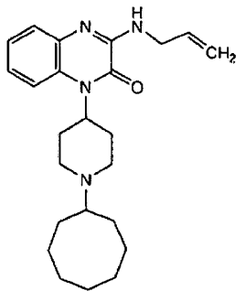


19

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **19** se preparó utilizando isoindolina (Sigma-Aldrich) en vez de 2-aminoetanol para proporcionar un sólido incoloro (de rendimiento 75%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **19**, 1-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-(isoindolin-2-il)quinoxalin-2(1*H*)-ona, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **19**: ^{1}H RMN: δ_H (300MHz, DMSO): 7,62 (1H, s), 7,41 (3H, s), 7,31 (2H, s), 7,19 (2H, m), 5,23 (4H, br), 4,69 (1H, br), 2,87-2,28 (7H, m), 1,78-1,44 (16H, m); LC/MS: *m/z*=457 $[M+H]^+$ (Calculado: 456,6).

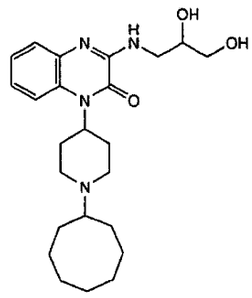


24

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **24** se preparó utilizando prop-2-en-1-amina (Sigma-Aldrich) en vez de 2-aminoetanol para proporcionar un sólido incoloro (de rendimiento 90%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **24**, 3-(alilamino)-1-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)quinoxalin-2(1*H*)-ona, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **24**: ^{1}H RMN: δ_H (300MHz, DMSO): 7,65 (2H, m), 7,37 (1H, m), 7,18 (2H, m), 5,94 (1H, m), 5,14 (2H, m), 4,62 (1H, br), 4,01 (2H, t, J=5,4Hz), 2,85-2,31 (7H, m), 1,73-1,42 (16H, m); LC/MS: *m/z*=395 $[M+H]^+$ (Calculado: 394,6).

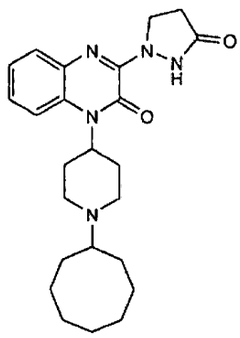


25

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **25** se preparó utilizando 3-aminopropan-1,2-diol (Sigma-Aldrich) en vez de 2-aminoetanol para proporcionar un sólido incoloro (de rendimiento 77%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **25**, 1-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-(2,3-dihidroxipropilamino)quinoxalin-2(1*H*)-ona, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **25**: ^{1}H RMN: δ_H (300MHz, DMSO): 7,70 (1H, m), 7,38 (1H, m), 7,31 (1H, m), 7,20 (2H, m), 5,02 (1H, d, J=5,1Hz), 4,73 (1H, t, J=5,7Hz), 4,72 (1H, br), 3,71 (1H, m), 3,57 (1H, m), 3,44-3,33 (3H, m), 3,00-2,36 (6H, m), 1,78-1,44 (17H, m); LC/MS: *m/z*=429 $[M+H]^+$ (Calculado: 428,6).



119

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **119** se preparó utilizando clorhidrato de

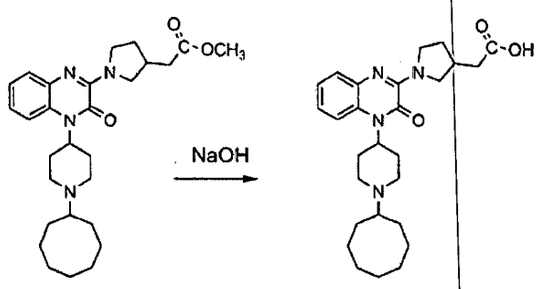
pirazolidin-3-ona (Sigma-Aldrich) en vez de 2-aminoetanol para proporcionar un sólido amorfo blanco (de rendimiento 59%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **119**, 1-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-(3-oxopirazolidin-1-il)quinoxalin-2(1*H*)-ona, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **119**: ^{1}H RMN: δ_H (300MHz, $CDCl_3$): 7,64 (1H, br), 7,51 (1H, d, J=4Hz), 7,25 (2H, m), 4,90 (1H, m), 4,44 (2H, d, J=8Hz), 2,98 (2H, m), 2,80 (2H, d, J=8Hz), 2,80 (1H, m), 2,70 (2H, m), 2,43 (2H, m), 1,75-1,40 (16H, m); LC/MS (100%, t_r=1,19min): *m/z*=424,2 $[M+H]^+$ (Calculado: 423,3).

5.5 Ejemplo 5

De manera similar al Ejemplo 3, el siguiente compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **404**.



138 **111**

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **138** se preparó utilizando 2-(pirrolidin-3-

il)acetato de metilo en vez de 2-aminoetanol (de rendimiento 98%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **138**, 2-(1-(4-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)pirrolidin-3-il)acetato de metilo, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

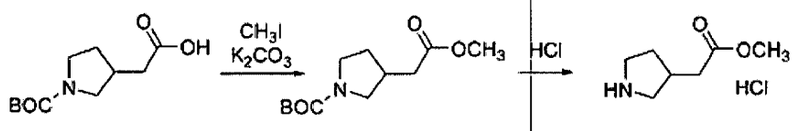
Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **138**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 7,53 (1H, br), 7,45 (1H, d, J=8Hz), 7,13 (2H, m), 4,90 (1H, br), 4,12 (1H, br), 4,10 (1H, br), 3,85 (1H, br), 3,71 (3H, s), 3,55 (1H, br), 2,95 (2H, d, J=12Hz), 2,79 (2H, m), 2,65 (2H, m), 2,55-2,36 (3H, m), 2,18 (1H, m), 1,90-1,40 (18H, m); LC/MS (99%, t_r=1,42min): *m/z*=481,2 $[M+H]^+$ (Calculado: 480,3).

Para convertir el éster al ácido, a una mezcla del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **138** (115 mg, 0,239 mmol) y MeOH (4 mL)a una temperatura de alrededor de 25°C se agregó NaOH 2N acuoso (0,14 mL, 0,958 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a una temperatura de 50°C y se agitó por 2 horas. Después de concentrar bajo presión reducida, la mezcla de reacción se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con EtOAc (5 mL). La porción acuosa se neutralizó por adición de HCl 2N acuoso a una temperatura de 0°C. A continuación, la mezcla se extrajo dos veces con EtOAc (10 mL para cada extracción). Las porciones orgánicas se combinaron, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 107 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **111** como un sólido blanco (de rendimiento 96%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **111**, ácido 2-(1-(4-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)-pirrolidin-3-il)acético, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **111**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 7,61 (1H, m), 7,34 (1H, d, J=8Hz), 7,14 (2H, m), 4,70 (1H, br), 4,40-3,40 (4H, m), 3,00 (2H, m), 2,80 (4H, m), 2,65 (2H, m), 2,40 (2H, m), 2,10 (1H, m), 1,85-1,40 (18H, m); LC/MS (100%, t_r=1,32min): *m/z*=467,2 $[M+H]^+$ (Calculado: 466,3).

El 2-(pirrolidin-3-il)acetato de metilo se preparó como sigue:

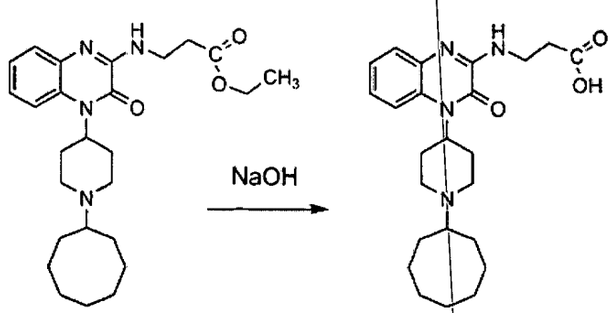


A una suspensión de ácido 2-(1-(*ter*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)acético (500 mg, 2,18 mmol, Astatec Pharmaceutical Technology Co.) en DMF (10 mL) se agregó yoduro de metilo (163µL, 2,62 mmol, Sigma-Aldrich) y K_2CO_3 (904 mg, 6,53 mmol). Estos ingredientes se agitaron a una temperatura de alrededor de 25°C por 1 hora después de lo cual la mezcla de reacción se detuvo con agua (20 mL), se extrajo tres veces con EtOAc (20 mL para cada extracción), se lavó dos veces con agua (20 mL para cada lavado), se lavó con NaCl acuoso saturado (10 mL), se secó ($MgSO_4$), y concentró bajo presión reducida para proporcionar 3-(2-metoxi-2-oxoetil)pirrolidin-1-carboxilato de *ter*-butilo como un

aceite. A una mezcla de 3-(2-metoxi-2-oxoetil)pirrolidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (2,18 mmol) en dioxano (10 mL) a una temperatura de alrededor 25°C se agregó HCl 4N en dioxano (10,8 mmol). Entonces la mezcla de reacción se agitó a 50°C por 2 horas. A continuación, la mezcla se concentró bajo presión reducida para proporcionar 380 mg del clorhidrato de metil 2-(pirrolidin-3-il)acetato como un aceite incoloro (para dos etapas rendimiento de 96%), la identificación del cual se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

Metil 2-(pirrolidin-3-il)acetato: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 9,70 (2H, br), 3,70 (3H, s), 3,62 (1H, m), 3,47 (1H, m), 3,30 (1H, m), 3,00 (1H, m), 2,74 (1H, m), 2,54 (2H, d, J=8Hz), 2,26 (1H, m), 1,73 (1H, m); LC/MS (100%, t_r=0,34min): *m/z*=144,0 $[M+H]^+$ (Calculado: 143,1).

De manera similar al Ejemplo 3, el siguiente compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **404** entonces se convirtió del éster al ácido de una manera similar a aquel descrito arriba.



139 **113**

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **139** se preparó utilizando 3-aminopropanoato de

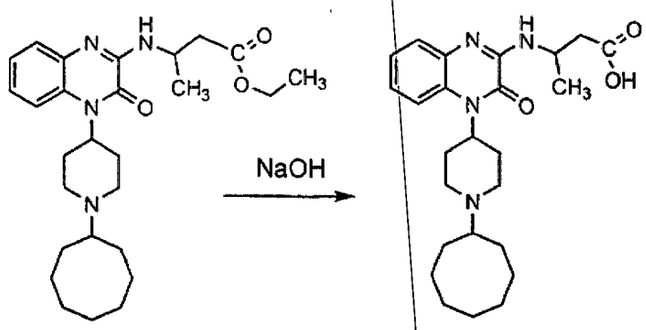
etilo (Sigma-Aldrich) en vez de 2-aminoetanol (de rendimiento >98%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **139**, 3-(4-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilamino)propanoato de etilo, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **139**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 7,60 (1H, br), 7,52 (1H, m), 7,19 (2H, m), 6.69 (1H, m), 5,00 (1H, br), 4,17 (2H, q, J=8Hz), 3,82 (2H, q, J=8Hz), 2,96 (2H, m), 2,80 (2H, m), 2,71 (2H, t, J=8Hz), 2,50-2,35 (3H, m), 2,01 (2H, m), 1,80-1,40 (14H, m); LC/MS (95%, t_r=1,47min): *m/z*=455,1 $[M+H]^+$ (Calculado: 454,3).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **113**, ácido 3-(4-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilamino)propanoico, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **113**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 7,68 (1H, m), 7,47 (1H, m), 7,41 (1H, m), 7,19 (1H, m), 5,00-4,30 (2H, m), 3,59 (2H, q, J=8Hz), 3,50-3,10 (2H, m), 2,91 (2H, m), 2,71 (2H, m), 2,60 (2H, t, J=8Hz), 2,50 (2H, m), 1,80-1,40 (16H, m); LC/MS (98%, t_r=1,34min): *m/z*=427,2 $[M+H]^+$ (Calculado: 426,3).



140 **116**

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **140** se preparó utilizando clorhidrato de 3-aminobutanoato de etilo (Sigma-Aldrich) en vez de 2-aminoetanol (de rendimiento 89%).

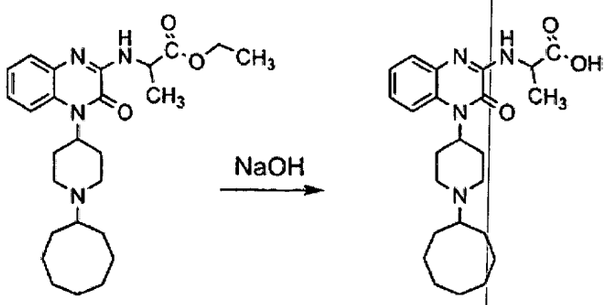
La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **140**, 3-(4-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilamino)butanoato de etilo, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **140**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 7,60 (1H, br), 7,52 (1H, m), 7,19 (2H, m), 6,57 (1H, d, J=8Hz), 5,00 (1H, br), 4,60 (1H, m), 4,14 (2H, q, J=8Hz), 3,20-2,30 (9H, m), 2,00-1,40 (16H, m), 1,37 (3H, d, J=8Hz), 1,26 (3H, t, J=8Hz); LC/MS (100%, t_r=1,52min): *m/z*=469,2 $[M+H]^+$ (Calculado: 468,3).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **116**, ácido 3-(4-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilamino)butanoico, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **116**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 7,60 (1H, m), 7,40 (1H, m), 7,06 (2H, m), 5,70-5,00 (2H, m), 4,55 (1H, m), 3,40-3,20 (3H,

m), 3,02 (2H, m), 2,80-2,60 (4H, m), 1,96 (2H, m), 1,80-1,38 (14H, m), 1,41 (3H, d, J=8Hz); LC/MS (100%, t_r=1,47min): *m/z*=441,2 $[M+H]^+$ (Calculado: 440,3).



141 **118**

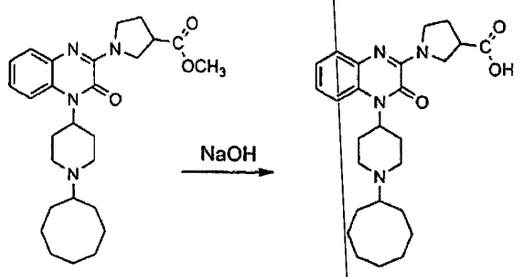
El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **141** se preparó utilizando clorhidrato de 2-aminopropanoato de etilo (Sigma-Aldrich) en vez de 2-aminoetanol (de rendimiento 92%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **141**, 2-(4-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilamino)propanoato de etilo, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **141**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 7,60 (1H, br), 7,50 (1H, m), 7,19 (2H, m), 6,73 (1H, d, J=8Hz), 4,75 (1H, m), 4,23 (2H, q, J=8Hz), 2,97 (2H, m), 2,80 (2H, m), 2,67 (1H, m), 2,43 (2H, m), 1,85-1,40 (16H, m), 1,56 (3H, d, J=4Hz), 1,29 (3H, t, J=8Hz); LC/MS (100%, t_r=1,55min): *m/z*=455,2 $[M+H]^+$ (Calculado: 454,3).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **118**, ácido 2-(4-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilamino)propanoico, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **118**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, DMSO): 7,77 (1H, m), 7,50 (1H, d, J=8Hz), 7,39 (1H, m), 7,19 (2H, m), 4,80 (1H, br), 4,39 (1H, m), 3,20-2,85 (7H, m), 2,00-1,40 (16H, m), 1,44 (3H, d, J=8Hz); LC/MS (100%, t_r=1,54min): *m/z*=427,2 $[M+H]^+$ (Calculado: 426,3).



142 **109**

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **142** se preparó utilizando clorhidrato de pirrolidin-3-carboxilato de metilo (Sigma-Aldrich) en vez de 2-aminoetanol (de rendimiento 71%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **142**, 1-(4-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)pirrolidin-3-carboxilato de metilo, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

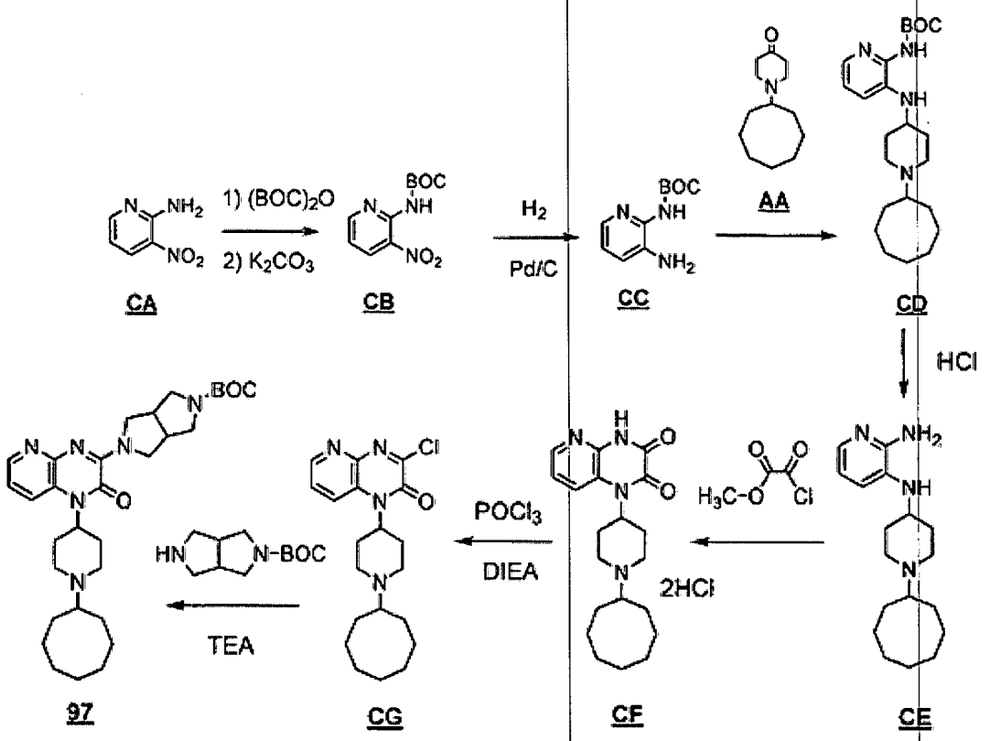
compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **142**: ^{1}H RMN: $_H$ (400MHz, $CDCl_3$): 7,55 (1H, br), 7,50 (1H, d, J=8Hz), 7,14 (2H, m), 4,90 (1H, br), 4,30-3,90 (4H, m), 3,72 (3H, s), 3,13 (1H, m), 2,95 (2H, m), 2,79 (2H, m), 2,67 (1H, m), 2,42 (2H, m), 2,23 (2H, m), 1,90-1,40 (18H, m); LC/MS (98%, t_r=1,46min): *m/z*=467,1 $[M+H]^+$ (Calculado: 466,3).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **109**, ácido 1-(4-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-

il)pirrolidin-3-carboxílico, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **109**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, DMSO): 7,76 (1H, br), 7,36 (1H, m), 7,16 (2H, m), 4,90 (1H, br), 4,20-3,70 (4H, m), 3,60-2,90 (8H, m), 2,20-1,90 (4H, m), 1,80-1,40 (14H, m); LC/MS (100%, t_r=1,38min): *m/z*=453,3 $[M+H]^+$ (Calculado: 452,3).

5.6 Ejemplo 6



Una mezcla del compuesto de Fórmula **CA** (3-nitropiridin-2-amina, 1,39 g, 10 mmol, Sigma-Aldrich), $(BOC)_2O$ (20 mmol), y DMAP (cantidad catalítica, Sigma-Aldrich) en THF (28 mL)se agitó a 90°C por 1 hora. Después de enfriar a una temperatura de alrededor de 25°C y deteniendo la reacción con agua (10 mL), la mezcla se extrajo tres veces

con EtOAc, se secó con ($MgSO_4$), y concentró bajo presión reducida. A una temperatura de alrededor de 25°C, el aceite amarillo resultante se mezcló con MeOH (33 mL) entonces se agregó a K_2CO_3 (30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C por 1 hora. Después de enfriar a una temperatura de alrededor de 25°C, se agregó HCl 2N acuoso (10 mL) y el pH se ajustó para estar dentro del rango de alrededor de 7 a alrededor de 8. A continuación, la mezcla se extrajo tres veces con EtOAc, se secó con ($MgSO_4$), y se concentró bajo presión reducida. El aceite resultante se cromatografió en una columna con sílica gel eluida con un gradiente desde EtOAc:n-hexano 10%:90% a EtOAc:n-hexano 50%:50% para proporcionar el compuesto de Fórmula **CB** como un sólido amarillo (de rendimiento 91%).

La identificación del compuesto de Fórmula **CB**, 3-nitropiridin-2-ilcarbamato de *ter*-butilo, se confirmó utilizando ^1H RMN.

Compuesto **CB**: ^1H RMN: δ_H (300MHz, $CDCl_3$): 9,59 (1H, s), 8,72 (1H, dd, J=4,5, 1,5Hz), 8,5 (1H, dd, J=8,4, 1,5Hz), 7,14 (1H, dd, J=8,4, 4,8Hz), 1,56 (9H, s).

Bajo una atmósfera de hidrógeno, una mezcla del compuesto de Fórmula **CB** (2,11 g, 9,07 mmol), 10% paladio sobre carbono (210 mg, Sigma-Aldrich), y MeOH (35 mL) se agitó a una temperatura de alrededor de 25°C por 16 horas. Después que el Pd/C se filtró, la mezcla se lavó con EtOAc y MeOH, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El sólido resultante se suspendió con n-hexano:dietil éter 3:2 el cual se filtró y se lavó con n-hexano para proporcionar el

compuesto de Fórmula **CC** como un sólido amarillo pálido (de rendimiento 87%).

La identificación del compuesto de Fórmula **CC**, 3-aminopiridin-2-ilcarbamato de *ter*-butilo, se confirmó utilizando ^{1}H RMN.

Compuesto **CC**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 7,76 (1H, d, J=1,5Hz), 7,10 (1H, dd, J=8,4, 1,5Hz), 6,99 (1H, dd, J=8,4, 4,8Hz), 1,52 (9H, s).

Una mezcla del compuesto de Fórmula **CC** (710 mg, 3,4 mmol), el compuesto de Fórmula **AA** (5,1 mmol), $NaBH(OAc)_3$ (10,2 mmol) y AcOH (5,1 mmol) en $CHCl_3$ (18 mL) se agitó a una temperatura de alrededor de 25°C por 16 horas. Después de detener la mezcla con solución de $NaHCO_3$ saturado, la mezcla se extrajo con $CHCl_3$, se secó con ($MgSO_4$), y se concentró bajo presión reducida. El resíduo se cromatografió en una columna amino-sílica gel (Yamazen Corp. W091-01) eluida con un gradiente desde EtOAc:n-hexano 5%:95% a EtOAc:n-hexano 20%:80% a EtOAc:n-hexano 50%:50% para proporcionar el compuesto de Fórmula **CD** como un sólido incoloro (de rendimiento 63%).

La identificación del compuesto de Fórmula **CD**, 3-(1-ciclooctilpiperidin-4-ilamino)piridin-2-ilcarbamato de *ter*-butilo, se confirmó utilizando ^{1}H RMN.

Compuesto **CD**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 8,59 (1H, s), 7,60 (1H, t, J=4Hz), 7,01 (2H, d), 4,67 (1H, d, J=8Hz), 3,25 (1H, m), 2,67 (2H, m), 2,35-2,30 (2H, m), 1,88-1,85 (2H, m), 1,69-1,60 (2H, m), 1,56-1,32 (25H, m).

A una suspensión del compuesto de Fórmula **CD** (317 mg, 0,79 mmol) en EtOAc (5 mL) a una temperatura de alrededor de 25°C se agregó HCl 4N en EtOAc (7,9 mmol) la cual se agitó a alrededor de 25°C por 1 hora y entonces por 3 horas más a 50°C. Después de la neutralización con amonio acuoso al 28%, el pH se ajustó para estar dentro del rango de alrededor de 13 a alrededor de 14. A continuación, la mezcla se extrajo tres veces con EtOAc, las porciones orgánicas se combinaron, se secaron con ($MgSO_4$), y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 237 mg del compuesto de Fórmula **CE** como un sólido café (de rendimiento >98%).

La identificación del compuesto de Fórmula **CE**, N^3-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)piridin-2,3-diamina, se confirmó utilizando ^1H RMN.

Compuesto **CE**: ^1H RMN: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 7,80 (1H, d, J=4Hz), 7,66 (1H, s), 6,39 (1H, d, J=4Hz), 4,12 (1H, m), 2,79 (1H, m), 2,68-2,61 (6H, m), 2,43 (2H, m), 1,92-1,48 (24H, m).

A una mezcla del compuesto de Fórmula **CE** (168 mg, 0,79 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL)a 0°C se agregó gota a gota durante 10 minutos 2-cloro-2-oxoacetato de metilo (0,79 mmol, Sigma-Aldrich) en CH_2Cl_2 (3 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C por 30 minutos. Después de detener la mezcla con solución saturada de $NaHCO_3$, la mezcla se extrajo tres veces con $CHCl_3$. A continuación, las porciones orgánicas se combinaron, se secaron con ($MgSO_4$), y se concentraron bajo presión reducida. A una temperatura de alrededor de 25°C, el aceite resultante se mezcló con etanol

(4 mL) y la mezcla entonces se agregó a metóxido de sodio (1,09 mmol, Sigma-Aldrich). La mezcla de reacción se agitó a 70°C por 1 hora. Después de la concentración bajo presión reducida, al aceite resultante se agregó agua (0,5 mL) y HCl 2N (1 mL). El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua:MeOH 90%:10%, y se secó bajo presión reducida a 60°C por 12 horas para proporcionar el clorhidrato del compuesto de Fórmula **CF** como un sólido incoloro.

La identificación del compuesto de Fórmula **CF**, 1-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)pirido[3,2-*b*]pirazin-2,3(1*H*,4*H*)-diona, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto **CF**: ^{1}H RMN: δ_H (300MHz, DMSO-d_6): 12,39 (1H, s), 9,8 (1H, br), 8,27 (1H, m), 8,14 (1H, d, J=4,5Hz), 7,21 (1H, dd, J=4,5, 8.1Hz), 4,91 (1H, m), 3,45-3,3 (6H, m), 2,99 (2H, m), 2,02 (2H, m), 1,99 (2H, m), 1,58-1,46 (11H, m); LC/MS: *m/z*=357 $[M+H]^+$ (Calculado: 356,5).

Cloruro de fosforilo (1,85 mmol, Sigma-Aldrich) se agregó a una suspensión del compuesto de Fórmula **CF** (220 mg, 0,62 mmol) y DIEA (1,85 mmol, Sigma-Aldrich) en tolueno (6 mL) y DMF (1 mL)a 25°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 100°C por 45 minutos. Después de enfriar a una temperatura de alrededor de 25°C y detener la mezcla con agua, la mezcla se extrajo tres veces con $CHCl_3$/agua, se secó con (Na_2SO_4), y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 187 mg del compuesto de Fórmula **CG** como un sólido café (de rendimiento 81%).

La identificación del compuesto de Fórmula **CG**, 3-cloro-1-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)pirido[3,2-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, se confirmó utilizando LC/MS.

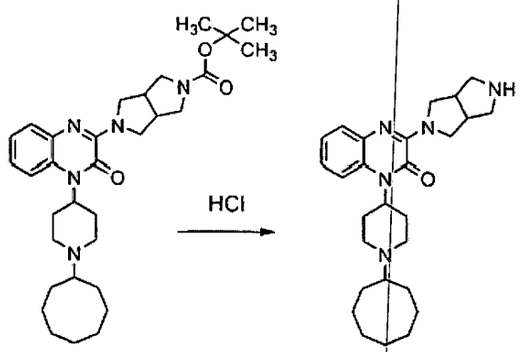
Compuesto **CG**: LC/MS: *m/z*=375 $[M+H]^+$ (Calculado: 374,2).

TEA (0,21 mmol) y hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *ter*-butilo (0,21 mmol) se agregaron a una suspensión del compuesto de Fórmula **CG** (80 mg, 0,21 mmol) en acetonitrilo (3 mL)a 25°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 80°C por 2 horas. Después de enfriar a una temperatura de alrededor de 25°C y detener con agua (3 mL), la mezcla se extrajo tres veces con $CHCl_3$/agua, se secó con (Na_2SO_4), y se concentró bajo presión reducida para proporcionar un aceite amarillo. El aceite se cromatografió en una columna con sílica gel eluida con un gradiente desde $CHCl_3$:MeOH 97%:3% a $CHCl_3$:MeOH 90%:10% para proporcionar 68 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **97** como un sólido amarillo amorfo (de rendimiento 62%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **97**, 5-(1-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[3,2-*b*]pirazin-3-il)hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *ter*-butilo, se confirmó utilizando ^1H RMN.

compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **97**: ^1H RMN: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 8,33 (1H, d, J=4,8Hz), 7,87 (1H, m), 7,04 (1H, m), 4,46 (1H, m), 4,20 (1H, m), 4,00 (1H, m), 3,82 (1H, m), 3,62 (2H, m), 3,30 (2H, m), 2,96 (4H, m), 2,66 (2H, m), 2,41 (2H, m), 1,75-1,44 (26H, m).

5.7 Ejemplo 7

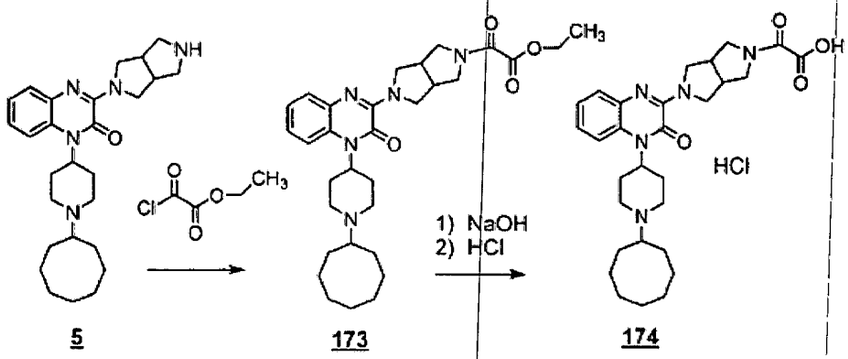


4 **5**

A una suspensión del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **4** (120 mg, 0,22 mmol) in 1,4-dioxano (4 mL) y MeOH (1 mL) se agregó HCl 4N en 1,4-dioxano (2 mL) a una temperatura de alrededor de 25°C. La mezcla de reacción se agitó a 25°C por 1 hora. El precipitado resultante se filtró, se lavó con dietil éter (3 mL), y se secó bajo presión reducida a 70°C para proporcionar 123 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **5** como un sólido incoloro (de rendimiento >98%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **5**, 1-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-(hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)quinoxalin-2(1*H*)-ona, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **5**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, DMSO): 9,67-9,54 (3H, br), 7,91 (1H, br), 7,53 (1H, s), 7,22 (2H, m), 5,03 (1H, br), 4,50-3,90 (12H, m), 3,41-3,00 (6H, m), 2,07 (2H, m), 1,89-1,43 (13H, m); LC/MS: *m/z*=450,1 $[M+H]^+$ (Calculado: 449,6).



5 173 174

A una mezcla del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **5** (180 mg, 0,328 mmol) y CH_2Cl_2 (4 mL) a 0°C se agregó piridina (93 µL, 1,148 mmol) y 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (92 µL, 0,820 mmol, Sigma-Aldrich). Después de calentar a una temperatura de alrededor de 25°C la mezcla de reacción se agitó por 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 mL) entonces se extrajo tres veces con $CHCl_3$ (10 mL para cada extracción). Las porciones orgánicas se combinaron, se lavaron con NaCl acuoso saturado (10 mL), se secaron con ($MgSO_4$), se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El resíduo se cromatografió en una columna amino-sílica gel (Yamazen Corp. W091-01) eluida con un gradiente desde EtOAc:n-hexano 10%:90% a EtOAc:n-hexano 50%:50% para proporcionar 89 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **173** como un sólido amorfo blanco (de rendimiento 47%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **173**, 2-(5-(4-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)hexahidropirrolo[3,4-*c*]-pirrol-2(1*H*)-il)-2-oxoacetato de etilo, se confirmó utilizando ^1H RMN y MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **173**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 7,46 (1H, m), 7,32 (1H, m), 7,18 (2H, m), 5,20 (1H, br), 4,31 (2H, q, J=8,0Hz), 4,20 (2H, m), 3,95-3,85 (4H, m), 3,70-3,50 (4H, m), 3,00 (2H, m), 2,40-1,90 (5H, m), 1,90-1,45 (18H, m), 1,39 (3H, t, J=8,0Hz); MS: *m/z*=576 $[M+H]^+$ (Calculado: 575,3).

A una mezcla del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **173** (85 mg, 0,148 mmol) en MeOH (4 mL) a una temperatura de alrededor 25°C se agregó NaOH 2N acuoso (0,15 mL, 0,295 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 2 horas a una temperatura de alrededor de 25°C. Después de concentrar bajo presión reducida, la mezcla se diluyó con agua (5 mL) entonces se extrajo con EtOAc (5 mL). La porción acuosa se neutralizó agregando en un primer tratamiento HCl 2N acuoso a una temperatura de 0°C. A continuación, la mezcla se extrajo dos veces con $CHCl_3$ (10 mL para cada extracción). Las porciones orgánicas se combinaron, se secaron con ($MgSO_4$), se filtraron, y concentraron bajo presión reducida para proporcionar un sólido blanco. Al sólido se agregó agua (2 mL) entonces un segundo tratamiento de HCl 2N acuoso (1 mL). A continuación, la mezcla se concentró bajo presión reducida para proporcionar 77 mg del clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **174** (de rendimiento 89%).

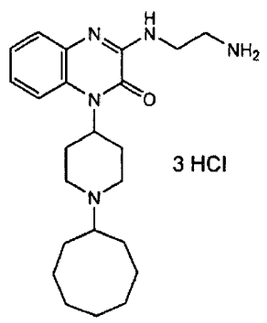
La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **174**, ácido 2-(5-(4-(1-cicloоctil-piperidin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)hexahidro-

pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)-2-oxoacético, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **174**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, DMSO): 10,62 (0,9H, m), 9,84 (0,1H, m), 7,83 (0,9H, m), 7,72 (0,1H, m), 7,60 (1H, m), 7,28 (2H, m), 5,86 (1H, m), 4,40-4,00 (6H, m), 3,90-3,35 (4H, m), 3,10 (2H, m), 2,97 (1H, m), 2,60 (2H, m), 2,40-1,30 (20H, m); LC/MS (100%, t_r=1,45min): *m/z*=548 $[M+H]^+$ (Calculado: 547,3).

5.8 Ejemplo 8

De manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **5** en el Ejemplo 7, se preparó el siguiente compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida.



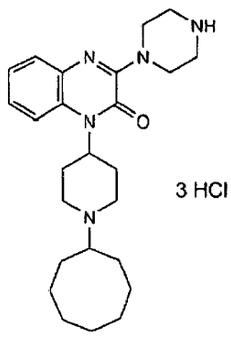
9

El triclorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **9** se preparó utilizando el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **7** en vez del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **4** (de rendimiento 90%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **9**, 3-(2-aminoetilamino)-1-(1-

ciclooctilpiperidin-4-il)quinoxalin-2(1*H*)-ona, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **9**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, DMSO): 8,10-7,80 (4H, br), 7,50 (1H, s), 7,25 (2H, m), 5,00 (1H, br), 3,68 (2H, d, J=4Hz), 3,43-3,39 (5H, m), 3,19-3,08 (4H, m), 2,06 (2H, s), 1,99-1,19 (15H, m); LC/MS: *m/z*=398,1 $[M+H]^+$ (Calculado: 397,6).

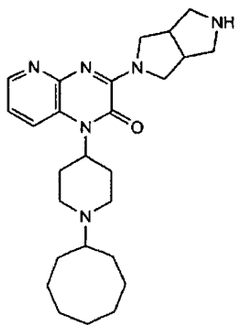


10

El triclorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **10** se preparó utilizando el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **8** en vez del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **4** (de rendimiento 98%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **10**, 1-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-(piperazin-1-il)quinoxalin-2(1*H*)-ona, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **10**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, DMSO): 9,53 (1H, s), 7,53 (1H, d, J=4Hz), 7,33-7,26 (2H, m), 5,39 (1H, br), 4,04 (4H, s), 3,42-3,35 (5H, m), 3,20 (4H, s), 1,99 (2H, s), 1,73-1,43 (15H, m); LC/MS: *m/z*=424,1 $[M+H]^+$ (Calculado: 423,6).

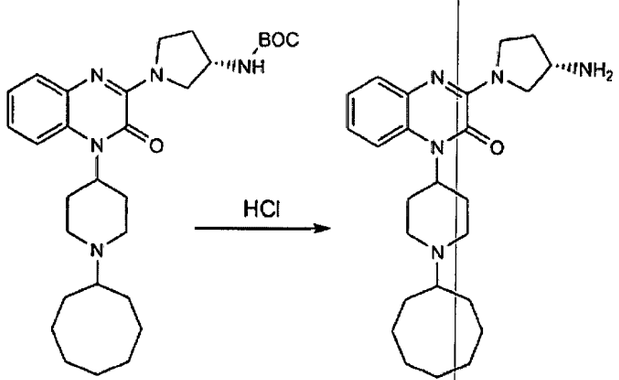


87

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **87** se preparó utilizando compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **97** en vez del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **4** (de rendimiento 82%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **87**, 1-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-(hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)pirido[3,2-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **87**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, DMSO): 10,0 (1H, m), 9,58 (1H, m), 8,89 (1H, br), 8,26 (1H, d, J=5,2Hz), 7,44 (1H, m), 5,15 (1H, br), 4,42-4,36 (3H, m), 3,95-3,88 (3H, m), 3,56-3,02 (11H, m), 2,08-1,44 (16H, m); LC/MS: *m/z*=451 $[M+H]^+$ (Calculado: 450,6).



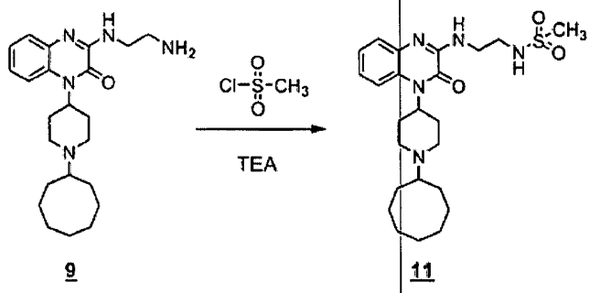
161 **162**

De manera similar al Ejemplo 3, el clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **161**, 1-(4-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (*S*)-*ter*-butilo, se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **404** utilizando pirrolidin-3-ilcarbamato de (*S*)-*ter*-butilo (Sigma-Aldrich) en vez de 2-aminoetanol. A continuación, de manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **5** en el Ejemplo 7, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **162** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **161** (de rendimiento 98% para dos etapas).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **162**, (*S*)-3-(3-aminopirrolidin-1-il)-1-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)quinoxalin-2(1*H*)-ona, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **162**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, CD_3OD): 7,64 (1H, br), 7,41 (1H, br), 7,14 (2H, m), 4,08 (2H, m), 3,93 (1H, m), 3,72 (1H, m), 3,57 (1H, m), 3,02 (2H, d, J=12Hz), 2,91 (2H, m), 2,77 (1H, m), 2,54 (2H, m), 2,14 (1H, m), 1,90-1,45 (18H, m); LC/MS (99%, t_r=0,58min): *m/z*=424,3 $[M+H]^+$ (Calculado: 423,3).

Ejemplo 9



9 11

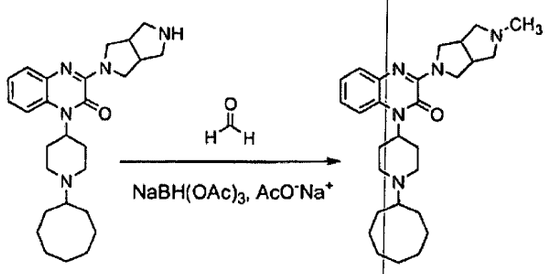
TEA (0,316 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,087 mmol, Sigma-Aldrich) se agregaron a una mezcla del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **9** (40 mg, 0,079 mmol) en CH_2Cl_2 a 0°C y la mezcla de reacción resultante se agitó por 3 horas. A continuación, una porción adicional de cloruro de metanosulfonilo (0,174 mmol) se agregó y la mezcla de reacción se agitó a 50°C por 7 horas. Después de enfriar a una temperatura de alrededor de 25°C, la mezcla se extrajo tres veces con $CHCl_3$/agua, se secó con ($MgSO_4$), y concentró bajo presión reducida para proporcionar un aceite incoloro. El aceite se cromatografió en una columna con sílica gel eluida con un gradiente desde $CHCl_3$:MeOH 95%:5% a $CHCl_3$:MeOH 90%:10% para proporcionar 27 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **11** como un sólido incoloro (de rendimiento 73%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **11**, *N*-(2-(4-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilamino)etil)metano-sulfonamida, se confirmó utilizando ^1H RMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **11**: ^1H RMN: δ_H (400MHz, DMSO): 7,68 (1H, m), 7,57 (1H, m), 7,25-7,15 (2H, m), 3,53 (2H, t), 3,23 (2H, m), 2,93 (3H, s),

2,85-2,55 (4H, m), 2,45-2,30 (5H, m), 1,80-1,40 (14H, m); LC/MS (100%): *m/z*=476,7 $[M+H]^+$ (Calculado: 476,1).

5.10 Ejemplo 10



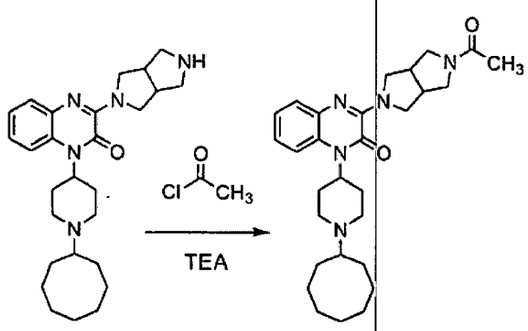
5 **12**

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **5** (100 mg, 0,18m mmol), formaldehído al 39% (0,27 mmol, Sigma-Aldrich), $NaBH(OAc)_3$ (0,54 mmol), y acetato de sodio (0,54 mmol, Sigma-Aldrich) se agregaron a $CHCl_3$ (5 mL) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 25°C por 16 horas. Después de detener la reacción con solución saturada de $NaHCO_3$, la mezcla se extrajo con $CHCl_3$/agua. A continuación, la porción orgánica se secó con ($MgSO_4$) y concentró bajo presión reducida. El resíduo se cromatografió en una columna amino-sílica gel (Yamazen Corp. W091-01) se eluyó con un gradiente desde EtOAc:n-hexano 30%:70% a EtOAc:n-hexano 70%:30% para proporcionar el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **12** como un sólido incoloro (de rendimiento 75%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **12**, 1-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-(5-metilhexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)quinoxalin-2(1*H*)-ona, se confirmó utilizando ^1H RMN y LC/MS.

compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **12**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, DMSO): 7,61 (1H, d, J=8Hz), 7,36 (1H, t, J=4Hz), 7,19-7,13 (2H, m), 4,66 (1H, br), 3,96 (3H, s), 3,78 (3H, m), 2,95-2,54 (10H, m), 2,22 (3H, s), 1,74-1,43 (17H, m); LC/MS: *m/z*=464,1 $[M+H]^+$ (Calculado: 463,7).

5.11 Ejemplo 11



5 **13**

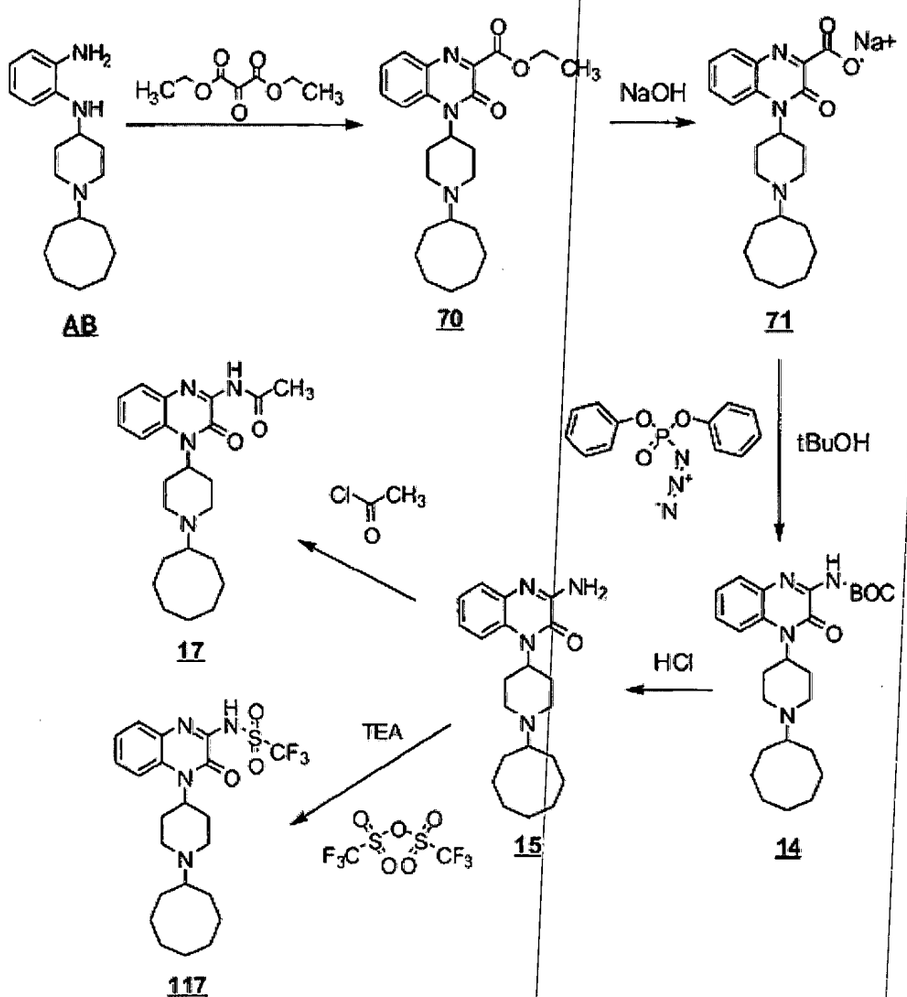
TEA (0,9 mmol) y cloruro de acetilo (0,27 mmol, Sigma-Aldrich) se agregaron a una mezcla del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **5** (100 mg, 0,18 mmol) en CH_2Cl_2 a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C por 1 hora. Después de calentar a una temperatura de alrededor de 25°C, la mezcla se extrajo tres veces con $CHCl_3$/agua, se secó con ($MgSO_4$), y concentró bajo presión reducida para proporcionar un aceite incoloro. El aceite se cromatografió en una columna con sílica gel eluida con un gradiente desde $CHCl_3$:MeOH 97%:3% a $CHCl_3$:MeOH 90%:10% a $CHCl_3$:MeOH 85%:15% para proporcionar 64 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **13** como un sólido incoloro (de rendimiento 73%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **13**, 3-(5-acetilhexahidropirrolo[3,4-

c]pirrol-2(1*H*)-il)-1-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)quinoxalin-2(1*H*)-ona, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **13**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, DMSO): 7,58 (1H, d, J=8Hz), 7,35 (1H, t, J=4Hz), 7,18-7,13 (2H, m), 4,61 (1H, br), 4,03 (1H, br), 3,68 (2H, dd, J=4Hz), 3,54 (1H, dd, J=4Hz), 3,40 (1H, m), 3,24 (1H, m), 2,99-2,40 (7H, m), 2,38 (2H, t, J=12Hz), 1,93-1,43 (17H, m); LC/MS: *m/z*=492,1 $[M+H]^+$ (Calculado: 491,7).

5.12 Ejemplo 12



2-Oxomalonato de dietilo (5 mmol, Sigma-Aldrich) se agregó gota a gota a una suspensión del compuesto de Fórmula

AB (1507 mg, 5 mmol) en tolueno (15 mL) a 25°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 130°C por 4 horas. Después de enfriar a una temperatura de alrededor de 25°C y concentrar bajo presión reducida, se obtuvo un aceite rojo. El aceite se cromatografió en una columna con sílica gel eluida con un gradiente desde $CHCl_3$:MeOH 99%:1% a $CHCl_3$:MeOH 95%:5% para proporcionar un sólido rojo amorfo. El sólido se cromatografió en una columna con sílica gel eluida con un gradiente desde EtOAc:MeOH 95%:5% a EtOAc:MeOH 90%:10% para proporcionar 1100 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **70** como un sólido incoloro (de rendimiento 53%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **70**, 4-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato de etilo, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **70**: ^{1}H RMN: δ_H (300MHz, DMSO): 7,95 (1H, d, J=8.7Hz), 7,87 (1H, dd, J=7,8, 1.8Hz), 7,31 (1H, t, J=7,2Hz), 7,44 (1H, t, J=6,9Hz), 4,78 (1H, br), 4,37 (2H, d, J=7,2Hz), 2,85 (2H, m), 2,60-2,34 (5H, m), 1,70-1,42 (16H, m), 1,32 (3H, t, J=7,2Hz); LC/MS: *m/z*=412 $[M+H]^+$ (Calculado: 411,5).

A una mezcla del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **70** (104 mg, 0,25 mmol) en etanol a 25°C se agregó NaOH 2N (0,25 mmol). La mezcla de reacción que resulta se agitó a 50°C por 90 minutos. Después de concentrar bajo presión reducida, el sólido amarillo resultante se secó bajo presión reducida a 80°C por 12 horas para proporcionar

100 mg de la sal de sodio del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **71** como un sólido amarillo (de rendimiento >98%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **71**, 4-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **71**: ^{1}H RMN: δ_H (300MHz, DMSO): 7,76 (1H, d, J=8.4Hz), 7,64 (1H, dd, J=7,8, 1.5Hz), 7,48 (1H, t, J=8,4Hz), 7,28 (1H, t, J=7,5Hz), 4,67 (1H, br), 2,87-2,34 (7H, m), 1,71-1,42 (16H, m); LC/MS: *m/z*=384 $[M+H]^+$ (Calculado: 383,5).

A una mezcla de la sal de sodio del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **71** (120 mg, 0,3 mmol) en *ter*-BuOH (es decir 2-metilpropan-2-ol) a 25°C se agregó azida de difenilfosforilo ("DPPA", 1,2 mmol, Sigma-Aldrich). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a una temperatura de 100°C y se agitó por 3,5 horas. Después de enfriar a alrededor de 25°C y detener la reacción con solución de $NaHCO_3$ saturado, la mezcla se extrajo tres veces con EtOAc/agua, se secó ($MgSO_4$), y concentró bajo presión reducida para proporcionar un aceite naranja. El aceite se cromatografió en una columna con sílica gel eluida con un gradiente desde $CHCl_3$:MeOH 99%:1% a $CHCl_3$:MeOH 95%:5% para proporcionar 124 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **14** como un sólido amarillo pálido amorfo (de rendimiento 91%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **14**, 4-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilcarbamato de *ter*-butilo, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **14**: ^{1}H RMN: δ_H (300MHz, DMSO): 8,84 (1H, s), 7,83 (1H, d, J=8,7Hz), 7,60 (1H, d, J=7,8Hz), 7,47 (1H, t, J=7,9Hz), 7,34 (1H, t, J=7,2Hz), 4,69 (1H, br), 2,83-2,42 (8H, m), 1,71-1,43 (24H, m); LC/MS: *m/z*=455,1 $[M+H]^+$ (Calculado: 454,6).

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **15** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **14** de manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **5** en el Ejemplo 7 (de rendimiento 84%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **15**, 3-amino-1-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)quinoxalin-2(1*H*)-ona, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **15**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, DMSO): 7,65 (1H, d, J=8Hz), 7,33 (1H, m), 7,19 (2H, m), 7,01 (2H, br), 4,72 (1H, br), 4,04 (4H, s), 2,85 (2H, d, J=12Hz), 2,69-2,50 (3H, m), 2,40 (2H, m), 1,71-1,43 (16H, m); LC/MS: *m/z*=355,1 $[M+H]^+$ (Calculado: 354,5).

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **17** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **15** de manera similar al Ejemplo 11 (de rendimiento 78%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **17**, *N*-(4-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)acetamida, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **17**: ^{1}H RMN: δ_H (300MHz, DMSO): 9,65 (1H, s), 7,90 (1H, br), 7,63 (1H, d, J=6,3Hz), 7,49 (1H, t, J=8,4Hz), 7,35 (1H, t, J=7,5Hz), 4,78 (1H, br), 3,25-2,52 (6H, m), 2,37 (3H, s), 1,90-1,42 (17H, m); LC/MS: *m/z*=397 $[M+H]^+$ (Calculado: 396,5).

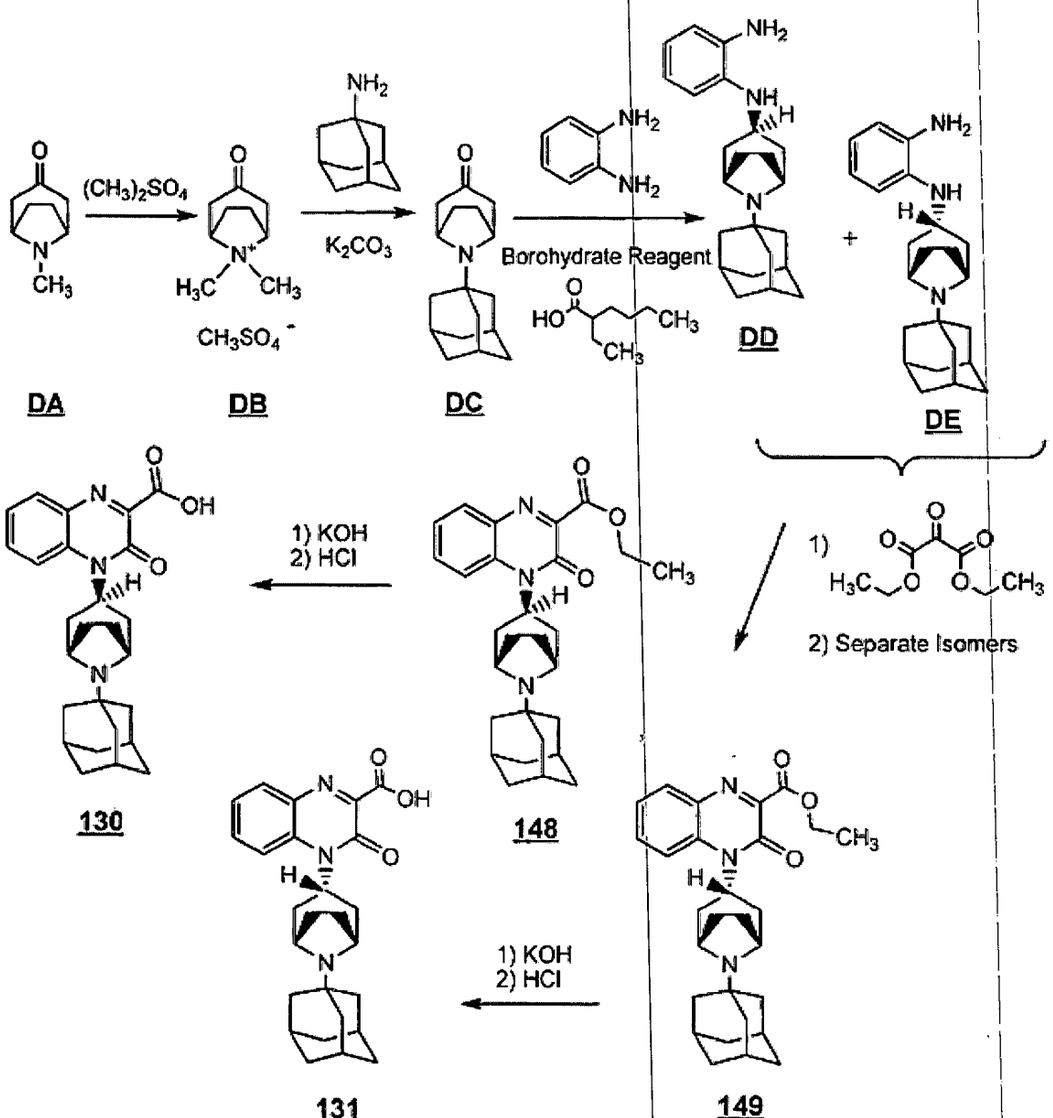
A una temperatura de 0°C, se agregó anhídrido trifluorometanosulfónico (41,4 µL, 0,246 mmol, Sigma-Aldrich) y TEA (86,2 µL, 0,615 mmol) a una mezcla del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **15** (80 mg, 0,205 mmol) en CH_2Cl_2 (3 mL). Después de calentar a una temperatura de alrededor de 25°C, la mezcla de reacción se agitó por 5,5 horas. Después de enfriar a 0°C, la mezcla se detuvo con $NaHCO_3$ acuoso saturado (5 mL) y se extrajo tres veces con $CHCl_3$ (5 mL para cada extracción). Las porciones orgánicas se combinaron, se secaron con ($MgSO_4$), se filtraron, y concentraron bajo presión reducida para proporcionar un resíduo. El resíduo se trituró con MeOH, se filtró, se lavó con MeOH, y se recolectó para proporcionar 36 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **117** como un sólido blanco (de rendimiento 36%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **117**, *N*-(4-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)-1,1,1-

trifluorometanosulfo-namida, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **117**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, DMSO): 9,10 (1H, br), 7,68 (1H, d, J=8Hz), 7,35 (1H, d, J=8Hz), 7,24 (1H, t, J=8Hz), 7,17 (1H, t, J=8Hz), 4,90 (1H, m), 3,50-3,30 (3H, m), 3,10 (2H, m), 2,00-1,40 (18H, m); LC/MS: (100%, t_r=1,91min): *m/z*=487,1 $[M+H]^+$ (Calculado: 486,2).

5.13 Ejemplo 13



Una mezcla del compuesto de Fórmula **DA** (tropinona, 200g, 1,438mol, Sigma-Aldrich) y acetona (1L) se enfrió a 0°C. Se agregó sulfato de dimetilo (143 mL, 1,5098 mol, Sigma-Aldrich) gota a gota durante 30 minutos y la mezcla de reacción resultante se agitó por 3 horas, entonces se filtró. La torta filtrada se secó bajo presión reducida por 18 horas para proporcionar 380 g de un compuesto de Fórmula **DB** como un sólido blanco (de rendimiento >98%).

La identificación del compuesto de Fórmula **DB**, sal de dimetilsulfato de tropinona, se confirmó utilizando ^{1}H RMN.

Compuesto **DB**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 4,14 (2H, m), 3,40 (3H, s), 3,38 (3H, s), 3,32 (1H, m), 3,12 (1H, m), 2,55-2,40 (4H, m), 1,96 (2H, m).

Una mezcla del compuesto de Fórmula **DB** (40g, 150,8 mmol) y agua (70 mL) se agregó gota a gota a una mezcla en ebullición de 1-adamantilamina (22,8 g, 150,8 mmol, Sigma-Aldrich) en etanol (250 mL) que contiene K_2CO_3 (2,1 g, 15 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 3 horas adicionales entonces se evaporó a sequedad bajo presión reducida para proporcionar un resíduo. El resíduo se particionó entre EtOAc (500 mL) y solución de K_2CO_3 1M (500 mL). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (500 mL). Las porciones orgánicas se combinaron, se secaron con ($MgSO_4$), y se evaporaron a sequedad bajo presión reducida para proporcionar un aceite café. La cromatografía evaporativa del aceite en una columna con sílica gel eluida con hexanos:EtOAc 3:10 proporcionó 5,0 g de un compuesto de

Fórmula **DC** como un sólido amarillo pálido (de rendimiento 13%).

La identificación del compuesto de Fórmula **DC**, 8-adamantan-1-il-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ona, se confirmó utilizando ^{1}H RMN.

Compuesto **DC**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 3,96 (2H, m), 2,50 (2H, dd, J=16,0, 4,5Hz), 2,27 (2H, dd, J=16, 1,7Hz), 2,07 (2H, m), 1,78 (2H, m), 1,71-1,56 (15H, m).

El tetrahidroborato de Sodio (9,46 g, 250 mmol, Sigma-Aldrich) se suspendió en CH_2Cl_2 seco (500 mL). Se agregó ácido 2-etilhexanoico (126,2 g, 875 mmol, Sigma-Aldrich) y la mezcla se agitó a una temperatura de alrededor de 25°C por 16 horas. Se piensa que el reactivo de borohidrato resultante, contiene tris(2-etilhexanoiloxi)hidroborato de sodio y se asume que tiene una molaridad de 0,5 M, se reservó para utilizar posteriormente.

A una mezcla del compuesto de Fórmula **DC** (5,2 g, 20,05 mmol), 1,2-fenilendiamina (4,34 g, 40,1 mmol), y CH_2Cl_2 (50 mL) se agregó ácido 2-etilhexanoico (5,2 mL, 20,05 mmol). Bajo una atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se enfrió a 0°C con agitación. El reactivo de borohidruro (0,5M, 120,3 mL, 60,15 mmol), previamente preparado como se describió arriba, se agregó y la mezcla de reacción se agitó por 18 horas. La mezcla se particionó entre EtOAc (400 mL) y carbonato de sodio 2M (400 mL). La fase orgánica se separó, se secó con ($MgSO_4$), y se evaporó a sequedad bajo presión reducida para proporcionar un resíduo. La cromatografía evaporativa del resíduo en una columna con sílica gel eluida

con EtOAc:hexanos 1:1 seguido de la elusión con EtOAc:hexanos:MeOH:amonio 100:100:10:1 proporcionó 5 g del compuestos de Fórmula **DD** y **DE** como una mezcla aproximadamente 2:1 de isómeros *endo*:*exo* (**DD**:**DE**) (de rendimiento 71%).

La identificación del compuesto de Fórmula **DD**:**DE** mezcla isomérica, *N*-(8-adamantan-1-il-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-benceno-1,2-diamina, se confirmó utilizando ^{1}H RMN.

Compuestos **DD**:**DE**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 6,82-6,50 (4H[isómero 1+2], m), 3,90-3,60 (3H[isómero 1+2], m), 2,55-1,96 (11H[isómero 1+2], m), 1,87-1,52 (15H[isómero 1+2], m).

La mezcla de arriba **DD**:**DE** (5,0 g, 14,22 mmol) y 2-oxomalonato de dietilo (3,25 mL, 21,3 mmol, Sigma-Aldrich) se disolvió en tolueno seco (100 mL). Tamices moleculares en polvo de 4Å (5 g) se agregaron y la mezcla de reacción se calentó a reflujo por 7 horas. La mezcla se enfrió entonces se evaporó a sequedad bajo presión reducida para proporcionar un resíduo. La cromatografía evaporativa del resíduo en una columna con sílica gel se eluyó con hexanos:EtOAc 3:1 proporcionando dos fracciones 1 fracción menos polar y una fracción 2 más polar. La fracción 1 menos polar se trituró con dietil éter (25 mL) para proporcionar 930 mg de un sólido amarillo. LC/MS mostró éste material que es una mezcla del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **148**, el isómero *endo*, y el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **149**, el isómero *exo*. La fracción 2 más polar también se trituró con dietil éter (50 mL) para proporcionar

1,4 g del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **149** como un sólido blanco.

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **149**, etil éster del ácido *exo*-4-(8-adamantan-1-il-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-oxo-3,4-di-hidro-quinoxalin-2-carboxílico, se confirmó por experimentos de mejoramiento de espectroscopía nuclear de Overhauser ("NOESY") RMN y MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **149**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 8,37 (1H, bm), 7,91 (1H, dd, J=8,10, 1,56Hz), 7,59 (1H, dt, 7,24, 1,59Hz), 7,34 (1H, dt, J=8,04, 0,84Hz), 5,91 (1H, m), 4,51 (2H, q, J=7,1Hz), 3,94 (2H, m), 2,61(2H, dt, J=11,49, 8,30Hz), 2,09 (3H, m), 1,85-1,55 (19H, m), 1,44 (3H, t, J=7,13Hz); MS: *m/z*=462,3 $[M+1]^+$ (Calculado: 462,3).

La fracción 1 se cromatografió de nuevo en una columna con sílica gel eluida con hexanos:EtOAc:MeOH:amonio 300:30:1:0.1 proporcionando 440 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **148** como un sólido amarillo pálido.

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **148**, etil éster del ácido *endo*-4-(8-adamantan-1-il-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-oxo-3,4-di-hidro-quinoxalin-2-carboxílico, se confirmó por NOESY RMN y MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **148**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 7,92 (1H, dd, J=8,02,

1,49Hz), 7,61 (1H, t, J=8,15Hz), 7,52 (1H, d, J=8,15Hz), 7,34 91H, dt, J=8,15, 1,49Hz), 4,51 (2H, q, J=4,0Hz), 3,87 (1H, m), 2,22 (2H, m), 2,05 (4H, m), 1,83 (4H, m), 1,72-1,53 (15H, m), 1,44 (3H, t, J=4,0Hz); MS: *m/z*=462,3 $[M+1]^+$ (Calculado: 462,3).

A una mezcla del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **148** (440 mg, 0,95 mmol) y tetrahidrofurano (10 mL)se agregó hidróxido de potasio (220 mg, 3,8 mmol) en agua (1 mL) y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura de alrededor de 25°C por 3 horas. El TLC mostró que la reacción fue incompleta después de éste tiempo de manera adicional se agregó MeOH (5 mL) para formar una solución homogénea y la mezcla de reacción se agitó a alrededor de 25°C por unas 2 horas adicionales. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad bajo presión reducida para proporcionar un resíduo. El resíduo se suspendió en agua (50 mL) y, utilizando un pH meter, lentamente se acidificó a pH 5,5 con HCl 1M. La mezcla se filtró. La torta filtrada se lavó con acetona (50 mL) y se secó bajo presión reducida a 70°C por 18 horas para proporcionar 315 mg de un sólido blanco (de rendimiento 78%). Este sólido (200 mg) se suspendió en dietil éter (5 mL) y se agregó HCl 1M (1 mL). La mezcla resultante se agitó a una temperatura de alrededor de 25°C por 1 hora entonces se filtró. La torta filtrada se secó bajo presión reducida a 70°C por 18 horas para proporcionar 208 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **130** como un sólido amarillo pálido.

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **130**, clorhidrato del ácido *endo*-4-(8-adamantan-1-il-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-oxo-3,4-di-hidro-quinoxalin-2-carboxílico se confirmó utilizando ^{1}H RMN y MS.

compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **130**: ^{1}H RMN: δ_H (500MHz, CD_3OD+DCl): 8,16 (1H, d, J=8,61Hz), 7,99 (1H, dd, J=6,87, 1,16Hz), 7,82 (1H, dt, J=8,61, 1,16Hz), 7,53 (1H, t, J=7,76Hz), 6,15 (1H, m), 4,54 (2H, m), 2,96 (2H, m), 2,55 (2H, m), 2,37-2,25 (13H, m), 1,81-1,74 (6H, m); MS: *m/z*=434,5 $[M+1]^+$ (Calculado: 434,2).

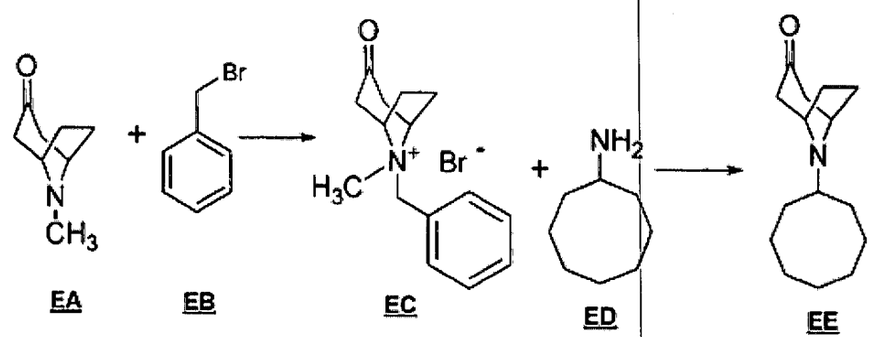
El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **149** (400 mg, 0,867 mmol) se disolvió en MeOH (10 mL) con un mínimo de calentamiento entonces la solución se enfrió rápidamente a una temperatura de alrededor de 25°C. Se agregó hidróxido de potasio (300 mg, 5,35 mmol) en agua (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura de alrededor de 25°C por 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad bajo presión reducida para proporcionar un resíduo. El resíduo se suspendió en agua (30 mL) y, utilizando un pH meter, se acidificó lentamente a pH 5,5 con HCl 1M. La mezcla se filtró. La torta filtrada se secó bajo presión reducida a 50°C por 18 horas para proporcionar 165 mg de un sólido blanco. El sólido se suspendió en dietil éter seco (5 mL) y se agregó HCl 2M en dietil éter (1 mL). La mezcla resultante se agitó a una temperatura de alrededor de 25°C por 1 hora entonces se filtró. La torta filtrada se secó bajo presión reducida a 50°C por 18 horas para proporcionar

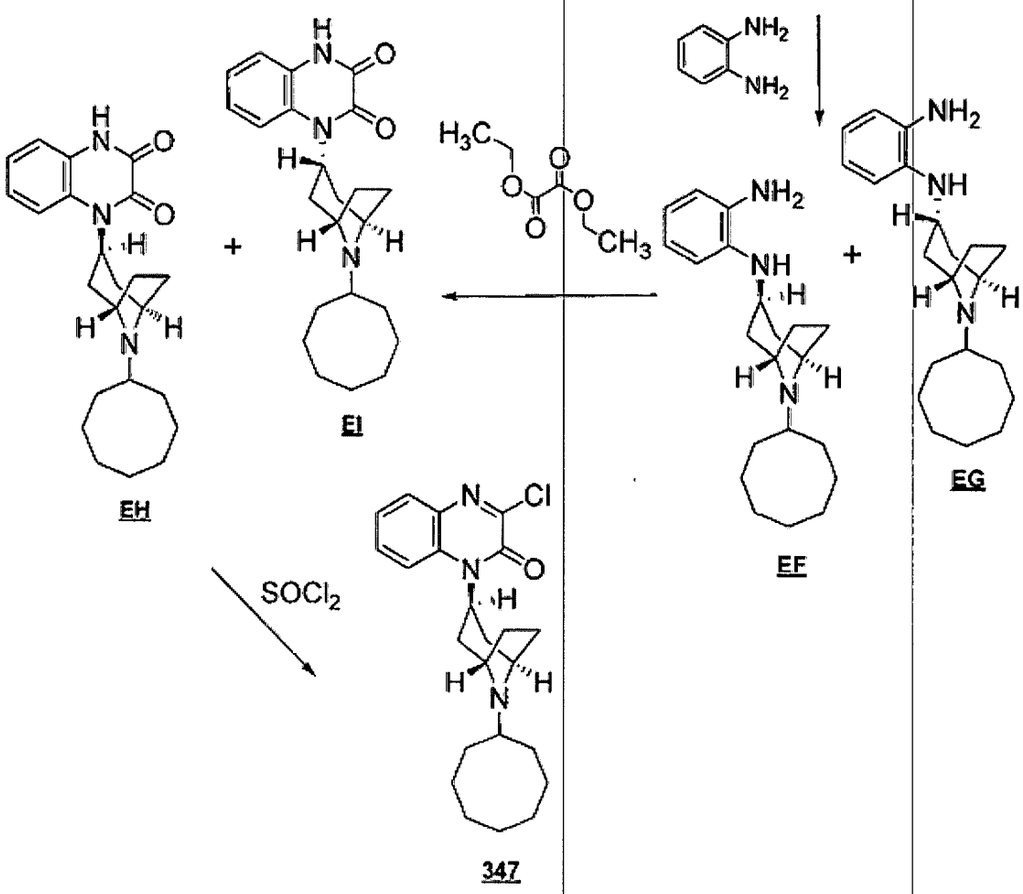
160 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **131** como un sólido amarillo pálido.

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **131**, ácido *exo*-4-(8-adamantan-1-il-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **131**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, $(CD_3)_2SO$): 14,07 (1H, bs), 8,17 (1H, m), 7,85 (1H, dd, J=7,6, 1.28Hz), 7,69 (1H, t, J=8,28Hz), 7,44 (1H, t, J=7.6Hz), 5,29 (1H, bs), 4,54 (2H, s), 3,11 (2H, t, J=12,93Hz), 2,28-2,04 (13H, m), 1,94 (2H, d, J=11,67Hz), 1,62 (6H, s); MS: *m/z*=434,5 $[M+1]^+$ (Calculado: 434,5).

5.14 Ejemplo 14





El compuesto de Fórmula **EB**, (bromometil)benceno (6,5 g, 38 mmol, Sigma-Aldrich), se agregó a una mezcla del compuesto de Fórmula **EA**, 8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ona (5 g, 36 mmol, Sigma-Aldrich), en acetona (100 mL) durante 30 minutos a una temperatura de alrededor de 25°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a una temperatura de alrededor de 25°C por 1 hora después a 38°C por 2 horas. A continuación, la mezcla se enfrió a una temperatura de alrededor de 25°C, se filtró, y se lavó dos veces con hexanos (10 mL para cada lavado) para proporcionar 10 g del compuesto de Fórmula **EC** como un sólido blanco (de rendimiento 85%).

El compuesto de Fórmula **EC**, bromuro de 8-bencil-8-metil-3-oxo-8-azoniabiciclo[3.2.1]octano (5 g, 16,1 mmol), se

mezcló con 40 mL de etanol y 20 mL de agua. Durante 30 minutos, ésta mezcla se agregó a una mezcla del compuesto de Fórmula **ED** (ciclooctanamina, 2,0 g, 16 mmol, Sigma-Aldrich) y K_2CO_3 (0,2 g, 1,4 mmol) en etanol (150 mL) a 70°C. Después de 3 horas a 70°C, la mezcla de reacción se enfrió a una temperatura de alrededor de 25°C y se concentró bajo presión reducida. El resíduo se trató con agua (50 mL) y se extrajo tres veces con $CHCl_3$ (100 mL para cada extracción). Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL) y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 3,5 g del compuesto de Fórmula **EE** (de rendimiento 92%).

Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (50 mmol) a una mezcla del compuesto de Fórmula **EE**, 8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ona (3 g, 12,8 mmol), y 1,2-fenilenediamina (3 g, 27,8 mmol) en 100 mL de CH_2Cl_2 a una temperatura de alrededor de 25°C. A continuación, se agregó 3 mL de ácido acético. La mezcla de reacción resultante se agitó a una temperatura de alrededor de 25°C por alrededor de 16 horas. A continuación, se agregaron MeOH (2 mL) y agua (25 mL) y la mezcla se neutralizó con amonio acuoso 28% para ajustar el pH a alrededor de 8. La porción orgánica se separó, se lavó con salmuera (10 mL), se concentró bajo presión reducida, y se cromatografió en una columna con sílica gel eluida con EtOAc:MeOH:TEA 10:1:1 para proporcionar 2,8 g de una mezcla de **EF** y **EG** como aceite café (de rendimiento 68%).

La identificación del compuesto de Fórmula **EF**, N^1-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)benceno-1,2-diamina, se confirmó utilizando TLC.

Compuesto **EF**: TLC (SiO_2) EtOAc:MeOH:NH_4OH 100:7:1: Rf=0,6 con detección UV, reactivo de Dragendorff.

La identificación del compuesto de Fórmula **EG**, N^1-((*exo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)benceno-1,2-diamina, se confirmó utilizando TLC.

Compuesto **EG**: TLC (SiO_2) EtOAc:MeOH:NH_4OH 100:7:1: Rf=0,4 con detección UV, reactivo de Dragendorff.

Una mezcla del aceite café de arriba (0,3 g, de los compuestos de Fórmula **EF** y **EG**) en 20 mL de oxalato de dietilo (Sigma-Aldrich) se calentó a 140°C por 16 horas. Después de enfriar a una temperatura de alrededor de 25°C, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaOH 2N acuoso (30 mL), se lavó con salmuera (20 mL), se concentró bajo presión reducida, y se cromatografió en una columna con sílica gel se eluyó con EtOAc:hexano:MeOH:TEA 5:5:0.5:0.5 para proporcionar 60 mg y 20 mg de los dos compuestos de Fórmula **EH** y **EI**, respectivamente, cada uno como un sólido blanco (de rendimiento 18% y 6%, respectivamente).

La identificación del compuesto de Fórmula **EH**, 1-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)quinoxalin-2,3(1*H*,4*H*)-diona (es decir, el isómero *endo*), se confirmó utilizando ^1H RMN, LC/MS y TLC.

Compuesto **EH**: ^1H RMN: δ_H (400MHz, (CD_3OD+$CDCl_3$)): 7,51 (1H, d, J=7,9Hz), 7,11-7,21 (m, 3H), 5,16-5,24 (m, 1H), 4,08 (br, 2H), 2,9 (br, 1H), 2,56-2,64 (m, 2H), 2,06-2,26 (m,

6H), 1,72-1,96 (m, 6H), 1,32-1,62 (m, 8H); LC/MS (100%, t_r=4,988min): *m/z*=382,4 $[M+H]^+$ (Calculado: 381,5); TLC (SiO_2) EtOAc:MeOH:NH_4OH: 100:7:1 Rf=0,5 con reactivo de Dragendorff, detección UV.

La identificación del compuesto de Fórmula **EI**, 1-((*exo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)quinoxalin-2,3(1*H*,4*H*)-diona (es decir, el isómero *exo*), se confirmó utilizando ^1H RMN, LC/MS y TLC.

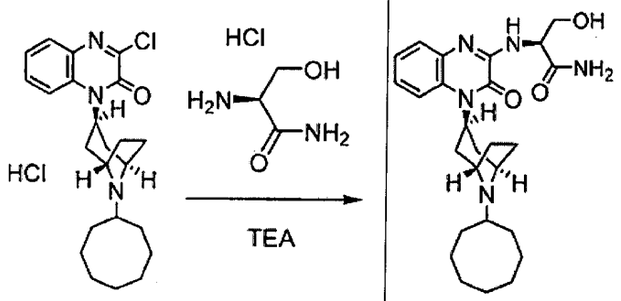
Compuesto **EI**: ^1H RMN: δ_H (400MHz, (CD_3OD+$CDCl_3$)): 7,62 (br, 1H), 7,21-7,24 (m, 3H), 4,95 (br, 1H), 3,75 (br, 2H), 3,36 (br, 1H), 2,91-2,98 (m, 2H), 2,06-2,16 (m, 2H), 1,42-1,96 (m, 18H); LC/MS (100%, t_r=4,718 min): *m/z*=382,2 $[M+H]^+$ (Calculado: 381,5); TLC (SiO_2) 100:7:1 EtOAc:MeOH:NH_4OH: Rf=0,45 con reactivo de Dragendorff, detección UV.

El compuesto de Fórmula **EH** (191 mg, 0,500 mmol) se suspendió en cloruro de tionilo (0,8 mL, Sigma-Aldrich). Se agregó una cantidad catalítica de DMF y la mezcla de reacción se calentó a reflujo por 30 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se agregó dietil éter (5 mL). Se formó un precipitado. El precipitado se filtró y se lavó con dietil éter para proporcionar 196 mg del clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **347** como un sólido amarillo pálido (de rendimiento 90%). A continuación, éste clorhidrato se suspendió en $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con $CHCl_3$ para proporcionar el compuesto libre de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **347**, es decir, el isómero *endo*.

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **347**, 3-cloro-1-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)quinoxalin-2(1*H*)-ona, se confirmó utilizando ^{1}H RMN.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **347**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 7,80 (1H, d, J=8,1Hz), 7,60-7,54 (2H, m), 7,37-7,33 (1H, m), 5,17 (1H, br s), 3,67 (2H, br s), 2,34-2,22 (5H, m), 2,04-1,98 (2H, m), 1,89-1,36 (16H, m).

5.15 Ejemplo 15



347 **98**

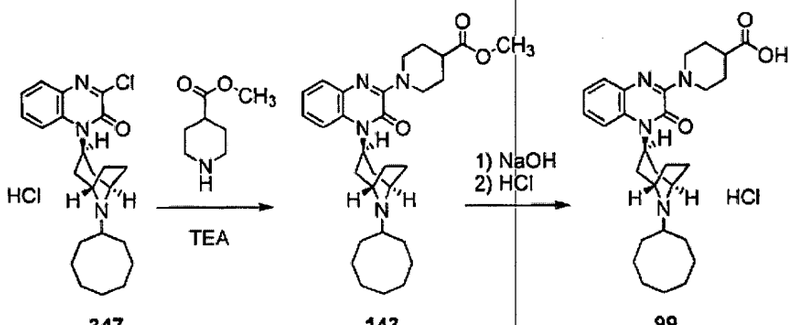
TEA (1,2 mmol) y clorhidrato de serina amida (es decir, clorhidrato de (*S*)-2-amino-3-hidroxipropanamida, 0,45 mmol, Sigma-Aldrich) se agregaron a una mezcla del clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **347** (130 mg, 0,3 mmol) en *N*-metil pirrolidina (3 mL) a 25°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 80°C por 3 horas. Después de enfriar a una temperatura de alrededor de 25°C se detuvo con agua (3 mL), la mezcla se extrajo tres veces con EtOAc/agua (50 mL para cada extracción), se lavó tres veces con agua (50 mL para cada lavado), se secó con (Na_2SO_4), y concentró bajo presión

reducida para proporcionar un aceite amarillo. El aceite se cromatografió en una columna con sílica gel eluida con un gradiente desde $CHCl_3$:MeOH:amonio acuoso 95:5:0.5 a $CHCl_3$:MeOH:amonio acuoso 9:1:0.1 para proporcionar 42 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **98** como un sólido amarillo pálido amorfo (de rendimiento 30%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **98**, (2*S*)-2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilamino)-3-hidroxipropanamida, se confirmó utilizando ^1H RMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **98**: ^1H RMN: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 7,46-7,41 (3H, m), 7,28-7,15 (4H, m), 5,05 (1H, t, J=5,83Hz), 4,45-4,41 (1H, m), 0,85-3,64 (4H, m), 2,38-1,41 (23H, m); LC/MS (98%, t_r=1,24min): *m/z*=468,2 $[M+H]^+$ (Calculado: 467,6).

5.16 Ejemplo 16



347 **143** **99**

De manera similar al Ejemplo 15, el siguiente compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **347**.

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **143** se preparó utilizando piperidina-4-carboxilato de metilo (Sigma-Aldrich) en vez de clorhidrato de serina amide (de rendimiento 73%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **143**, 1-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)piperidina-4-carboxilato de metilo, se confirmó utilizando ^{1}H RMN.

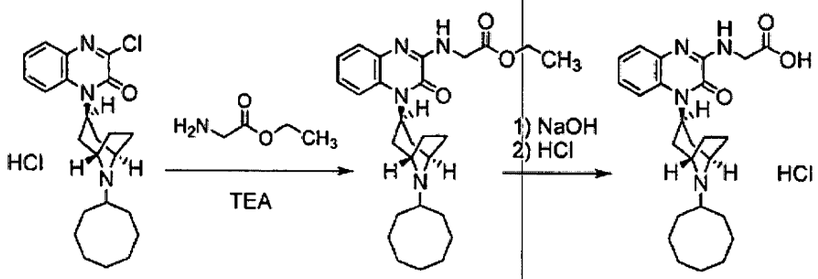
Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **143**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 7,45-7,18 (4H, m), 5,19 (1H, s), 4,57 (2H, d, J=13,18Hz), 3,62 (5H, s), 3,04 (2H, t, J=11,15Hz), 2,64 (1H, d, J=11,15Hz), 2,36 (1H, s), 2,19 (2H, s), 2,02-1,40 (24H, m).

El clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **99** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **143** de manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **174** en el Ejemplo 7 (de rendimiento 70%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **99**, ácido 1-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)piperidina-4-carboxílico, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **99**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 10,50 (1H, s), 7,84 (1H, d,

J=8,11Hz), 7,50 (1H, dd, J=7,60, 1,52Hz), 7,26 (2H, ddd, J=20,78, 12,67, 5,32Hz), 5,83 (1H, t, J=9,38Hz), 4,61 (2H, d, J=13,18Hz), 4,21 (3H, s), 3,10 (2H, t, J=11,41Hz), 2,93 (1H, s), 2,67-2,54 (3H, m), 1,88 (22H, m); LC/MS (100%, t_r=1,79min): *m/z*=493,3 $[M+H]^+$ (Calculado: 492,7).



347 **144** **106**

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **144** se preparó utilizando etil éster de glicina (es decir, 2-aminoacetato de etilo, Sigma-Aldrich) en vez de clorhidrato de serina amida (de rendimiento 67%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **144**, 2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il-amino)acetato de etilo, se confirmó utilizando MS.

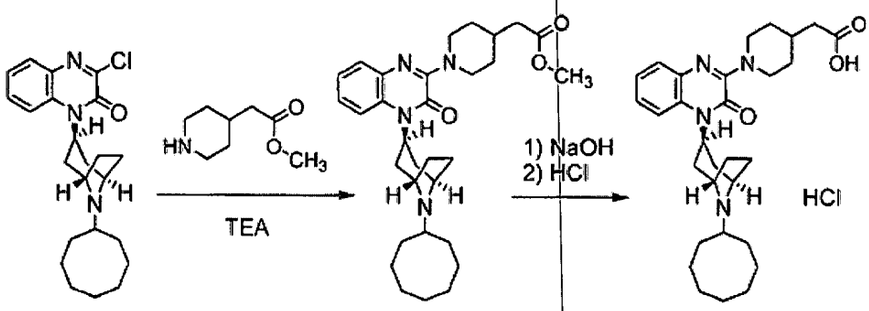
Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **144**: MS: *m/z*=467,3 $[M+H]^+$ (Calculado: 466,6).

El clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **106** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **144** de manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **174** en Ejemplo el 7 (de rendimiento 88%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **106**, ácido 2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-

8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il-amino)acético, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **106**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 10,25 (0,9H, s), 9,43 (0,1H, s), 7,85-7,77 (2H, m), 7,41 (1H, dd, J=7,10, 2,03Hz), 7,25 (2H, ddd, J=16,86, 9,25, 2,91Hz), 5,81 (0,9H, t, J=9,38Hz), 5,15 (0,1H, s), 4,21 (2H, s), 4,06 (2H, d, J=6,08Hz), 2,93 (1H, s), 2,65 (2H, dt, J=17,07, 6,72Hz), 2,40-1,39 (22H, m); LC/MS (100%, t_r=1,46min): *m/z*=439,2 $[M+H]^+$ (Calculado: 438,6).



347 **175** **176**

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **175** se preparó utilizando 2-(piperidin-4-il)acetato de metilo (Sigma-Aldrich) en vez de clorhidrato de serina amida (de rendimiento 89%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **175**, 2-(1-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)piperidin-4-il)acetato de metilo, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

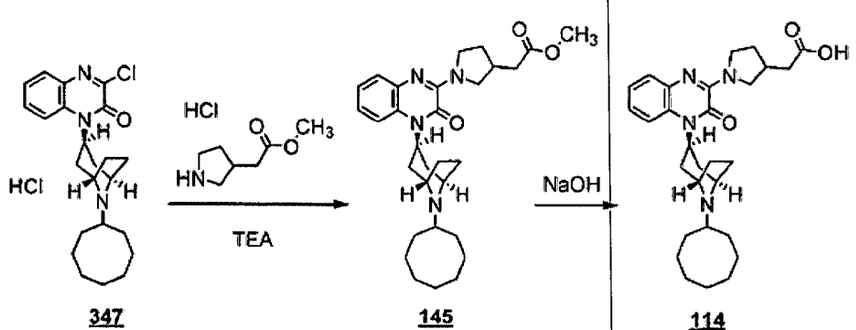
Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **175**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 7,52 (1H, d, J=8,0Hz), 7,37 (1H, d, J=8,0Hz), 7,20 (2H, m), 5,20 (1H, br), 4,71 (2H, d,

J=12,0Hz), 3,69 (3H, s), 3,65 (2H, m), 2,90 (2H, t, J=12,0Hz), 2,40-1,90 (7H, m), 1,90-1,35 (22H, m); LC/MS: *m/z*=521 $[M+H]^+$ (Calculado: 520,3).

El clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **176** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **175** de manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **174** en el Ejemplo 7 (de rendimiento 76%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **176**, ácido 2-(1-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-il)piperidin-4-il)acético, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **176**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 12,1 (1H, m), 10,4 (0,9H, m), 9,52 (0,1H, m), 7,80 (1H, m), 7,43 (1H, m), 7,21 (2H, m), 5,80 (1H, m), 4,70 (2H, d, J=12,0Hz), 4,20 (2H, m), 2,92 (2H, t, J=12,0Hz), 2,60 (2H, m), 2,40-1,23 (27H, m); LC/MS (100%, t_r=1,84min): *m/z*=507 $[M+H]^+$ (Calculado: 506,3).



347 **145** **114**

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **145** se preparó utilizando el clorhidrato de 2-

(pirrolidin-3-il)acetato de metilo en vez de clorhidrato de serina amida (de rendimiento 90%).

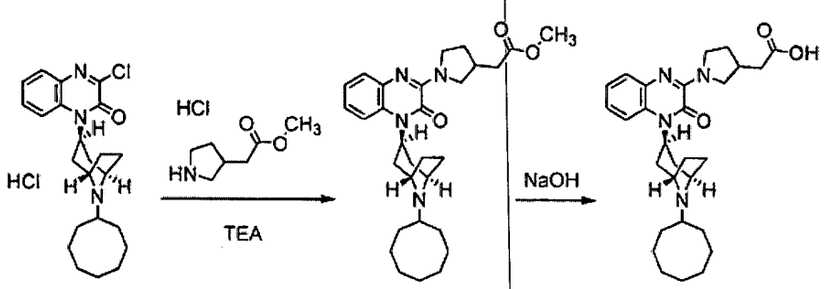
La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **145**, 2-(1-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il) pirrolidin-3-il)acetato de metilo, se confirmó utilizando ^{1}H RMN.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **145**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 7,31 (2H, dt, J=16,90, 6,84Hz), 7,19-7,11 (2H, m), 5,12 (1H, br), 3,80 (6H, m), 3,62 (3H, s), 2,35 (1H, s), 2,22-1,38 (23H, m).

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **114** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **145** de manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **111** en el Ejemplo 5 (de rendimiento 71%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **114**, ácido 2-(1-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro quinoxalin-2-il)pirrolidin-3-il)acético, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **114**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 7,32 (2H, td, J=10,01, 3,72Hz), 7,19-7,10 (2H, m), 5,17 (1H, br), 4,22-3,03 (6H, br), 2,41 (4H, m), 2,25-1,37 (24 H, m); LC/MS (99%, t_r=1,39min): *m/z*=493,3 $[M+H]^+$ (Calculado: 492,7).



347 **145** **114**

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **177** se preparó utilizando 3-aminopirrolidin-3-carboxilato de metilo (Sigma-Aldrich) en vez de clorhidrato de serina amida (de rendimiento 88%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **177**, 3-amino-1-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)pirrolidin-3-carboxilato de metilo, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

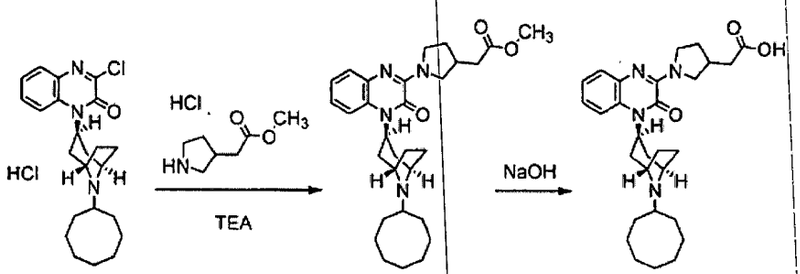
Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **177**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 7,45 (1H, m), 7,30 (1H, m), 7,13 (2H, m), 5,20 (1H, br), 4,30-4,00 (4H, m), 3,77 (3H, s), 3,65 (2H, m), 2,50-2,00 (9H, m), 1,90-1,36 (16H, m); LC/MS: *m/z*=508 $[M+H]^+$ (Calculado: 507,3).

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **178** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **177** de manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **111** en el Ejemplo 5 (de rendimiento 72%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **178**, ácido 3-amino-1-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro-

quinoxalin-2-il)pirrolidin-3-carboxílico, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **178**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 7,90 (2H, br), 7,36 (2H, m), 7,17 (2H, m), 5,20 (1H, m), 4,40-3,50 (6H, m), 2,50-1,30 (25H, m); LC/MS (100%, t_r=1,12min): *m/z*=494 $[M+H]^+$ (Calculado: 493,3).



347 **145** **114**

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **179** se preparó utilizando clorhidrato de 4-(aminometil)benzoato de metilo (Sigma-Aldrich) en vez de clorhidrato de serina amida (de rendimiento 36%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **179**, 4-((4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilamino)metil)benzoato de metilo, se confirmó utilizando LC/MS.

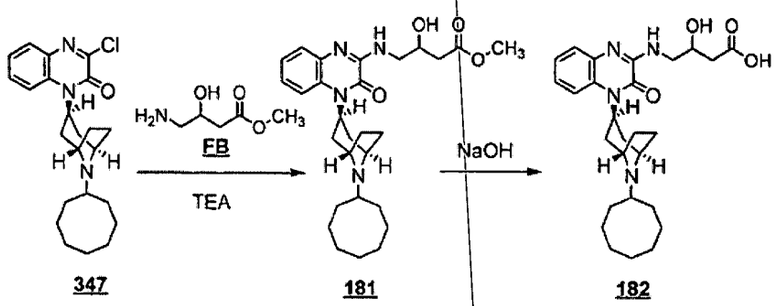
Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **179**: LC/MS: *m/z*=529 $[M+H]^+$ (Calculado: 528).

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **180** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **179** de manera similar

a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **111** en el Ejemplo 5 (de rendimiento 28%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **180**, ácido 4-((4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-ilamino)metil)benzoico, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **180** ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 10,24 (br, 1H), 8,67 (br, 1H), 7,88 (d, 2H, J=8,1Hz), 7,78-7,79 (m, 1H), 7,49 (d, 2H, J=8,1Hz), 7,39-7,45 (m, 1H), 7,20-7,27 (m, 2H), 5,76-5,80 (m, 1H), 4,71 (m, 2H), 4,18-4,26 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 2,60-2,67 (m, 2H), 1,39-2,38 (m, 20H); LC/MS: *m/z*=515 $[M+H]^+$ (Calculado: 514).



347 **181** **182**

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **181** se preparó utilizando clorhidrato de 4-amino-3-hidroxibutanoato de metilo (**FB**) en vez de serina amida (de rendimiento 28%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **181**, 4-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilamino)-3-hidroxibutanoato de metilo, se confirmó utilizando LC/MS.

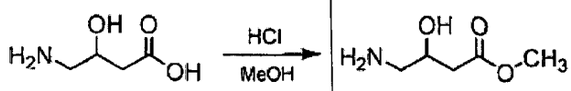
Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **181**: LC/MS: *m/z*=497 $[M+H]^+$ (Calculado: 496).

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **182** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **181** de manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **111** en el Ejemplo 5 (de rendimiento 46%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **182**, ácido 4-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilamino)-3-hidroxibutanoico, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

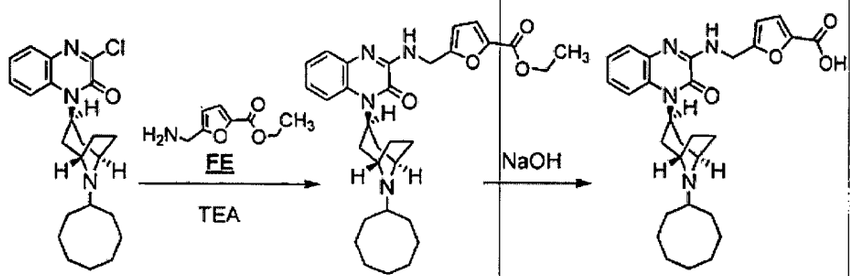
Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **182**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 7,31-7,40 (m, 2H), 7,16-7,24 (m, 2H), 4,01 (m, 1H), 3,63 (m, 2H), 3,29-3,41 (m, 2H), 1,39-2,37 (m, 25H); LC/MS: *m/z*=483 $[M+H]^+$ (Calculado: 482).

El compuesto de Fórmula **FB** se preparó como sigue:



FA **FB**

Una mezcla de ácido 4-amino-3-hidroxibutanoico (**FA**, 1,00g, 8,40 mmol, Sigma-Aldrich) y HCl concentrado (1 mL) en MeOH (20 mL) se calentó a reflujo por 19 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida para proporcionar 1,43 g del compuesto de Fórmula **FB** como un aceite incoloro (de rendimiento >98%).



347 **183** **184**

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **183** se preparó utilizando 5-(aminometil)furan-2-carboxilato de etilo (**FE**) en vez de clorhidrato de serina amida (de rendimiento 27%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **183**, 5-((4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilamino)metil)furan-2-carboxilato de etilo, se confirmó utilizando LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **183**: LC/MS: m/z=533 $[M+H]^+$ (Calculado: 532).

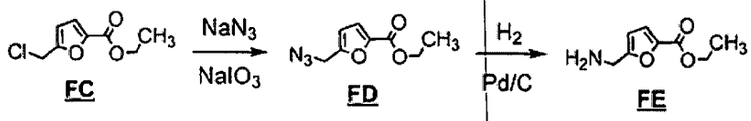
El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **184** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **183** de manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **111** en el Ejemplo 5 (de rendimiento 37%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **184**, ácido 5-((4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilamino)metil)furan-2-carboxílico, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida

184: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 10,65 (br, 1H), 8,55 (br, 1H), 7,89-7,90 (m, 1H), 7,52-7,53 (m, 1H), 7,24-7,27 (m, 2H), 7,14-7,24 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,93-5,97 (m, 2H), 4,69 (m, 2H), 4,15-4,23 (m, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,62-2,67 (m, 2H), 2,18-2,34 (m, 6H), 1,27-1,96 (m, 14H); LC/MS: *m/z*=505 $[M+H]^+$ (Calculado: 504).

El compuesto de Fórmula **FE** se preparó como sigue:



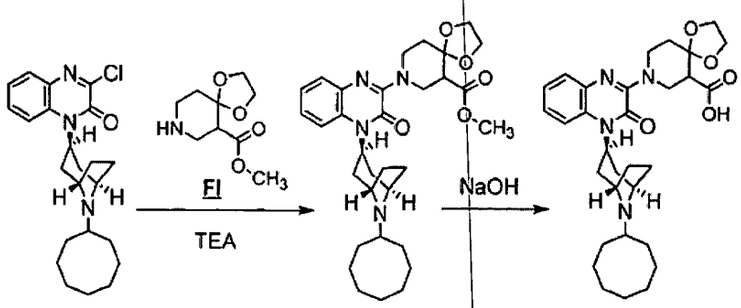
FC **FD** **FE**

Una mezcla de 5-(clorometil)furan-2-carboxilato de etilo (**FC**, 1,00 g, 5,30 mmol, Sigma-Aldrich), azida de sodio (379,1 mg, 5,83 mmol, Sigma-Aldrich), y yodato de sodio (cantidad catalítica, Sigma-Aldrich) en DMF a una temperatura de alrededor de 25°C se agitó por 24 horas. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc/agua. La porción orgánica se separó, se lsvó con salmuera, se secó con (Na_2SO_4), se filtró, y concentró bajo presión reducida para proporcionar un resíduo. El resíduo se cromatografió en una columna con sílica gel se eluyó con EtOAc:hexano 1:10 para proporcionar 950 mg del compuesto de Fórmula **FD** como un sólido amarillo pálido (de rendimiento 92%).

La identificación del compuesto de Fórmula **FD**, 5-(azidometil)furan-2-carboxilato de etilo, se confirmó utilizando ^{1}H RMN.

Compuesto **FD**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 7,14 (d, 1H, J=3,4Hz), 6,47 (d, 1H, J=3,4Hz), 4,39 (s, 2H), 4,37 (q, 2H, J=7,1Hz), 1,38 (t, 3H, J=7,1Hz).

Bajo atmósfera de hidrógeno, una mezcla del compuesto de Fórmula **FD** (952 mg, 4,88 mmol), 20% paladio sobre carbono (100 mg, Sigma-Aldrich), y MeOH (10 mL) se agitó a una temperatura de alrededor de 25°C por 3,5 horas. El Pd/C se filtró, la mezcla se lavó con MeOH, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 843 mg del compuesto de Fórmula **FE** como un aceite café (de rendimiento >98%).



347 **185** **186**

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **185** se preparó utilizando 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano-6-carboxilato de metilo (**FI**) en vez de clorhidrato de serina amida (de rendimiento 67%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **185**, 8-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano-6-carboxilato de metilo, se confirmó utilizando LC/MS.

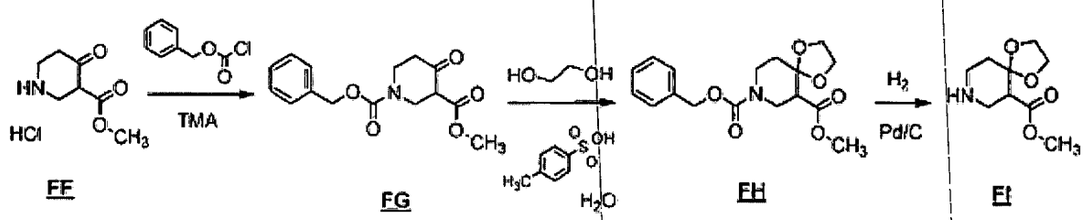
Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **185**: LC/MS: *m/z*=565 $[M+H]^+$ (Calculado: 564).

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **186** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **185** de manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **111** en el Ejemplo 5 (de rendimiento 27%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **186**, ácido 8-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano-6-carboxílico, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **186**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 12,25 (br, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,28-7,35 (m, 1H), 7,19-7,21 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,92 (m, 4H), 3,61 (m, 2H), 2,68-2,73 (m, 1H), 1,40-2,45 (m, 25H); LC/MS: *m/z*=551 $[M+H]^+$ (Calculado: 550).

El compuesto de Fórmula **FI** se preparó como sigue:



FF **FG** **FH** **FI**

Después de enfriar una mezcla del compuesto de Fórmula **FF** (clorhidrato 4-oxopiperidina-3-carboxilato de metilo, 5,00 g, 25,8 mmol, Sigma-Aldrich) y TMA (9,00 mL, 64,6 mmol, Sigma-Aldrich) en DCM (50 mL)a una temperatura de 0°C se agregó, carbonoclorhidrato de bencilo (4,85 g, 28,4 mmol, Sigma-Aldrich) durante un periodo de 10 minutos. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó por 1

hora a una temperatura de 0°C, se calentó a una temperatura de alrededor de 25°C, y se agitó por 1 hora más. A continuación, la mezcla de reacción se extrajo con DCM/agua. La porción orgánica se separó, se lavó con HCl 2N acuoso, se lavó con $NaHCO_3$ saturado, se lavó con salmuera, se secó con ($MgSO_4$), se filtró, y concentró bajo presión reducida para proporcionar 6,38 g del compuesto de Fórmula **FG** como un aceite incoloro (de rendimiento 85%).

La identificación del compuesto de Fórmula **FG**, 3-metil 4-oxopiperidina-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo, se confirmó utilizando ^1H RMN.

Compuesto **FG**: ^1H RMN: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 3,94-4,03 (m, 4H), 3,72 (s, 3H), 3,16-3,21 (m, 1H), 3,02-3,09 (m, 2H), 2,85-2,92 (m, 1H), 2,66-2,68 (m, 1H), 1,99-2,06 (m, 1H), 1,54-1,60 (m, 1H).

Una mezcla de reacción del compuesto de Fórmula **FG** (6,38 g, 21,9 mmol), etano-1,2-diol (3,66 mL, 65,7 mmol, Sigma-Aldrich), y monohidrato de ácido 4-metilbenceno sulfónico (200 mg, Sigma-Aldrich) en tolueno (150 mL) se calentó a reflujo por 21 horas. La mezcla de reacción se extrajo con dietil éter:agua. La porción orgánica se separó, se lavó con $NaHCO_3$ saturado, se lavó en salmuera, se secó con (Na_2SO_4), se filtró, y concentró bajo presión reducida para proporcionar un resíduo. El resíduo se cromatografió en una columna con sílica gel eluida con un gradiente desde EtOAc:n-hexano 0%:100% EtOAc:n-hexano 50%:50% para proporcionar 2,48 g del compuesto de Fórmula **FH** como un aceite incoloro (de rendimiento 34%).

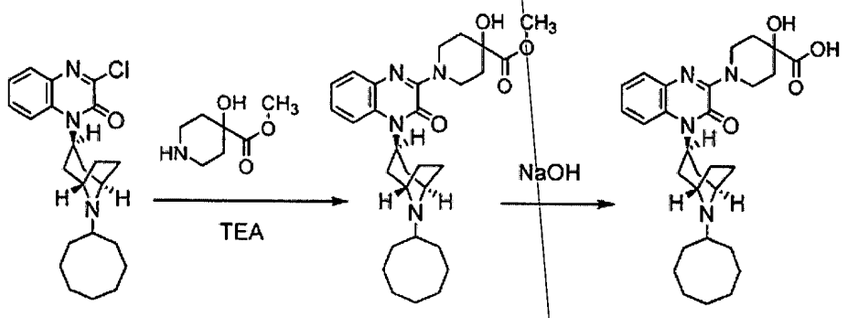
La identificación del compuesto de Fórmula **FH**, 8-bencil 6-metil 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano-6,8-dicarboxilato se confirmó utilizando LC/MS.

Compuesto **FH**: LC/MS: *m/z*=336 $[M+H]^+$ (Calculado: 335), 358 $[M+Na]^+$ (Calculado: 357).

Bajo atmósfera de hidrógeno, una mezcla del compuesto de Fórmula **FH** (2,48 g, 7,40 mmol), 20% paladio sobre carbono (200 mg), y MeOH (50 mL) se agitó a una temperatura de alrededor de 25°C por 3 horas. El Pd/C se filtró, la mezcla se lavó con MeOH, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 1,50 g del compuesto de Fórmula **FI** como un aceite amarillo pálido (de rendimiento >98%).

La identificación del compuesto de Fórmula **FI** se confirmó utilizando ^{1}H RMN.

Compuesto **FI**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 11,99 (s, 1H), 7,32-7,40 (m, 5H), 5,16 (s, 2H), 4,14 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,63-3,66 (m, 2H), 2,40 (m, 2H).



347 **187** **188**

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **187** se preparó utilizando 4-hidroxipiperidina-4-carboxilato de metilo (Sigma-Aldrich) en vez de clorhidrato de serina amida (de rendimiento 97%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **187**, 1-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)-4-hidroxipiperidina-4-carboxilato de metilo, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

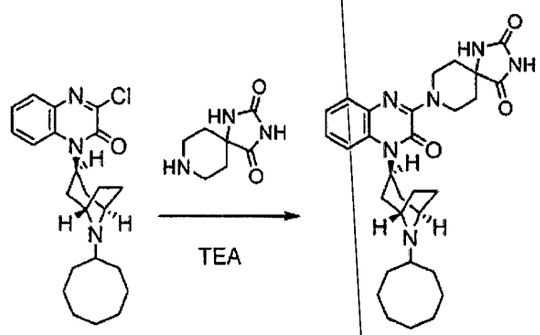
Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **187**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 7,43 (1H, d, J=8,0Hz), 7,36 (1H, d, J=8,0Hz), 7,29 (1H, t, J=8,0Hz), 7,20 (1H, t,J=8,0Hz), 5,56 (1H, s), 5,20 (1H, br), 4,42 (2H, d, J=13,18Hz), 3,65 (3H, s), 3,65-3,60 (2H, m), 3,36 (2H, m), 2,36 (1H, m), 2,18 (2H, m), 2,02-1,30 (20H, m); LC/MS: *m/z*=523 $[M+H]^+$ (Calculado: 522).

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **188** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **187** de manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **111** en el Ejemplo 5 (de rendimiento 84%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **188**, ácido 1-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)-4-hidroxipiperidina-4-carboxílico, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **188**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 11,00-10,00 (1H, br) 7,74 (1H, d, J=8,0Hz), 7,45 (1H, d, J=8,0Hz), 7,26-7,22 (2H, m), 5,67 (1H, br), 5,90-5,10 (1H, br), 4,47 (2H, d, J=12,6Hz), 4,18 (2H, s), 3,34 (2H, m), 2,92 (1H, m), 2,54 (2H, m), 2,25

(6H, m), 2,01-1,40 (18H, m); LC/MS (100%, t_r=1,53min): *m/z*=509 $[M+H]^+$ (Calculado: 508).



347 **189**

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **189** se preparó utilizando 1,3,8-triazaspiro [4.5]decano-2,4-diona (Sigma-Aldrich) en vez clorhidrato de serina amida (de rendimiento 92%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **189**, 8-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **189**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 10,71 (1H, s), 8,63 (1H, s), 7,45 (1H, d, J=7,6Hz), 7,37 (1H, m), 7,31 (1H, m), 7,21 (1H, m), 5,40-5,10 (1H, br), 4,49 (2H, s), 3,62 (2H, s), 3,38 (2H, m), 2,70 (1H, s), 2,36 (1H, m), 2,19 (2H, m), 2,10-1,30 (22H, m); LC/MS (100%, t_r=1,53min): *m/z*=533 $[M+H]^+$ (Calculado: 532).

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **190** se preparó utilizando 2-(2-

aminoacetamido)acetato de metilo (Sigma-Aldrich) en vez de clorhidrato de serina amida (de rendimiento 66%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **190**, 2-(2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilamino)acetamido)acetato de metilo, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y MS.

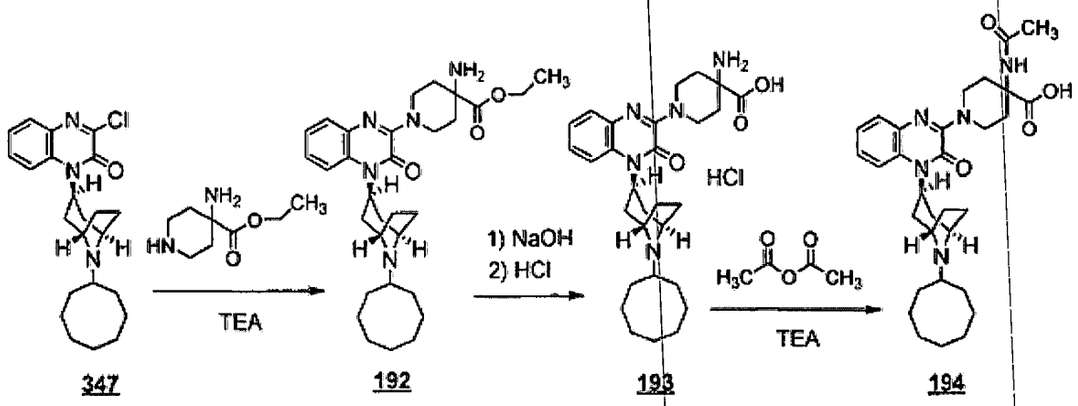
Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **190**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 8,35 (1H, m), 7,70 (1H, m), 7,39 (2H, m), 7,27 (1H, m), 7,21 (1H, m), 5,00 (1H, br), 4,02 (2H, d, J=8,0Hz), 3,65 (2H, m), 3,63 (3H, s), 2,45-1,30 (19H, m); MS: *m/z*=510 $[M+H]^+$ (Calculado: 509).

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **191** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **190** de manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **111** en el Ejemplo 5 (de rendimiento 51%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **191**, ácido 2-(2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-ilamino)acetamido)acético, se confirmó utilizando ^{1}HRMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **191**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 8,21 (1H, m), 7,69 (1H, m), 7,58 (1H, m), 7,40 (1H, d, J=8,0Hz), 7,26 (1H, m), 7,20 (1H, m), 5,40 (1H, br), 4,03 (2H, d, J=4,0Hz), 3,96 (2H, m), 3,75

(2H, d, J=4,0Hz), 2,70-(3H, m), 2,30-1,30 (20H, m); LC/MS (100%, t_r=1,31min): *m/z*=496 $[M+H]^+$ (Calculado: 495).



347 **192** **193** **194**

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **192** se preparó utilizando 4-aminopiperidina-4-carboxilato de etilo (Sigma-Aldrich) en vez de clorhidrato de serina amida (de rendimiento 92%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **192**, 4-amino-1-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)piperidina-4-carboxilato de etilo, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **192**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 7,43 (1H, d, J=8,0Hz), 7,35 (1H, d, J=8,0Hz), 7,28 (1H, t, J=8,0Hz), 7,21 (1H, t, J=8,0Hz), 5,20 (1H, br), 4,10 (4H, m), 3,62 (4H, m), 2,35 (1H, m), 2,20 (2H, m), 2,10-1,40 (24H, m), 1,20 (3H, t, J=8,0Hz); MS: *m/z*=536 $[M+H]^+$ (Calculado: 535).

El clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **193** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **192** De manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo

Quinoxalina Sustituida **174** en el Ejemplo 7 (de rendimiento 89%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **193**, ácido 4-amino-1-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro- quinoxalin-2-il)piperidin-4-carboxílico, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **193**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 10,75 (0,9H, m), 10,11 (0,1H, m), 8,82 (3H, s), 7,92 (0,9H, d, J=8,62Hz), 7,79 (0,1H, d, J=8,0Hz), 7,53 (1H, d, J=8,0Hz), 7,30 (2H, m), 5,99-5,89 (0,9H, m), 5,10 (0.1H, m), 4,21-3,87 (8H, m), 2,92 (1H, s), 2,66-2,55 (2H, m), 2,36-1,23 (24H, m); LC/MS (98%, t_r=1,09min): *m/z*=508 $[M+H]^+$ (Calculado: 507).

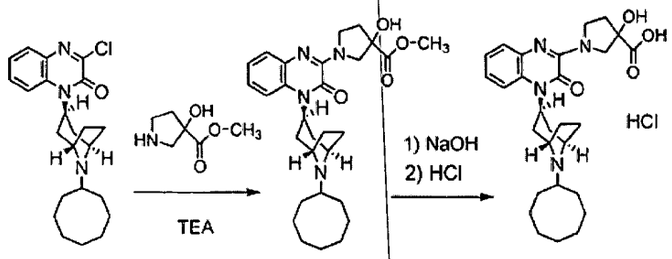
A una mezcla del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **193** (130 mg, 0,211 mmol) y CH_2Cl_2 (4 mL) a 0°C se agregó anhídrido acético (23,7 mg, 0.232 mmol, Sigma-Aldrich) y TEA (131µL, 0,948 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C por 2 horas.

Después de concentrar bajo presión reducida, la mezcla de reacción se diluyó con agua (2 mL) para precipitar un sólido blanco. El precipitado se filtró y se lavó con agua para proporcionar 38 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **194** como un sólido blanco (de rendimiento 33%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **194**, ácido 4-acetamido-1-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro

quinoxalin-2-il)piperidina-4-carboxílico, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **194**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 8,15 (1H, s), 7,45 (2H, m), 7,31 (1H, t, J=8,0Hz), 7,22 (1H, t, J=8,0Hz), 5,25 (1H, br), 4,36 (1H, d, J=12,0Hz), 3,90-3,20 (4H, m), 2,50 (1H, m), 2,30 (2H, m), 2,20-1,40 (24H, m), 1,87 (3H, s); LC/MS (100%, t_r=1,54min): *m/z*=550 $[M+H]^+$ (Calculado: 549).



347 **195** **196**

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **195** se preparó utilizando 3-hidroxipirrolidin-3-carboxilato de metilo (Sigma-Aldrich) en vez de clorhidrato de serina amida (de rendimiento 55%).

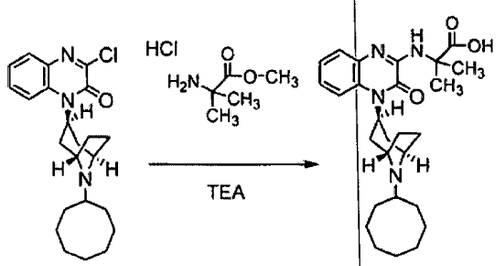
La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **195**, 1-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)-3-hidroxipirrolidin-3-carboxilato de metilo, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **195**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 7,36 (1H, d, J=8,0Hz), 7,31 (1H, d, J=8,0Hz), 7,20 (1H, t, J=8,0Hz), 7,15 (1H, t, J=8,0Hz), 5,88 (1H, s), 5,10 (1H, br), 4,20 (2H, br), 3,72 (3H, s), 3,62 (2H, m), 3,35 (2H, m), 2,36 (1H, m), 2,30-1,40 (24H, m); MS: *m/z*=509 $[M+H]^+$ (Calculado: 508).

El clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **196** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **195** de manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **174** en el Ejemplo 7 (de rendimiento 90%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **196**, ácido 1-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)-3-hidroxipirrolidin-3-carboxílico, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **196**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 10,58 (0,9H, s), 9,80 (0,1H, s), 7,83 (0,9H, m), 7,74 (0,1H, m), 7,65 (1H, s), 7,25 (2H, m), 5,85 (0,9H, m), 5,05 (0,1H, m), 4,60-3,80 (6H, m), 2,98 (1H, m), 2,62 (2H, m), 2,40-1,30 (22H, m); LC/MS (100%, t_r=1,34min): *m/z*=495 $[M+H]^+$ (Calculado: 494,5).



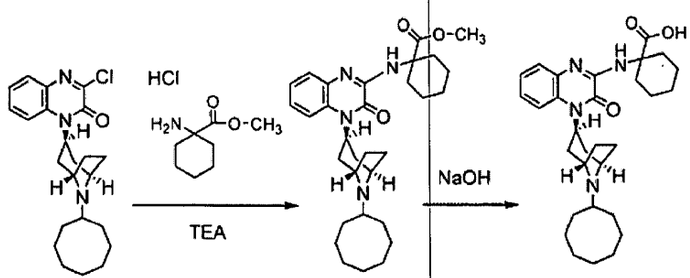
347 **197**

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **197** se preparó utilizando clorhidrato de 2-amino-2-metilpropanoato de metilo (Sigma-Aldrich) en vez de clorhidrato de serina amida (de rendimiento 30%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **197**, ácido 2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-

8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il-amino)-2-metilpropanoico, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **197**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 7,58 (1H, br), 7,52 (1H, s), 7,35 (1H, d, J=8,0Hz), 7,22 (2H, m), 5,40 (1H, br), 3,99 (2H, br), 2,65 (1H, m), 2,50 (2H, m), 2,40-1,40 (20H, m), 1,61 (6H, s); LC/MS (100%, t_r=1,81min): *m/z*=467 $[M+H]^+$ (Calculado: 466,5).



347 **198** **199**

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **198** se preparó utilizando clorhidrato de 1-aminociclohexanocarboxilato de metilo (Sigma-Aldrich) en vez de clorhidrato de serina amida (de rendimiento 35%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **198**, 1-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il-amino)ciclohexanocarboxilato de metilo, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y MS.

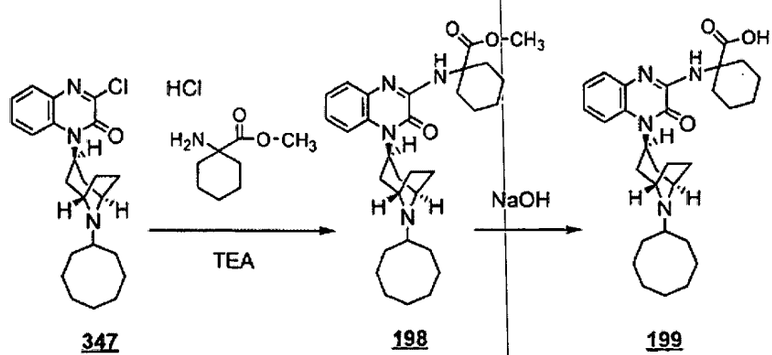
Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **198**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 7,40 (1H, d, J=8,0Hz), 7,26 (2H, m), 7,20 (1H, m), 7,05 (1H, s), 5,00 (1H, br), 3,65 (2H,

m), 3,56 (3H, s), 2,40-1,20 (33H, m); MS: *m/z*=521 $[M+H]^+$ (Calculado: 520).

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **199** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **198** de manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **111** en el Ejemplo 5 (de rendimiento 81%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **199**, ácido 1-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilamino)ciclohexano carboxílico, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **199**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 7,70 (1H, br), 7,30 (1H, d, J=8,0Hz), 7,25 (1H, t, J=8,0Hz), 7,21 (1H, t, J=8,0Hz), 6,88 (1H, s), 5,60 (1H, br), 4,02 (2H, br), 2,80-1,30 (31H, m); LC/MS (100%, t_r=2,04min): *m/z*=507 $[M+H]^+$ (Calculado: 506,5).



347 **198** **199**

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **200** se preparó utilizando 2-(2-oxopiperazin-1-il)acetato de etilo (Sigma-Aldrich) en vez de clorhidrato de serina amida (de rendimiento 89%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **200**, 2-(4-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)-2-oxopiperazin-1-il)acetato de etilo, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y MS.

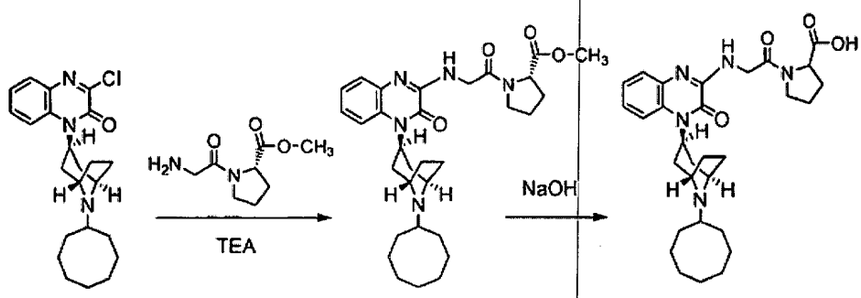
Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **200**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 7,55 (1H, d, J=8,0Hz), 7,41 (1H, d, J=8,0Hz), 7,27 (1H, t, J=8,0Hz), 7,21 (1H, t, J=8,0Hz), 5,20 (1H, br), 4,59 (2H, s), 4,28 (2H, m), 4,20 (2H, m), 3,67 (2H, m), 3,60 (2H, m), 2,40-2,00 (7H, m), 1,90-1,40 (16H, m), 1,27 (3H, t, J=8,0Hz); MS: *m/z*=550 $[M+H]^+$ (Calculado: 549).

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **201** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **200** De manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **111** en el Ejemplo 5 (de rendimiento 94%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **201**, ácido 2-(4-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-il)-2-oxopiperazin-1-il)acético, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **201**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 7,54 (1H, m), 7,48 (1H, d, J=8,0Hz), 7,34 (1H, t, J=8,0Hz), 7,24 (1H, t, J=8,0Hz), (1H, m), 4,44 (2H, s), 4,13 (2H, m), 4,04 (2H, s), 3,85 (2H, m),

3,53 (2H, m), 2,67 (1H, m), 2,37 (2H, m), 2,20-1,35 (20H, m); LC/MS (100%, t_r=1,52min): *m/z*=522 $[M+H]^+$ (Calculado: 521,5).



347 **202** **203**

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **202** se preparó utilizando 1-(2-aminoacetyl)pirrolidin-2-carboxilato de (*S*)-metilo (Sigma-Aldrich) en vez de clorhidrato de serina amida (de rendimiento 56%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **202**, 1-(2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilamino)acetil)pirrolidin-2-carboxilato de (*S*)-metilo, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y MS.

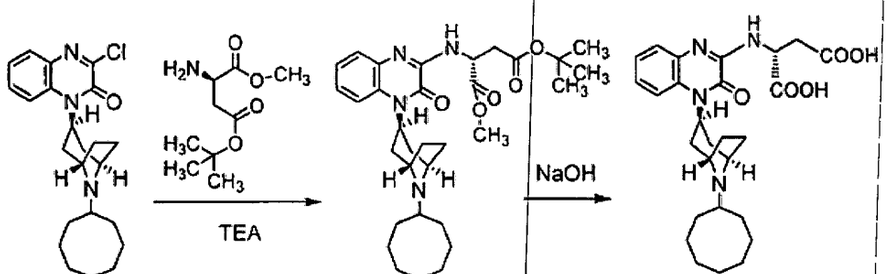
Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **202**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 7,51 (1H, d, J=8,0Hz), 7,41 (1H, d, J=8,0Hz), 7,20-7,05 (3H, m), 5,20 (1H, br), 4,57 (1H, m), 4,29 (2H, d, J=8,0Hz), 3,73 (2H, s), 3,65 (2H, m), 2,84 (3H, s), 2,40-1,40 (27H, m); MS: *m/z*=550 $[M+H]^+$ (Calculado: 549).

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **203** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **202** de manera similar

a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **111** en el Ejemplo 5 (de rendimiento 77%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **203**, ácido 1-(2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilamino)acetyl)pirrolidin-2-carboxílico, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **203**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 7,69 (1H, br), 7,45 (2H, m), 7,23 (2H, m), 5,60 (1H, br), 4,68 (0,2H, m), 4,30-3,80 (4,8H, m), 3,65 (2H, m), 2,90-1,30 (27H, m); LC/MS (100%, t_r=1,56min): *m/z*=536 $[M+H]^+$ (Calculado: 535,5).



347 **204** **205**

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **204** se preparó utilizando 1-metil 2-aminosuccinato de (*R*)-4-*ter*-butilo (Sigma-Aldrich) en vez de clorhidrato de serina amida (de rendimiento de 28%).

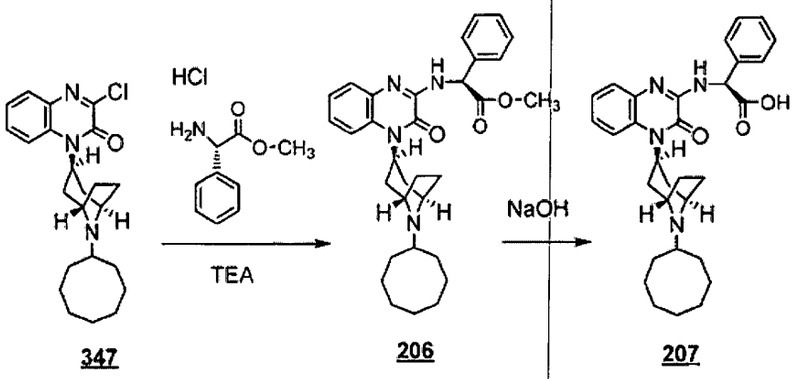
La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **204**, (1-metil 2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro -quinoxalin-2-ilamino)succinato de *R*)-4-*ter*-butilo, se confirmó utilizando LC/MS.

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **204**: LC/MS: *m/z*=567 $[M+H]^+$ (Calculado: 567).

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **205** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **204** de manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **111** en el Ejemplo 5 (de rendimiento 66%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **205**, ácido (*R*)-2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilamino)succínico se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **205**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 1,35-2,37 (24H, m), 2,73 (1H, d, J=15,72Hz), 3,62 (2H, s), 4,29 (1H, dd, J=10,65, 4,56Hz), 5,11-5,42 (1H, m), 7,15-7,29 (2H, m), 7,36-7,44 (3H, m); LC/MS (98%, t_r=1,50min): *m/z*=497 $[M+H]^+$ (Calculado: 497).



347 **206** **207**

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **206** se preparó utilizando clorhidrato de 2-amino-2-fenilacetato de (*S*)-metilo (Sigma-Aldrich) en vez de clorhidrato de serina amida (de rendimiento 54%).

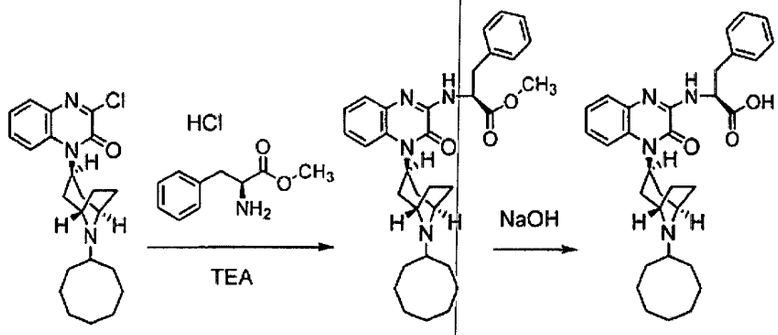
La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **206**, 2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilamino)-2-fenilacetato de (*S*)-metilo, se confirmó utilizando LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **206**: LC/MS: *m/z*=529 $[M+H]^+$ (Calculado: 529).

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **207** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **206** de manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **111** en el Ejemplo 5 (de rendimiento 15%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **207**, ácido (*S*)-2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro -quinoxalin-2-ilamino)-2-fenil acético, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **207**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 1,32-2,73 (22H, m), 2,94 (1H, s), 4,24 (2H, s), 5,14 (0,1H, s), 5,61 (1H, d, J=6,59Hz), 5,69 (0,9H, s), 7,21-7,54 (9H, m), 7,73 (1H, dd, J=6,59, 2,03Hz), 9,18 (0,1H, s), 9,94 (0,9H, s), 13,27 (1H, s); LC/MS (98%, t_r=2,05min): *m/z*=515 $[M+H]^+$ (Calculado: 515).



347 **208** **209**

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **208** se preparó utilizando clorhidrato de 2-amino-3-fenilpropanoato de (*S*)-metilo (Sigma-Aldrich) en vez de clorhidrato de serina amida (de rendimiento 86%).

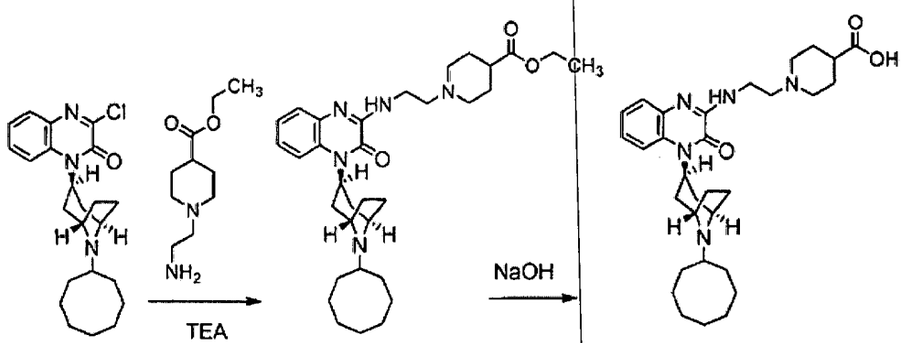
La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **208**, 2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro quinoxalin-2-ilamino)-3-fenilpropanoato de (*S*)-metilo, se confirmó utilizando LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **208**: LC/MS: *m/z*=542 $[M+H]^+$ (Calculado: 543).

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **209** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **208** de manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **111** en el Ejemplo 5 (de rendimiento 33%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **209**, ácido de (*S*)-2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro quinoxalin-2-ilamino)-3-fenilpropanoico, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **209**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 1,32-2,40 (23H, m), 3,19-3,29 (2H, m), 3,75 (2H, s), 4,64 (1H, dd, J=12,17, 7,1Hz), 5,23 (1H, br s), 7,26-7,12 (7H, m), 7,49-7,31 (3H, m); LC/MS (98%, t_r=2,04min): *m/z*=529 $[M+H]^+$ (Calculado: 529).



347 **210** **211**

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **210** se preparó utilizando 1-(2-aminoetil)piperidina-4-carboxilato de etilo (Sigma-Aldrich) en vez de clorhidrato de serina amida (de rendimiento 77%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **210**, 1-(2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il amino)etil)piperidin-4-carboxilato de etilo, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

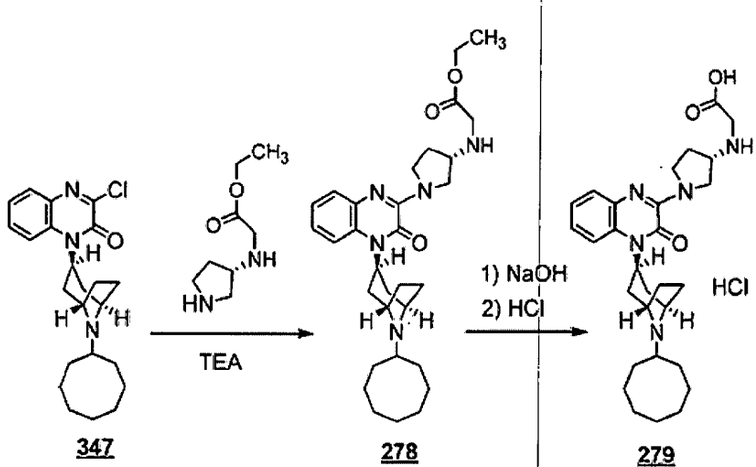
Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **210**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 1,26 (3H, t, J=7,1Hz), 1,35-2,43 (30H, m), 2,61 (2H, t, J=6,08Hz), 2,92 (2H, d, J=11,15Hz), 3,59 (2H, q, J=5,75Hz), 3,67 (2H, br s), 4,14 (2H, q, J=6,93Hz), 5,18 (1H, br s), 6,71 (1H, br s), 7,15-7,22 (2H, m), 7,38-7,45 (1H, m), 7,49-7,55 (1H, m); LC/MS: *m/z*=564 $[M+H]^+$ (Calculado: 564).

HOJA EN BLANCO

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **211** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **210** de manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **111** en el Ejemplo 5 (de rendimiento 79%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **211**, ácido 1-(2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilamino)etil)piperidina-4-carboxílico, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **211**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 1,32-2,56 (32H, m), 2,86 (2H, d, J=11,15Hz), 3,46 (2H, d, J=5,58Hz), 3,62 (2H, s), 5,03 (1H, br s), 7,15-7,25 (2H, m), 7,31-7,42 (3H, m), 12,16 (1H, br s); LC/MS (t_r=0,84min): *m/z*=536 $[M+H]^+$ (Calculado: 536).



347 **278** **279**

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **278** se preparó utilizando 2-(pirrolidin-3-ilamino)acetato de (*S*)-etilo (Sigma-Aldrich) en vez de clorhidrato de serina amida (de rendimiento 80%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **278**, 2-((*S*)-1-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)pirrolidin-3-ilamino)acetato de etilo, se confirmó por ^{1}H RMN y LC/MS.

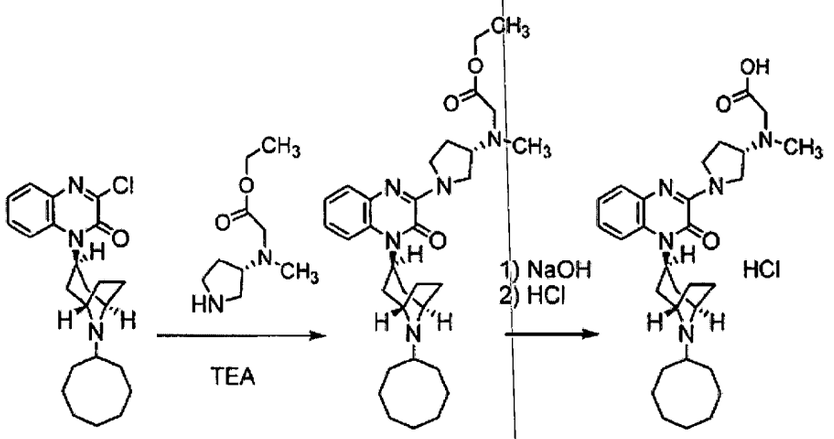
compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **278**: ^{1}H RMN: δ_H ($CDCl_3$): 7,44 (1H, m), 7,31 (1H, m), 7,13-7,12 (2H, m), 4,17 (2H, q, J=8,0Hz), 4,15-3,60 (4H, m), 3,65 (2H, m), 3,43 (2H, s), 3,40 (1H, m), 2,38-2,00 (7H, m), 1,86-1,40 (18H, m), 1,26 (3H, t, J=8,0Hz); LC/MS: *m/z*=536 $[M+H]^+$ (Calculado: 535,7).

El clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **279** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **278** De manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **174** en el Ejemplo 7 (de rendimiento 47%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **279**, ácido 2-((*S*)-1-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-il)pirrolidin-3-ilamino)acético, se confirmó por ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **279**: ^{1}H RMN: δ_H (DMSO-d_6): (0,9H, d, J=7.6Hz), 10,2 (0,1H, m), 9,71 (2H, s), 7,88 (0,9H, d, J=7,6Hz), 7,75 (0,1H, m), 7,53 (1H, s), 7,23 (2H, m), 5,92 (1H, m), 4,22-3.91 (9H, m), 2,92

(1H, m), 2,65-2,60 (2H, m), 2,40-1,20 (22H, m); LC/MS (97%, t_r=1,16min): *m/z*=508 $[M+H]^+$ (Calculado: 507,6).



347 **283** **284**

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **283** se preparó utilizando 2-(metil(pirrolidin-3-il)amino)acetato de (*S*)-etilo (Sigma-Aldrich) en vez de clorhidrato de serina amida (de rendimiento 97%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **283**, 2-(((*S*)-1-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)pirrolidin-3-il)(metil)amino)acetato de etilo, se confirmó por ^{1}H RMN y LC/MS.

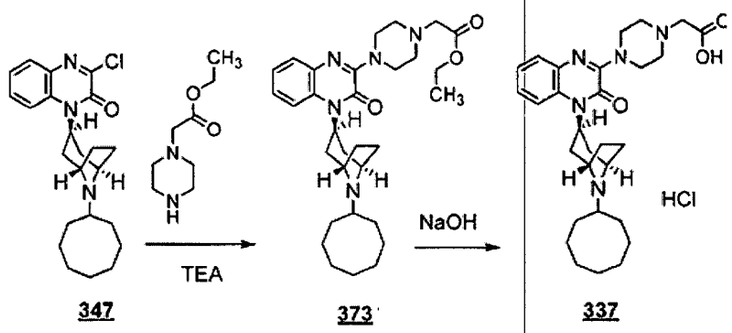
Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **283**: ^{1}H RMN: δ_H ($CDCl_3$): 7,44 (1H, m), 7,33 (1H, m), 7,13 (2H, m), 5,30 (1H, br), 4,20 (2H, q, J=8,0Hz), 3,65 (2H, s), 3,39 (4H, m), 2,49 (3H, s), 2,40-1,40 (27H, m) 1,38 (3H, t, J =8,0Hz); LC/MS: *m/z*=550 $[M+H]^+$ (Calculado: 549,7).

El clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **284** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **283** de manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo

Quinoxalina Sustituida **174** en el Ejemplo 7 (de rendimiento 98%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **284**, ácido 2-(((*S*)-1-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)pirrolidin-3-il)(metil)amino)acético, se confirmó por ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **284**: ^{1}H RMN: δ_H (DMSO-d_6): 11,00 (1H, br), 10,79 (0.9H, m), 10,2 (0,1H, m), 7,88 (0,9H, d, J=7,6Hz), 7,70 (0,1H, m), 7,50 (1H, d, J=7,6Hz), 7,22 (2H, m), 5,93 (1H, s), 4,40-3,60 (7H, m), 2,93 (3H, s), 2,70-1,40 (27H, m); LC/MS (99%, t_r=1,13min); LC/MS: *m/z*=522 $[M+H]^+$ (Calculado: 521,6).



347 **373** **337**

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **373** se preparó utilizando 2-(piperazin-1-il)acetato de etilo (Sigma-Aldrich) en vez de clorhidrato de serina amida (de rendimiento 81%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **373**, 2-(4-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)piperazin-1-il)acetato de etilo, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

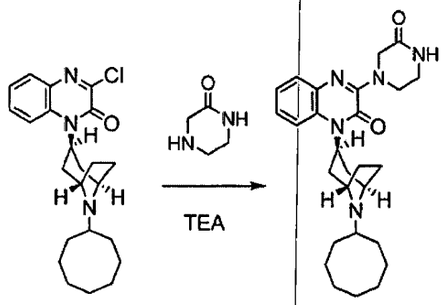
HOJA
EN
BLANCO

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **373**: ^{1}H RMN: δ_H (DMSO-d_6): 1,19 (3H, t, J=7,6Hz), 1,32-2,40 (23H, m), 2,64 (4H, t, J=4,56Hz), 3,27 (2H, s), 3,62 (2H, br s), 3,79 (4H, br s), 4,09 (2H, q, J=7,1Hz), 7,20 (1H, t, J=7,35Hz), 7,31 (1H, t, J=7,1Hz), 7,37 (1H, d, J=8,62Hz), 7,45 (1H, d, J=4,56Hz); LC/MS: m/z=536 $[M+H]^+$ (Calculado: 536).

El clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **337** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **373** de manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **174** en el Ejemplo 7 (de rendimiento 70%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **337**, ácido 2-(4-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)piperazin-1-il)acético, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **337**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 1,31-2,35 (22H, m), 2,61 (2H, dd, J=20,78, 11,66Hz), 2,93 (1H, s), 3,01 (4H, s),0,59 (2H, s), 3,95 (4H, s), 4,21 (2H, s), 5,10 (0,1H, s), 5,83-5,96 (0,9H, m), 7,22-7,36 (2H, m), 7,48 (1H, dd, J=7,60, 1,52Hz), 7,78 (0,1H, d, J=8,62Hz), 7,90 (0,9H, d, J=8,11Hz), 9,84 (0,1H, s), 10,64 (0,9H, s), 12,18 (1H, br s); LC/MS (t_r=1,10min): m/z=508 $[M+H]^+$ (Calculado: 508).

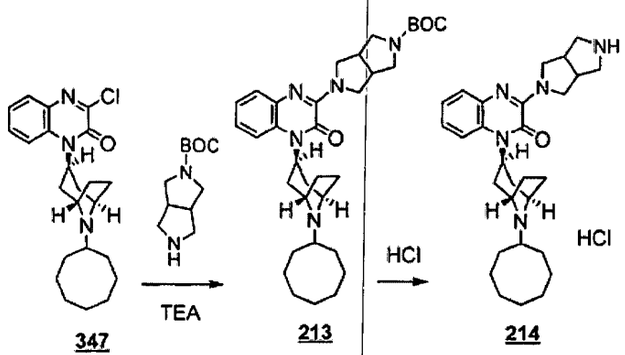


347 **212**

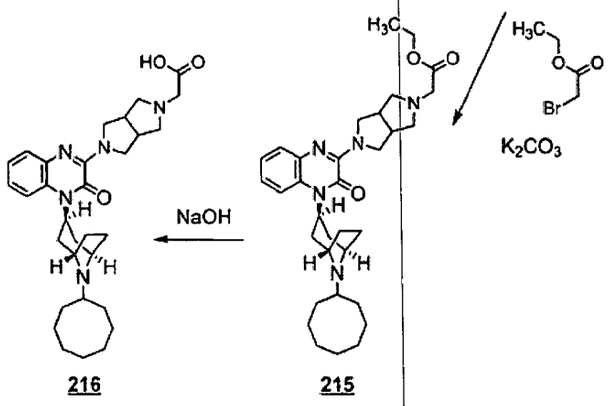
El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **212** se preparó utilizando piperazin-2-ona en vez de clorhidrato de serina amida (de rendimiento 99%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **212**, 1-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-(3-oxopiperazin-1-il)-quinoxalin-2(1*H*)-ona, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **212**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 1,35-2,42 (23H, m), 3,57 (2H, s), 3,66 (2H, s), 4,17 (2H, s), 4,52 (2H, s), 5,19 (1H, br s), 6,53 (1H, br s), 7,18-7,32 (2H, m), 7,41 (1H, d, J=8,11Hz), 7,56 (1H, d, J=8,11Hz); LC/MS (t_r=1,66min): *m/z*=464 $[M+H]^+$ (Calculado: 464).



347 **213** **214**



216 **215**

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **213** se preparó utilizando hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *ter*-butilo en vez de clorhidrato de serina amida (de rendimiento 98%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **213**, 5-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il) hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *ter*-butilo, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **213**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, DMSO) 7,34 (1H, d, J=8,0Hz), 7,28 (1H, d, J=8,0Hz), 7,18 (1H, t, J=8,0Hz), 7,15 (1H, d, J=8,0Hz), 5,10 (1H, br), 4,08 (2H, br), 3,80-3,50 (4H, m), 3,18 (2H, m), 2,80 (2H, m), 2,34 (1H, m), 2,16 (2H, m), 2,10-1,45 (22H, m), 1,39 (9H, s); LC/MS: *m/z*=576 $[M+H]^+$ (Calculado: 575,3).

El clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **214** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **213** de manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo

Quinoxalina Sustituida **5** en el Ejemplo 7 (de rendimiento 99%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **214**, 1-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-(hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)quinoxalin-2(1*H*)-ona, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **214**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, DMSO): 10,73 (1H, m), 9,69 (1H, m), 9,62 (1H, m), 7,88 (1H, d, J=8,0Hz), 7,65 (1H, d, J=8,0Hz), 7,28 (2H, m), 5,88 (1H, m), 4,22 (2H, m), 4,20-3,90 (4H, m), 3,45 (2H, m), 3,15 (4H, m), 2,90 (1H, m), 2,60 (2H, m), 2,40-1,30 (20H, m); LC/MS: *m/z*=476 $[M+H]^+$ (Calculado: 475,3).

A una temperatura de alrededor de 25°C, se agregaron 2-bromoacetato de etilo (55 mg, 0,328 mmol, Sigma-Aldrich) y K_2CO_3 (151 mg, 1,094 mmol) a una mezcla del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **214** (150 mg, 0,273 mmol) en DMF (4 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a alrededor de 25°C por 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo tres veces con EtOAc (10 mL para cada extracción). Las porciones orgánicas se combinaron, se lavaron con NaCl acuoso saturado (10 mL), se secaron con ($MgSO_4$), y concentrarron bajo presión reducida para proporcionar un resíduo. El resíduo se cromatografió en una columna con sílica gel eluida con un gradiente desde $CHCl_3$:MeOH 100%:0% a $CHCl_3$:MeOH 90%:10% para proporcionar 135 mg del compuesto de Piperidina Tipo

Quinoxalina Sustituida **215** como un sólido amorfo blanco (de rendimiento 88%).

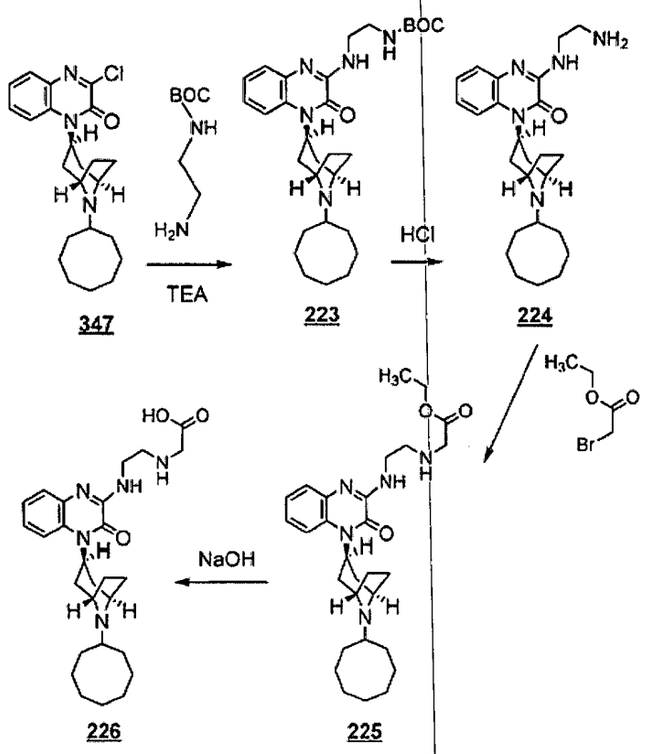
La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **215**, 2-(5-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)acetato de etilo, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **215**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, DMSO): 10,40 (1H, m), 7,73 (1H, m), 7,39 (1H, d, J=8,0Hz), 7,20 (2H, m), 5,70 (1H, m), 4,30-3,80 (8H, m), 3,20-2,80 (6H, m), 2,80-1,30 (23H, m); LC/MS: *m/z*=562 $[M+H]^+$ (Calculado: 561,3).

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **216** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **215** de manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **111** en el Ejemplo 5 (de rendimiento 70%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **216**, ácido 2-(5-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-il)hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)-acético, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **216**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, DMSO): 10,40 (1H, m), 7,73 (1H, m), 7,39 (1H, d, J=8,0Hz), 7,20 (2H, m), 5,70 (1H, m), 4,30-3,80 (8H, m), 3,20-2,80 (6H, m), 2,80-1,30 (23H, m); LC/MS (100%, t_r=1,20min): *m/z*=534 $[M+H]^+$ (Calculado: 533,5).



De manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **216**, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **226** se preparó utilizando 2-aminoetilcarbamato de *ter*-butilo en vez de *ter*-butil-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato (de rendimiento 17% para cuatro etapas).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **223**, 2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il amino)etilcarbamato de *ter*-butilo, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **223**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 1,36-2,38 (32H, m), 3,18 (2H, q, J=5,91Hz), 3,42 (2H, q, J=5,91Hz), 3,63 (2H, br s), 5,06 (1H, br s), 6,91-6,94 (1H, m), 7,16-7,24 (2H, m), 7,38 (2H, t, J=6,08Hz), 7,56 (1H, s); LC/MS: *m/z*=524 $[M+H]^+$ (Calculado: 524).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **224**, 3-(2-aminoetilamino)-1-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)quinoxalin-2(1*H*)-ona, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **224**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 1,41-2,37 (24H, m), 2,75 (2H, t, J=6,34Hz), 3,36 (2H, t, J=6,08Hz), 3,57 (2H, s), 3,62 (2H, br s), 5,08 (1H, br s), 7,17-7,21 (2H, m), 7,36-7,39 (2H, m), 7,50-7,52 (1H, m); LC/MS: *m/z*=424 $[M+H]^+$ (Calculado: 424).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **225**, 2-(2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilamino)etilamino)acetato de etilo, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **225**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 1,19 (3H, t, J=6,84Hz), 1,98 (22H, dt, J=188,24, 72,62Hz), 2,74 (2H, d, J=6,59Hz), 2,77-2,78 (1H, m), 2,90 (2H, d, J=6,59Hz), 3,37 (2H, d, J=6,59Hz), 3,63 (2H, s), 4,04-4,11 (2H, m), 5,08 (1H, s), 7,16-7,25 (2H, m), 7,38 (2H, dd, J=12,67, 8,62Hz), 7,49 (1H, d, J=5,07Hz), 7,96 (1H, d, J=5,58Hz); LC/MS: *m/z*=255,5 $[M+2H]^{2+}$ (Calculado: 255,5).

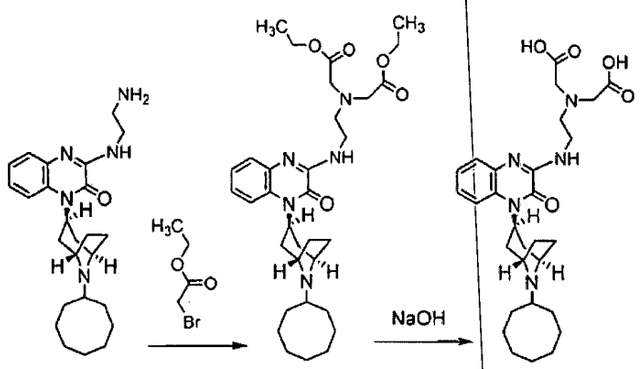
La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **226**, ácido 2-(2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-

HOJA EN

BLANCO

dihidroquinoxalin-2-il-amino)etilamino) acético, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **226**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 1,98 (23H, dtt, J=301,97, 81,62, 34,22Hz), 3,14 (2H, d, J=5,07Hz), 3,43 (2H, s), 2H, d, J=5,07Hz), 4,17 (2H, s), 5,61 (1H, br s), 7,12 (1H, s), 7,20 (1H, d, J=7,6Hz), 7,43 (1H, d, J=7,6Hz), 7,57 (1H, s), 7,94 (1H, s), 10,72 (1H, brs); LC/MS (t_r=1,01min): *m/z*=482 $[M+H]^+$ (Calculado: 481,6).



224 **227** **228**

A una mezcla del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **224** (38 mg, 0,090 mmol) y DMF (1 mL) a una temperatura de alrededor de 25°C se agregó una solución de 2-bromoacetato de etilo (0,187 mL, 0,188 mmol) en MeCN (1 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a alrededor de 25°C por 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con EtOAc (20 mL para cada extracción). Las porciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con ($MgSO_4$), se filtraron, y concentraron bajo presión reducida para proporcionar un resíduo. El resíduo se cromatografió en una columna con sílica gel (Yamazen, S (amino)) eluida con un gradiente desde

hexanos:EtOAc 95%:5% a hexanos:EtOAc 75%:25% para proporcionar 28,8 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **227** como un sólido amarillo (de rendimiento 54%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **227**, 2,2'-(2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il amino)etilazanediyl)diacetato de dietilo, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

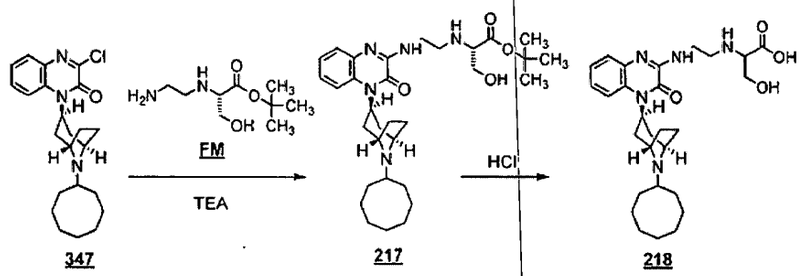
compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **227**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 1,17 (3H, t, J=7,1Hz), 1,18 (3H, t, J=7,1Hz), 1,31-2,42 (23H, m), 2,91 (2H, s), 3,42 (2H, s), 3,58 (4H, d, J=3,55Hz), 3,64 (2H, s), 4,02-4,11 (4H, m), 5,05 (1H, br s), 7,15-7,26 (2H, m), 7,34-7,40 (2H, m), 7,42-7,48 (1H, m); LC/MS: *m/z*=298,5 $[M+2H]^{2+}$ (Calculado: 298,5).

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **228** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **227** de manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **111** en el Ejemplo 5 (de rendimiento 56%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **228**, ácido 2,2'-(2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-il amino)etilazandiil)diacético, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **228**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 1,31-2,81 (22H, m), 2,88-

2,98 (2H, m), 3,40-3,47 (2H, m), 3,51 (4H, s), 4,24 (2H, s), 5,11 (0,1H, s), 5,65 (0,9H, s), 7,19-7,26 (2H, m), 7,38-7,43 (1H, m), 7,58-7,64 (2H, m), 7,67-7,75 (2H, br m), 9,22 (0,1H, s), 9,95 (0,9H, s), 12,33 (1H, br s); LC/MS (t_r=1,36min): *m/z*=540 $[M+H]^+$ (Calculado: 540).



347 **217** **218**

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **217** se preparó utilizando 2-(2-aminoetilamino)-3-hidroxipropanoato de (*S*)-*ter*-butilo (**FM**) en vez de clorhidrato de serina amida (de rendimiento 99%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **217**, 2-(2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il amino)etilamino)-3-hidroxipropanoato de (*S*)-*ter*-butilo, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **217**: ^{1}H RMN: δ_H ($CDCl_3$): 1,36-2,42 (32H, m), 2,77-2,85 (1H, m), 2,93 (1H, br s), 3,02-3,10 (1H, m), 3,33 (1H, dd, J=6,59, 4,56Hz), 3,52-3,58 (2H, m), 3,62-3,81 (4H, m), 5,15 (1H, br s), 6,64 (1H, br s), 7,17-(2H, m), 7,39-7,45 (1H, m), 7,50-7,56 (1H, m); LC/MS: *m/z*=568 $[M+H]^+$ (Calculado: 568).

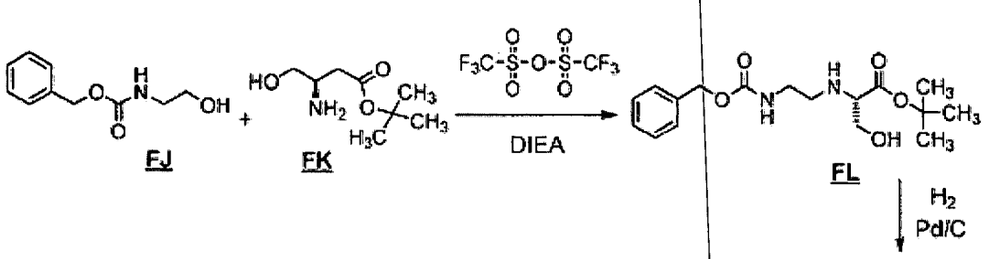
Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **217** (260 mg, 0,458 mmol) y dioxano (6 mL) a una temperatura de

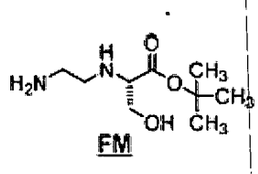
alrededor de 25°C se agregó HCl 4N en dioxano (2 mL, 8,00 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 50°C y se agitó por 4 horas. La mezcla se filtró con un embudo de Hirsch, se lavó con dioxano, se secó bajo presión reducida por 8 horas a 85°C, entonces se cromatografió con un aparato de cromatografía fase inversa (Gilson Inc, Middletown WI). La fracción recolectada se secó bajo presión reducida para proporcionar 112 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **218** (de rendimiento 48%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **218**, ácido 2-(2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-ilamino)etilamino)-3-hidroxipropanoico, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **218**: ^{1}H RMN: δ_H (DMSO-d_6): 1,29-2,40 (21H, m), 2,53-2,73 (2H, m), 2,90 (1H, br s), 3,22 (3H, t, J=5,32Hz), 3,62-3,75 (3H, m), 3,84 (2H, ddd, J=25,73, 11,79, 3,93Hz), 4,16 (2H, d, J=24,33Hz), 5,12 (0,1H, br s), 5,78 (0,9H, br s), 7,12-7,23 (2H, m), 7,44 (1H, d, J=7,1Hz), 7,68-7,78 (1H, m), 8,00 (1H, t, J=5,58Hz), 9,84 (0,1H, br s), 10,76 (0,9H, br s); LC/MS (t_r=1,09min): *m/z*=512 $[M+H]^+$ (Calculado: 512).

El compuesto de Fórmula **FM** se preparó como sigue:





FM

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla de 2-hidroxietilcarbamato de bencilo (**FJ**, 1000 mg, 5,12 mmol) y CH_2Cl_2 (13 mL) a una temperatura desde -20°C a -17°C se agregaron DIEA (2340 µL, 13,40 mmol) y anhídrido trifluorometanosulfónico (909 µL, 5,38 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó por 1 hora a una temperatura de -20°C. A continuación, se agregó lentamente 3-amino-4-hidroxibutanoato de (*R*)-*ter*-butilo (**FK**, 1239 mg, 7,68 mmol, Sigma-Aldrich) en CH_2Cl_2 (5 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó por 4 horas y se calentó a una temperatura desde -20°C a -5°C. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado entonces se extrajo 3 veces con $CHCl_3$ (30 mL para cada extracción). Las porciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con ($MgSO_4$), se filtraron, y concentraron bajo presión reducida. El resíduo se cromatografió en una columna amino-sílica gel (Yamazen Corp. W091-01) se eluyó con un gradiente desde EtOAc:n-hexano 20%:80% a EtOAc:n-hexano 80%:20% para proporcionar 921 mg del compuesto de Fórmula **FL** como un aceite amarillo (de rendimiento 53%).

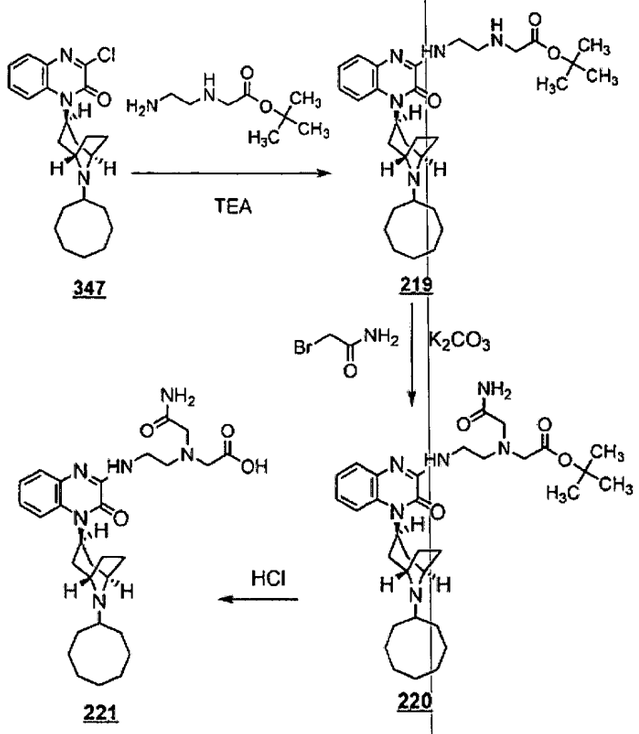
La identificación del compuesto de Fórmula **FL**, 2-(2-(benciloxicarboniloamino)etilamino)-3-hidroxipropanoato de (*S*)-*ter*-butilo, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto **FL**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 1,46 (9H, s), 2,61-2,70 (1H, m), 2,82-2,91 (1H, m), 3,16-3,27 (2H, m), 3,30-3,42 (1H, m), 3,54 (1H, dd, J=10,90, 6,84Hz), 3,74 (1H, dd, J=10,65, 4,56Hz), 5,10 (2H, s), 5,21 (1H, br s), 7,31-7,37 (5H, m); LC/MS: *m/z*=339 $[M+H]^+$ (Calculado: 339).

Bajo atmósfera de hidrógeno, una mezcla del compuesto de Fórmula **FL** (906 mg, 2,68 mmol), 10% paladio sobre carbono, 50% en húmedo (285 mg, 0,134 mmol), y MeOH (10 mL) se agitó a una temperatura de alrededor de 25°C por 3 horas. El Pd/C se filtró, la mezcla se lavó con MeOH, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 651 mg del compuesto de Fórmula **FM** como un sólido amarillo pálido (de rendimiento >98%).

La identificación del compuesto de Fórmula **FM**, (2-(2-aminoetilamino)-3-hidroxipropanoato de *(S)*-*ter*-butilo, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto **FM**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 1,47 (9H, s), 2,55-2,64 (1H, m), 2,78-2,86 (3H, m), 3,27 (1H, dd, J=6,84, 4,31Hz), 3,55 (1H, dd, J=10,65, 6,59Hz), 3,77 (1H, dd, J=10,90, 4,31Hz); LC/MS: *m/z*=205 $[M+H]^+$ (Calculado: 205).



El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **219** se preparó utilizando 2-(2-aminoetilamino)acetato de *ter*-butilo (Sigma-Aldrich) en vez de clorhidrato de serina amida (de rendimiento 86%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **219**, 2-(2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il-amino)etilamino)acetato de *ter*-butilo, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **219**: ^{1}H RMN: δ_H ($CDCl_3$): 1,35-1,89 (2H, m), 1,98-2,03 (1H, m), 2,13-2,42 (4H, m), 2,91 (2H, t, J=5,83Hz), 3,34 (2H, s), 3,61 (2H, q, J=5,91Hz), 3,66 (2H, br s), 5,13 (1H, br s), 6,69 (1H, s), 7,16-7,22 (2H, m), 7,38-7,44 (1H, m), 7,49-7,55 (1H, m); LC/MS: *m/z*=538 $[M+H]^+$ (Calculado: 538).

A una mezcla del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **219** (305 mg, 0,567 mmol) y MeCN (5 mL) a una temperatura de alrededor de 25°C se agregó 2-bromoacetamida (86 mg, 0,624 mmol, Sigma-Aldrich) y K_2CO_3 (86 mg, 0,624 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 60°C y se agitó por 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con $CHCl_3$ (20 mL para cada extracción). Las porciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con ($MgSO_4$), se filtraron, y concentraron bajo presión reducida para proporcionar un resíduo. El resíduo se cromatografió en una columna con sílica gel (Yamazen, M (amino)) eluida con un gradiente desde hexanos:EtOAc 60%:40% a hexanos:EtOAc 0%:100% para proporcionar unas fracciones. Las fracciones se combinaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar un sólido amorfo incoloro el cual se cromatografió en una columna con sílica gel (Yamazen, M (amino)) eluida con un gradiente

desde $CHCl_3$:($MeOH:NH_3$=10:1) 99%:1% a 90%:10% $CHCl_3$:($MeOH:NH_3$=10:1) para proporcionar 252 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **220** (de rendimiento 75%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **220**, 2-((2-amino-2-oxoetil)(2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilamino)etil)amino)acetato de *ter*-butilo, se confirmó utilizando ^1H RMN y LC/MS.

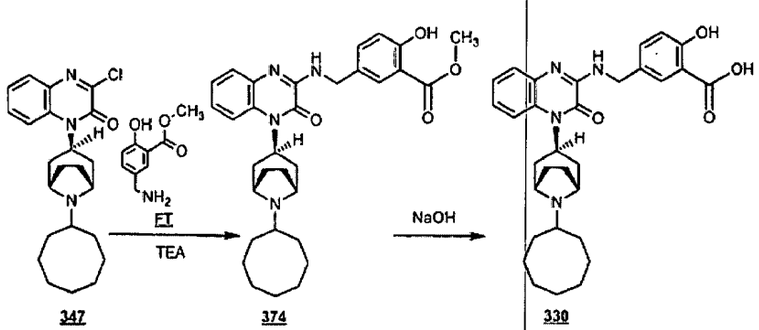
Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **220**: ^1H RMN: δ_H ($CDCl_3$): 1,35-2,41 (32H, m), 2,96 (2H, t,

J=4,82Hz), 3,33 (2H, s), 3,38 (2H, s), 3,57-3,63 (2H, m), 3,66 (2H, br s), 5,18 (1H, br s), 5,40 (1H, br s), 6,65 (1H, br s), 7,17-7,23 (2H, m), 7,38-7,44 (1H, m), 7,47-7,53 (1H, m), 7,55 (1H, br s); LC/MS: *m/z*=595 $[M+H]^+$ (Calculado: 595).

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **221** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **220** de manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **218** (de rendimiento 96%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **221**, ácido 2-((2-amino-2-oxoetil)(2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilamino)etil)amino)acético, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **221**: ^{1}H RMN: δ_H (CD_3OD): 1,35-2,43 (20H, m), 2,61-2,74 (2H, m), 2,95-3,12 (3H, m), 3,34-3,71 (6H, m), 4,17 (2H, br s), 5,45 (1H, br s), 7,25-7,15 (2H, m), 7,46 (1H, d, J=7,6Hz), 7,58 (1H, d, J=8,11Hz); LC/MS (t_r=1,06min): *m/z*=539 $[M+H]^+$ (Calculado: 539).



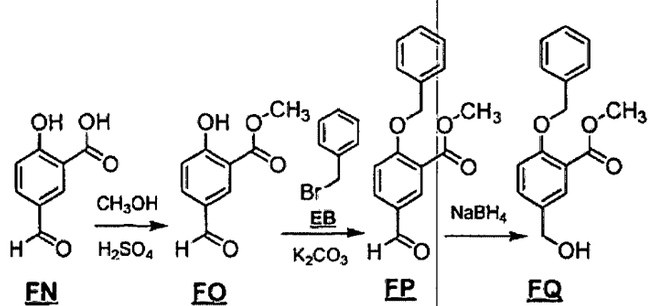
El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **374**, 5-((4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo

[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilamino)-metil)-2-hidroxibenzoato de metilo, se preparó utilizando 5-(aminometil)-2-hidroxibenzoato de metilo (**FT**) en vez de clorhidrato de serina amida. El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **211** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **374** de manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **111** en el Ejemplo 5 (de rendimiento 9% para las dos etapas).

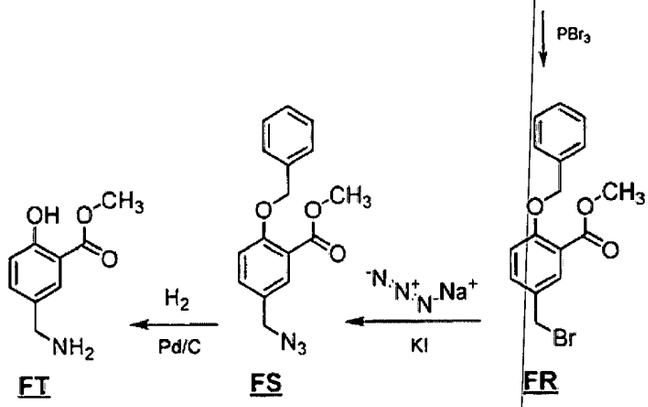
La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **330**, ácido 5-((4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilamino)metil)-2-hidroxibenzoico, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **330**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 13,97 (br, 1H), 11,16 (s, 1H), 10,49 (s, 1H), 8,51 (br, 1H), 7,78-7,91 (m, 2H), 7,59-7,62 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,23-7,25 (m, 2H), 6,90-6,92 (m, 1H), 5,85-5,90 (m, 1H), 4,45-4,57 (m, 2H), 4,19-4,36 (m, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,59-2,64 (m, 2H), 1,16-2,34 (m, 20H); LC/MS: *m/z*=568 $[M+H]^+$ (Calculado: 567).

Se preparó 5-(Aminometil)-2-hidroxibenzoato de metilo (**FT**) como sigue:



FN **FO** **FP** **FQ**

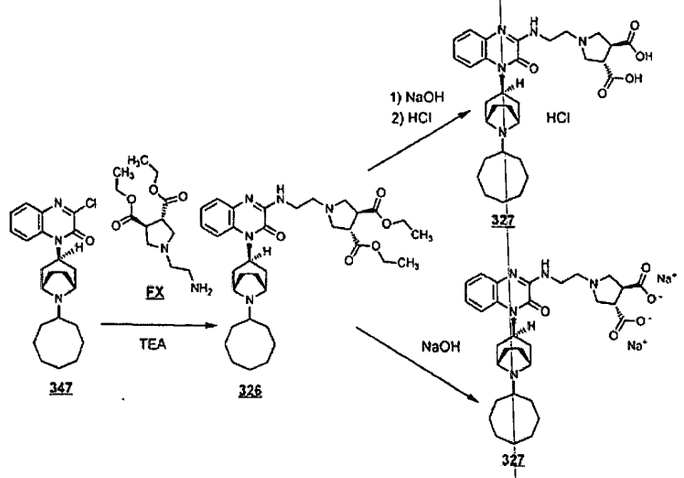


Una mezcla de reacción de ácido 5-formil-2-hidroxibenzoico (**FN**, 5,00 g, 30,1 mmol, Sigma-Aldrich), H_2SO_4concentrado (2,00 mL), y MeOH (50 mL) se agitó se calentó a reflujo for 24 horas. A continuación, la mezcla se concetró bajo presión reducida para proporcionar 5,36 g del compuesto de Fórmula **FO**, 5-formil-2-hidroxibenzoato de metilo, como un aceite incoloro (de rendimiento 99%). Una mezcla de reacción del compuesto de Fórmula **FO** (5,36 g, 29,7 mmol), el compuesto de Fórmula **EB** (3,89 mL, 32,8 mmol), K_2CO_3 (4,93 g, 35,7 mmol), y acetona (150 mL) se agitó se calentó a reflujo por 22 horas. A continuación, la mezcla se concentró bajo presión reducida para proporcionar 4,92 g del compuesto de Fórmula **FP**, 2-(benciloxi)-5-formilbenzoato de metilo, como un sólido blanco (de rendimiento 61%). Una mezcla de reacción del compuesto de Fórmula **FP** (4,40g, 16,3 mmol), tetrahidroborato de sodio (738 mg, 19,5 mmol), y THF (50 mL)se agitó por 1 hora a una temperatura de 0°C, se calentó a una temperatura de alrededor de 25°C, y se agitó por 1 hora más. A continuación, la mezcla de reacción se particionó entre EtOAc y agua. La porción orgánica se separó, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se lavó con salmuera, se secó con (Na_2SO_4),

se filtró, se concentró bajo presión reducida, y se cromatografió en una columna con sílica gel eluida con un gradiente desde hexano:EtOAc 100%:0% a hexano:EtOAc 50%:50% para proporcionar 3,98 g del compuesto de Fórmula **FQ**, 2-(benciloxi)-5-(hidroximetil)benzoato de metilo, como un aceite incoloro (de rendimiento 90%).

UN mezcla de reacción del compuesto de Fórmula **FQ** (3,98 g, 14,6 mmol), tribromuro de fósforo (687 mL, 7,31 mmol, Sigma-Aldrich), y dietil éter (100 mL) se agitó por 1 hora a una temperatura de 0°C. A continuación, la mezcla de reacción se particionó entre dietil éter y agua. La porción orgánica se separó, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se lavó con salmuera, se secó con (Na_2SO_4), se filtró, se concentró bajo presión reducida para proporcionar 4,90 g del compuesto de Fórmula **FR**, 2-(benciloxi)-5-(bromometil)benzoato de metilo como un sólido blanco (de rendimiento >99%). Una mezcla de reacción del compuesto de Fórmula **FR** (4,90g, 14,6 mmol), azida de sodio (1,05 g, 16,1 mmol), yoduro de potasio (cantidad catalítica, Sigma-Aldrich), y DMF (100 mL) se agitó por 20 horas a una temperatura de alrededor de 25°C. A continuación, la mezcla de reacción se particionó entre EtOAc y agua. La porción orgánica se separó, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se lavó con salmuera, se secó con (Na_2SO_4), se filtró, se concentró bajo presión reducida, y se cromatografió en una columna con sílica gel eluida con un gradiente desde hexano:EtOAc 100%:0% a hexano:EtOAc 50%:50% para proporcionar 2,82 g del compuesto de Fórmula **FS**, 5-(azidometil)-2-(benciloxi)benzoato de metilo, como un aceite

incoloro (de rendimiento 65%). Bajo atmósfera de hidrógeno, una mezcla del compuesto de Fórmula **FS** (1,28 g, 4,30 mmol), 20% en peso de paladio sobre carbono (120 mg), MeOH (5 mL), y EtOAc (10 mL) se agitó a una temperatura de alrededor de 25°C por 5 horas. El Pd/C se filtró con un lecho de CELITE, la mezcla se lavó con EtOAc, entonces se concentró bajo presión reducida para proporcionar un primer resíduo. El primer resíduo se suspendió en MeOH, el sólido insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar un segundo resíduo. El segundo resíduo se lavó con EtOAc para proporcionar 438 mg del compuesto de Fórmula **FT** como un sólido café (de rendimiento 56%).



El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **326** se preparó utilizando (1-(2-aminoetil)pirrolidin-3,4-dicarboxilato de 3*S*,4*S*)-dietilo (**FX**) en vez de clorhidrato de serina amida (de rendimiento 75%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **326**, 1-(2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-

il-amino)etil)pirrolidin-3,4-dicarboxilato de (3*S*,4*S*)-dietilo, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **326**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, CD_3OD): 7,51 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 5,10 (s, br, 1H), 4,12 (dd, 4H), 3,7 (s, br, 2H), 3,60(m, 1H), 3,42 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,55 (s, br, 1H), 2,38-1,35 (m, 22H), 1,25 (t, 6H); LC/MS: *m/z*=566 $[M+H]^+$ (Calculado: 565).

El clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **327** se preparó a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **326** de manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **174** en el Ejemplo 7 (de rendimiento 60%).

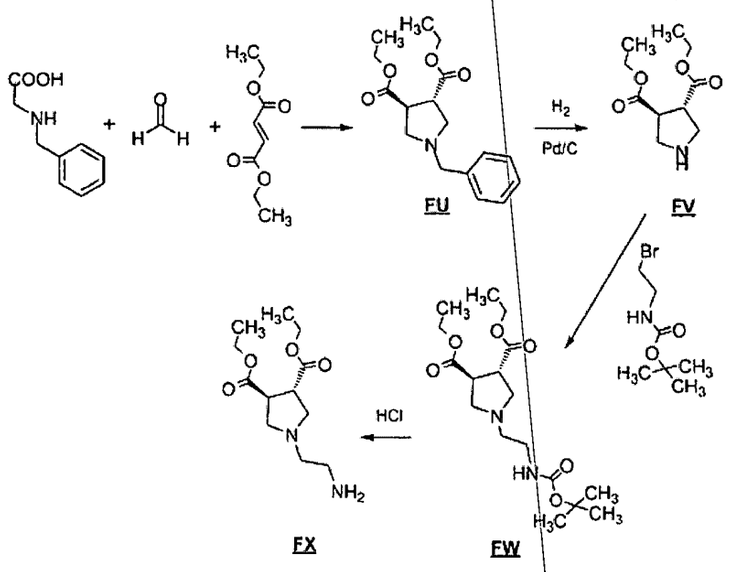
La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **327**, ácido (3*S*,4*S*)-1-(2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-ilamino)etil)pirrolidin-3,4-dicarboxílico, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **327**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, CD_3OD 7,36-7,38 (m, 2H), 7,12-7,06 (m, 2H), 5,27-5,09 (s, br. 1H), 3,60 (s, br, 2H), 3,57-3,45 (m, 2H), 2,89 (t, J=8,8Hz, 2H), 2,82-2,78 (m, 2H), 2,72-2,53 (m, 3H), 2,46-2,36 (s, br, 1H), 2,27-1,36 (m, 22H); LC/MS: *m/z*=566 $[M+H]^+$ (Calculado: 565).

La sal de sodio del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **327** se preparó como sigue. A una

mezcla del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **326** (65 mg, 0,1 mmol) y 95% etanol (3 mL) a una temperatura de alrededor de 25°C se agregó NaOH 2N acuoso (0,1 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a alrededor de 25°C por 2 horas después la cual formó un precipitado blanco. El precipitado se recolectó y se secó bajo presión reducida para proporcionar 42,1 mg de la sal de sodio del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **327** (de rendimiento 71%).

El compuesto de Fórmula **FX** se preparó como sigue:



A una mezcla de fumarato de dietilo (8,68 g, 50,4 mmol, Sigma-Aldrich) y tolueno (800 mL) a 105°C se agregó gota a gota durante 1h una mezcla de formaldehído, en la forma de paraformaldehído, (10,2 g, 339 mmol (basado en el peso molecular del monómero del formaldehído), Sigma-Aldrich) y ácido 2-(bencilamino)acético (12,2 g, 60,5 mmol, Sigma-Aldrich). La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo por 16 horas en un aparato que contiene una trampa de Dean-Stark.

HOJA EN BLANCO

Después de concentrar bajo presión reducida, el resíduo se disolvió en hexanos, se filtró, y concentró bajo presión reducida para proporcionar un aceite café. La cromatografía evaporativa del aceite en una columna con sílica gel eluida con EtOAc:hexanos 1:5 proporcionó 13,8 g del compuesto de Fórmula **FU** como un aceite incoloro (de rendimiento 74%).

La identificación del compuesto de Fórmula **FU**, 1-bencilpirrolidin-3,4-dicarboxilato de (3*S*,4*S*)-dietilo, se confirmó utilizando TLC y LC/MS.

Compuesto **FU**: TLC (SiO_2) EtOAc:hexanos: 1:1 Rf=0,8 reactivo de Dragendorff, con detección UV ; LC/MS: *m/z*=306 $[M+H]^+$ (Calculado: 305).

Bajo atmósfera de hidrógeno, una mezcla del compuesto de Fórmula **FU** (4,08 g, 13,4 mmol), 10% paladio sobre carbono (4,7 g), y MeOH se agitó a una temperatura de alrededor de 25°C por 2 horas. El Pd/C se filtró con un lecho de CELITE y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 2,89 g del compuesto de Fórmula **FV** como un aceite amarillo pálido (de rendimiento >98%).

La identificación del compuesto de Fórmula **FV**, pirrolidin-3,4-dicarboxilato de (3*S*,4*S*)-dietilo, se confirmó utilizando TLC y LC/MS.

Compuesto **FV**: TLC EtOAc:hexanos: (SiO_2) 1:3 Rf=0,1 reactivo de Dragendorff, con detección UV; LC/MS: *m/z*=216 $[M+H]^+$ (Calculado: 215).

A una mezcla del compuesto de Fórmula **FV** (2,4 g, 11,2 mmol) y DMF seco (150 mL)a una temperatura de alrededor

de 25°C se agregó 2-bromoetilcarbamato de *ter*-butilo (2,7 g, 12,3 mmol, Sigma-Aldrich) y TEA (22,4 mmol, 3,1 mL). La mezcla de reacción resultante se calentó a 60°C y se agitó por 18 horas a esa temperatura. A continuación los sólidos se filtraron, el filtrado se lavó con salmuera, y la fase acuosa se extrajo tres veces con EtOAc (100 mL para cada extracción). Las porciones orgánicas se combinaron, se secaron con ($MgSO_4$), y concentraron bajo presión reducida para proporcionar un aceite. La cromatografía evaporativa del aceite en una columna con sílica gel eluida con CH_2Cl_2:MeOH 9:1 proporcionó 2,59 g del compuesto de Fórmula **FW** como un aceite amarillo pálido (de rendimiento 65%).

La identificación del compuesto de Fórmula **FW**, 1-(2-*(tert*-butoxicarbonilamino)etil)pirrolidin-3,4-dicarboxilato de (3*S*,4*S*)-dietilo, se confirmó utilizando TLC y LC/MS.

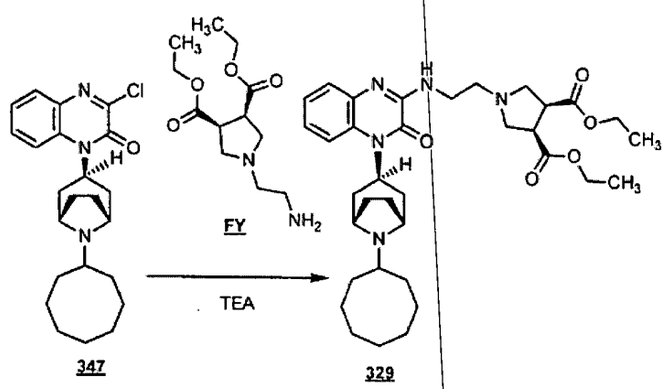
Compuesto **FW**: TLC (SiO_2) EtOAc:hexanos: 5:1 Rf=0,6 reactivo de Dragendorff, con detección UV; LC/MS: *m/z*=359 $[M+H]^+$ (Calculado: 358).

A una mezcla del compuesto de Fórmula **FW** (1,5 g, 4,2 mmol) y EtOAc a 0°C se agregó lentamente HCl 4N en EtOAc (4,5 mL). Después de calentar a una temperatura de alrededor de 25°C y agitar por 2 horas, la mezcla de reacción se volvió turbia, indicando la formación de una sal de clorhidrato. Después de concentrar bajo presión reducida, el resíduo se lavó con dietil éter y los sólidos se filtraron y se secaron bajo presión reducida por 16 horas para proporcionar 1,08 g

del compuesto de Fórmula **FX** como un sólido blanco (de rendimiento 90%).

La identificación del compuesto de Fórmula **FX** se confirmó utilizando LC/MS.

Compuesto **FX**: LC/MS: *m/z*=259 $[M+H]^+$ (Calculado: 258).



El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **329** se preparó utilizando 1-(2-aminoetil)pirrolidin-3,4-dicarboxilato de (3*R*,4*S*)-dietilo (**FY**) en vez de clorhidrato de serina amida (de rendimiento 86%).

La identificación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **329**, 1-(2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il-amino)etil)pirrolidin-3,4-dicarboxilato de (3*R*,4*S*)-dietilo, se confirmó utilizando ^{1}H RMN y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **329**: ^{1}H RMN: δ_H (400MHz, CD_3OD): 7,49-5,56 (m, 1H), 7,45-7,49 (s, br, 1H), 7,25-7,22 (m, 2H), 6,77-6,67 (s, br, 1H), 5,64-4,86 (s, br., 1H), 4,17-4,12(dd, J=9,1, 8,2Hz, 4H), 3,72 (s, br, 2H), 3,62-3,58 (dd, J=5,8, 11,5Hz, 2H), 3,32-3,24 (m,

4H), 2,82-2,74 (m, 4H), 2,5-1,25(m, 23H), 1,15(t, J=7,1Hz, 6H); LC/MS: *m/z*=566 $[M+H]^+$ (Calculado: 565).

De manera similar a la preparación de arriba del compuesto de Fórmula **FX**, el compuesto de Fórmula **FY** se preparó excepto que se usó el maleato de dietilo (Sigma-Aldrich) en vez de fumarato de dietilo (de rendimiento 30% para las cuatro etapas).

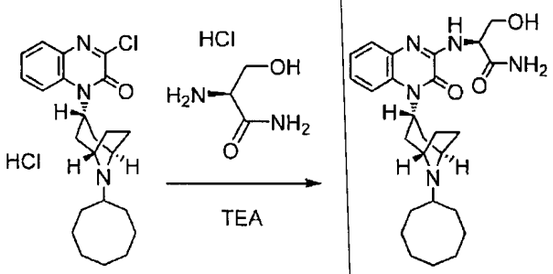
La identificación del compuesto de Fórmula **FY** se confirmó utilizando LC/MS.

Compuesto **FY**: LC/MS: *m/z*=259 $[M+H]^+$ (Calculado: 258).

5.17 Ejemplo 17

De una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **347** a partir del compuesto de la fórmula **EH** en el Ejemplo 14, Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **403**, es decir, 3-cloro-1-((*exo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-quino-oxalin-2(1*H*)-ona o el isómero *exo*, se preparó a partir del compuesto de la fórmula **EI**.

De una forma similar al Ejemplo 15, se preparó el siguiente compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **403** (rendimiento 61%).

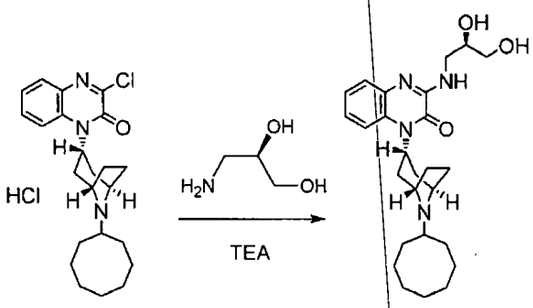


403 **104**

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **104**, (2*S*)-2-(4-((*exo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilamino)-3-hidroxipropanamida, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **104**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 7,70 (1H, s), 7,49 (1H, s), 7,38 (1H, t, J=4,82Hz), 7,19 (4H, m), 5,02 (2H, m),4,47-4,43 (1H, m), 3,68 (4H, m), 2,81 (2H, m), 1,58 (21H, m); LC/MS (96%, t_r=1,14min): *m/z*=468,2 $[M+H]^+$ (Calculado: 467,6).

De una manera similar a la preparación anterior del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **104**, se preparó el siguiente compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **403** excepto que se utilizó (*R*)-3-amino-1,2-propanodiol (Sigma-Aldrich) se utilizó en lugar de clorhidrato de serina amida (rendimiento 70%).

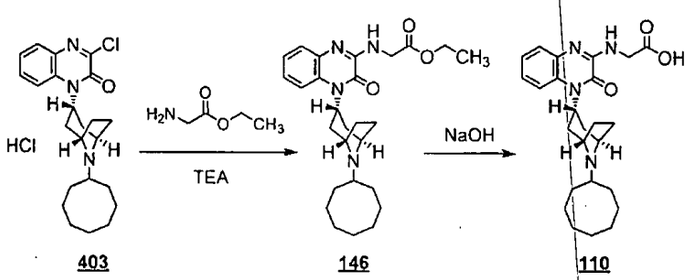


403 **105**

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **105**, 1-((*exo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-((*R*)-2,3-dihidroxipropilamino)-quinoxalin-2(1*H*)-ona, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **105**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 9,38 (0,1H, s), 7,69 (0,9H, s), 7,31 (4H, m), 5,00 (1,5H, d, J=5,07Hz), 4,71 (1H, t, J=5,58Hz), 4,28 (0,5H, s), 3,71 (1H, t, J=5,83Hz), 3,55 (2H, t, J=6,59Hz), 3,39 (3H, m), 2,80 (2H, br), 1,64 (23H, m); LC/MS (100%, t_r=1,14min): *m/z*=455,2 $[M+H]^+$ (Calculado: 454,6).

De una manera similar a la preparación de Compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **144** y **106** en el Ejemplo 16, los siguientes compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida fueron preparados a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **403**.



403 **146** **110**

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **146**, 2-(4-((*exo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilamino)acetato de etilo, se confirmó utilizando ^{1}H NMR.

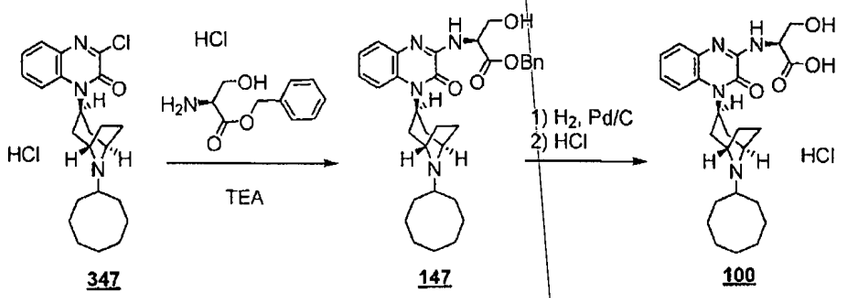
Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **146**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 7,92 (1H, s), 7,68 (1H, s), 7,36 (1H, dd, J=7,60, 2,03Hz), 7,21 (2H, q, J=7,94Hz), 4,98 (1H, br), 4,15-4,08 (2H, m), 3,55 (2H, s), 2,80 (2H, s), 1,57 (23H, m).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **110**, ácido 2-(4-((*exo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilamino)acético, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **110**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 7,68 (1H, s), 7,53 (1H, t, J=5,32Hz), 7,40-7,38 (1H, m), 7,23-7,17 (2H, m), 5,02 (1H, br), 3,85 (2H, d, J=5,07Hz), 3,66 (2H, s), 2,82 (2H, s), 1,97-1,41 (21H, m); LC/MS (98%, t_r=1,38min): *m/z*=439,2 $[M+H]^+$ (Calculado: 438,6).

5.18 Ejemplo 18

De una forma similar al Ejemplo 15, los siguientes compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida fueron preparados a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **347**.



El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **147** se preparó utilizando bencil éster de L-serina (es decir, clorhidrato de 2-amino-3-hidroxipropanoato de (*S*)-bencilo, Sigma-Aldrich) en lugar de clorhidrato de serina amida (rendimiento 93%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **147**, 2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-ilamino)-3-hidroxipropanoato de (2*S*)-bencilo, se confirmó utilizando ^{1}H NMR.

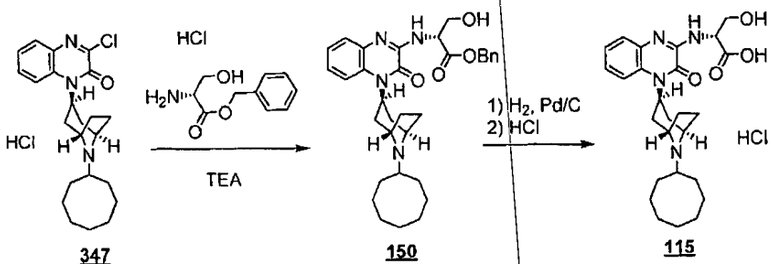
Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **147**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 7,39-7,28 (9H, m), 4,68-4,64 (1H, m), 4,49 (2H, d, J=6,08Hz), 4,04-3,87 (2H, m), 3,62 (2H, t, J=5,58Hz), 2,37 (1H, s), 2,28-2,18 (2H, m), 2,03 (4H, d, J=34,47Hz), 1,79-1,39 (17H, m).

Bajo una atmósfera de hidrógeno, una mezcla de Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **147** (176 mg, 0,32 mmol), paladio sobre carbono 10% (20 mg), y MeOH (5 mL) se agitó a una temperatura de alrededor de 25°C durante 3 horas. Después de filtrar el Pd/C, la mezcla se lavó con EtOAc y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El sólido resultante se cromatografió con una columna de sílica gel se eluyó con un gradiente desde $CHCl_3$:MeOH:amoníaco

95:5:0,5 acuoso hasta $CHCl_3$:MeOH:amoníaco acuoso 4:1:0,1 para proporcionar el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **100** como un sólido incoloro. Al acidificar el sólido con HCl 2N acuoso (2 mL) se proporcionó un precipitado blanco que se recolectó mediante filtración y se lavó dos veces con agua (3 mL por cada lavado) para entregar 67 mg del clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **100** como un sólido incoloro (rendimiento 45%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **100**, ácido (2*S*)-2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-ilamino)-3-hidroxipropanoico, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **100**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 10,48 (1H, s), 7,88 (1H, d, J=7,6Hz), 7,41 (2H, m), 7,26 (2H, m), 5,91 (1H, t, J=9,38Hz), 4,61-4,57 (1H, m), 4,21 (2H, s), 3,90 (2H, m), 2,94 (1H, s), 2,69 (2H, m), 2,40-1,38 (22H, m); LC/MS (98%, t_r=1,42min): *m/z*=469,2 $[M+H]^+$ (Calculado: 468,6).



347 **150** **115**

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **150** se preparó utilizando bencil éster de D-serina (es decir, clorhidrato de 2-amino-3-hidroxipropanoato de (*R*)-

bencilo, Sigma-Aldrich) en lugar de clorhidrato de serina amida (rendimiento 62%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **150**, 2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilamino)-3-hidroxipropanoato de (2*R*)-bencilo, se confirmó utilizando MS.

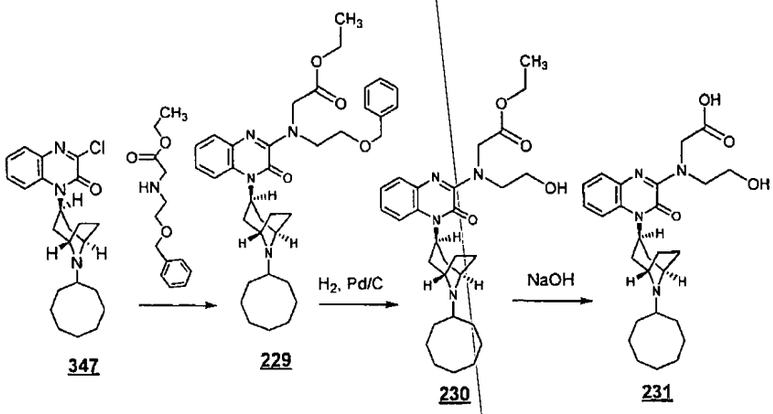
Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **150**: MS: *m/z*=559,3 $[M+H]^+$ (Calculado: 558,3).

De una manera similar a la preparación anterior del el clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **100** a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **147**, el clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **115** fue preparado a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **150** (rendimiento 93%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **115**, ácido (2*R*)-2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-ilamino)-3-hidroxipropanoico, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **115**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 10,60 (0,9H, d, J=5,07Hz), 9,79 (0,1H, s), 7,92 (0,9H, d, J=7,6Hz), 7,81 (0,1H, d, J=8,11Hz), 7,49-7,45 (2H, m), 7,28-7,23 (2H, m), 6,00-5,91 (0,9H, m), 5,16 (0,1H, s), 4,65-4,62 (1H, m), 4,20 (2H, s), 3,94-3,90 (2H, m), 2,94 (1H, s), 2,78-2,61 (2H, m), 2,28 (6H,

m), 2,02-1,37 (14H, m); LC/MS (100%, t_r=1,39min): *m/z*=469,2 $[M+H]^+$ (Calculado: 468,6)



El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **229** se preparó utilizando 2-(2-(benciloxi)etilamino)acetato de etilo (Sigma-Aldrich) en lugar de clorhidrato de serina amida (rendimiento 76%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **229**, 2-((2-(benciloxi)etil)(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-il)amino)acetato de etilo, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **229**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 7,43 (1H, d, J=8,0Hz), 7,35-7,20 (6H, m), 7,18 (2H, m), 5,20 (1H, m), 4,60 (2H, m), 4,51 (2H, s), 4,14 (1H, q, H=8,0Hz), 4,06 (2H, m), 3,86 (2H, m), 3,63 (2H, m), 2,36 (1H, m), 2,25 (2H, m), 2,10-1,90 (4H, m), 1,90-1,40 (16H, m), 1,25 (3H, t, J=8,0Hz); LC/MS: *m/z*=601 $[M+H]^+$ (Calculado: 600,3).

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **230** fue preparado a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **229** de una manera

similar a aquella descrita más arriba con la excepción que se omitió el tratamiento ácido (rendimiento 48%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **230**, 2-((4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)(2-hidroxietil)amino)acetato de etilo, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **230**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 7,45 (1H, d, J=8,0Hz), 7,35 (1H, d, J=8,0Hz), 7,20 (1H, m), 7,15 (1H, m), 5,15 (1H, br), 4,39 (2H, m), 4,25 (2H, q, J=8,0Hz), 4,02 (2H, m), 3,89 (2H, m), 3,64 (2H, m), 2,40-1,30 (23H, m), 1,31 (3H, t, J=8,0Hz); LC/MS: *m/z*=511 $[M+H]^+$ (Calculado: 510,3).

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **231** fue preparado a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **230** de una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **111** en el Ejemplo 5 (rendimiento 62%).

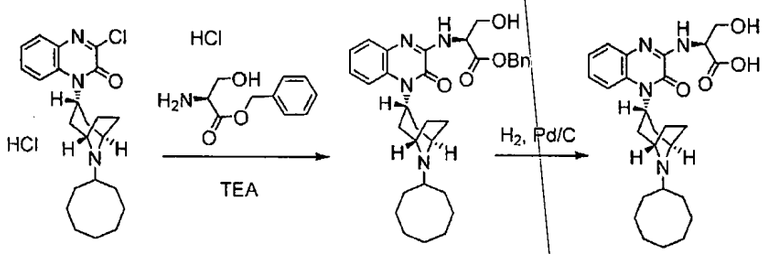
La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **231**, ácido 2-((4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)(2-hidroxietil)amino)acético, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **231**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 7,35 (2H, m), 7,24 (1H, t, J=8,0Hz), 7,16 (1H, t, J=8,0Hz), 5,20 (1H, br), 4,48 (2H, m),

3,82 (2H, m), 3,72 (2H, m), 3,66 (2H, m), 2,60-1,30 (23H, m); LC/MS (100%, t_r=1,47min): *m/z*=483 $[M+H]^+$ (Calculado: 482,3).

5.19 Ejemplo 19

De una forma similar al Ejemplo 17 con la excepción que se utilizó clorhidrato de bencil éster de L-serina, se preparó el siguiente compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **403** (rendimiento 50%).



403 **151** **107**

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **151**, 2-(4-((*exo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilamino)-3-hidroxipropanoato de (2*S*)-bencilo, se confirmó utilizando MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **151**: MS: *m/z*=559,3 $[M+H]^+$ (Calculado: 558,7).

De una forma similar al Ejemplo 18 con la excepción que se omitió la acidificación, Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **107** se preparó a partir del compuesto de la fórmula **151** (rendimiento 63%).

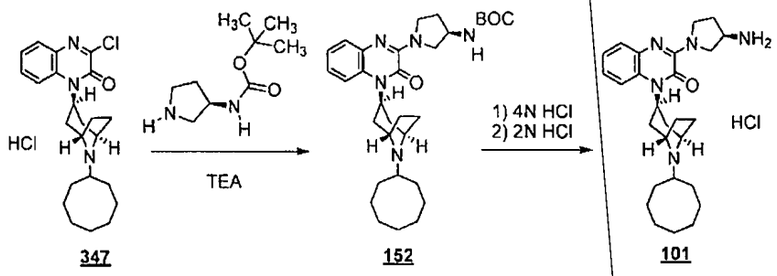
La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **107**, ácido (2*S*)-2-(4-((*exo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro-

quinoxalin-2-ilamino)-3-hidroxipropanoico, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **107**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 7,75 (1H, s), 7,40 (1H, dd, J=7,10, 2,03Hz), 7,26 (3H, m), 4,99 (1H, s), 4,45 (1H, t, J=3,8Hz), 3,86 (4H, m), 2,91 (2H, s), 1,79 (21H, m); LC/MS (100%, t_r=1,33min): *m/z*=469,2 $[M+H]^+$ (Calculado: 468,6).

5.20 Ejemplo 20

De una forma similar al Ejemplo 15, Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **152** fue preparado a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **347**.



347 **152** **101**

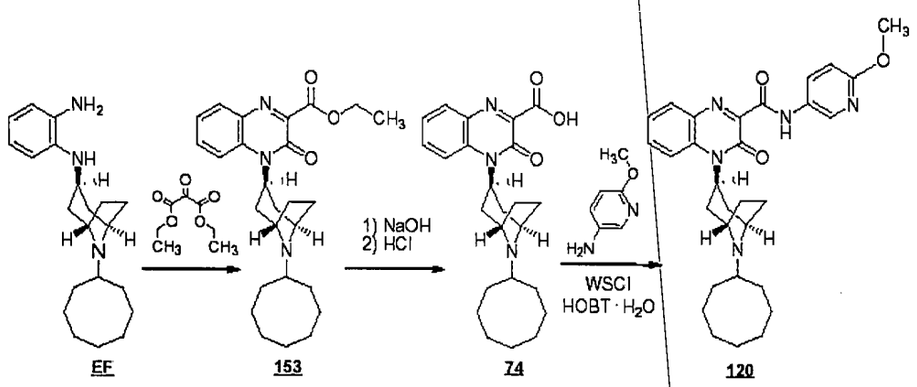
El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **152**, es decir, (3*R*)-1-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de *ter*-butilo, se preparó utilizando pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-*ter*-butilo (Sigma-Aldrich) en lugar de clorhidrato de serina amida. De una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **5** en el Ejemplo 7, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida libre **101** fue preparado a partir del compuesto de Piperidina Tipo

Quinoxalina Sustituida **152**. Luego de ello, el clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **101** se preparó de una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **174** en el Ejemplo 7 (rendimiento total 84%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **101**, 3-((*R*)-3-aminopirrolidin-1-il)-1-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)quinoxalin-2(1*H*)-ona, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **101**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 10,67 (1H, s), 8,40 (3H, s), 7,85 (1H, d, J=9,12Hz), 7,49 (1H, d, J=6,08Hz), 7,22 (2H, td, J=8,49, 5,24Hz), 5,89 (1H, t, J=9,38Hz), 4,22-3,86 (9H, m), 2,92 (1H, s), 2,61 (2H,m), 2,27-1,37 (22H, m); LC/MS (98%, t_r=0,78min): *m/z*=450,2 $[M+H]^+$ (Calculado: 449,6).

5.21 Ejemplo 21



EF 153 74 120

De una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **70** a partir del compuesto de la fórmula **AB** en el Ejemplo 12, el

compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **153** se preparó a partir de 2-oxomalonato de dietilo y el compuesto de fórmula **EF** (rendimiento 40%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **153**, 4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato de etilo, se confirmó utilizando ^{1}H NMR.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **153**: ^{1}H NMR: δ_H (300MHz, $CDCl_3$): 7,91 (1H, d, J=8,1Hz), 7,63-7,55 (2H, m), 7,34 (1H, t, J=7,4Hz), 5,21 (1H, br s), 4,50 (2H, q, J=7,1Hz), 3,66 (2H, br s), 2,43-2,15 (5H, m), 2,07-1,93 (2H, m), 1,88-1,35 (20H, m).

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **74** fue preparado a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **153** de una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **111** en el Ejemplo 5 (rendimiento 63%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **74**, ácido 4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **74**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 10,38 (1H, br s), 8,06 (1H, d, J=8,6Hz), 7,89 (1H, d, J=7,6Hz), 7,76 (1H, t, J=7,6Hz), 7,47 (1H, t, J=7,6Hz), 6,00-5,91 (1H, m), 4,24 (2H, br s), 2,99-2,89 (1H, m), 2,67-2,59 (2H, m), 2,38-1,38 (20H, m); LC/MS (99%, t_r=1,02min): *m/z*=410,2 $[M+H]^+$ (Calculado: 409).

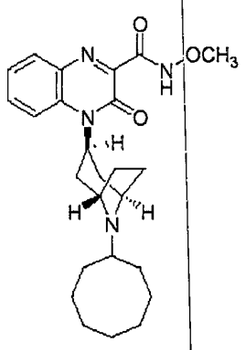
A una temperatura de alrededor de 25°C, se agitó durante 4 horas una mezcla de reacción del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **74** (150 mg, 0,37 mmol), 6-metoxipiridin-3-amina (0,55 mmol, Sigma-Aldrich), WSCI (0,74 mmol), y HOBT·H_2O (0,74 mmol, Sigma-Aldrich) en DMF (4 mL). La mezcla de reacción se detuvo con $NaHCO_3$ saturado acuoso, se extrajo tres veces con EtOAc/agua (40 mL para cada extracción), se lavó dos veces con agua (20 mL por cada lavado), se secó ($MgSO_4$), y se concentró bajo presión reducida para entregar un sólido amarillo. El sólido se trituró con Et_2O:n-hexano:EtOAc 4:1:0.5 (20 mL), se sonicó, y se filtró para entregar un sólido amarillo. El sólido se secó bajo presión reducida a 70°C durante 12 horas para entregar 133 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **120** (rendimiento 70%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **120**, 4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-*N*-(6-metoxipiridin-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxamida, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **120**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 10,82 (1H, s), 8,47 (1H, d, J=2,53Hz), 8,02 (1H, dd, J=8,87, 2,79Hz), 7,92 (1H, d, J=8,11Hz), 7,77 (1H, d, J=7,1Hz), 7,65 (1H, d, J=8,62Hz), 7,46 (1H, t, J=7,6Hz), 6,88 (1H, d, J=8,62Hz), 5,29 (1H, s), 3,85 (3H, s), 3,65 (2H, s), 2,30-1,37 (23H, m); LC/MS (100%, t_r=1,73min): *m/z*=516,2 $[M+H]^+$ (Calculado: 515,7).

5.22 Ejemplo 22

De una forma similar al Ejemplo 21, los siguientes compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida (isómeros "*endo*") fueron preparados a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **74**.

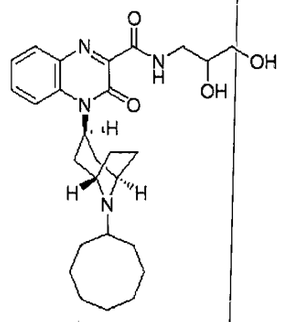


121

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **121** se preparó utilizando *O*-metilhidroxilamina (Sigma-Aldrich) en lugar de 4-metoxianilina (rendimiento 54%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **121**, 4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-*N*-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-carboxamida, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **121**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 11,71 (1H, s), 7,89 (1H, d, J=7,6Hz), 7,77 (1H, s), 7,44 (1H, s), 5,26 (0,8H, s), 4,23 (0,2H, s), 3,74 (3H, s), 3,58 (2H, m), 2,39-1,39 (23H, m); LC/MS (98%, t_r=1,20min): *m/z*=439,2 $[M+H]^+$ (Calculado: 438,6).

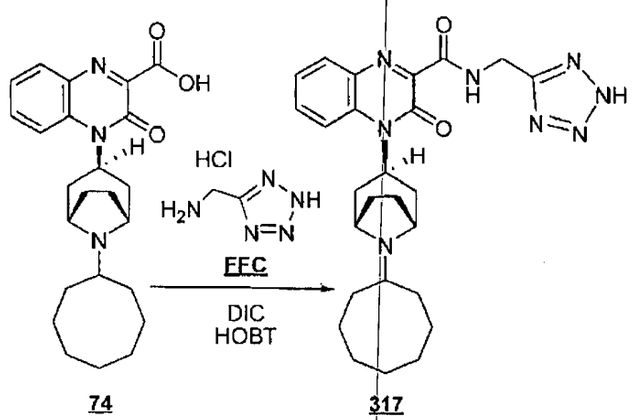


125

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **125** se preparó utilizando 3-amino-1,2-propanodiol (Sigma-Aldrich) en lugar de 4-metoxianilina (rendimiento 16%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **125**, 4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-*N*-(2,3-dihidroxipropil)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxamida, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **125**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 10,09 (1H, s), 8,17 (1H, d, J=8,11Hz), 7,67 (2H, m), 7,43 (1H, t, J=7,6Hz), 5,30 (1H, br), 3,93 (1H, t, J=4,82Hz), 3,69 (6H, m), 2,37-1,22 (25H, m); LC/MS (96%, t_r=1,00min): *m/z*=483,2 $[M+H]^+$ (Calculado: 482,6).



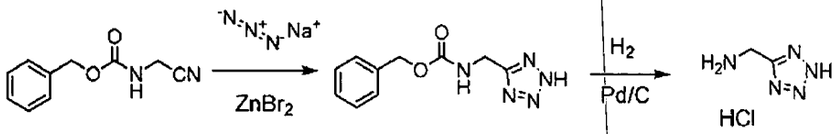
74 317

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **317** se preparó utilizando clorhidrato de (2*H*-tetrazol-5-il)metanamina (**FFC**) en lugar de 4-metoxianilina y DIC en lugar de WSCI (rendimiento 29%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **317**, *N*-((2*H*-tetrazol-5-il)metil)-4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxamida, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **317**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, CD_3OD): 8,06 (d, 1H, J=7,9Hz), 7,83-7,84 (m, 2H), 7,52-7,56 (m, 1H)5,57-5,59 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,38 (m, 2H), 3,15 (m, 1H)2,77-2,80 (m, 2H), 1,47-2,54 (m, 20H); LC/MS: *m/z*=491 $[M+H]^+$ (Calculado: 490).

El clorhidrato de (2*H*-tetrazol-5-il)metanamina (**FFC**) se preparó como sigue:



FFA **FFB** **FFC**

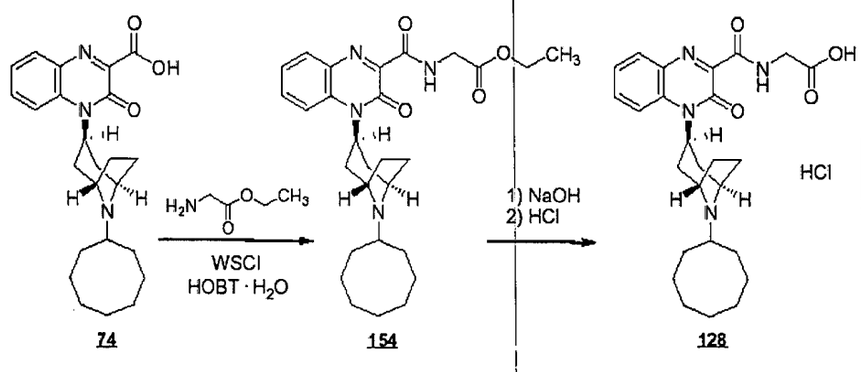
Una mezcla de cianometilcarbamato de bencilo (**FFA**, 2,00 g, 10,5 mmol, Sigma-Aldrich), azida de sodio (1,37 g, 21,0 mmol), bromuro de zinc (1,18 g, 5,26 mmol, Sigma-Aldrich), 2-propanol (15 mL), y agua (30 mL) a una temperatura de alrededor de 25°C se agitó durante 15 horas. A la mezcla de reacción se agregó HCl 2N acuoso (7 mL). La mezcla se particionó entre EtOAc y agua, la porción orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró,

y se concentró bajo presión reducida para entregar 1,51 g del compuesto de fórmula **FFB** como un sólido blanco (rendimiento 61%).

La identidad del compuesto de fórmula **FFB**, (2*H*-tetrazol-5-il)metilcarbamato de bencilo, se confirmó utilizando LC/MS.

Compuesto **FFB**: LC/MS: *m/z*=234 $[M+H]^+$ (Calculado: 233).

Bajo una atmósfera de hidrógeno, una mezcla del compuesto de fórmula **FFC** (754 mg, 3,23 mmol), 20% paladio sobre carbono (50 mg), y MeOH (8 mL) se agitó a una temperatura de alrededor de 25°C durante 1 hora. Se filtró el Pd/C con un lecho de CELITE, la mezcla se lavó con MeOH, luego se concentró bajo presión reducida para entregar 438 mg del compuesto de fórmula **FFC** como un aceite amarillo (rendimiento >98%).



El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **154** se preparó utilizando etil éster de glicina en lugar de 4-metoxianilina (rendimiento 96%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **154**, 2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-

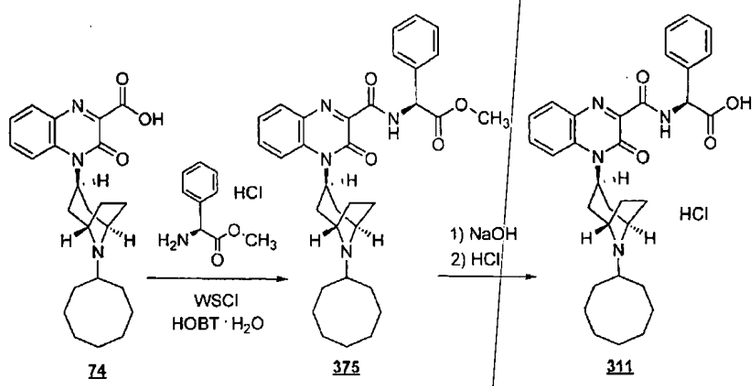
azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxamido)acetato de etilo, se confirmó utilizando ^{1}H NMR.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **154**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 9,25 (1H, m), 7,90 (1H, t, J=4,06Hz), 7,76 (1H, t, J=7,1Hz), 7,62 (1H, d, J=8,62Hz), 7,44 (1H, t, J=7,6Hz), 5,23 (1H, br), 4,13 (4,2H, m), 3,65 (2H, s), 2,37-1,45 (23H, m), 1,23 (3H, t, J=7,1Hz).

El clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **128** fue preparado a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **154** de una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **174** en el Ejemplo 7 (rendimiento 30%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **128**, ácido 2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxamido)acético, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **128**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 12,78-12,74 (1H, m), 10,33 (0,9H, br), 9,38 (0,1H, s), 9,10 (1H, t, J=5,58Hz), 8,04 (1H, d, J=8,11Hz), 7,92 (1H, dd, J=7,86, 1,27Hz), 7,76 (1H, t, J=7,35Hz), 7,47 (1H, t, J=7,6Hz), 5,93 (0,9H, t, J=9,12Hz), 5,20 (0,1H, s), 4,25 (2H, s), 4,03 (2H, d, J=5,58Hz), 2,94 (1H, s), 2,61 (2H, m), 2,35-1,37 (20H, m); LC/MS (96%, t_r=1,18min): *m/z*=467,3 $[M+H]^+$ (Calculado: 466,6).



74 375 311

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **375** se preparó utilizando clorhidrato de 2-amino-2-fenilacetato de (*S*)-(+)-metilo en lugar de 4-metoxianilina (rendimiento 49%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **375**, 2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxamido)-2-fenilacetato de (*S*)-metilo, se confirmó utilizando LC/MS.

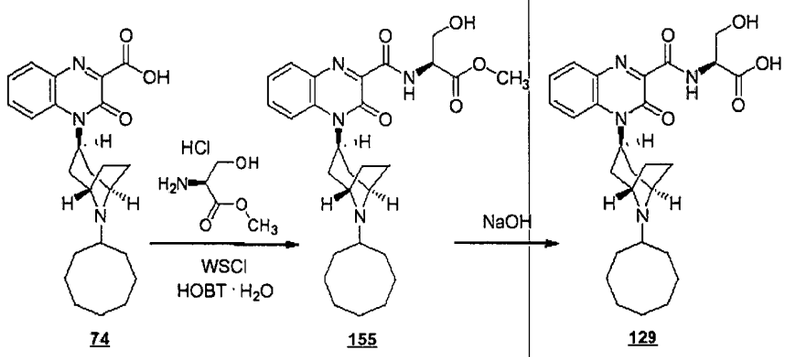
Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **375**: LC/MS: *m/z*=557 $[M+H]^+$ (Calculado: 556).

El clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **311** fue preparado a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **375** de una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **174** en el Ejemplo 7 (rendimiento 30%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **311**, ácido (*S*)-2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-

dihidroquinoxalin-2-carboxamido)-2-fenilacético, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **311**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, CD_3OD): 7,69-7,96 (m, 3H), 7,24-7,45 (m, 6H), 5,61 (s, 1H), 5,21-5,55 (m, 1H), 4,19-4,27 (m, 2H), 3,03-3,04 (m, 1H), 1,33-2,76 (m, 22H); LC/MS: *m/z*=543 $[M+H]^+$ (Calculado: 542).



El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **155** se preparó utilizando clorhidrato de metil éster de L-serina (es decir, clorhidrato de 2-amino-3-hidroxipropanoato de (*S*)-metilo, Sigma-Aldrich) en lugar de 4-metoxianilina (rendimiento >98%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **155**, 2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxamido)-3-hidroxipropanoato de (2*S*)-metilo, se confirmó utilizando ^{1}H NMR.

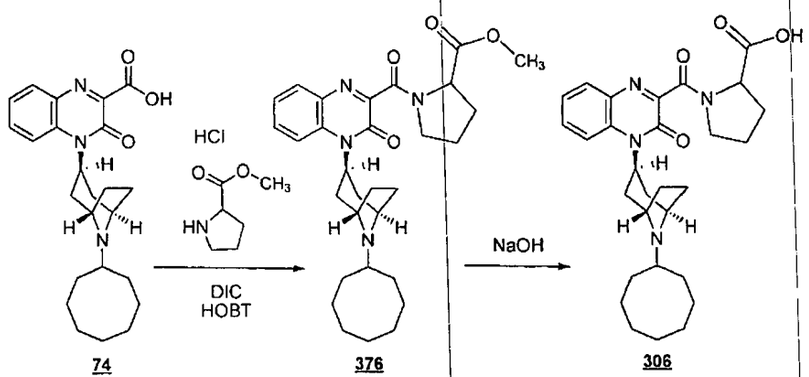
Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **155**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 9,44 (1H, m), 7,92 (1H, d, J=8,11Hz), 7,77 (1H, t, J=7,35Hz), 7,62 (1H, d, J=8,62Hz), 7,45 (1H, t, J=7,6Hz), 5,22 (1H, br), 5,21 (1H, t, J=5,58Hz),

4,61-4,56 (1H, m), 3,86-3,81 (1H, m), 3,70 (6H, m), 1,89 (23H, m).

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **129** fue preparado a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **155** de una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **111** en el Ejemplo 5 (rendimiento 78%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **129**, ácido (2*S*)-2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-carboxamido)-3-hidroxipropanoico, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **129**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 9,30 (1H, s), 7,92 (1H, dd, J=7,86, 1,27Hz), 7,72 (2H, m), 7,44 (1H, t, J=7,86Hz), 5,36 (1H, br), 4,44-4,40 (1,1H, m), 3,77 (4H, m), 2,34 (2H, m), 2,08 (4H, m), 1,91-1,40 (17H, m); LC/MS (98%, t_r=1,15min): *m/z*=497,2 $[M+H]^+$ (Calculado: 496,6).



74 376 306

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **376** se preparó utilizando clorhidrato de pirrolidin-2-carboxilato de metilo (Bachem Americas, Inc.,

Torrance, CA) en lugar de 4-metoxianilina y DIC en lugar de WSCI (rendimiento 29%).

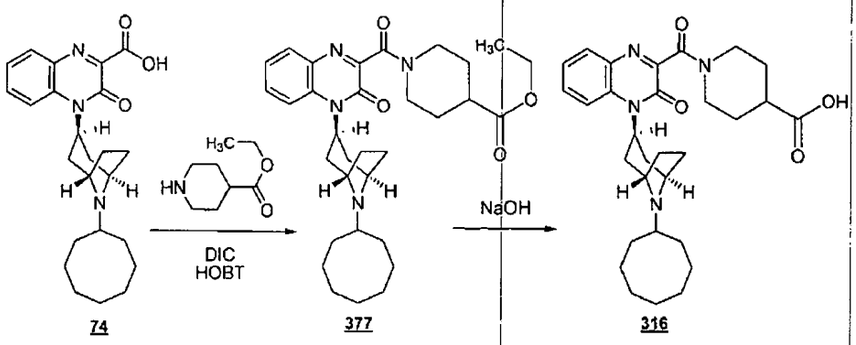
La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **376**, 1-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carbonil)pirrolidin-2-carboxilato de metilo, se confirmó utilizando LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **376**: LC/MS: m/z=521 $[M+H]^+$ (Calculado: 520).

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **306** fue preparado a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **376** de una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **111** en el Ejemplo 5 (rendimiento 40%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **306**, ácido 1-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **306**: ^1H NMR: δ_H (400MHz, CD_3OD): 7,39-7,90 (m, 4H), 5,28-5,50 (m, 1H), 4,35-4,42 (m, 1H), 3,54-3,79 (m, 5H), 1,45-(m, 24H); LC/MS: m/z=507 $[M+H]^+$ (Calculado: 506).



74 377 316

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **377** se preparó utilizando piperidin-4-carboxilato de etilo (Sigma-Aldrich) en lugar de 4-metoxianilina y DIC en lugar de WSCI (rendimiento 29%).

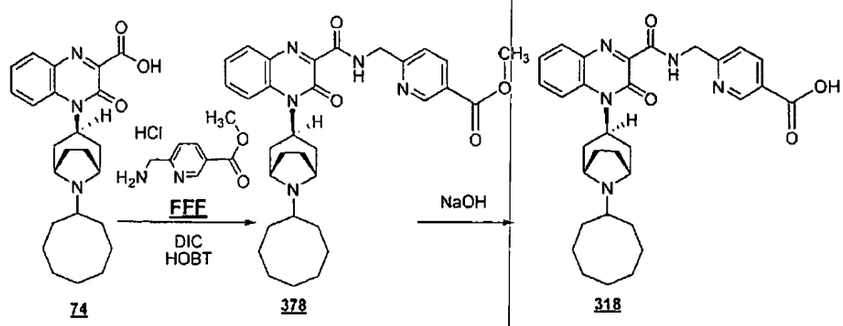
La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **377**, 1-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carbonil)piperidin-4-carboxilato de etilo, se confirmó utilizando LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **377**: LC/MS: *m/z*=549 $[M+H]^+$ (Calculado: 548).

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **316** fue preparado a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **377** de una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **111** en el Ejemplo 5 (rendimiento 23%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **316**, ácido 1-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carbonil)piperidin-4-carboxílico, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **316**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, CD_3OD): 7,91 (dd, 1H, J=1,2Hz, 7,9Hz), 7,79-7,87 (m, 1H), 7,75-7,77 (m, 1H), 7,48-7,51 (m, 1H), 5,59-5,63 (m, 08H), 5,30 (m, 0,2H), 4,52 (m, 1H), 4,49 (m, 2H), 3,67-3,70 (m, 1H), 3,14-3,32 (m, 3H), 1,46-2,84 (m, 27H); LC/MS: *m/z*=521 $[M+H]^+$ (Calculado: 520).



El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **378** se preparó utilizando clorhidrato 6-(aminometil)nicotinato de metilo (**FFF**) en lugar de 4-metoxianilina y DIC en lugar de WSCI (rendimiento 39%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **378**, 6-((4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxamido)metil)nicotinato de metilo, se confirmó utilizando LC/MS.

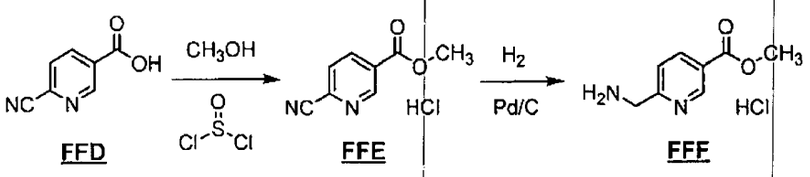
Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **378**: LC/MS: *m/z*=558 $[M+H]^+$ (Calculado: 557).

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **318** fue preparado a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **378** de una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **111** en el Ejemplo 5 (rendimiento 32%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **318**, ácido 6-((4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxamido)metil)nicotínico, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **318**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 9,43-9,46 (m, 1H), 9,03 (d, 1H, J=1,1Hz), 8,27 (dd, 1H, J=1,9Hz, 8,1Hz), 7,89 (d, 1H, J=7,7Hz), 7,67-7,75 (m, 2H), 7,59 (d, 1H, J=8,1Hz), 7,42-7,46 (m, 1H), 5,21-5,42 (m, 1H), 4,65 (d, 2H, J=5,7Hz), 3,65-3,76 (m, 2H), 1,42-2,35 (m, 23H); LC/MS: *m/z*=544 $[M+H]^+$ (Calculado: 543).

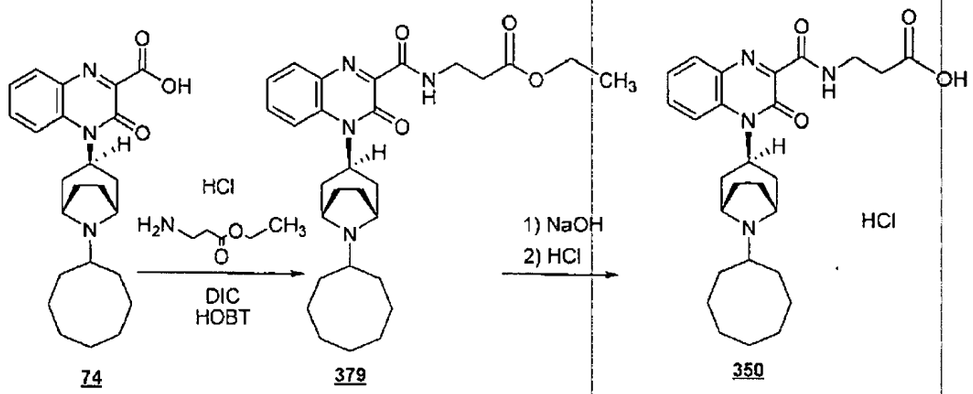
El clorhidrato de 6-(aminometil)nicotinato de metilo (**FFF**) se preparó como sigue:



FFD **FFE** **FFF**

A una mezcla de ácido 6-cianonicotinico (**FFD**, 1,00 g, 6,75 mmol, Sigma-Aldrich) y DMF (4 gotas) en $CHCl_3$ (20 mL) a una temperatura de alrededor de 25°C se agregó cloruro de tionilo (1,08 mL, 14,85 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas, luego se concentró bajo presión reducida para entregar un residuo. El residuo se disolvió en MeOH (20 mL), se agitó a una temperatura de alrededor de 25°C durante 2 horas, luego se concentró bajo presión reducida para entregar 1,34 g del compuesto de fórmula **FFE**, clorhidrato de 6-cianonicotinato de metilo, como

un sólido amarillo pálido (rendimiento >98%). Bajo una atmósfera de hidrógeno, a mezcla del compuesto de fórmula **FFE** (1.34 g, 6,75 mmol), 20% paladio en carbono (650 mg), y MeOH (20 mL) se agitó a una temperatura de alrededor de 25°C durante 16 horas. Se filtró el Pd/C con un lecho de CELITE, la mezcla se lavó con MeOH, luego se recristalizó a partir de EtOAc/MeOH/hexano para entregar 488,2 mg del compuesto de fórmula **FFF** como un sólido púrpura (rendimiento 36%).



74 379 350

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **379** se preparó utilizando clorhidrato de 3-aminopropanoato de etilo (Sigma-Aldrich) en lugar de 4-metoxianilina y DIC en lugar de WSCI (rendimiento 73%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **379**, 3-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxamido)propanoato de etilo, se confirmó utilizando LC/MS.

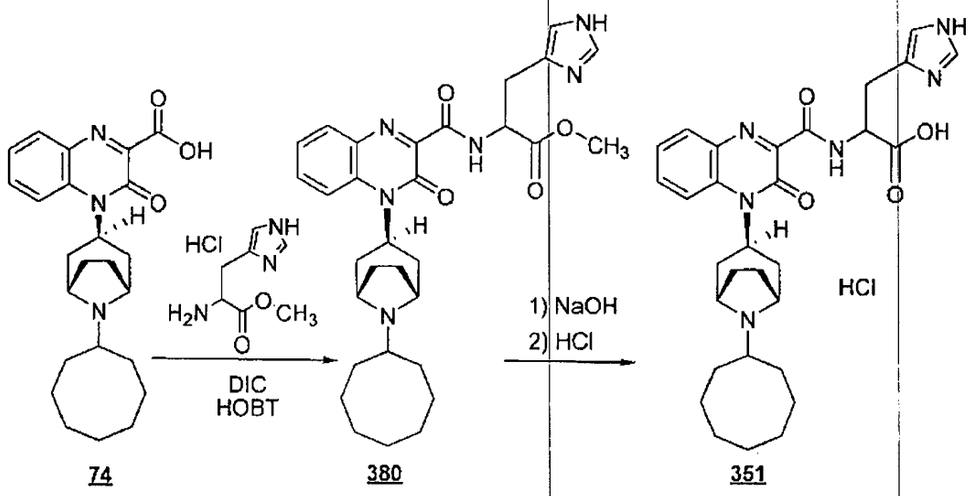
Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **379**: LC/MS: *m/z*=509 $[M+H]^+$ (Calculado: 508).

El clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **350** fue preparado a partir del

compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **379** de una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **174** en el Ejemplo 7 (rendimiento 34%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **350**, ácido 3-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxamido)propanoico, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **350**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, CD_3OD): 7,92-7,94 (m, 1H), 7,67-7,74 (m, 2H), 7,38-7,42 (m, 1H), 5,50 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 3,63 (t, 2H, J=6,5Hz), 3,02-3,04 (m, 1H), 2,63-2,68 (m, 2H), 2,59 (t, 2H, J=6,5Hz), 2,28-2,57 (m, 6H), 1,35-1,86 (14H, m); LC/MS: *m/z*=481 $[M+H]^+$ (Calculado: 480).



74 **380** **351**

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **380** se preparó utilizando clorhidrato de 2-amino-3-(1*H*-imidazol-4-il)propanoato de metilo (Sigma-Aldrich) en lugar de 4-metoxianilina y DIC en lugar de WSCI (rendimiento 29%).

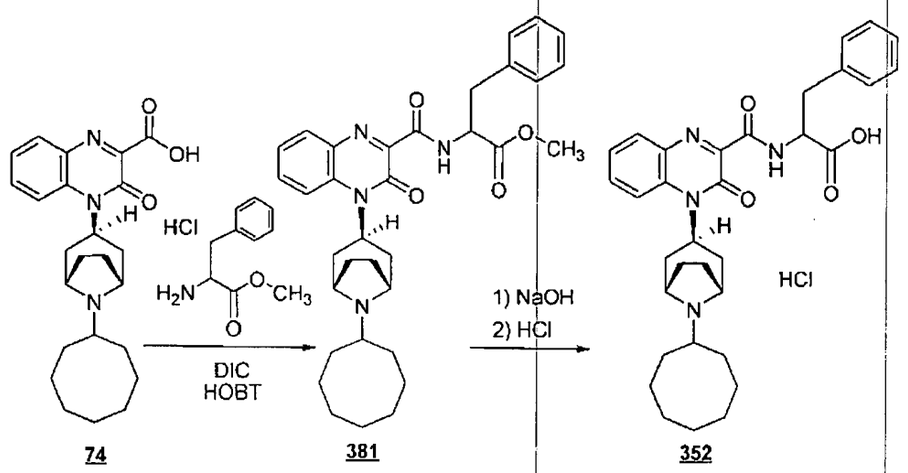
La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **380**, 2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxamido)-3-(1*H*-imidazol-4-il)propanoato de metilo, se confirmó utilizando LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **380**: LC/MS: *m/z*=561 $[M+H]^+$ (Calculado: 560).

El clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **351** fue preparado a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **380** de una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **174** en el Ejemplo 7 (rendimiento 34%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **351**, ácido 2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxamido)-3-(1*H*-imidazol-4-il)propanoico, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **351**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, CD_3OD): 8,87 (s, 1H), 8,02 (m, 2H), 7,80-7,84 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,80 (m, 1H), 5,09 (m, 1H), 4,36 (m, 2H), 3,52-3,55 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 1,45-2,80 (m, 21H); LC/MS: *m/z*=547 $[M+H]^+$ (Calculado: 546).



74 381 352

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **381** se preparó utilizando clorhidrato de 2-amino-3-fenilpropanoato de metilo (Sigma-Aldrich) en lugar de 4-metoxianilina y DIC en lugar de WSCI (rendimiento 53%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **381**, 2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxamido)-3-fenilpropanoato de metilo, se confirmó utilizando LC/MS.

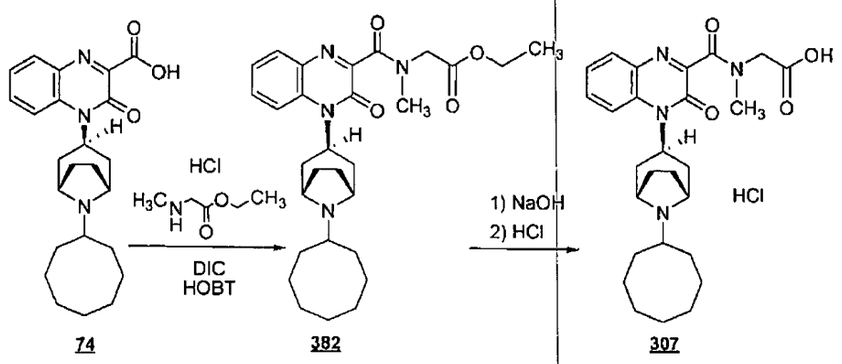
Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **381**: LC/MS: m/z=571 $[M+H]^+$ (Calculado: 570).

El clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **352** fue preparado a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **381** de una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **174** en el Ejemplo 7 (rendimiento 15%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **352**, ácido 2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-

carboxamido)-3-fenilpropanoico, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **352**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, CD_3OD): 7,95-7,97 (m, 2H), 7,67-7,73 (m, 2H), 7,40-7,43 (m, 1H), 7,14-7,24 (m, 5H), 5,45 (m, 1H), 4,85-4,91 (m, 1H), 4,08-4,27 (m, 2H), 3,02-3,04 (m, 1H), 1,35-2,70 (22H, m); LC/MS: *m/z*=556 $[M+H]^+$ (Calculado: 557).



74 **382** **307**

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **382** se preparó utilizando clorhidrato de 2-(metilamino)acetato de etilo (Sigma-Aldrich) en lugar de 4-metoxianilina y DIC en lugar de WSCI (rendimiento 74%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **382**, 2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-*N*-metil-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-carboxamido)acetato de etilo, se confirmó utilizando LC/MS.

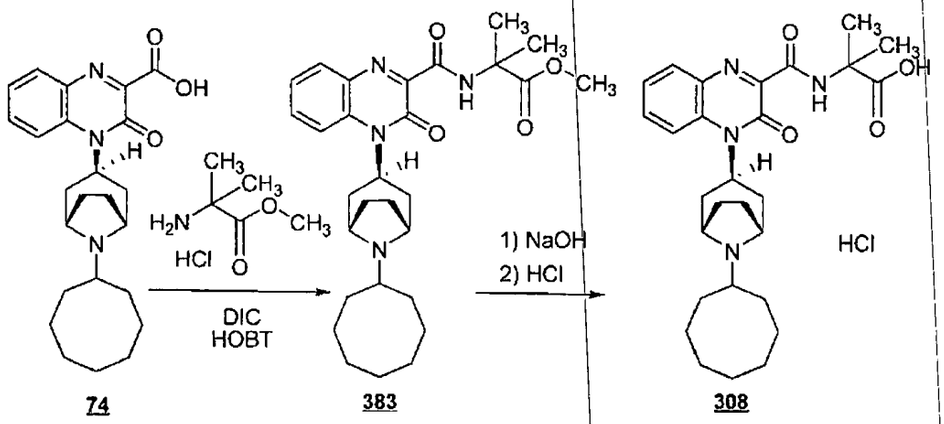
Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **382**: LC/MS: *m/z*=509 $[M+H]^+$ (Calculado: 508).

El clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **307** fue preparado a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **382** de una manera similar a la preparación del compuesto de

Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **174** en el Ejemplo 7 (rendimiento 23%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **307**, ácido 2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-*N*-metil-3-oxo-3,4-dihidroquino-xalin-2-carboxamido)acético, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **307**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, CD_3OD): 7,78-7,96 (m, 3H), 7,46-7,52 (m, 1H), 5,29-5,64 (m, 1H), 4,18-7,90 (m, 4H), 3,11 (s, 3H), 1,46-2,88 (m, 21H); LC/MS: *m/z*=481 $[M+H]^+$ (Calculado: 480).



74 **383** **308**

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **383** se preparó utilizando clorhidrato 2-amino-2-metilpropanoato de metilo (Sigma-Aldrich) en lugar de 4-metoxianilina y DIC en lugar de WSCI (rendimiento 49%).

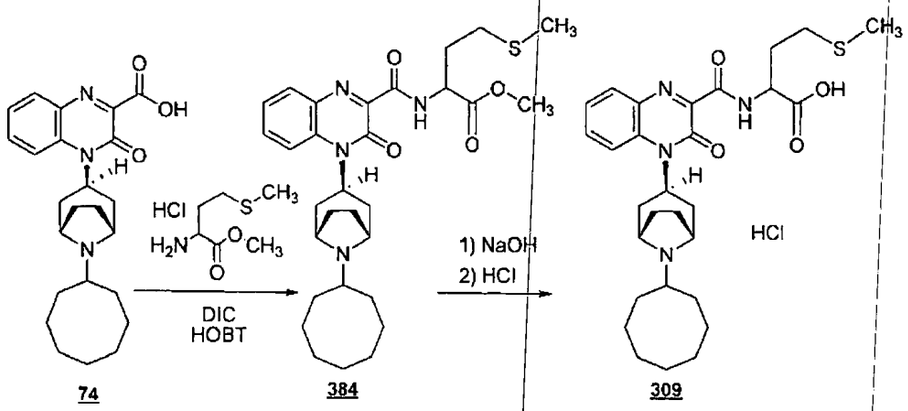
La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **383**, 2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxamido)-2-metilpropanoato de metilo, se confirmó utilizando LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **383**: LC/MS: *m/z*=509 $[M+H]^+$ (Calculado: 508).

El clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **308** fue preparado a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **383** de una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **174** en el Ejemplo 7 (rendimiento 16%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **308**, ácido 2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxamido)-2-metilpropanoico, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **308**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, CD_3OD): 8,06-8,13(m, 1H), 7,81-7,95 (m, 2H), 7,51-7,55 (m, 1H), 5,33-5,66 (m, 1H), 4,38 (m, 2H), 3,14-3,16 (m, 1H), 1,55-2,83 (m, 22H); LC/MS: *m/z*=495 $[M+H]^+$ (Calculado: 494).



74 **384** **309**

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **384** se preparó utilizando clorhidrato de 2-amino-

4-(metiltio)butanoato de metilo (Sigma-Aldrich) en lugar de 4-metoxianilina y DIC en lugar de WSCI (rendimiento 44%).

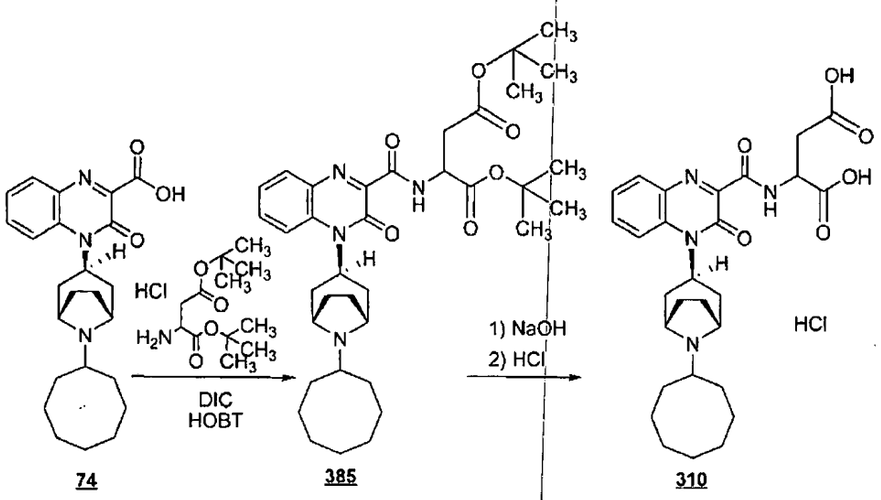
La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **384**, 2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxamido)-4-(metiltio)butanoato de metilo, se confirmó utilizando LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **384**: LC/MS: *m/z*=555 $[M+H]^+$ (Calculado: 554).

El clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **309** fue preparado a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **384** de una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **174** en el Ejemplo 7 (rendimiento 9%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **309**, ácido 2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxamido)-4-(metiltio)butanoico, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **309**: ^1H NMR: δ_H (400MHz, CD_3OD): 7,71-7,96 (m, 3H), 7,43 (m, 1H), 5,21-5,50 (m, 1H), 4,20-4,27 (m, 2H), 3,03-3,04 (m, 1H), 1,53-2,66 (m, 27H); LC/MS: *m/z*=541 $[M+H]^+$ (Calculado: 540).



74 385 310

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **385** se preparó utilizando clorhidrato de 2-aminosuccinato de di-*ter*-butilo (Bachem Americas, Inc.) en lugar de 4-metoxianilina y DIC en lugar de WSCI (rendimiento 47%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **385**, 2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxamido)succinato de di-*ter*-butilo, se confirmó utilizando LC/MS.

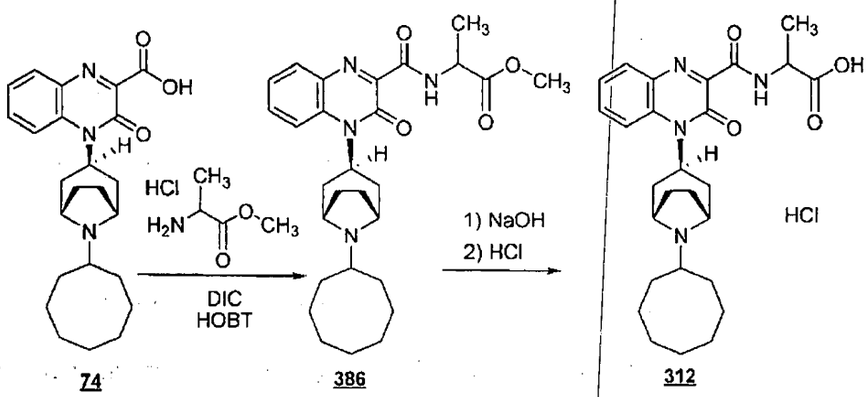
Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **385**: LC/MS: m/z=637 $[M+H]^+$ (Calculado: 636).

El clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **310** fue preparado a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **385** de una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **174** en el Ejemplo 7 (rendimiento 14%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **310**, ácido 2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-

8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxamido)succínico, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **310**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, CD_3OD): 8,08 (d, 1H, J=7,9Hz), 7,82-7,98 (m, 2H), 7,52-7,55 (m, 1H), 5,51-5,64 (m, 0,8H), 5,32 (m, 0,2H), 5,05 (t, 1H, J=4,8Hz), 4,30-4,38 (m, 2H), 2,98-3,16 (m, 3H), 1,46-2,83 (m, 22H); LC/MS: *m/z*=525 $[M+H]^+$ (Calculado: 524).



74 386 312

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **386** se preparó utilizando clorhidrato de 2-aminopropanoato de metilo (Sigma-Aldrich) en lugar de 4-metoxianilina y DIC en lugar de WSCI (rendimiento 38%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **386**, 2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxamido)propanoato de metilo, se confirmó utilizando LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **386**: LC/MS: *m/z*=495 $[M+H]^+$ (Calculado: 494).

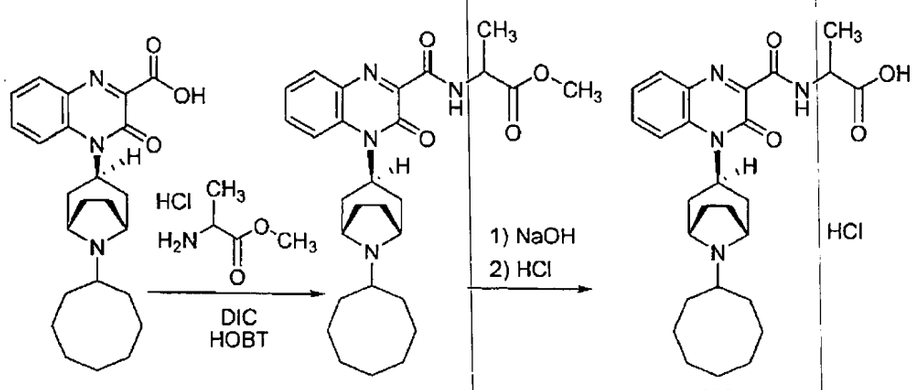
El clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **312** fue preparado a partir del

HOJA EN BLANCO

compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **386** de una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **174** en el Ejemplo 7 (rendimiento 14%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **312**, ácido 2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxamido)propanoico, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **312**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, CD_3OD): 8,08-8,10 (m, 1H), 7,78-7,98 (m,2H), 7,53-7,56 (m, 1H), 5,31-5,53 (m, 1H), 4,71-4,74 (m, 1H), 4,13-4,39 (m, 2H), 3,14-3,23 (m, 1H), 1,31-2,81 (m, 25H); LC/MS: *m/z*=481 $[M+H]^+$ (Calculado: 480).



74 **386** **312**

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **387** se preparó utilizando clorhidrato de 2-amino-4-metilpentanoato de metilo (Sigma-Aldrich) en lugar de 4-metoxianilina y DIC en lugar de WSCI (rendimiento 90%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **387**, 2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-

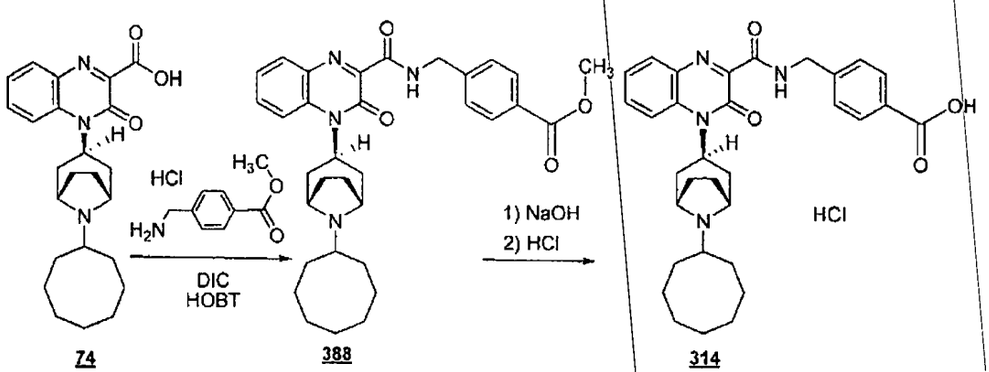
carboxamido)-4-metilpentanoato de metilo, se confirmó utilizando LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **387**: LC/MS: *m/z*=537 $[M+H]^+$ (Calculado: 536).

El clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **313** fue preparado a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **387** de una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **174** en el Ejemplo 7 (rendimiento 9%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **313**, ácido 2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxamido)-4-metilpentanoico, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **313**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, CD_3OD): 7,69-8,08 (m, 3H), 7,40-7,43 (m, 1H), 5,21-5,53 (m, 1H), 4,64-4,67 (m, 1H), 4,20-4,27 (m, 2H), 3,03-3,04 (m, 1H), 1,34-2,71 (m, 25H), 0,92 (d, 6H, J=5,8Hz); LC/MS: *m/z*=523 $[M+H]^+$ (Calculado: 522).



El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **388** se preparó utilizando clorhidrato de 4-

(aminometil)benzoato de metilo (Sigma-Aldrich) en lugar de 4-metoxianilina y DIC en lugar de WSCI (rendimiento 47%).

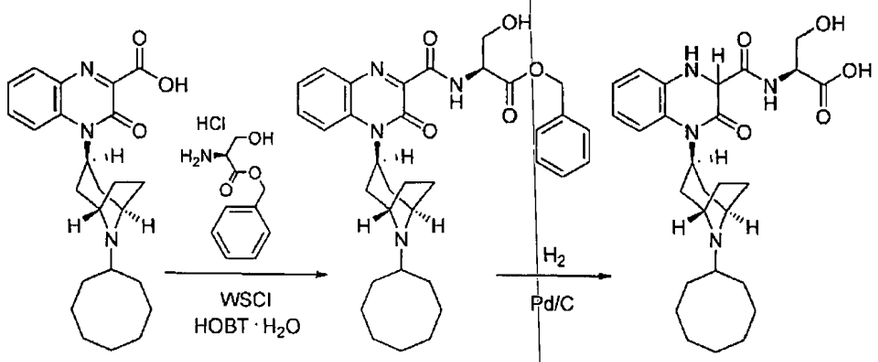
La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **388**, 4-((4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxamido)metil)benzoato de metilo, se confirmó utilizando LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **388**: LC/MS: *m/z*=557 $[M+H]^+$ (Calculado: 556).

El clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **314** fue preparado a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **388** de una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **174** en el Ejemplo 7 (rendimiento 73%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **314**, ácido 4-((4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxamido)metil)benzoico, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **314**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, CD_3OD): 8,02-8,06 (m, 3H), 7,79-7,89 (m, 2H), 7,50-7,58 (m, 3H), 5,63-5,67 (m, 0,8H), 5,32 (m, 0,2H), 4,77 (s, 2H), 4,36 (m, 2H), 3,14-3,16 (m, 1H), 1,30-2,82 (m, 22H); LC/MS: *m/z*=543 $[M+H]^+$ (Calculado: 542).



74 156 126

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **156** se preparó utilizando bencil éster de L-serina en lugar de 4-metoxianilina y DIC en lugar de WSCI (rendimiento 95%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **156**, 2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxamido)-3-hidroxipropanoato de (2*S*)-bencilo, se confirmó utilizando ^{1}H NMR.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **156**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 9,47 (1H, m), 7,90 (1H, m), 7,66 (1H, m), 7,61 (1H,m), 7,47-7,33 (8H, m), 5,26 (2H, t, J=4,2Hz), 5,20 (2H, s), 3,89-3,64 (5H, s), 2,44-1,43 (22H, m).

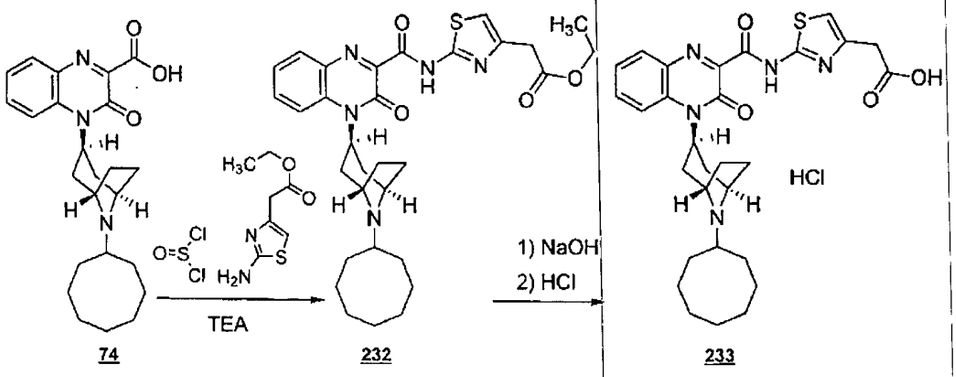
El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **126** fue preparado a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **156** de una manera similar a la etapa final del Ejemplo 18 con la excepción que se omitió la acidificación (rendimiento 84%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **126**, ácido (2*S*)-2-(4-((*endo*)-8-

ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-2-carboxamido)-3-hidroxipropanoico, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **126**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 7,94 (1H, t, J=8,36Hz), 7,02 (1H, t, J=7,6Hz), 6,84 (2H, t, J=6,34Hz), 6,72 (1H, td, J=8,36, 3,72Hz), 6,50 (1H, d, J=15,21Hz), 4,83 (1H, s), 4,44 (1H, dd, J=6,84, 1,77Hz), 4,08 (1H, dq, J=16,22, 4,06Hz), 3,92 (2H, s), 3,69-3,61 (1H, m), 3,47 (1H, m), 2,71 (1H, s), 2,42 (1H, m), 2,18-1,39 (22H, m); LC/MS (100%, t_r=1,27min): *m/z*=499,2 $[M+H]^+$ (Calculado: 498,6).

5.23 Ejemplo 23



74 232 233

Se agregó cloruro de tionilo (214 µL, 0,293 mmol) a una mezcla del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **74** (120 mg, 293 mmol), una cantidad catalítica de DMF (5 gotas), y $CHCl_3$ (2 mL) a una temperatura de alrededor de 25°C. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas luego se concentró bajo presión reducida para entregar un residuo. Se agregó 2-(2-aminotiazol-4-il)acetato de etilo (71,0 mg, 0,381 mmol, Sigma-Aldrich) a una mezcla del residuo y $CHCl_3$ (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a una

temperatura de alrededor de 25°C durante 21 horas, se agregó 100 µL de TEA, y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura de alrededor de 25°C durante 24 horas más. La mezcla se particionó entre DCM y agua. La porción orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró bajo presión reducida para entregar un residuo. El residuo luego se cromatografió mediante TLC preparativa (se eluyó con MeOH:DCM 10%:90%) para entregar 84,5 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **232** como un sólido amarillo pálido (rendimiento 49,9%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **232**, 2-(2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxamido)tiazol-4-il)acetato de etilo, se confirmó utilizando LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **232**: LC/MS: *m/z*=578 $[M+H]^+$ (Calculado: 577).

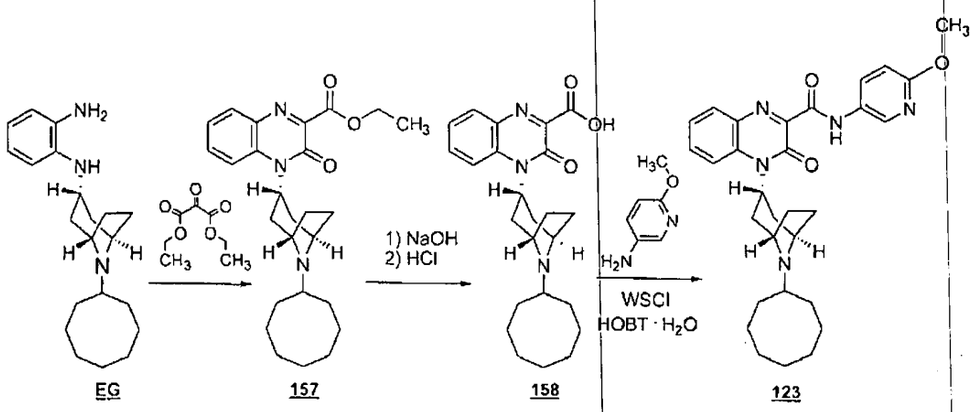
El clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **233** fue preparado a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **232** de una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **174** en el Ejemplo 7 (rendimiento 37%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **233**, ácido 2-(2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-carboxamido)tiazol-4-il)acético, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **233**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 12,64-12,87 (1H, br), 12,44 (1H, br), 10,43 (1H, br), 8,13 (1H, m), 7,97 (1H, dd, J=1,0, 7,9Hz), 7,80-7,84 (1H, m), 7,50-7,53 (1H, m), 7,13 (1H, s), 6,02 (1H, m), 4,26 (2H, m), 3,66 (2H, s), 2,94 (2H, m), 2,60-2,67 (2H, m), 1,39-2,41 (20H, m); LC/MS: *m/z*=550 $[M+H]^+$ (Calculado: 549).

5.24 Ejemplo 24

De una forma similar al Ejemplo 21, los siguientes compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida (isómeros "*exo*") se prepararon a partir del compuesto de fórmula **EG**.



EG 157 158 123

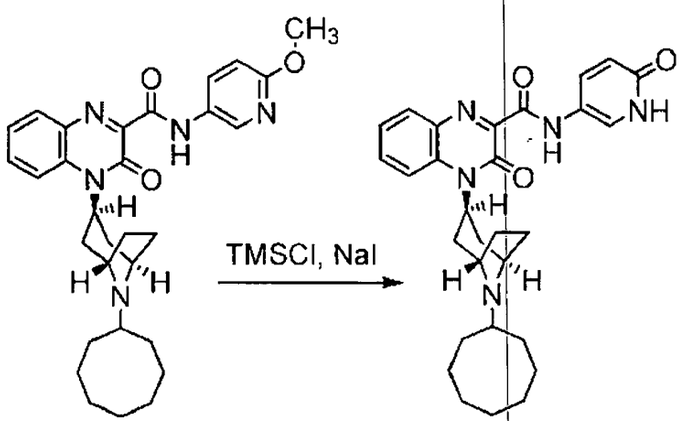
El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **123** fue preparado a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **158** ácido (4-((*exo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-carboxílico (rendimiento 82%), el cual fue preparado a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **157** (4-((*exo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-

carboxilato de etilo), el cual se preparó a partir del compuesto de la fórmula **EG**.

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **123**, 4-((*exo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-*N*-(6-metoxipiridin-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxamida, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **123**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 10,84 (1H, s), 8,45 (1H, d, J=2,53Hz), 7,98 (3H, dt, J=21,46, 8,24Hz), 7,76 (1H, s), 7,50 (1H, d, J=7,6Hz), 6,89 (1H, d, J=9,12Hz), 5,15 (1H, br), 4,29 (2H, br), 3,85 (3H, s), 2,85 (2H, br), 2,33-1,48 (21H, m); LC/MS (99%, t_r=1,63min): *m/z*=516,3 $[M+H]^+$ (Calculado: 515,7).

5.25 Ejemplo 25



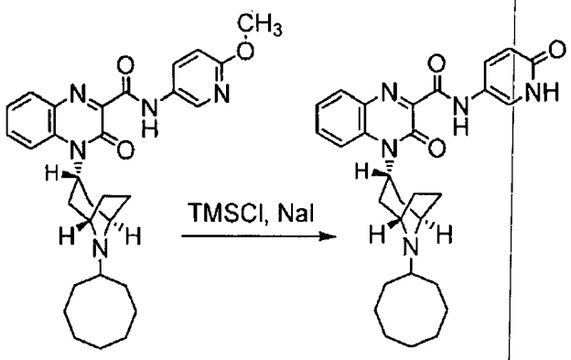
120 **122**

A una mezcla de yoduro de sodio (1,29 mmol, Sigma-Aldrich) en acetonitrilo (7 mL) se agregó TMSCl (1,29 mmol, Sigma-Aldrich) y la mezcla se agitó a una temperatura de alrededor de 25°C durante 30 minutos. Luego, se agregó a la mezcla el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida

120 (133 mg, 0,26 mmol) en acetonitrilo (3 mL). La mezcla de reacción resultante se calentó con agitación a 80°C durante 2,5 horas. Luego de enfriar a una temperatura de alrededor de 25°C, la mezcla de reacción se extrajo tres veces con EtOAc/agua (30 mL para cada extracción). Las porciones orgánicas se combinaron, se lavaron con solución acuosa saturada de Na_2SO_3 (10 mL), salmuera (10 mL), se secó ($MgSO_4$), y se concentró bajo presión reducida para entregar un sólido amarillo. El sólido se cromatografió con una columna de sílica gel se eluyó con un gradiente desde $CHCl_3$:MeOH 97%:3% a $CHCl_3$:MeOH 85%:15% para entregar 38 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **122** como un sólido amarillo (rendimiento 30%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **122**, 4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-*N*-(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxamida, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **122**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 11,44 (0,9H, s), 10,59 (1H, s), 9,73 (0,1H, s), 8,02-7,46 (6H, m), 6,41 (1H, d, J=9,63Hz), 5,50 (1H, br), 4,27 (0,5H, s), 3,65 (1,5H, s), 2,36-1,45 (23H, m); LC/MS (98%, t_r=1,18min): *m/z*=502,2 $[M+H]^+$ (Calculado: 501,6).



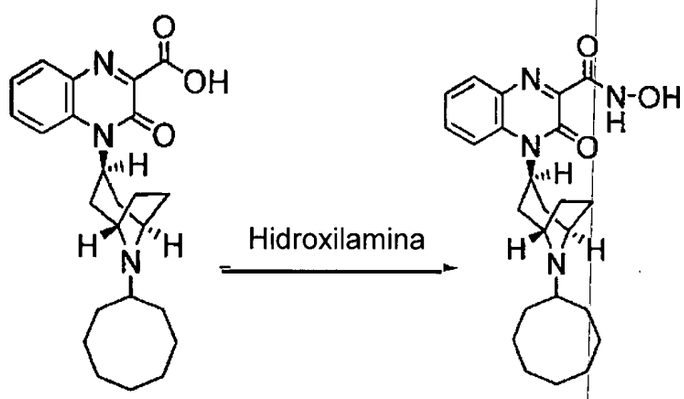
123 124

De una manera similar a la preparación anterior del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **122**, Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **124** fue preparado a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **123** (rendimiento 53%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **124**, 4-((*exo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-*N*-(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxamida, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **124**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 11,45 (1H, s), 10,61 (1H, s), 7,96 (3H, m), 7,75 (1H, s), 7,50 (2H, m), 6,42 (1H, d, J=9,63Hz), 5,13 (1H, br), 4,27 (0,5H, br), 3,59 (1,5H, br), 2,72 (2H, m), 2,00-1,47 (21H, m); LC/MS (96%, t_r=1,02min): *m/z*=502,2 $[M+H]^+$ (Calculado: 501,6).

5.26 Ejemplo 26



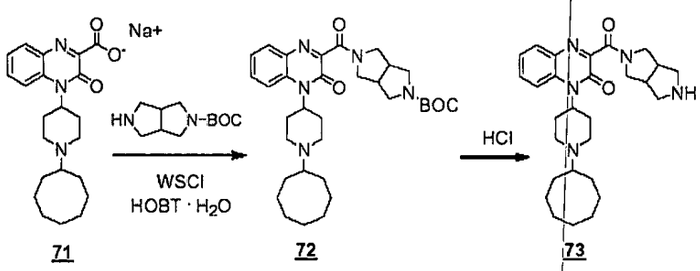
74 **127**

A una mezcla de Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **74** (100 mg, 0,23 mmol) en etanol (3 mL) se agregó a una temperatura de alrededor de 25°C una solución acuosa de hidroxilamina al 50% (1 mL, Sigma-Aldrich). La mezcla de reacción resultante se agitó a una temperatura de alrededor de 25°C durante 4 horas. Se formó un precipitado amarillo. Se agregó eter dietílico (20 mL) al precipitado el cual se recolectó mediante filtración, se lavó dos veces con eter dietílico (5 mL por cada lavado), y se secó bajo presión reducida a una temperatura de alrededor de 25°C durante 12 horas para entregar 49 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **127** como un sólido amarillo pálido (rendimiento 51%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **127**, 4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-*N*-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-carboxamida, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **127**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, CD_3OD): 8,02 (1H, d, J=8,11Hz), 7,78 (2H, t, J=6,59Hz), 7,51-7,47 (1H, m), 5,44 (1H, s), 4,13 (2H, s), 2,95 (1H, s), 2,66-2,58 (2H, m), 2,33 (6H, m), 2,02-1,47 (15H, m); LC/MS (100%, t_r=1,05min): *m/z*=425,2 $[M+H]^+$ (Calculado: 424,5).

5.27 Ejemplo 27



71 72 73

De una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **120** del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **74** en el Ejemplo 21, fue preparado el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **72** a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **71** (rendimiento 70%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **72**, 5-(4-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *ter*-butilo, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **72**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 7,93 (1H, d, J=8Hz), 7,84 (1H, d, J=8Hz), 7,68 (1H, t, J=8Hz), 7,42 (1H, t, J=8Hz),4,75

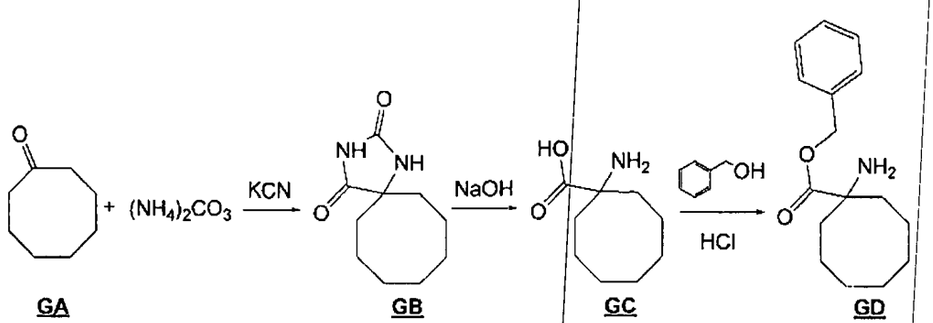
(1H, br), 3,69 (1H, s), 3,55-2,42 (16H, m), 1,71-1,40 (16H, m), 1,39 (9H, s); LC/MS: *m/z*=578,2 $[M+H]^+$ (Calculado: 577,8).

El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **73** fue preparado a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **72** de una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **5** en el Ejemplo 7 (rendimiento 72%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **73**, 1-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-(octahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2-carbonil)quinoxalin-2(1*H*)-ona, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **73**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO): 7,93 (1H, d, J=8Hz), 7,83 (1H, d, J=4Hz), 7,68 (1H, t, J=4Hz), 7,42 (1H, t, J=8Hz), 4,72 (1H, br), 3,70 (1H, m), 3,48 (1H, m), 3,38 (1H, m), 3,09 (1H, m), 2,92-2,38 (13H, m), 1,73-1,43 (17H, m); LC/MS: *m/z*=478,1 $[M+H]^+$ (Calculado: 477,6).

5.28 Ejemplo 28

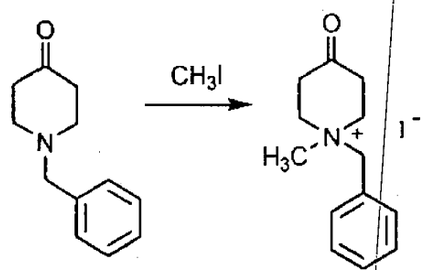


GA **GB** **GC** **GD**

A una mezcla de ciclooctanona (**GA**, 17 g, 135 mmol, Sigma-Aldrich) en etanol (200 mL) y agua (200 mL) se agregaron KCN (17,5 g, 269 mmol, Sigma-Aldrich) seguido por

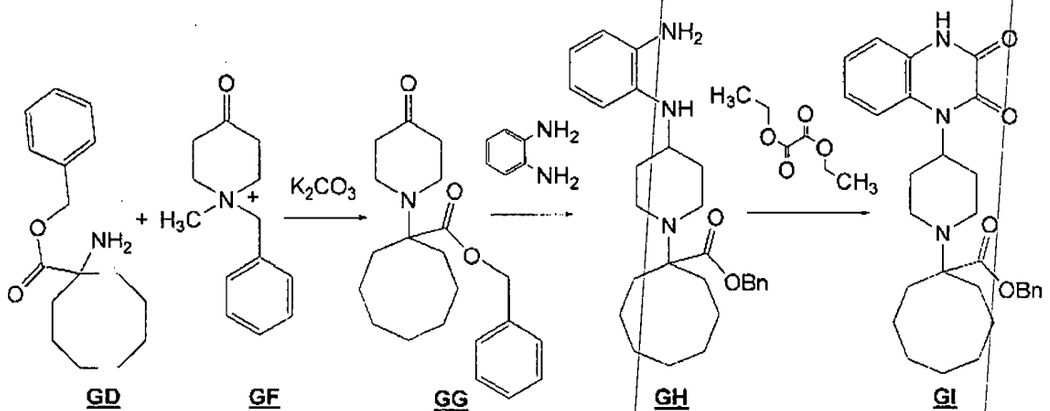
carbonato de amonio ($[NH_4]_2CO_3$, 51,8 g, 539 mmol, Sigma-Aldrich). La mezcla de reacción resultante se agitó a 80°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta estar seca bajo presión reducida para entregar un sólido blanco precipitado que se filtró, recolectó, y secó durante 16 horas para entregar 15,9 g del compuesto de fórmula **GB**, 1,3-diazaspiro[4.7]dodecano-2,4-diona (rendimiento 73%).

Una mezcla del compuesto de fórmula **GB** (15,9 g, 81 mmol) en NaOH 2N se calentó a reflujo durante 96 horas. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de HCl 2N para entregar un sólido blanco precipitado que se filtró y recolectó para entregar el compuesto de fórmula **GC**, ácido 1-aminociclooctanocarboxílico. El compuesto de fórmula **GC** se disolvió con fenilmetanol caliente (es decir, fenilmetanol) luego se agregó HCl concentrado. La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo durante 16 horas. Luego de neutralizar la mezcla de reacción con NaOH 2N, la mezcla resultante se extrajo tres veces con $CHCl_3$:MeOH 4:1. Las porciones orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró bajo presión reducida para entregar 920 mg del compuesto de fórmula **GD**, 1-aminociclooctanocarboxilato de bencilo (rendimiento 6% para dos etapas).



GE **GF**

El compuesto de fórmula **GF** se preparó de una manera similar a la preparación del compuesto de fórmula **DB** en el Ejemplo 13 con la excepción que se utilizó 1-bencilpiperidin-4-ona (**GE**, Sigma-Aldrich) en lugar de tropinona y yoduro de metilo se utilizó en lugar de sulfato de dimetilo.



GD **GF** **GG** **GH** **GI**

A una temperatura de 90°C, una mezcla del compuesto de fórmula **GF** (10 mmol), MeOH (6 mL) y agua (20 mL) se agregó a una mezcla del compuesto de fórmula **GD** (10 mmol), K_2CO_3 (1 mmol), MeOH (10 mL) y agua (4 mL) a lo largo de 20 minutos. La mezcla de reacción resultante se agitó a 90°C durante 48 horas. Luego de concentrar bajo presión reducida, la mezcla se extrajo tres veces con una mezcla de EtOAc y agua. Las porciones orgánicas se combinaron, se secó ($MgSO_4$), y se concentró bajo presión reducida para entregar un aceite amarillo. El aceite resultante se cromatografió con una

HOJA EN
BLANCO

columna de sílica gel se eluyó con un gradiente desde EtOAc:n-hexano 10%:90% a EtOAc:n-hexano 50%:50% para entregar el compuesto de fórmula **GG**, 1-(4-oxopiperidin-1-il)ciclooctanocarboxilato de bencilo.

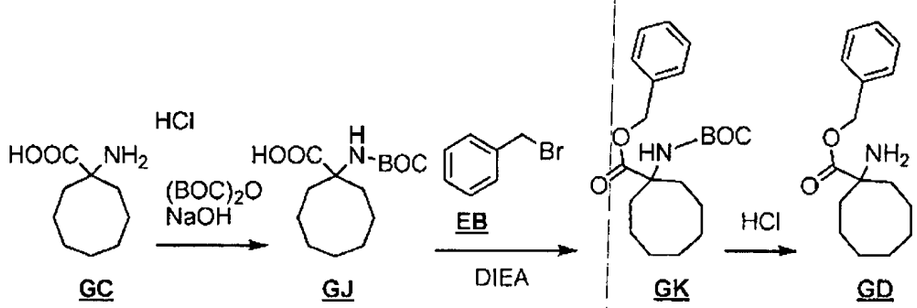
Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (50 mmol) a una mezcla del compuesto de fórmula **GG** (12,8 mmol), y 1,2-fenilendiamina (3 g, 27,8 mmol) en 100mL de CH_2Cl_2 a una temperatura de alrededor de 25°C. Luego, se agregó 3 mL de ácido acético. La mezcla resultante se agitó a una temperatura de alrededor de 25°C por alrededor de 16 horas. Se agregaron MeOH (2 mL) y agua (25 mL) y la mezcla se neutralizó con amoníaco acuoso al 28% para ajustar el pH hasta alrededor de 8. La porción orgánica se separó, se lavó con salmuera (10 mL), se concentró bajo presión reducida, y se cromatografió con una columna de sílica gel se eluyó con EtOAc:MeOH:TEA 10:1:1 para entregar el compuesto de fórmula **GH**, 1-(4-(2-aminofenilamino)piperidin-1-il)ciclooctanocarboxilato de bencilo.

Se calentó una mezcla del compuesto de fórmula **GH** en 20 mL de oxalato de dietilo (Sigma-Aldrich) a 140°C durante 16 horas. Luego de enfriar a una temperatura de alrededor de 25°C, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaOH acuoso 2N (30 mL), se lavó con salmuera (20 mL), se concentró bajo presión reducida, y se cromatografió con una columna de sílica gel se eluyó con EtOAc:hexano:MeOH:TEA 5:5:0.5:0.5 para entregar el compuesto de fórmula **GI**.

La identidad del compuesto de fórmula **GI**, 1-(4-(2,3-dioxo-3,4-dihidroquinoxalin-1(2*H*)-il)piperidin-1-il)ciclo-octanocarboxilato de bencilo, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto **GI**: ^{1}H NMR: δ_H (300MHz, DMSO-d_6): 11,51 (1H, s), 7,47 (1H, d, J=8,1Hz), 7,41-7,33 (5H, m), 7,24-7,17 (3H, m), 5,17 (2H, s), 4,58 (1H, br), 3,24 (2H, d, J=11,1Hz), 2,76 (2H, d, J=9,3Hz), 2,33 (2H, t, J=10,8Hz), 2,01-1,47 (16H, m); LC/MS (100%, t_r=1,87min): *m/z*=490,2 $[M+H]^+$ (Calculado: 489,3).

Alternativamente, el compuesto de fórmula **GD** se preparó a través de la siguiente ruta



A una mezcla del clorhidrato del compuesto de fórmula **GC** (414 mg, 2,00 mmol), se agregó NaOH 1N acuoso (4 mL, 4,00 mmol), y dioxano (4 mL) a una temperatura de alrededor de 25°C se agregó (BOC)2O (0,51 mL, 2,2 mmol). Luego de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a una temperatura de alrededor de 25°C, la mezcla de reacción se detuvo vertiéndola en HCl acuoso 1N y se extrajo con $CHCl_3$. La porción orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró bajo presión reducida para entregar un sólido blanco. El sólido se trituró con eter *iso*-propílico y se recolectó para

entregar 221 mg del compuesto de fórmula **GJ** como un sólido incoloro (rendimiento 41%).

La identidad del compuesto de fórmula **GJ**, ácido 1-(*ter*-butoxicarbonilamino)ciclooctanocarboxílico, se confirmó utilizando ^{1}H NMR.

Compuesto **GJ**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 12,01 (1H, s), 6,90 (1H, s), 1,89-1,45 (14H, m), 1,35 (9H, s).

A una mezcla del compuesto de fórmula **GJ** (215 mg, 0,792 mmol) en DMF (1 mL) a una temperatura de alrededor de 25°C se agregó el compuesto de fórmula **EB** (0,103 mmol, 0,871 mmol) y DIEA (0,166 mL, 0,950 mmol). Luego de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 20 horas a una temperatura de alrededor de 25°C. La mezcla de reacción se detuvo vertiéndola en agua. Se formó un precipitado blanco. El precipitado se recolectó, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso diluido, y se lavó con agua para entregar 240 mg del compuesto de fórmula **GK** como un sólido blanco (rendimiento 84%).

La identidad del compuesto de fórmula **GK**, 1-(*ter*-butoxicarbonilamino)ciclooctanocarboxilato de bencilo, se confirmó utilizando ^{1}H NMR.

Compuesto **GK**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 7,37-7,34 (5H, m), 5,16 (2H, s), 4,69 (1H, s), 2,08-2,04 (4H, m), 1,57 (10H, d, J=8,06Hz), 1,43 (9H, s).

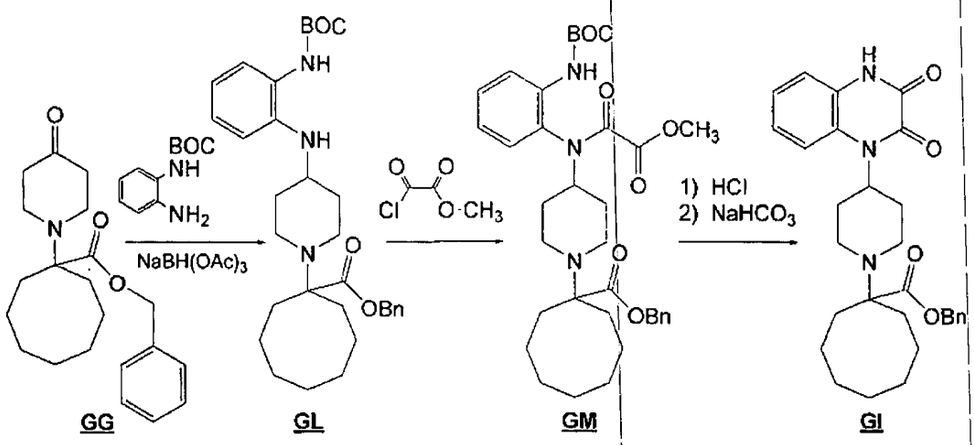
El compuesto de fórmula **GD** se preparó a partir del compuesto de la fórmula **GK** de una manera similar a la

preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **5** en el Ejemplo 7 (rendimiento >98%).

La identidad del compuesto de fórmula **GD** se confirmó utilizando ^{1}H NMR.

Compuesto **GD**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 7,40-7,34 (5H, m), 5,21 (2H, s), 2,06-1,71 (14H, m).

Alternativamente, el compuesto de fórmula **GI** se preparó a través de la siguiente ruta:



El compuesto de fórmula **GG** se preparó a partir de los compuestos de fórmula **GD** y **GF** de una manera similar a aquella descrita más arriba (rendimiento 38%).

La identidad del compuesto de fórmula **GG** se confirmó utilizando ^{1}H NMR.

Compuesto **GG**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 7,38-7,36 (5H, m), 5,14 (2H, s), 2,92 (4H, t, J=5,62Hz), 2,39 (4H, t, J=5,79Hz), 2,00-1,59 (14H, m).

El compuesto de fórmula **GL** se preparó a partir del compuesto de la fórmula **GG** de una manera similar a la preparación del compuesto de fórmula **AB** en el Ejemplo 1,

excepto 2-aminofenilcarbamato de *ter*-butilo (Sigma-Aldrich) se utilizó en lugar de 1,2-fenilendiamina (rendimiento 95%).

La identidad del compuesto de fórmula **GL**, 1-(4-(2-(*ter*-butoxicarbonilamino)fenilamino)piperidin-1-il)ciclo-octanocarboxilato de bencilo, se confirmó utilizando ^{1}H NMR.

Compuesto **GL**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 7,46-7,37 (5H, m), 7,07 (2H, dd, J=12,51, 6,13Hz), 6,78-6,71 (2H, m), 6,10 (1H, s), 5,16 (3H, s), 3,58 (1H, dd, J=9,65, 4,95Hz), 3,19-2,90 (4H, m), 2,41-1,34 (18H, m), 2,41 (9H, s).

El compuesto de fórmula **GM** se preparó a partir del compuesto de la fórmula **GL** y 2-cloro-2-oxoacetato de metilo de una manera similar a la preparación del compuesto de fórmula **CF** en el Ejemplo 6 (rendimiento >98%).

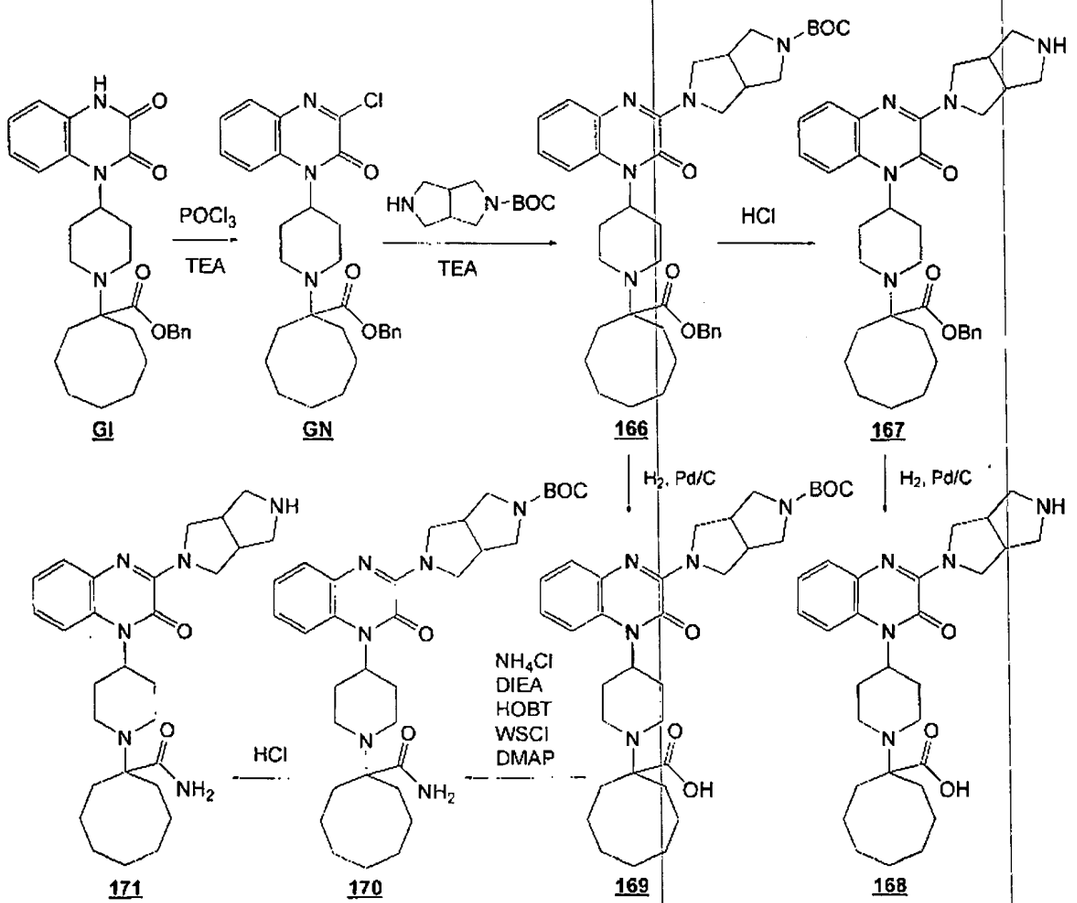
La identidad del compuesto de fórmula **GM**, 1-(4-(*N*-(2-(*ter*-butoxicarbonilamino)fenil)-2-metoxi-2-oxoacetamido)-piperidin-1-il)ciclooctanocarboxilato de bencilo, se confirmó utilizando ^{1}H NMR.

Compuesto **GM**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 7,98 (1H, d, J=5,1Hz), 7,42-7,32 (5H, m), 7,06-7,04 (2H, m), 6,68 (1H, s), 5,10 (2H, s), 4,35 (1H, m), 3,49 (3H, s), 3,02 (2H, t, J=10,8Hz), 2,90 (1H, t, J=6,0Hz), 2,35 (1H, t, J=6,0Hz), 2,24 (2H, t, J=12,0Hz), 1,87-1,78 (6H, m), 1,51-1,27 (19H, m).

Al compuesto de fórmula **GM** (553 mg, 0,89 mmol) se agregó HCl 4N en EtOAc (5,5 mL) a 0°C. Luego de ello, la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a una temperatura de alrededor de 25°C. Se formó un precipitado blanco. Se agregó solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (pH >8)

y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a una temperatura de alrededor de 25°C. Luego de ello, la mezcla se extrajo dos veces con $CHCl_3$ (50 mL por cada extracción). Las porciones orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se secó ($MgSO_4$), y se concentró bajo presión reducida para entregar un sólido amorfo incoloro. El sólido se recristalizó a partir de una mezcla de eter dietílico y eter *iso*-propílico para entregar 333 mg del compuesto de fórmula **GI** como un polvo blanco (rendimiento 76%).

5.29 Ejemplo 29



De una forma similar al Ejemplo 3, el compuesto de fórmula **GN** se preparó a partir del compuesto de la fórmula **GI**

(rendimiento 92%) luego el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **166** se preparó a partir de hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *ter*-butilo y el compuesto de fórmula **GN** (rendimiento >98%).

La identidad del compuesto de fórmula **GN**, 1-(4-(3-cloro-2-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-1(2*H*)-il)piperidin-1-il)-ciclooctanocarboxilato de bencilo, se confirmó utilizando ^{1}H NMR.

Compuesto **GN**: ^{1}H NMR: δ_H (300MHz, $CDCl_3$): 7,81 (1H, d, J=8,1Hz), 7,59-7,56 (2H, m), 7,39-7,35 (6H, m), 5,16 (2H, s), 4,83 (1H, br), 3,49 (3H, s), 3,25 (2H, d, J=11,7Hz), 2,91 (2H, m), 2,34 (2H, t, J=6,0Hz), 2,00-1,47 (16H, m).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **166**, 5-(4-(1-(1-(benciloxi-carbonil)ciclooctil)piperidin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-1(2*H*)-il)hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *ter*-butilo, se confirmó utilizando ^{1}H NMR.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **166**: ^{1}H NMR: δ_H (300MHz, DMSO-d_6): 7,51-7,38 (7H, m), 7,18-7,15 (2H, m), 5,16 (2H, s), 4,45 (1H, br), 4,00 (2H, br), 3,71 (2H, br), 3,50 (2H, br), 3,24 (2H, d, J=11,1Hz), 2,76 (2H, d, J=9,3Hz), 2,33 (2H, t, J=10,8Hz), 2,01-1,47 (16H, m).

De una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **5** en el Ejemplo 7, fue preparado el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **167**, 1-(4-(3-(hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)-2-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-1(2*H*)-

il)piperidin-1-il)-ciclooctanocarboxilato de bencilo, a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **166** (rendimiento 90%) luego, de una manera similar a la remoción del grupo bencilo en el Ejemplo 18, se preparó el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **168** a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **167** (rendimiento 27%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **168**, ácido 1-(4-(3-(hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)-2-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-1(2*H*)-il)piperidin-1-il)ciclooctanocarboxílico, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **168**: ^{1}H NMR: δ_H (300MHz, DCl/D_2O): 7,53 (2H, d, J=8,1Hz), 7,34 (1H, t, J=8,1Hz), 7,23 (1H, t, J=8,1Hz), 4,38 (5H, br), 3,57 (4H, d, J=5,7Hz), 3,35-3,22 (6H, m), 3,07-2,99 (2H, m), 2,23-2,00 (6H, m), 1,54 (6H, br), 1,24 (4H, br); LC/MS (100%, t_r=0,83min): *m/z*=494,2 $[M+H]^+$ (Calculado: 493,3).

De una manera similar a la remoción del grupo bencilo en el Ejemplo 18, Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **169** fue preparado a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **166** (rendimiento 81%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **169**, ácido 1-(4-(3-(5-(*ter*-butoxicarbonil)hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)-2-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-1(2*H*)-il)piperidin-1-il)ciclooctanocarboxílico, se confirmó utilizando ^{1}H NMR.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **169**: ^{1}H NMR: δ_H (300MHz, CD_3OD): 7,55-7,48 (2H, m), 7,23-7,19 (2H, m), 4,16 (2H, br), 3,90 (2H, br), 3,68-3,62 (4H, m), 3,30-3,22 (4H, m), 2,98 (2H, br), 2,24-2,00 (6H, m), 1,74-1,47 (21H, m).

A una temperatura de alrededor de 25°C, a mezcla de reacción del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **169** (150 mg, 0,25 mmol, 1 equivalente), NH_4Cl (16 mg, 0,30 mmol, 1,2 equivalente), DIEA (51 µL, 0,30 mmol, 1,2 equivalente), HOBT (38 mg, 0,28 mmol, 1,1 equivalente, Acros Organics), WSCI (54 mg, 0,28 mmol, 1,1 equivalente, Sigma-Aldrich), y DMAP (5,6 mg, 0,05 mmol, 0,2 equivalente) en DMF (3 mL) se agitó durante 48 horas. Luego, la mezcla se vertió en agua (20 mL) y se extrajo dos veces con $CHCl_3$ (30 mL para cada extracción). Las porciones orgánicas se combinaron, se lavaron con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$), y se concentró bajo presión reducida para entregar a sólido amorfo amarillo pálido. El sólido se cromatografió con una columna de sílica gel se eluyó con un gradiente desde $CHCl_3$:MeOH 100%:0% a $CHCl_3$:MeOH 97%:3% para entregar 40 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **170** como un sólido amorfo incoloro (rendimiento 27%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **170**, 5-(4-(1-(1-carbamoilciclo-octil)piperidin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-1(2*H*)-il)-hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *ter*-butilo, se confirmó utilizando ^{1}H NMR.

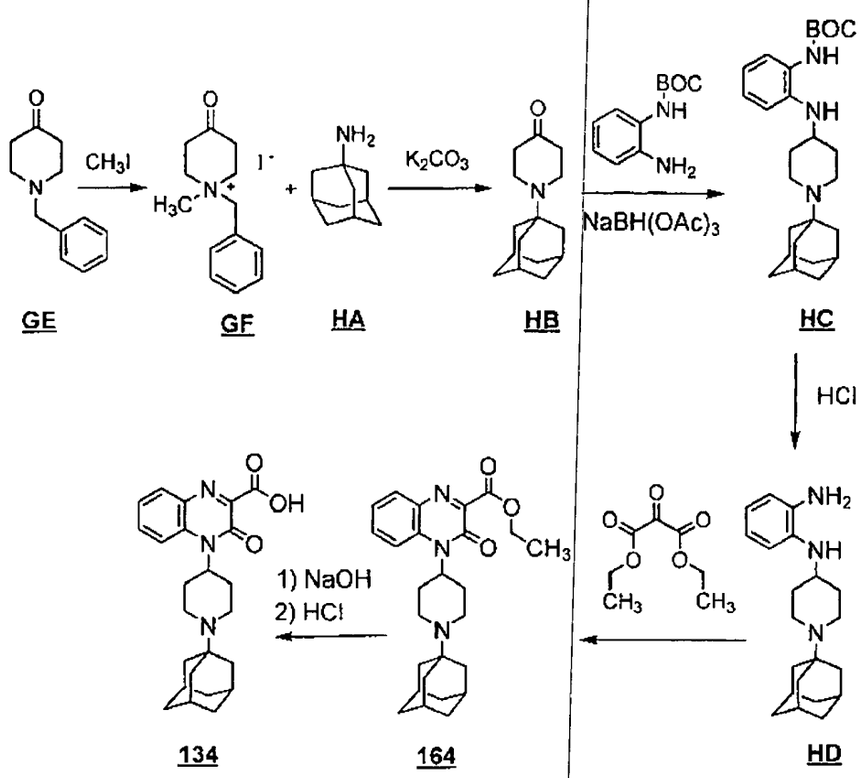
Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **170**: ^{1}H NMR: δ_H (300MHz, DMSO-d_6): 7,71 (1H, br), 7,35-7,32 (1H, m), 7,16-7,12 (2H, m), 6,96 (1H, m), 3,99 (2H, br), 3,73 (1H, br), 3,50 (2H, br), 3,18-3,15 (2H, m), 2,99-2,89 (2H, m), 2,68-2,65 (2H, m), 2,38-2,31 (2H, m), 1,96-1,39 (28H, m).

De una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **5** en el Ejemplo 7, fue preparado el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **171** a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **170** (rendimiento 41%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **171**, 1-(4-(3-(hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)-2-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-1(2*H*)-il)piperidin-1-il)ciclooctanocarboxamida, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **171**: ^{1}H NMR: δ_H (300MHz, DMSO-d_6): 7,70 (1H, br), 7,36-7,33 (1H, m), 7,16-7,13 (3H, m), 6,96 (1H, s), 4,65 (1H, br), 3,99 (2H, br), 3,50 (2H, br), 3,02-2,96 (4H, m), 2,80-2,66 (6H, m), 2,34 (2H, t, J=11,4Hz), 2,00-1,95 (2H, m), 1,83-1,78 (2H, m), 1,62-1,39 (12H, m); LC/MS (100%, t_r=0,78min): *m/z*=493,2 $[M+H]^+$ (Calculado: 492,7).

5.30 Ejemplo 30



A una temperatura de alrededor de 25°C, K_2CO_3 (228 mg, 1,65 mmol, 0,1 equivalente) a una mezcla del compuesto de fórmula **HA** (1-adamantilamina, 5,02 g, 33,2 mmol), se agregó etanol (12 mL), y agua (12 mL). Luego, se agregó una mezcla del compuesto de fórmula **GF** (5,47 g, 16,5 mmol), etanol (13 mL), y agua (13 mL). La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo. Luego de ello, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La porción orgánica se secó (Na_2SO_4) luego se concentró bajo presión reducida para entregar un residuo. El residuo se cromatografió con una columna de sílica gel, se eluyó con $CHCl_3$:MeOH 97%:3% para entregar 1,97 g del compuesto de fórmula **HB** como un sólido incoloro (rendimiento 51%).

La identidad del compuesto de fórmula **HB**, 1-adamantan-1-il-piperidin-4-ona, se confirmó utilizando ^1H NMR.

Compuesto **HB**: ^{1}H NMR: δ_H (300MHz, $CDCl_3$): 2,96 (4H, s), 2,46 (4H, s), 2,14 (3H, s), 1,79-1,62 (14H, m).

El compuesto de fórmula **HC** se preparó de una manera similar a la preparación del compuesto de fórmula **AB** en el Ejemplo 1 con la excepción que se utilizó 2-aminofenilcarbamato de *ter*-butilo en lugar de 1,2-fenilendiamina (rendimiento 60%).

La identidad del compuesto de fórmula **HC**, *ter*-butil éster de ácido [2-(1-adamantan-1-il-piperidin-4-il-amino)-fenil]-carbámico, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto **HC**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 8,32 (1H, s), 7,13 (1H, d, J=7,6Hz), 6,96-6,92 (1H, m), 6,62 (1H, d, J=7,6Hz), 6,54-6,50 (1H, m), 4,52 (1H, d, J=7,1Hz), 3,18 (1H, dd, J=7,35, 3,30Hz), 2,99 (2H, d, J=11,15Hz), 2,25 (2H, t, J=10,14Hz), 2,03 (3H, s), 1,91 (2H, d, J=11,66Hz), 1,65-1,54 (12H, m), 1,43 (9H, s), 1,30 (2H, q, J=9,97Hz); LC/MS: *m/z*=426 $[M+H]^+$ (Calculado: 425,3).

De una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **5** en el Ejemplo 7, se preparó el compuesto de fórmula **HD** a partir del compuesto de la fórmula **HC** (rendimiento >98%).

La identidad del compuesto de fórmula **HD**, *N*-(1-adamantan-1-il-piperidin-4-il)benceno-1,2-diamina, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto **HD**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 6,54-6,35 (4H, m), 4,45 (2H, s), 4,05 (1H, d, J=7,6Hz), 3,10 (3H, m), 2,20 (2H, s), 2,04 (3H, s), 1,93 (2H, d, J=10,65Hz), 1,60

(12H, m), 1,31 (2H, br); LC/MS: *m/z*=325,8 $[M+H]^+$ (Calculado: 325,3).

De una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **120** a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **74** en el Ejemplo 21, se preparó el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **164** a partir del compuesto de la fórmula **HD** (rendimiento 20%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **164**, éster etílico del ácido 4-(1-adamantan-1-il)-piperidin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **164**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 7,90 (2H, m), 7,76-7,71 (1H, m), 7,44 (1H, t, J=7,6Hz), 4,73 (1H, br), 4,37 (2H, q, J=7,1Hz), 3,25 (2H, m), 2,59 (2H, m), 2,28 (2H, t, J=10,9Hz), 2,06 (3H, s), 1,69-1,57 (14H, m), 1,32 (3H, t, J=7,1Hz); LC/MS: *m/z*=435,9 $[M+H]^+$ (Calculado: 435,3).

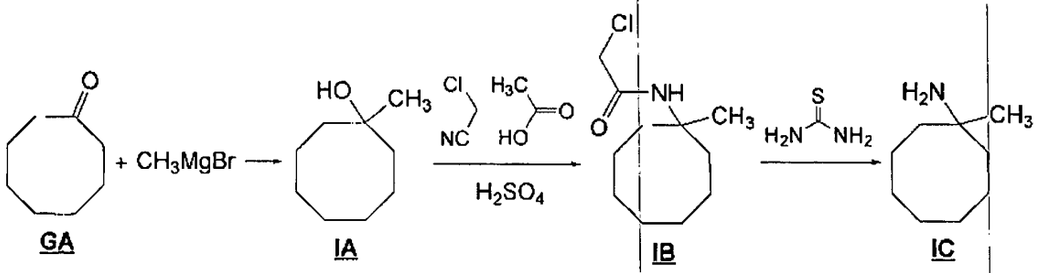
El compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **134** fue preparado a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **164** de una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **111** descrita en el Ejemplo 5 (rendimiento 91%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **134**, ácido 4-(1-adamantan-1-il-piperidin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida

134: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 8,11 (1H, br), 7,70 (1H, dd, J=8,11, 1,52Hz), 7,51 (1H, t, J=7,35Hz), 7,32 (1H, t, J=7,6Hz), 5,15 (1H, br), 3,67 (2H, s), 3,19-3,02 (6H, m), 2,17 (3H, s), 1,92 (7H, m), 1,65 (6H, s); LC/MS (100%, t_r=1,33min): *m/z*=408,3 $[M+H]^+$ (Calculado: 407,5).

5.31 Ejemplo 31



Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla del compuesto de fórmula **GA** (28 g, 222 mmol) y Et_2O (500 mL) a una temperatura de -40°C, se agregó bromuro de metilmagnesio (89 mL, 266 mmol, Sigma-Aldrich). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 4 horas a medida que su temperatura ascendía desde -40°C a 0°C, luego se agitó por 1,5 hora adicional, a medida que su temperatura ascendía desde 0°C hasta alrededor de 25°C. Luego, se agregó solución acuosa saturada de NH_4Cl, la mezcla se neutralizó con HCl 2N acuoso para ajustar el pH en el rango entre 5-6, y la mezcla se extrajo 3 veces con Et_2O (400mL por cada extracción). Las porciones orgánicas se combinaron, se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró bajo presión reducida para entregar el compuesto de fórmula **IA**, 1-metilciclooctanol, como un aceite incoloro. Se agregó ácido acético (29,3 mL, 512 mmol) a una

mezcla del compuesto de fórmula **IA** (26 g, 183 mmol) y 2-cloroacetonitrilo (23,20 mL, 365 mmol, Sigma-Aldrich) y la mezcla de reacción resultante se enfrió a una temperatura en el rango desde 0°C a 3°C Se agregó H_2SO_4 (29,2 mL, 548 mmol) durante 1 hora de modo que la temperatura se mantuvo por debajo de 10°C. Luego de ello, la mezcla de reacción se calentó a una temperatura de alrededor de 25°C y se agitó durante 1,5 horas. Luego de detener la reacción con hielo-agua (400 mL), la mezcla se neutralizó con a solución acuosa de NaOH 30% para ajustar el pH en el rango entre 7-8; se formó un precipitado blanco. El precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó dos veces con agua (100 mL por cada lavado), y se secó bajo presión reducida a 60°C durante 6 horas para entregar 27 g del compuesto de fórmula **IB** (rendimiento 56%).

La identidad del compuesto de fórmula **IB**, 2-cloro-*N*-(1-metilciclooctil)acetamida, se confirmó utilizando ^1H NMR.

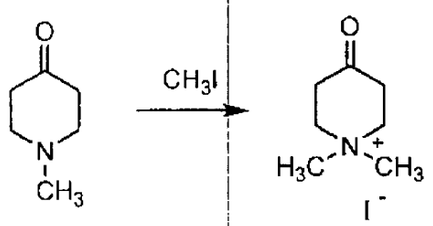
Compuesto **IB**: ^1H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 6,28 (1H, s), 3,95 (2H, s), 2,05-2,00 (2H, m), 1,72 (2H, td, J=10,01, 4,06Hz), 1,57 (11,2H, m), 1,41 (3H, s).

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla del compuesto de fórmula **IB** (27 g, 124 mmol) y etanol (240 mL) a una temperatura de alrededor de 25°C, se agregó tiourea (11,30 g, 148 mmol, Sigma-Aldrich) y ácido acético (45 mL) La mezcla de reacción resultante se calentó a 110°C y se agitó durante 7 horas. Luego de enfriar la mezcla a una temperatura de alrededor de 25°C y detener la reacción con agua (700 mL),

el precipitado blanco que se formó fue filtrado. El filtrado se neutralizó con una solución acuosa de NaOH al 30%, su pH se ajustó a pH 14, se lavó dos veces con n-hexano:H_2O (400 mL por cada lavado), se secó (Na_2SO_4), y se concentró bajo presión reducida para entregar 17 g del compuesto de fórmula **IC** como un aceite amarillo pálido (rendimiento 97%).

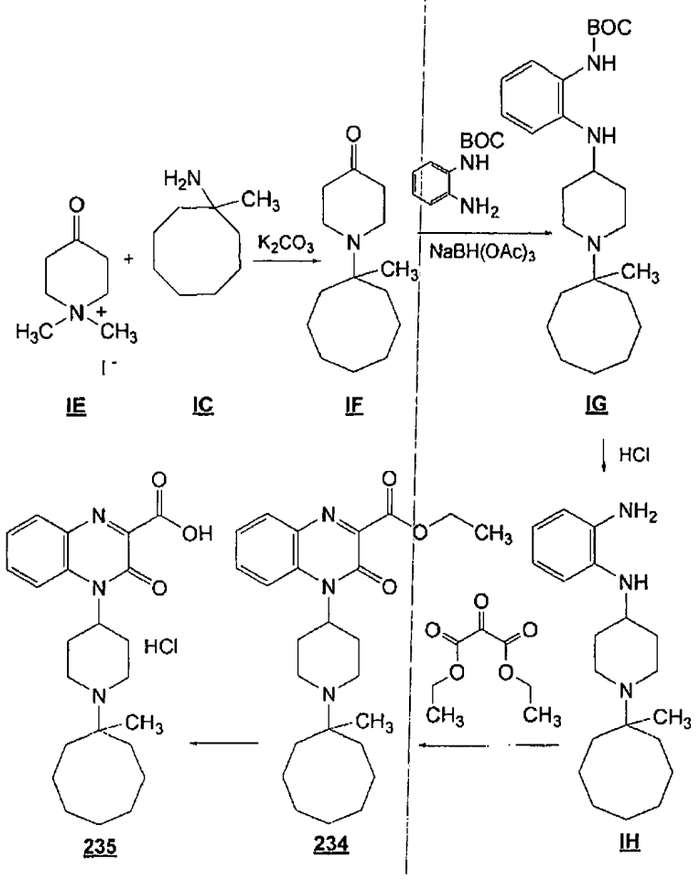
La identidad del compuesto de fórmula **IC**, 1-metilciclooctanamina, se confirmó utilizando ^1H NMR.

Compuesto **IC**: ^1H NMR: δ_H (300MHz, $CDCl_3$): 1,58-1,47 (14H, m), 1,26-1,21 (2H, m), 1,07 (3H, s).



ID **IE**

El compuesto de fórmula **IE** se preparó de una manera similar a la preparación del compuesto de fórmula **DB** en el Ejemplo 13 con la excepción que se utilizó 1-metilpiperidin-4-ona (**ID**, Sigma-Aldrich) en lugar de tropinona y se utilizó yoduro de metilo en lugar de sulfato de dimetilo.



De una forma similar al Ejemplo 30, se preparó el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **234** con la excepción que el compuesto de fórmula **IE** se utilizó en lugar del compuesto de fórmula **GF** y el compuesto de fórmula **IC** se utilizó en lugar del compuesto de fórmula **HA**.

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **234**, 4-(1-(1-metilciclooctil)piperidin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato de etilo, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

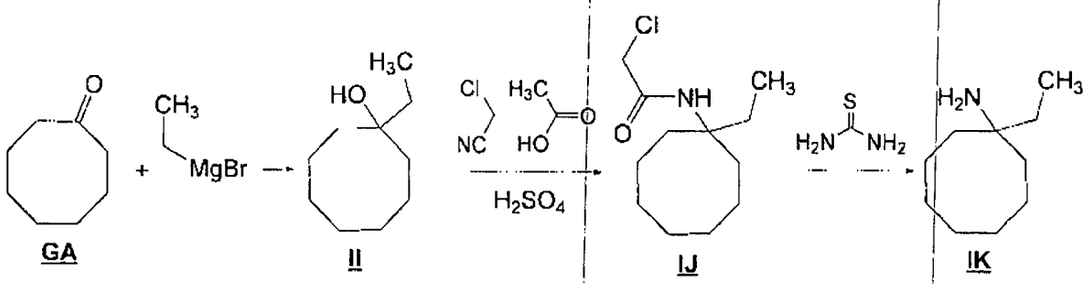
Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **234**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 7,93 (1H, dd, J=8,11, 1,01Hz), 7,76 (1H, d, J=4,56Hz), 7,61 (1H, dd, J=11,66, 4,06Hz), 7,36 (1H, t, J=7,6Hz), 4,90 (1H, br), 4,50 (2H, q, J=7,1Hz), 3,15

(2H, d, J=11,66Hz), 2,78 (2H, dd, J=5,07, 3,55Hz), 2,23 (2H, t, J=11,41Hz), 1,86-1,24 (20H, m), 0,84 (3H, d, J=10,65Hz); LC/MS: *m/z*=426 $[M+H]^+$ (Calculado: 425).

A una temperatura de alrededor de 25°C, a una mezcla del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **234** (188 mg, 0,442 mmol) y etanol (8 mL) se agregó NaOH acuoso 2N (0,663 mL, 1,325 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos. Luego, la mezcla se concentró bajo presión reducida para entregar un residuo. El residuo se diluyó con agua, se neutralizó con HCl 2N acuoso (0,663 mL), y se extrajo con $CHCl_3$:H_2O para entregar una emulsión que se concentró bajo presión reducida para entregar un segundo residuo. El segundo residuo se diluyó con $CHCl_3$, se secó ($MgSO_4$), y se concentró bajo presión reducida para entregar un sólido amarillo pálido. El sólido se lavó con EtOAc:Et_2O 1:1, se filtró, y se secó bajo presión reducida a 70°C durante 12 horas para entregar un tercer residuo. El tercer residuo se diluyó con HCl 2N acuoso (2 mL), se calentó, se sonicó, y se concentró bajo presión reducida para entregar un aceite. El aceite se secó bajo presión reducida a 70°C durante 12 horas para entregar el clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **235** como un sólido amarillo amorfo.

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **235**, ácido 4-(1-(1-metilciclooctil)piperidin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **235**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 8,28 (1H, br), 7,84 (1H, s), 7,65 (1H, s), 7,44 (1H, s), 5,32 (1H, s), 3,63 (4H, d, J=2,53Hz), 2,14-1,36 (21H, m); LC/MS (100%, t_r=1,40min): *m/z*=398 $[M+H]^+$ (Calculado: 397).

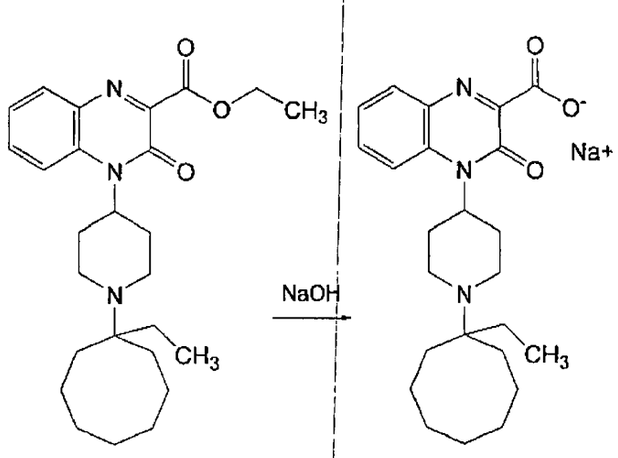


GA II IJ IK

De una manera similar a aquella descrita antes, el compuesto de fórmula **IK** se preparó a partir del compuesto de la fórmula **GA** con la excepción que se utilizó bromuro de etilmagnesio (Sigma-Aldrich) en lugar de bromuro de metilmagnesio (rendimiento 20%).

La identidad del compuesto de fórmula **IK**, 1-etilciclooctanamina, se confirmó utilizando ^{1}H NMR.

Compuesto **IK**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 1,63-1,34 (16H, m), 1,10 (2H, s), 0,86 (3H, t, J=7,6Hz).



236 237

De una manera similar a aquella descrita antes, Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **236** se preparó a partir del compuesto de la fórmula **IE** con la excepción que se utilizó el compuesto de fórmula **IK** en lugar del compuesto de fórmula **IC**.

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **236**, 4-(1-(1-etilciclooctil)piperidin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato de etilo, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

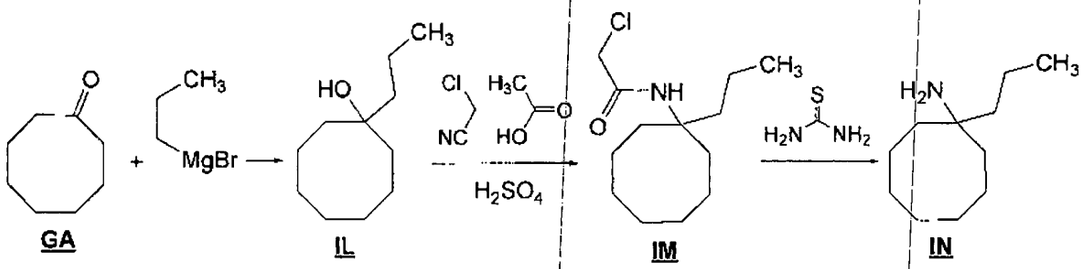
Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **236**: ^{1}H NMR:δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 7,93 (1H, d, J=8,11Hz), 7,76 (1H, d, J=1,01Hz), 7,61 (1H, dd, J=7,86, 6,84Hz), 7,35 (1H, t, J=7,6Hz), 4,94 (1H, br), 4,50 (2H, ddd, J=14,19, 7,10, 1,52Hz), 3,15 (2H, d, J=10,65Hz), 2,71 (2H, br), 2,34 (2H, t, J=11,41Hz), 1,83-1,39 (18H, m), 0,86 (3H, t, J=7,35Hz); LC/MS: *m/z*=440 $[M+H]^+$ (Calculado: 439).

Se agregó NaOH acuoso 2N (0,114 mL, 0,227 mmol) a una mezcla de Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **236** (100 mg, 0,227 mmol) y etanol (2 mL) a 25°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a una temperatura de alrededor de 25°C durante 2 horas. Luego de concentrar bajo presión reducida, el sólido resultante se trituró con Et_2O, se filtró, y se secó bajo presión reducida a 80°C para entregar 98 mg de la sal sódica del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **237** como un sólido amarillo pálido (rendimiento >98%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **237**, 4-(1-(1-etilciclooctil)piperidin-

4-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

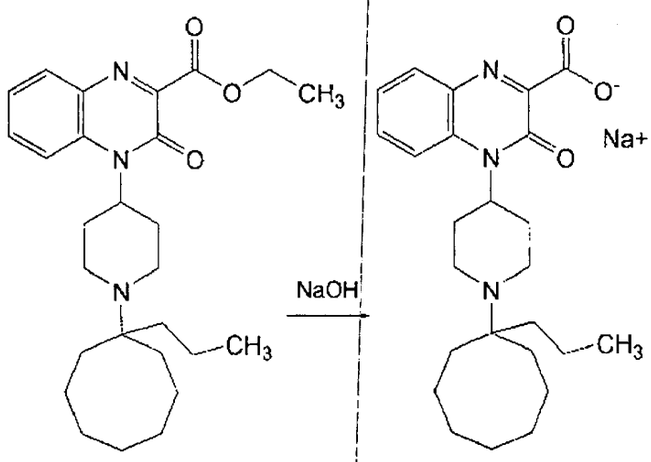
Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **237**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, CD_3OD): 7,82 (2H, dd, J=28,13, 7,86Hz), 7,58 (1H, dd, J=8,36, 7,35Hz), 7,34 (1H, t, J=7,6Hz), 3,19 (2H, d, J=10,65Hz), 2,80 (2H, d, J=10,65Hz), 2,40 (2H, t, J=11,41Hz), 1,89-1,46 (18H, m), 0,89 (3H, t, J=7,35Hz); LC/MS (100%, t_r=1,57min): *m/z*=411 $[M+H]^+$ (Calculado: 410).



De una manera similar a aquella descrita antes, el compuesto de fórmula **IN** se preparó a partir del compuesto de la fórmula **GA** con la excepción que se utilizó bromuro de propilmagnesio (Sigma-Aldrich) en lugar de bromuro de metilmagnesio (rendimiento 26%).

La identidad del compuesto de fórmula **IN**, 1-propilciclooctanamina, se confirmó utilizando ^{1}H NMR.

Compuesto **IN**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 1,63-1,19 (20H, m), 0,92 (3H, t, J=5,83Hz).



238 **239**

De una manera similar a aquella descrita antes, Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **238** se preparó a partir del compuesto de la fórmula **IE** con la excepción que se utilizó el compuesto de fórmula **IN** en lugar del compuesto de fórmula **IC**.

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **238**, 3-oxo-4-(1-(1-propilciclooctil)piperidin-4-il)-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato de etilo, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **238**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 7,93 (1H, d, J=7,6Hz), 7,75 (1H, dd, J=3,80, 1,77Hz), 7,63-7,59 (1H, m), 7,35 (1H, t, J=7,6Hz), 4,93 (1H, br), 4,53-4,48 (2H, m), 3,54 (1H, br), 3,14 (2H, d, J=11,15Hz), 2,73 (2H, ddd, J=18,38, 11,03, 3,93Hz), 2,33 (2H, t, J=11,41Hz), 1,80-1,24 (20H, m), 0,91 (3H, d, J=12,67Hz); LC/MS: *m/z*=454 $[M+H]^+$ (Calculado: 453).

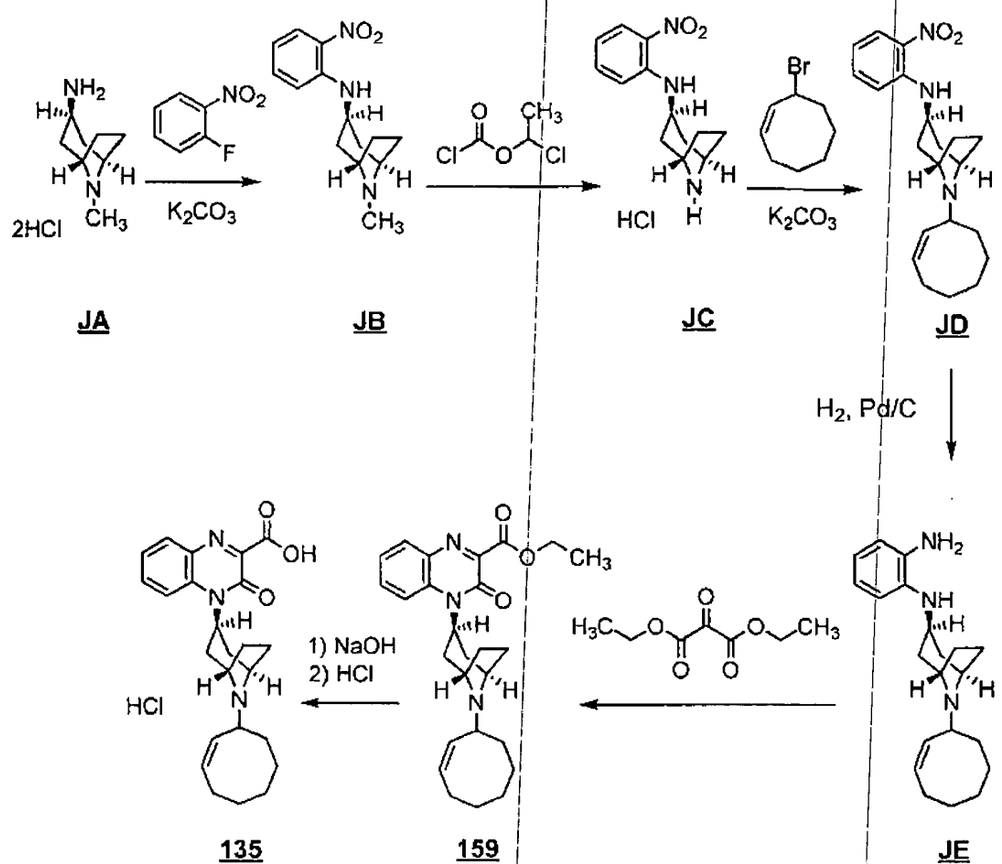
De una manera similar a aquella descrita antes, la sal sódica del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina

Sustituida **239** fue preparada a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **238** (rendimiento 88%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **239**, 3-oxo-4-(1-(1-propilciclooctil)piperidin-4-il)-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **239**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, CD_3OD): 7,86-7,77 (2H, m), 7,60-7,56 (1H, m), 7,34 (1H, t, J=7,6Hz), 3,18 (2H, d, J=11,15Hz), 2,79 (2H, d, J=9,63Hz), 2,39 (2H, t, J=11,41Hz), 1,90-1,29 (20H, m), 0,91 (3H, t, J=5,83Hz); LC/MS (96%, t_r=1,82min): *m/z*=425 $[M+H]^+$ (Calculado: 424).

5.32 Ejemplo 32



El compuesto de fórmula **JA**, (*endo*)-8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina, se preparó mediante un método conocido para aquellos expertos en el arte, por ejemplo, M. Allegretti *et al.*, *Tetrahedron Let.*, 58:5669-5674 (2002). Se agregó K_2CO_3 (9,12 g, 66 mmol) a una mezcla del diclorhidrato del compuesto de fórmula **JA** (4,69 g, 22 mmol) y 1-fluoro-2-nitrobenceno (3,10 g, 22 mmol, Sigma-Aldrich) en THF (30 mL) y agua (10 mL). La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo durante 15 horas. Luego de enfriar a una temperatura de alrededor de 25°C y detener la reacción con agua (50 mL), la mezcla se extrajo dos veces con $CHCl_3$. Las porciones orgánicas se combinaron, se secó ($MgSO_4$), y se concentró bajo presión reducida para entregar un residuo. El residuo se cromatografió con una columna de amino-sílica gel, se eluyó con un gradiente desde EtOAc:n-hexano 30%:70% a EtOAc:n-hexano 100%:0% para entregar 5,5g del compuesto de fórmula **JB** como un sólido naranja (rendimiento 93%).

La identidad del compuesto de fórmula **JB**, (*endo*)-8-metil-*N*-(2-nitrofenil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina, se confirmó utilizando ^{1}H NMR.

Compuesto **JB**: ^{1}H NMR: δ_H (300MHz, $CDCl_3$): 8,68 (1H, d, J=6,1Hz), 8,18 (1H, d, J=8,6Hz), 7,41 (1H, dd, J=8,4, 7,4Hz), 6,73 (1H, d, J=8,6Hz), 6,61 (1H, dd, J=8,4, 7,4Hz), 3,81 (1H, q, J=6,8Hz), 3,19 (2H, s), 2,30-2,27 (5H, m), 2,15-2,10 (2H, m), 1,96-1,94 (2H, m), 1,81 (2H, d, J=14,7Hz).

Luego de enfriar una mezcla del compuesto de fórmula **JB** (5,49 g, 20,4 mmol) y $CHCl_3$ (55 mL) a una temperatura de 0°C, se agregó cloroformiato de 1-cloroetilo

(3,3 mL, 30,6 mmol, Sigma-Aldrich) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2,5 horas. Luego de enfriar a una temperatura de alrededor de 25°C, la mezcla se concentró bajo presión reducida para entregar un residuo. El residuo se mezcló con MeOH (55 mL) para formar una segunda mezcla de reacción la cual se calentó a reflujo durante 5 horas. Luego de enfriar a una temperatura de alrededor de 25°C, la mezcla se diluyó con EtOAc (100 mL) y además se enfrió a 0°C donde se formó un precipitado. El precipitado se filtró, se lavó con EtOAc, y se secó a 45°C bajo presión reducida para entregar 4,66 g del clorhidrato del compuesto de fórmula **JC** como un sólido amarillo (rendimiento 81%).

La identidad del compuesto de fórmula **JC**, (*endo*)-*N*-(2-nitrofenil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina, se confirmó utilizando ^{1}H NMR.

Compuesto **JC**: ^{1}H NMR: δ_H (300MHz, DMSO-d_6): 9,22 (2H, br s), 8,39 (1H, d, J=6,6Hz), 8,11 (1H, dd, J=8,6, 1,5Hz), 7,60-7,55 (1H, m), 7,02 (1H, d, J=8,6Hz), 6,75 (1H, t, J=7,9Hz), 4,08-3,98 (3H, m), 2,52-2,49 (4H, m), 2,47-2,40 (2H, m), 2,17-2,08 (4H, m), 2,01 (2H, d, J=15,7Hz).

Una mezcla de reacción del compuesto de fórmula **JC** (3,41 g, 12,0 mmol), (*Z*)-3-bromociclooct-1-eno (3,40 g, 18,0 mmol, Sigma-Aldrich), K_2CO_3 (4,98 g, 36,0 mmol), y acetonitrilo (120 mL) se calentó a reflujo durante 4,5 horas. Luego de enfriar a una temperatura de alrededor de 25°C y detener la reacción con agua (100 mL), la mezcla se extrajo dos veces con $CHCl_3$. Las porciones orgánicas se combinaron, se secó ($MgSO_4$), y se concentró bajo presión reducida para

entregar un residuo. El residuo se recristalizó a partir de EtOAc:n-hexano para entregar 3,85g del compuesto de fórmula **JD** como un sólido naranja (rendimiento 97%).

La identidad del compuesto de fórmula **JD**, (*endo*)-8-((*Z*)-ciclooct-2-enil)-*N*-(2-nitrofenil)-8-azabiciclo[3.2.1]-octan-3-amina, se confirmó utilizando ^{1}H NMR.

Compuesto **JD**: ^{1}H NMR: δ_H (300MHz, $CDCl_3$): 8,73 (1H, d, J=6,6Hz), 8,19 (1H, dd, J=8,6, 1,5Hz), 7,42-7,39 (1H, m), 6,73 (1H, d, J=8,6Hz), 6,61 (1H, t, J=7,6Hz), 5,77 (1H, dd, J=18,8, 8,1Hz), 5,38 (1H, t, J=9,4Hz), 3,87 (1H, q, J=6,6Hz), 3,57-3,41 (3H, m), 2,33-1,26 (18H, m).

Bajo una atmósfera de hidrógeno, una mezcla del compuesto de fórmula **JD** (13,8 g, 38,8 mmol), paladio en carbono 10% (50 mg, 0,047 mmol), MeOH (10 mL), y EtOAc (10 mL) se agitó a una temperatura de alrededor de 25°C durante 5 horas. Después de filtrar el Pd/C a través de polvo de celulosa, la mezcla se lavó con MeOH (50 mL) y se concentró bajo presión reducida para entregar el compuesto de fórmula **JE**, N^1-((*endo*)-8-((*Z*)-ciclooct-2-enil)-8-azabiciclo[3.2.1]-octan-3-il)benceno-1,2-diamina, como un sólido color café. De una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **70** a partir del compuesto de la fórmula **AB** en el Ejemplo 12, Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **159** se preparó a partir de 2-oxomalonato de dietilo y el compuesto de fórmula **JE** (rendimiento 20% para dos etapas).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **159**, 4-((*endo*)-8-((*Z*)-ciclooct-2-

enil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-carboxilato de etilo, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **159**: ^{1}H NMR: δ_H (300MHz, $CDCl_3$): 7,88 (1H, dd, J=8,11, 1,52Hz), 7,79-7,75 (1H, m), 7,66 (1H, d, J=9,12Hz), 7,44 (1H, t, J=7,86Hz), 5,72 (1H, dd, J=18,25, 8,11Hz), 5,38 (2H, t, J=9,63Hz), 4,41-4,34 (2H, m), 3,71 (1H, t, J=7,6Hz), 3,51 (1H, t, J=7,86Hz), 3,19 (1H, dd, J=15,97, 8,36Hz), 2,30-2,22 (2H, m), 2,13-1,55 (14H, m), 1,39-1,18 (8H, m); LC/MS: *m/z*=435,9 $[M+H]^+$ (Calculado: 435,3).

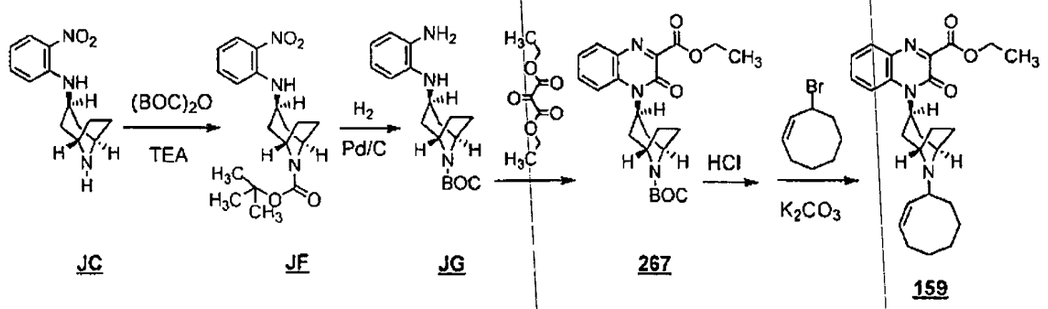
El clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **135** fue preparado a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **159** de una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **174** en el Ejemplo 7 (rendimiento 73%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **135**, ácido 4-((*endo*)-8-((*Z*)-ciclooct-2-enil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **135**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 11,05 (1H, s), 8,09 (1H, d, J=8,11Hz), 7,90 (1H, dd, J=7,86, 1,27Hz), 7,76 (1H, t, J=7,35Hz), 7,47 (1H, t, J=7,6Hz), 6,05 (2H, dt, J=23,66, 7,98Hz), 5,85 (1H, t, J=9,63Hz), 4,37 (1H, t, J=7,1Hz), 4,01

(1H, s), 3,85 (1H, s), 2,63 (2H, dd, J=21,54, 9,38Hz), 2,36-1,91 (9H, m), (3H, m), 1,31 (3H, m); LC/MS (98%, t_r=1,31min): *m/z*=408,2 $[M+H]^+$ (Calculado: 407,5).

Alternativamente, Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **159** se preparó a través de la siguiente ruta.



JC **JF** **JG** **267** **159**

A una mezcla del compuesto de fórmula **JC** (2012 mg, 7,09 mmol) y CH_2Cl_2 (20 mL) a 0°C se agregó TEA (2,95 mL, 21,3 mmol) y bicarbonato de di-*ter*-butilo (1,81 µL, 7,80 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 2 horas luego se concentró bajo presión reducida, se diluyó con agua (20 mL), y se extrajo tres veces con EtOAc (20 mL para cada extracción). Las porciones orgánicas se combinaron, se lavaron con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 mL), se lavó con solución acuosa saturada de NaCl (10 mL), se secó ($MgSO_4$), y se concentró bajo presión reducida para entregar un aceite. El aceite se cromatografió con una columna de sílica gel se eluyó con hexanos:EtOAc 2:1 para entregar 2421 mg del compuesto de fórmula **JF** como un sólido amarillo amorfo (rendimiento 98%).

La identidad del compuesto de fórmula **JF**, 3-(2-nitrofenilamino)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de (*endo*)-*ter*-butilo, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto **JF**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO): 8,60 (1H, d, J=8,0Hz), 8,10 (1H, d, J=8,0Hz), 7,55(1H, t, J=8,0Hz), 6,96 (1H, d, J=8,0Hz), 6,71 (1H, t, J=8,0Hz), 4,12 (2H, m), 4,03 (1H, m), 2,20 (2H, m), 2,06-1,90 (4H, m), 1,80 (2H, m), 1,43 (9H, s); LC/MS (100%, t_r=2,99min): *m/z*=348 $[M+H]^+$ (Calculado: 347,2).

De una manera similar a la preparación del compuesto de fórmula **CC** en el Ejemplo 6, se preparó el compuesto de fórmula **JG** con la excepción que el compuesto de fórmula **JF** se utilizó en lugar del compuesto de fórmula **CB** (rendimiento 85%).

La identidad del compuesto de fórmula **JG**, 3-(2-aminofenilamino)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de (*endo*)-*ter*-butilo, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto **JG**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO): 6,58 (1H, d, J=8,0Hz), 6,50 (2H, m), 6,34 (1H, d, J=8,0Hz), 4,49 (2H, s), 4,25 (1H, s), 4,03 (2H, m), 3,59 (1H, m), 2,13 (2H, d, J=8,0Hz), 2,04 (2H, m), 1,90-1,70 (4H, m), 1,42 (9H, s); LC/MS (100%, t_r=1,91min): *m/z*=318 $[M+H]^+$ (Calculado: 317,2).

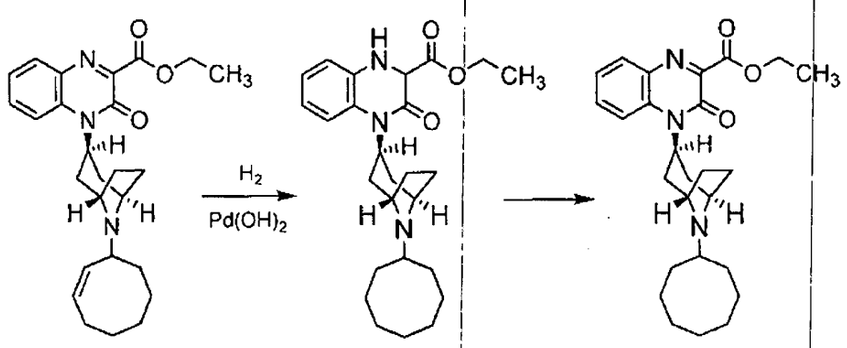
De una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **70** a partir del compuesto de la fórmula **AB** en el Ejemplo 12, Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **267** se preparó a partir de 2-oxomalonato de dietilo y el compuesto de fórmula **JG** (rendimiento 92%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **267**, 4-((*endo*)-8-(*ter*-butoxicarbonil)-

8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato de etilo, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **267**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO): 7,90 (1H, d, J=8,0Hz), 7,77 (1H, t, J=8,0Hz), 7,57 (1H, J=8,0Hz), 7,46 (1H, t, J=8,0Hz), 4,36 (2H, q, J=8,0Hz), 4,27 (2H, m), 2,37 (2H, m), 2,18 (2H, m), 2,02 (2H, m), 1,89 (2H, m), 1,48 (9H, s), 1,33 (3H, t, J=8,0Hz); LC/MS (100%, t_r=2,48min): *m/z*=428 $[M+H]^+$ (Calculado: 427,2).

De una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **5** en el Ejemplo 7, Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **267** se trató con HCl 4N en dioxanos para retirar el grupo BOC; luego de concentrar bajo presión reducida, el sólido resultante se hizo reaccionar con (*Z*)-3-bromociclooct-1-eno de una manera similar a la preparación del compuesto de fórmula **JD** descrita arriba para proporcionar el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **159** (rendimiento 68% para dos etapas).



159 **389** **153**

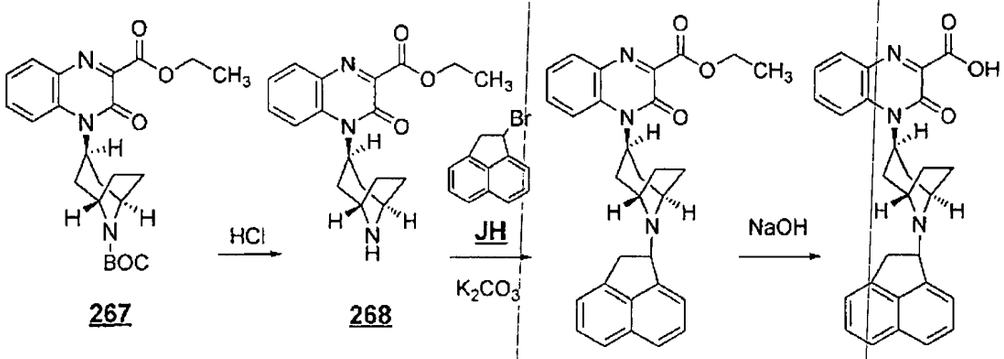
Bajo una atmósfera de hidrógeno a una presión de 4 Kgf/cm^2, una mezcla de Compuesto de Piperidina Tipo

Quinoxalina Sustituida **159** (124 mg, 0,285 mmol), 20% $Pd(OH)_2$ (24 mg, Sigma-Aldrich), y MeOH (12 mL) se agitó a 50°C durante 8 horas. Después de filtrar el $Pd(OH)_2$, el filtrado se lavó con EtOAc y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **389**, 4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]-octan-3-il)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-2-carboxilato de etilo.

Una mezcla del anterior compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **389** y xileno (4 mL) se agitó a 130°C durante 5 días. Luego de concentrar bajo presión reducida, el residuo se cromatografió con una columna de sílica gel se eluyó con $CHCl_3$:MeOH 10:1 para entregar 113 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **153** como un sólido amarillo (rendimiento 91% para dos etapas).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **153** se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **153**: ^1H NMR: δ_H (400MHz, DMSO): 7,88 (1H, d, J=8,0Hz), 7,77 (1H, t, J=8,0Hz), 7,63 (1H, d, J=8,0Hz), 7,44 (1H, t, J=8,0Hz), 5,20 (1H, br), 4,37 (2H, q, J=8,0Hz), 3,63 (2H, m), 2,36 (1H, m), 2,26 (2H, m), 2,06 (2H, m), 1,99 (2H, m), 1,85-1,20 (16H, m), 1,32 (3H, t, J=8,0Hz); LC/MS (100%, t_r=1,63min): *m/z*=438 $[M+H]^+$ (Calculado: 437,3).



267 **268** **269** **270**

De una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **5** en el Ejemplo 7, se preparó el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **268** tratando el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **267** con HCl 4N en dioxanos para retirar el grupo BOC (rendimiento >98%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **268**, 4-((*endo*)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato de etilo, se confirmó utilizando LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **268**: LC/MS: *m/z*=328 $[M+H]^+$ (Calculado: 327).

De una manera similar a la preparación del compuesto de fórmula **JD** descrita arriba, se preparó el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **269** con la excepción que se utilizó el compuesto de fórmula **JH** en lugar de (*Z*)-3-bromociclooct-1-eno (rendimiento 39%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **269**, 4-((*endo*)-8-(1,2-dihidroacenaftilen-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato de etilo, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **269**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 7,90 (1H, d, J=7,6Hz), 7,68 (2H, dd, J=27,37, 8,11Hz), 7,58-7,47 (5H, m), 7,32 (2H, dd, J=11,91, 6,84Hz), 4,54-4,47 (3H, m), 4,08 (1H, br), 3,64-3,51 (2H, m), 3,27 (1H, d, J=16,73Hz), 2,33-1,98 (9H, m), 1,58

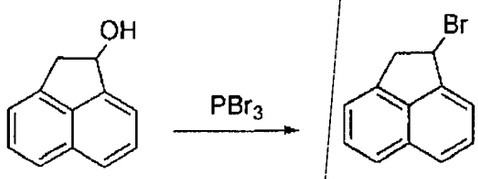
(3H, s), 1,44 (3H, t, J=7,1Hz); LC/MS: *m/z*=480 $[M+H]^+$ (Calculado: 479).

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **270** fue preparado a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **269** de una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **111** en el Ejemplo 5 (rendimiento 84%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **270**, ácido 4-((*endo*)-8-(1,2-dihidroacenaftilen-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **270**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 7,83-7,52 (8H, m), 7,42-7,37 (2H, m), 5,18 (1H, s), 4,73 (1H, brz), 4,21 (1H, br), 3,84-3,82 (1H, m), 3,65 (2H, br), 2,33-1,99 (8H, m); LC/MS (100%, t_r=1,45min): *m/z*=452 $[M+H]^+$ (Calculado: 451).

El compuesto de fórmula **JH** se preparó como sigue:

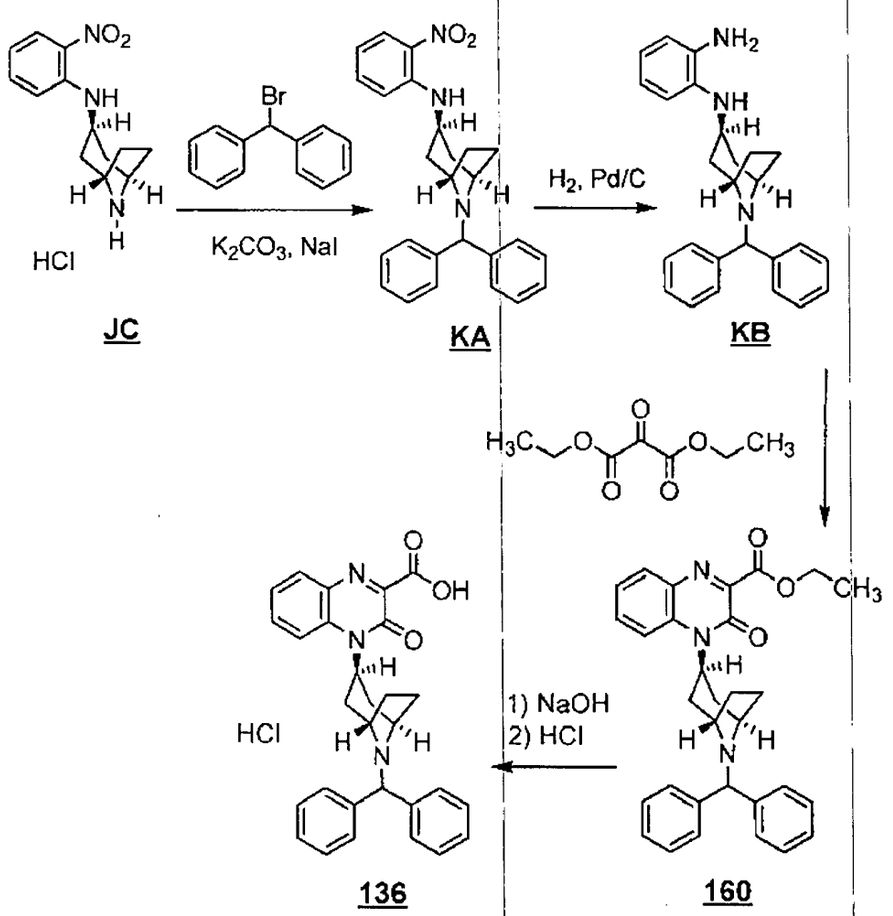


JH

Bajo una atmósfera de nitrógeno y a una temperatura de alrededor de 25°C, se agregó una solución de tribromofosfina 1M en CH_2Cl_2 (2,350 mL, 2,350 mmol, Sigma-Aldrich) a una suspensión de 1,2-dihidroacenaftilen-1-ol (1000 mg, 5,88 mmol, Sigma-Aldrich) en eter dietílico (8 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a una temperatura

de alrededor de 25°C durante 30 minutos; se formó un precipitado amarillo. Luego de detener la reacción con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se ajustó el pH para estas dentro del rango desde alrededor de 7 hasta alrededor de 8. Luego de ello, la mezcla se extrajo dos veces con EtOAc:agua (70mL para cada extracción), se secó ($MgSO_4$), se concentró bajo presión reducida, y se secó para entregar 1350 mg del compuesto de fórmula **JH**, 1-bromo-1,2-dihidroacenaftileno, como un sólido amarillo pálido (rendimiento 99%).

5.32 Ejemplo 33



Bajo una atmósfera de nitrógeno a una temperatura de alrededor de 25°C, se agregaron K_2CO_3 (1218 mg, 8,81 mmol), yoduro de sodio (52,8 mg, 0,352 mmol), y (bromometilen)dibenceno (523 mg, 2,115 mmol, Sigma-Aldrich) a una mezcla del compuesto de fórmula **JC** (500 mg, 1,762 mmol) y acetonitrilo (10 mL). La mezcla de reacción resultante se calentó con agitación a 90°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 mL), se extrajo dos veces con $CHCl_3$ (50 mL para cada extracción), se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), y se concentró bajo presión reducida para entregar un aceite amarillo. El aceite se cromatografió con una columna de amino-sílica gel se eluyó con un gradiente desde EtOAc:n-hexano 0%:100% a EtOAc:n-hexano 20%:80% para entregar 464 mg del compuesto de fórmula **KA** como un sólido color naranja(rendimiento 64%).

La identidad del compuesto de fórmula **KA**, (*endo*)-8-benzhidril-*N*-(2-nitrofenil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-amina, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto **KA**: ^{1}H NMR: δ_H (300MHz, DMSO-d_6): 8,58 (1H, d, J=7,1Hz), 8,07 (1H, dd, J=8,62, 1,52Hz), 7,54 (5H, dd, J=9,89, 4,31Hz), 7,29 (4H, t, J=7,6Hz), 7,17 (2H, t, J=7,35Hz), 6,93 (1H, d, J=8,62Hz), 6,70-6,65 (1H, m), 4,62 (1H, s), 4,02 (1H, dd, J=6,84, 4,82Hz), 3,07 (2H, s), 2,25 (2H, m), 2,10 (2H, m), 1,83 (2H, dd, J=14,70, 6,59Hz), 1,65 (2H, d, J=13,69Hz); LC/MS: *m/z*=413,8 $[M+H]^+$ (Calculado: 413,2).

De una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **135** a

partir del compuesto de la fórmula **KD** en el Ejemplo 32, el compuesto de fórmula **KB** se preparó a partir del compuesto de la fórmula **KA** (rendimiento 90%), Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **160** se preparó a partir del compuesto de la fórmula **KB** y 2-oxomalonato de dietilo (rendimiento 49%), y el clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **136** fue preparado a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **160** (rendimiento 70%).

La identidad del compuesto de fórmula **KB**, N^1-((*endo*)-8-benzhidril-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)benceno-1,2-diamina, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto **KB**: ^{1}H NMR: δ_H (300MHz, DMSO-d_6): 7,52 (2H, d, J=7,6Hz), 7,30-7,14 (8H, m), 6,58-6,29 (4H, m), 4,44 (2H, s), 4,12 (1H, s), 3,58 (1H, m), 2,99 (1H, s), 2,14-1,91 (5H, m), 1,65 (3H, m); LC/MS: *m/z*=383,9 $[M+H]^+$ (Calculado: 383,2).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **160**, 4-((*endo*)-8-benzhidril-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato de etilo, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

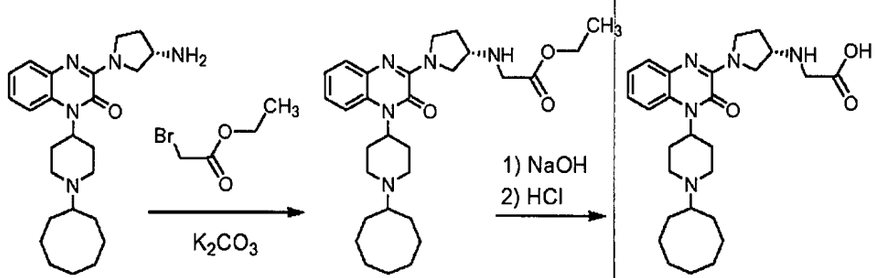
Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **160**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 7,91-7,16 (14H, m), 4,47 (1H, s), 4,36 (2H, q, J=6,9Hz), 2,52 (1H, m), 2,33-1,99 (6H, m), 1,75 (2H, m), 1,33 (3H, t, J=6,9Hz); LC/MS: *m/z*=494,0 $[M+H]^+$ (Calculado: 493,2).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **136**, 4-((*endo*)-8-benzhidril-8-

azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **136**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 14,02 (0,7H, br), 10,95 (0,3H, br), 8,15-7,19 (14H, m), 6,19 (0,3H, br), 5,42 (0,7H, br), 4,47 (0,4H, s), 3,77 (0,6H, s), 2,69 (1H, m), 2,39-2,10 (6H, m), 1,77 (1H, s); LC/MS (96%, t_r=2,25min): *m/z*=466,2 $[M+H]^+$ (Calculado: 465,5).

5.34 Ejemplo 34



A una temperatura de 0°C, se agregaron 2-bromoacetato de etilo (20,2µL, 0,182 mmol) y K_2CO_3 (25,2 mg, 0,182 mmol) a una mezcla del Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **165** (70 mg, 0,165 mmol) en THF (3 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 2 horas. Luego de calentarla a 50°C, la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 2 horas. Luego de enfriar hasta alrededor de 25°C, la mezcla se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo dos veces con EtOAc (10 mL para cada extracción). Las porciones orgánicas se combinaron, se lavó con salmuera (10 mL), se secó ($MgSO_4$), y se concentró bajo presión reducida para entregar un residuo. El residuo se cromatografió con una

columna de sílica gel se eluyó con $CHCl_3$:MeOH 10:1 para entregar 53 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **163** como un sólido blanco (rendimiento 63%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **163**, 2-(1-(4-(1-ciclooctilpiperidin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)pirrolidin-3-ilamino)-acetato de (*S*)-etilo, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **163**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 7,55 (1H, m), 7,45 (1H, d, J=8Hz), 7,10 (2H, m), 4,95 (1H, br), 4,20 (2H, q, J=8Hz), 4,30-3,90 (3H, m), 3,82 (1H, m), 3,46 (2H, s), 3,43 (1H, m), 2,98 (2H, m), 2,79 (2H, m), 2,68 (1H, m), 2,44 (2H, m), 2,10 (1H, m), 2,00-1,40 (18H, m), 1,60 (3H, t, J=8Hz); LC/MS (98%, t_r=1,08min): *m/z*=510,2 $[M+H]^+$ (Calculado: 509,3).

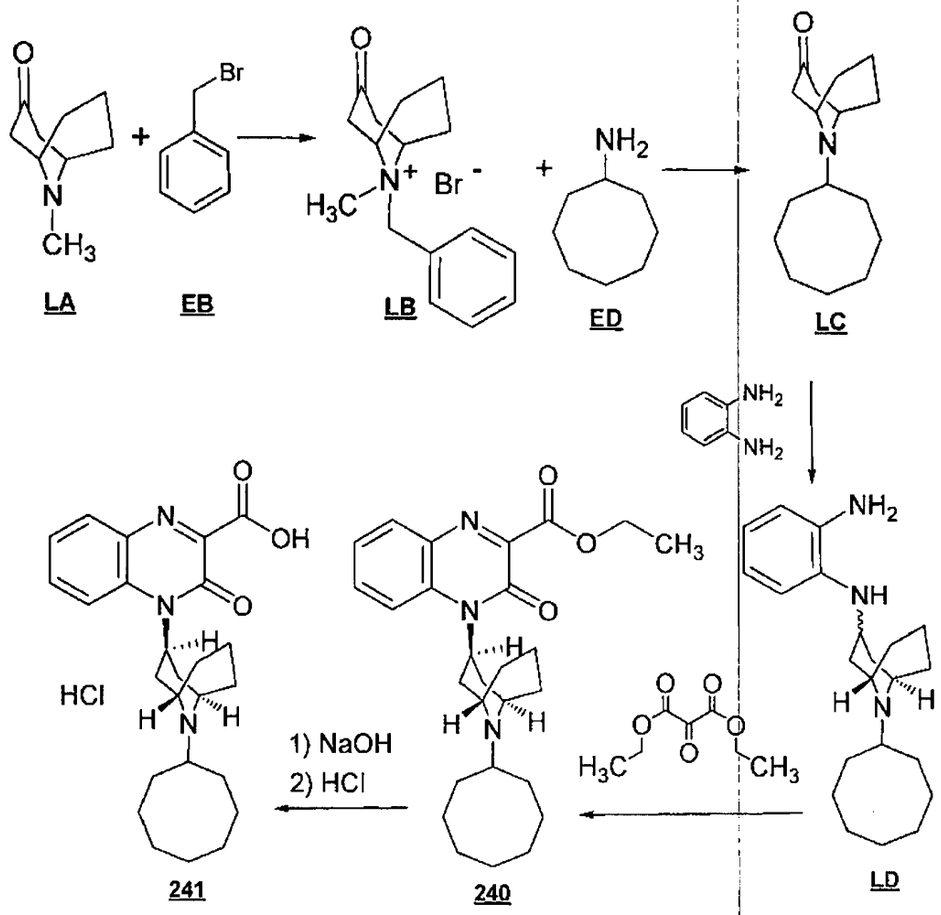
Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **112** fue preparado a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **163** de una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **111** en el Ejemplo 5 (rendimiento 96%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **112**, ácido (*S*)-2-(1-(4-(1-ciclooct-1-piperidin-4-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)pirrolidin-3-ilamino)acético, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **112**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 7,97 (1H, br), 7,36 (1H, d, J=8Hz), 7,17 (2H, m), 5,00 (1H, br), 4,30-3,10 (9H, m), 2,20 (2H, m), 2,10 (3H, m), 1,92 (2H, d, J=4Hz), 1,90-1,40 (16H,

m); LC/MS (100%, t_r=1,07min): *m/z*=482,2 $[M+H]^+$ (Calculado: 481,3).

5.35 Ejemplo 35



Una mezcla del compuesto de fórmula **LA** (10,00 g, 65,4 mmol, Trans World Chemicals, Inc., Rockville, MD) y el compuesto de fórmula **EB** (11,17 g, 65,4 mmol) se calentó a reflujo en acetona (150 mL) durante 3 horas, se enfrió , se filtró, se lavó dos veces con eter dietílico (30 mL por cada lavado), se lavó dos veces con hexanos (30 mL por cada lavado), y se secó bajo presión reducida para entregar 10g del compuesto de fórmula **LB**, bromuro de 9-metil-9-bencil-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-3-ona, como un sólido blanco (rendimiento 47%).

De una forma similar al Ejemplo 14, la mezcla isomérica *endo:exo* del compuesto de fórmula **LD**, N^1-(9-ciclooctil-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-3-il)benceno-1,2-diamina, se preparó con la excepción que se utilizó el compuesto de fórmula **LB** en lugar del compuesto de fórmula **EC**. Luego de ello, se preparó el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **240** a partir de 2-oxomalonato de dietilo de una forma similar al Ejemplo 12 con la excepción que se utilizó el compuesto de fórmula **LD** en lugar del compuesto de fórmula **AB** (rendimiento total 7%).

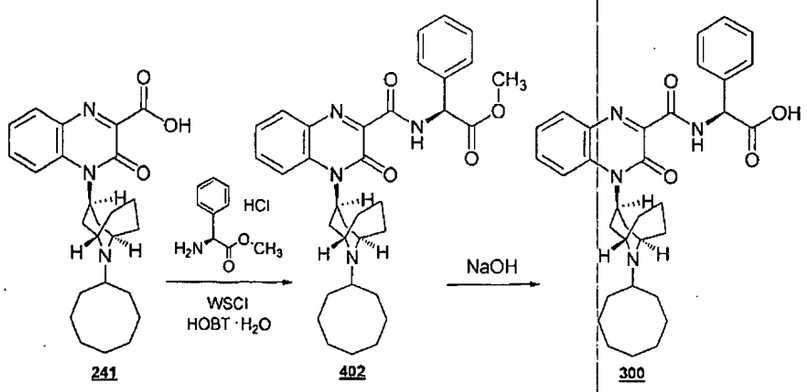
La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **240**, 4-((*endo*)-9-ciclooctil-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato de etilo, se confirmó utilizando ^{1}H NMR, LC/MS y LC.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **240**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 7,92 (d, 1H, J=8,2Hz), 7,58-7,66 (m, 2H), 7,36 (dd, 1H, J=8,1, 8,2Hz), 5,16 (br, 1H), 4,52 (t, 2H, J=7,0Hz), 3,48-3,53 (m, 2H), 3,02-3,06 (m, 1H), 2,72-2,74 (m, 2H), 2,38-2,44 (m, 1H), 1,98-2,04 (m, 2H), 1,4-1,8 (m, 25H), 1,12-1,15 (m, 2H); LC/MS (98,7%, t_r=7,534min): *m/z*=452,7 $[M+H]^+$ (Calculado: 451,6); LC (SiO_2) 1:2 luego 3:1 Et_2O:hexanos: Rf=0,5 con detección UV, reactivo de Dragendorff.

De una forma similar al Ejemplo 7, el clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **241** fue preparado a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **240** (rendimiento 40%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **241**, ácido 4-((*endo*)-9-ciclooctil-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **241**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, 1:3 $CDCl_3$:CD_3OD): 8,45 (d, 1H, J=8,8Hz), 8,02 (dd, 1H, J=1,5, 8,1Hz), 7,82-7,86 (m, 1H), 7,5 (dd, 1H, 7,5, 7,9Hz), 5,96-6,04(m, 1H), 4,16-4,22 (m, 2H), 3,80-3,86 (m, 1H), 3,04-3,08 (m, 2H), 2,78-2,84 (m, 1H), 2,48-2,54 (m, 2H), 1,6-2,2 (m, 24H); LC/MS (98,7%, t_r=5,612min): *m/z*=424,6 $[M+H]^+$.



De una forma similar al Ejemplo 21, Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **402** se preparó utilizando Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **241** en lugar de Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **74** y clorhidrato de 2-amino-2-fenilacetato de (*S*)-(+)-metil en lugar de 4-metoxianilina (rendimiento 60%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **402**, 2-(4-((*endo*)-9-ciclooctil-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-

carboxamido)-2-fenilacetato de (*S*)-metilo, se confirmó utilizando LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **402**: LC/MS: *m/z*=571 $[M+H]^+$ (Calculado: 570).

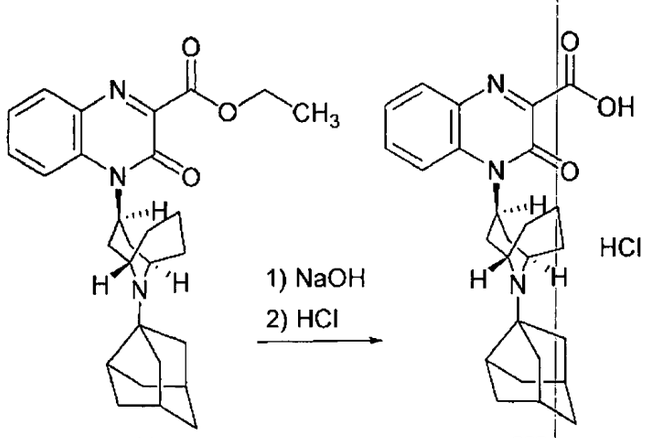
Fue preparado el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **300** a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **402** de una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **111** en el Ejemplo 5 (rendimiento 81%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **300**, ácido (*S*)-2-(4-((*endo*)-9-ciclooctil-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxamido)-2-fenilacético, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **300**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 9,56 (d, 1H, J=7,0Hz), 8,35 (s, 1H), 7,89 (d, 1H, J=7,8Hz), 7,70-7,74 (m, 1H), 7,31-7,51 (m, 7H), 5,84 (s, 1H), 5,52 (d, 1H, J=7,0Hz)4,02 (s, 2H), 1,29-3,58 (m, 25H); LC/MS: *m/z*=557 $[M+H]^+$ (Calculado: 556).

5.36 Ejemplo 36

De una forma similar al Ejemplo 35, se prepararon los siguientes compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida a partir del compuesto de la fórmula **LB**.



262 **263**

Se prepararon el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **262** (rendimiento 19% para tres etapas) y el clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **263** (rendimiento 90%) utilizando clorhidrato de 3-noradamantamina (Sigma-Aldrich) en lugar del compuesto de fórmula **ED**.

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **262**, éster etílico del ácido *endo*-4-(9-(hexahidro-2,5-metano-pentalen-3a-il)-9-aza-biciclo[3.3.1]non-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

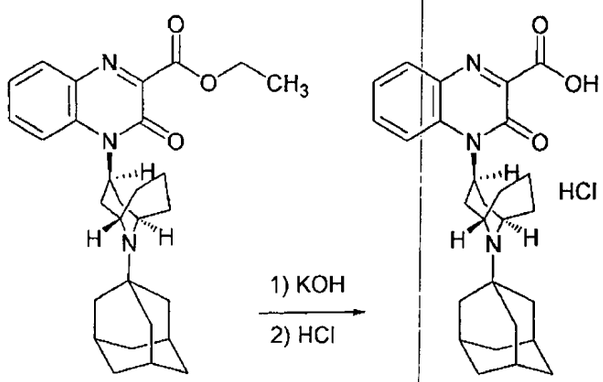
Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **262**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 7,93 (1H, d, J=8Hz), 7,63 (1H, t, J=8Hz), 7,55 (1H, bs), 7,36 (1H, t, J=8Hz), 4,52 (2H, q, J=8,5Hz), 3,55 (2H, m), 2,73-2,38 (3H, m), 2,32 (2H, s), 2,22 (1H, t, J=8Hz), 2,03-1,50 (18H, m), 1,46 (3H, t, J=8Hz),1,36 (2H, m); LC/MS: *m/z*=462,6 $[M+H]^+$.

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **263**, ácido 4-(9-(hexahidro-2,5-metano-pentalen-3a-il)-9-aza-biciclo[3.3.1]non-3-il)-3-oxo-3,4-di-

hidro-quinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **263**: ^{1}H NMR: δ_H (600MHz, $(CD_3)_2SO$): 14,05 (1H, bs), 7,91 (1H, bd), 7,80 (1H, bt), 7,69 (1H, bs), 7,48 (1H, bt), 4,85 (1H, bs), 3,55 (2H, m), 2,50-2,20 (6H, m), 2,12-1,52 (15H, m), 1,36 (2H, m); LC/MS (100%): *m/z*=434,2 $[M+H]^+$.

De una forma similar al Ejemplo 35, se prepararon los siguientes compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida a partir del compuesto de la fórmula **LB** con la excepción que KOH reemplazó al NaOH en la etapa de desesterificación.



390 **333**

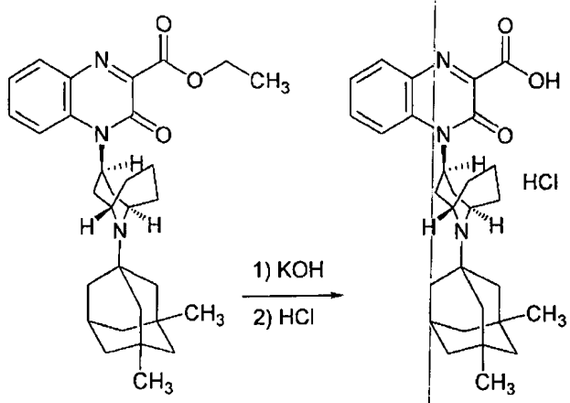
Se prepararon el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **390** y el clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **333** utilizando 1-adamantilamina en lugar del compuesto de fórmula **ED**.

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **390**, éster etílico del ácido *endo*-4-(9-adamantan-1-il)-9-aza-biciclo[3.3.1]non-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **390**: LC/MS (96,1%, t_r=2,374min): *m/z*=476,6 $[M+H]^+$ (Calculado: 475,6).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **333**, ácido *endo*-4-(9-adamantan-1-il)-9-aza-biciclo[3.3.1]non-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **333**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 14,19 (1H, s), 9,21 (1H, m), 8,98 (1H, s), 8,21 (1H, m), 7,99 (1H, m), 7,59 (1H, m), 7,01 (1H, m), 4,31 (2H, s), 3,06 (1H, m), 2,79 (4H, m), 2,57 (6H, s), 2,31 (5H, m), 1,81 (9H, m); LC/MS (100%, t_r=5,604min): *m/z*=448,5 $[M+H]^+$ (Calculado: 447,6).



391 **334**

Se prepararon el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **391** (rendimiento 9,1% para tres etapas) y el clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **333** (rendimiento 38%) utilizando el clorhidrato de memantina (Sigma-Aldrich) en lugar del compuesto de fórmula **ED**.

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **391**, éster etílico del ácido *endo*-4-

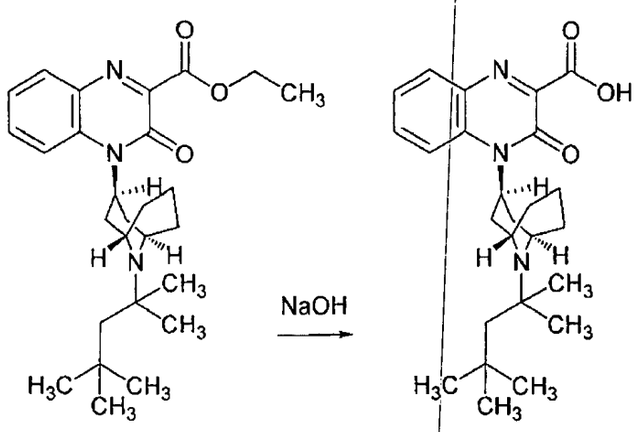
[9-(3,5-dimetil-adamantan-1-il)-9-aza-biciclo[3.3.1]non-3-il]-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **391**: LC/MS (92,7%, t_r=2,453min): *m/z*=504,2 $[M+H]^+$ (Calculado: 503,7).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **334**, ácido *endo*-4-[9-(3,5-dimetil-adamantan-1-il)-9-aza-biciclo[3.3.1]non-3-il]-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **334**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 14,09 (1H, s), 9,20 (1H, m), 9,08 (1H, s), 8,21 (1H, m), 8,00 (1H, m), 7,59 (1H, m), 7,01 (1H, m), 4,28 (2H, s), 3,17 (1H, m), 2,78 (4H, m), 2,39 (3H, s), 2,28 (2H, m), 2,20 (4H, s), 1,80 (3H, m), 1,60 (1H, s), 1,51 (2H, m), 1,18-1,45 (5H, m), 0,98 (3H, s); LC/MS (100%, t_r=7,12min): *m/z*=476,5 $[M+H]^+$ (Calculado: 475,6).

De una forma similar al Ejemplo 35, se prepararon los siguientes compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida a partir del compuesto de la fórmula **LB** con la excepción que el tratamiento final con HCl fue omitido.



285 **286**

Se prepararon los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **285** (rendimiento 0,42% para tres etapas) y **286** (rendimiento 92%) utilizando 2,4,4-trimetilpentan-2-amina (Sigma-Aldrich) en lugar del compuesto de fórmula **ED**.

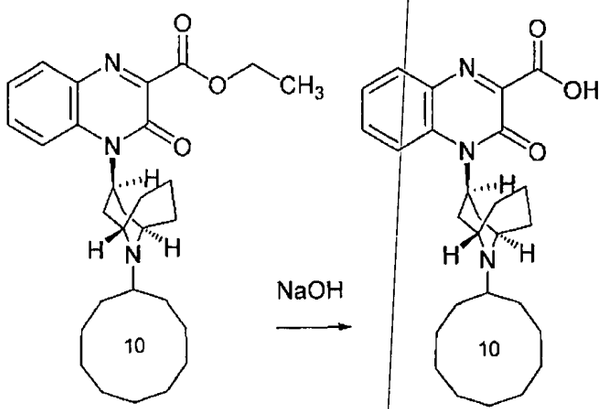
La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **285**, 3-oxo-4-((*endo*)-9-(2,4,4-trimetilpentan-2-il)-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-3-il)-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato de etilo, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **285**: ^{1}H NMR: δ_H ($CDCl_3$): 7,92 (1H, d, J=7,6Hz), 7,60 (2H, m), 7,35 (1H, t, J=7,6Hz), 4,80 (1H, m), 4,51 (2H, q, J=7,2Hz), 3,71 (2H, m), 2,58 (3H, m), 1,94 (2H, m), 1,70 (3H, m), 1,57 (3H, s), 1,45 (3H, t, J=7,2Hz), 1,32 (2H, m), 1,31 (6H, s), 1,04 (9H, s); LC/MS: *m/z*=454 $[M+H]^+$ (Calculado: 453,6).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **286**, ácido 3-oxo-4-((*endo*)-9-(2,4,4-trimetilpentan-2-il)-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-3-il)-3,4-

dihidroquinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **286**: ^{1}H NMR: δ_H (DMSO-d_6): 7,87 (1H, d, J=7,6Hz), 7,74 (1H, t, J=7,6Hz), 7,62 (1H, br), 7,44 (1H, t, J=7,6Hz), 4,80 (1H, br), 3,68 (2H, m), 2,40 (3H, m), 1,95 (2H, m), 1,65 (3H, m), 1,55 (2H, s), 1,27 (6H, s), 1,25 (2H, m), 1,05 (9H, s); LC/MS (98%, t_r=2,09min): *m/z*=426 $[M+H]^+$ (Calculado: 425,6).



287 **288**

Se prepararon los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **287** y **288** utilizando ciclodecanamina (Sigma-Aldrich) en lugar del compuesto de fórmula **ED**.

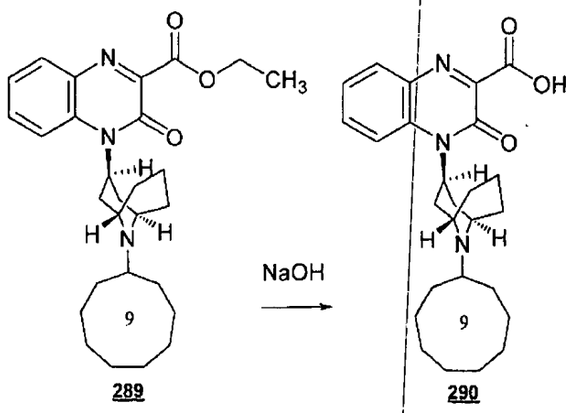
La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **287**, 4-((*endo*)-9-ciclodecil-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato de etilo, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **287**: ^{1}H NMR: δ_H ($CDCl_3$): 7,93 (1H, d, J=8,0Hz), 7,66-7,52 (2H, m), 7,36 (1H, m), 5,11 (1H, br), 4,51 (2H, q, J=7,2Hz), 3,51 (2H, d, J=11,15Hz), 3,05 (1H, m), 2,71 (2H, m), 2,39 (1H, m),

2,01 (2H, m), 1,82-1,40 (29H, m), 1,15 (2H, m); LC/MS: *m/z*=480 $[M+H]^+$ (Calculado: 479,6).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **288**, ácido 4-((*endo*)-9-ciclodecil-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **288**: ^{1}H NMR: δ_H ($CDCl_3$, DCl): 8,70 (0,2H, m), 8,17 (0,8H, m), 7,93 (1H, m), 7,69 (1H, m), 7,29 (1H, m), 6,10 (1H, br), 4,18 (2H, m), 3,60 (2H, br), 3,05 (2H, m), 2,89 (1H, m), 2,60 (2H, m), 2,20 (4H, m), 1,90-1,40 (18H, m); LC/MS (100%, t_r=1,87min): *m/z*=452 $[M+H]^+$ (Calculado: 454,6).



289 **290**

Se prepararon los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **289** y **290** utilizando ciclononanamina (Sigma-Aldrich) en lugar del compuesto de fórmula **ED**.

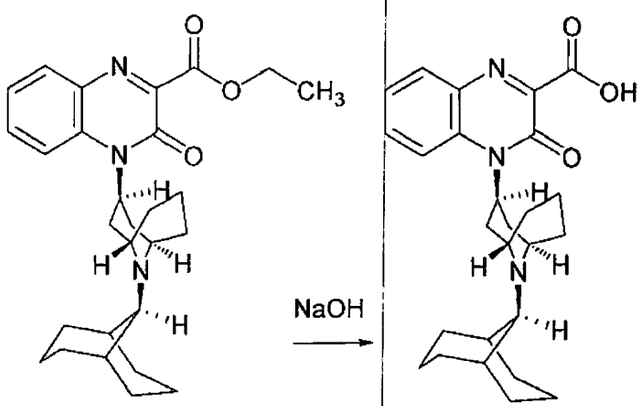
La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **289**, 4-((*endo*)-9-ciclononil-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato de etilo, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **289**: ^{1}H NMR: δ_H ($CDCl_3$): 7,93 (1H, d, J=8,11Hz), 7,63 (2H, m),

7,36 (1H, t, J=8,11Hz), 5,18 (1H, br), 4,51 (2H, q, J=7,1Hz), 3,51 (2H, d, J=10,65Hz), 3,04 (1H, m), 2,73 (2H, m), 2,40 (1H, m), 2,00 (2H, m), 1,82-1,43 (22H, m), 1,14 (2H, m); LC/MS: *m/z*=466 $[M+H]^+$ (Calculado: 465,6).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **290**, ácido 4-((*endo*)-9-ciclononil-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **290**: ^{1}H NMR: δ_H ($CDCl_3$): 8,11 (1H, m), 7,87 (1H, d, J=8,11Hz), 7,57 (1H, m), 7,25 (1H, m), 6,03 (1H, br), 4,16 (2H, s), 3,69 (1H, s), 3,08-2,89 (3H, m), 2,57 (2H, m), 2,23-1,38 (21H, m); LC/MS (100%, t_r=1,67min): *m/z*=438 $[M+H]^+$ (Calculado: 437,6).



291 **292**

Se prepararon los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **291** y **292** utilizando (*exo*)-biciclo[3.3.1]nonan-9-amina (Sigma-Aldrich) en lugar del compuesto de fórmula **ED**.

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **291**, 4-((*endo*)-9-((*exo*)-

biciclo[3.3.1]nonan-9-il)-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato de etilo, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

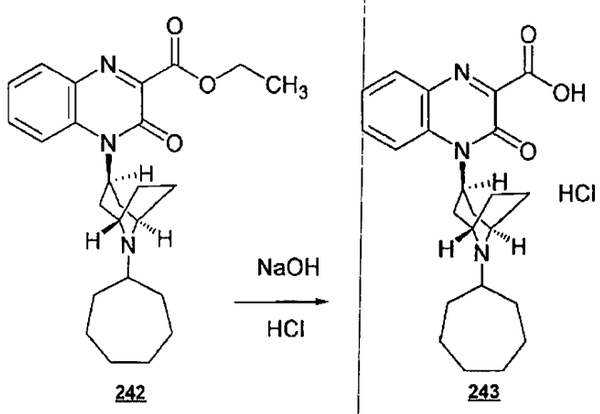
Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **291**: ^{1}H NMR: δ_H ($CDCl_3$): 7,93 (1H, d, J=8,11Hz), m), 7,36 (1,1H, t, J=7,35Hz), 5,28 (1H, m), 4,51 (2H, q, J=7,1Hz), 3,55 (2H, m), 2,81 (3H, m), 2,36 (1H, m), 2,09-1,41 (22H, m), 1,07 (2H, d, J=12,67Hz); LC/MS: *m/z*=464 $[M+H]^+$ (Calculado: 463,6).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **292**, ácido 4-((*endo*)-9-((*exo*)-biciclo[3.3.1]nonan-9-il)-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **292**: ^{1}H NMR: δ_H ($CDCl_3$): 8,26 (1H, d, J=8,11Hz), 7,81 (1H, t, J=7,6Hz), 7,70 (1H, m), 7,55 (1H, m), 5,40 (1H, m), 3,61 (2H, d, J=10,14Hz), 2,85 (1H, s), 2,81 (2H, m), 2,35 (1H, m), 2,13-1,46 (19H, m), 1,12 (2H, m); LC/MS (100%, t_r=1,67min): *m/z*=436 $[M+H]^+$ (Calculado: 435,6).

5.37 Ejemplo 37

De una forma similar al Ejemplo 35, se prepararon los siguientes compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida con la excepción que se utilizó el compuesto de fórmula **EC** en lugar del compuesto de fórmula **LB**.

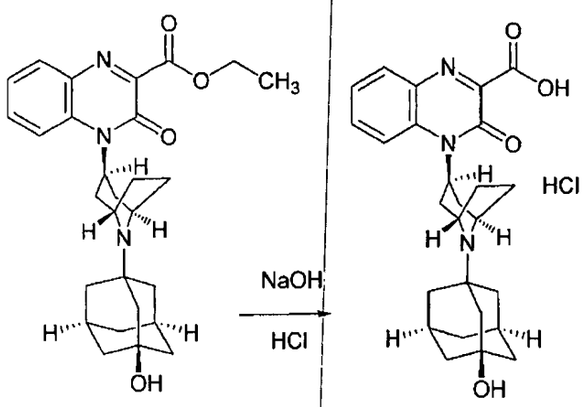


242 243

Se prepararon los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **242**, 4-((*endo*)-8-cicloheptil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato de etilo, y el clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **243** utilizando cicloheptanamina (Sigma-Aldrich) en lugar del compuesto de fórmula **ED**.

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **243**, ácido 4-((*endo*)-8-cicloheptil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **243**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, 1:3 $CDCl_3$:CD_3OD): 8,01-8,04 (m, 1H), 7,94-7,96 (m, 1H), 7,82-7,86 (m, 1H), 7,51-7,55 (m, 1H), 5,7-5,8 (m, 1H), 4,26-4,38 (m, 2H), 3,02-3,12 (m, 1H), 2,72-2,85 (m, 2H), 2,20-2,64 (m, 8H), 1,60-1,92 (m, 10H); LC/MS (100%, t_r=4,981min): *m/z*=396,6 $[M+H]^+$.

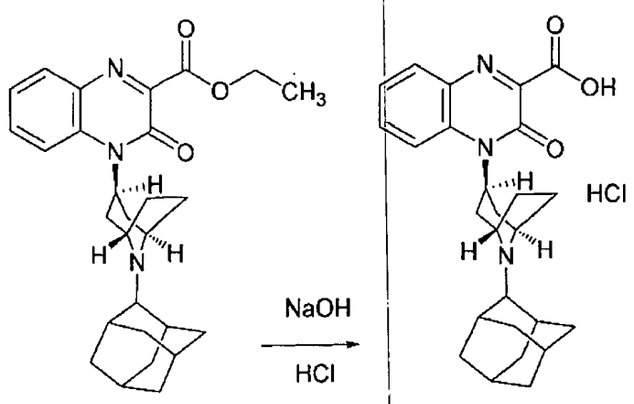


244 **245**

Se prepararon los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **244**, éster etílico del ácido *endo*-4-[8-(3-hidroxi-adamantan-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-carboxílico, y el clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **245** utilizando 3-amino-adamantan-1-ol (Sigma-Aldrich) en lugar del compuesto de fórmula **ED**.

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **245**, ácido *endo*-4-[8-(3-hidroxi-adamantan-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **245**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, 1:3 $CDCl_3$:CD_3OD): 8,1 (d, 1H, J=8,8Hz), 8,02 (dd, 1H, J=1,2, 7,8Hz), 7,83 (ddd, 1H, J=1,5, 7,2, 8,3Hz), 7,51-7,55 (m, 1H), 6,04-6,18 (m, 1H), 4,48-4,52 (m, 2H), 2,94-3,02 (m, 2H), 2,60-3,64 (m, 2H), 2,32-2,68 (m, 6H), 2,08-2,24 (m, 6H), 1,6-1,8 (m, 6H); LC/MS (100%, t_r=4,338min): *m/z*=450,6 $[M+H]^+$.

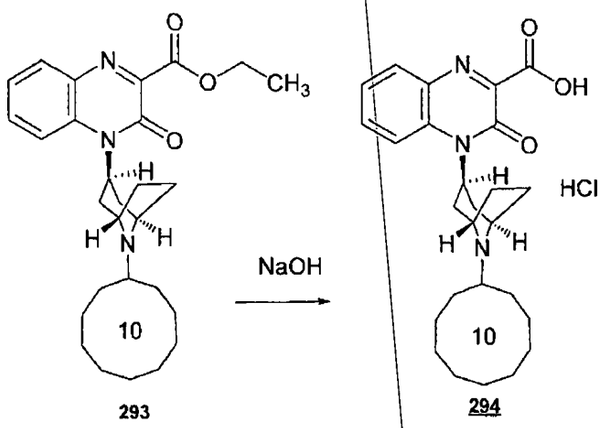


246 **247**

Se prepararon los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **246**, ácido *endo*-4-(8-adamantan-2-il-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-carboxílico (rendimiento 35%), y el clorhidrato del compuesto de Piperidina tipo Quinoxalina Sustituida **247** (rendimiento 58%) utilizando 2-amino-adamantano (Sigma-Aldrich) en lugar del compuesto de fórmula **ED**.

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **247**, ácido *endo*-4-(8-adamantan-2-il-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **247**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, 1:3 $CDCl_3$:CD_3OD): 8,1 (d, 1H, J=8,7Hz), 8,03 (d, 1H, J=8,1Hz), 7,82-7,86 (m, 1H), 7,51-7,55 (m, 1H), 6,14-6,21(m, 1H), 4,28-4,42 (m, 2H), 3,18-3,26 (m, 1H), 2,97-3,04 (m, 2H), 2,58-2,64 (m, 4H), 2,28-2,44 (m, 6H), 1,6-2,2 (m, 10H); LC/MS (97,9%, t_r=5,362min): *m/z*=434,5 $[M+H]^+$.



293 294

Se prepararon los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **293** y **294** utilizando ciclodecanamina en lugar del compuesto de fórmula **ED** y omitiendo el tratamiento final con HCl.

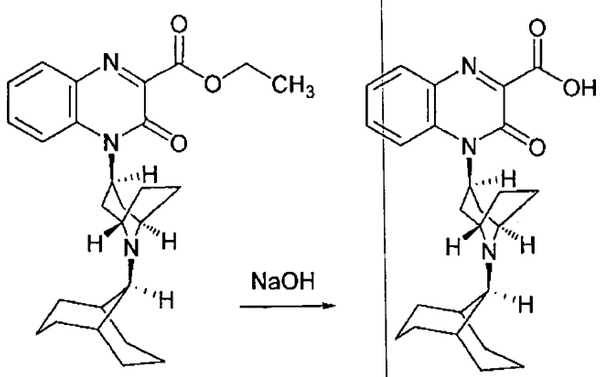
La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **293**, 4-((*endo*)-8-ciclodecil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato de etilo, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **293**: ^{1}H NMR: δ_H ($CDCl_3$): 7,91 (1H, m), 7,64-7,54 (2H, m), 7,34 (1H, m), 5,20 (1H, br), 4,49 (2H, q, J=7,1Hz), 3,68 (2H, s), 2,45-2,20 (5H, m), 2,02 (2H, m), 1,81 (2H, m), 1,72-1,42 (22H, m); LC/MS: *m/z*=466 $[M+H]^+$ (Calculado: 465,6).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **294**, ácido 4-((*endo*)-8-ciclodecil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **294**: ^{1}H NMR: δ_H ($CDCl_3$): 7,88 (2H, m), 7,42 (1H, m), 7,24 (1H, m), 5,80 (1H, m), 4,13 (2H, m), 3,10 (1H, m), 2,85 (1H, m),

2,60-1,40 (24H, m); LC/MS (99%, t_r=1,76min): *m/z*=438 $[M+H]^+$ (Calculado: 437,6).



295 **296**

Se prepararon los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **295** y **296** utilizando (*exo*)-biciclo[3.3.1]nonan-9-amina en lugar del compuesto de fórmula **ED** y omitiendo el tratamiento final con HCl.

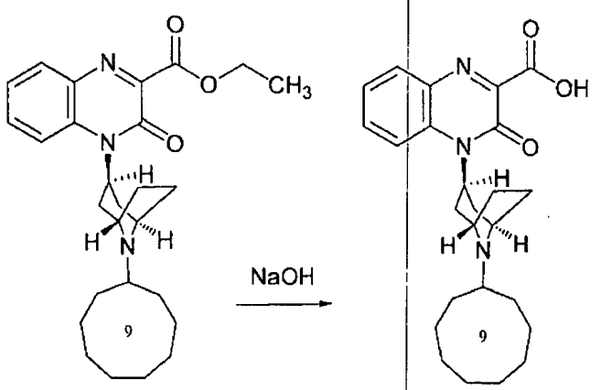
La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **295**, 4-((*endo*)-8-((*exo*)-biciclo[3.3.1]nonan-9-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato de etilo, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **295**: ^{1}H NMR: δ_H ($CDCl_3$): 7,92 (1H, d, J=8,11Hz), 7,62 (1H, t, J=7,86Hz), 7,52 (1H, d, J=8,62Hz), 7,35 (1,1H, t, J=7,6Hz), 5,20 (1H, br), 4,49 (2H, q, J=7,1Hz), 3,68 (2H, s), 2,45-2,20 (5H, m), 2,02 (2H, m), 1,81 (2H, m), 1,72-1,42 (24H, m); LC/MS: *m/z*=450 $[M+H]^+$ (Calculado: 449,6).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **296**, ácido 4-((*endo*)-8-((*exo*)-biciclo[3.3.1]nonan-9-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-

oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **296**: ^{1}H NMR: δ_H ($CDCl_3$): 8,42 (1H, m), 8,21 (1H, m), 7,92 (1H, m), 7,58 (1H, m), 6,60 (1H, m), 4,27 (2H, m), 3,10 (3H, m), 2,60-1,30 (22H, m); LC/MS (100%, t_r=1,54min): *m/z*=424 $[M+H]^+$ (Calculado: 423,6).



297 **298**

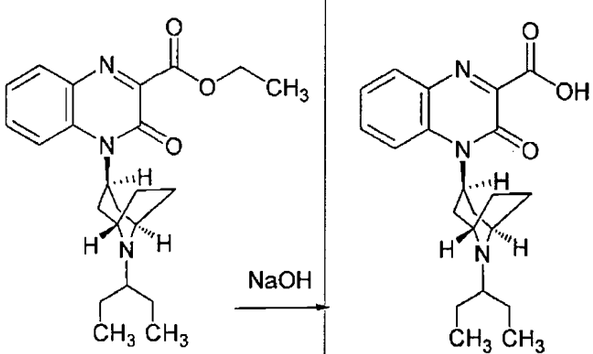
Se prepararon los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **297** y **298** utilizando ciclononanamina en lugar del compuesto de fórmula **ED** y omitiendo el tratamiento final con HCl.

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **297**, 4-((*endo*)-8-ciclononil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato de etilo, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **297**: ^{1}H NMR: δ_H ($CDCl_3$): 7,92 (1H, d, J=8,0Hz), 7,62 (1H, t, J=8,0Hz), 7,52 (1H, d, J=8,0Hz), 7,35 (1H, t, J=8,0Hz), 5,40 (1H, br), 4,50 (2H, q, J=7,1Hz), 3,68 (2H, s), 2,28-1,40 (26H, m); LC/MS: *m/z*=450 $[M+H]^+$ (Calculado: 449,6).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **298**, ácido 4-((*endo*)-8-ciclononil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **298**: ^{1}H NMR: δ_H ($CDCl_3$): 8,23 (1H, d, J=8,11Hz), 7,74 (2H, m), 7,53 (1H, t, J=7,6Hz), 5,60 (1H, br), 3,75 (2H, s), 3,49 (1H, s), 2,40-1,47 (22H, m); LC/MS (100%, t_r=1,40min): *m/z*=422 $[M+H]^+$ (Calculado: 421,6).



392 **365**

Se prepararon los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **392** y **365** utilizando pentan-3-amina (Sigma-Aldrich) en lugar del compuesto de fórmula **ED** y omitiendo el tratamiento final con HCl.

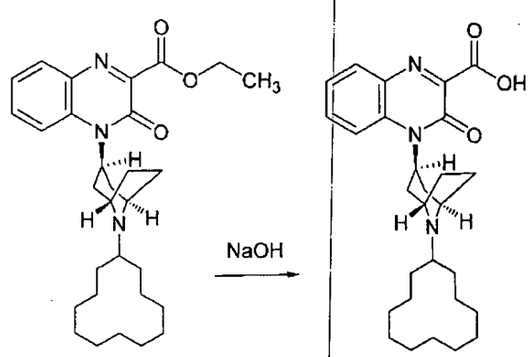
La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **392**, 3-oxo-4-((*endo*)-8-(pentan-3-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato de etilo, se confirmó utilizando ^{1}H NMR.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **392**: ^{1}H NMR: δ_H ($CDCl_3$): 0,95 (t, J=7,39Hz, 6H), 1,40-1,60 (m, 7H), 1,85 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 2,15-2,38 (m, 5H), 3,67 (m, 2H), 4,54 (q, J=7,11Hz, 2H), 5,30 (br, 1H), 7,38 (t, J=8,0Hz,

1H), 7,57 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,68 (t, J=8,0Hz, 1H), 7,96 (d, J=8,0Hz, 1H).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **365**, ácido 3-oxo-4-((*endo*)-8-(pentan-3-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **365**: ^{1}H NMR: δ_H (DMSO-d_6): 0,96 (t, J=7,4Hz, 6H), 1,86 (m, 4H), 2,16-2,27 (m, 6H), 2,66 (m, 2H), 2,84 (m, 1H), 4,20 (m, 2H), 6,14 (m, 1H), 7,44 (t, J=8,0Hz, 1H), 7,73 (t, J=8,0Hz, 1H), 7,87 (d, J=8,0Hz, 1H), 8,11 (d, J=8,0Hz, 1H); LC/MS (99%, t_r=0,81min): *m/z*=370 $[M+H]^+$ (Calculado: 369,6).



393 **356**

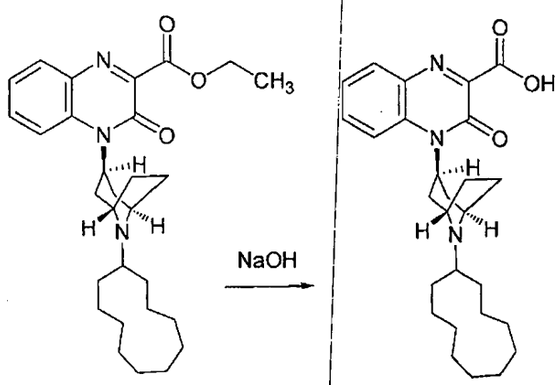
Se prepararon los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **393** y **356** utilizando ciclododecanamina (Sigma-Aldrich) en lugar del compuesto de fórmula **ED** y omitiendo el tratamiento final con HCl.

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **393**, 4-((*endo*)-8-ciclododecil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato de etilo, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **393**: ^{1}H NMR: δ_H ($CDCl_3$): 1,35 (m, 25H), 1,82 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 2,26 (m, 5H), 3,68 (m, 2H), 4,49 (q, J=7,1Hz, 2H), 5,20 (br, 1H), 7,34 (t, J=7,6Hz, 1H), 7,54 (d, J=7,6Hz, 1H), 7,62(t, J=7,6Hz, 1H), 7,91 (d, J=7,6Hz, 1H); LC/MS: *m/z*=494 $[M+H]^+$ (Calculado: 493,6).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **356**, ácido 4-((*endo*)-8-ciclododecil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **356**: ^{1}H NMR: δ_H ($CDCl_3$): 1,42 (m, 16H), 1,60-2,60 (m, 12H), 2,72 (s, 1H), 3,06 (m, 2H), 4,16 (s, 2H), 6,00 (br, 1H), 7,32 (t, J=7,35Hz, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,93 (d, J=8,11Hz, 1H),8,10 (m, 1H); LC/MS (100%, t_r=2,20min): *m/z*=466 $[M+H]^+$ (Calculado: 465,6).



394 **358**

Se prepararon los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **394** y **358** utilizando cicloundecanamina (Sigma-Aldrich) en lugar del compuesto de fórmula **ED** y omitiendo el tratamiento final con HCl.

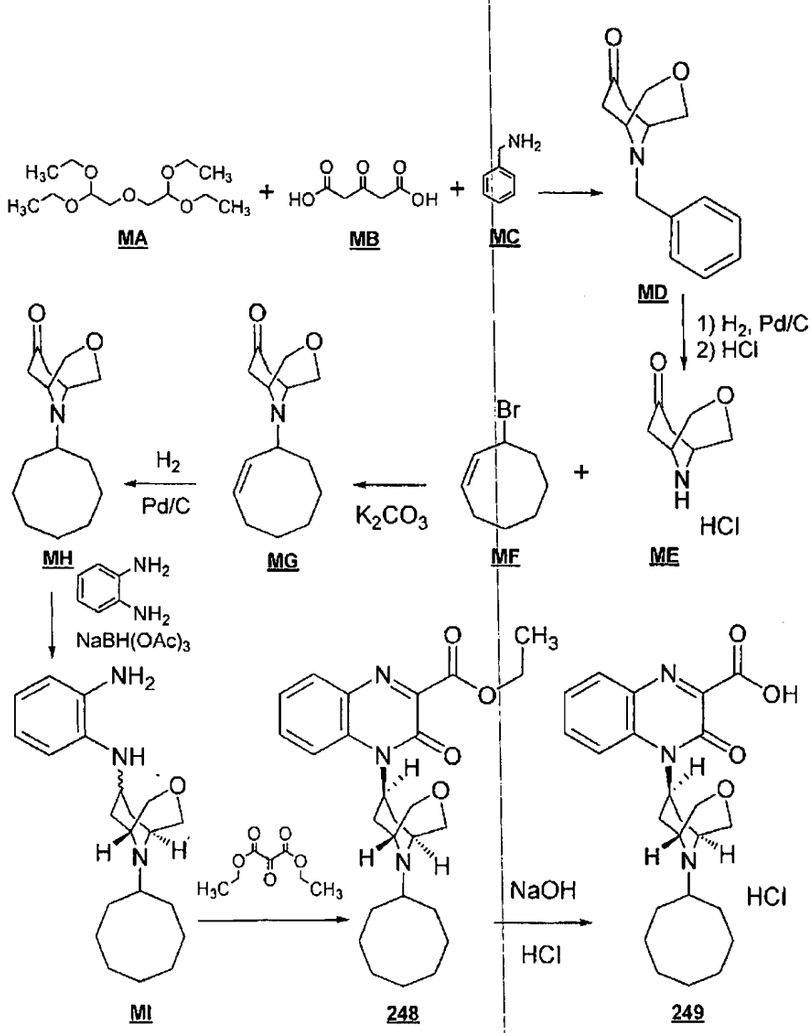
La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **394**, 4-((*endo*)-8-cicloundecil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato de etilo, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **394**: ^{1}H NMR: δ_H ($CDCl_3$): 1,30-1,70 (m, 24H), 1,83 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 2,25 (m, 5H,), 3,66 (m, 2H), 4,50 (d, J=7,14Hz, 2H), 5,20 (br, 1H), 7,36 (t, J=7,6Hz, 1H), 7,56 (d, J=7,6Hz, 1H), 7,60 (t, J=7,6Hz, 1H), 7,91 (d, J=7,6Hz, 1H); LC/MS: *m/z*=480 $[M+H]^+$ (Calculado: 479,6).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **358**, ácido 4-((*endo*)-8-cicloundecil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **358**: ^{1}H NMR: δ_H ($CDCl_3$): 1,30-1,60 (m, 14H), 1,75 (m, 2H), 2,13 (m, 6H), 2,39 (m, 4H), 2,61 (m, 1H), 3,04 (m, 2H), 4,12 (m, 2H), 5,83 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,85-7,94 (m, 2H); LC/MS (99%, t_r=2,06min): *m/z*=452 $[M+H]^+$ (Calculado: 451,6).

5.38 Ejemplo 38



El compuesto de fórmula **MA**, 2-(2,2-dietoxietoxi)-1,1-dietoxietano, se preparó de acuerdo al procedimiento descrito en C.L. Zirkle *et al.*, *J. Org. Chem.* 26:395 (1961). Una mezcla del compuesto de fórmula **MA** (25 g, 0,14 mmol), AcOH (7 mL), y agua (25 mL) se calentó a 100°C y se agitó durante 2 horas. Luego de enfriar hasta alrededor de 25°C, la solución incolora resultante se agregó a 350 mL de una solución tampón que contiene 36 g de $Na_2HPO_4 \cdot 7\ H_2O$ y ácido cítrico 25 g. Bajo una atmósfera de argón, se agregaron 400 mL of agua y los compuestos de fórmula **MB** (ácido 3-oxopentanodioico, 40 g, 0,27 mol, Sigma-Aldrich) y **MC**

(fenilmetanamina, 27 g, 0,25 mol). Luego de mantener la mezcla de reacción a 26-28°C durante 24 horas, esta se saturó con NaCl, se neutralizó con alrededor de 50 g de NaOH a un pH de alrededor de 11, y se extrajo cuatro veces con DCM (250 mL para cada extracción). Las porciones orgánicas se combinaron y se concentró bajo presión reducida para entregar un aceite color café el cual se diluyó con acetona (200 mL), se concentró bajo presión reducida, y se secó para entregar alrededor de 7g del compuesto de fórmula **MD**, 9-bencil-3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-7-ona, como un sólido blanco. De una forma similar al Ejemplo 18, el grupo bencilo del compuesto de fórmula **MD** fue removido para entregar 3,8 g del clorhidrato del compuesto de fórmula **ME**, 3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-7-ona, como un sólido blanco.

De una forma similar al Ejemplo 32, se preparó el compuesto de fórmula mg, 9-((Z)-ciclooct-2-enil)-3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-7-ona, a partir del compuesto de la fórmula **MF** con la excepción que el compuesto de fórmula **ME** se utilizó en lugar del compuesto de fórmula **JC** (rendimiento 90%). Bajo una atmósfera de hidrógeno, a mezcla del compuesto de fórmula mg, 5% paladio en carbono (1,0 g, Sigma-Aldrich), y EtOH (20 mL) se agitó a una temperatura de alrededor de 25°C durante 4 horas. Después de filtrar el Pd/C, el filtrado se concentró bajo presión reducida para entregar el compuesto de fórmula **MH**, 9-ciclooctil-3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-7-ona.

De una forma similar al Ejemplo 1, una mezcla de los isómeros *endo* y *exo* del compuesto de fórmula **MI**, N^1-9-

ciclooctil-3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-7-il)benceno-1,2-diamina, se preparó con la excepción que el compuesto de fórmula **MH** se utilizó en lugar del compuesto de fórmula **AA**. Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **248** se preparó a partir de 2-oxomalonato de dietilo de una forma similar al Ejemplo 12 con la excepción que el compuesto de fórmula **MI** se utilizó en lugar del compuesto de fórmula **AB** (rendimiento 15% a partir de **MH**).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **248**, 4-((*endo*)-9-ciclooctil-3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-7-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato de etilo, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **248**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 8,30 (br, 1H), 7,95 (dd, 1H, J=1,5, 8,1Hz), 7,64 (ddd, 1H, J=1,5, 7,2, 8,2Hz), 7,35 (ddd, 1H, J=1,1, 7,1, 8,3Hz), 6,05 (br, 1H), 4,52 (t, 2H, J=7,2Hz), 3,80-3,83 (m, 2H), 3,66-3,71 (m, 2H), 3,30-3,34 (m, 2H), 3,04-3,08 (m, 1H), 2,20-2,24 (m, 2H), 1,4-1,8 (m, 19H); LC/MS (100%, t_r=6,056min): *m/z*=454,6 $[M+H]^+$ (Calculado: 453,6).

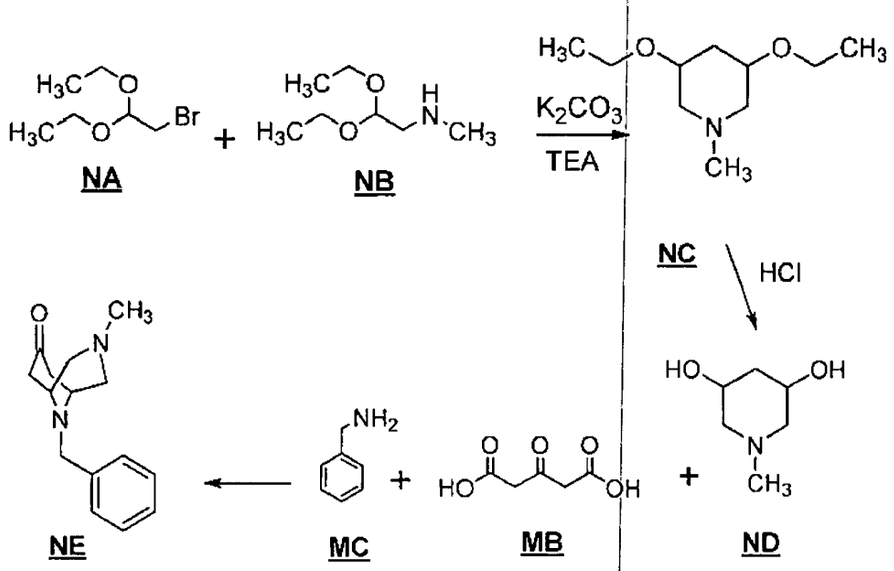
El clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **249** fue preparado a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **248** de una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **174** en el Ejemplo 7 (rendimiento 78%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **249**, ácido 4-((*endo*)-9-ciclooctil-3-

oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-7-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

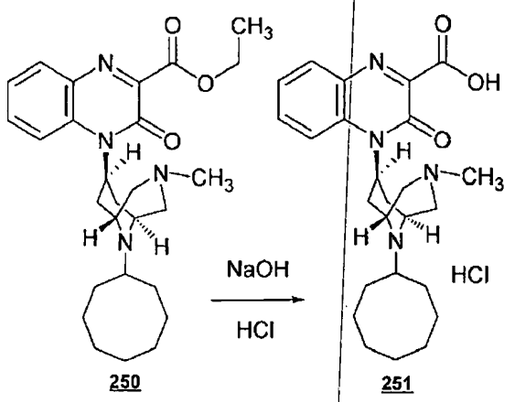
Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **249**: ^{1}H NMR:δ_H (400MHz, 1:3 $CDCl_3$:CD_3OD): 8,25-8,42 (m, 1H), 8,02-8,06 (m, 1H), 7,83-7,86 (m, 1H), 7,53 (dd, 1H, J=7,4, 7,9Hz), 6,24 (br, 1H), 3,80-4,32 (m, 7H), 3,20-3,26 (m, 1H), 2,60-3,78 (m, 3H), 1,60-(m, 14H); LC/MS (99,1%, t_r=2,067min): *m/z*=426,5 $[M+H]^+$.

Ejemplo 39



Una mezcla de reacción de 2-bromo-1,1-dietoxietano (**NA**, 25 g, Sigma-Aldrich), 2,2-dietoxi-*N*-metiletanamina (**NB**, 1,0 equivalente, Sigma-Aldrich), TEA (1.0equivalente), y K_2CO_3 (1,0 equivalente) en CH_3CN (200 mL) se calentó a 60°C y se agitó durante 20 horas. Luego de enfriar hasta alrededor de 25°C, la mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con Et_2O, se concentró bajo presión reducida, y se destiló (a 56-60°C y 0,5 mm Hg) para entregar 30g del compuesto de fórmula **NC**, 3,5-dietoxi-1-metilpiperidina, como un aceite

incoloro (rendimiento 87%). El compuesto de fórmula **NC** se trató con HCl 1N (150 mL) a una temperatura de 100°C durante 2 horas para entregar el compuesto de fórmula **ND**, 1-metilpiperidin-3,5-diol. Luego de ello, se preparó el compuesto de fórmula **NE**, 9-bencil-3-metil-3,9-diazabiciclo[3.3.1]nonan-7-ona de una manera similar a la preparación del compuesto de fórmula **MD** en el Ejemplo 38 con la excepción que el compuesto de fórmula **ND** se utilizó en lugar del compuesto de fórmula **MA**.



250 251

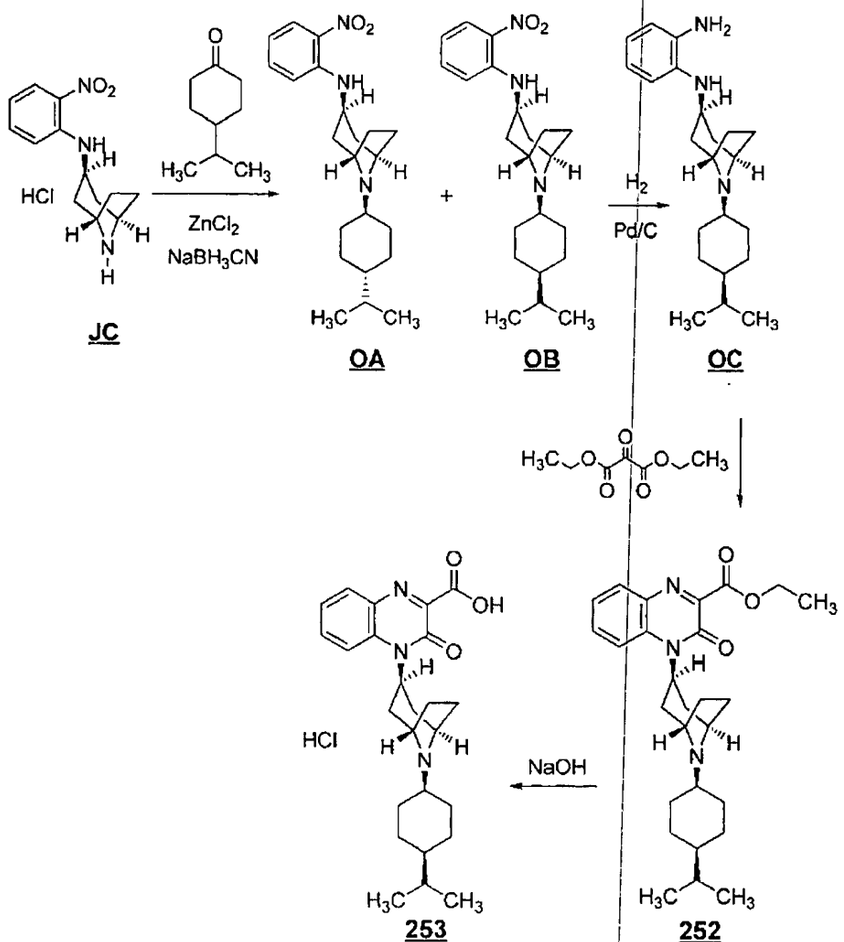
De una forma similar al Ejemplo 38, se preparó el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **250**, 4-((*endo*)-9-ciclooctil-3-metil-3,9-diazabiciclo[3.3.1]nonan-7-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato de etilo, la excepción que se utilizó el compuesto de fórmula **NE** en lugar del compuesto de fórmula **MD**.

El clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **251** fue preparado a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **250** de una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **174** en el Ejemplo 7 (rendimiento 36%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **251**, ácido 4-((*endo*)-9-ciclooctil-3-metil-3,9-diazabiciclo[3.3.1]nonan-7-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **251**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, 1:3 $CDCl_3$:CD_3OD): 8,08-8,11 (m, 1H), 7,86-7,93 (m, 2H), 7,59-7,63 (m, 1H), 5,64 (br, 1H), 4,08 (br, 2H), 3,44-3,60 (m, 4H), 3,16 (s, 3H, Nme), 2,66-2,78 (m, 3H), 1,6-2,24 (m, 16H); LC/MS (99,1%, t_r=4,586min): *m/z*=439,2 $[M+H]^+$ (Calculado: 438,6).

5.40 Ejemplo 40



A una temperatura de alrededor de 25°C, se agregó una solución de amoníaco acuoso al 28% a una mezcla del compuesto de fórmula **JC** (1,0 g, 3,52 mmol) y $CHCl_3$ (30 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. La mezcla se extrajo tres veces con $CHCl_3$:H_2O (30 mL para cada extracción), se secó ($MgSO_4$), y se concentró bajo presión reducida para entregar un aceite amarillo. Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla del aceite resultante y MeOH (300 mL) a una temperatura de alrededor de 25°C, se agregó 4-isopropilciclohexanona (0,593 g, 4,23 mmol, Sigma-Aldrich), $NaBH_3CN$ (1,107 g, 17,62 mmol, Sigma-Aldrich) y cloruro de zinc (4,804 g, 35,2 mmol, Sigma-Aldrich). La mezcla de reacción resultante se agitó a una temperatura de alrededor de 25°C durante 72 horas. Luego de ello, la mezcla se concentró bajo presión reducida, se neutralizó con 28% amoníaco acuoso para ajustar el pH hasta alrededor de 14, y se extrajo dos veces con $CHCl_3$:H_2O (100 mL por cada extracción). Las porciones orgánicas se combinaron, se secó ($MgSO_4$), y se concentró bajo presión reducida para entregar un aceite amarillo. El aceite se cromatografió con una columna de amino-sílica gel (Yamazen Corp. W091-01) se eluyó con un gradiente desde 5%:95% EtOAc:n-hexano a 15%:85% EtOAc:n-hexano a 50%:50% EtOAc:n-hexano para entregar 320 mg del compuesto de fórmula **OA** (rendimiento 24%) y 989 mg del compuesto de fórmula **OB** (rendimiento 75%), cada uno como un sólido amarillo.

La identidad del compuesto de fórmula **OA**, (*endo*)-8-((*trans*)-4-isopropilciclohexil)-*N*-(2-nitrofenil)-8-

azabiciclo-[3.2.1]octan-3-amina, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto **OA**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 8.73 (1H, d, J=6,08Hz), 8,18 (1H, t, J=4,31Hz), 7,40 (1H, dd, J=8,36, 7,35Hz), 6,71 (1H, d, J=9,12Hz), 6,61 (1H, dd, J=8,36, 7,35Hz), 3,86 (1H, q, J=6,59Hz), 3,56 (2H, s), 2,27 (3H, dd, J=8,36, 4,31Hz), 2,02-1,94 (6,3H, m), 1,70 (6H, m), 1,44-1,40 (1H, m), 1,07 (5H, m), 0,85 (6H, dd, J=11,66, 7,10Hz); LC/MS: *m/z*=372 $[M+H]^+$ (Calculado: 371).

La identidad del compuesto de fórmula **OB**, (*endo*)-8-((*cis*)-4-isopropilciclohexil)-*N*-(2-nitrofenil)-8-azabiciclo-[3.2.1]octan-3-amina, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto **OB**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 8.74 (1H, d, J=6,08Hz), 8,18 (1H, d, J=8,62Hz), 7,40 (1H, dd, J=8,11, 7,10Hz), 6,72 (1H, d, J=8,62Hz), 6,60 (1H, dd, J=8,36, 7,35Hz), 3,85 (1H, q, J=6,42Hz), 3,47 (2H, s), 2,52 (1H, s), 2,25 (2H, m), 1,95 (5H, m), 1,75-1,02 (17,6H, m), 0,87 (7H, dd, J=5,58, 4,56Hz); LC/MS: *m/z*=372 $[M+H]^+$ (Calculado: 371).

De una manera similar a la preparación del compuesto de fórmula **CC** en el Ejemplo 6, se preparó el compuesto de fórmula **OC** la excepción que el compuesto de fórmula **OB** se utilizó en lugar del compuesto de fórmula **CB** (rendimiento 98%).

La identidad del compuesto de fórmula **OC**, N^1-((*endo*)-8-((*cis*)-4-isopropilciclohexil)-8-azabiciclo[3.2.1]-octan-3-il)benceno-1,2-diamina, se confirmó utilizando LC/MS.

Compuesto **OC**: LC/MS: *m/z*=342 $[M+H]^+$ (Calculado: 341).

De una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **70** en el Ejemplo 12, se preparó el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **252** la excepción que se utilizó el compuesto de fórmula **OC** en lugar del compuesto de fórmula **AB** (rendimiento 19%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **252**, 4-((*endo*)-8-((*cis*)-4-isopropilciclohexil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato de etilo, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **252**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 7,89 (1H, d, J=8,11Hz), 7,73 (1H, t, J=7,86Hz), 7,58 (1H, d, J=8,62Hz), 7,44 (1H, t, J=7,6Hz), 5,20 (1H, br), 4,37 (2H, q, J=7,1Hz), 3,61 (2H, br), 2,34-1,16 (30H, m), 0,92 (7H, d, J=6,59Hz); LC/MS: *m/z*=452 $[M+H]^+$ (Calculado: 451).

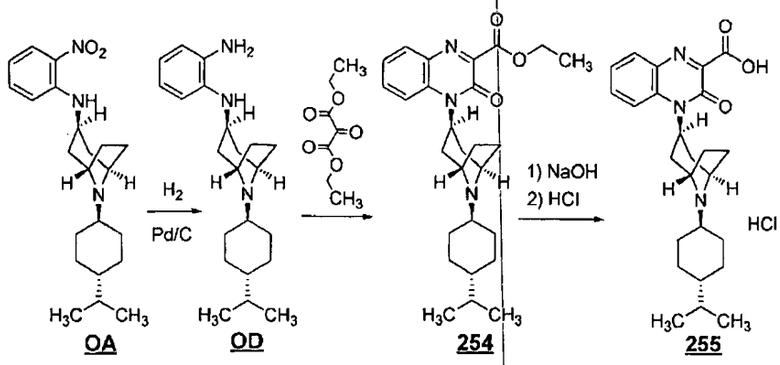
El clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **253** fue preparado a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **252** de una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **174** en el Ejemplo 7 (rendimiento 64%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **253**, ácido 4-((*endo*)-8-((*cis*)-4-isopropilciclohexil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-

3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **253**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 10,30 (0,8H, s), 9,73 (0,2H, s), 8,12 (1H, d, J=8,62Hz), 7,89 (1H, d, J=7,6Hz), 7,75 (1H, t, J=7,86Hz), 7,47 (1H, t, J=7,35Hz), 6,00 (0,8H, t, J=9,63Hz), 5,24 (0,2H, s), 4,22 (2H, m), 2,91 (1H, m), 2,65 (2H, m), 2,34-2,09 (6H, m), 1,90-1,60 (8H, m), 1,37-1,14 (3H, m), 0,90 (6H, d, J=6,08Hz); LC/MS (100%, t_r=1,66min): *m/z*=424 $[M+H]^+$ (Calculado: 423).

De una manera similar a la preparación anterior de los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **252** y **253**, se prepararon los siguientes compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida la excepción que se utilizó el compuesto de fórmula **OA** en lugar de a partir del compuesto de la fórmula **OB**.



La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **254**, 4-((*endo*)-8-((*trans*)-4-isopropilciclohexil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato de etilo, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

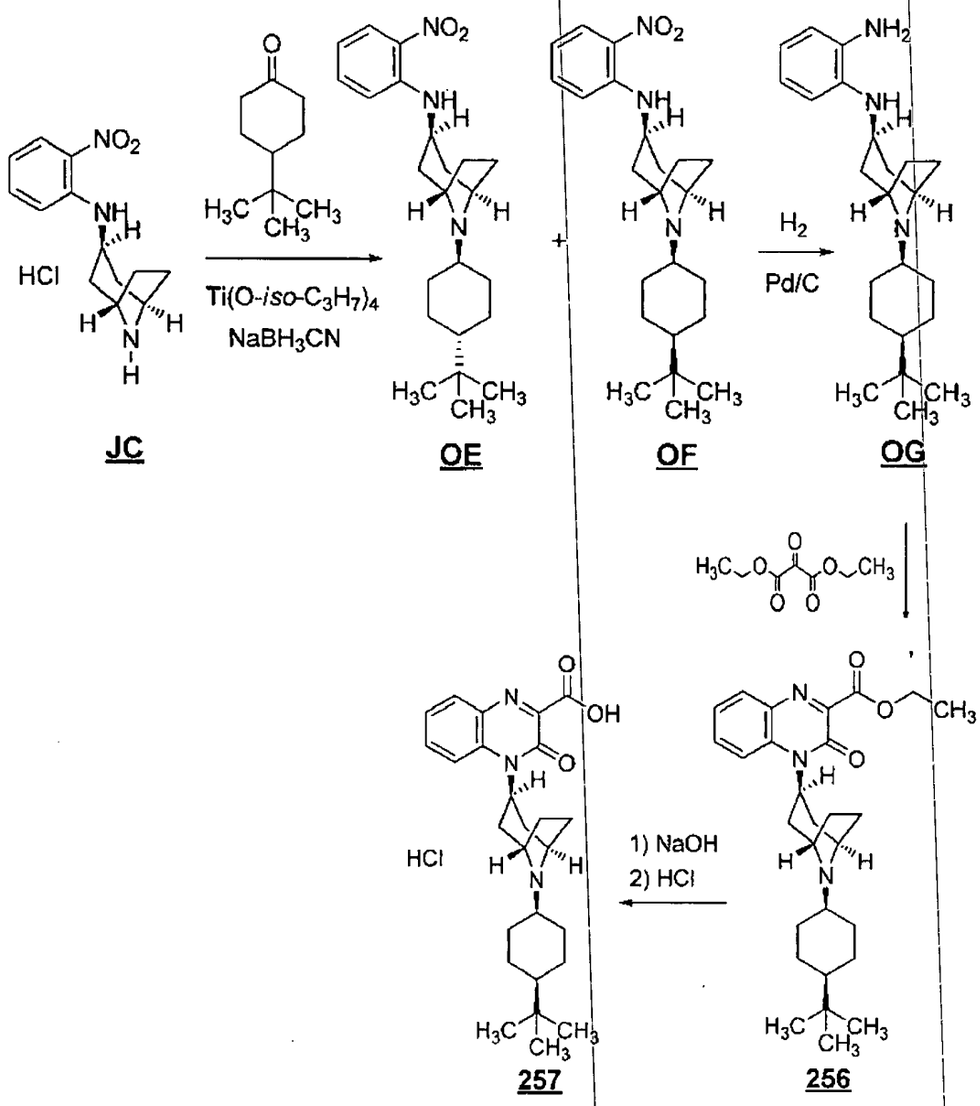
Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **254**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 7,88 (1H, d, J=7,6Hz), 7,77 (1H, t, J=7,1Hz), 7,65 (1H, d, J=6,59Hz), 7,44 (1H, t, J=7,35Hz), 5,17 (1H, br), 4,36 (2H, t, J=7,1Hz), 3,69 (2H, d, J=16,22Hz), 2,23 (2H, q, J=9,97Hz), 2,02-1,71 (14H, m), 1,41-1,30 (5H, m), 1,08-0,84 (15H, m); LC/MS: *m/z*=452 $[M+H]^+$ (Calculado: 451).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **255**, ácido 4-((*endo*)-8-((*trans*)-4-isopropilciclohexil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **255**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 10,22 (0,8H, s), 9,72 (0,2H, s), 8,09 (1H, d, J=8,62Hz), 7,89 (1H, d, J=8,11Hz), 7,76 (1H, t, J=7,86Hz), 7,47 (1H, t, J=7,6Hz), 5,97 (0,8H, t, J=9,38Hz), 5,23 (0,2H, s), 4,31 (1,5H, s), 4,13 (0,5H, s), 2,83 (1H, s), 2,63-2,55 (2H, m), 2,24 (8H, tt, J=30,92, 8,28Hz), 1,95-1,22 (7H, m), 1,04 (3H, s), 0,86 (6H, d, J=6,59Hz); LC/MS (98%, t_r=1,77min): *m/z*=424 $[M+H]^+$ (Calculado: 423).

De una manera similar a la preparación anterior de los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **252** y **253**, se prepararon los siguientes compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida con la excepción que se utilizó 4-*ter*-butilciclohexanona (Sigma-Aldrich) en lugar de 4-*iso*-

propilciclohexanona y se utilizó *iso*-propóxido de titanio(IV) (Sigma-Aldrich) en lugar de cloruro zinc.



La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **256**, 4-((*endo*)-8-((*cis*)-4-*ter*-butilciclohexil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato de etilo, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

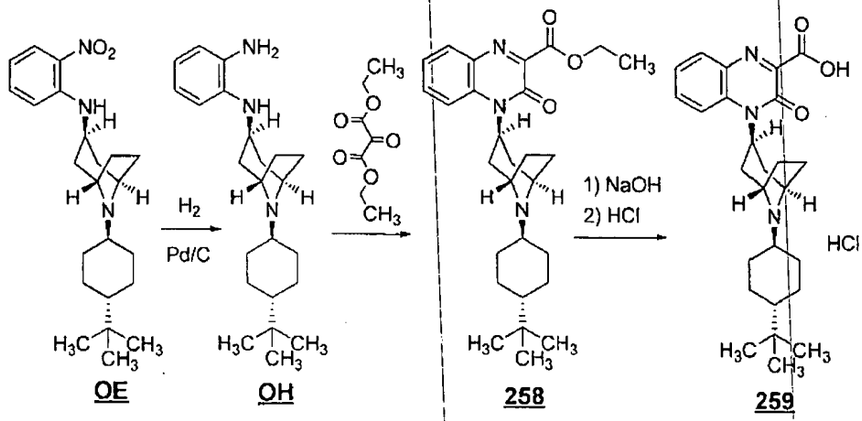
Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **256**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 7,89 (1H, d, J=8,11Hz), 7,69 (1H, t, J=7,6Hz), 7,54 (1H, d, J=8,62Hz), 7,44 (1H, t, J=7,6Hz), 5,22 (1H, s), 4,37 (2H, q, J=7,1Hz), 3,62 (2H, s),

2,36 (1H, s), 2,19 (4H, m), 1,93 (4H, m), 1,62 (4H, m), 1,36 (8H, m), 1,09 (1H, m), 0,94 (9H, d, J=19,77Hz); LC/MS: *m/z*=466 $[M+H]^+$ (Calculado: 465).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **257**, ácido 4-((*endo*)-8-((*cis*)-4-*ter*-butilciclohexil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **257**: ^1H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 10,06 (0,7H, br), 8,85 (0,3H, s), 8,13 (1H, d, J=9,12Hz), 7,89 (1H, d, J=8,11Hz), 7,75 (1H, t, J=7,35Hz), 7,47 (1H, t, J=7,1Hz), 6,17 (0,7H, br), 5,26 (0,3H, s), 4,22 (2H, s), 3,63 (0,3H, br), 3,04 (0,7H, br), 2,69 (2H, dd, J=20,53, 11,41Hz), 2,41-1,50 (15H, m), 1,17 (1H, m), 0,90-0,82 (9H, m); LC/MS (100%, t_r=1,87min): *m/z*=438 $[M+H]^+$ (Calculado: 437).

De una manera similar a la preparación anterior de los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **256** y **257**, se prepararon los siguientes compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida con la excepción que se utilizó el compuesto de fórmula **OE** en lugar del compuesto de la fórmula **OF**.



La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **258**, 4-((*endo*)-8-((*trans*)-4-*ter*-butilciclohexil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato de etilo, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

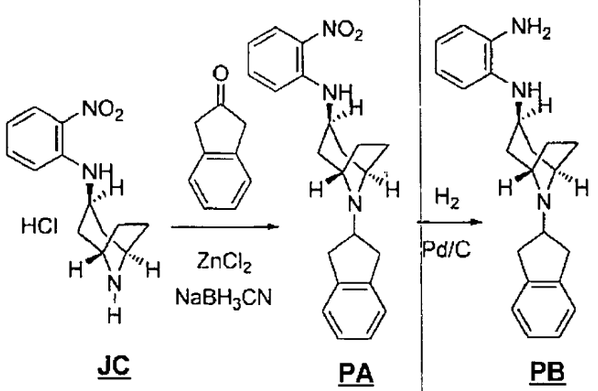
Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **258**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 7,88 (1H, d, J=7,6Hz), 7,76 (1H, d, J=8,11Hz), 7,66 (1H, s), 7,44 (1H, m), 4,37 (2H, q, J=6,93Hz), 3,69 (2H, m), 2,23 (2H, d, J=12,17Hz), 1,87 (15H, m), 1,32 (3H, m), 1,02 (6H, m), 0,84 (9H, s); LC/MS: *m/z*=466 $[M+H]^+$ (Calculado: 465).

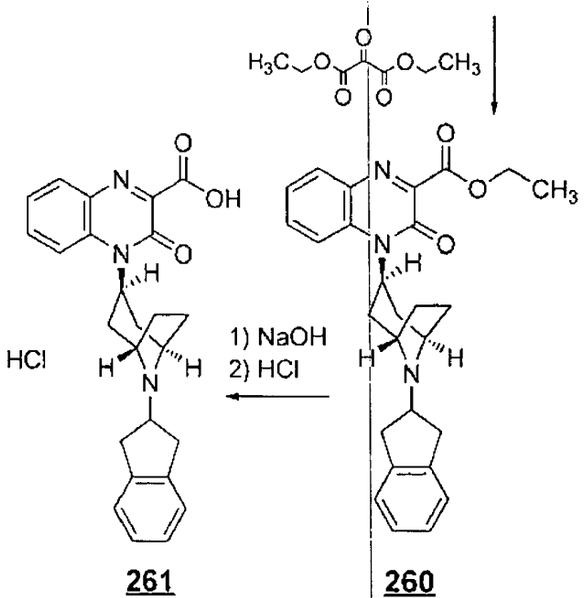
La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **259**, ácido 4-((*endo*)-8-((*trans*)-4-*ter*-butilciclohexil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **259**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 10,22 (0,8H, s), 9,69 (0,2H, s), 8,09 (1H, d, J=8,11Hz), 7,89 (1H, d, J=8,11Hz), 7,76 (1H, t, J=7,1Hz), 7,47 (1H, t, J=7,35Hz), 5,96 (0,8H, dd, J=13,18, 5,58Hz), 5,24 (0,2H, s), 4,23 (2H, m), 2,85 (1H, br), 2,58

(2H, br), 2,25 (7H, m), 1,95-1,56 (4H, m), 1,27 (1H, m), 1,11-0,86 (12H, m); LC/MS (100%, t_r=1,92min): *m/z*=438 $[M+H]^+$ (Calculado: 437).

5.41 Ejemplo 41





Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **260** se preparó de una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **252** en el Ejemplo 40 la excepción que se utilizó 1*H*-inden-2(3*H*)-ona (Sigma-Aldrich) en lugar de 4-*iso*-propilciclohexanona (rendimiento 23%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **260**, 4-((*endo*)-8-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-carboxilato de etilo, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **260**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 7,88 (1H, d, J=7,6Hz), 7,74 (2H, d, J=7,1Hz), 7,44 (1H, t, J=7,6Hz), 7,15 (4H, dt, J=25,52, 4,31Hz), 5,23 (1H, br), 4,38 (2H, q, J=7,1Hz), 3,59 (2H, s), 3,25-3,07 (3H, m), 2,78 (2H, m), 2,33 (2H, dd, J=21,54, 8,87Hz), 2,05 (4H, dd, J=28,39, 16,73Hz), 1,76 (2H, d, J=7,1Hz), 1,32 (3H, t, J=6,84Hz); LC/MS: *m/z*=444 $[M+H]^+$ (Calculado: 443).

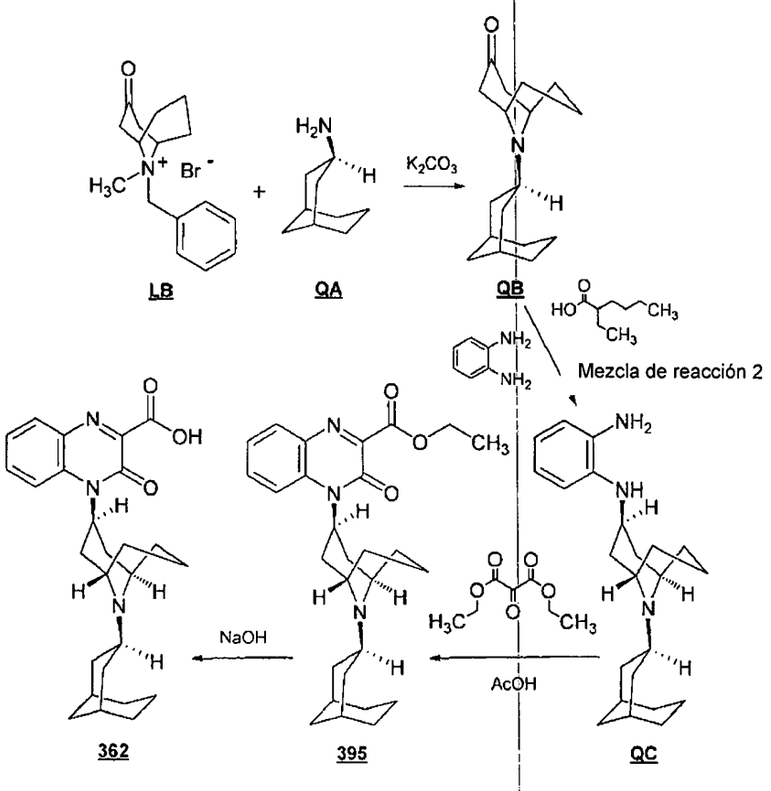
El clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **261** fue preparado a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **260** de una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **174** en el Ejemplo 7 (rendimiento >98%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **261**, ácido 4-((*endo*)-8-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **261**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 11,42 (0,7H, s), 10,78 (0,2H, s), 8,09 (1H, d, J=8,11Hz), 7,90 (1H, d, J=7,6Hz),

7,76 (1H, t, J=7,1Hz), 7,47 (1H, t, J=7,6Hz), 7,25 (4H, d, J=13,18Hz), 6,04-6,00 (0,8H, m), 5,32 (0,2H, s), 4,11 (3H, m), 3,58 (2H, m), 2,76-2,68 (2H, m), 2,55-2,20 (11H, m); LC/MS (100%, t_r=1,2min): *m/z*=416 $[M+H]^+$ (Calculado: 415).

5.42 Ejemplo 42



A una solución del compuesto de fórmula **QA** ((*exo*)-biciclo[3.3.1]nonan-3-amina, , 10,44 mmol) en EtOH (3,1 mL) y agua (0,7 mL), K_2CO_3 (144 mg, 1,04 mmol), a una temperatura de alrededor de 25°C se agregó una mezcla del compuesto de fórmula **LB** (4060 mg, 12,53 mmol) en EtOH (29 mL), y agua (18 mL). Luego de la adición, la mezcla de reacción resultante se calentó a una temperatura de 90°C y se agitó durante 5 horas. Luego de ello, la mezcla de reacción se enfrió a una temperatura de alrededor de 0°C para entregar un precipitado

blanco. El precipitado fue filtrado, se lavó dos veces con agua (8 mL por cada lavado), y se secó para entregar 1580 mg del compuesto de fórmula **QB** como un sólido blanco (rendimiento 57,9%).

La identidad del compuesto de fórmula **QB**, 9-((*exo*)-biciclo[3.3.1]nonan-3-il)-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-3-ona, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto **QB**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 1,40-1,70 (m, 12H), 1,75-1,90 (m, 2H), 1,90-2,10 (m, 4H), 2,20 (d, *J* =,20Hz, 2H), 2,60 (m, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,66 (m, 2H); LC/MS: *m/z*=262,1 $[M+H]^+$ (Calculado: 261).

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución del compuesto de fórmula **QB** (1020 mg, 3,90 mmol) en CH_2Cl_2 (15 mL) a una temperatura de alrededor de 25°C se agregó 1,2-fenilendiamina (1266 mg, 11,71 mmol) y ácido 2-etilhexanoico (0,938 mL, 5,85 mmol). La mezcla se agitó a una temperatura de alrededor de 25°C durante 30 minutos para entregar mezcla de reacción 1.

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución de tetrahidroborato de sodio (590 mg, 15,61 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) a una temperatura de alrededor de 25°C se agregó ácido 2-etilhexanoico (8,75 mL, 54,6 mmol). La mezcla se agitó a una temperatura de alrededor de 25°C durante 30 minutos para entregar mezcla de reacción 2.

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a la mezcla de reacción 1, a 0°C, se agregó mezcla de reacción 2 mediante gotas a lo largo de un período de 15 minutos. Luego de la adición, la mezcla de reacción resultante se calentó a una

temperatura de alrededor de 25°C y se agitó durante 30 minutos. Luego de ello, la mezcla de reacción se calentó a una temperatura de 60°C y se agitó durante 16 horas. Luego de enfriar la mezcla de reacción a una temperatura de alrededor de 25°C, se agregó solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (20 mL), la mezcla se agitó durante 10 minutos, luego se extrajo dos veces con K_2CO_3 1M acuoso/EtOAc (200 mL por cada extracción). Las porciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron bajo presión reducida para entregar un sólido color café. El sólido se cromatografió con una columna de amino-sílica gel (Yamazen Corp. W091-01) se eluyó con un gradiente desde EtOAc:n-hexano 0%:100% a EtOAc:n-hexano 30%:70% para entregar 815 mg del compuesto de fórmula **QC** como un sólido incoloro (rendimiento 59%).

La identidad del compuesto de fórmula **QC**, *N*^{1}-((*endo*)-9-((*exo*)-biciclo[3.3.1]nonan-3-il)-9-azabiciclo-[3.3.1]nonan-3-il)benceno-1,2-diamina, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto **QC**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 1,02-1,83 (m, 17H), 2,01 (m, 5H), 2,40-2,48 (m, 2H), 3,06-3,45 (m, 6H), 3,76 (br, 1H), 6,61-6,82 (m, 4H); LC/MS: *m/z*=354,1 $[M+H]^+$ (Calculado: 353).

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución del compuesto de fórmula **QC** (815 mg, 2,305 mmol) en tolueno (16 mL) a una temperatura de alrededor de 25°C se agregó 2-oxomalonato de dietilo (0,407 mL, 2,54 mmol) y AcOH (0,145 mL, 2,54 mmol). Luego de la adición, la mezcla de reacción resultante se calentó a una temperatura de 130°C y se agitó

durante 1 hora. Luego, la mezcla de reacción se enfrió a una temperatura de alrededor de 25°C y se concentró bajo presión reducida para entregar un aceite pegajoso. El aceite se diluyó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se extrajo dos veces con $CHCl_3$/agua (100 mL por cada extracción), se secó (Na_2SO_4), y se concentró bajo presión reducida para entregar un sólido color naranja. El sólido se cromatografió con una columna de amino-sílica gel (Yamazen Corp. W091-01) se eluyó con un gradiente desde 0%:100% EtOAc:n-hexano a 20%:80% EtOAc:n-hexano para entregar 560 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **395** como un sólido incoloro (rendimiento 52%).

Alternativamente, se puede preparar el compuesto **395** como sigue:

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución del compuesto de fórmula **QC** (11,04 g, 31,2 mmol) en tolueno (202 mL) a una temperatura de alrededor de 25°C se agregó 2-cetomalonato de dietilo (6,02 mL, 37,5 mmol) y AcOH (2,143 mL, 37,5 mmol). Luego de la adición, la mezcla de reacción resultante se calentó a una temperatura de 130°C y se agitó durante 1 hora. Luego, la mezcla de reacción se enfrió a una temperatura de alrededor de 25°C y se concentró bajo presión reducida para entregar un aceite pegajoso. El aceite se diluyó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se extrajo dos veces con $CHCl_3$ (600 mL por cada extracción), se secó (Na_2SO_4), y se concentró bajo presión reducida para entregar un sólido color naranja. El sólido color naranja resultante se sonicó por medio de n-hexano/Et_2O (4/1), se recolectó

mediante filtración y se secó bajo presión reducida a 65°C durante 8 horas para entregar el éster etílico del ácido 1-(exo-9-biciclo[3.3.1]-endo-9-aza-biciclo[3.3.1]non-3-il)-2-oxo-1,2-dihidro-quino-xalin-3-carboxílico **395** como un sólido amarillo pálido. El filtrado restante fue purificado mediante cromatografía en columna (sílica-gel; $CHCl_3$/MeOH=100/0~95/5) para además proporcionar **395** como un sólido amarillo pálido. (Rendimiento Combinado; 9,83 g, 67%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **395**, 4-((*endo*)-9-((*exo*)-biciclo-[3.3.1]nonan-3-il)-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato de etilo, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **395**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 1,04-1,11 (m, 2H), 1,35-1,86 (m, 17H), 1,92-2,02 (m, 6H), 2,37-2,47 (m, 1H), 2,67-2,79 (m, 1H), 3,46-3,56 (m, 3H), 4,51 (q, J=7,07Hz, 2H), 5,20 (m, 1H), 7,34-7,37 (m, 1H), 7,63 (t, J=6,57Hz, 2H), 7,92 (d, J=8,08Hz, 1H); LC/MS: *m/z*=464,2 $[M+H]^+$ (Calculado: 463).

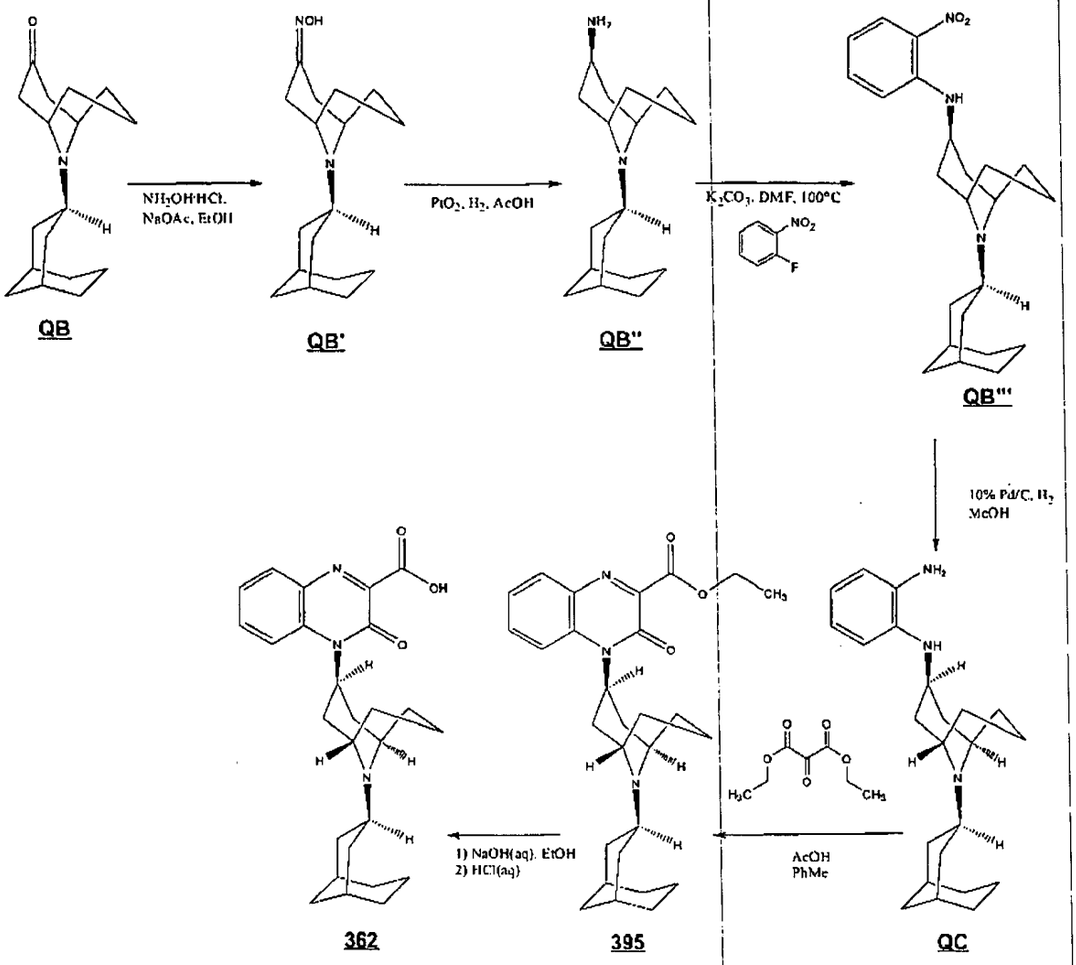
A una suspensión del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **395** (561 mg, 1,21 mmol) en etanol (15 mL) a una temperatura de alrededor de 25°C, se agregó NaOH acuoso 2N (1,812 mL, 3,62 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a una temperatura de alrededor de 25°C durante 1 hora. Luego, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para entregar un residuo. El residuo se diluyó con agua (10 mL) para formar una solución incolora, se neutralizó con HCl 2N acuoso (2,3 mL), y se sonicó para

entregar un precipitado blanco. El precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con agua, y se secó durante 5 horas bajo presión reducida a 75°C para entregar 396 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **362** como un sólido incoloro (rendimiento 75%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **362**, ácido 4-((*endo*)-9-((*exo*)-biciclo[3.3.1]nonan-3-il)-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **362**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 0,83 (dq, J=8,72, 2,78Hz, 1H), 1,22 (s, 1H), 1,38 (br, 1H), 1,54 (d, J=12,63Hz, 1H), 1,69 (s, 6H), 1,87 (m, 4H), 2,05 (t, J=13,89Hz, 2H), 2,22 (s, 2H), 2,51 (dd, J=19,71, 11,12Hz, 2H), 2,70 (m, 3H), 2,98 (t, J=12,38Hz, 2H), 4,11-4,22 (m, 3H), 6,65 (br, 1H), 7,51-7,62 (m, 4H), 7,93 (t, J=7,83Hz, 1H), 8,16 (d, J=8,08Hz, 1H), 8,96 (dd, J=7,83, 6,32Hz, 1H), 10,89 (s, 1H); LC/MS (100%, t_r=1,55min): *m/z*=436,2 $[M+H]^+$ (Calculado: 436).

Alternativamente el compuesto **QC** y el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **362** se pueden sintetizar por medio de una ruta diferente, la cual se muestra más adelante:



El compuesto **QB'** se preparó como sigue:

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una suspensión del compuesto de formula **QB** (10,77 g, 41,2 mmol) en etanol (215 mL) a una temperatura de alrededor de 25°C se agregó clorhidrato de hidroxilamina (4,29 g, 61,8 mmol) y acetato de sodio (5,07 g, 61,8 mmol). Luego de la adición, la mezcla se agitó a esta temperatura durante 1,5 hora. Luego de detener la reacción con agua (50 mL), la mezcla se separó mediante $CHCl_3$/ $NaHCO_3$ saturado (200 mL por cada extracción). Las porciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 9-biciclo[3.3.1]non-3-il-9-aza-biciclo[3.3.1]nonan-3-ona oxima (**QB'**) como un sólido amarillo pálido la cual fue utilizada en

la siguiente reacción sin purificación adicional (Rendimiento; 11,39 g, 100%).

La identidad del compuesto de fórmula **QB'**, 9-biciclo[3.3.1]non-3-il-9-aza-biciclo[3.3.1]nonan-3-ona oxima, se confirmó a través de LC/MS.

Compuesto **QB'**: LC/MS: m/z=277,45 $[M+H]^+$ (Calculado: 276,42)

El compuesto **QB''** se preparó como sigue:

A una solución de **QB'** (11,39 g, 41,2 mmol) en AcOH (203 mL) a una temperatura de alrededor de 25°C se agregó óxido de platino(IV) (1,871 g, 8,24 mmol). La mezcla se agitó a una temperatura de alrededor de 25°C durante 24 horas bajo una atmósfera de hidrógeno a una presión de 5 atm. Luego de filtrar y de lavar con AcOEt (100 mL), el filtrado se concentró bajo presión reducida para entregar un aceite amarillo pegajoso. A este aceite, se agregó agua, y la mezcla resultante se neutralizó con solución acuosa de amoníaco al 28% para entregar un gel blanco tipo precipitado. La mezcla se extrajo dos veces usando $CHCl_3$/MeOH/H_2O (700 mL por cada extracción). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron al vacío para entregar el producto deseado, 9-exo-biciclo[3.3.1]non-3-il-9-endo-aza-biciclo-[3.3.1]non-3-ilamina **QB''** solo en la forma *endo*, como un sólido incoloro, el cual se utilizó en la siguiente reacción sin purificación. (Rendimiento; 9,07 g, 84%)

La identidad del compuesto de fórmula **QB''**, 9- exo-biciclo[3.3.1]non-3-il-9-endo-aza-biciclo[3.3.1]non-3-ilamina, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

Compuesto **QB''**: ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 0,92-0,99 (m, 4H), 1,23-1,65 (m, 16H), 1,98 (m, 7H), 3,12 (s, 1H), 3,28 (s, 2H); LC/MS: m/z=263,15 $[M+H]^+$ (Calculado: 262,43).

El compuesto **QB'''** se preparó como sigue:

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución de **QB''** (9,07 g, 34,6 mmol) en DMF (136 mL) a una temperatura de alrededor de 25°C se agregó carbonato de potasio (7,16 g, 51,8 mmol) y 1-fluoro-2-nitrobenceno (3,65 mL, 34,6 mmol). La mezcla se agitó a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrío y se detuvo con hielo-agua (100 mL) y $NaHCO_3$ saturado (10 mL) para entregar un precipitado amarillo el cual se recolectó mediante filtración. El precipitado posteriormente se lavó dos veces con agua (50 mL cada uno), se secó bajo presión reducida a 70°C durante 8 horas para entregar el producto deseado (9-biciclo[3.3.1]non-3-il-9-aza-biciclo[3.3.1]non-3-il-(2-nitro-fenil)-amina **QB'''** como un sólido amarillo (Rendimiento; 11,98 g, 90%).

La identidad del compuesto de fórmula **QB'''**, (9-biciclo[3.3.1]non-3-il-9-aza-biciclo[3.3.1]non-3-il-(2-nitro-fenil)-amina, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto **QB'''**: ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 0,85-2,02 (m, 26H), 2,45 (m, 2H), 3,49 (m, 3H), 4,03 (t, J=3,79Hz, 1H), 6,58 (t, J=7,58Hz, 1H), 6,93 (d, J=8,08Hz, 1H), 7,40 (t, J=7,33Hz, 1H), 8,09 (dd, J=48,50, 7,58Hz, 2H); LC/MS: m/z=384,2 $[M+H]^+$ (Calculado: 383,53).

El compuesto **QC** se preparó como sigue:

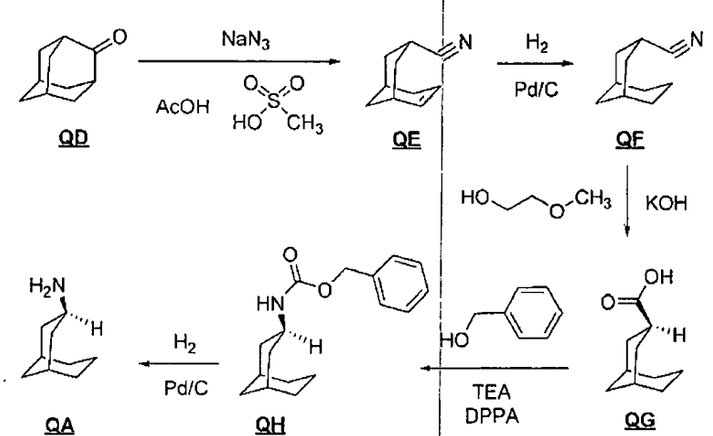
Bajo una atmósfera de hidrógeno, a una suspensión de **QB'''** (11,98 g, 31,2 mmol) en MeOH (240 mL) a una

temperatura de alrededor de 25°C se agregó Pd-C 10% (1,330 g, 1,249 mmol), y la mezcla se agitó a esa temperatura durante 1,5 horas. Luego de la adición de $CHCl_3$ (150 mL), la mezcla se filtró, se lavó con $CHCl_3$ y se concentró al vacío para entregar N-(9-biciclo[3.3.1]non-3-il-9-aza-biciclo[3.3.1]non-3-il)benceno-1,2-diamina (**QC**) como un sólido verde pálido el cual estaba bastante puro mediante NMR y por lo cual se utilizó en la siguiente etapa sin purificación (Rendimiento; 11,04 g, 100%).

La identidad del compuesto de fórmula **QC**, N-(9-biciclo[3.3.1]non-3-il-9-aza-biciclo[3.3.1]non-3-il)benceno-1,2-diamina, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto **QC**: ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 1,02-1,83 (m, 17H), 2,01 (m, 5H), 2,40-2,48 (m, 2H), 3,06-3,45 (m, 6H), 3,76 (br, 1H), 6,61-6,82 (m, 4H); LC/MS: m/z=354,14 $[M+H]^+$ (Calculado: 353).

El compuesto de fórmula **QA** se preparó como sigue:



Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución del compuesto de fórmula **QD** (adamantan-2-ona, 60 g, 399 mmol, Sigma-Aldrich) en AcOH (251 mL, 4394 mmol) y ácido metanosulfonico (182,00 mL, 2803 mmol, Sigma-Aldrich) a una

temperatura de 20°C se agregó azida de sodio (29,9 g, 459 mmol) en porciones durante 45 minutos. Luego de la adición, la mezcla de reacción resultante se agitó durante 30 minutos a una temperatura desde 20°C a 25°C. Luego, se vertió hielo-agua (1L) en la mezcla de reacción para entregar a precipitado blanco que se recolectó mediante filtración, se lavó con agua (400 mL), y se secó durante 4 horas bajo presión reducida a 60°C para entregar 40,78 g del compuesto de fórmula **QE** como un sólido incoloro (rendimiento 69%).

La identidad del compuesto de fórmula **QE**, biciclo[3.3.1]non-6-en-3-carbonitrilo, se confirmó utilizando ^{1}H NMR.

Compuesto **QE**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 1,53 (d, J=12,67Hz, 1H), 1,72-2,05 (m, 5H), 2,23 (dt, J=17,91, 8,11Hz, 2H), 2,41-2,50 (m, 2H), 2,96 (dd, J=9,63, 4,06Hz, 1H), 5,85-5,95 (m, 2H).

Bajo una atmósfera de hidrógeno, una mezcla del compuesto de fórmula **QE** (5260 mg, 35,7 mmol), paladio en carbono 10% (570 mg, 0,536 mmol), y MeOH (150 mL) se agitó a una temperatura de alrededor de 25°C durante 4 horas. Después de filtrar el Pd/C, la mezcla se concentró bajo presión reducida para entregar un aceite incoloro. El aceite se cromatografió con una columna de sílica gel se eluyó con un gradiente desde EtOAc:n-hexano 3%:97% a EtOAc:n-hexano 20%:80% para entregar 3500 mg del compuesto de fórmula **QF** como un sólido incoloro (rendimiento 66%).

La identidad del compuesto de fórmula **QF**, biciclo[3.3.1]nonan-3-carbonitrilo, se confirmó utilizando ^{1}H NMR.

Compuesto **QF**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 1,22 (m, 1H), 1,38-1,59 (m, 8H), 1,72-1,82 (m, 1H), 2,04-2,08 (m, 2H), 2,20-2,28 (m, 2H), 2,60-2,69 (m, 1H).

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución del compuesto de fórmula **QF** (2530 mg, 16,95 mmol) en 2-metoxietanol (26,9 mL, 339 mmol) a una temperatura de alrededor de 25°C se agregó KOH (4280 mg, 76 mmol). Luego de la adición, la mezcla de reacción resultante se calentó a una temperatura de 120°C y se agitó durante 16 horas. Luego, la mezcla de reacción se enfrió a una temperatura de alrededor de 25°C, se agregó HCl 2N acuoso para ajustar el pH dentro del rango desde alrededor de 3 hasta alrededor de 4, y se formó un precipitado color café pálido. El precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con agua, y se secó durante 3 horas bajo presión reducida a 70°C para entregar un sólido color café pálido, donde el ^{1}H NMR mostró ser una mezcla 1:9 de isómeros *endo*:*exo*.

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución de la mezcla de isómero *endo*:*exo* anterior en 2-metoxietanol (73,5 mL, 932 mmol) a una temperatura de alrededor de 25°C se agregó KOH (4756 mg, 85 mmol). Luego de la adición, la mezcla de reacción resultante se calentó a una temperatura de 120°C y se agitó durante 16 horas. Luego, la mezcla de reacción se enfrió a una temperatura de alrededor de 25°C, se agregó HCl 2N acuoso para ajustar el pH dentro del rango desde alrededor

de 3 hasta alrededor de 4, y se formó un precipitado color café pálido. El precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con agua, y se secó durante 3 horas bajo presión reducida a 70°C para entregar 2187 mg del compuesto de fórmula **QG** como un sólido color café pálido, con un punto de fusión de 126-128°C y presente solo como el isómero *exo* (rendimiento 77%).

La identidad del compuesto de fórmula **QG**, (*exo*)-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico ácido, se confirmó utilizando ^{1}H NMR.

Compuesto **QG**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 1,52-1,85 (m, 10H), 1,96 (t, J=6,59Hz, 4H), 3,10-3,19 (m, 1H).

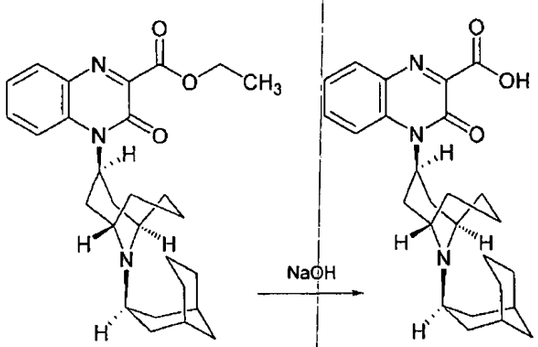
Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución del compuesto de fórmula **QG** (2680 mg, 15,93 mmol) en tolueno (25 mL) a una temperatura de alrededor de 25°C se agregó TEA (2,65 mL, 19,12 mmol) y DPPA (4,51 mL, 19,12 mmol). Luego de la adición, la mezcla de reacción resultante se calentó a una temperatura de 70°C y se agitó durante 1 hora. Luego de ello, la mezcla de reacción se enfrió a una temperatura de alrededor de 25°C y se concentró bajo presión reducida para entregar un aceite amarillo pálido, el cual se secó bajo presión reducida a una temperatura de alrededor de 25°C. Al aceite se agregó fenilmetanol (4,77 mL, 45,9 mmol, Sigma-Aldrich). Luego de la adición, la mezcla de reacción resultante se calentó a una temperatura de 90°C y se agitó durante 1,5 horas. Luego, la mezcla de reacción se enfrió a una temperatura de alrededor de 25°C y se cromatografió con una columna de sílica gel se eluyó con un gradiente desde

2%:98% EtOAc:n-hexano a 10%:90% EtOAc:n-hexano para entregar 4270 mg del compuesto de fórmula **QH** como un sólido incoloro (rendimiento 98%).

La identidad del compuesto de fórmula **QH**, (*exo*)-biciclo[3.3.1]nonan-3-ilcarbamato de bencilo, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto **QH**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 1,32 (td, J=12,25, 3,71Hz, 2H), 1,44-1,80 (m, 8H), 1,97-2,09 (m, 4H), 4,28-4,46 (m, 2H), 5,08 (s, 2H), 7,26-7,35 (m, 5H); LC/MS: *m/z*=274,2 $[M+H]^+$ (Calculado: 273).

Bajo una atmósfera de hidrógeno, una mezcla del compuesto de fórmula **QH** (4456 mg, 16,30 mmol), paladio en carbono 10% (694 mg, 0,652 mmol), y EtOH (50 mL) se agitó a una temperatura de alrededor de 25°C durante 3 horas. Luego de filtrar el Pd/C y lavar con EtOH, la mezcla se concentró bajo presión reducida a un volumen de 20 mL. La solución de etanol contenía 2270 mg (16,30 mmol) del compuesto de fórmula **QA**.



396 **369**

De una manera similar a aquella descrita antes, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **396** (rendimiento 8% para tres etapas) y **369** (rendimiento 91%) se

prepararon a partir del compuesto de la fórmula **LB** utilizando (*endo*)-biciclo[3.3.1]nonan-3-amina (**QI**) en lugar del compuesto de fórmula **QA**.

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **396**, 4-((*endo*)-9-((*endo*)-biciclo[3.3.1]nonan-3-il)-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato de etilo, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

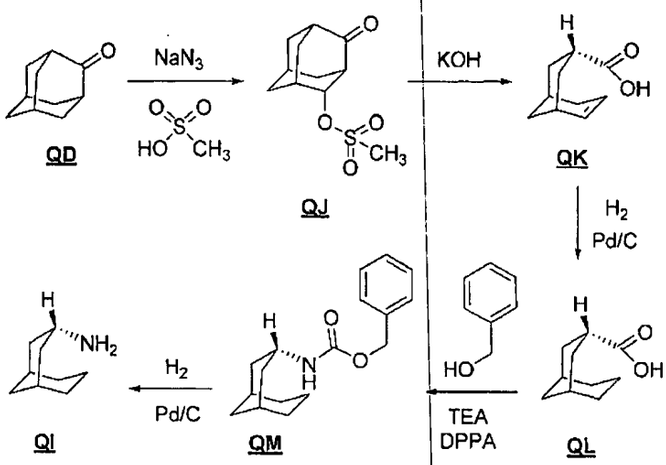
Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **396**: ^{1}H NMR:δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 0,98-1,12 (m, 5H), 1,26 (s, 1H), 1,43 (m, 7H), 1,57 (m, 1H), 1,75-1,85 (m, 5H), 2,10 (m, 5H), 2,40-2,45 (m, 1H), 2,72 (br, 2H), 3,00-3,07 (m, 1H), 3,53 (d, J=10,11Hz, 2H), 4,51 (q, J=7,07Hz, 2H), 5,20 (br, 1H), 7,36 (t, J=3,54Hz, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,93 (d, J=8,08Hz, 1H); LC/MS: *m/z*=464,1 $[M+H]^+$ (Calculado: 463).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **369**, ácido 4-((*endo*)-9-((*endo*)-biciclo[3.3.1]nonan-3-il)-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **369**: ^{1}H NMR:δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 0,84-0,89 (m, 1H), 1,27 (m, 4H), 1,40-1,52 (m, 2H), 1,66 (m, 5H), 1,85 (m, 1H), 2,11 (m, 2H), 2,28 (s, 4H), 2,50 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 3,00 (t, J=12,63Hz, 2H), 3,69-3,74 (m, 1H), 4,16 (d, J=10,11Hz, 2H), 6,78 (s, 1H), 7,56 (t, J=7,58Hz, 1H), 7,93 (t, J=7,83Hz, 1H), 8,19 (d, J=8,08Hz, 1H), 9,07 (t, J=7,58Hz, 1H), 11,08 (s,

1H); LC/MS (100%, t_r=1,55min): m/z=436,2 $[M+H]^+$ (Calculado: 436).

El compuesto de fórmula **QI** se preparó como sigue:



Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución del compuesto de fórmula **QD** (6,0 g, 39,9 mmol) en ácido metanosulfónico (33,7 mL, 519 mmol) a una temperatura de 20°C se agregó azida de sodio (2,726 g, 41,9 mmol) en porciones a lo largo de 2,5 horas. Luego de la adición, la mezcla de reacción resultante se agitó durante 3 días a 20°C. Luego, se vertió hielo-agua (300 mL) en la mezcla de reacción para entregar un precipitado blanco que se recolectó mediante filtración, se lavó con agua, y se secó durante 6 horas bajo presión reducida a 40°C para entregar 5,63 g del compuesto de fórmula **QJ** como un sólido incoloro con un punto de fusión de 69-72°C (rendimiento 58%).

La identidad del compuesto de fórmula **QJ**, éster 4-oxo-adamantan-2-ilico de ácido metanosulfonico, se confirmó utilizando ^{1}H NMR.

Compuesto **QJ**: ^{1}H NMR:δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 1,75-2,12 (m, 9H), 2,31 (m, 1H), 2,41-2,50 (m, 2H), 2,58 (s, 1H), 2,88 (s, 1H), 3,05 (d, J=6,59Hz, 3H), 4,80 (t, J=3,55Hz, 1H).

A una solución del compuesto de fórmula **QJ** (5,63 g, 23,04 mmol) en EtOH (100 mL) a una temperatura de alrededor de 25°C se agregó una solución de KOH (8,469 g, 151 mmol) en agua (67 mL). Luego de la adición, la mezcla de reacción resultante se calentó a una temperatura de 110°C y se agitó durante 12 horas. Luego de ello, la mezcla de reacción se enfrió a una temperatura de alrededor de 25°C, se agregó HCl 10% acuoso para ajustar el pH dentro del rango desde alrededor de 3 hasta alrededor de 4, y se formó un precipitado incoloro. El precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con agua, se concentró bajo presión reducida, y se secó durante 8 horas bajo presión reducida a 50°C para entregar 3,61 g del compuesto de fórmula **QK** como un sólido incoloro con un punto de fusión de 189-192°C (rendimiento 94%).

La identidad del compuesto de fórmula **QK**, ácido (*endo*)-biciclo[3.3.1]non-6-en-3-carboxílico, se confirmó utilizando ^{1}H NMR.

Compuesto **QK**: ^{1}H NMR:δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 1,64 (m, 4H), 2,07-2,42 (m, 6H), 2,58 (t, J=6,32Hz, 1H), 5,57-5,68 (m, 2H).

De una manera similar a la preparación del compuesto de fórmula **QF** anterior, el compuesto de fórmula **QL**

se preparó a partir del compuesto de la fórmula **QK** (rendimiento 99%).

La identidad del compuesto de fórmula **QL**, ácido (*endo*)-biciclo[3.3.1]nonan-3-carboxílico, se confirmó utilizando ^{1}H NMR.

Compuesto **QL**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 1,17 (d, J=13,18Hz, 1H), 1,37-1,82 (m, 10H), 2,12 (m, 4H), 2,51-2,60 (m, 1H).

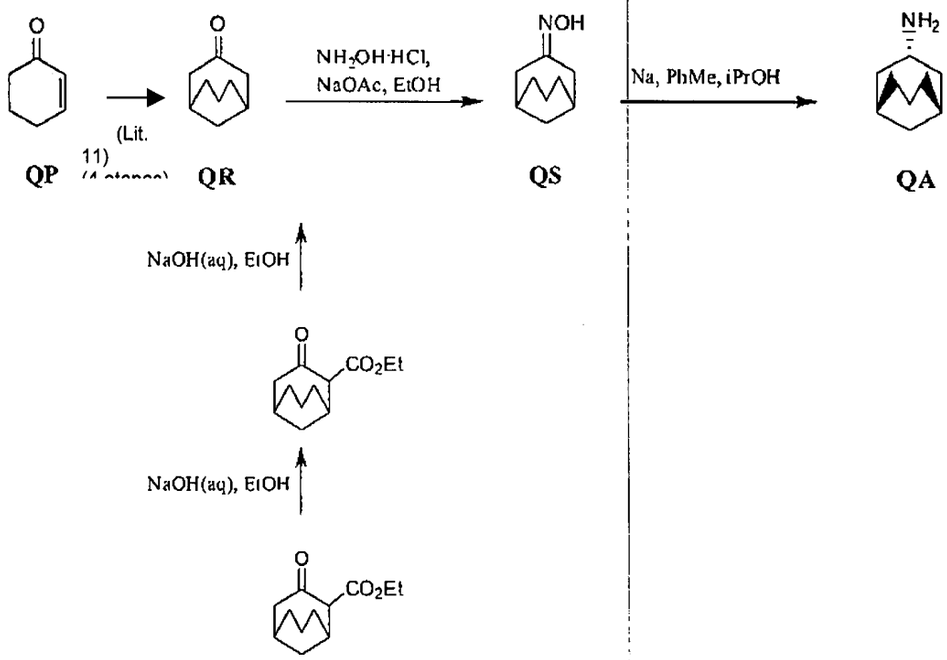
De una manera similar a la preparación del compuesto de fórmula **QH** anterior, el compuesto de fórmula **QM** se preparó a partir del compuesto de la fórmula **QL** (rendimiento 90%).

La identidad del compuesto de fórmula **QM**, (*endo*)-biciclo[3.3.1]nonan-3-ilcarbamato de bencilo, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto **QM**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 1,31 (m, 2H), 1,44-1,76 (m, 9H), 2,04 (s, 2H), 2,09 (s, 2H), 4,31-4,40 (m, 2H), 5,08 (s, 2H), 7,28-7,39 (m, 5H); LC/MS: *m/z*=274,2 $[M+H]^+$ (Calculado: 273).

Bajo una atmósfera de hidrógeno, a mezcla del compuesto de fórmula **QM** (4,11 g, 15,03 mmol), paladio en carbono 10% (0,64 g, 0,601 mmol), y EtOH (45 mL) se agitó a una temperatura de alrededor de 25°C durante 3 horas. Luego de filtrar el Pd/C y lavar con EtOH, la mezcla se concentró bajo presión reducida a un volumen de 10 mL. La solución de etanol contenía 2,093 g (15,03 mmol) del compuesto de fórmula **QI**.

Alternativamente se puede preparar el compuesto de fórmula **QA** a través de las dos rutas de síntesis que se muestran a continuación:



El compuesto de fórmula **QR** se puede preparar de acuerdo a un procedimiento descrito en la literatura en "Improved synthetic method for bicyclo[3.3.1]nonan-3-one". Mosose,Takefumi; Muraoka, Osamu, *Chemical y Pharmaceutical Bulletin* 26(1):288-295 (1978) (Lit. 11) a partir de ciclohexen-2-ona, **QP**. El compuesto de fórmula **QR** también se puede preparar a partir de dietil éster de ácido cis-ciclohexan-1,3-diacético, como se describe en H. K. Hall, *J. Org. Chem.* 28:3213-3214 (1963) (Lit. 12).

El compuesto de fórmula **QU** se puede preparar como sigue (Lit. 12):

Se agregó ácido sulfúrico concentrado (2 mL) a una temperatura de alrededor de 25°C a una solución de ácido fenil-1,3-diacético (**QT**, 50 g, 0,26 mol, TCI US) en etanol

(500 mL). La mezcla resultante se calentó bajo reflujo durante 24 horas. Luego de enfriar a una temperatura de alrededor de 25°C, la mezcla se concentró hasta alrededor de 200 mL bajo presión reducida, y se diluyó con tolueno (400 mL). La solución de tolueno se lavó con agua (100 mL), y salmuera (100 mL) y se concentró hasta estar seca al vacío para entregar el intermediario dietil éster del ácido fenil-1,3-diacético como un aceite incoloro (63 g, 98%).

La identidad del intermediario dietil éster del ácido fenil-1,3-diacético se confirmó utilizando ^{1}H NMR.

El intermediario dietil éster del ácido fenil-1,3-diacético: ^{1}HNR ($CDCl_3$, 400MHz): 7,26-7,3 (m, 1H), 7,18-7,21 (m, 3H), 4,15 (q, J=7,1Hz, 4H), 3,6 (s, 4H), 1,25 (t, J=7,2Hz, 6H).

Una mezcla de dietil éster del ácido fenil-1,3-diacético (63 g, 0,25 mol) y dióxido de platino (2 g, 0,09 mol) en ácido acético (250 mL) se desgasífico y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 30°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se limpió con argon, y se diluyó con agua (40 mL). Posteriormente, se removió el catalizador mediante filtración y la solución se concentró hasta alrededor de 200 mL. La mezcla resultante fue luego diluida con tolueno (400 mL). La mezcla se lavó con agua dos veces (100 mL cada vez), $NaHCO_3$ (100 mL cada vez) y salmuera (100 mL). El solvente se retiró bajo presión reducida para entregar el dietil éster de ácido cis-ciclohexan-1,3-diacético crudo **QU** como un aceite incoloro (Lit. 12).

La identidad del compuesto de fórmula **QU** se confirmó utilizando ^{1}H NMR.

Compuesto **QU**: ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): 4,15 (q, J=7,2Hz, 4H), 2,17 (d, J=7,0Hz, 4H), 1,4-1,9 (m, 7H), 1,25 (t, J=7,1Hz, 6H), 0,83-0,92 (m, 2H), 0,71 (dd, J=11,8, 11,9Hz).

El compuesto de fórmula **QV** se puede preparar como sigue:

Se disolvió dietil éster de ácido cis-ciclohexano-1,3-diacético **QU** en DME seco (300 mL). A esta solución, se agregó hidruro de sodio (15 g) y la suspensión se agitó a 94°C durante 16 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vertió lentamente en hielo-agua (500 mL) y se extrajo cuatro veces con EtOAc (200 mL cada vez). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, y se concentró para proporcionar etil éster de ácido 3-oxo-biciclo[3.3.1]nonan-2-carboxílico **QV** el cual fue utilizado sin purificación en la siguiente etapa.

La preparación alternativa de biciclo[3.3.1]nonan-3-ona (**QR**):

El compuesto **QV** de la reacción previa se disolvió en etanol (150 mL). A esta solución, se agregó hidróxido de sodio (30 g, 750 mmol) en agua (150 mL) y la mezcla se calentó a 70°C durante 8 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con salmuera (150 mL) y se extrajo tres veces con eter (150 mL cada vez). Los extractos orgánicos combinados se concentraron hasta estar secos al vacío para entregar biciclo[3.3.1]nonan-3-ona **QR** como un

sólido blanco (Rendimiento: 18 g, 51% desde 1,3-fenil-diácido acético).

La identidad del compuesto de fórmula **QR** se confirmó utilizando ^{1}H NMR.

Compuesto **QR**: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2,52-1,31 (m, 6H), 1,82 (m, 2H), 1,70-1,56 (m, 5H), 1,54-1,32 (m, 2H).

Preparación de biciclo[3.3.1]nonan-3-ona oxima (**QS**)

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución of **QR** (975 mg, 7,05 mmol) en etanol (40 mL) a una temperatura de alrededor de 25°C, se agregó acetato de sodio (1,157 mg, 14.11 mmol) y hidroxilamina clorhidrato (980 mg, 14.11 mmol). La mezcla se agitó a una temperatura de alrededor de 25°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_3$ saturado, luego se extrajo tres veces con EtOAc (30 mL cada vez). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con NaCl saturado. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron al vacío para entregar **QS** (800 mg, 76%) como un sólido amarillo. La oxima fue utilizada para la siguiente reacción sin purificación.

La identidad del compuesto de fórmula **QS** se confirmó utilizando ^{1}H NMR.

Compuesto **QS**: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,40 (m, 1H), 1,50-1,80 (m, 8H), 1,99-2,17 (m, 3H), 2,40 (d, J=8,0Hz, 2H), 3,20 (d, J=16,0Hz, 1H).

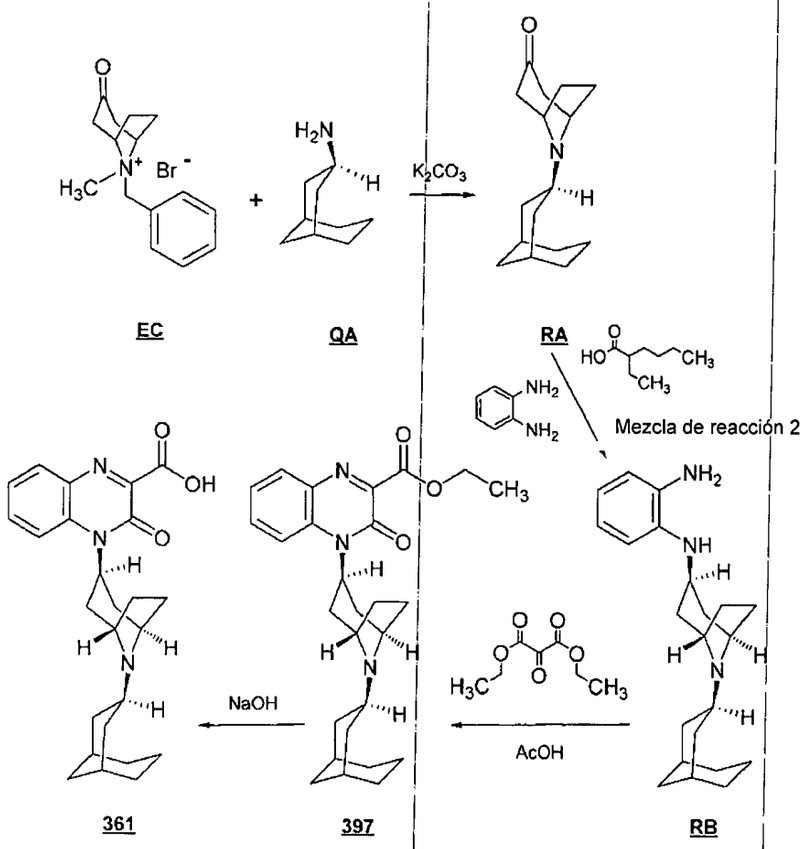
Preparación alternativa de biciclo[3.3.1]non-3-ilamina (**QA**) (Ref.: *J. Med. Chem.* 49:1781-1791 (2006)):

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una suspensión en reflujo de sodio (2,401 g, 104 mmol) en tolueno (20 mL) a una temperatura de alrededor de 115°C se agregó a loo largo de 30 minutos biciclo[3.3.1]nonan-3-ona oxima (**QS**, 1,60 g, 10,44 mmol) en 2-propanol (8 mL). La mezcla se agitó a reflujo durante 2 horas. Luego que se completó la adición de la solución de oxima, se agregó 2-propanol (3 mL) por goteo. La mezcla de reacción se calentó a reflujo hasta que se consumió la totalidad del Na seguido por el enfriamiento a una temperatura de alrededor de 25°C. La mezcla de reacción fue luego detenida mediante la adición de H_2O (20 mL). La capa orgánica se separó, y se lavó cos veces con HCl 1N (30 mL cada vez). La solución ácida se alcalinizó mediante la adición de NaOH 2N (50 mL), y se extrajo tres veces con Et_2O (50 mL cada vez). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con NaCl saturado (50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para entregar la biciclo[3.3.1]non-3-ilamina **QA**. Este compuesto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación en solución de 2-propanol.

La identidad del compuesto de fórmula **QA** se confirmó utilizando ^1H NMR.

Compuesto **QA**: ^1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1,20-1,70 (m, 10H), 1,90 (m, 4H), 3,38 (m, 1H).

5.43 Ejemplo 43



A una mezcla del compuesto de fórmula **QA** (2270 mg, 16,30 mmol), K_2CO_3 (225,3 mg, 1,63 mmol), EtOH (20 mL), y agua (5 mL) a una temperatura de alrededor de 25°C se agregó mediante una mezcla del compuesto de fórmula **EC** (5058 mg, 16,30 mmol), EtOH (20 mL), y agua (27 mL). Luego de la adición, la mezcla de reacción resultante se calentó a una temperatura de 90°C y se agitó durante 4 horas. Luego, la mezcla de reacción se enfrió a una temperatura de alrededor de 25°C, se diluyó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, luego se extrajo dos veces con EtOAc/agua (100 mL por cada extracción). Las porciones orgánicas se combinaron, se secó (Na_2SO_4), y se concentró bajo presión reducida para entregar un aceite. El aceite se cromatografió con una columna de sílica gel se eluyó con un gradiente desde 20%:80% EtOAc:n-

hexano a 80%:20% EtOAc:n-hexano para entregar 2030 mg del compuesto de fórmula **RA** como un sólido incoloro (rendimiento 50%).

La identidad del compuesto de fórmula **RA**, 8-((*exo*)-biciclo[3.3.1]nonan-3-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ona, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto **RA**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 1,79 (m, 12H), 2,26 (m, 8H), 2,87 (d, J=13,64Hz, 2H), 3,52 (td, J=11,12, 5,56Hz, 1H), 3,99 (s, 2H); LC/MS: *m/z*=248,5 $[M+H]^+$ (Calculado: 247).

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución del compuesto de fórmula **RA** (2029 mg, 8,20 mmol) en CH_2Cl_2 (25 mL) a una temperatura de alrededor de 25°C se agregó 1,2-fenilendiamina (2661 mg, 24,61 mmol) y ácido 2-etilhexanoico (1,971 mL, 12,30 mmol). La mezcla se agitó a una temperatura de alrededor de 25°C durante 30 minutos para entregar mezcla de reacción 1.

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución de tetrahidroborato de sodio (1241 mg, 32,8 mmol) en CH_2Cl_2 (17 mL) a una temperatura de alrededor de 25°C se agregó ácido 2-etilhexanoico (18,40 mL, 115 mmol). La mezcla se agitó a una temperatura de alrededor de 25°C durante 30 minutos para entregar mezcla de reacción 2.

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a la mezcla de reacción 1 a 0°C se agregó la mezcla de reacción 2 mediante gotas a lo largo de un período de 15 minutos. Luego de la adición, la mezcla de reacción resultante se calentó a una temperatura de alrededor de 25°C y se agitó durante 30

minutos. Luego, la mezcla de reacción se calentó a una temperatura de 60°C y se agitó durante 16 horas. Luego de enfriar la mezcla de reacción a una temperatura de alrededor de 25°C, se agregó solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (20 mL), la mezcla se agitó durante 10 minutos, luego se extrajo dos veces con K_2CO_3 1M acuoso/EtOAc (150 mL por cada extracción). Las porciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron bajo presión reducida para entregar a aceite amarillo. El aceite se cromatografió con una columna de sílica gel se eluyó con un gradiente desde 97%:3% $CHCl_3$:(10% NH_3 en MeOH) a 80%:20% $CHCl_3$:(10% NH_3 en MeOH) para entregar 874 mg del compuesto de fórmula **RB** como un sólido amorfo amarillo pálido (rendimiento 31%).

La identidad del compuesto de fórmula **RB**, *N*^{1}-((*endo*)-8-((*exo*)-biciclo[3.3.1]nonan-3-il)-8-azabiciclo-[3.2.1]octan-3-il)benceno-1,2-diamina, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto **RB**: ^{1}H NMR:δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 0,91 (m, 3H), 1,26-2,10 (m, 20H), 2,35 (m, 2H), 3,28-3,33 (m, 1H), 3,69 (m, 3H), 6,57 (d, J=7,58Hz, 1H), 6,75 (m, 3H); LC/MS: *m/z*=340,6 $[M+H]^+$ (Calculado: 339).

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución del compuesto de fórmula **RB** (870 mg, 2,56 mmol) en xileno (15 mL) a una temperatura de alrededor de 25°C se agregó 2-oxomalonato de dietilo (0,494 mL, 3,07 mmol) y AcOH (0,176 mL, 3,07 mmol). Luego de la adición, la mezcla de reacción resultante se calentó a una temperatura de 130°C y se agitó durante 1 hora. Luego, la mezcla de reacción se

enfrió a una temperatura de alrededor de 25°C, se diluyó solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se extrajo dos veces con EtOAc (100 mL por cada extracción), se secó (Na_2SO_4), y se concentró bajo presión reducida para entregar un aceite color naranja. El aceite se cromatografió con una columna de amino-sílica gel (Yamazen Corp. W091-01) se eluyó con un gradiente desde 5%:95% EtOAc:n-hexano a 30%:70% EtOAc:n-hexano para entregar un sólido amarillo pálido. El sólido se trituró con 1:4 Et_2O:n-hexano y se secó bajo presión reducida a 70°C para entregar 343 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **397** como un sólido incoloro (rendimiento 30%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **397**, 4-((*endo*)-8-((*exo*)-biciclo[3.3.1]nonan-3-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato de etilo, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

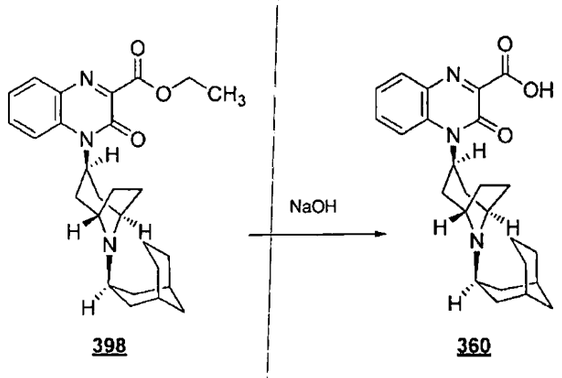
Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **397**: ^1H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 0,83-0,88 (m, 1H), 1,26 (dd, J=33,09, 17,94Hz, 3H), 1,51 (m, 11H), 1,91 (m, 8H), 2,20 (s, 3H), 2,79 (dt, J=11,62, 3,66Hz, 1H), 3,70 (s, 2H), 4,50 (q, J=7,07Hz, 2H), 5,20 (br, 1H), 7,34 (t, J=7,07Hz, 1H), 7,61 (q, J=7,92Hz, 2H), 7,91 (d, J=7,58Hz, 1H); LC/MS: *m/z*=450,1 $[M+H]^+$ (Calculado: 449).

A una solución del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **397** (343 mg, 0,763 mmol) en etanol (10 mL) a una temperatura de alrededor de 25°C se agregó NaOH acuoso 2N (1,144 mL, 2,289 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a una temperatura de alrededor de 25°C

durante 1 hora. Luego, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para entregar un residuo. El residuo se diluyó con agua (2 mL) para formar una solución amarillo pálida, se neutralizó con HCl 2N acuoso (1.144 mL), y se sonicó para entregar un precipitado blanco. El precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con agua, y se secó durante 8 horas bajo presión reducida a 75°C para entregar 312 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **361** como un sólido incoloro (rendimiento 97%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **361**, ácido 4-((*endo*)-8-((*exo*)-biciclo[3.3.1]nonan-3-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **361**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 0,86 (m, 2H), 1,64 (m, 6H), 1,89 (m, 1H), 2,03 (dq, J=9,09, 2,44Hz, 2H), 2,42 (m, 9H), 3,01 (m, 2H), 3,49 (s, 1H), 4,26 (d, J=1,01Hz, 2H), 6,55 (s, 1H), 7,55 (t, J=7,33Hz, 1H), 7,92 (dd, J=9,85, 5,81Hz, 1H), 8,18 (d, J=7,58Hz, 1H), 8,40 (d, J=8,59Hz, 1H), 11,41 (s, 1H); LC/MS (100%, t_r=1,38min): *m/z*=422,5 $[M+H]^+$ (Calculado: 421,5).



398 **360**

De una manera similar a aquella descrita antes, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **398** (rendimiento 4% para tres etapas) y **360** (rendimiento 87%) fueron preparados a partir del compuesto de la fórmula **EC** utilizando el compuesto de fórmula **QI** en lugar del compuesto de fórmula **QA**.

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **398**, 4-((*endo*)-8-((*endo*)-biciclo[3.3.1]nonan-3-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato de etilo, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

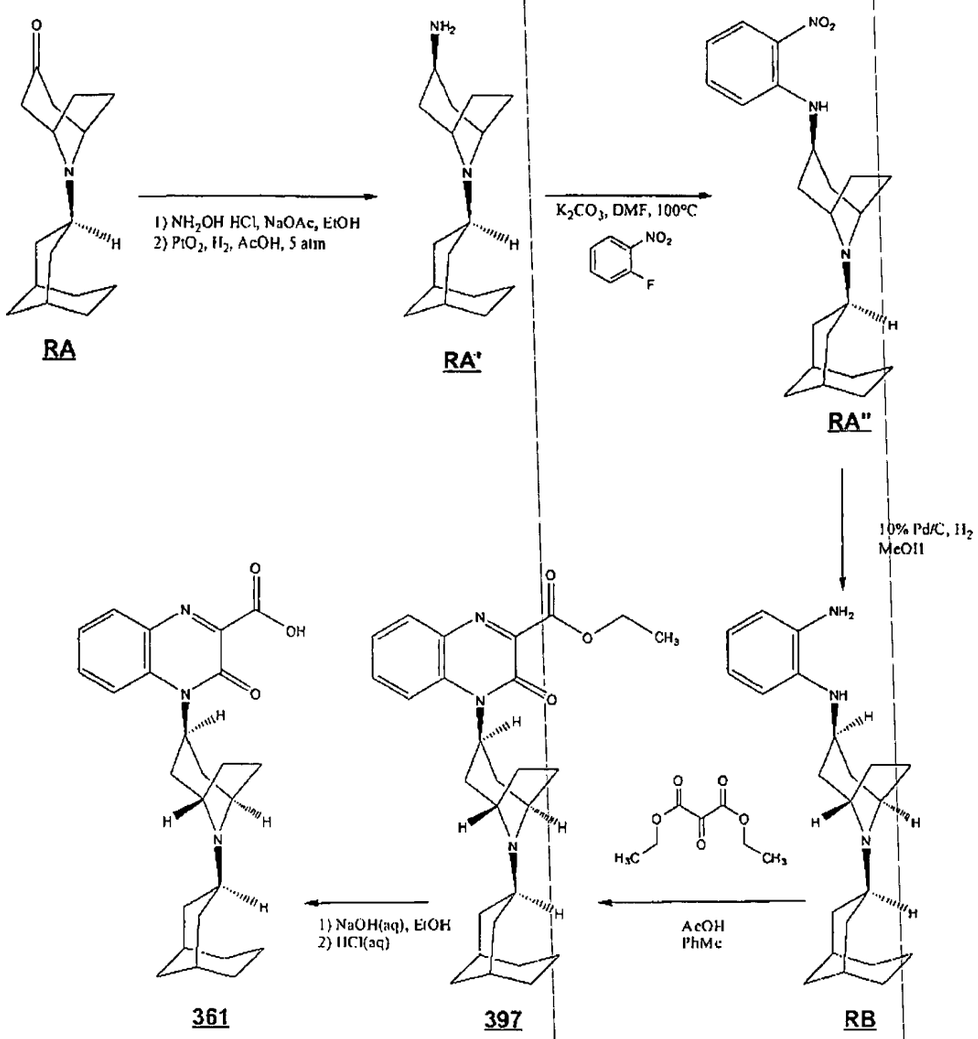
Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **398**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 0,86 (dq, J=10,11, 2,69Hz, 1H), 1,07 (m, 3H), 1,21-1,45 (m, 10H), 1,65-2,37 (m, 15H), 3,67 (t, J=2,53Hz, 2H), 4,50 (q, J=7,07Hz, 2H), 5,18 (br, 1H), 7,35 (t, J=7,33Hz, 1H), 7,60 (t, J=9,60Hz, 2H), 7,91 (d, J=8,08Hz, 1H); LC/MS: *m/z*=450,2 $[M+H]^+$ (Calculado: 449).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **360**, ácido 4-((*endo*)-8-((*endo*)-biciclo[3.3.1]nonan-3-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **360**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 0,84-0,88 (m, 4H), 1,38-1,46 (m, 1H), 1,54-1,65 (m, 3H), 2,27 (m, 6H), 2,46 (dt, J=12,80, 4,93Hz, 3H), 2,95 (br, 3H), 4,25 (s, 2H), 6,61 (s, 1H), 7,51 (d, J=8,08Hz, 1H), 7,88 (dd, J=9,60, 5,05Hz, 1H), 8,14 (d,

J=8,59Hz, 1H), 8,44 (d, J=4,04Hz, 1H), 11,55 (s, 1H); LC/MS (100%, t_r=1,48min): *m/z*=422,2 $[M+H]^+$ (Calculado: 421,5).

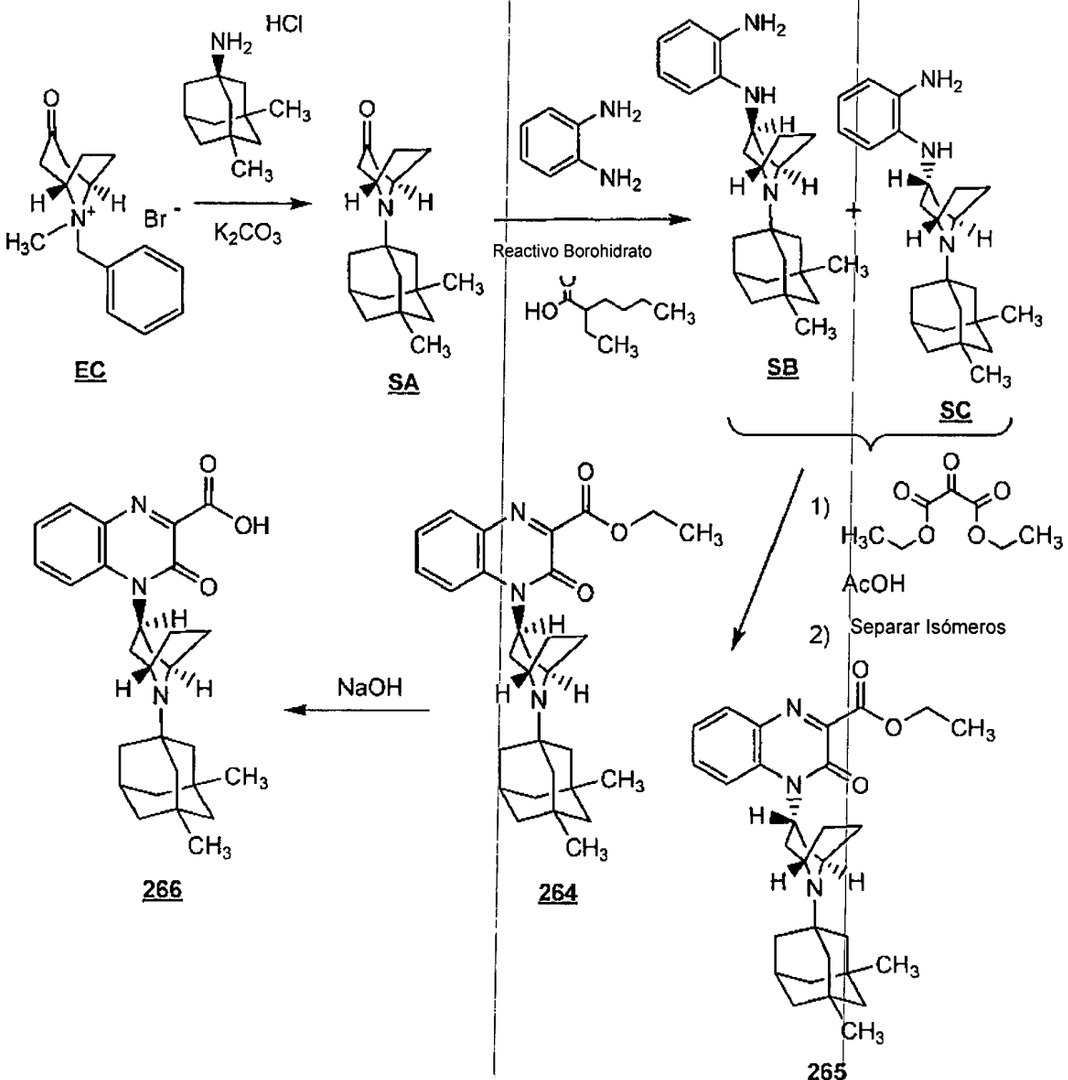
Alternativamente el compuesto **RB** y el compuesto **361** se pueden sintetizar mediante una ruta alternativa, la cual se muestra a continuación:



En un procedimiento alternativo, el intermediario (**RA**) se puede convertir en la oxima utilizando clorhidrato de hidroxilamina y acetato de sodio en etanol, y la oxima reducida a 8-exo biciclo[3.3.1]non-3-il-8-endo-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilamina (**RA'**) mediante hidrogenación utilizando óxido de platino en ácido acético bajo 5 atmósferas de hidrógeno. El intermediario (**RA'**) se puede

hacer reaccionar con 2-fluoro nitrobenceno y carbonato de potasio en DMF para entregar la 8-exo-biciclo[3.3.1]non-3-il-8-endo-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-(2-nitro-fenil)-amina (**RA''**). Finalmente la reducción del grupo nitro utilizando paladio en carbón al 10% puede entregar N-(exo-8-biciclo[3.3.1]non-3-il-8-endo-aza-biciclo-[3.2.1]oct-3-il)benceno-1,2-diamina (**RB**).

5.44 Ejemplo 44



De una manera similar a la preparación del compuesto de fórmula **DC** en el Ejemplo 13, se preparó el

compuesto de fórmula **SA** con la excepción que se utilizó el compuesto de fórmula **EC** en lugar del compuesto de fórmula **DB** y clorhidrato de memantina (es decir, el clorhidrato de 1-amina-3,5-dimetil-adamantano, Sigma-Aldrich) se utilizó en lugar de 1-adamantilamina (rendimiento 5%).

La identidad del compuesto de fórmula **SA**, 8-(3,5-dimetil-adamantan-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ona, se confirmó utilizando ^{1}H NMR.

Compuesto **SA**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 3,95 (2H, m), 2,52 (2H, dd, J=16,7, 6,7Hz), 2,28 (2H, dd, J=16,7, 3,3Hz), 2,12 (1H, m), 1,80 (2H, m), 1,67-1,51 (9H, m), 1,37-1,23 (8H, m), 1,10 (2H, m), 0,86 (6H, s).

De una manera similar a la preparación de los compuestos de fórmula **DD** y **DE** en el Ejemplo 13, se prepararon los compuestos de fórmula **SB** y **SC** la excepción que se utilizó el compuesto de fórmula **SA** en lugar del compuesto de fórmula **DC** (rendimiento 85% of 1:1 **SB**:**SC**).

La identidad de la mezcla isomérica *endo:exo* de los compuestos de fórmula **SB**:**SC**, *N*-[8-3,5-dimetil-adamantan-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-benceno-1,2-diamina, se confirmó utilizando ^{1}H NMR.

Compuestos **SB**:**SC**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 6,84-6,55 (4H, m), 3,90 (1H, m, isómero 1 (**SB**)), 3,80 (1H, m, isómero 2 (**SC**)), 3,69 (1H, m), 3,0 (3H, bs), 2,41 (1H, m), 2,20-2,04 (3H, m), 1,95-1,76 (5H, m), 1,62 (2H, m), 1,50-1,05 (12H, m), 1,36 (3H, s, isómero 1 (**SB**)), 1,33 (3H, s, isómero 2 (**SC**)).

A la mezcla anterior **SB**:**SC** (1,18 g, 3,1 mmol) y tolueno (20 mL) se agregó ácido acético (0,2 mL, 3,41 mmol) seguido por 2-oxomalonato de dietilo (0,72 mL, 4,66 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas, se enfrió, se diluyó con EtOAc (100 mL), se lavó con solución acuosa de K_2CO_3 1M (100 mL), se secó ($MgSO_4$), y se evaporó hasta estar seca bajo presión reducida para entregar una goma amarilla. La cromatografía ultra rápida de la goma con una columna de sílica gel que se eluye con hexanos:EtOAc:MeOH:amoníaco 400:100:10:1 proporcionó 420 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **264** (rendimiento 28%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **264**, *endo-N*-[8-(3,5-dimetil-adamantan-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-benceno-1,2-diamina, fue confirmada mediante ^{1}H NMR y TLC.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **264**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 7,92 (1H, dd, J=8, 1Hz), 7,62 (1H, t, J=8Hz), 7,53 (1H, J=8Hz), 7,34 (1H, dt, J=8, 1Hz), 4,50 (2H, q, J=8,9Hz), 3,86 (1H, m), 2,23 (4H, m), 2,12 (1H, m), 1,83 (4H, m), 1,46 (2H, m), 1,43 (3H, t, J=8,9Hz), 1,26 (9H, m), 1,10 (2H, m), 0,86 (6H, s); TLC (SiO_2) hexanos:EtOAc:MeOH:amoníaco: 400:100:10:1 Rf=0,26 con detección UV , reactivo de Dragendorff.

La posterior elución con hexanos:EtOAc:MeOH:amoníaco 300:100:10:1 proporcionó 300 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **265** (rendimiento 20%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **265**, *exo*-*N*-[8-(3,5-dimetil-adamantan-1-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-benceno-1,2-diamina, fue confirmada mediante ^{1}H NMR y TLC.

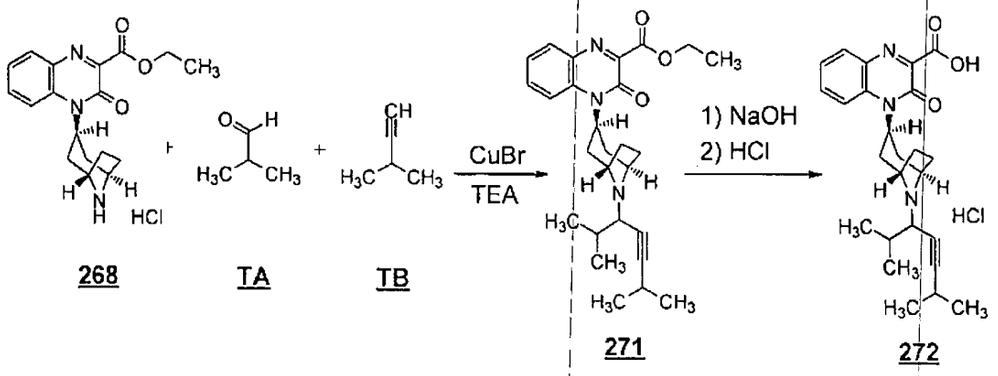
Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **265**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 8,34 (1H, bs), 7,91 (1H, dd, J=9,2, 1,2Hz), 7,60 (1H, dt, J=9,2, 1,2Hz), 7,33 (1H, dt, J=9,2, 1,2Hz), 4,50 (2H, q, J=8Hz), 3,91 (2H, m), 2,63 (2H, t, J=16Hz), 2,15 (1H, m), 1,88-1,72 96H, m), 1,56 (4H, m), 1,52 (2H, m), 1,43 (3H, t, J=8Hz), 1,37-1,24 (8H, m), 1,13 (2H, m); TLC (SiO_2) 300:100:10:1 hexanos:EtOAc:MeOH:amoníaco: Rf=0,19 con detección UV , reactivo de Dragendorff.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **266** fue preparado a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **264** de una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **111** en el Ejemplo 5 (rendimiento 83%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **266**, ácido *endo*-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando ^{1}H NMR.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **266**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO-d_6): 7,92 (1H, m), 7,80 (1H, m), 7,68 (1H, bs), 7,47 (1H, m), 4,85 (1H, bs), 3,56 (2H, m), 2,49-2,12 (6H, m), 2,12-1,52 (15H, m), 1,35 (2H, m).

5.45 Ejemplo 45



268 **TA** **TB** **271** **272**

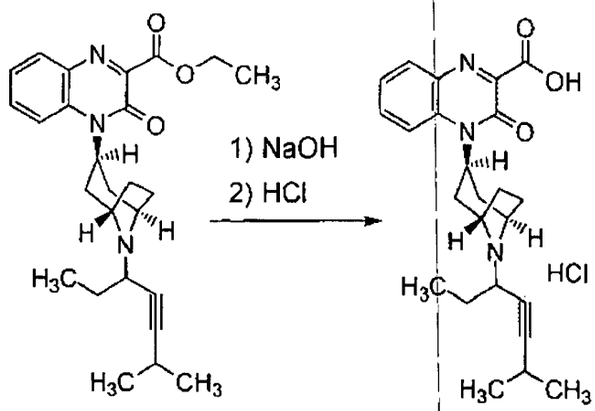
En un frasco de 10 mL seco y lavado por argon, se suspendió CuBr (0,05eq, Sigma-Aldrich) en tolueno seco (2,5 mL) y se agitó a una temperatura de alrededor de 25°C durante 30 minutos. Luego de ello, se agregaron tamices moleculares MS 4Å (200 mg), seguido por 3-metilbut-1-ino (**TB**, 2,0 equivalente, Sigma-Aldrich), isobutiraldehido (**TA**, 1,5 equivalente, Sigma-Aldrich), el clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **268** (200 mg, 1,0 equivalente), y TEA (1,2 equivalente). La mezcla de reacción resultante se calentó a 60°C y se agitó durante 2 horas. Luego que se filtraron los tamices moleculares para retirarlos, la mezcla se lavó con eter dietílico y el filtrado se concentró bajo presión reducida para entregar un residuo. El residuo se cromatografió con una columna de sílica gel se eluyó con 2:1 Et_2O:hexanos para proporcionar el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **271**, 4-((*endo*)-8-(2,6-dimetilhept-4-in-3-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-carboxilato de etilo.

A una mezcla de Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **271** y EtOH (2 mL) a 0°C, se agregó NaOH acuoso 2N (0,3 mL). La mezcla de reacción resultante se

agitó durante 1 hora a medida que su temperatura ascendía desde 0°C hasta alrededor de 25°C. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con $CHCl_3$ (20 mL) y se neutralizó con HCl acuoso 1N. La porción orgánica se separó, se concentró bajo presión reducida, y se secó para entregar 50 mg del clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **272** como un sólido blanco (rendimiento 20% para dos etapas).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **272**, ácido 4-((*endo*)-8-(2,6-dimetilhept-4-in-3-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **272**: ^1H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 11,4 (br, 1H, HCl), 8,38 (d, 1H, J=8,9Hz), 8,14 (d, 1H, J=8,2Hz), 7,83 (dd, 1H, J=7,2Hz, 8,8Hz), 7,48 (dd, 1H, J=8,1Hz, 8,3Hz), 6,72-6,78 (m, 1H), 4,35-4,38 (m, 1H), 3,95-3,98 (m, 1H), 3,52-3,53 (m, 1H), 3,0-3,08 (m, 2H), 2,18-2,6 (m, 8H), 1,25 (d, 3H, J=6,8Hz), 1,13-1,16 (m, 6H), 1,06 (d, 3H, J=6,6Hz); LC/MS (100%, t_r=5,897): *m/z*=423,6 $[M+H]^+$.



273 **274**

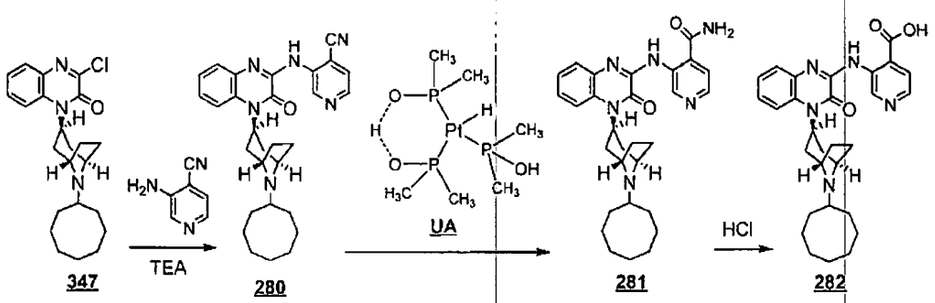
Se preparó el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **273**, 4-((*endo*)-8-(6-metilhept-4-in-3-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-carboxilato de etilo, fue preparado a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **268** utilizando propionaldehido (Sigma-Aldrich) en lugar de isobutiraldehido. Luego, de una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **272**, el clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **274** fue preparado a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **273** (rendimiento 30% para dos etapas).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **274**, ácido 4-((*endo*)-8-(6-metilhept-4-in-3-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **274**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 12,02 (br, 1H, HCl), 8,44 (d, 1H, J=8,3Hz), 8,24 (dd, 1H, J=1,5Hz, 8,2Hz), 7,93-7,97 (m,

1H), 7,57-7,61 (m, 1H), 6,66-6,71 (m, 1H), 4,55-4,58 (m, 1H), 4,09-4,13 (m, 1H), 3,54-3,59 (m, 1H), 3,02-3,14 (m, 2H), 2,36-2,72 (m, 8H), 1,21-1,26 (m, 6H), 1,16 (t, 3H, J=7,5Hz); LC/MS (100%, t_r=5,506): *m/z*=408,6 $[M+H]^+$.

5.46 Ejemplo 46



347 280 281 282

De una forma similar al Ejemplo 15, Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **280** fue preparado a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **347** utilizando 3-aminoisonicotinonitrilo (Sigma-Aldrich) en lugar de clorhidrato de serina amida (rendimiento 94%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **280**, 3-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilamino)isonicotinonitrilo, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **280**: ^{1}H NMR: δ_H ($CDCl_3$): 10,38 (1H, s), 9,00 (1H, s), 8,44 (1H, t, J=2,50Hz), 7,72 (1H, d, J=8,00Hz), 7,53 (1H, d, J=8,60Hz), 7,48 (1H, d, J=5,00Hz), 7,40 (1H, t, J=8,00Hz), 7,32 (1H, t, J=8,00Hz), 5,20 (1H, m), 3,69 (2H, s), 2,31 (5H, m), 2,05

(2H, m), 1,85-1,50 (16H, m); LC/MS: m/z=483 $[M+H]^+$ (Calculado: 482,6).

A una mezcla de Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **280** (327 mg, 0,678 mmol), EtOH (4 mL), y agua (2,0 mL) a una temperatura de alrededor de 25°C se agregó el catalizador de complejo de platino **UA** (14,5 mg, 0,034 mmol), preparado de acuerdo a T. Ghaffar y A.W. Parkins, *Tetrahedron Let.*, 36(47):8657-8660 (1995). La mezcla de reacción resultante se calentó a 80°C y se agitó durante 8 horas luego se concentró bajo presión reducida para entregar un residuo. El residuo se cromatografió con una columna de sílica gel se eluyó con un gradiente desde 97%:3% $CHCl_3$:MeOH a 90%:10% $CHCl_3$:MeOH para entregar 298 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **281** como un sólido blanco (rendimiento 88%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **281**, 3-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilamino)isonicotinamida, se confirmó utilizando ^1H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **281**: ^1H NMR: δ_H (DMSO-d_6): 11,76 (1H, s), 10,36 (1H, s), 8,49 (1H, s), 8,38 (1H, t, J=2,40Hz), 7,97 (1H, s), 7,68 (2H, m), 7,44 (2H, m), 7,31 (1H, t, J=7,20Hz), 5,20 (1H, br), 3,65 (2H, s), 2,50-1,90 (7H, m), 1,90-1,30 (16H, m); LC/MS: *m/z*=501 $[M+H]^+$ (Calculado: 500,6).

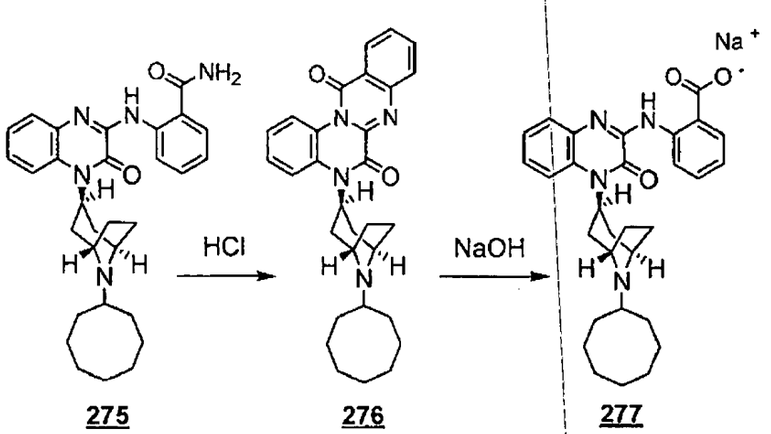
A una mezcla del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **281** (150 mg, 0,300 mmol) y agua (1,0

mL) a 0°C se agregó HCl acuoso concentrado (2 mL, 65,8 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 80°C y se agitó durante 3 horas. Luego, mediante neutralización de la mezcla de reacción con NaOH acuoso 2N frío (0°C) se formó un precipitado blanco. El precipitado se filtró, se lavó con agua, se lavó con MeOH, y se secó bajo presión reducida para entregar 80 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **282** como un sólido blanco (rendimiento 53%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **282**, ácido 3-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilamino)isonicotinico, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **282**: ^{1}H NMR: δ_H (DMSO-d_6): 11,66 (1H, s), 10,54 (1H, s), 10,45 (0,9H, s) 9,60 (0,1H, m), 8,44 (1H, d, J=5,00Hz), 7,97 (2H, m), 7,70 (1H, d, J=8,00Hz), 7,44 (1H, t, J=8,00Hz), 7,36 (1H, t, J=8,00Hz), 5,96 (1H, m), 4,22 (2H, m), 2,95 (1H, m), 2,70 (2H, m), 2,50-1,40 (20H, m); LC/MS (97%, t_r=1,35min): *m/z*=502 $[M+H]^+$ (Calculado: 501,6).

5.47 Ejemplo 47



275 **276** **277**

De una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **281** en el Ejemplo 46, se preparó el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **275**, 2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo-[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilamino)-benzamida, la excepción que se utilizó 2-aminobenzonitrilo en lugar de 3-aminoisonicotinonitrilo.

A una mezcla de Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **275** (165 mg, 0,330 mmol) y agua (4 mL) a 0°C se agregó HCl acuoso concentrado (4 mL, 47,4 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a una temperatura de alrededor de 25°C y se agitó durante 1 hora. Luego, con la neutralización de la mezcla de reacción con NaOH acuoso 2N frío (0°C) se formó un precipitado blanco. El precipitado se filtró, se lavó con agua, y se secó bajo presión reducida para entregar 138 mg del compuesto de fórmula **276** como un sólido blanco (rendimiento 81%).

La identidad del compuesto de fórmula **276**, 5-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-5*H*-quinoxalino[2,1-*b*]quinazolin-6,12-diona, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto **276**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, DMSO): 10,05 (0,8H, s), 9,34 (0,2H, s), 8,77 (1H, d, J=8,0Hz), 8,32 (1H, d, J=8,0Hz), 7,98 (1H, t, J=8,0Hz), 7,88 (1H, d, J=8,0Hz), 7,71 (1H, t, J=8,0Hz), 7,66 (1H, d, J=8,0Hz), 7,50 (1H, t, J=8,0Hz), 7,30 (1H, t, J=8,0Hz), 5,48 (0,8H, m), 4,93 (0,2H, m), 4,26 (2H, m), 2,96 (1H, m), 2,76 (2H, m), 2,50-1,40 (20H,

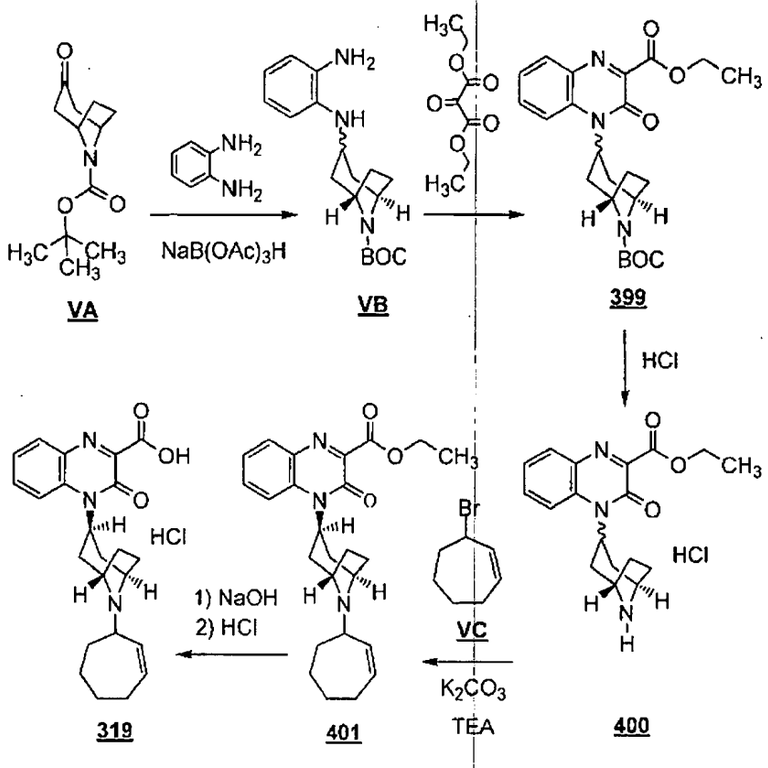
m); LC/MS (97%, t_r=1,73min): *m/z*=483 $[M+H]^+$ (Calculado: 482,3).

A una mezcla del compuesto de fórmula **276** (90 mg, 0,186 mmol) y MeOH (4 mL) a una temperatura de alrededor de 25°C se agregó NaOH acuoso 2N (1,86 mL, 3,73 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a una temperatura de 80°C, se agitó durante 66 horas, se concentró bajo presión reducida, y se diluyó con agua (5 mL) para precipitar un sólido blanco. El precipitado se filtró y se enjuagó con agua para entregar 86 mg of de la sal sódica del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **277** (rendimiento 88%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **277**, ácido 2-(4-((*endo*)-8-ciclooctil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-ilamino)benzoico, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **277**: ^{1}H NMR: δ_H (400 MHz, DMSO-d_6): 14,48 (1H, s), 9,15 (1H, d, J=8,0Hz), 8,02 (1H, d, J=8,0Hz), 7,55 (1H, d, J=8,0Hz), 7,40 (1H, d, J=8,0Hz), 7,30 (2H, m), 7,23 (1H, d, J=8,0Hz), 6,93 (1H, t, J=8,0Hz), 5,10 (1H, br), 3,65 (2H, m), 3,00 (1H, m), 2,50-1,40 (22H, m); LC/MS (100%, t_r=2,24min): *m/z*=501 $[M+H]^+$ (Calculado: 500,3).

5.48 Ejemplo 48



VA VB 399 319 401 VC 400

Bajo una atmósfera de argón, una mezcla de 3-oxo-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *ter*-butilo (**VA**, 9 g, 3B Scientific Corp., Libertyville, IL), 1,2-fenilendiamina (9 g), y triacetoxiborohidruro de sodio (20 g) se agitó a alrededor de 25°C. A esta mezcla, se agregó ácido acético (4 mL) y la mezcla de reacción resultante se agitó a una temperatura de alrededor de 25°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se detuvo con agua (20 mL) y MeOH (1 mL) para entregar el compuesto de fórmula **VB**, una mezcla de los isómeros *endo* y *exo*, cuya mezcla se utilizó como sigue. La porción orgánica se separó, se concentró bajo presión reducida, y se redisolvió en tolueno (100 mL) y AcOH (6 mL). A esto, se agregó 2-oxomalonato de dietilo (16 mL) a una temperatura de 0°C, luego la mezcla de reacción se calentó a 100°C y se agitó durante 3 horas. Luego de enfriar hasta alrededor de 25°C, la mezcla se filtró sobre arena de mar, se

lavó con eter dietílico (50 mL), y se concentró bajo presión reducida para entregar un residuo. La cromatografía del residuo con una columna de sílica gel que se eluye con hexanos:Et_2O 1:1 proporcionó 13,0 g del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **399**, una mezcla de los isómeros *endo* y *exo* de 4-(8-(*ter*-butoxicarbonil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato de etilo, como un aceite de color café. El aceite se disolvió en 1,4-dioxano (150 mL), se trató con HCl 4N en 1,4-dioxano (15 mL), y se mantuvo a 40°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se tituló con eter dietílico para entregar 7,0 g del clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **400**, una mezcla de los isómeros *endo* y *exo* de 4-(8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato de etilo, como un sólido blanco (rendimiento 48% para tres etapas).

Una mezcla de reacción del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **400** (200 mg), 3-bromociclohept-1-eno (**VC**, 2 equivalente), K_2CO_3 (1,0 g), TEA (1 mL), y acetonitrilo (4 mL) reagitó a 60°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 mL), se filtró, y se concentró bajo presión reducida para entregar un residuo. La cromatografía del residuo con una columna de sílica gel que se eluye con 1:1 hexanos:Et_2O luego 1:2 hexanos:Et_2O proporcionó 150 mg del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **401**, 4-((*endo*)-8-(ciclohept-2-enil)-8-

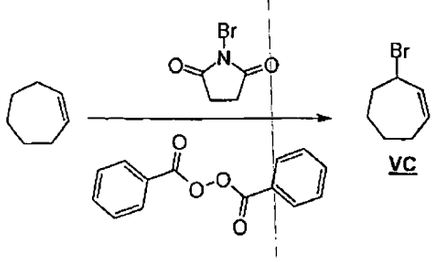
azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-carboxilato de etilo, como un aceite (rendimiento 65%).

De una manera similar a la preparación del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **174** en el Ejemplo 7, el clorhidrato del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **319** fue preparado a partir del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **401** (rendimiento 64%).

La identidad del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **319**, ácido 4-((*endo*)-8-(ciclohept-2-enil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-carboxílico, se confirmó utilizando ^{1}H NMR y LC/MS.

Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **319**: ^{1}H NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$): 13,8 (br, 1H, COOH), 12,18 (br, 1H, HCl), 8,43 (d, 1H, 8,8Hz), 8,24 (dd, 1H, 1,5Hz, 8,2Hz), 7,96 (ddd, 1H, 1,5, 7,2Hz, 8,8Hz), 7,61 (ddd, 1H, 0,8, 8,1,Hz, 8,3Hz), 6,6-6,68 (m, 1H), 6,12-6,24 (m, 2H), 4,22-4,28 (m, 2H), 3,54-3,58 (m, 1H), 3,02-3,12 (m, 2H), 2,42-2,55 (m, 4H), 2,32-2,36 (m, 2H), 2,18-2,24 (m, 2H), 2,06-2,12 (m, 2H), 1,4-1,72 (m, 4H); LC/MS (100%, t_r=4,881min): *m/z*=394,5 $[M+H]^+$.

El compuesto de fórmula **VC** se preparó como sigue:



VC

Una mezcla de reacción de ciclohepteno (12 g, Sigma-Aldrich), *N*-bromosuccinimida (23 g, Sigma-Aldrich), y peróxido de benzoilo (0,5 g, Sigma-Aldrich) en 100 mL de CCl_4 se calentó a 80°C durante 2 horas. Luego de enfriar hasta alrededor de 25°C, la mezcla se filtró, se lavó dos veces con $NaHCO_3$ (40 mL por cada lavado), se concentró bajo presión reducida, y se destiló a 40°C bajo una presión de 2mm Hg para entregar 15g del compuesto de fórmula **VC** como un aceite incoloro.

5.49 Ejemplo 49: Ensayo de unión *in vitro* al Receptor ORL-1

Procedimientos del ensayo de unión al Receptor ORL-1:

Se prepararon membranas de células HEK-293 recombinantes que expresan el recepto Tipo opioide de humano (ORL-1) (Receptor Biology) lisando células en tampón hipotónico enfriado en hielo (2,5 mM $MgCl_2$, 50mM HEPES, pH 7,4) (10 mL/10 cm de placa) seguido por homogeneización con un disruptor de tejido/mortero de Teflon. Las membranas se recolectaron mediante centrifugación a 30.000 x g durante 15 minutos a 4°C y los pellet se resuspendieron en tampón hipotónico a una concentración final de 1-3mg/mL. Las concentraciones de proteína se determinaron utilizando el reactivo de ensayo de proteína BioRad con sero albúmina de bovino como un estándar. Se almacenaron alícuotas de membranas del receptor ORL-1 a -80°C.

Los ensayos de unión de radioligando (monitoreo y desplazamiento de dosis) utilizaron [^{3}H]-nociceptina 0,1 nM (NEN; 87,7 Ci/mmol) con 10-20 µg de proteína de membrana en

un volumen final de 500µL de tampón de unión ($MgCl_2$ 10 mM, EDTA 1 mM, DMSO 5%, HEPES 50 mM, pH 7,4). La unión no específica se determinó en la presencia de nociceptina no marcada 10 nM (American Peptide Company). Todas las reacciones se realizaron en placas de polipropileno de 96 pocillos profundos durante 1 hora a alrededor de 25°C. Se terminó o detuvo las reacciones de unión mediante filtración rápida en placas filtro de 96 pocillos Unifilter GF/C (Packard) pre-embebidas en polietilenimina 0,5 % (Sigma). Se realizó la cosecha con un cosechador de tejido de 96 pocillos (Packard) seguido por Tres lavados con filtración con 500µL de tampón de unión enfriado en hielo. Las placas filtro fueron posteriormente secadas at 50°C durante 2 a 3 horas. Se agregó cincuenta µL/pocillo, de cocktail de centelleo (BetaScint; Wallac) y las placas fueron contadas en un contador Packard Top-Count durante 1 minuto/pocillo. Los datos de los experimentos de monitoreo y desplazamiento de dosis se analizaron con Microsoft Excel y las funciones de ajuste de curva en GraphPad PRISM™, v. 3.0, respectivamente, o con una función particular para el ajuste de curva de competencia de un sitio.

Datos de unión al Receptor ORL-1:

Los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán a afinidad de unión (K_i) para el receptor ORL-1 de humano de alrededor de 1000 nM o menos en una modalidad, o de alrededor de 500 nM o menos en otra modalidad. En general, los compuestos de Piperidina Tipo

Quinoxalina Sustituida poseerán una Ki (nM) de alrededor de 300 o menos para unirse a los receptores ORL-1. En una modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Ki (nM) de alrededor de 100 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención poseerán una Ki (nM) de alrededor de 35 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención poseerán una Ki (nM) de alrededor de 20 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención poseerán una Ki (nM) de alrededor de 15 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención poseerán una Ki (nM) de alrededor de 10 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención poseerán una Ki (nM) de alrededor de 4 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención poseerán una Ki (nM) de alrededor de 1 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención poseerán una Ki (nM) de alrededor de 0.4 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención poseerán una Ki (nM) de alrededor de 0.1 o inferior.

5.50 Ejemplo 50: Ensayo Funcional *in vitro* del Receptor ORL-1

Procedimientos del ensayo de unión de [^{35}S]GTPγS al Receptor ORL-1:

Se prepararon membranas de células HEK-293 recombinantes que expresan el recepto Tipo opioide de humano (ORL-1) (Receptor Biology) lisando células en tampón hipotónico enfriado en hielo ($MgCl_2$ 2,5 mM, HEPES 50mM, pH 7,4) (10 mL/10 cm de placa) seguido por homogeneización con un disruptor de tejido/mortero de Teflon. Las membranas se recolectaron mediante centrifugación a 30.000 x g durante 15 minutos a 4°C y los pellet se resuspendieron en tampón hipotónico a una concentración final de 1-3 mg/mL. Las concentraciones de proteína se determinaron utilizando el reactivo de ensayo de proteína BioRad con sero albúmina de bovino como un estándar. Se almacenaron alícuotas de membranas del receptor ORL-1 a -80°C

Se realizaron ensayos de unión funcional como sigue. Se preparó solución de membrana ORL-1 agregando secuencialmente concentraciones finales de 0,066 µg/µL de proteína de membrana ORL-1, saponina 10 µg/mL, GDP 3 µM y [35S]GTPγS 0,20nM al tampón de unión (NaCl 100 mM, $MgCl_2$ 10 mM, HEPES 20 mM, pH 7,4) en hielo. La solución de membrana preparada (190 µL/pocillo) se transfirió a placas de polipropileno de 96 pocillos poco profundos que contenía 10µL de soluciones de reserva concentradas 20x de agonista/nociceptina preparada en DMSO. Las placas se incubaron durante 30 minutos a alrededor de 25°C con agitación. Se terminaron las reacciones mediante filtración rápida en placas filtro de 96 pocillos Unifilter GF/B

(Packard) utilizando un cosechador de tejido de 96 pocillos (Packard) y seguido por tres lavados con filtración con 200 µL de tampón de unión enfriado en hielo (NaH_2PO_4 10 mM, Na_2HPO_4 10 mM, pH 7,4). Las placas filtro fueron posteriormente secadas a 50°C durante 2 a 3 horas. Se agregó cincuenta µL/pocillo, de cocktail de centelleo (BetaScint; Wallac) y las placas fueron contadas en un contador Packard Top-Count durante 1 minuto/pocillo. Los datos se analizaron utilizando funciones de ajuste de curva dosis-respuesta sigmoidal en GraphPad PRISM v. 3.0, o con una función particular para ajuste de curva no lineal, de dosis-respuesta sigmoidal.

Datos Funcionales del Receptor ORL-1:

La EC_{50} GTP ORL-1 es la concentración de un compuesto que proporciona el 50% de la respuesta máxima para el compuesto en un receptor ORL-1. Los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida en general poseerán una EC_{50} GTP ORL-1 (nM) de alrededor de 5000 o menos para estimular la función del ORL-1. En una modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención poseerán una EC_{50} GTP ORL-1 (nM) de alrededor de 1000 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención poseerán una EC_{50} GTP ORL-1 (nM) de alrededor de 100 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención poseerán una EC_{50} GTP ORL-1 (nM) de alrededor de 80 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención poseerán una EC_{50} GTP ORL-1 (nM) de

alrededor de 50 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención poseerán una EC_{50} GTP ORL-1 (nM) de alrededor de 35 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención poseerán una EC_{50} GTP ORL-1 (nM) de alrededor de 15 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención poseerán una EC_{50} GTP ORL-1 (nM) de alrededor de 10 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una EC_{50} GTP ORL-1 (nM) de alrededor de 4 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una EC_{50} GTP ORL-1 (nM) de alrededor de 1 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una EC_{50} GTP ORL-1 (nM) de alrededor de 0,4 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una EC_{50} GTP ORL-1 (nM) de alrededor de 0,1 o inferior.

Emax GTP ORL-1 (%) es el efecto máximo despertado por un compuesto respecto del efecto que despierta la nociceptina, un agonista estándar de ORL-1. En general, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención poseerán una Emax GTP ORL-1 (%) de más de alrededor de 50%. En una modalidad, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida Compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerá una Emax GTP ORL-1 (%)de más de alrededor de 75%. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Emax GTP

ORL-1 (%) de más de alrededor de 85%. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Emax GTP ORL-1 (%) de más de alrededor de 95%. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una ORL-1 GTP Emax (%) de alrededor de 100% o superior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Emax GTP ORL-1 (%) de alrededor de 110% o superior. En general, un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención que actúa como un agonista parcial poseerá una ORL-1 GTP Emax (%) de menos de alrededor de 10%. En una modalidad, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida agonista parcial poseerá una Emax GTP ORL-1 (%) de menos de alrededor de 20%. En otra modalidad, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida agonista parcial poseerá una Emax GTP ORL-1 (%) de menos de alrededor de 30%. En otra modalidad, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida agonista parcial poseerá una Emax GTP ORL-1 (%) de menos de alrededor de 40%. En otra modalidad, compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida agonista parcial poseerá una Emax GTP ORL-1 (%) de menos de alrededor de 50%.

5.51 Ejemplo 51: Ensayos de unión *in vitro* al Receptor Mu-opioide

Procedimientos del ensayo de Unión al receptor μ-opioide:

Los ensayos de unión de desplazamiento de dosis de radioligando para receptores μ-opioides utilizaron [^{3}H]-

diprenorfina 0,2 nM (NEN, Boston, Mass.), con 5-20 mg de proteína de membrana/pocillo en un volumen final de 500 µL de tampón de unión ($MgCl_2$ 10 mM, EDTA 1 mM, DMSO 5%, HEPES 50 mM, pH 7,4). Las reacciones se realizaron en ausencia o en presencia de concentraciones crecientes de naloxona no marcada. Todas las reacciones se realizaron en placas de polipropileno de 96 pocillos profundos durante 1 a 2 horas a alrededor de 25°C. Se detuvieron las reacciones de unión mediante filtración rápida en placas filtro de 96 pocillos Unifilter GF/C (Packard, Meriden, Conn.) preembebidas en polietilemimina 0,5 % utilizando un cosechador de tejido de 96 pocillos (Brandel, Gaithersburg, Md.) seguido por la realización de tres lavados con filtración con 500 µL de tampón de unión enfriado en hielo. Las placas filtro fueron posteriormente secadas a 50°C durante 2 a 3 horas. Se agregó cocktail de centelleo BetaScint (Wallac, Turku, Finland) (50 µL/pocillo), y las placas fueron contadas utilizando un contador Packard Top-Count durante 1 minuto/pocillo. Los datos fueron analizados utilizando las funciones de ajuste de curva de competencia de un sitio en GraphPad PRISM v. 3.0 (San Diego, Calif.), o con una función particular para el ajuste de curva de competencia de un sitio.

Datos de Unión al receptor µ-opioide:

En general, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Ki (nM) de alrededor de 3000 o menos para unirse a los receptores µ-opioides. En una modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina

Sustituida poseerán una Ki (nM) de alrededor de 1000 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención poseerán una Ki (nM) de alrededor de 650 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención poseerán una Ki (nM) de alrededor de 525 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención poseerán una Ki (nM) de alrededor de 250 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención poseerán una Ki (nM) de alrededor de 100 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención poseerán una Ki (nM) de alrededor de 10 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención poseerán una Ki (nM) de alrededor de 1 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención poseerán una Ki (nM) de alrededor de 0,1 o inferior.

5.52 Ejemplo 52: Ensayos Funcionales *in vitro* del Receptor Mu-Opioide

Procedimientos de Ensayo Funcional del receptor μ-opioide

Se realizaron ensayos funcionales de $[^{35}S]GTP\gamma S$ utilizando membranas de receptor μ recién descongeladas. Se prepararon las reacciones de ensayo agregando de manera secuencial los siguientes reactivos al tampón de unión (NaCl 100 mM, $MgCl_2$ 10 mM, HEPES 20 mM, pH 7,4) en hielo (las

concentraciones finales indicadas): proteína de membrana (0,026 mg/mL), saponina (10 mg/mL), GDP (3 mM) y [^{35}S]GTPγS (0,20 nM; NEN). La solución de membrana preparada (190 µL/pocillo) se transfirió a placas de polipropileno de 96 pocillos poco profundos que contienen 10 µL soluciones de reserva concentradas 20x del agonista DAMGO ([D-Ala2, N-metil-Phe4 Gly-ol5]-encefalina) preparado en dimetil sulfóxido (DMSO). Las placas fueron incubadas durante 30 minutos a alrededor de 25°C con agitación. Las reacciones se detuvieron mediante filtración rápida en placas filtro de 96 pocillos Unifilter GF/B (Packard, Meriden, Conn.) utilizando un cosechador de tejido de 96 pocillos (Brandel, Gaithersburg, Md.) seguido por tres lavados con filtración con 200 µL de tampón enfriado en hielo (NaH_2PO_4 10 mM, Na_2HPO_4 10 mM, pH 7,4). Las placas filtro fueron posteriormente secadas a 50°C durante 2 a 3 horas. Se agregó cocktail de centelleo BetaScint (Wallac, Turku, Finland) (50 µL/pocillo) y las placas fueron contadas utilizando un contador Packard Top-Count durante 1 minuto/pocillo. Los datos fueron analizados utilizando las funciones de ajuste de curva de dosis respuesta sigmoidal en GraphPad PRISM v. 3.0, o con una función particular para el ajuste de curva no lineal, sigmoidal de dosis respuesta.

Datos Funcionales del receptor µ-opioide:

La EC_{50} GTP µ es la concentración de un compuesto que proporciona el 50% de la respuesta máxima para el compuesto en un receptor µ-opioide. Compuestos de Piperidina

Tipo Quinoxalina Sustituida en general poseerán una EC_{50} GTP μ (nM) de alrededor de 5000 o menos para estimular la función del receptor μ-opioide. En una modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención poseerán una EC_{50} GTP μ (nM) de alrededor de 4100 o inferior. En una modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención poseerán una EC_{50} GTP μ (nM) de alrededor de 3100 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención poseerán una EC_{50} GTP μ (nM) de alrededor de 2000 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención poseerán una EC_{50} GTP μ (nM) de alrededor de 1000 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención poseerán una EC_{50} GTP μ (nM) de alrededor de 100 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención poseerán una EC_{50} GTP μ (nM) de alrededor de 10 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una EC_{50} GTP μ (nM) de alrededor de 1 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una EC_{50} GTP μ (nM) de alrededor de 0.4 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una EC_{50} GTP μ (nM) de alrededor de 0,1 o inferior. La Emax GTP μ (%) es el efecto máximo despertado por un compuesto respecto del efecto que induce DAMGO, un μ agonista. En general, los compuestos de Piperidina Tipo

Quinoxalina Sustituida de la invención poseerán una Emax GTP μ (%) mayor que alrededor de 10%. En una modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Emax GTP μ (%) de más de alrededor de 20%. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Emax GTP μ (%) mayor que alrededor de 50%. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Emax GTP μ (%) mayor que alrededor de 65%. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Emax GTP μ (%)mayor que alrededor de 75%. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Emax GTP μ (%)mayor que alrededor de 88%. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Emax GTP μ (%) de alrededor de 100% o superior.

5.53 Ejemplo 53: Ensayos de unión *in vitro* del Receptor Kappa-opioide

Procedimientos de Ensayo de Unión del receptor κ-opioide:

Se prepararon membranas de células HEK-293 recombinantes que expresan el opioide kappa de humano (kappa) (clonado en el laboratorio) lisando las células en tampón hipotónico enfriado en hielo ($MgCl_2$ 2,5 mM, HEPES 50 mM, pH 7,4) (10 mL/10 cm de placa) seguido por homogeneización con un disruptor de tejido/mortero de Teflon. Las membranas se recolectaron mediante centrifugación a 30.000 x *g* durante 15 minutos a 4°C y los pellet se resuspendieron en tampón

hipotónico a una concentración final de 1 a 3mg/mL. Las concentraciones de proteína se determinaron utilizando el Reactivo de ensayo de proteína BioRad con sero albúmina de bovino como un estándar. Se almacenaron alícuotas membranas de receptor de kappa a -80°C.

Los ensayos de desplazamiento de dosis de radioligando utilizaron 0,4 a 0,8nM de [^{3}H]-U69,593 (NEN; 40 Ci/mmol) con 10 a 20µg de proteína de membrana (receptor kappa opioide recombinante expresado rn células HEK 293; preparación particular) en un volumen final de 200 µL de tampón de unión (DMSO 5%, base Trizma 50 mM, pH 7,4). La unión no específica se determinó en la presencia de 10µM de naloxona no marcada o de U69,593. Todas las reacciones se realizaron en placas de polipropileno de 96 pocillos durante 1 hora a una temperatura de alrededor de 25°C. Las reacciones de unión se determinaron mediante filtración rápida en placas filtro de 96 pocillos Unifilter GF/C (Packard) pre-embebidas en polietilenimina 0,5% (Sigma). Se realizó la cosecha utilizando un cosechador de tejido de 96 pocillos (Packard) seguido por cinco lavados de filtración con 200 µL de tampón de unión enfriado en hielo. Las placas filtro fueron posteriormente secadas a 50°C durante 1 a 2 horas. Se agregó cincuenta µL/pocillo de cóctel de centelleo (MicroScint20, Packard) y las placas fueron contadas en un contador Packard Top-Count durante 1 minuto/pocillo.

Datos de Unión del receptor κ-opioide:

En una modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán actividad sustancialmente en los receptores. En general, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Ki (nM) de alrededor de 20.000 o menos para receptores κ. En una modalidad, los compuestos de Piperidina tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Ki (nM) de alrededor de 10.000 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Ki (nM) de alrededor de 5.000 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Ki (nM) de alrededor de 1.000 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Ki (nM) de alrededor de 500 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Ki (nM) de alrededor de 300 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Ki (nM) de alrededor de 100 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Ki (nM) de alrededor de 50 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Ki (nM) de alrededor de 20 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Ki (nM) de alrededor de 15 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Ki (nM) de alrededor de 10 o inferior.

5.54 Ejemplo 54: Ensayos Funcionales *in vitro* del Receptor Kappa-Opioide

Procedimientos de Ensayo Funcional del receptor κ-opioide:

Se realizaron ensayos de unión funcionales de [^{35}S]GTPγS como sigue. Se preparó solución de membrana de receptor Kappa opioide agregando secuencialmente concentraciones finales de 0,026 µg/µL proteína kappa de membrana (particular), saponina 10 µg/mL, GDP 3µM y [^{35}S]GTPγS 0,20 nM al tampón de unión (NaCl 100 mM, $MgCl_2$ 10 mM, HEPES 20 mM, pH 7,4) en hielo. La solución de membrana preparada (190 µL/pocillo) se transfirió a placas de polipropileno de 96 pocillos poco profundos que contienen 10 µL de soluciones de reserva concentradas 20x del agonista preparado en DMSO. Las placas se incubaron durante 30 minutos a una temperatura de alrededor de 25°C con agitación. Las reacciones se detuvieron mediante filtración rápida en placas filtro de 96 pocillos Unifilter GF/B (Packard) utilizando un cosechador de tejido de 96 pocillos (Packard) y seguido por tres lavados con filtración con 200 µL de tampón de unión enfriado en hielo (NaH_2PO_4 10 mM, Na_2HPO_4 10 mM, pH 7,4). Las placas filtro fueron posteriormente secadas a 50°C durante 2 a 3 horas. Se agregó cincuenta µL/pocillo de cóctel de centelleo (MicroScint20, Packard) y las placas fueron contadas en un contador Packard Top-Count durante 1 minuto/pocillo.

Datos Funcionales del receptor κ-opioide:

La EC_{50} GTP κ es la concentración de un compuesto que proporciona el 50% de la respuesta máxima para el

compuesto en un receptor κ. Los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida en general poseerán una EC_{50} GTP κ (nM) de alrededor de 20.000 o menos para estimular la función del receptor κ opioide. En una modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una EC_{50} GTP κ (nM) de alrededor de 10.000 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una EC_{50} GTP κ (nM) de alrededor de 5.000 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una EC_{50} GTP κ (nM) de alrededor de 2.000 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una EC_{50} GTP κ (nM) de alrededor de 1.500 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una EC_{50} GTP κ (nM) de alrededor de 800 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una EC_{50} GTP κ (nM) de alrededor de 500 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una EC_{50} GTP κ (nM) de alrededor de 300 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una EC_{50} GTP κ (nM) de alrededor de 100 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una EC_{50} GTP κ (nM) de alrededor de 50 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán a κ GTP EC_{50} (nM) de alrededor de 25 o inferior. En otra modalidad,

los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una EC_{50} GTP κ (nM) de alrededor de 10 o inferior.

La Emax GTP κ (%) es el efecto máximo despertado por un compuesto respecto del efecto despertado por U69,593. En general, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención poseerán una Emax GTP κ (%) mayor que alrededor de 10%. En una modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Emax GTP κ (%) de más que alrededor de 15%. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Emax GTP κ (%) de más que alrededor de 30%. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Emax GTP κ (%) de más que alrededor de 40%. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Emax GTP κ (%) de más que alrededor de 45%. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Emax GTP κ (%) de más que alrededor de 75%. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Emax GTP κ (%) de más que alrededor de 90%. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Emax GTP κ (%) de alrededor de 100% o superior.

5.55 Ejemplo 55: Ensayos de unión *in vitro* del Receptor Delta-opioide

Procedimientos de Ensayo de Unión del receptor δ-opioide:

Ensayos de desplazamientos de dosis de Radioligando utilizaron [^{3}H]-Naltrindol 0,2 nM (NEN; 33,0 Ci/mmol) con 10 a 20 µg de proteína de membrana (receptor delta opioide recombinante expresado en células CHO-K1; Perkin Elmer) en un volumen final de 500 µL de tampón de unión ($MgCl_2$ 5 mM, DMSO 5 %, base Trizma 50 mM, pH 7,4). La unión no específica se determinó en la presencia de 25µM de naloxona no marcada. Todas las reacciones se realizar durante 1 hora a una temperatura de alrededor de 25°C. Las reacciones de unión se determinaron mediante filtración rápida en placas filtro de 96 pocillos Unifilter GF/C (Packard) pre-embebidas en polietilenimina 0,5% (Sigma). La cosecha se realizó utilizando un cosechador de tejido de 96 pocillos (Packard) seguido por cinco lavados con filtración con 500 µL de tampón de unión enfriado en hielo. Las placas filtro fueron posteriormente secadas a 50°C durante 1 a 2 horas. Se agregó cincuenta µL/pocillo de cóctel de centelleo (MicroScint20, Packard) y las placas fueron contadas en un contador Packard Top-Count durante 1 minuto/pocillo.

Datos de unión del receptor δ-opioide:

En una modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida sustancialmente no poseerán actividad en los receptores. En general, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Ki (nM) de alrededor de 20.000 o menos para los receptores δ. En una modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Ki (nM) de alrededor de 10.000 o inferior. En

otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Ki (nM) de alrededor de 7.500 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Ki (nM) de alrededor de 6.500 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Ki (nM) de alrededor de 5.000 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Ki (nM) de alrededor de 3.000 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Ki (nM) de alrededor de 2.500 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Ki (nM) de alrededor de 1.000 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Ki (nM) de alrededor de 500 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Ki (nM) de alrededor de 350 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Ki (nM) de alrededor de 250 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Ki (nM) de alrededor de 100 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Ki (nM) de alrededor de 10 o inferior.

5.56 Ejemplo 56: Ensayos *in vitro* Funcionales para el receptor Delta-Opioide

Procedimientos de ensayo funcional del receptor δ-Opioide:

Los ensayos de unión funcional de [^{35}S]GTPγS se realizaron como sigue. Se preparó solución de membrana de receptor Delta opioide agregando secuencialmente concentraciones finales de 0,026 µg/µL de proteína delta de membrana (Perkin Elmer), saponina 10 µg/mL, GDP 3 µM y [^{35}S]GTPγS 0,20 nM al tampón de unión en hielo (NaCl 100 mM, $MgCl_2$ 10 mM, HEPES 20 mM, pH 7,4). La solución de membrana preparada (190 µL/pocillo) se transfirió a placas de polipropileno de 96 pocillos poco profundos que contienen 10µL soluciones de reserva concentradas 20x de agonista preparado en DMSO. Las placas se incubaron durante 30 minutos a una temperatura de alrededor de 25°C con agitación. Las reacciones se detuvieron mediante filtración rápida en placas filtro de 96 pocillos Unifilter GF/B (Packard) utilizando un cosechador de tejido de 96 pocillos (Packard) y seguido por tres lavados con filtración con 200 µL de tampón de unión enfriado en hielo (NaH_2PO_4 10 mM, Na_2HPO_4 10 mM, pH 7,4). Las placas filtro fueron posteriormente secadas a 50°C durante 1 a 2 horas. Se agregó cincuenta µL/pocillo de cóctel de centelleo (MicroScint20, Packard) y las placas fueron contadas en un contador Packard Top-Count durante 1 minuto/pocillo.

Datos Funcionales del receptor δ-opioide:

La EC_{50} GTP δ es la concentración de un compuesto que proporciona el 50% de la respuesta máxima para el compuesto en un receptor δ. Los compuestos de Piperidina Tipo

Quinoxalina Sustituida en general poseerán una EC_{50} GTP δ (nM) de alrededor de 20.000 o menos para estimular la función del receptor δ opioide. En una modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una EC_{50} GTP δ (nM) de alrededor de 10.000 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una EC_{50} GTP δ (nM) de alrededor de 100 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una EC_{50} GTP δ (nM) de alrededor de 1.000 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán a una EC_{50} GTP δ (nM) de alrededor de 90 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una EC_{50} GTP δ (nM) de alrededor de 50 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una EC_{50} GTP δ (nM) de alrededor de 25 o inferior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una EC_{50} GTP δ (nM) de alrededor de 10 o inferior.

La Emax GTP δ (%) es el efecto máximo despertado por un compuesto respecto del efecto despertado por la met-encefalina. En general, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida de la invención poseerán una Emax GTP δ (%) mayor que alrededor de 10%. En una modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Emax GTP δ (%) superior a alrededor de 30%. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Emax GTP δ (%) superior a alrededor

de 50%. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Emax GTP δ (%) superior a alrededor de 75%. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Emax GTP δ (%) superior a alrededor de 90%. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Emax GTP δ (%) de alrededor de 100% o superior. En otra modalidad, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida poseerán una Emax GTP δ (%) de alrededor de 110% o superior.

5.57 Ejemplo 57: Eficacia de la Unión al Receptor y la respuesta de Actividad

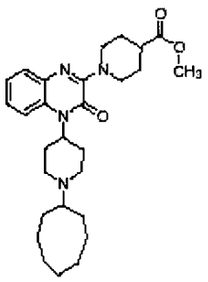
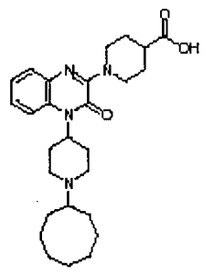
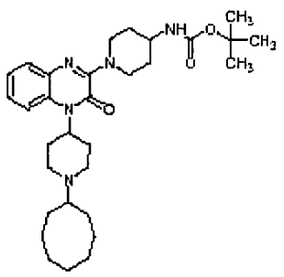
Las siguientes Tablas proveen resultados acerca de la eficacia de unión y la respuesta de actividad de diversos Compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida al receptor ORL-1 y, para ciertos compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida, el receptor μ-opioide, el receptor κ-opioide, y/o el receptor δ-opioide.

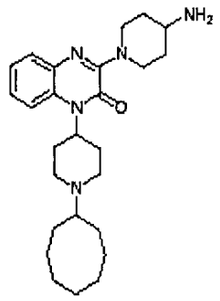
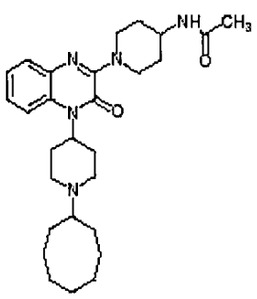
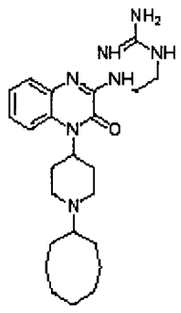
En la Tabla 1, se determinó la eficacia de unión al receptor ORL-1 mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 49. La eficacia de unión al receptor μ-opioide se determinó mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 51. La eficacia de unión al receptor κ-opioide se determinó mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 53. La eficacia de unión al receptor δ-opioide se determinó mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 55.

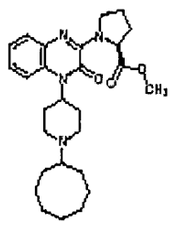
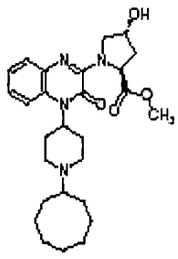
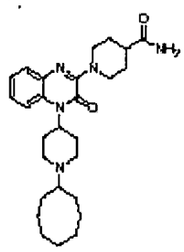
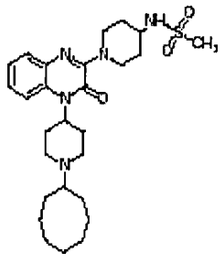
En la Tabla 2, se determinó la respuesta de actividad al receptor ORL-1 mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 50. La respuesta de actividad al receptor μ-opioide se determinó mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 52. La respuesta de actividad al receptor κ-opioide se determinó mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 54. La respuesta de actividad al receptor δ-opioide se puede determinar mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 56.

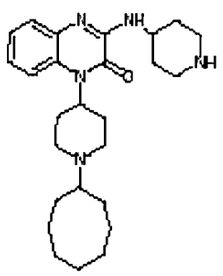
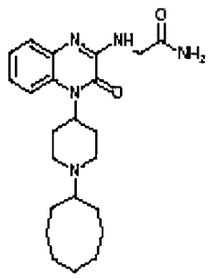
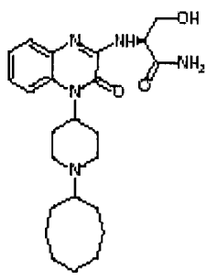
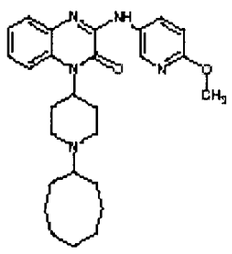
Tabla 1: Eficacia de la Uniòn al Receptor de los compuestos de Piperidina tipo Quinoxalina Sustituida

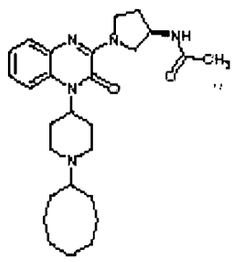
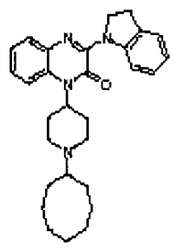
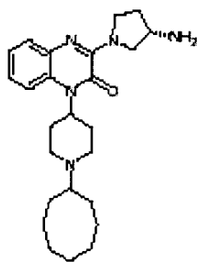
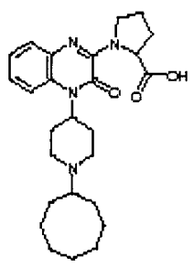
No Ref	Compuesto	K_i [Promedio ± Desviación st] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opioide		
			Mu	Kappa	Delta
1		326,1 ±34,6	13470 ±1595		76337
2		67,2 ±12,0	2053 ±343	257,0 ±22,0	28064
3		153,7 ±7,0	17060 ±2280	888 ±173	$> 10^5$
4		117,5 ±12,1	3869 ±724	135,8 ±15,0	8918 ±2238
5		19,4 ±2,5	4340 ±1155	22,5 ±5,8	23220
6		152 ±25	1145 ±104	165,2 ±23,1	11122
7		156 ±24	1074 ±182	296 ±45	19610
8		322 ±79	1634 ±115		7556 ±363
9		14,2 ±3,3	1397 ±108	167,6 ±15,2	47271
10		72,1 ±9,1	1480 ±20	73,5 ±18,2	27675
11		114,9 ±24,2	1530 ±85	905 ±177	44071
12		20,9 ±3,9	2391 ±261	15,1 ±2,2	519741
13		96,5 ±18,8	3278 ±270	283 ±55	43483
14		301 ±29	3157 ±197		15188
15		15,4 ±1,8	1199 ±173	92,9 ±16,4	24560

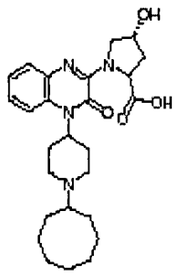
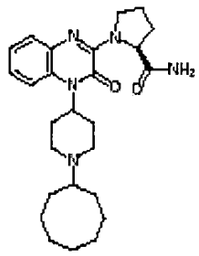
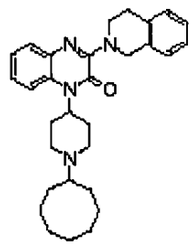
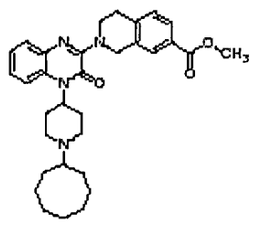
No. Ref	Compuesto	K_i [Promedio ± Desviación st] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opioide		
			Mu	Kappa	Delta
16		97,8 ±5,0	2313 ±247	328 ±11,3	34024
17		181,8 ±1,6	5254 ±208	622 ±102	37800
18		182 ±29	2078 ±57	303 ±9	55229
19		16,8 ±0,8	26627	11500 ±1090	545749
20		547 ±90,0			
21		74,8 ±3,5	3396 ±362	151 ±20	22592

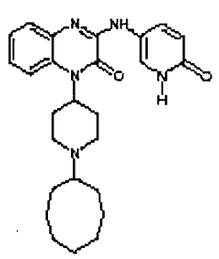
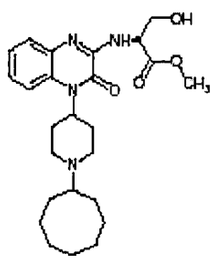
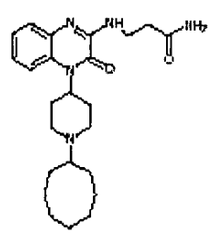
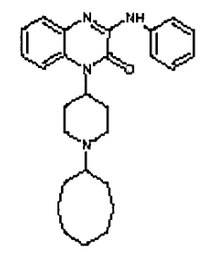
No. Ref	Compuesto	K_i [Promedio ± Desviación St] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opioide		
			Mu	Kappa	Delta
22		35,2 ±2,3	3037 ±579	30,4 ±2,2	19407
23		60,8 ±5,1	3942 ±1253	514 ±70	52099
24		27,0 ±5,2	5281 ±1532	852 ±61	60848
25		65,7 ±10,0	5979 ±937	1300 ±360	82251
26		7,1 ±0,3	629 ±24	191,4 ±30,4	35858

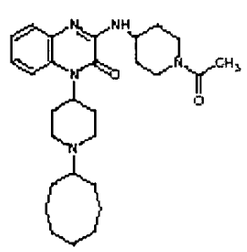
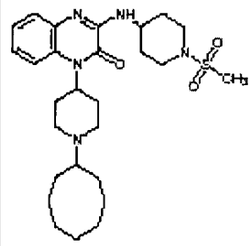
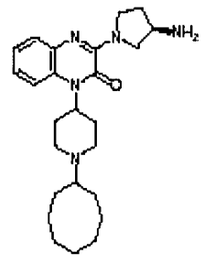
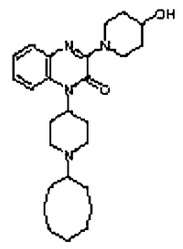
No. Ref	Compuesto	K_i [Promedio ± Desviación St] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opioide		
			Mu	Kappa	Delta
27		48,5 ±7,0	2438 ±493	583 ± 155,2	27790
28		156,3 ±9,4	5244 ±939	1038 ± 252	66315
29		39,8 ±2,6	3780 ±1098	481 ±87	inactivo
30		57,9 ±1,3	1895 ±309	378 ± 62,4	61698

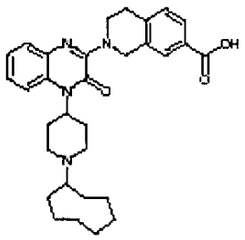
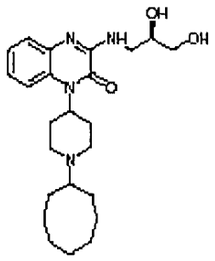
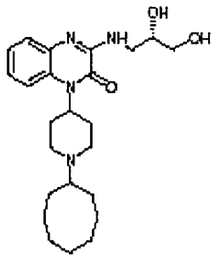
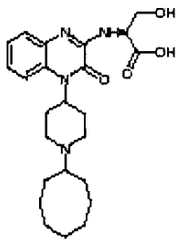
Ref No.	Compuesto	K_i [Promedio ± Desviación St] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opioide		
			Mu	Kappa	Delta
31		36,9 ±3,0	1488 ±321	67,5 ± 7,6	34671
32		37,4 ±7,5	6403 ±1943	354 ± 28,2	548766
33		22,9 ±4,9	3341 ±1068	1282,6 ± 212,1	96003
34		153 ±36	627 ±137	46,34 ± 5,96	26105

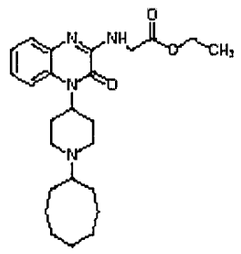
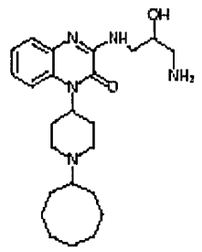
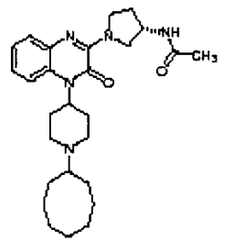
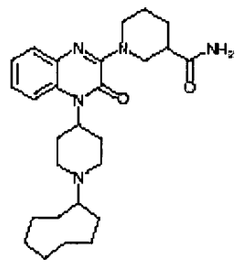
Ref No.	Compuesto	K_i [Promedio ± Desviación St] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opioide		
			Mu	Kappa	Delta
37		18,6 ±3,7	2064 ±346	222,01 ± 34,1	56989
38		5,7 ±1,3	1451 ±313	375 ± 79,5	6673
39		8,6 ±1,9	624 ±22	57,3 ± 7,43	52574
40		309 ±33			

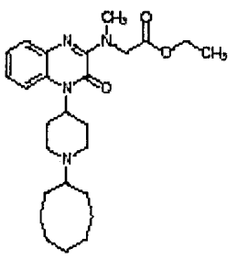
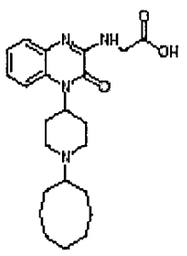
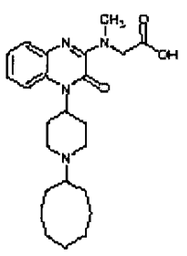
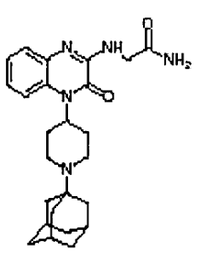
Ref No.	Compuesto	K_i [Promedio ± Desviación St] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opioide		
			Mu	Kappa	Delta
41		426 ±85			
42		36,9 ±4,5	1866 ±27	611,9 ± 37,1	81321
43		42,3 ±6,1	809 ±57	544,2 ± 57	38851
44		111 ±24	513 ±27	301 ± 68,4	45038

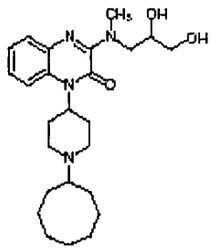
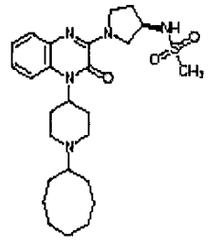
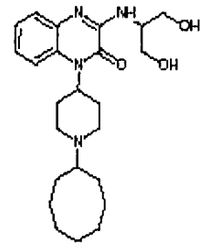
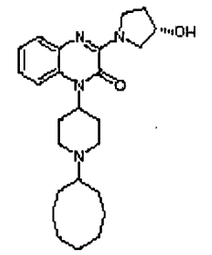
Ref No.	Compuesto	K_i [Promedio ± Desviación St] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opioide		
			Mu	Kappa	Delta
45		46,3 ±3,0	3986 ±1172	805 ± 97,4	46719
46		32,1 ±3,7	1414 ±337	191 ± 34,5	518930
47		42,4 ±2,7	2368 ±245	731 ± 55,1	$> 10^5$
48		355 ±31			

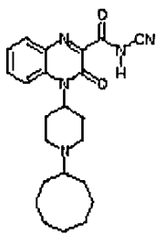
Ref No.	Compuesto	K_i [Promedio ± Desviación St] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opioide		
			Mu	Kappa	Delta
49		70,9 ±7,2	1345 ±153	971 ± 50,6	531427
50		35,2 ±2,1	634 ±28		59230
51		4,0 ±0,6	512 ±79	22 ± 2,1	28106
52		92 ±16	3557 ±1293	712 ± 177	43207

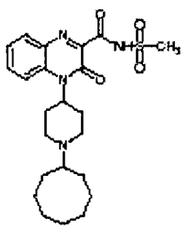
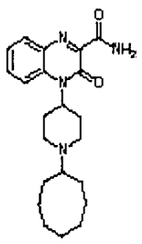
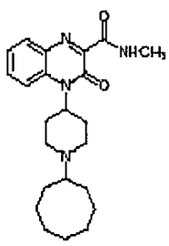
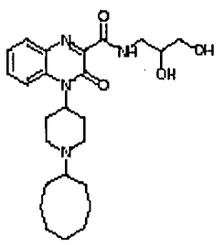
Ref No.	Compuesto	K_i [Promedio ± Desviación St] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opioide		
			Mu	Kappa	Delta
53		332 ±77			
54		31,9 ±4,8	5414 ±591	1195 ± 151	528011
55		24,1 ±7,0	2109 ±765	929 ± 152	530892
56		36,5 ±6,9	5056 ±1453	544 ± 30,7	19145

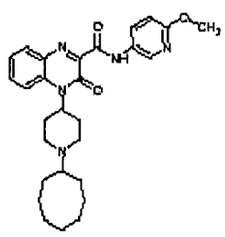
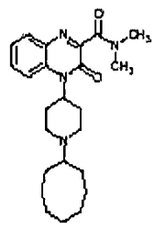
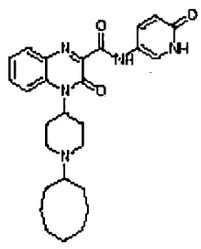
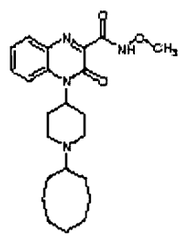
Ref No.	Compuesto	K_i [Promedio ± Desviación St] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opioide		
			Mu	Kappa	Delta
57		45 ±13	1360 ±468	379 ±48,3	532394
58		14,8 ±2,0	524 ±107	175 ± 11,6	45883
59		29,9 ±1,4	3183 ±1005	457 ± 72	53164
60		130 ±29	6657 ±2010	510 ± 125	38477

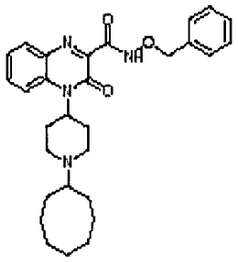
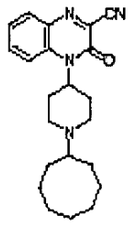
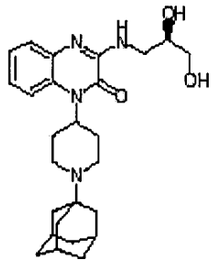
Ref No.	Compuesto	K_i [Promedio ± Desviación St] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opioide		
			Mu	Kappa	Delta
61		130 ±10	4412 ± 953	810 ± 170	28131
62		368 ±39			
63		438 ±36			
64		54,8 ±1,3	9284 ± 2250	4359 ± 796	inactivo

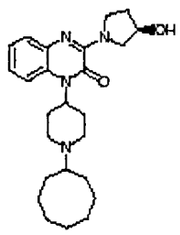
Ref No.	Compuesto	K_i [Promedio ± Desviación Stn] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opioide		
			Mu	Kappa	Delta
65		85,3 ±4,5	3642 ± 704	1149 ± 121	85587
66		15,5 ±1,3	1523 ± 106	587 ± 131	28211
67		19,1 ±0,8	3296 ± 722	666 ± 74	86219
68		49,8 ±3,7	6155 ± 354	1486 ± 180	54999

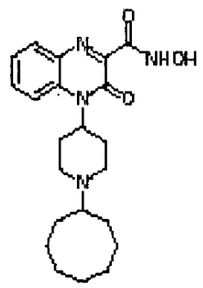
Ref No.	Compuesto	K_i [Promedio ± Desviación St] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opioide		
			Mu	Kappa	Delta
69		4,2 ±0,9	248 ±33	161 ± 47	13091
70		109 ±7	2511 ±193	141 ±10	13080
71		111 ±6,7	7426 ±254	1034 ±232	31727
72		220 ±17	887 ±84	23,4 ±1,1	
73		52,8 ±7,5			
74		12,6 ±0,8	678 ±9	630 ±218	47391
75		273 ±13			

Ref No.	Compuesto	K_i [Promedio ± Desviación St] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opioide		
			Mu	Kappa	Delta
76		375 ±115			
77		10,9 ±1,8	1239 ±162	418 ± 42	21144
78		40,7 ±4,1	1723 ±313	618 ± 107	16831
79		51 ±12	2727 ±260	994 ± 92	20971

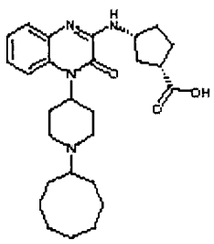
Ref No.	Compuesto	K_i [Promedio ± Desviación St] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opioide		
			Mu	Kappa	Delta
80		13,7 ±4,1	871 ±196	132 ± 18	23741
81		44 ±12	2787 ±843	669 ± 88	20507
82		16,2 ±4,4	2144 ±549	391 ± 71	15770
83		44 ±20	1918 ±621	586 ± 97	10177

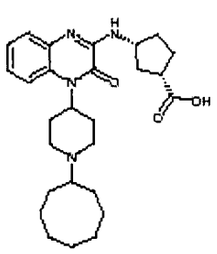
Ref No.	Compuesto	K_i [Promedio ± Desviación St] (nM)			
		ORL-1	Opioid Receptor		
			Mu	Kappa	Delta
84		12,7 ±0,5	1914 ±277	245 ± 46	2712 ± 258
85		92,2 ±10,6	4089 ±1450	182 ±26	17850 ±3075
86		179,4 ±37,3	6758 ±810	83,5 ±12,8	9670 ±2065
87		338 ±6			
88		20,8 ±4,3	1663 ±590	536 ±56	15584
89		75,2 ±6,1	10180 ±2530	4490 ±1110	535200

Ref No.	Compuesto	K_i [Promedio ± Desviación St] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opioide		
			Mu	Kappa	Delta
90		6,42 ±0,71	459,3 ±8,9	253 ±39	38310
91		5,54 ±0,23	394,3 ±4,2	224 ±14	21860
92		41,2 ±0,5	4650 ±657	688 ±189	34954
93		299 ±19			

Ref No.	Compuesto	K_i [Promedio ± Desviación St] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opioide		
			Mu	Kappa	Delta
94		4,42 ±0,43	819 ±29	154 ±19	25250
95		10,71 ±0,64	5570 ±981	2728 ±785	53540
98		8,6 ±0,2	196 ±21	130 ±15	29200
99		109 ±10	1670 ±36	657 ±26	4470 ±170
100		8,2 ±1,2			
101		1,6 ±0,2	590 ±47	14,9 ±2,0	13970 ±180

Ref No.	Compuesto	K_i [Promedio ± Desviación St] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opioide		
			Mu	Kappa	Delta
102		6,5 ±0,5	576 ±46	156 ±20	49120
103		233,7 ±7,8	6700 ±700	4330 ±700	26460
104		120,1 ±9,2	12100 ±1315	5350 ±1000	29775
105		288 ±39			
106		61,4 ±7,3	1172 ±35	2840 ±340	12882
107		285 ±33			

Ref No.	Compuesto	K_i [Promedio ± Desviación St] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opioide		
			Mu	Kappa	Delta
108		607,4 ±9,9			
109		493 ±34			
110		1716 ±177			
111		189 ±16	12825 ±600	19250	35615
112		500 ±10			
113		785 ±72			
114		52,1 ±1,0	2510 ±65	1203 ±200	24072
115		23,8 ±0,9	770 ±55	998 ±92	57741
116		836 ±34			
117		1342 ±71			
118		561 ±75			
119		73,2 ±7,1	3330 ±350	381 ±50	$> 10^5$
120		3,1 ±0,3	210 ±16	55,8 ±6,3	1710 ±340

Ref No.	Compuesto	K_i [Promedio ± Desviación St] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opioide		
			Mu	Kappa	Delta
108		607,4 ±9,9			
109		493 ±34			
110		1716 ±177			
111		189 ±16	12825 ±600	19250	35615
112		500 ±10			
113		785 ±72			
114		52,1 ±1,0	2510 ±65	1203 ±200	24072
115		23,8 ±0,9	770 ±55	998 ±92	57741
116		836 ±34			
117		1342 ±71			
118		561 ±75			
119		73,2 ±7,1	3330 ±350	381 ±50	$> 10^5$
120		3,1 ±0,3	210 ±16	55,8 ±6,3	1710 ±340

Ref No.	Compuesto	K_i [Promedio ± Desviación St] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opioide		
			Mu	Kappa	Delta
171		44,6 ±2,3			
226		20,4 ±4,0	3200 ±125	707 ±51	$> 10^5$
228		4,4 ±1,4	1083 ±61	3320 ±600	> 20,000
205		437 ±36			
207		39,6 ±5,7	1300 ±57	346 ±62	> 20,000
209		78,8 ±2,6	377 ±36	534 ±62	1870
188		16,3 ±2,0	723 ±126	871 ±90	16400
189		10,9 ±1,6	644,2 ±11,9	67,0 ±9,5	11430
337		26,5 ±1,6	706 ±121	220,0 ±7,7	8840
211		34,7 ±2,9	713 ±48	568 ±29	> 20.000
191		60,4 ±3,4	1990 ±289	1493 ±154	37410
193		11,1 ±0,3	6100 ±56	224 ±21	> 20.000

Ref No.	Compuesto	K_i [Promedio ± Desviación St] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opioide		
			Mu	Kappa	Delta
212		14,6 ±0,4	1140 ±60	25,9 ±1,8	> 20.000
218		10,6 ±0,5	2530 ±270	863 ±45	> 20.000
194		158,0 ±9,7	3920 ±915	256 ±38	> 20.000
196		46,1 ±1,4	5200 ±370	1650 ±203	8880 ±970
221		16,8 ±0,4	10900 ±1150	740 ±145	> 20.000
197		74,5 ±5,7	8900 ±410	890 ±230	> 20.000
199		237,3 ±8,4	> 20.000	920 ±360	> 20.000
201		44,8 ±1,8	1600 ±260	1360 ±170	2740 ±850
216		15,8 ±1,1	2250 ±530	134 ±22	> 20.000
203		140 ±20	1470 ±210	750 ±58	> 20.000
180		456 ±74			
305		149 ±23	4420 ±250	780 ±53	> 20.000
174		71,4 ±2,5	2918 ±37	488 ±21	> 20.000

Ref No.	Compuesto	K_i [Promedio ± Desviación St] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opioide		
			Mu	Kappa	Delta
176		101,9 ±4,5	4700 ±238	1153 ±165	1305 ±39
178		10,60 ±0,02	2807 ±307	429 ±75	> 20.000
277		538 ±40			
231		61,7 ±0,7	11942 ± 294	2032 ± 286	547704
306		114,9 ±16,8	1458 ±173	350 ±13	22330
307		170 ±24	1375 ±182	478 ±45	23090

Ref No.	Compuesto	K_i [Promedio ± Desviación St] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opioide		
			Mu	Kappa	Delta
308		77,5 ±17,1	60,2 ±5,8	144 ±16	12160
309		62,9 ±9,8	784 ±43	210 ±11	2045
310		127,6 ±9,3	770 ±37	229 ±23	8680

Ref No.	Compuesto	K_i [Promedio ± Desviación St] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opioide		
			Mu	Kappa	Delta
311		24,6 ±3,0	400 ±48	49,3 ±2,4	2570
240		40,3 ±3,3	480 ±40	46,3 ±3,8	41190
312		35,9 ±6,6	263 ±11	172 ±41	14500
313		35,8 ±9,1	452 ±49	35,3 ±1,3	2220
241		17,7 ±3,6	679 ±69	440 ±79	10900

Ref No.	Compuesto	K_i [Promedio ±Desviación St] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opioide		
			Mu	Kappa	Delta
253		131,4 ±9,2	5300 ±900	2055 ±427	68750
257		1187 ±103			
248		911 ±139			
249		260 ±14	46010	6000 ±2040	533100
259		962 ±62			
255		400 ±22			
251		3294 ±219			
314		59,7 ±4,1	1792 ±112	909 ±49	4925
153		22,2 ±1,8	459 ±18	66,0 ±15,6	530900
261		596 ±16			
245		912 ±72			
243		1345 ±67			
247		89,9 ±8,1	10970	3500 ±623	533800

Ref No.	Compuesto	K_i [Promedio ±Desviación St] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opioide		
			Mu	Kappa	Delta
316		632 ±114			
317		157 ±29	1160 ±19	1720 ±210	> 20.000
272		740 ±105			
274		383 ±45			
270		52,1 ±7,4	2660 ±256	1600 ±307	> 20.000
235		18,1 ±0,8	14300 ±2650	1116 ±18	> 20.000
318		60,8 ±7,9	1930 ±335	835 ±83	7730 ±255

Ref No.	Compuesto	K_i [Promedio ±Desviación St] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opioide		
			Mu	Kappa	Delta
319		611 ±78			
320		15.4 ±4.0	1865 ±240	3090 ±1300	15010 ±380
321		> 20.000			

Ref No.	Compuesto	K_i [Promedio ±Desviación St] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opioide		
			Mu	Kappa	Delta
322		2841 ±961			
323		205 ±35	2800 ±450	> 20.000	> 20.000
324		398 ±59			
233		144 ±37			

Ref No.	Compuesto	K_i [Promedio ±Desviación St] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opioide		
			Mu	Kappa	Delta
325		82 ±24			
266		4,1 ±0,6	679 ±54	1430 ±86	> 20,000
263		47,5 ±6,1	39554	5625 ±1424	525570
237		30,2 ±0,4	16252 ± 3179	2473 ± 85	524333
239		45,5 ±4,4	57791	3272 ± 398	537763
326		24,6 ±1,2	10098	16,2 ±2,2	> 20,000
279		29,9 ±0,7	16913	447 ±79	> 20.000
327		104,2 ±5,8	37211	672,5 ±182,5	> 20.000

Ref No.	Compuesto	K_i [Promedio ± Desviación St] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opioide		
			Mu	Kappa	Delta
282		502 ±82	1445 ± 106	64,2 ± 8,5	32209
284		21,5 ±1,5	8927 ±524	223,4 ±12,1	72511
328		7,7 ±0,1	3877 ±261	102,0 ±6,9	18818 ±507
329		62,2 ±7,5	7122 ±605	31,2 ±8,4	67102
330		66,1 ±5,4			

Ref No.	Compuesto	K_i [Promedio ± Desviación St] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opioide		
			Mu	Kappa	Delta
331		493,3 ±60,2			
332		587,2 ±38,3			
333		29,1 ±2,1	17180 ±6501	5035 ±984	39396
334		38,1 ±7,2	4750 ±262	6866 ±1903	16831 ±820
335		8,6 ±0,7	> 20.000	5154 ±809	> 20.000
286		2,8 ±0,8	> 20.000	16760 ±1446	> 20.000

Ref No.	Compuesto	K_i [Promedio ± Desviación St](nM)			
		ORL-1	Receptor Opioide		
			Mu	Kappa	Delta
288		1,8 ±0,3	2060 ±199	565 ±62	>20.000
336		3,6 ±0,6	3291 ±186	365 ±98	5437 ±796
290		1,4 ±0,1	699 ±100	375 ±157	3155 ±1282
292		8,5 ±0,9	3429 ±865	4470 ±160	2141 ±507
294		2,5 ±0,1	709 ±94	425 ±112	1606 ±155
299		289 ±15			

Ref No.	Compuesto	K_i [Promedio ± Desviación St] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opioide		
			Mu	Kappa	Delta
300		9,0 ±1,5	443	63,4 ±8,8	106 ±30
296		4,8 ±0,9	1029 ± 108	1547 ± 604	1970 ± 259
298		2,0 ±0,1	396 ± 5,5	469 ± 157	1523 ± 523
301		29,8 ±4,0	487 ± 61	162 ± 35	1396 ± 241
302		9,9 ±0,8	160 ± 18	85.4 ± 18,8	2863 ± 334

Ref No.	Compuesto	K_i [Promedio ± Desviación St] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opioide		
			Mu	Kappa	Delta
303		35,4 ±0,6	664 ± 79	1582 ± 393	1102 ± 456
304		13,8 ±2,1	397 ± 71	523 ± 75	667 ± 232
222		30,2 ±2,8	1862 ± 433	2889 ± 593	2027 ± 582
350		382 ±74			
351		33,5 ±3,3	368 ±97	129,5 ±14,4	11275

Ref No.	Compuesto	K_i [Promedio ± Desviación St] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opioide		
			Mu	Kappa	Delta
352		11,5 ±1,3	307,1 ±4,0	49,7 ±3,8	1743 ±57
353		22,9 ±1,6	689 ±64	589 ±211	1159 ±260
354		10,5 ±2,2	292 ±81	20,6 ±1,1	386 ±73
355		128,0 ±7,9	5490 ±85	3891 ±920	> 20.000

Ref No.	Compuesto	K_i [Promedio ± Desviación St] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opioide		
			Mu	Kappa	Delta
356		43,1 ±3,4	1436 ±215	76 ±21	18180
357		364 ±18			
358		9,0 ±1,1	1600 ±55	640 ±126	8900 ±2390

Ref No.	Compuesto	K_i [Promedio ± Desviación St] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opioide		
			Mu	Kappa	Delta
359		11,6 ±1,5	407 ±33	1756 ±308	1011 ±239
360		202,8 ±7,1	3825 ±576	2691 ±189	> 20.000
361		5,7 ±0,4	4450 ±1224	6143 ±1617	> 20.000
362		2,4 ±0,2	1631 ±77	2280 ±213	4763 ±509

Ref No.	Compuesto	K_i [Promedio ± Desviación St] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opioide		
			Mu	Kappa	Delta
363		250 ± 22	14374	10240 ± 2400	7100 ± 1560
364		1,4 ± 0,1	670 ± 220	63 ± 15	758 ± 95
365		1828 ± 123			
366		50,0 ± 4,7	1759 ± 276	480,5 ± 26,5	2856 ± 763

Ref No.	Compuesto	K_i [Promedio ± Desviación St] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opioide		
			Mu	Kappa	Delta
367		374 ± 73			
368		828 ± 126			
369		178 ± 17	4032 ± 1010	5345 ± 1725	> 20.000
370		1300 ± 50			

Ref No.	Compuesto	K_i [Promedio ± Desviación St] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opioide		
			Mu	Kappa	Delta
371		496 ± 68			
372		188 ± 17			

Tabla 2: Respuesta de Actividad de los Compuestos de Piperidina tipo Quinoxalina Sustituida

No, Ref	GTPγS (EC_{50}: nM, Emax:%) [media ± SEM]					
	ORL-1		Receptor Opioide			
			Mu		Kappa	
	EC_{50}	Emax	EC_{50}	Emax	EC_{50}	Emax
1	1850 ± 190	43 ± 1,7				
2	580 ± 92	47,3 ± 2,0			2110 ± 424	14,7 ± 1,5
3	602 ± 95	51,7 ± 3,7				
4	1001 ± 105	83 ± 1,5			846 ± 80	30,5 ± 2,9
5	293 ± 47	73 ± 3,5			801 ± 208	13 ± 0,6
6	76 ± 74	85,3 ± 4,4			1643 ± 150	34,7 ± 1,7
7	979 ± 40	67,3 ± 1,9			9777 ± 2022	14,7 ± 1,5
8	4560 ± 1120	55,7 ± 4,2				
9	79,1 ± 6,9	39 ± 1,5			1523 ± 153	12 ± 0,6
10	553 ± 59	34 ± 1,5			2227 ± 565	39,8 ± 4,8
11	900 ± 48	45,7 ± 1,8				
12	452 ± 66	47,7 ± 3,5			1404 ± 86	28 ± 2,1
13	1690 ± 166	68,7 ± 2,4				
14	4650 ± 238	54,7 ± 2,6				
15	179 ± 24	93,7 ± 5,4			794 ± 14	28,3 ± 3,2
16	3745 ± 93	61 ± 2			10810 ± 3960	16 ± 3,1
No,	GTPγS (EC_{50}: nM, Emax:%) [media ± SEM]					

Ref						
	ORL-1		Receptor Opioide			
			Mu		Kappa	
	EC_{50}	Emax	EC_{50}	Emax	EC_{50}	Emax
17	7871 ± 2230	100 ± 9			6663 ± 286	7 ± 1,2
18	1284 ± 84	69,0 ± 2,7			5125 ± 716	28,3 ± 3,4
19	286 ± 30	115,3 ± 6,7				
21	1466 ± 50	71,7 ± 1,2			460 ± 130	13 ± 1,2
22	440 ± 39	64 ± 3,6			690 ± 86	31 ± 1,2
23	950 ± 94	73,7 ± 2,3			1896 ± 380	6,83 ± 0,6
24	611 ± 71	78 ± 2,3			7122 ± 1182	15,7 ± 2,6
25	781 ± 26	79 ± 2,5				
26	108,6 ± 5,9	85,3 ± 2,7	2883 ± 1286		2076 ± 302	17,3 ± 0,9
27	969 ± 89	92,3 ± 0,9				
28	1880 ± 285	80,3 ± 1,2				
29	468 ± 81	85 ± 0,6			3812 ± 747	8,25 ± 0,48
30	699 ± 19	92,7 ± 3,5			3967 ± 1203	9,67 ± 1,5
31	335 ± 32	76,3 ± 3,9			1400 ± 49	39,3 ± 2,0
32	406 ± 42	76 ± 0,6			7031 ± 662	29 ± 3,5
33	211 ± 21	71,3 ± 3,7				
34	1077 ± 140	43 ± 2,1			187 ± 41,6	26 ± 7
37	265 ± 31	97,7 ± 4,8			1499 ± 281	29 ± 5,1
38	71,2 ± 8,1	119,7 ± 2,7			8763 ± 1214	7 ± 1,2
39	88 ± 30	78 ± 10			285 ± 54	12,7 ± 4,1
42	543 ± 27	86,3 ± 2,4			4367 ± 1002	8,67 ± 0,33
43	474 ± 67	88,3 ± 2,7	6439 ± 1518	1,77 ± 0,4	311,2 ± 39,6	12,67 ± 1,5
44	392,2 ± 6,6	38 ± 3,8	8696 ± 3404	4 ± 1	980 ± 155	20,33 ± 1,9
45	169 ± 58	98,7 ± 9,5			5331 ± 608	10 ± 0,6
46	399 ± 56	112,7 ± 2,3			4105 ± 223	30 ± 1,5
47	418,7 ± 12,7	98,7 ± 4,4			3515 ± 466	10,67 ± 1,2
49	808 ± 110	76,3 ± 5,4			5398 ± 125	9,33 ± 0,7
50	367 ± 11	68 ± 2,5	689761	6 ± 4		
51	49,1 ± 8,2	107 ± 3,1	6125 ± 419	2,33 ± 0,7	276 ± 42	11 ± 2,5
52	957 ± 35	99 ± 4,6			2816 ± 93	9 ± 0,6
54	464 ± 28	100,3 ± 3,3				
55	421 ± 50	106,7 ± 3,7			4862 ± 1205	9,33 ± 0,9
56	113 ± 11	48,7 ± 1,9			2545 ± 960	14 ± 1
57	486 ± 34	85,3 ± 5,0			5238 ± 1981	12 ± 1
58	151,4 ± 7,9	96 ± 2,9	13779 ± 5344	4,67 ± 0,3	5930 ± 1751	13 ± 1,5
59	383 ± 63	106,5 ± 3,8			5040 ± 774	12 ± 0,6
60	2137 ± 661	88,7 ± 6,3			6901 ± 1020	16,67 ± 0,7
61	1234 ± 238	73,3 ± 2,3			7826 ± 1712	7,67 ± 1,8

5

No. Ref	GTPγS (EC_{50}: nM, Emax:%)[media ± SEM]	
	ORL-1	Receptor Opioide

			Mu		Kappa	
	EC_{50}	Emax	EC_{50}	Emax	EC_{50}	Emax
64	457 ± 90	87,7 ± 2,3				
65	348 ± 22	107,7 ± 3,3				
66	107,6 ± 15,1	109,3 ± 5,4			3543 ± 1799	13,7 ± 1,2
67	84,9 ± 4,3	78,3 ± 3,8			6571 ± 1028	16,7 ± 0,3
68	478 ± 6,4	101 ± 5,9				
70	788 ± 44	54,7 ± 1,3			2103 ± 403	12,7 ± 0,9
71	964 ± 116	65,3 ± 2,6				
72	1479 ± 116	42,0 ± 2,9			297 ± 195	47,0 ± 1,2
73	377 ± 115	15,7 ± 1,7				
74	184 ± 21	113,3 ± 3,3	4066 ± 137	10,0 ± 0,6	1222 ± 349	11,3 ± 1,5
77	97,8 ± 9,7	128 ± 4,7				
78	363 ± 20	102,3 ± 5,7			3463 ± 1057	11,3 ± 1,3
79	703 ± 39	88,3 ± 2,4			3885 ± 1542	11,3 ± 1,2
81	469 ± 8	79,3 ± 3,2			1709 ± 376	4,7 ± 0,7
82	181,4 ± 9,8	102 ± 3,2			3019 ± 559	8
83	558 ± 77	79 ± 2,5			1981 ± 152	11,3 ± 1,5
84	182 ± 22	105,3 ± 1,7			4013 ± 406	33,3 ± 0,9
85	197 ± 35	67,0 ± 3,2	3118 ± 525	22 ± 2	1936 ± 141	27,0 ± 1,7
86	422 ± 40	116,7 ± 7,4	529310		362 ± 54	11,8 ± 0,6
88	201 ± 27	110,7 ± 2,9			2278 ± 266	16 ± 0,6
89	806 ± 85	74,3 ± 3,4				
90	72,7 ± 13,7	104,7 ± 3,8	3569 ± 1391	9,7 ± 0,3	6001 ± 444	9,3 ± 1,4
91	51,7 ± 14,3	113,7 ± 2,0	6198 ± 677	16,3 ± 1,2	4145 ± 457	10,3 ± 0,9
92	510 ± 100	74,3 ± 6,0			2267 ± 101	3,3 ± 0,7
94	61,3 ± 5,6	113 ± 8	7001 ± 3621	13 ± 2,1	1125 ± 434	17 ± 2,7
95	92 ± 14	103,3 ± 5,2				
98	93,1 ± 8,3	83,3 ± 8,0	2150 ± 390	14	3150 ± 860	12,7 ± 2,7
99	1230 ± 158	74,7 ± 4,5			$> 10^5$	0,7 ± 0,9
100	19,1 ± 3,6	29 ± 2				
101	17,0 ± 4,2	105,7 ± 5,0	4900 ± 2050	9,7 ± 0,7	32770	15,3 ± 4,1
102	103 ± 18	112,3 ± 6,3	4500 ± 1500	8,7 ± 3,4	960 ± 167	5,7 ± 0,3

No, Ref	GTPγS (EC_{50}: nM, Emax:%) [media ± SEM]					
	ORL-1		Receptor Opioide			
			Mu		Kappa	
	EC_{50}	Emax	EC_{50}	Emax	EC_{50}	Emax
103	3240 ± 400	73,7 ± 4,4				
104	2428 ± 219	86,3 ± 5,2				
106	400 ± 44	55,3 ± 5,8				

111	3024 ± 477	84 ± 10				
114	924 ± 42	73 ± 2				
115	43,6 ± 0,9	35,3 ± 2,3	1061 ± 52	93	3512 ± 647	18 ± 2
119	3663 ± 171	62,0 ± 1,5			5997 ± 517	59,3 ± 2,3
120	41,3 ± 4,2	94,0 ± 3,6	79340		831 ± 86	8,7 ± 0,3
121	265 ± 27	89,7 ± 5,4	3485 ± 445	9,7 ± 1,2	2930 ± 132	10,7 ± 1,2
122	67,6 ± 3,0	87,3 ± 3,9	5111 ± 1661	8,7 ± 0,3	1365 ± 285	8,3 ± 0,9
123	2351 ± 369	110,5 ± 6,5			3779 ± 1268	9,0 ± 1,2
124	1358 ± 89	115 ± 5				
125	66,9 ± 7,1	107,3 ± 2,4	3600 ± 825	10,8 ± 2,1	2560 ± 470	10,3 ± 1,8
126	594 ± 83	105,0 ± 0,6	3580 ± 140	10,6 ± 1,2	4680 ± 975	8,3 ± 0,9
127	31,3 ± 3,8	127,0 ± 5,3	1365 ± 250	12,5 ± 1,4	2450 ± 490	17
128	209 ± 31	102,7 ± 2,7	1350 ± 125	12,0 ± 0,8	4340 ± 610	12,7 ± 1,5
129	182,6 ± 7,5	107,7 ± 3,7	1750 ± 40	9,7 ± 0,6	3855 ± 572	8,3 ± 0,3
130	40,6 ± 2,4	59,7 ± 0,3	336 ± 47	23 ± 1		
133	473 ± 27	81,3 ± 3,0	1138 ± 281	9 ± 1	1138 ± 281	9 ± 1
226	357 ± 84	83			4567 ± 1257	7,7 ± 0,3
228	53,6 ± 8,4	101,3				
207	946 ± 85	60			1943 ± 548	6,0 ± 1,5
209	1211 ± 54	69	1750 ± 76	10,5	9700 ± 3550	3,7
188	103,7 ± 14,3	36,5	4940 ± 525	11,5	3340 ± 1590	3,3
189	175 ± 13	90	>20.000	21	>20.000	0,25
337	438 ± 15	78	7120 ± 380	9,1	>20.000	10,7
211	337 ± 20	38	1080 ± 235	4,2	2260 ± 480	9
191	956 ± 67	67 ± 1,5				
193	94,4 ± 19,0	34,5 ± 1,6			4727 ± 1215	13 ± 2,1
212	195 ± 13	78,7 ± 3			382 ± 97	6,7 ± 1,8
218	85 ± 17	53,7 ± 2,3			4839 ± 2411	9,7 ± 1,8
194	1760 ± 119	46,7 ± 1,9			>20.000	0
196	293 ± 23	40,3 ± 2,3				
221	277,1 ± 5,6	80,3 ± 3,8			4458 ± 865	9,3 ± 1,3
197	517 ± 48	31,3 ± 1,8			5960 ± 561	7,7 ± 1,2
199	1774 ± 296	39 ± 1			>20.000	0
201	1299 ± 240	84 ± 1,2				
216	397 ± 26	81 ± 3			>20.000	0,3
203	3856 ± 15	73,3 ± 1,7			4587 ± 1293	6,3
305	394 ± 53	42,3 ± 2,9			>20.000	1,0
174	1619 ± 224	69,7 ± 5,2			>20.000	0,3
176	1519 ± 105	50,3 ± 4,4				

No. Ref	GTPγS (EC_{50}: nM, Emax: %) [media ± SEM]					
	ORL-1		Receptor Opioide			
			Mu		Kappa	
	EC_{50}	Emax	EC_{50}	Emax	EC_{50}	Emax
178	125,0 ± 8,4	83,3 ± 5,4			3206 ± 379	6,3 ± 0,9
306	548 ± 57	82,3 ± 3,7			2194 ± 744	5,7 ± 0,8
307	400 ± 72	54,0 ± 2,3			4787 ± 336	11,3 ± 1,2
308	379 ± 58	97,7 ± 2,9	63410	10,3 ± 0,3	28900	24,7 ± 8,7
309	659 ± 155	92,7 ± 2,3	7780 ± 689	33,2 ± 4,3	24960	32,3 ± 9,2
310	419 ± 62	81,3 ± 3,2	7406 ± 723	16,0 ± 1,7	8526 ± 2196	14,0 ± 6,7
311	78,6 ± 12,5	74,7 ± 1,8	20640	14,0	28150	31,3 ± 3,8
240	103 ± 23	58,3 ± 1,9	9871 ± 1430	7,7 ± 0,6	6241 ± 2805	10,3 ± 5,3
312	138,2 ± 8,1	56,5 ± 2,3	10896 ± 666	17,7 ± 0,7	11751 ± 4518	20,3 ± 2,6
313	269 ± 53	67 ± 53	21190	12,3 ± 0,3	3946 ± 2100	12,0 ± 4,0
241	114 ± 16	87,3 ± 5,0	3922 ± 139	11,0 ± 0,6	450 ± 180	3,7 ± 0,3
253	3573 ± 302	67,8 ± 1,9				
249	4252 ± 181	95,8 ± 3,6				
314	453 ± 66	61,0 ± 0,6			4425 ± 1516	10,3 ± 0,9
153	210 ± 21	58,3 ± 1,6	643 ± 13	3,0 ± 0,4	667025	1,0 ± 2,0
247	271 ± 16	33,3 ± 2,2				
317	647 ± 27	58,3 ± 3,9				
270	1016 ± 203	99,3 ± 1,3				
235	207 ± 10	88 ± 5				
318	236 ± 13	44 ± 1,7			2177 ± 656	6,7 ± 1,9
320	103,6 ± 7,8	80 ± 4,8				
233	503 ± 105	29 ± 3				
325	109 ± 14	15 ± 1,2				
266	33,8 ± 1,0	80 ± 2,2	395,4 ± 43,3	6,6 ± 0,7		
263	298 ± 26	69 ± 2,9				
326	214 ± 31	68 ± 3			429 ± 62	11,7 ± 0,3
279	471 ± 54	59 ± 2			>20.000	4,3 ± 1,3
282	211,7 ± 0,9	58 ± 1,2			13444 ± 962	10,0 ± 1,2
284	618 ± 47	73,3 ± 3,7			>20.000	8,0 ± 1
328	101,6 ± 5,2	75,3 ± 1,9			4397 ± 1592	15,0 ± 2,5
329	321 ± 28	66,3 ± 2,4			552 ± 77	13,0 ± 1,7
330	75,4 ± 9,1	19 ± 1,5				
333	1831 ± 159	60,0 ± 1,7				
334	293 ± 15	68,7 ± 3,4				
335	174 ± 10	117 ± 5				
286	17 ± 2,7	105,3 ± 5,7				
288	11,6 ± 0,6	104 ± 4,6			>20.000	3,3 ± 1,9
336	32,0 ± 5,0	80,3 ± 2,2			>20.000	6,0 ± 1,5
290	11,1 ± 1,0	96,5 ± 1,9	3389 ± 838	17,3 ± 2,9	1770 ± 421	12,7
292	106,0 ± 3,8	97,5 ± 1,3				
294	28,1 ± 2,1	106,3 ± 0,9	5705 ± 574	14,7 ± 1,5	1258 ± 258	20,0
300	53,1 ± 8,5	57,7 ± 2	5265 ± 1497	12 ± 1,8	208 ± 70	8,7 ± 1,3

5

	GTPγS (EC_{50}:nM, Emax:%) [media ± SEM]

Ref No.	ORL-1		Receptor Opioide			
			Mu		Kappa	
	EC_{50}	E_{max}	EC_{50}	E_{max}	EC_{50}	E_{max}
301	208 ± 16	82,0 ± 2	6181 ± 1252	40,7 ± 3,2	1506 ± 494	10 ± 0,6
302	85 ± 4	98,3 ± 1,7	1365 ± 251	56 ± 6,5	1484 ± 367	7 ± 0,6
303	298 ± 23	90,0 ± 2	5468 ± 552	45,7 ± 7,8		
304	150 ± 6	102,7 ± 2,7	1727 ± 402	50,7 ± 2,9	3269 ± 939	6,7 ± 1,2
351	361 ± 58	53,3 ± 0,6	36425	20,0 ± 0,6	46490	63 ± 11
352	199 ± 40	80,0 ± 1,7	1727 ± 321	8,9 ± 0,5	3734 ± 971	13,0 ± 2,3
353	219 ± 20	57,0	6980 ± 1255	31,7	7660 ± 1140	20,0
354	37,55 ± 1,31	87,0	1409 ± 248	21,7	>20.000	5,3
355	1855 ± 414	74,7 ± 3,8				
356	686 ± 41	93,3 ± 8			>20.000	3,3 ± 1,2
358	62,6 ± 14,1	101,3 ± 5,7			1960 ± 806	11,7 ± 2,3
359	133,7 ± 2,7	89,7 ± 5,2	3615 ± 730	28,7 ± 1,2		
360	1667,1 ± 18,4	57,3 ± 4,1				
361	57,2 ± 3,1	58,7 ± 2,4				
362	4,0 ± 0,9	47,8				
363	4088 ± 1164	67,0 ± 5,8				
364	9,22 ± 0,44	61,8	571,8	9,5	>20.000	9,8
366	925 ± 101	86,5 ± 2,6		1169 ± 368		30,3
369	545 ± 85	37,7 ± 0,7				
372	214 ± 57	20,7 ± 3,8				

5.58 Ejemplo 58: Ensayos *in Vivo* para la Prevención o el Tratamiento del dolor

Animales de ensayo:

Cada experimento utilizo ratas que pesaban entre 200-260 g al inicio del experimento. Las ratas fueron albergadas en grupos y tuvieron libre acceso al alimento y agua en todo momento, excepto antes de la administración de un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida cuando se retiro el alimento durante 16 horas antes de la dosificación. Un grupo control actúo como la comparación para las ratas tratadas con un Compuesto de Piperidina tipo Quinoxalina Sustituida. Al grupo control se le administro el vehiculo para el compuesto de Piperidina tipo Quinoxalina Sustituida. El volumen de vehículo administrado al grupo

control fue el mismo que el volumen de vehículo y Compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida administrado al grupo de ensayo.

Dolor Agudo:

Para evaluar las acciones de de un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida para el tratamiento o prevención del dolor agudo, se puede utilizar el ensayo del coletazo en ratas. Las ratas son delicadamente retenidas de forma manual y la cola es expuesta a un haz focalizado de calor radiante en un punto de 5 cm desde la punta utilizando una unidad flick (Modelo 7360, comercialmente disponible de Ugo Basile de Italia). Las latencias del coletazo se definen como el intervalo entre el establecimiento del estimulo térmico y el golpe de la cola. Los animales que no responden dentro de 20 segundos se retiran de la unidad del coletazo y se asigna una latencia de retiro de 20 segundos. Las latencias del coletazo se miden inmediatamente antes (pre-tratamiento) y a la 1, 3, y 5 horas luego de la administración de un Compuesto de Piperidina tipo Quinoxalina Sustituida. Los datos se expresan como la latencia (s) del coletazo y el porcentaje del efecto máximo posible (% MPE), es decir, 20 segundos, el cual se calcula como sigue:

$$\% \text{ MPE} = \frac{[\text{(latencia post administración)} - \text{(latencia pre administración)}]}{\text{(latencia a los 20 s pre-administración)}} \times 100$$

El ensayo del coletazo en ratas se describe en F.E. D'Amour *et al.*, "A Método for Determining Loss of Pain Sensation," *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 72:74-79 (1941).

Dolor inflamatorio:

Para evaluar las acciones de un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida para el tratamiento o prevención de dolor inflamatorio, se utilizó el modelo de dolor inflamatorio del adyuvante completo de Freund ("FCA"). La inflamación inducida por FCA de la extremidad trasera de la rata se asocia con el desarrollo de hiperalgesia inflamatoria mecánica persistente y provee una predicción confiable de la acción anti-hiperalgésica de drogas analgésicas clínicamente útiles (L. Bartho *et al.*, "Involvement of Substituted Quinoxaline-Type Bridged-Piperidina Compounds Inflammation," *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacol.* 342:666-670 (1990)). A la extremidad trasera izquierda de cada animal se administró una inyección intraplantar de 50 µL de FCA 50%. A las 24 horas después de la inyección, se evaluó al animal en cuanto a la respuesta frente a un estímulo mecánico nocivo determinando el PWT, como se describe más adelante. Luego se administró a las ratas una única inyección de 1, 3, 10 o 30 mg/kg ya sea de un compuesto de Piperidina tipo Quinoxalina Sustituida; 30 mg/kg de un control seleccionado de Celebrex, indometacina o naproxeno; o un vehículo. Luego se determinó las respuestas al estímulo mecánico nocivo a las 1, 3, 5 y 24 horas después

de la administración. El porcentaje de reversión de hiperalgesia para cada animal se definió como:

$$\% \text{ Reversión} = \frac{[\text{(post administración PWT)} - \text{(pre-administración PWT)}]}{[\text{(línea basal PWT)} - \text{(pre-administración PWT)}]} \times 100$$

Las evaluaciones de las acciones de los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida que fueron probados revelaron que estos compuestos eran eficaces, por ejemplo, los Compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida redujeron de manera importante la hiperalgesia térmica inducida por FCA, con valores de ED_{50} desde alrededor de 0,1 mg/kg hasta alrededor de 20 mg/kg y valores de % de reversión máximo desde alrededor de 20% hasta alrededor de 100%. Por ejemplo, para el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **241** el valor ED_{50} para la reversión de la hiperalgesia térmica fue de 2,7 mg/kg a la 1ª hora después de la administración, 3,8 mg/kg a las 3 horas después de la administración, y 2,3 mg/kg a las 5 horas después de la administración del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **241**. Adicionalmente, el % de reversión máxima de la hiperalgesia térmica fue de alrededor de 80% a las 3 horas después de la administración del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **241**. Y, para el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **74** el valor de ED_{50} para la reversión de la hiperalgesia térmica fue de 8,5 mg/kg a la 1ª hora después de la administración, 4,0 mg/kg a las 3 horas después de la administración, y 7,8 mg/kg a las 5 horas después de la administración del compuesto de Piperidina Tipo

Quinoxalina Sustituida **74**. Adicionalmente, el % de reversión de la hiperalgesia térmica fue de alrededor de 80% a las 3 horas después de la administración del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **74**.

Además, para el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **362**, el valor de ED_{50} para la reversión de la hiperalgesia térmica fue de 0,8 mg/kg a la 1ª hora después de la administración, 1,5 mg/kg a las 3 horas después de la administración, y 3,0 mg/kg a las 5 horas después de la administración del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **362**. Adicionalmente, el % de reversión de la hiperalgesia térmica después de la administración de una dosis de 3 mg/kg fue de 86% a la 1ª hora después de la administración, 51% a las 3 horas después de la administración, y 27% a las 5 horas después de la administración del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **362**. Y, para el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **361**, frente a la administración de una dosis de 5 mg/kg, el porcentaje de reversión de hiperalgesia térmica fue de 36% de reversión a la 1ª hora después de la administración, 90% de reversión a las 3 horas después de la administración, y 70% de reversión a las 5 horas después de la administración del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **361**. Y, para el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **358**, frente a la administración de una dosis de 5 mg/kg, el porcentaje de reversión de hiperalgesia térmica fue de un 34% de reversión a la 1ª hora después de la administración, 46% de reversión a

las 3 horas después de la administración, y 79% de reversión a las 5 horas después de la administración del compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **358**.

De manera sorprendente y muy preferible, los compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **358**, **361**, y **362** también poseen efectos secundarios reducidos sobre el comportamiento anormal, tal como sedación, hiperactividad y/o hipoactividad reducidas. Además y sorprendente, el compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida **362** posee efectos secundarios cardiovasculares reducidos. Estos efectos secundarios fueron determinados utilizando métodos conocidos: un ensayo *in vitro* hERG (un gen humano eter a-go-go) como se describe en Z. Zhou et al., "Properties of HERG Channels Stably Expressed in HEK 293 Cell Studied at Physiological Temperature," *Biophysical J.* 74:230-241 (1998); y APD (duración potencial de la acción) en las fibras de Purkinje de cobayos como se declara en J.A. Hey, "The Guinea Pig Model for Assessing Cardiotoxic Proclivities of Second Generation Antihistamines," *Arzneimittelforschung* 46(8):834-837 (1996).

Dolor neuropático:

Para evaluar las acciones de un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida para el tratamiento o prevención de dolor neuropático, se pueden utilizar el modelo Seltzer o el modelo Chung.

En el modelo Seltzer, se utilizó el modelo de dolor neuropático con ligazón parcial del nervio ciático para producir la hiperalgesia neuropática en ratas (Z. Seltzer *et*

al., "A Novel Behavioral Neuropathic Pain Model Disorders Produced in Rats by Partial Ciatic Nerve Injury," *Pain* 43:205-218 (1990)). La ligazón parcial del nervio ciático izquierdo se realizó bajo anestesia por inhalación de isoflurano/O_2. Luego de la inducción de la anestesia, se rasuró el muslo izquierdo de la rata y se expuso el nervio ciático a un nivel elevado del muslo a través de una pequeña incisión y se limpió cuidadosamente de los tejidos conectivos que le rodean en un sitio cerca del trocanter justo distal al punto en el cual se bifurcan los nervios semitendinosos del biceps posterior del nervio ciático común. Se insertó una sutura de seda 7-0 en el nervio con una mini aguja 3/8 curvada, de corte reverso y se ligó firmemente de modo que el 1/3 a ½ dorsal del grosor del nervio se mantuvo dentro de la ligadura. Se cerró la herida con una única sutura de músculo (4-0 nylon (Vicril)) y adhesivo de tejido vetbond. Luego de la cirugía, se espolvoreó el área de la herida con antibiótico en polvo. En las ratas que se simulo el tratamiento, se las sometió a un procedimiento quirúrgico idéntico con la excepción que el nervio ciático no se manipuló. Luego de la cirugía, se peso a los animales y se les colocó en una almohadilla tibia hasta que se recuperaron de la anestesia. Se devolvió los animales a sus jaulas albergue hasta que se inició el ensayo de comportamiento. Se evaluó a los animales en cuanto a la respuesta a un estímulo mecánico nocivo determinando el PWT, como se describe más abajo, antes de la cirugía (línea basal), luego inmediatamente antes de y a las 1, 3, y 5 horas después de la

administración de la droga en la pata trasera del animal. Se definió el porcentaje de reversión de hiperalgesia neuropática como:

$$\% \text{ Reversión} = \frac{[\text{(post administración PWT)} - \text{(pre-administración PWT)}]}{[\text{(línea basal PWT)} - \text{(pre-administración PWT)}]} \times 100$$

En el modelo Chung, se utiliza el modelo de dolor neuropático mediante ligazón del nervio espinal para producir hiperalgesia mecánica, hiperalgesia térmica y alodinia táctil en ratas. Se realiza la cirugía bajo anestesia con inhalación de isoflurano/O_2. Luego de la inducción de la anestesia, se realiza una incisión de 3 cm y se separan los músculos paraespinales izquierdos del proceso espinoso en los niveles L_4-S_2. El proceso transverso L_6 es retirado de manera cuidadosa con un par de pequeñas pinzas para identificar de manera visual los nervios espinales L_4-L_6. Se aísla el nervio espinal izquierdo L_5 (o L_5 y L_6) y se liga firmemente con hilo de seda. Se confirma una hemostasis completa y se sutura la herida utilizando suturas no absorbibles, tales como suturas de nylon o corchetes de acero inoxidable. En aquellas ratas en las cuales se simuló el tratamiento se las sometió a un procedimiento quirúrgico idéntico a excepción que el/los nervio(s) espinal(es) no se manipula(n). Luego de la cirugía se pesó a los animales, se les administró una inyección subcutánea (s.c.) se suero fisiológico o ringer lactato, se espolvoreó el área de la herida con antibiótico en polvo y se las mantuvo sobre una almohadilla tibia hasta que se

recuperaron de la anestesia. Luego se devolvió a los animales a sus jaulas hasta el inicio del ensayo de comportamiento. Se evaluó a los animales en cuanto a la respuesta frente a un estímulo mecánico nocivo determinando el PWT, como se describe más abajo, antes de la cirugía (línea basal), luego inmediatamente antes de y 1, 3, y 5 horas después de administrar un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida a la extremidad trasera izquierda del animal. También se puede evaluar al animal en cuanto a una respuesta frente a un estímulo térmico nocivo o para la alodinia táctil, como se describe mas adelante. El modelo Chung para el dolor neuropático se describe en S.H. Kim, "An Experimental Model for Peripheral Neuropathy Produced by Segmental Spinal Nerve Ligation in the Rat," *Pain* 50(3):355-363 (1992).

Respuesta al Estímulo Mecánico como una evaluación de Hiperalgesia:

Se puede utilizar el ensayo de presión de la extremidad para evaluar la hiperalgesia mecánica. Para este ensayo, se determinaron los umbrales de retiro de la pata trasera (PWT) frente a un estímulo mecánico nocivo utilizando un analgesímetro (Modelo 7200, comercialmente disponible en Ugo Basile de Italia) como se describe en C. Stein, "Unilateral Inflammation of the Hindpaw in Rats as a Model of Prolonged Noxious Stimulation: Alterations in Behavior and Nociceptive Thresholds," *Pharmacol. Biochem. and Behavior* 31:451-455 (1988). Se fijó el peso máximo que se puede

aplicar a la extremidad trasera en 250 g y se consideró como punto final el retiro completo de la extremidad. Se determinó el PWT una vez para cada rata en cada punto de tiempo y se probó ya sea solo la extremidad afectada (ipsilateral), o ambas la ipsilateral y la contralateral (no dañada).

Respuesta al Estímulo térmico como una evaluación de Hiperalgesia térmica:

Se puede utilizar el ensayo plantar para evaluar la hiperalgesia térmica. Para este ensayo, se determinaron las latencias del retiro de la extremidad trasera frente a un estímulo térmico nocivo utilizando un aparato de ensayo plantar (comercialmente disponible en Ugo Basile de Italia) siguiendo la técnica descrita por K. Hargreaves *et al.*, "A New and Sensitive Method for Measuring Thermal Nociception in Cutaneous Hyperalgesia," *Pain* 32(1):77-88 (1988). Se fijó el tiempo máximo de exposición a los 32 segundos para evitar el daño del tejido y se consideró como el punto final a cualquier retiro dirigido desde la fuente de calor. Se determinó tres latencias en cada punto de tiempo y se las promedió. Se probó ya sea solo la extremidad afectada (ipsilateral), o ambas la ipsilateral y la contralateral (no dañada).

Evaluación de la Alodinia Táctil:

Para evaluar la alodinia táctil, se colocó a las ratas en compartimentos transparentes de Plexiglas con un piso de malla de alambre y se les permitió habituarse por un

período de al menos 15 minutos. Luego de la ambientación, fueron expuestos una serie de monofilamentos von Frey a la superficie plantar del pie izquierdo (operado) de cada rata. Las series de monofilamentos von Frey consisten en seis monofilamentos de diámetro creciente, donde la fibra de menor diámetro es primero expuesta. Se realizó cinco ensayos con cada filamento y con cada ensayo separado por aproximadamente 2 minutos. Cada exposición dura un período de 4-8 segundos o hasta que se observa un comportamiento de retiro nociceptivo. El retroceso por temor, el retiro de la extremidad o el lamido de la extremidad son consideradas respuestas de comportamiento nociceptivo.

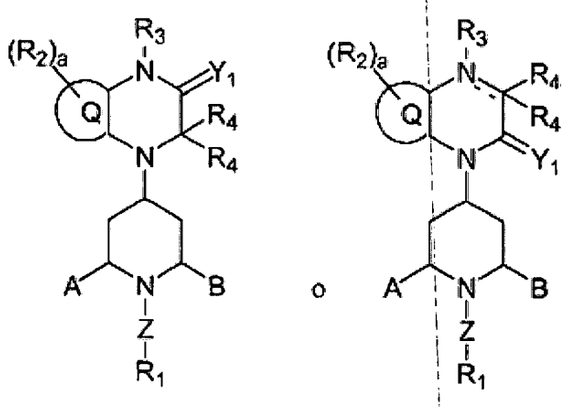
La invención no debe ser limitada en su espectro a través de las modalidades específicas declaradas en los ejemplos que se pretende representen ilustraciones para varios aspectos de la invención y cualquier modalidad que sea funcionalmente equivalente se encuentra comprendida dentro del espectro de esta invención. Ciertamente, varias modificaciones de la invención en adición a aquellas mostrados y descritas aquí se volverán aparentes a aquellos expertos en el arte y se pretende estén comprendidos dentro del espectro de las reivindicaciones anexas.

Se han citado un número de referencias, de las cuales se incorpora la declaración completa en la presente descripción a modo de referencia para todo propósito.

HOJA EN BLANCO

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (I) o (II):



(I) (II)

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo CARACTERIZADO porque:

Y_1 es O o S;

Q se selecciona de benzo fusionado o heteroarilo(de 5 ó 6 miembros);

cada R_2 se selecciona independientemente de:

(a) -halo, -CN, $-NO_2$, $-OT_3$, $-C(=O)T_3$, $-C(=O)OT_3$, $-C(=O)N(T_1)(T_2)$, $-S(=O)_3H$, $-S(=O)T_3$, $-S(=O)_2T_3$, $-S(=O)_2N(T_1)(T_2)$, $-N(T_1)(T_2)$, $-N(T_3)C(=O)T_3$, $-N(T_3)C(=O)N(T_1)(T_2)$, $-N(T_3)S(=O)_2T_3$, o $-N(T_3)S(=O)_2N(T_1)(T_2)$; o

(b) -alquilo (C_1-C_6), -alquenilo (C_2-C_6), -alquinilo (C_2-C_6), -alcoxi(C_1-C_6), -cicloalquilo(C_3-C_7), -bicicloalquilo(C_6-C_{14}), -tricicloalquilo(C_8-C_{20}), -cicloalquenilo(C_5-C_{10}), -bicicloalquenilo(C_7-C_{14}), -tricicloalquenilo(C_8-C_{20}), -

heterociclo(de 5 ó 6 miembros), o -bicicloheterociclo(de 7 a 10 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_8 seleccionados independientemente; o

(c) -fenilo, -naftalenilo, -arilo(C_{14}), o -heteroarilo(de 5 ó 6 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_7 seleccionados independientemente;

a es un número entero seleccionado de 0, 1 ó 2;

la línea punteada en el anillo de 6 miembros, que contiene nitrógeno que está fusionado al grupo Q indica la presencia o ausencia de un enlace, y cuando esa línea punteada indica la presencia de un enlace entonces R_3 y un R_4 están ausentes;

R_3 se selecciona de:

(a) -H; o

(b) -alquilo(C_1-C_4) el cual no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 grupos seleccionados independientemente de -OH, -alcoxi(C_1-C_4), -$N(R_6)_2$, -$C(=O)OR_9$, o -$C(=O)N(R_6)_2$; o

(c) -cicloalquilo(C_3-C_7) el cual no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 grupos seleccionados independientemente de -OH, -alquilo(C_1-C_4), -alcoxi(C_1-C_4), -$N(R_6)_2$, -$C(=O)OR_9$, o -$C(=O)N(R_6)_2$;

cada R_4 se selecciona independientemente de:

(a) -H; o

(b) -halo, -CN, o -NO_2; o

(c) -X, -alquil(C_1-C_6)-X, -heterociclo(de 5 ó 6 miembros)-X, o -heterociclo(5 ó 6 miembros)-alquil(C_1-C_6)-X; o

(d) -C(=Y)CN, -C(=Y)X, -C(=Y)T_3, -C(=Y)YX, -C(=Y)YT_3, -C(=Y)N(T_1)(T_2), -C(=Y)N(R_9)CN, -C(=Y)N(R_9)X, -C(=Y)N(R_9)YH, -C(=Y)N(R_9)YX, -C(=Y)N(R_9)YCH_2X, -C(=Y)N(R_9)YCH_2CH_2X, o -C(=Y)N(R_9)S(=O)$_2T_3$; o

(e) -N(R_9)X, -N(R_9)-CH_2X, -N(R_9)-CH_2CH_2X, -N(R_9)CH_2N(R_9)C(=N(R_{12}))N(R_{12})$_2$, -N(R_9)-H_2CH_2N(R_9)C(=N(R_{12}))N(R_{12})$_2$, -N(T_1)(T_2), -N(T_3)C(=Y)T_3, -N(T_3)C(=Y)YT_3, -N(T_3)C(=Y)N(T_1)(T_2), -N(T_3)S(=O)$_2T_3$, o -N(T_3)S(=O)$_2$N(T_1)(T_2); o

(f) -YH, -CH_2YH, -CH_2CH_2YH, -YX, o -YT_3; o

(g) -S(=O)T_3, -S(=O)$_2T_3$, -S(=O)N(T_1)(T_2), -S(=O)$_2$N(T_1)(T_2), -S(=O)X, o -S(=O)$_2$X;

X es:

(a) -H, -alquilo(C_1-C_6), -alquenilo(C_2-C_6), -(C_2-C_6)alquinilo, -alcoxi(C_1-C_6), -cicloalquilo(C_3-C_7), -bicicloalquilo(C_6-C_{14}), -tricicloalquilo(C_8-C_{20}), -cicloalquenilo(C_5-C_{10}), -bicicloalquenilo(C_7-C_{14}), -tricicloalquenilo(C_8-C_{20}), -heterociclo(de 5 ó 6 miembros), o -bicicloheterociclo(de 7 a 10 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 seleccionados independientemente R_8 grupos; o

(b) -fenilo, -naftalenilo, -arilo(C_{14}), o -heteroarilo(de 5 ó 6 miembros), cada uno de los cuales está no

sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_7 seleccionados independientemente;

cada Y se selecciona independientemente de O ó S;

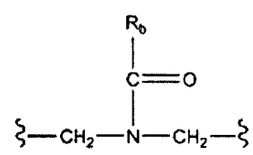
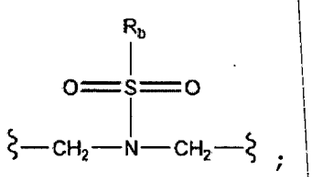
A y B son seleccionados independientemente de:

(a) -H, -CN, $-C(=O)OT_3$, o $-C(=O)N(T)_1(T_2)$; o

(b) -cicloalquilo(C_3-C_{12}), -cicloalcoxi(C_3-C_{12}), -alquilo(C_1-C_6), -alquenilo(C_2-C_6), -alquinilo(C_2-C_6), o -alcoxi(C_1-C_6), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados de -OH, $-S(=O)_2NH_2$, $-N(R_6)_2$, $=NR_6$, $-C(=O)OT_3$, $-CON(R_6)_2$, $-N(R_6)C(=O)R_9$, y -heterociclo (de 5 ó 6 miembros), o 1, 2 ó 3 -halo seleccionados independientemente; o

(c) A-B pueden formar conjuntamente un puente (C_2-C_6), el cual no está sustituido o está sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituyentes independientemente seleccionados de -OH, -alquilo(C_1-C_4), -halo, y $-C(halo)_3$, y cuyo puente opcionalmente contiene -HC=CH- u -O- dentro del puente (C_2-C_6); donde el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que está fusionado al grupo Q puede estar en la configuración *endo*- o *exo*- con respecto al puente A-B; o

(d) A-B pueden formar conjuntamente un puente $-CH_2-N(R_a)-CH_2-$,

un puente  o un puente  ;

donde el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que está fusionado al grupo Q puede estar en la configuración *endo*- o *exo*- con respecto al puente A-B;

R_a se selecciona de -H, -alquilo(C_1-C_6), -cicloalquilo(C_3-C_7), $-CH_2-C(=O)-R_c$, $-(CH_2)-C(=O)-OR_c$, $-(CH_2)-C(=O)-N(R_c)_2$, $-(CH_2)_2-O-R_c$, $-(CH_2)_2-S(=O)_2-N(R_c)_2$, R_c, o $-(CH_2)_2-N(R_c)S(=O)_2-R_c$;

R_b se selecciona de:

(a) -H, -alquilo(C_1-C_6), -cicloalquilo(C_3-C_7), -heterociclo (de 3 a 7 miembros), $-N(R_c)_2$, $-N(R_c)-$cicloalquilo(C_3-C_7), o $-N(R_c)-$heterociclo(de 3 a 7 miembros); o

(b) -fenilo, -naftalenilo, o -heteroarilo(de 5 ó 6 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_7 seleccionados independientemente; o

(c) $-N(R_c)-$fenilo, $-N(R_c)-$naftalenilo, $-N(R_c)-$arilo(C_{14}), o $-N(R_c)-$heteroarilo(de 5 a 10 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_7 seleccionados independientemente;

cada R_c se selecciona independientemente de -H o alquilo(C_1-C_4);

Z es $-[$alquilo(C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido por $R_1]_h-$, donde h es 0 o 1; o $-$alquil(C_1-C_{10})$-NR_6C(=Y)-$;

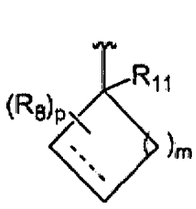
cada R_1 se selecciona independientemente de:

(a) -H, -halo, -CN, -OH, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-NO_2$, $-N(R_6)_2$, $-S(=O)NH_2$, $-S(=O)_2NH_2$, $-C(=O)OV_1$, o $-C(=O)CN$; o

(b) -alquilo(C_1-C_{10}), -alquenilo(C_2-C_{10}), -alquinilo(C_2-C_{10}), -O-alquilo(C_1-C_6), -cicloalcoxi(C_3-C_7), -

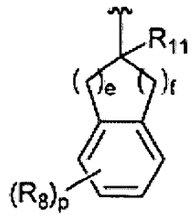
bicicloalquilo(C_6-C_{14}), -tricicloalquilo(C_8-C_{20}), -cicloalquenilo(C_5-C_{10}), -bicicloalquenilo(C_7-C_{14}), -tricicloalquenilo(C_8-C_{20}), -heterociclo (de 3 a 7 miembros), -bicicloheterociclo(de 7 a 10 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_8 seleccionados independientemente; o

(c)



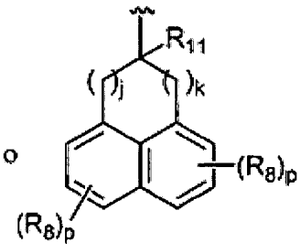
(i)

,



(ii)

, o



(iii)

; o

(d) -fenilo, -naftalenilo, -arilo(C_{14}), o -heteroarilo(de 5 a 10 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con un grupo R_7; o

$-Z-R_1$ es 3,3-difenilpropil- opcionalmente sustituido en el carbono de posición 3 del propilo con -CN, $-C(=O)N(R_6)_2$, $-C(=O)OV_1$, o -tetrazolilo; o

$-Z-R_1$ es -alquilo(C_1-C_4) sustituido con tetrazolilo;

cada R_6 se selecciona independientemente de -H, -alquilo(C_1-C_6), o -cicloalquilo(C_3-C_7), o dos grupos R_6 unidos al mismo átomo de nitrógeno puede formar conjuntamente un anillo de 5 a 8 miembros, donde el número de átomos en el anillo incluye el átomo de nitrógeno, y en el cual uno de los átomos de carbono del anillo de 5 a 8 miembros es opcionalmente reemplazado por O, S, o $N(T_3)$;

cada R_7 se selecciona independientemente de -alquilo(C_1-C_4), -(C_2-C_6)alquenilo, -(C_2-C_6)alquinilo, $-OR_9$, $-SR_9$, -$C(halo)_3$, $-CH(halo)_2$, $-CH_2(halo)$, -CN, -halo, $-N_3$, $-NO_2$, $-CH=N(R_9)$, $-N(R_9)_2$, $-N(R_9)OH$, $-N(R_9)S(=O)R_{12}$, $-N(R_9)S(=O)_2R_{12}$, $-N(R_9)C(=O)R_{12}$, $-N(R_9)C(=O)N(T_1)(T_2)$, $-N(R_9)C(=O)OR_{12}$, $-C(=O)R_9$, $-C(=O)N(T_1)(T_2)$, $-C(=O)OR_9$, $-OC(=O)R_9$, $-OC(=O)N(T_1)(T_2)$, $-OC(=O)OR_9$, $-S(=O)R_9$, o $-S(=O)_2R_9$;

cada R_8 se selecciona independientemente de -alquilo(C_1-C_4), -alquenilo(C_2-C_6), -alquinilo(C_2-C_6), -heteroarilo(de 5 ó 6 miembros), -alquil(C_1-C_6)$COOR_9$, $-OR_9$, $-SR_9$, $-C(halo)_3$, $-CH(halo)_2$, $-CH_2(halo)$, -CN, =O, =S, -halo, $-N_3$, $-NO_2$, $-CH=N(R_9)$, $-N(R_9)$(C_1-C_6)alquil$COOR_9$, $-N(R_9)_2$, $-N(R_9)OH$, $-N(R_9)S(=O)R_{12}$, $-N(R_9)S(=O)_2R_{12}$, $-N(R_9)C(=O)R_{12}$, $-N(R_9)C(=O)N(T_1)(T_2)$, $-N(R_9)C(=O)OR_{12}$, $-C(=O)R_9$, $-C(=O)N(T_1)(T_2)$, $-C(=O)OR_9$, $-OC(=O)R_9$, $-OC(=O)N(T_1)(T_2)$, $-OC(=O)OR_9$, $-S(=O)R_9$, o $-S(=O)_2R_9$;

cada R_9 se selecciona independientemente de -H, -alquilo(C_1-C_6), -alquenilo(C_2-C_6), -alquinilo(C_2-C_6), -cicloalquilo(C_3-C_8), -cicloalquenilo(C_5-C_8), -fenilo, -bencilo, -heterociclo(de 3 a 6 miembros), -$C(halo)_3$, $-CH(halo)_2$, o $-CH_2(halo)$;

si h es 0, entonces R_{11} se puede seleccionar de -H, -CN, $-C(=O)OR_9$, o $-C(=O)N(R_6)_2$ o R_{11} puede ser -alquilo(C_1-C_4) el cual no está sustituido o está sustituido con -OH, -alcoxi(C_1-C_4), $-N(R_6)_2$, $-C(=O)OR_9$, o $-C(=O)N(R_6)_2$;

si h es 1, entonces R_{11} se puede seleccionar de -H, -CN, -OH, -halo, $-C(=O)OR_9$, o $-C(=O)N(R_6)_2$ o R_{11} puede ser -

alquilo(C_1-C_4) el cual no está sustituido o está sustituido con -OH, -alcoxi(C_1-C_4), -N(R_6)$_2$, -C(=O)OR_9, o -C(=O)N(R_6)$_2$;

de otra forma, donde Z es -alquilo(C_1-C_{10})-NR_6C(=Y)-, entonces R_{11} se puede seleccionar de -H, - CN, -C(=O)OR_9, o -C(=O)N(R_6)$_2$ o R_{11} puede ser -alquilo(C_1-C_4) el cual no está sustituido o está sustituido con -OH, -alcoxi(C_1-C_4), -N(R_6)$_2$, -C(=O)OR_9, o -C(=O)N(R_6)$_2$;

cada R_{12} se selecciona independientemente de -H o -alquilo(C_1-C_4);

m es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11;

e y f son cada uno un número entero independientemente seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, o 5 con la condición que $2 \leq (e + f) \leq 5$;

j y k son cada uno un número entero independientemente seleccionado de 0, 1, 2, 3, or 4 con la condición que $1 \leq (j + k) \leq 4$;

cada p es un número entero independientemente seleccionado de 0 o 1;

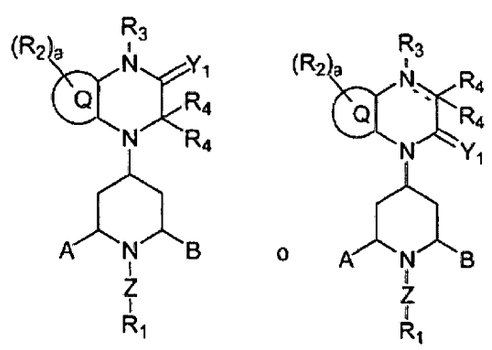
cada T_1, T_2, y T_3 es independientemente -H o -alquilo(C_1-C_{10}) el cual no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_8 seleccionados independientemente y, opcionalmente, en que cualquier átomo de carbono -alquilo(C_1-C_{10}) excepto el átomo de carbono unido directamente al átomo en el cual T_1, T_2, o T_3 está unido es independientemente reemplazado por O, S, o N(R_6), o T_1 y T_2 pueden formar conjuntamente un anillo de 5 a 8 miembros donde el número de átomos en el anillo incluye

el átomo de nitrógeno al cual T_1 y T_2 están unidos, dicho anillo de 5 a 8 miembros no está sustituido o está sustituido **con 1**, 2 ó 3 grupos R_8 seleccionados independientemente y, opcionalmente, cualquier átomo de carbono en dicho anillo de 5 a 8 miembros es independientemente reemplazado por O, S, o $N(R_6)$;

cada V_1 se selecciona independientemente de -H, -alquilo(C_1-C_6), -cicloalquilo(C_3-C_7), -fenilo, o -bencilo; y

cada halo se selecciona independientemente de -F, -Cl, -Br, o -I.

2. Un compuesto de la fórmula (I) o (II):



(I) (II)

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo CARACTERIZADO porque:

Y_1 es O o S;

Q se selecciona de benzo fusionado o heteroarilo (de 5 ó 6 miembros);

cada R_2 se selecciona independientemente de:

(a) -halo, -CN, $-NO_2$, $-OT_3$, $-C(=O)T_3$, $-C(=O)OT_3$, $-C(=O)N(T_1)(T_2)$, $-S(=O)_3H$, $-S(=O)T_3$, $-S(=O)_2T_3$, $-S(=O)_2N(T_1)(T_2)$, $-N(T_1)(T_2)$, $-N(T_3)C(=O)T_3$, -

$N(T_3)C(=O)N(T_1)(T_2)$, $-N(T_3)S(=O)_2T_3$, o $-N(T_3)S(=O)_2N(T_1)(T_2)$; o

(b) -alquilo(C_1-C_6), -alquenilo(C_2-C_6), -alquinilo(C_2-C_6), -alcoxi(C_1-C_6), -cicloalquilo(C_3-C_7), -bicicloalquilo(C_6-C_{14}), -tricicloalquilo(C_8-C_{20}), -cicloalquenilo(C_5-C_{10}), -biciclo alquenilo(C_7-C_{14}), -tricicloalquenilo(C_8-C_{20}), -heterociclo(de 5 ó 6 miembros), o -bicicloheterociclo(de 7 a 10 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_8 seleccionados independientemente; o

(c) -fenilo, -naftalenilo, -arilo(C_{14}), o -heteroarilo(de 5 ó 6 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_7 seleccionados independientemente;

a es un número entero seleccionado de 0, 1 ó 2;

la línea punteada en el anillo de 6 miembros, que contiene nitrógeno que está fusionado al grupo Q indica la presencia o ausencia de un enlace, y cuando esa línea punteada indica la presencia de un enlace entonces R_3 y un R_4 están ausentes;

R_3 se selecciona de:

(a) -H; o

(b) -alquilo(C_1-C_4) el cual no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 grupos seleccionados independientemente de -OH, -alcoxi(C_1-C_4), $-N(R_6)_2$, $-C(=O)OR_9$, o $-C(=O)N(R_6)_2$; o

(c) -cicloalquilo(C_3-C_7) el cual no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 grupos seleccionados

independientemente de -OH, -alquilo(C_1-C_4), -alcoxi(C_1-C_4), $-N(R_6)_2$, $-C(=O)OR_9$, o $-C(=O)N(R_6)_2$;

cada R_4 se selecciona independientemente de:

(a) -H; o

(b) -halo, -CN, o $-NO_2$; o

(c) -X, -alquilo(C_1-C_6)-X, -heterociclo(de 5 ó 6 miembros) -X, o -heterociclo(5 ó 6 miembros) -alquilo(C_1-C_6)-X; o

(d) $-C(=Y)CN$, $-C(=Y)X$, $-C(=Y)T_3$, $-C(=Y)YX$, $-C(=Y)YT_3$, $-C(=Y)N(T_1)(T_2)$, $-C(=Y)N(R_9)CN$, $-C(=Y)N(R_9)X$, $-C(=Y)N(R_9)CH_2CH_2N(T_1)(T_2)$, $-C(=Y)N(R_9)YH$, $-C(=Y)N(R_9)YX$, $-C(=Y)N(R_9)YCH_2X$, $-C(=Y)N(R_9)YCH_2CH_2X$, o $-C(=Y)N(R_9)S(=O)_2T_3$; o

(e) $-N(R_9)X$, $-N(R_9)-CH_2X$, $-N(R_9)-CH_2CH_2X$, $-N(R_9)-CH_2CH_2N(R_9)X$, $-N(R_9)CH_2CH_2N(T_1)(T_2)$, $-N(R_9)CH_2C(=Y)X$, -N(alquilo(C_1-C_6) $-C(=O)OR_9)_2$, $-N(R_9)CH_2N(R_9)C(=N(R_{12}))N(R_{12})_2$, $-N(R_9)-CH_2CH_2N(R_9)C(=N(R_{12}))N(R_{12})_2$, $-N(T_1)(T_2)$, $-N(T_3)C(=Y)T_3$, $-N(T_3)C(=Y)YT_3$, $-N(T_3)C(=Y)N(T_1)(T_2)$, $-N(T_3)S(=O)_2T_3$, o $-N(T_3)S(=O)_2N(T_1)(T_2)$; o

(f) -YH, $-CH_2YH$, $-CH_2CH_2YH$, -YX, o $-YT_3$; o

(g) $-S(=O)T_3$, $-S(=O)_2T_3$, $-S(=O)N(T_1)(T_2)$, $-S(=O)_2N(T_1)(T_2)$, $-S(=O)X$, o $-S(=O)_2X$;

X es:

(a) -H, -alquilo(C_1-C_6), -alquenilo(C_2-C_6), -alquinilo(C_2-C_6), -alcoxi(C_1-C_6), -cicloalquilo(C_3-C_7), -bicicloalquilo(C_6-C_{14}), - tricicloalquilo(C_8-C_{20}), -cicloalquenilo(C_5-C_{10}), -bicicloalquenilo(C_7-C_{14}), -

(C_8-C_{20})tricicloalquenilo, -heterociclo(de 5 ó 6 miembros), o -bicicloheterociclo(de 7 a 10 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_8 seleccionados independientemente; o

(b) -fenilo, -bencilo, -naftalenilo, -arilo(C_{14}), -alquilo(C_1-C_6) -heteroarilo(de 5 ó 6 miembros) o -heteroarilo(de 5 ó 6 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_7 seleccionados independientemente;

cada Y se selecciona independientemente de O o S;

A y B son seleccionados independientemente de:

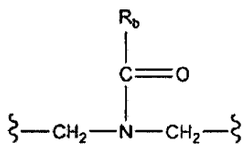
(a) -H, -CN, -C(=O)OT_3, o -C(=O)N(T)$_1$(T_2); o

(b) -cicloalquilo(C_3-C_{12}), -cicloalcoxi(C_3-C_{12}), -alquilo(C_1-C_6), -alquenilo(C_2-C_6), -alquinilo(C_2-C_6), o -alcoxi(C_1-C_6), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados de -OH, -S(=O)$_2NH_2$, -N(R_6)$_2$, =NR_6, -C(=O)OT_3, -CON(R_6)$_2$, -N(R_6)C(=O)R_9, y -heterociclo(de 5 ó 6 miembros), o 1, 2 ó 3 -halo seleccionados independientemente; o

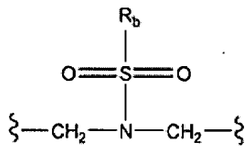
(c) A-B pueden formar conjuntamente un puente(C_2-C_6), el cual no está sustituido o está sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituyentes independientemente seleccionados de -OH, -alquil (C_1-C_4), -halo, y -C(halo)$_3$, y cuyo puente opcionalmente contiene -HC=CH- o -O- dentro del puente(C_2-C_6); donde el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que

está fusionado al grupo Q puede estar en la configuración *endo*- o *exo*- con respecto al puente A-B; o

(d) A-B pueden formar conjuntamente un puente $-CH_2-N(R_a)-CH_2-$, un puente



o un puente



;

donde el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que está fusionado al grupo Q puede estar en la configuración *endo*- o *exo*- con respecto al puente A-B;;

R_a se selecciona de -H, -alquilo(C_1-C_6), -cicloalquilo(C_3-C_7), $-CH_2-C(=O)-R_c$, $-(CH_2)-C(=O)-OR_c$, $-(CH_2)-C(=O)-N(R_c)_2$, $-(CH_2)_2-O-R_c$, $-(CH_2)_2-S(=O)_2-N(R_c)_2$, R_c, o $-(CH_2)_2-N(R_c)S(=O)_2-R_c$;

R_b se selecciona de:

(a) -H, -alquilo(C_1-C_6), -cicloalquilo(C_3-C_7), -heterociclo(de 3 a 7 miembros), $-N(R_c)_2$, $-N(R_c)$-cicloalquilo(C_3-C_7), o $-N(R_c)$-heterociclo(de 3 a 7 miembros); o

(b) -fenilo, -naftalenilo, o-heteroarilo(de 5 ó 6 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_7 seleccionados independientemente; o

(c) $-N(R_c)$-fenilo, $-N(R_c)$-naftalenilo, $-N(R_c)$-arilo(C_{14}), o $-N(R_c)$-heteroarilo(de 5 a 10 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_7 seleccionados independientemente;

cada R_c se selecciona independientemente de -H o -alquilo(C_1-C_4);

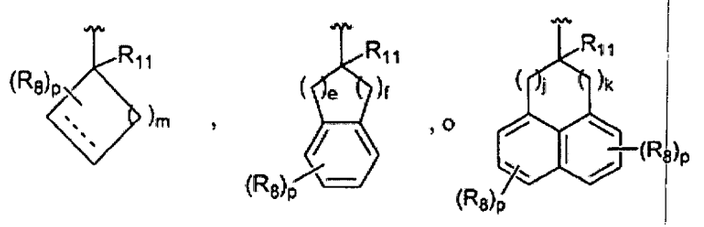
Z es -[alquilo(C_1-C_{10}) sustituido por R_1]$_h$-, donde h es 0 o 1; -alquenilo [(C_2-C_{10}) sustituido por R_1]; o -alquilo(C_1-C_{10})-$NR_6C(=Y)$-;

cada R_1 se selecciona independientemente de:

(a) -H, -halo, -CN, -OH, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-NO_2$, $-N(R_6)_2$, $-S(=O)NH_2$, $-S(=O)_2NH_2$, $-C(=O)OV_1$, o $-C(=O)CN$; o

(b) -alquilo(C_1-C_{10}), -alquenilo(C_2-C_{10}), -alquinilo(C_2-C_{10}), -O-alquilo(C_1-C_6), -cicloalcoxi(C_3-C_7), -bicicloalquilo(C_6-C_{14}), -tricicloalquilo(C_8-C_{20}), -cicloalquenilo(C_5-C_{10}), -bicicloalquenilo(C_7-C_{14}), -triciclo alquenilo(C_8-C_{20}), -heterociclo(de 3 a 7 miembros), -bicicloheterociclo(de 7 a 10 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2, o 3 grupos R_8 seleccionados independientemente; o

(c)



(i) (ii) (iii) ; o

(d) -fenilo, -naftalenilo, -arilo(C_{14}), o -heteroarilo(de 5 a 10 miembros), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con un grupo R_7; o

-Z-R_1 es 3,3-difenilpropilo- opcionalmente sustituido en el carbono de posición 3 del propilo con -CN, -C(=O)N(R_6)$_2$, -C(=O)OV_1, o -tetrazolilo; o

-Z-R_1 es -alquilo(C_1-C_4) sustituido con tetrazolilo;

cada R_6 se selecciona independientemente de -H, -alquilo(C_1-C_6), o -cicloalquilo(C_3-C_7), o dos grupos R_6 unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden formar conjuntamente un anillo de 5 a 8 miembros, donde el número de átomos en el anillo incluye el átomo de nitrógeno, y en el cual uno de los átomos de carbono en el anillo de 5 a 8 miembros es opcionalmente reemplazado por O, S, o N(T_3);

cada R_7 se selecciona independientemente de -alquilo(C_1-C_4), -alquenilo(C_2-C_6), -alquinilo(C_2-C_6), -OR_9, -SR_9, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -CH_2(halo), -CN, -halo, -N_3, -NO_2, -CH=N(R_9), -N(R_9)$_2$, - N(R_9)OH, -N(R_9)S(=O)R_{12}, -N(R_9)S(=O)$_2R_{12}$, -N(R_9)C(=O)R_{12}, -N(R_9)C(=O)N(T_1)(T_2), -N(R_9)C(=O)OR_{12}, -C(=O)R_9, -C(=O)N(T_1)(T_2), -C(=O)OR_9, -OC(=O)R_9, -OC(=O)N(T_1)(T_2), -OC(=O)OR_9, -S(=O)R_9, o -S(=O)$_2R_9$;

cada R_8 se selecciona independientemente de -alquilo(C_1-C_4), -alquenilo(C_2-C_6), -alquinilo(C_2-C_6), -heteroarilo(de 5 ó 6 miembros), -fenilo, -alquil(C_1-C_6)COOR_9, -OR_9, -SR_9, -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, -CH_2(halo), -CN, =O, =S, -halo, -N_3, -NO_2, -CH=N(R_9), -N(R_9)alquil(C_1-C_6)COOR_9, -N(R_9)$_2$, - N(R_9)OH, -N(R_9)S(=O)R_{12}, -N(R_9)S(=O)$_2R_{12}$, -N(R_9)C(=O)R_{12}, -N(R_9)C(=O)N(T_1)(T_2), -N(R_9)C(=O)OR_{12}, -C(=O)R_9, -C(=O)-C(=O)OR_9, -C(=O)N(T_1)(T_2), -C(=O)OR_9, -OC(=O)R_9, -OC(=O)N(T_1)(T_2), -OC(=O)OR_9, -S(=O)R_9, o -S(=O)$_2R_9$;

cada R_9 se selecciona independientemente de -H, -alquilo(C_1-C_6), -alquenilo(C_2-C_6), -alquinilo(C_2-C_6), -cicloalquilo(C_3-C_8), -cicloalquenilo(C_5-C_8), -fenilo, -bencilo, -heterociclo (de 3 a 6 miembros), -C(halo)$_3$, -CH(halo)$_2$, o -CH$_2$(halo);

si h es 0, entonces R_{11} se puede seleccionar de -H, -CN, -C(=O)OR_9, o -C(=O)N(R_6)$_2$ o R_{11} puede ser -alquilo(C_1-C_4) el cual no está sustituido o está sustituido con -OH, -alcoxi(C_1-C_4), -N(R_6)$_2$, -C(=O)OR_9, o -C(=O)N(R_6)$_2$;

si h es 1, entonces R_{11} se puede seleccionar de -H, -CN, -OH, -halo, -C(=O)OR_9, o -C(=O)N(R_6)$_2$ o R_{11} puede ser -alquilo(C_1-C_4) el cual no está sustituido o está sustituido con -OH, -alcoxi(C_1-C_4), -N(R_6)$_2$, -C(=O)OR_9, o -C(=O)N(R_6)$_2$;

de otra forma, donde Z es -alquilo(C_1-C_{10}) -NR_6C(=Y)-, entonces R_{11} se puede seleccionar de -H, - CN, -C(=O)OR_9, o -C(=O)N(R_6)$_2$ o R_{11} puede ser -alquilo(C_1-C_4) el cual no está sustituido o está sustituido con -OH, -alcoxi(C_1-C_4), -N(R_6)$_2$, -C(=O)OR_9, o -C(=O)N(R_6)$_2$;

cada R_{12} se selecciona independientemente de -H o -alquilo(C_1-C_4);

m es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11;

e y f son cada uno un número entero independientemente seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, o 5 con la condición que $2 \leq (e + f) \leq 5$;

j y k son cada uno un número entero independientemente seleccionado de 0, 1, 2, 3 ó 4 con la condición que $1 \leq (j + k) \leq 4$;

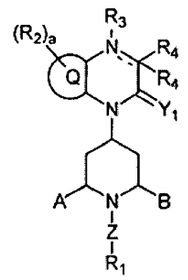
cada p es un número entero independientemente seleccionado de 0, 1, 2, 3 o 4;

cada T_1, T_2, y T_3 es independientemente -H o -alquilo(C_1-C_{10}) el cual no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_8 seleccionados independientemente y, opcionalmente, en que cualquier átomo de carbono -alquilo(C_1-C_{10}) excepto el átomo de carbono unido directamente al átomo en el cual T_1, T_2, o T_3 está unido es independientemente reemplazado por O, S, o N(R_6), o T_1 y T_2 pueden formar conjuntamente un anillo de 5 a 8 miembros donde el número de átomos en el anillo incluye el átomo de nitrógeno en el cual T_1 y T_2 están unidos, dicho anillo de 5 a 8 miembros no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_8 seleccionados independientemente y, opcionalmente, cualquier átomo de carbono en dicho anillo de 5 a 8 miembros es independientemente reemplazado por O, S, o N(R_6);

cada V_1 se selecciona independientemente de -H, -alquilo(C_1-C_6), -cicloalquilo(C_3-C_7), -fenilo, o -bencilo; y cada halo se selecciona independientemente de -F, -Cl, -Br, o -I;

con la condición que si Z es -[alquilo(C_1-C_{10}) sustituido por $R_1]_h$ y h=0 entonces R_4 no es COOH.

3. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, CARACTERIZADO porque, el compuesto es un compuesto de Fórmula (II):



(II)

o un derivado farmaceúticamente aceptable de lo mismo.

4. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, CARACTERIZADO porque, Y_1 es O.

5. El compuesto de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, CARACTERIZADO porque, la línea punteada está presente, un R_4 está presente, y preferentemente R_3 está ausente.

6. El compuesto de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde Q se selecciona de benzo, piridino, pirimidino, pirazino, y piridazino, y preferentemente Q se selecciona de benzo y piridino, donde preferentemente las posiciones 2 y 3 del piridino son fusionados al anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno.

7. El compuesto de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, CARACTERIZADO porque, Q es benzo.

8. El compuesto de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, CARACTERIZADO porque, a es 0.

9. El compuesto de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, CARACTERIZADO porque, cada R_4 se selecciona independientemente de:

(a) -C(=Y)YX, donde preferentemente cada Y es O y preferentemente X es -H o -alquilo(C_1-C_6) ; o

(b) -N(R_9)X, donde preferentemente X es -alquilo(C_1-C_6) sustituido con un grupo R_8, -heterociclo(de 5 ó 6 miembros) sustituido con un grupo R_8, -fenil sustituido con un grupo R_7, o -heteroarilo(de 5 ó 6 miembros) sustituido con un grupo R_7.

10. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 9, CARACTERIZADO porque, cada R_7 o R_8 es -C(=O)OR_9, donde preferentemente cada R_9 es -H.

11. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 9, CARACTERIZADO porque, R_4 es -C(=O)OX y preferentemente R_4 es -C(=O)OH.

12. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 9, CARACTERIZADO porque, R_4 es -N(H)X, donde X es un -heterociclo(de 5 ó 6 miembros) sustituido con un grupo R_8, donde R_8 es $-C(=O)OR_9$ y preferentemente R_8 es $-C(=O)OH$ y preferentemente R_8 está unido a X en una posición del anillo ya sea orto para o meta en el punto de unión de X al N de -N(H)X.

13. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 9, CARACTERIZADO porque, R_4 es -N(H)X, donde X es -alquilo(C_1-C_6) sustituido con un grupo R_8, donde R_8 es $-C(=O)OR_9$ y preferentemente R_8 es $-C(=O)OH$.

14. El compuesto de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, CARACTERIZADO porque, al menos un R_4 es -heterociclo(de 5 ó 6 miembros)-X, donde X es fenilo o -heteroarilo(de 5 ó 6 miembros) cada uno de los cuales es sustituido con un grupo R_7, donde preferentemente R_7 es $-C(=O)OR_9$, donde preferentemente R_9 es -H.

15. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 14, CARACTERIZADO porque, R_7 es $-C(=O)OR_9$ y preferentemente R_7 está unido a X en una posición del anillo ya sea orto para o

meta en el punto de unión de X al -heterociclo(de 5 ó 6 miembros) de -heterociclo(de 5 ó 6 miembros)-X.

16. El compuesto de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, CARACTERIZADO porque, al menos un R_4 es -heterociclo(de 5 ó 6 miembros)-alquil(C_1-C_6)-X, donde X es fenilo o -heteroarilo(de 5 ó 6 miembros) cada uno de los cuales es sustituido con un grupo R_7, donde preferentemente R_7 es -C(=O)OR_9, donde preferentemente R_9 es -H.

17. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 16, CARACTERIZADO porque, el grupo -C(=O)OR_9 está unido al fenilo o -heteroarilo(de 5 ó 6 miembros) en una posición del anillo ya sea en orto, en para o en meta en el punto de unión del fenilo o -heteroarilo(de 5 ó 6 miembros) al alquilo(C_1-C_6) del -heterociclo(de 5 ó 6 miembros)-alquilo(C_1-C_6)-X.

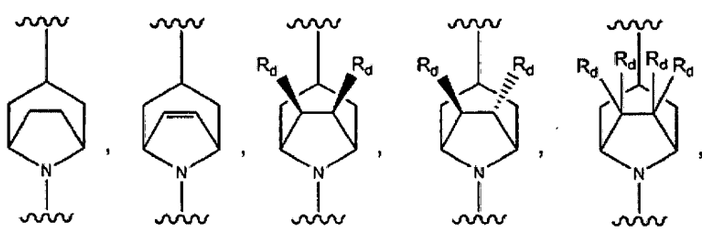
18. El compuesto de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, CARACTERIZADO porque, cada R_4 se selecciona independientemente de X, donde al menos un X es -heterociclo(de 5 ó 6 miembros) o -heteroarilo(de 5 ó 6 miembros), cada uno de los cuales es sustituido con -C(=O)OR_9 donde preferentemente R_9 es -H.

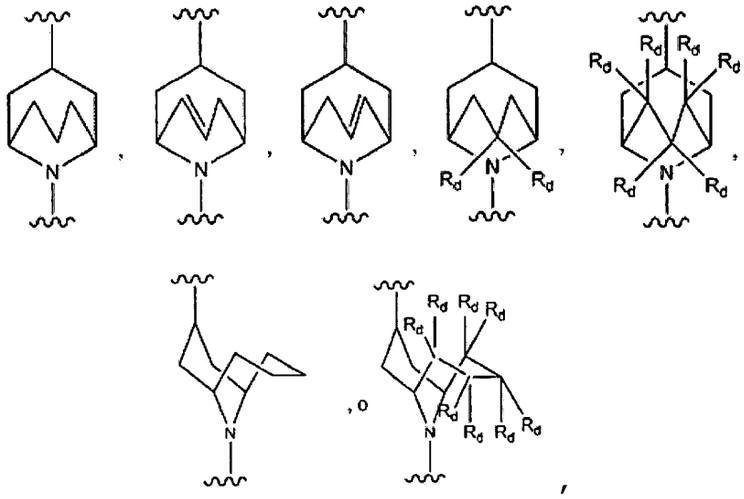
19. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 18, CARACTERIZADO porque, el grupo $-C(=O)OR_9$ está unido al -heterociclo(de 5 ó 6 miembros) o -heteroarilo(de 5 ó 6 miembros) en una posición del anillo ya sea orto para o meta en el punto de unión del -heterociclo(de 5 ó 6 miembros) o -heteroarilo(de 5 ó 6 miembros) en el anillo de 6 miembros, que contiene nitrógeno que está fusionado al grupo Q.

20. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 18, CARACTERIZADO porque, al menos un X es -tetrazolilo.

21. El compuesto de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 20, CARACTERIZADO porque, A y B son seleccionados independientemente de -H o -alquilo(C_1-C_6) y preferentemente A y B son cada uno -H.

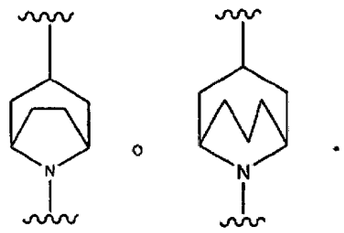
22. El compuesto de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 20, CARACTERIZADO porque, A y B conjuntamente forman un puente tal que la piperidina puenteada se selecciona del grupo que consiste de:





donde cada R_d se selecciona independientemente de -H, -alquilo(C_1-C_4), -halo, o -C(halo)$_3$.

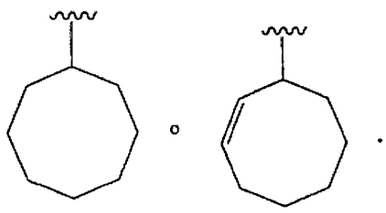
23. El compuesto de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones de 1-20 y 22, CARACTERIZADO porque, A y B conjuntamente forman un puente tal que la piperidina puenteada se selecciona del grupo que consiste de:



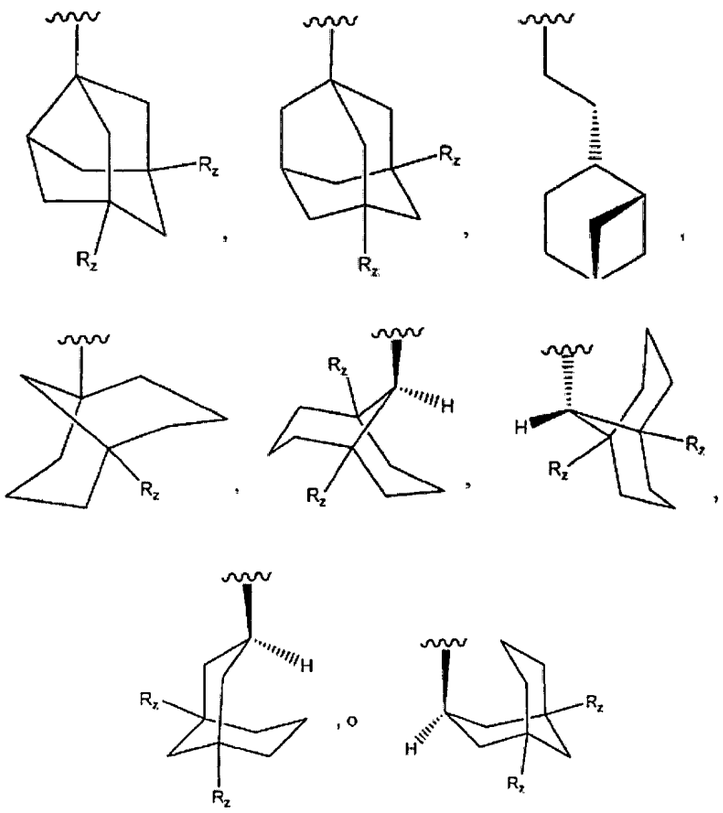
24. El compuesto de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones de 1-20, 22 y 23, CARACTERIZADO porque, el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que está fusionado al grupo Q está en la configuración *endo* con respecto al puente A-B de la piperidina puenteada.

25. El compuesto de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 24, CARACTERIZADO porque, h es 0 y R_1 es -alquilo(C_1-C_{10}), -alquenilo(C_2-C_{10}), -alquinilo(C_2-C_{10}), -cicloalquilo(C_3-C_{14}), -cicloalquenilo(C_3-C_{14}), -bicicloalquilo(C_6-C_{14}), -bicicloalquenilo(C_7-C_{14}), o -tricicloalquilo(C_8-C_{20}), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_8 seleccionados independientemente y preferentemente R_1 es -cicloalquilo(C_3-C_{14}), -cicloalquenilo(C_3-C_{14}), -bicicloalquilo(C_6-C_{14}), -bicicloalquenilo(C_7-C_{14}), o -(C_8-C_{20})tricicloalquilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2, o 3 grupos R_8 seleccionados independientemente.

26. El compuesto de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 25, CARACTERIZADO porque, h es 0 y R_1 se selecciona del grupo que consiste de:

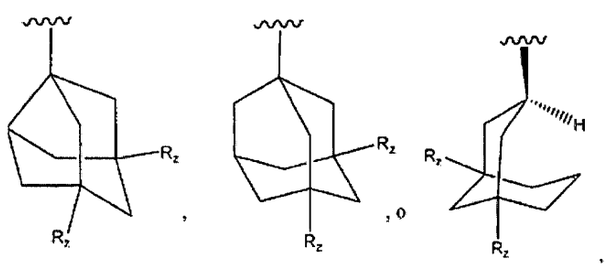


27. El compuesto de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 25, CARACTERIZADO porque, h es 0 y R_1 se selecciona del grupo que consiste de:



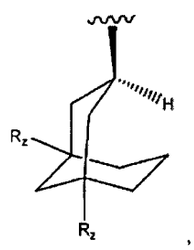
donde cada R_z se selecciona independientemente de -H, -alquilo(C_1-C_4), -OH, y -CN y preferentemente cada R_z se selecciona independientemente de -H y $-CH_3$.

28. El compuesto de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 25 y 27, CARACTERIZADO porque, h es 0 y R_1 se selecciona del grupo que consiste de:



donde cada R_z se selecciona independientemente de -H, -alquilo(C_1-C_4), -OH, y -CN y preferentemente cada R_z se selecciona independientemente de -H y $-CH_3$.

29. El compuesto de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 25, 27 y 28 CARACTERIZADO porque, h es cero y R_1 es:



donde cada R_z es -H.

30. El compuesto de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, CARACTERIZADO porque, a es 1 y R_2 es -halo, preferentemente R_2 es -F.

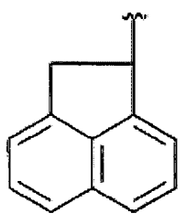
31. El El compuesto de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 25 y 27 a 30, CARACTERIZADO porque, el grupo R_1 está en la configuración *exo* con respecto al puente A-B del puente piperidina.

32. El compuesto de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 24, CARACTERIZADO porque, $-Z-R_1$ se selecciona de:

(a) cicloalquilo(C_6-C_{12}), donde preferentemente -Z-R_1 es ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, cicloundecilo, o ciclododecilo; o

(b) cicloalquenilo(C_5-C_{12}), donde preferentemente -Z-R_1 es ciclohexenilo, cicloheptenilo, o ciclooctenilo; o

(c)



; o

cicloalquilo(C_6-C_{12}) sustituido por un -alquilo(C_1-C_4).

33. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, CARACTERIZADO porque el derivado farmacéuticamente aceptable es una sal farmacéuticamente aceptable.

34. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, CARACTERIZADO porque el derivado farmacéuticamente aceptable es una sal HCl o sal clorhidrato.

35. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, CARACTERIZADO porque el derivado farmacéuticamente aceptable es una sal de sodio.

36. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, CARACTERIZADO porque el derivado farmacéuticamente aceptable es una sal de potasio.

37. Una composición, CARACTERIZADA porque comprende una cantidad efectiva del compuesto o un derivado farmacéuticamente aceptable del compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

38. Un método para modular la función del receptor ORL-1 en una célula, CARACTERIZADO porque comprende poner en contacto una célula capaz de expresar el receptor ORL-1 con una cantidad efectiva del compuesto o un derivado farmacéuticamente aceptable del compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36.

39. El método de acuerdo a la reivindicación 38, CARACTERIZADO porque el compuesto o el derivado farmacéuticamente aceptable del compuesto actúa como un agonista en el receptor ORL-1.

40. El método de acuerdo a la reivindicación 38, CARACTERIZADO porque el compuesto o el derivado farmacéuticamente aceptable del compuesto actúa como un agonista parcial en el receptor ORL-1.

41. El método de acuerdo a la reivindicación 38, CARACTERIZADO porque el compuesto o el derivado farmacéuticamente aceptable del compuesto actúa como un antagonista en el receptor ORL-1.

42. Un método para tratar dolor en un animal, CARACTERIZADO porque comprende administrar a un animal que lo necesita una cantidad efectiva del compuesto o un derivado farmacéuticamente aceptable del compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36.

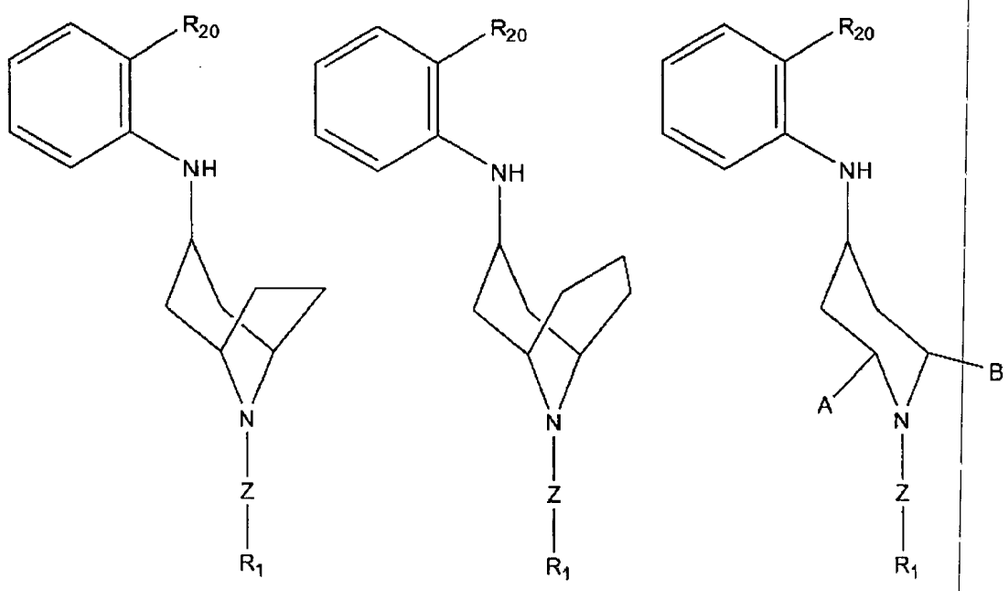
43. Un método para tratar un desorden de la memoria, obesidad, constipación, depresión, demencia, enfermedad de Parkinson, ansiedad, tos, diarrea, elevada presión sanguínea, epilepsia, anorexia/caquexia, incontinencia urinaria, o abuso de drogas en un animal, CARACTERIZADO porque comprende administrar a un animal que lo necesita una cantidad efectiva del compuesto o un derivado farmacéuticamente aceptable del compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36.

44. un kit, CARACTERIZADO porque comprende un envase que contiene una cantidad efectiva del compuesto o un derivado farmacéuticamente aceptable del compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36.

45. Un método para preparar una composición, CARACTERIZADO porque comprende la etapa de mezclar un compuesto o un derivado farmacéuticamente aceptable del compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

46. Uso de un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, CARACTERIZADO porque sirve para la fabricación de un medicamento útil para tratar dolor, un desorden de la memoria, obesidad, constipación, depresión, demencia, Enfermedad de Parkinson, ansiedad, tos, diarrea, elevada presión sanguínea, epilepsia, anorexia/caquexia, incontinencia urinaria, o abuso de drogas.

47. Un compuesto de acuerdo a las Fórmulas (III), (IV), o (V):



(III) (IV) (V)

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo CARACTERIZADO porque

el puente C_2 o C_3 de la piperidina puenteada anillo de los compuestos de fórmula (III) y (IV) puede estar no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sustituyentes independientemente seleccionados de -OH, -alquilo(C_1-C_4), -halo, y -C(halo)$_3$,

A y B de la Fórmula (V) son independientemente seleccionados de:

(a) -H, -CN, -C(=O)OT_3, o -C(=O)N$(T)_1(T_2)$; o

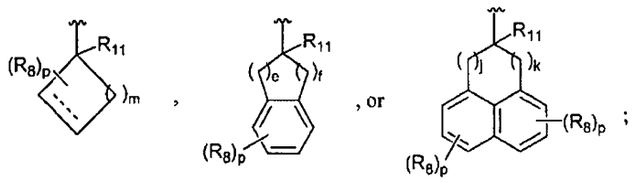
(b) -cicloalquilo(C_3-C_{12}), -cicloalcoxi(C_3-C_{12}), -alquilo(C_1-C_6), -alquenilo(C_2-C_6), -alquinilo(C_2-C_6), o -alcoxi(C_1-C_6), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados de -OH, -S(=O)$_2$NH_2, -N$(R_6)_2$, =NR_6, -C(=O)OT_3, -CON$(R_6)_2$, -N(R_6)C(=O)R_9, y -(de 5 ó 6

miembros)heterociclo, o 1, 2 ó 3 grupos -halo independientemente seleccionados;

Z es -[alquilo(C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido por R_1]$_h$- , donde h es 0 o 1; o -[alquenilo(C_1-C_{10}) opcionalmente sustituido por R_1] o -alquil(C_1-C_{10})-$NR_6C(=Y)$-;

R_1 se selecciona de

(a) -alquilo(C_1-C_{10}), - alquenilo(C_2-C_{10}), -alquinilo(C_2-C_{10}), -O-alquilo(C_1-C_6), -cicloalcoxi(C_3-C_7), -bicicloalquilo(C_6-C_{14}), -tricicloalquilo(C_8-C_{20}), -cicloalquenilo(C_5-C_{10}), bicicloalquenilo(C_7-C_{14}), -tricicloalquenilo(C_8-C_{20}), -heterocilo(de 3 a 7 miembros), -bicicloheterociclo(de 7 a 10 miembros), cada uno de los cuales se encuentra sustituido o no sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_8 independientemente seleccionados; o

(b) 

(i) (ii) (iii) ;

-Z-R_1 es 3,3-difenilpropil- opcionalmente sustituido en el carbono en la posición 3 del propilo con -CN, -$C(=O)N(R_6)_2$, -$C(=O)OV_1$, o -tetrazolilo; o

-Z-R_1 es -alquilo(C_1-C_4) sustituido con tetrazolilo;

cada R_6 es independientemente seleccionado de -H, -alquilo(C_1-C_6), o -cicloalquilo(C_3-C_7), o dos grupos R_6 unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden juntos formar un anillo de 5 a 8 miembros,

donde el número de átomos en el anillo incluye al átomo de nitrógeno, y donde uno de los átomos de carbono en el anillo de 5 a 8 miembros está opcionalmente reemplazado por O, S, o $N(T_3)$;

cada R_7 es independientemente seleccionado de - alquilo(C_1-C_4), -alquenilo(C_2-C_6), -alquinilo(C_2-C_6), $-OR_9$, $-SR_9$, -$C(halo)_3$, $-CH(halo)_2$, $-CH_2(halo)$, -CN, -halo, $-N_3$, $-NO_2$, $-CH=N(R_9)$, $-N(R_9)_2$, $-N(R_9)OH$, $-N(R_9)S(=O)R_{12}$, $-N(R_9)S(=O)_2R_{12}$, $-N(R_9)C(=O)R_{12}$, $-N(R_9)C(=O)N(T_1)(T_2)$, $-N(R_9)C(=O)OR_{12}$, -$C(=O)R_9$, $-C(=O)N(T_1)(T_2)$, $-C(=O)OR_9$, $-OC(=O)R_9$, -$OC(=O)N(T_1)(T_2)$, $-OC(=O)OR_9$, $-S(=O)R_9$, o $-S(=O)_2R_9$;

cada R_8 es independientemente seleccionado de - alquilo(C_1-C_4), -alquenilo(C_2-C_6), -alquinilo(C_2-C_6), -heteroarilo(de 3 o 6 miembros), -fenilo, -alquilo(C_1-C_6)-$COOR_9$, $-OR_9$, -SR_9, $-C(halo)_3$, $-CH(halo)_2$, $-CH_2(halo)$, -CN, =O, =S, -halo, $-N_3$, $-NO_2$, $-CH=N(R_9)$, $-N(R_9)$alquilo(C_1-C_6)-$COOR_9$, -$C(=O)-C(=O)OR_9$, $-N(R_9)_2$, $-N(R_9)OH$, $-N(R_9)S(=O)R_{12}$, -$N(R_9)S(=O)_2R_{12}$, $-N(R_9)C(=O)R_{12}$, $-N(R_9)C(=O)N(T_1)(T_2)$, -$N(R_9)C(=O)OR_{12}$, $-N(alquilo(C_1-C_6)-C(=O)OR_9)_2$, $-C(=O)R_9$, -$C(=O)-C(=O)OR_9$, $-C(=O)N(T_1)(T_2)$, $-C(=O)OR_9$, $-OC(=O)R_9$, -$OC(=O)N(T_1)(T_2)$, $-OC(=O)OR_9$, $-S(=O)R_9$, o $-S(=O)_2R_9$;

cada R_9 se selecciona independientemente de -H, -alquilo(C_1-C_6), -alquenilo(C_2-C_6), -alquinilo(C_2-C_6), -cicloalquilo(C_3-C_8), -cicloalquenilo(C_5-C_8), -fenilo, -bencilo, -heterociclo(de 3 a 6 miembros), $-C(halo)_3$, -$CH(halo)_2$, o $-CH_2(halo)$;

si h es 0, entonces R_{11} se puede seleccionar de -H, -CN, -$C(=O)OR_9$, o $-C(=O)N(R_6)_2$ o R_{11} puede ser -alquilo(C_1-C_4) el

cual no está sustituido o está sustituido con -OH, -(C$_1$-C$_4$)alcoxi, -N(R$_6$)$_2$, -C(=O)OR$_9$, o -C(=O)N(R$_6$)$_2$;

si h es 1, entonces R$_{11}$ se puede seleccionar de -H, -CN, -OH, -halo, -C(=O)OR$_9$, o -C(=O)N(R$_6$)$_2$ o R$_{11}$ puede ser -alquilo(C$_1$-C$_4$) el cual no está sustituido o está sustituido con -OH, -alcoxi(C$_1$-C$_4$), -N(R$_6$)$_2$, -C(=O)OR$_9$, o -C(=O)N(R$_6$)$_2$;

de otra forma, donde Z es -alquil(C$_1$-C$_{10}$)-NR$_6$C(=Y)-, entonces R$_{11}$ se puede seleccionar de -H, - CN, -C(=O)OR$_9$, o -C(=O)N(R$_6$)$_2$ o R$_{11}$ puede ser -alquilo(C$_1$-C$_4$) el cual no está sustituido o está sustituido con -OH, -alcoxi(C$_1$-C$_4$), -N(R$_6$)$_2$, -C(=O)OR$_9$, o -C(=O)N(R$_6$)$_2$;

cada R$_{12}$ se selecciona independientemente de -H o -alquilo(C$_1$-C$_4$);

R$_{20}$ se selecciona de NO$_2$ o NH$_2$,

m es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11;

e y f son cada uno un número entero independientemente seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, o 5 con la condición que 2 ≤ (e + f) ≤ 5;

j y k son cada uno un número entero independientemente seleccionado de 0, 1, 2, 3 ó 4 con la condición que 1≤ (j + k) ≤ 4;

cada p es un número entero independientemente seleccionado de 0, 1, 2, 3 o 4;

cada T$_1$, T$_2$, y T$_3$ es independientemente -H o -alquilo(C$_1$-C$_{10}$) el cual no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R$_8$ independientemente seleccionados y,

opcionalmente, donde cualquier átomo de carbono del -alquilo(C_1-C_{10}) excepto el átomo de carbono unido de manera directa al átomo al cual T_1, T_2, o T_3 se encuentra unido es independientemente reemplazado por O, S, o $N(R_6)$, o T_1 y T_2 pueden en conjunto formar un anillo de 5 a 8 miembros donde el número de átomos en el anillo incluye al átomo de nitrógeno al cual T_1 y T_2 se encuentran unidos, dicho anillo de 5 a 8 miembros no está sustituido o está sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_8 independientemente seleccionados y, opcionalmente, cualquier átomo de carbono en dicho anillo de 5 a 8 miembros es independientemente reemplazado por O, S, o $N(R_6)$;

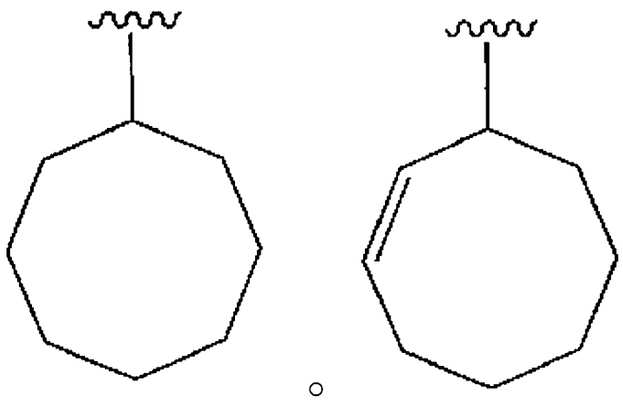
cada V_1 se selecciona independientemente de -H, -alquilo(C_1-C_6), -cicloalquilo(C_3-C_7), -fenilo, o -bencilo; y

cada halo se selecciona independientemente de -F, -Cl, -Br, o -I.

48. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 47, CARACTERIZADO porque h es 0 y R_1 es -alquilo(C_1-C_{10}), -alquenilo(C_2-C_{10}), -alquinilo(C_2-C_{10}), -cicloalquilo(C_3-C_{14}), -cicloalquenilo(C_3-C_{14}), -biciclo alquilo(C_6-C_{14}), -bicicloalquenilo(C_7-C_{14}), o -tricicloalquilo(C_8-C_{20}), cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_8 independientemente seleccionados y preferentemente R_1 es -cicloalquilo(C_3-C_{14}), -cicloalquenilo(C_3-C_{14}), -bicicloalquilo(C_6-C_{14}), -bicicloalquenilo(C_7-C_{14}), o -tricicloalquilo(C_8-C_{20}), cada uno de los cuales está no

sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_8 independientemente seleccionados.

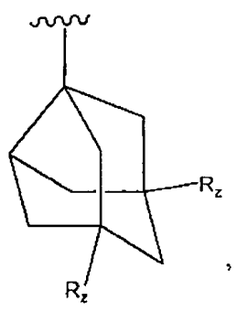
49. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 47 y 48, CARACTERIZADO porque h es 0 y R_1 se selecciona del grupo que consiste de:



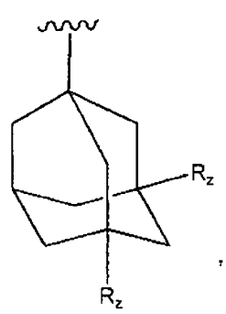
o

.

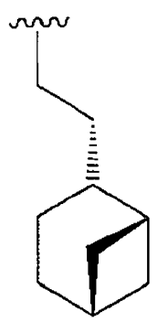
50. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 47 y 48, CARACTERIZADO porque h es 0 y R_1 se selecciona del grupo que consiste de:



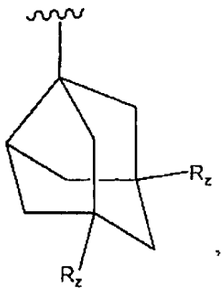
,

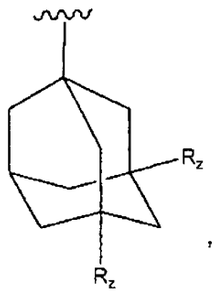


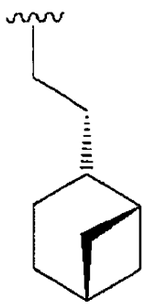
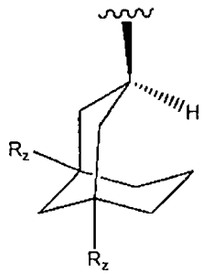
,

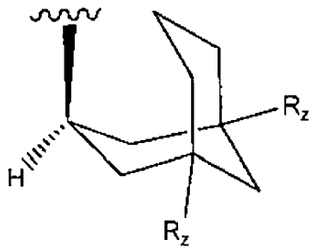


,



,


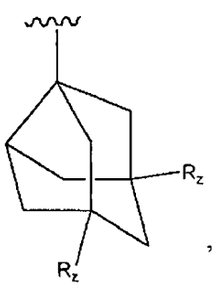
,

,


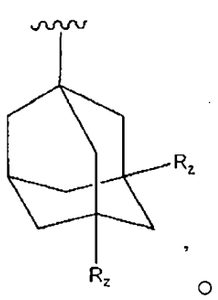


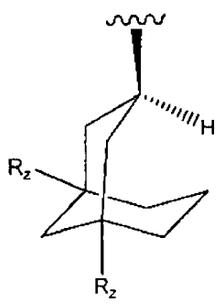
o

donde cada R_z se selecciona independientemente de -H, -alquilo(C_1-C_4), -OH, y -CN y preferentemente cada R_z se selecciona independientemente de -H y $-CH_3$.

51. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 47, 48 y 50, CARACTERIZADO porque h es 0 y R_1 se selecciona del grupo que consiste de:



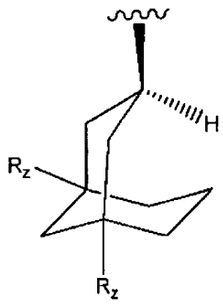
,


,
o


,

donde cada R_z se selecciona independientemente de -H, -(C_1-C_4)alquilo, -OH, y -CN y preferentemente cada R_z se selecciona independientemente de -H y $-CH_3$.

52. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 47, 48, 50 y 51, donde h es y R_1 es:

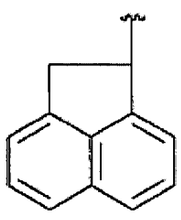


donde cada R_z es -H.

53. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 47 o 48, CARACTERIZADO porque -Z-R_1 es seleccionado de:

(a) cicloalquilo(C_6-C_{12}), donde preferentemente -Z-R_1 es ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, cicloundecilo, o ciclododecilo; o

(b) cicloalquenilo(C_5-C_{12}), donde preferentemente -Z-R_1 es ciclohexenilo, cicloheptenilo, o ciclooctenilo; o

(c)  ; o

cicloalquilo(C_6-C_{12}) opcionalmente sustituido por un -alquilo(C_1-C_4).

54. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 47, 48 y 53, CARACTERIZADO porque $-Z-R_1$ es cicloundecilo.

TÍTULO

COMPUESTOS DE PIPERIDINA TIPO QUINOXALINA SUSTITUIDA y EL USO DE LOS MISMOS

RESUMEN

La invención se refiere a compuestos de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida, composiciones que comprenden una cantidad efectiva de un compuesto de Piperidina Tipo Quinoxalina Sustituida y métodos para tratar o prevenir una condición, tal como dolor, que comprende administrar a un animal que lo necesita una cantidad efectiva de un compuesto de Piperidina tipo Quinoxalina Sustituida.

SGD\SGD\ID-236699\WPC18044

Notaría Sexta 6

DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

COPIA NUMERO 1

DE LA ESCRITURA NUMERO: 1125
FECHA: 09/Marzo/2011

ACTO O CONTRATO:
PODER ESPECIAL
OTORGANTES:
CAVELIER ABOGADOS
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

ICONTEC
CERTIFICADO DE GESTION DE LA CALIDAD
CERTIFICADO SC 3980-1
PRESTACION DEL SERVICIO PUBLICO NOTARIAL
ISO 9001:2000
NTC-ISO 9001:2000

CERTIFIED IQNet MANAGEMENT SYSTEM

AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA SEXTA

CARRERA 9 No. 69-31 - PBX: 317 01 00 - FAX: 314 56 41
Correo Electrónico: notaria6debgta@etb.net.co

735

7 700100 897083

ESCRITURA PUBLICA NUMERO - - - 1.125 - - - -

- - - - - MIL CIENTO VEINTICINCO - - - - - - - - - -

DE FECHA: MARZO NUEVE (09) - - - - - - - - - - - -

DEL AÑO DOS MIL ONCE (2011). ----------

OTORGADA EN LA NOTARIA SEXTA (6ª.) DEL CÍRCULO NOTARIAL DE BOGOTÁ, D.C. ----------

ACTO: PODER ----------

PODERDANTE: CAVELIER ABOGADOS NIT. No. 860041367-3

APODERADOS: ----------

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	C.C. No. 35.456.344
NIDIA OSORIO LOPEZ	C.C. No. 39.787.682
OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA	C.C. No. 79.524.634
EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY	C.C. No. 52.006.265
JORGE CHAVARRO ARISTIZABAL	C.C. No. 16.209.380

En la ciudad de Bogotá, Distrito Capital Departamento de Cundinamarca, República de Colombia, en la Notaria Sexta (6a) del circulo de Bogota, Distrito Capital, cuyo Notario(a) - - - - - - - - - - es el(la) doctor(a) - - - - - - - - - - AMPARO QUINTERO ARTURO - - - - - - - - - - a los NUEVE (09) - - días del mes MARZO - - - - del año dos mil once (2011) se otorga la escritura pública que se consigna en los siguientes términos: ----------

Compareció con minuta escrita, la señora **ADRIANA ZAPATA GIRALDO**, mayor de edad, vecina de esta ciudad, casada, identificada con la cédula de ciudadanía No. **51.680.061** de Bogotá, y dijo: ----------

ESTIPULACIONES:

PRIMERA.- Que obra en su calidad de representante legal de la sociedad denominada **CAVELIER ABOGADOS** domiciliada en la **Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia.** ----------

SEGUNDA: Que **SHIONOGI & CO., LTD.**, sociedad constituida y existente bajo las leyes de Japón, domiciliada en 1-8 Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, Japón, designó a **CAVELIER ABOGADOS** como su representante para la Propiedad Industrial en Colombia con facultades de nombrar apoderados tal como consta en la copia auténtica del documento de representación que se protocoliza. ----------

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

PAPEL DE USO EXCLUSIVO DEL PROTOCOLO NOTARIAL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

TERCERA.- Que en su carácter de representante legal de **CAVELIER ABOGADOS,** y en desarrollo de la facultad otorgada por **SHIONOGI & CO., LTD**, confiere poder a los abogados **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**, T.P.A. No. 23.555, identificada con cédula de ciudadanía número 35.456.344 de Usaquen, **NIDIA OSORIO LOPEZ,** T.P.A. No.73.366, identificada con cédula de ciudadanía número 39.787.682 de Bogotá, **OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA,** T.P.A. No. 71.027 identificado con cédula de ciudadanía número 79.524.634 de Bogotá, **EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY,** T.P.A. 65.794 identificada con cédula de ciudadanía número 52.006.265 de Bogotá y **JORGE CHAVARRO ARISTIZABAL,** T.P.A. No. 40.119, identificado con cédula de ciudadanía número 16.209.380 de Cartago (Valle), mayores de edad, vecinos de Bogotá, para que representen a la sociedad a cuyo nombre actúa, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, incluyendo las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, trazado de circuitos integrados, secretos industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales, denominaciones de origen e indicaciones de procedencia, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad, medidas cautelares, acción por infracción, concesión de licencias, la protección de secretos industriales y de nombres de dominio junto con su administración y pago; acciones populares, de tutela y de cumplimiento; y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos, de conciliación, arbitramento, tutela relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. -------

CUARTO.- Que los apoderados designados están facultados en todos los asuntos arriba determinados para sustituir este mandato, transigir, conciliar, arbitrar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos. ----------

QUINTO- Que protocoliza con la presente escritura, un certificado expedido por la

01

1015807744

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

3 DE MARZO DE 2011 HORA 11:48:29

R030684524 PAGINA: 1 de 3

* *

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

CERTIFICA:

NOMBRE : CAVELIER ABOGADOS
N.I.T. : 860041367-3
DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA:

NO: 00820237

CERTIFICA:

CONSTITUCION : QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0006233 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE SEPTIEMBRE DE 1974 , INSCRITA EL 26 DE SEPTIEMBRE DE 1974 BAJO EL NUMERO 00021234 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD CIVIL DENOMINADA: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER.

CERTIFICA :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001000 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE MARZO DE 1983 , INSCRITA EL 5 DE ABRIL DE 1983 BAJO EL NUMERO 00130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE : CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER. POR EL DE : CAVELIER ABOGADOS

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 1.000 OTORGADA EN LA NOTARIA 6A. DE BOGOTA EL 10 DE MARZO DE 1.983, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 5 DE ABRIL DE 1.983 BAJO EL NUMERO 130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER, POR EL DE: CAVELIER ABOGADOS, E INTRODUJO OTRAS REFORMAS.

CERTIFICA:

CERTIFICA

QUE POR E.P.NO. 2.034 DE LA NOTARIA 6 DE SANTAFE DE BOGOTA D.C. DE 18 DE ABRIL DE 1.995, INSCRITA EL 27 DE ABRIL DE 1.995 BAJO EL NUMERO 5.937 DEL LIBRO XIII,LA SOCIEDAD TRASLADO SU DOMICILIO DE LA CIUDAD DE SANTAFE DE BOGOTA D.C. AL MUNICIPIO DE CHIA (CUNDINAMARCA).-.

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 7710 DE LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA DEL 10 DE OCTUBRE DE 1984, INSCRITA EL 15 DE NOVIEMBRE DE 1984 BAJO EL NO. 1559 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NATURALEZA JURIDICA DE SOCIEDAD COMERCIAL A SOCIEDAD CIVIL.

CERTIFICA:

REFORMAS:

ESCRITURAS NO.	FECHA	NOTARIA	INSCRIPCION
842	10-V-1.977	18. BTA.	27-V-1.977-NO. 46.204
3.430	1-VII-1.980	6A. BTA.	3-IX-1.980-NO. 89.582
4.844	10-IX-1.980	6A. BTA.	8-X-1.980-NO. 91.261
432	10-II-1.983	6A. BTA.	1-III-1.983-NO.129.337

SANTAFE DE BOGOTA, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
- 9 MAR. 2011
AMPARO QUINTERO ABOGADA NOTARIA

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

7.710	10-X-1.984	6A. BTA.	15-XI-1.984-NO.	1.559	
7.305	21-X-1.985	6A. BTA.	18-XI-1.985-NO.	1.906	
2.567	29-IV-1.987	6A. BTA.	7-V- 1.987-NO.	2.386	
4.278	3-VII-1.987	6A. BTA.	23-VII-1987 NO.	215.652	
2.657	25- IV-1.988	6A. BTA.	19- V -1988-NO.	2,740	
9.033	21-XII-1.990	6A. BTA.	10- I - 1991-NO.	3.786	
25	3- I -1.991	6A. BTA.	10- I - 1991-NO.	3.787	
1.608	8-III-1.991	6A. BTA.	14-III- 1991-NO.	3.841	
2.155	2-IV- 1.991	6A. BTA.	8-IV - 1991-NO.	3.862	
797	7-II -1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO.	3.882	
1.739	14-III-1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO.	3.881	
5.886	21-VIII-1.991	6A. BTA	27-VIII-1991 NO.	4.019	
8.596	4-XII -1.991	6A. BTA	16-III -1992 NO.	4.430	
1.494	10-III -1.992	6A. BTA.	19-III -1992 NO.	4.436	
4.205	8 -VII -1.992	6A. BTA.	15-VII -1992 NO.	4.554	
8.829	16-XII -1.992	6A. BTA.	24-XII -1992 NO.	4.819	
12	5-I -1.993	6 STAFE BTA	13-I -1993 NO.	4.850	
4.877	29-VI -1.993	6 STAFE BTA	7-VII -1993 NO.	5.065	
5.216	12-VII -1.993	6 STAFE BTA	16-VII -1993 NO.	5.077	
ACTA NO.71	2-IX- 1.993	JUNTA DE SOCIOS	29-IX- 1993 NO.	5.174	
2.034	18-IV- 1.995	6 STAFE BTA	27- IV -1995 NO.	5.937	
2.227	25-IV-1.995	6 STAFE BTA	18-VIII-1.995 NO.	6.092	
7.594	12-XII-1.995	6 STAFE BTA	19- XII-1.995 NO.	6.294	
676	11- II-1.997	6 STAFE BTA	14- II -1.997 NO.	6.873	

CERTIFICA:

REFORMAS:

E.P. NO.	FECHA	NOTARIA	CIUDAD	FECHA	NO.INSC.
0004506	1997/07/28	0006	BOGOTA D.C.	1997/09/02	00007115
0002103	1998/04/08	0006	BOGOTA D.C.	1998/04/21	00007426
0005326	1998/08/06	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/13	00007544
0005538	1998/08/14	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/27	00007564
0007760	1998/11/10	0006	BOGOTA D.C.	1998/11/12	00007644
0006709	1997/11/04	0006	BOGOTA D.C.	2000/12/04	00008481
0003034	2003/05/30	0006	BOGOTA D.C.	2003/06/04	00882729
0003786	2004/07/16	0006	BOGOTA D.C.	2004/07/28	00009703
0001432	2005/03/18	0006	BOGOTA D.C.	2005/04/07	00009917
0004818	2005/08/22	0006	BOGOTA D.C.	2005/08/26	00010008
0005506	2007/07/17	0006	BOGOTA D.C.	2007/07/24	00010841
5453	2009/10/19	0006	BOGOTA D.C.	2009/10/21	00012243
1336	2010/03/16	0006	BOGOTA D.C.	2010/03/24	00012506
915	2011/02/28	0006	BOGOTA D.C.	2011/03/03	00013022

CERTIFICA:

VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 10 DE SEPTIEMBRE DE 2024 .

CERTIFICA:

OBJETO SOCIAL: LA SOCIEDAD TENDRA POR OBJETO : EL EJERCICIO DE LA ACTIVIDAD PROFESIONAL DE ABOGADOS. EN DESARROLLO DE ESTE OBJETO LA SOCIEDAD PODRA ADQUIRIR, CONTRAER OBLIGACIONES Y CELEBRAR TODA CLASE DE CONTRATOS DIRECTAMENTE RELACIONADOS Y SUBORDINADOS AL MISMO, INCLUSIVE LOS DE ARRENDAMIENTO, HIPOTECA, MUTUO CON O SIN INTERES, MANDATO CIVIL Y COMERCIAL, Y SOCIEDAD, ASI COMO PARTICIPAR EN ASOCIACIONES CIENTIFICAS, GREMIALES O PROFESIONALES SIN ANIMO DE LUCRO.

CERTIFICA:

10,000.00 DIVIDIDO EN 10,000.00 CUOTAS CON VALOR UNA, DISTRIBUIDO ASI :

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

- 9 MAR. 2011

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

737

01

10158077S

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

3 DE MARZO DE 2011 HORA 11:48:29

R030684524 PAGINA: 2 de 3

* *

- SOCIO CAPITALISTA (S)
ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO N.I.T. 000008001722568
NO. CUOTAS: 8,800.00 VALOR: $8,800.00
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE C.E. 000000000131100
NO. CUOTAS: 1,200.00 VALOR: $1,200.00
- SOCIO INDUSTRIAL (S)
CHAVARRO JORGE C.C. 000000016209380
NO. CUOTAS: 0.00 VALOR: $0.00
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA C.C. 000000035456344
NO. CUOTAS: 0.00 VALOR: $0.00
TOTALES
NO. CUOTAS: 10,000.00 VALOR: $10,000.00

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURAS PUBLICAS NO. 001431 Y 001432 DEL 18 DE MARZO DE 2005 DE LA NOTARIA 06 DE BOGOTA D.C., INSCRITA EL 07 DE ABRIL DE 2005 BAJO EL NO. 0009918 Y 0009917, RESPECTIVAMENTE DEL LIBRO XIII, DE LAS MIL DOSCIENTAS (1200) PARTES DE INTERES SOCIAL RADICADAS EN CABEZA DE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER, SEISCIENTAS (600) PARTES ESTAN GRAVADAS O AFECTADAS EN PROPIEDAD FIDUCIARIA A FAVOR DE LAS SIGUIENTES PERSONAS : GERMAN CAVELIER FRANCO, ERNESTO CAVELIER FRANCO, JORGE CAVELIER FRANCO, INES CAVELIER FRANCO, GUILLERMO CAVELIER FRANCO, ELENA CAVELIER FRANCO, ALEJANDRO CAVELIER FRANCO, BEATRIZ CAVELIER FRANCO, Y LUCIA CAVELIER FRANCO.

CERTIFICA:

REPRESENTACION LEGAL: EL REPRESENTANTE LEGAL ES EL DIRECTOR. EL SOCIO FUNDADOR GERMAN CAVELIER GAVIRIA TENDRA EL CARACTER DE PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO, PARTICIPARA POR DERECHO PROPIO EN EL CONSEJO SUPERIOR Y EN EL CONSEJO DIRECTIVO Y LLEVARA LA REPRESENTACION LEGAL DE LA SOCIEDAD CUANDO LO ESTIME PERTINENTE SIN LIMITACION ALGUNA. IGUAL PARTICIPACION Y ATRIBUCIONES TENDRA SU SUPLENTE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER CUANDO OCUPE EL CARGO, EN CASO DE FALTA ABSOLUTA DE GERMAN CAVELIER GAVIRIA. LOS SOCIOS COLECTIVOS ESTÁN AUTORIZADOS PARA EJERCER LA REPRESENTACIÓN DE LA SOCIEDAD EN CUALQUIER [illegible] DE LAS DELEGACIONS CONFERIDAS A LOS ORGANOS CORTA DIGNA [illegible] ESTATUTOS

CERTIFICA:

** NOMBRAMIENTOS **

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0004818 DE NOTARIA 6 DE BOGOTA D.C. DEL 22 DE AGOSTO DE 2005, INSCRITA EL 26 DE AGOSTO DE 2005 BAJO EL NUMERO 00010008 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO	
CAVELIER GAVIRIA GERMAN	C.C. 000000002877924

QUE POR ACTA NO. 26 DE ASAMBLEA GENERAL DEL 13 DE MAYO DE 2010,

COPIA AUTENTICA DE LA FOTOCOPIA QUE TUVE A LA VISTA
NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. PARA CONSTAR
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
- 9 MAR. 2011
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

INSCRITA EL 24 DE MAYO DE 2010 BAJO EL NUMERO 00012618 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
DIRECTORA	
ZAPATA GIRALDO ADRIANA	C.C. 000000051680061
REPRESENTANTE LEGAL	
ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO	N.I.T. 000008001722568
REPRESENTANTE LEGAL	
GALLON GIRALDO CARLOS	C.C. 000000019066425
REPRESENTANTE LEGAL	
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100
SOCIO COLECTIVO	
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100
SOCIO COLECTIVO	
ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO	N.I.T. 000008001722568

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0004818 DE NOTARIA 6 DE BOGOTA D.C. DEL 22 DE AGOSTO DE 2005, INSCRITA EL 26 DE AGOSTO DE 2005 BAJO EL NUMERO 00010008 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
SUPLENTE DEL PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO	
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100

CERTIFICA:

QUE EL NOMBRAMIENTO DE GALLÓN GIRALDO CARLOS INSCRITO BAJO EL REGISTRO 00012618 DEL LIBRO XIII, SE DA EN SU CONDICIÓN DE REPRESENTANTE LEGAL DE LA ASOCIACIÓN CAVELIER DEL DERECHO.

CERTIFICA:

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL: APARTE DE LAS FACULTADES Y DEBERES QUE DE TIEMPO EN TIEMPO SE LE ASIGNEN POR EL CONSEJO SUPERIOR, EL DIRECTOR TENDRA LAS SIGUIENTES FUNCIONES : A) LA DE REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD ANTE LAS AUTORIDADES DE CUALQUIER ORDEN O NATURALEZA Y ANTE OTRAS PERSONAS NATURALES O JURIDICAS, CON FACULTADES PARA NOVAR, TRANSIGIR, COMPROMETER Y DESISTIR Y PARA COMPARECER EN JUICIOS INCLUSIVE EN AQUELLOS EN DONDE SE DISPUTE LA PROPIEDAD DE BIENES INMUEBLES; B) CUMPLIR Y HACER CUMPLIR LOS ESTATUTOS Y REGLAMENTOS DE LA SOCIEDAD; Y C) CREAR O SUPRIMIR TODOS LOS EMPLEOS QUE SEAN NECESARIOS DE ACUERDO CON EL CONSEJO SUPERIOR PARA EL BUEN FUNCIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD, ASIGNARLES FUNCIONES, FIJAR SUS SALARIOS Y NOMBRAR LAS PERSONAS QUE DEBAN DESEMPEÑARLOS, ASI COMO RETIRARLOS Y REEMPLAZARLOS CUANDO HAYA LUGAR. CUANDO CUALQUIERA DE LOS ACTOS INDICADOS EN LA CLAUSULA ANTERIOR SE REFIERA A OPERACIONES CUYO MONTO EXCEDA DE LA SUMA EQUIVALENTE A CIENTO OCHENTA (180) SALARIOS MINIMOS MENSUALES, SU CELEBRACION REQUERIRA LA APROBACION PREVIA DEL CONSEJO SUPERIOR.

CERTIFICA:

** REVISOR FISCAL **

QUE POR ACTA NO. 00000071 DEL 2 DE SEPTIEMBRE DE 1993, INSCRITA EL 29 DE SEPTIEMBRE DE 1993 BAJO EL NUMERO 00005175 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
REVISOR FISCAL	
RINCON FANDIÑO MIGUEL ALFONSO	C.C. 000000002877024

CERTIFICA:

DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO POR LA LEY 962 DE 2005, LOS ACTOS DE REGISTRO AQUI CERTIFICADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE INSCRIPCION, SIEMPRE QUE NO SEAN OBJETO DE

COMO NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ D.C., REPÚBLICA DE COLOMBIA
- 9 MAR. 2011
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

01

1015807764

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

3 DE MARZO DE 2011 HORA 11:48:29

R030684524 PAGINA: 3 de 3

* *

RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA.

* * * EL PRESENTE CERTIFICADO NO CONSTITUYE PERMISO DE * * *
* * * FUNCIONAMIENTO EN NINGUN CASO * * *

SEÑOR EMPRESARIO, SI SU EMPRESA TIENE ACTIVOS INFERIORES A 30.000 SMLMV Y UNA PLANTA DE PERSONAL DE MENOS DE 200 TRABAJADORES, USTED TIENE DERECHO A RECIBIR UN DESCUENTO EN EL PAGO DE LOS PARAFISCALES DE 75% EN EL PRIMER AÑO DE CONSTITUCION DE SU EMPRESA, DE 50% EN EL SEGUNDO AÑO Y DE 25% EN EL TERCER AÑO. LEY 590 DE 2000 Y DECRETO 525 DE 2009.

RECUERDE INGRESAR A www.supersociedades.gov.co PARA VERIFICAR SI SU EMPRESA ESTA OBLIGADA A REMITIR ESTADOS FINANCIEROS. EVITE SANCIONES.

EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO,
VALOR : $ 3,700
DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, MEDIANTE EL OFICIO DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996, LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTÁ D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPÚBLICA DE COLOMBIA
- 9 MAR. 2011
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 – COLOMBIA

REPRESENTACION

REPRESENTATION

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I/(we), the undersigned

SHIONOGI & CO., LTD.

domiciliado en/of (s) 1-8, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, Japan / Japón

Por el presente nombramos a CAVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del Círculo de Bogotá, domiciliada en Bogotá D.C., con matrícula mercantil No. 00820237 y NIT 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, como nuestra representante en todos los asuntos de Propiedad Industrial, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

CAVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia desleal, administrativa, contencioso administrativa, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y también procesalmente en nuestro nombre, como demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en garantía o como intervinientes ad excludendum. Dentro de esta autorización, la representante podrá facultar a los

Do hereby appoint CAVELIER ABOGADOS, a general partnership organized under the laws of the Republic of Colombia by means of Public Deed No. 6233 of September 10, 1974, granted at Notary Sixth of the Bogota Circuit, domiciled in Bogota D.C., with Mercantile Registration No. 00820237 and Taxpayer Identification Number 860041367-3, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogota, Colombia, as our representative for all Industrial Property matters with faculty to receive notifications and appoint attorneys in and out of Court.

CAVELIER ABOGADOS may also represent us, with the same faculties stated above, before any entities or persons, with or without jurisdiction, administrative or jurisdictional authorities, courts of arbitration, in civil, commercial, criminal, constitutional, competition, unfair competition, administrative, administrative contentious, consumer protection, plant varieties, domain names, opposition or observation matters, administrative and Court cancellation, nullity, precautionary measures, licensing, action for writ mandamus, protection of trade secrets, regulatory law, and in general represent us in any actions that may arise against us.

NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.
DILIGENCIA DE PRESENTACION PERSONAL
- 9 MAR. 2011
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

The representative may, in our name, designate attorneys to act before administrative and judicial authorities, through out-of-court channels, and also procedurally in our name as plaintiff, defendant, joint litigant, representative without power of attorney, third party, when summoned to appear in court or as intervener ad excludendum. Under this authorization, the representative may empower the attorneys appointed

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C.

© CAVELIER ABOGADOS

apoderados que ella designe para transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Así mismo, la representante tendrá la facultad para revocar el poder así otorgado en el momento que considere pertinente. La representante en todo caso podrá ratificar los actos de agentes oficiosos.

thereby to compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign and substitute the power of attorney granted thereto. Likewise, the representative shall have the faculty of revoking the power of attorney thus granted at any time it may deem convenient. The representative may in any case ratify the acts of representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this FEB. - 9, 2011

En/in .Osaka, Japan

Por/by Isao TESHIROGI

President and Representative Director

Firma/Signature

OSAKA LEGAL AFFAIRS BUREAU
"NOTARY"
1-2, HIRANO-MACHI, 2-CHOME,
CHUO-KU, OSAKA JAPAN

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTÁ, D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ D.C., REPÚBLICA DE COLOMBIA
- 9 MAR. 2011
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

© CAVELIER ABOGADOS

740

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN

   This public document

2. has been signed by — Koichiro SHIGEYOSHI

3. acting in the capacity of — Notary Public of the Osaka Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of — Koichiro SHIGEYOSHI, Notary Public

Certified

5. at Osaka

6. FEB. – 9. 2011

7. by the Ministry of Foreign Affairs

8. No. 0953

9. Seal/stamp: MINISTRY OF FOREIGN AFFAIRS JAPAN

10. Signature:

Naomi ASANO

For the Minister for Foreign Affairs

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

– 9 MAR. 2011

AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

公証人



登簿平成２３年第６４号

嘱託人塩野義製薬株式会社代表取締役　手代木功は、代理人平田麻子を通じ当公証人の面前で、別紙編綴の証書にある上記嘱託人の署名捺印は同嘱託人がしたものであることを自認する旨陳述した。

上記の会社は、日本国大阪府大阪市中央区道修町三丁目１番８号に所在し日本の法律に基づいて設立された会社であり手代木功は同会社の代表取締役である。

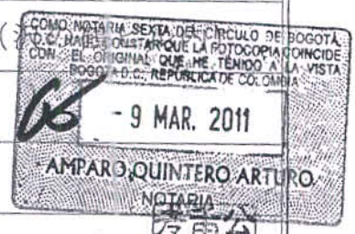
よってこれを認証する。

平成２３年２月９日

公証人重吉孝一郎役場において。

大阪市中央区平野町２丁目１番２号（

大阪法務局所属



公証人　重吉孝一郎



大阪法務局所属　公証人役場

(TRANSLATION)

NOTARIAL ATTESTATION

REGISTER NUMBER: 6 4 / 2011

This is to certify that Asako HIRATA, an agent of Isao TESHIROGI, has stated in may very presence that said Isao TESHIROGI acknowledged himself to have signed the attached document in compliance with the authority bestowed on him as the President and Representative Director of Shionogi & Co., Ltd., a corporation organized and existing under the laws of Japan and having the principal place of business at 1-8, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka, Japan.

At the office of Koichiro SHIGEYOSHI, Osaka, Japan
on the 9th day of February, 2011

Koichiro Shigeyoshi

Koichiro SHIGEYOSHI
Notary attached to
The Osaka Legal Affairs Bureau

c/o Sawanotsuru Building
1-2, Hiranomachi 2-chome,
Chuo-ku, Osaka, Japan

OSAKA LEGAL AFFAIRS BUREAU
"NOTARY"
1-2, HIRANO-MACHI, 2-CHOME,
CHUO-KU, OSAKA JAPAN

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
- 9 MAR. 2011
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

第　648　号

証　明

この認証の付与は，在職中の公証人がその権限に基づいてしたものであり，かつ，その押印は，真実のものであることを証明する。

平成２３年２月９日
平成　年　月　日

大阪法務局長　石　井　寛　明

Registration No.

CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has been executed by Notary, duly authorized and practis[illegible] Japan, and that the Official seal appearing on the sam[illegible]

Date FEB. - 9. 2011

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C., PAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. - REPUBLICA DE COLOMBIA
- 9 MAR. 2011
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

Traducción*Oficial No. 2011/427 de un documento escrito en inglés el cual para su identificación se sella con el sello del traductor al tiempo con la presente. Esta traducción ha sido preparada por Hilda Aguilera de Piedrahita, traductora oficial debidamente reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores y autorizada por el Ministerio de Justicia y del Derecho por Resolución No. 323 de 1980

(Se traduce del idioma Inglés la Certificación Notarial y la Apostilla anexas a un documento de Representación otorgado por SHIONOGI & CO., LTD. el cual se encuentra escrito a doble columna en Inglés y Español, firmado el 9 de Febrero de 2011 en Osaka, Japón por Isao TESHIROGI, Presidente y Director Representante)

(Traducción)

CERTIFICACION NOTARIAL

REGISTRO NÚMERO 64/2011

El presente certifica que Asako HIRATA, un agente de Isao TESHIROGI, ha declarado en mi presencia que el mencionado Isao TESHIROGI reconoció él mismo haber firmado el documento adjunto en cumplimiento con la capacidad otorgada a él como Presidente y Director Representante de Shionogi & Co., Ltd., una sociedad organizada y existente bajo las leyes de Japón y teniendo lugar principal de negocios en 1-8, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka, Japón.

En la oficina de Koichiro SHIGEYOSHI, Osaka, Japon el dia 9 de Febrero de 2011.

(Firmado)
Koichiro SHIGEYOSHI
Notario adjunto a la Oficina de Relaciones Exteriores de Osaka

c/o Sawanotsuru Building, 1-2, Hiranomachi 2-chome, Chuo-ku, Osaka, Japón
(Sello Notarial)

Registro No.

CERTIFICADO

El presente certifica que el Certificado Notarial anexo ha sido suscrito por un Notario, debidamente autorizado y ejerciendo en Osaka, Japón, y que el sello oficial que aparece en el mismo es genuino.

Fecha: Febrero 9, 2011

Director de la oficina de Relaciones Extranjeras de Osaka

APOSTILLA
(Convención de la Haya de Octubre 5 de 1961)

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
- 9 MAR. 2011
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

TRADUCCION OFICIAL No. 2011/427
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

1. País: Japón
2. Este documento público ha sido firmado por Koichiro SHIGEYOSHI
3. Actuando en calidad de Notario Público de Osaka, Oficina de Relaciones Exteriores
4. Lleva el sello/estampilla de Koichiro SHIGEYOSHI, Notario Público

CERTIFICADO

5. En Osaka
6. El 9 de Febrero de 2011.
7. Por el Ministerio de Relaciones Exteriores
8. Número 0953
9. Sello (Sello)
10. Firma (Firmado)
    Naomi Asano
    Por el Ministerio de Relaciones Exteriores

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito, habiendo tenido a la vista el documento original.

Bogotá, Marzo 2 de 2011.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
11 MAR -4 P 12:58
DIRECCIÓN JURÍDICA
BOGOTÁ D.C.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

055422

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTÁ D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME HA SIDO PRESENTADO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
- 9 MAR. 2011
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

TRADUCCION OFICIAL No. 2011/427
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

Cámara de Comercio de Bogotá, que acredita la constitución y personería de la sociedad **CAVELIER ABOGADOS,** igualmente protocoliza copia autenticada del documento de representación otorgado el día 9 de febrero de 2011 por **SHIONOGI & CO., LTD** documento que está debidamente legalizado por Apostilla. ----------

Presente la señora **ADRIANA ZAPATA GIRALDO**, domiciliada en Bogotá, identificada como aparece al pie de su firma y manifestó que está conforme con el contenido de esta escritura pública. ----------

HASTA AQUI LAS DECLARACIONES DEL INTERESADO

NOTA 1. La Notaria les informa a los otorgantes : ----------

1. Que únicamente responde de la regularidad formal de (los) instrumento (s) que autoriza, pero no de la veracidad de las Declaraciones de los interesados (Art. 9º. Decreto 960 de 1970). ----------

NOTA 2. El (Los) compareciente (s) hace (n) constar que: ----------

1. Ha (n) verificado cuidadosamente su (s) nombre (s) y apellido (s), estado (s) civil (es), el número de su (s) documento (s) de identificación, y aprueba (n) esta escritura sin reserva alguna, en la forma como quedó redactado. ----------

2. Las declaraciones consignadas en esta escritura corresponden a la verdad y en consecuencia asume (n) la responsabilidad de lo manifestado en caso de utilizarse esta escritura con fines ilegales. ----------

3.-Conoce (n) la Ley y sabe (n) que el notario responde de la regularidad formal de (los) instrumento (s) que autoriza, pero no de la veracidad de las declaraciones del (los) otorgante (s). Ni de la autenticidad del (los) documento (s) que forma (n) parte de este instrumento. ----------

EN CONSECUENCIA LA NOTARIA NO ASUME NINGUNA RESPONSABILIDAD POR ERRORES O INEXACTITUDES ESTABLECIDAS CON POSTERIORIDAD A LA FIRMA DEL (LOS) OTORGANTE (S) Y DE LA NOTARIA. EN TAL CASO, ESTOS DEBEN SER CORREGIDOS DE LA MANERA PREVISTA EN EL DECRETO 960 DE 1970.----------

CONSTANCIA NOTARIAL: (Artículo 9 Decreto Ley 960 de 1970). El Notario responde de la regularidad formal del instrumento que autoriza, pero no de la veracidad de las declaraciones de los interesados. Tampoco responde de la

PAPEL DE USO EXCLUSIVO DEL PROTOCOLO NOTARIAL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

capacidad o aptitud legal de estos para celebrar el acto o contrato respectivo. ----

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACIÓN. Leído, el presente instrumento público por el otorgante, dio su asentimiento y en prueba de ello lo firma junto con la suscrita Notaria quien en esta forma lo autoriza. ----------

DERECHOS NOTARIALES: $ 44.000.oo - - - - - - - - - - - - - - - - - -

RECAUDO SUPERINTENDENCIA: $3.700.oo - - - - - - - - - - - - - - - - -

RECAUDO FONDO NACIONAL DE NOTARIADO: $3.700.oo - - - - - - - - -

IVA: $ 17.424.oo -

RESOLUCIÓN 11621 DE DICIEMBRE 22 DE 2010, MODIFICADA POR LA RESOLUCION 11903 DE DICIEMBRE 30 DE 2010

PAPEL NOTARIAL: El presente instrumento público se extendió y firmó en las hojas de papel notarial números: 7 700100 897083 - 7 700100 897076 - - - - - - - - - -

EN BLANCO... EN BLANCO

ADRIANA ZAPATA GIRALDO

C.C. 51 / 80 061

TEL. 3473611

DIRECCIÓN.

QUIEN OBRA EN SU CALIDAD DE REPRESENTANTE LEGAL DE LA SOCIEDAD DENOMINADA **CAVELIER ABOGADOS**

REPÚBLICA DE COLOMBIA
Amparo Quintero Arturo
NOTARIA
NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ

AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA(O) SEXTA(O) (6) DE BOGOTÁ, D.C.

ELABORÓ: MILENA.R.1139
IDENTIFICÓ:
REVISÓ:
CERRÓ:

744

ES FIEL Y PRIMERA COPIA (FOTOCOPIA) TOMADA DE LA ESCRITURA PUBLICA NUMERO 1125 DE FECHA MARZO 09 DE 2011.

COPIA QUE EXPIDO CON DESTINO AL INTERESADO EN 10 HOJAS RUBRICADAS EN SUS MARGENES, LA CUAL CARECE DE NOTAS DE REVOCATORIA , MODIFICACION , O SUSTITUCIÒN , POR TANTO SE PRESUME VIGENTE EL PODER EN ELLA CONTENIDO.

BOGOTÀ, D.C. MARZO 11 DE 2011

RESOLUCION 01 DE 2008

LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
Amparo Quintero Arturo
NOTARIA
NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

Notaría Sexta 6

DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

COPIA NUMERO 1

DE LA ESCRITURA NUMERO: 1115
FECHA: 09/Marzo/2011

ACTO O CONTRATO:
PODER ESPECIAL
OTORGANTES:
CAVELIER ABOGADOS
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

ICONTEC
CERTIFICADO DE GESTION DE LA CALIDAD
CERTIFICADO SC 3980-1
PRESTACION DEL SERVICIO PUBLICO NOTARIAL
ISO 9001:2000
NTC-ISO 9001:2000

CERTIFIED IQNet MANAGEMENT SYSTEM

AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA SEXTA

CARRERA 9 No. 69-31 - PBX: 317 01 00 - FAX: 314 56 41
Correo Electrónico: notaria6debgta@etb.net.co

ESCRITURA PUBLICA NUMERO 1115 ----

No. MIL CIENTO QUINCE ----------

DE FECHA: MARZO NUEVE (9) ----------

DEL AÑO DOS MIL ONCE (2011). ----------

OTORGADA EN LA NOTARIA SEXTA (6ª.) DEL CÍRCULO NOTARIAL DE BOGOTÁ, D.C. ----------

ACTO: PODER ----------

PODERDANTE: CAVELIER ABOGADOS NIT. No. 860041367-3

APODERADOS: ----------

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	C.C. No. 35.456.344
NIDIA OSORIO LOPEZ	C.C. No. 39.787.682
OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA	C.C. No. 79.524.634
EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY	C.C. No. 52.006.265
JORGE CHAVARRO ARISTIZABAL	C.C. No. 16.209.380

En la ciudad de Bogotá, Distrito Capital Departamento de Cundinamarca, República de Colombia, en la Notaria Sexta (6a) del circulo de Bogota, Distrito Capital, cuyo Notario(a) ---------- es el(la) doctor(a) AMPARO QUINTERO ARTURO ---------- a los NUEVE (9) días del mes MARZO ---------- del año dos mil once (2011) se otorga la escritura pública que se consigna en los siguientes términos: ----------

Compareció con minuta escrita, la señora **ADRIANA ZAPATA GIRALDO**, mayor de edad, vecina de esta ciudad, casada, identificada con la cédula de ciudadanía No. **51.680.061** de Bogotá, y dijo: ----------

ESTIPULACIONES:

PRIMERA.- Que obra en su calidad de representante legal de la sociedad denominada **CAVELIER ABOGADOS** domiciliada en la **Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia.** ----------

SEGUNDA: Que **PURDUE PHARMA L.P.**, sociedad constituida y existente bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América domiciliada en One Stamford Forum, 201 Tresser Boulevard, Stamford, CT 06901-3431, Estados Unidos de América, designó a **CAVELIER ABOGADOS** como su representante para la Propiedad Industrial en Colombia con facultades de nombrar apoderados tal como consta en la copia auténtica del documento de representación que se

PAPEL DE USO EXCLUSIVO DEL PROTOCOLO NOTARIAL - NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

protocoliza. ----------

TERCERA.- Que en su carácter de representante legal de **CAVELIER ABOGADOS,** y en desarrollo de la facultad otorgada por **PURDUE PHARMA L.P.,** confiere poder a los abogados **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**, T.P.A. No. 23.555, identificada con cédula de ciudadanía número 35.456.344 de Usaquen, **NIDIA OSORIO LOPEZ,** T.P.A. No.73.366, identificada con cédula de ciudadanía número 39.787.682 de Bogotá, **OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA,** T.P.A. No. 71.027 identificado con cédula de ciudadanía número 79.524.634 de Bogotá, **EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY,** T.P.A. 65.794 identificada con cédula de ciudadanía número 52.006.265 de Bogotá y **JORGE CHAVARRO ARISTIZABAL,** T.P.A. No. 40.119, identificado con cédula de ciudadanía número 16.209.380 de Cartago (Valle), mayores de edad, vecinos de Bogotá, para que representen a la sociedad a cuyo nombre actúa, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, incluyendo las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, trazado de circuitos integrados, secretos industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales, denominaciones de origen e indicaciones de procedencia, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad, medidas cautelares, acción por infracción, concesión de licencias, la protección de secretos industriales y de nombres de dominio junto con su administración y pago; acciones populares, de tutela y de cumplimiento; y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos, de conciliación, arbitramento, tutela relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. -------

CUARTO.- Que los apoderados designados están facultados en todos los asuntos arriba determinados para sustituir este mandato, transigir, conciliar, arbitrar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos. ----------

747

01

1015807 74

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

3 DE MARZO DE 2011 HORA 11:48:29

R030684524 PAGINA: 1 de 3

* *

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

CERTIFICA:

NOMBRE : CAVELIER ABOGADOS
N.I.T. : 860041367-3
DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA:

NO: 00820237

CERTIFICA:

CONSTITUCION : QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0006233 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE SEPTIEMBRE DE 1974 , INSCRITA EL 26 DE SEPTIEMBRE DE 1974 BAJO EL NUMERO 00021234 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD CIVIL DENOMINADA: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER.

CERTIFICA :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001000 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE MARZO DE 1983 , INSCRITA EL 5 DE ABRIL DE 1983 BAJO EL NUMERO 00130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE : CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER. POR EL DE : CAVELIER ABOGADOS

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 1.000 OTORGADA EN LA NOTARIA 6A. DE BOGOTA EL 10 DE MARZO DE 1.983, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 5 DE ABRIL DE 1.983 BAJO EL NUMERO 130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER, POR EL DE: CAVELIER ABOGADOS, E INTRODUJO OTRAS REFORMAS.

CERTIFICA:

CERTIFICA

QUE POR E.P.NO. 2.034 DE LA NOTARIA 6 DE SANTAFE DE BOGOTA DEL 18 DE ABRIL DE 1.995, INSCRITA EL 27 DE ABRIL DE 1.995 BAJO EL NO. 5.937 DEL LIBRO XIII,LA SOCIEDAD TRASLADO SU DOMICILIO DE LA CIUDAD DE SANTAFE DE BOGOTA D.C. AL MUNICIPIO DE TABIO (CUNDINAMARCA).-.

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 7710 DE LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA DEL 10 DE OCTUBRE DE 1984, INSCRITA EL 15 DE NOVIEMBRE DE 1984 BAJO EL NO. 1559 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NATURALEZA JURIDICA DE SOCIEDAD COMERCIAL A SOCIEDAD CIVIL.

CERTIFICA:

REFORMAS:

ESCRITURAS NO.	FECHA	NOTARIA	INSCRIPCION
842	10-V-1.977	18. BTA.	27-V-1.977-NO. 46.204
3.430	1-VII-1.980	6A. BTA.	3-IX-1.980-NO. 89.582
4.844	10-IX-1.980	6A. BTA.	8-X-1.980-NO. 91.261
432	10-II-1.983	6A. BTA.	1-III-1.983-NO. 96.[illegible]

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
- 9 MAR. 2011
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

7.710	10-X-1.984	6A. BTA.	15-XI-1.984-NO.	1.559	
7.305	21-X-1.985	6A. BTA.	18-XI-1.985-NO.	1.906	
2.567	29-IV-1.987	6A. BTA.	7-V- 1.987-NO.	2.386	
4.278	3-VII-1.987	6A. BTA.	23-VII-1987 NO.	215.652	
2.657	25- IV-1.988	6A. BTA.	19- V -1988-NO.	2,740	
9.033	21-XII-1.990	6A. BTA.	10- I - 1991-NO.	3.786	
25	3- I -1.991	6A. BTA.	10- I - 1991-NO.	3.787	
1.608	8-III-1.991	6A. BTA.	14-III- 1991-NO.	3.841	
2.155	2-IV- 1.991	6A. BTA.	8-IV - 1991-NO.	3.862	
797	7-II -1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO.	3.882	
1.739	14-III-1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO.	3.881	
5.886	21-VIII-1.991	6A. BTA	27-VIII-1991 NO.	4.019	
8.596	4-XII -1.991	6A. BTA	16-III -1992 NO.	4.430	
1.494	10-III -1.992	6A. BTA.	19-III -1992 NO.	4.436	
4.205	8 -VII -1.992	6A. BTA.	15-VII -1992 NO.	4.554	
8.829	16-XII -1.992	6A. BTA.	24-XII -1992 NO.	4.819	
12	5-I -1.993	6 STAFE BTA	13-I -1993 NO.	4.850	
4.877	29-VI -1.993	6 STAFE BTA	7-VII -1993 NO.	5.065	
5.216	12-VII -1.993	6 STAFE BTA	16-VII -1993 NO.	5.077	
ACTA NO.71	2-IX- 1.993	JUNTA DE SOCIOS	29-IX- 1993 NO.	5.174	
2.034	18-IV- 1.995	6 STAFE BTA	27- IV -1995 NO.	5.937	
2.227	25-IV-1.995	6 STAFE BTA	18-VIII-1.995 NO.	6.092	
7.594	12-XII-1.995	6 STAFE BTA	19- XII-1.995 NO.	6.294	
676	11- II-1.997	6 STAFE BTA	14- II -1.997 NO.	6.873	

CERTIFICA:

REFORMAS:

E.P. NO.	FECHA	NOTARIA	CIUDAD	FECHA	NO.INSC.
0004506	1997/07/28	0006	BOGOTA D.C.	1997/09/02	00007115
0002103	1998/04/08	0006	BOGOTA D.C.	1998/04/21	00007426
0005326	1998/08/06	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/13	00007544
0005538	1998/08/14	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/27	00007564
0007760	1998/11/10	0006	BOGOTA D.C.	1998/11/12	00007644
0006709	1997/11/04	0006	BOGOTA D.C.	2000/12/04	00008481
0003034	2003/05/30	0006	BOGOTA D.C.	2003/06/04	00882729
0003786	2004/07/16	0006	BOGOTA D.C.	2004/07/28	00009703
0001432	2005/03/18	0006	BOGOTA D.C.	2005/04/07	00009917
0004818	2005/08/22	0006	BOGOTA D.C.	2005/08/26	00010008
0005506	2007/07/17	0006	BOGOTA D.C.	2007/07/24	00010841
5453	2009/10/19	0006	BOGOTA D.C.	2009/10/21	00012243
1336	2010/03/16	0006	BOGOTA D.C.	2010/03/24	00012506
915	2011/02/28	0006	BOGOTA D.C.	2011/03/03	00013022

CERTIFICA:

VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 10 DE SEPTIEMBRE DE 2024 .

CERTIFICA:

OBJETO SOCIAL: LA SOCIEDAD TENDRA POR OBJETO : EL EJERCICIO DE LA ACTIVIDAD PROFESIONAL DE ABOGADOS. EN DESARROLLO DE ESTE OBJETO LA SOCIEDAD PODRA ADQUIRIR, CONTRAER OBLIGACIONES Y CELEBRAR TODA CLASE DE CONTRATOS DIRECTAMENTE RELACIONADOS Y SUBORDINADOS AL MISMO, INCLUSIVE LOS DE ARRENDAMIENTO, HIPOTECA, MUTUO CON O SIN INTERES, MANDATO CIVIL Y COMERCIAL, Y SOCIEDAD, ASI COMO [illegible] ACIONES CIENTIFICAS, GREMIALES O PROFESIONALES

CERTIFICA:

CAPITAL Y SOCIOS: $10,000.00 DIVIDIDO EN 10,000.00 CUOTAS CON VALOR NOMINAL DE $1.00 CADA UNA, DISTRIBUIDO ASI :

NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. PARA GARANTIZAR QUE LA FOTOCOPIA ES IGUAL AL ORIGINAL QUE TUVO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
5 MAR. 2011
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

- SOCIO CAPITALISTA (S)
ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO N.I.T. 000008001722568
NO. CUOTAS: 8,800.00 VALOR: $8,800.00
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE C.E. 000000000131100
NO. CUOTAS: 1,200.00 VALOR: $1,200.00
- SOCIO INDUSTRIAL (S)
CHAVARRO JORGE C.C. 000000016209380
NO. CUOTAS: 0.00 VALOR: $0.00
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA C.C. 000000035456344
NO. CUOTAS: 0.00 VALOR: $0.00
TOTALES
NO. CUOTAS: 10,000.00 VALOR: $10,000.00

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURAS PUBLICAS NO. 001431 Y 001432 DEL 18 DE MARZO DE 2005 DE LA NOTARIA 06 DE BOGOTA D.C., INSCRITA EL 07 DE ABRIL DE 2005 BAJO EL NO. 0009918 Y 0009917, RESPECTIVAMENTE DEL LIBRO XIII, DE LAS MIL DOSCIENTAS (1200) PARTES DE INTERES SOCIAL RADICADAS EN CABEZA DE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER, SEISCIENTAS (600) PARTES ESTAN GRAVADAS O AFECTADAS EN PROPIEDAD FIDUCIARIA A FAVOR DE LAS SIGUIENTES PERSONAS : GERMAN CAVELIER FRANCO, ERNESTO CAVELIER FRANCO, JORGE CAVELIER FRANCO, INES CAVELIER FRANCO, GUILLERMO CAVELIER FRANCO, ELENA CAVELIER FRANCO, ALEJANDRO CAVELIER FRANCO, BEATRIZ CAVELIER FRANCO, Y LUCIA CAVELIER FRANCO.

CERTIFICA:

REPRESENTACION LEGAL: EL REPRESENTANTE LEGAL ES EL DIRECTOR. EL SOCIO FUNDADOR GERMAN CAVELIER GAVIRIA TENDRA EL CARACTER DE PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO, PARTICIPARA POR DERECHO PROPIO EN EL CONSEJO SUPERIOR Y EN EL CONSEJO DIRECTIVO Y LLEVARA LA REPRESENTACION LEGAL DE LA SOCIEDAD CUANDO LO ESTIME PERTINENTE SIN LIMITACION ALGUNA. IGUAL PARTICIPACION Y ATRIBUCIONES TENDRA SU SUPLENTE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER CUANDO OCUPE EL CARGO, EN CASO DE FALTA ABSOLUTA DE GERMAN CAVELIER GAVIRIA. LOS SOCIOS COLECTIVOS ESTÁN AUTORIZADOS PARA EJERCER LA REPRESENTACIÓN DE LA SOCIEDAD EN CUALQUIER TIEMPO, SIN PERJUICIO DE LAS DELEGACIONS CONFERIDAS A LOS ORGANOS CREADOS POR LOS PRESENTES ESTATUTOS

CERTIFICA:

** NOMBRAMIENTOS **

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0004818 DE NOTARIA 6 DE BOGOTA D.C. DEL 22 DE AGOSTO DE 2005, INSCRITA EL 26 DE AGOSTO DE 2005 BAJO EL NUMERO 00010008 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE IDENTIFICACION

PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO
CAVELIER GAVIRIA GERMAN
QUE POR ACTA NO. 26 DE ASAMBLEA GENERAL

COMO NOTARIA SESENTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME FUE EXHIBIDO A LA VISTA EN BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA

- 9 MAR. 2011

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

NOTARIA SESENTA DE BOGOTA

INSCRITA EL 24 DE MAYO DE 2010 BAJO EL NUMERO 00012618 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
DIRECTORA	
ZAPATA GIRALDO ADRIANA	C.C. 000000051680061
REPRESENTANTE LEGAL	
ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO	N.I.T. 000008001722568
REPRESENTANTE LEGAL	
GALLON GIRALDO CARLOS	C.C. 000000019066425
REPRESENTANTE LEGAL	
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100
SOCIO COLECTIVO	
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100
SOCIO COLECTIVO	
ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO	N.I.T. 000008001722568

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0004818 DE NOTARIA 6 DE BOGOTA D.C. DEL 22 DE AGOSTO DE 2005, INSCRITA EL 26 DE AGOSTO DE 2005 BAJO EL NUMERO 00010008 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
SUPLENTE DEL PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO	
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100

CERTIFICA:

QUE EL NOMBRAMIENTO DE GALLÓN GIRALDO CARLOS INSCRITO BAJO EL REGISTRO 00012618 DEL LIBRO XIII, SE DA EN SU CONDICIÓN DE REPRESENTANTE LEGAL DE LA ASOCIACIÓN CAVELIER DEL DERECHO.

CERTIFICA:

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL: APARTE DE LAS FACULTADES Y DEBERES QUE DE TIEMPO EN TIEMPO SE LE ASIGNEN POR EL CONSEJO SUPERIOR, EL DIRECTOR TENDRA LAS SIGUIENTES FUNCIONES : A) LA DE REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD ANTE LAS AUTORIDADES DE CUALQUIER ORDEN O NATURALEZA Y ANTE OTRAS PERSONAS NATURALES O JURIDICAS, CON FACULTADES PARA NOVAR, TRANSIGIR, COMPROMETER Y DESISTIR Y PARA COMPARECER EN JUICIOS INCLUSIVE EN AQUELLOS EN DONDE SE DISPUTE LA PROPIEDAD DE BIENES INMUEBLES; B) CUMPLIR Y HACER CUMPLIR LOS ESTATUTOS Y REGLAMENTOS DE LA SOCIEDAD; Y C) CREAR O SUPRIMIR TODOS LOS EMPLEOS QUE SEAN NECESARIOS DE ACUERDO CON EL CONSEJO SUPERIOR PARA EL BUEN FUNCIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD, ASIGNARLES FUNCIONES, FIJAR SUS SALARIOS Y NOMBRAR LAS PERSONAS QUE DEBAN DESEMPEÑARLOS, ASI COMO RETIRARLOS Y REEMPLAZARLOS CUANDO HAYA LUGAR. CUANDO CUALQUIERA DE LOS ACTOS INDICADOS EN LA CLAUSULA ANTERIOR SE REFIERA A OPERACIONES CUYO MONTO EXCEDA DE LA SUMA EQUIVALENTE A CIENTO OCHENTA (180) SALARIOS MINIMOS MENSUALES, SU CELEBRACION REQUERIRA LA APROBACION PREVIA DEL CONSEJO SUPERIOR.

CERTIFICA:

** REVISOR FISCAL **

QUE POR ACTA NO. 0000071 DEL 2 DE SEPTIEMBRE DE 1993, INSCRITA EL 29 DE SEPTIEMBRE DE 1993 BAJO EL NUMERO 00005175 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
REVISOR FISCAL	
RINCON [illegible]AÑO MIGUEL ALFONSO	C.C. 000000002877024

CERTIFICA:

CON LO ESTABLECIDO POR LA LEY 962 DE 2005, LOS ACTOS DE REGISTRO AQUI CERTIFICADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE INSCRIPCION, SIEMPRE QUE NO SEAN OBJETO DE

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE TENGO A LA VISTA. BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
- 9 MAR. 2011
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

01

1015807776

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

3 DE MARZO DE 2011 HORA 11:48:29

R030684524 PAGINA: 3 de 3

* *

RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA.

* * * EL PRESENTE CERTIFICADO NO CONSTITUYE PERMISO DE * * *
* * * FUNCIONAMIENTO EN NINGUN CASO * * *

SEÑOR EMPRESARIO, SI SU EMPRESA TIENE ACTIVOS INFERIORES A 30.000 SMLMV Y UNA PLANTA DE PERSONAL DE MENOS DE 200 TRABAJADORES, USTED TIENE DERECHO A RECIBIR UN DESCUENTO EN EL PAGO DE LOS PARAFISCALES DE 75% EN EL PRIMER AÑO DE CONSTITUCION DE SU EMPRESA, DE 50% EN EL SEGUNDO AÑO Y DE 25% EN EL TERCER AÑO. LEY 590 DE 2000 Y DECRETO 525 DE 2009.

RECUERDE INGRESAR A www.supersociedades.gov.co PARA VERIFICAR SI SU EMPRESA ESTA OBLIGADA A REMITIR ESTADOS FINANCIEROS. EVITE SANCIONES.

EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO,
VALOR : $ 3,700
DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, MEDIANTE EL OFICIO DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996, LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
- 9 MAR. 2011
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ

+50

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 – COLOMBIA

REPRESENTACION

REPRESENTATION

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

PURDUE PHARMA L. P.

domiciliado en/of (s) One Stamford Forum, 201 Tresser Boulevard, Stamford, CT 06901-3431, U.S.A./Estados Unidos de América

Por el presente nombramos a CAVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del Círculo de Bogotá, domiciliada en Bogotá D.C., con matrícula mercantil No. 00820237 y NIT 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, como nuestra representante en todos los asuntos de Propiedad Industrial, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

CAVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia desleal, administrativa, contencioso administrativa, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera

CAVELIER ABOGADOS

Do hereby appoint CAVELIER ABOGADOS, a general partnership organized under the laws of the Republic of Colombia by means of Public Deed No. 6233 of September 10, 1974, granted at Notary Sixth of the Bogota Circuit, domiciled in Bogota D.C., with Mercantile Registration No. 00820237 and Taxpayer Identification Number 860041367-3, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogota, Colombia, as our representative for all Industrial Property matters with faculty to receive notifications and appoint attorneys in and out of Court.

CAVELIER ABOGADOS may also represent us, with the same faculties stated above, before any entities or persons, with or without jurisdiction, administrative or jurisdictional authorities, courts of arbitration, in civil, commercial, criminal, constitutional, competition, unfair competition, administrative, administrative contentious, consumer protection, plant varieties, domain names, opposition or observation matters, administrative and Court cancellation, nullity, precautionary measures, licensing, action for writ mandamus, protection of trade secrets, regulatory law and in general represent us in any actions and proceedings against us.

COTEJO NOTARIAL CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
- 9 MAR. 2011
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

NOTARIA DE BOGOTA

acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y también procesalmente en nuestro nombre, como demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en garantía o como intervinientes ad excludendum. Dentro de esta autorización, la representante podrá facultar a los apoderados que ella designe para transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Así mismo, la representante tendrá la facultad para revocar el poder así otorgado en el momento que considere pertinente. La representante en todo caso podrá ratificar los actos de agentes oficiosos.

The representative may, in our name, designate attorneys to act before administrative and judicial authorities, through out-of-court channels, and also procedurally in our name as plaintiff, defendant, joint litigant, representative without power of attorney, third party, when summoned to appear in court or as intervener ad excludendum. Under this authorization, the representative may empower the attorneys appointed thereby to compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign and substitute the power of attorney granted thereto. Likewise, the representative shall have the faculty of revoking the power of attorney thus granted at any time it may deem convenient. The representative may in any case ratify the acts of representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this January 5, 2011

En/in Stamford, Connecticut 06901 (USA)

Por/by Philip C. Strassburger

V.P., Intellectual Property Counsel

Firma/Signature

COMO NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
- 9 MAR. 2011
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

© CAVELIER ABOGADOS

Nota:

PARA SOCIEDADES

El documento de Representación deberá ser firmado por el representante legal de la compañía. Deberá ser presentado ante Notario Público para que certifique que la persona que firma es quien dice ser. La firma del señor Notario deberá ser legalizada*.

Adicionalmente deberá anexarse copia legalizada* del documento que pruebe la existencia y representación legal de la sociedad.

*La legalización podrá ser por Apostilla si el país del otorgante hace parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961 o ante el Cónsul de Colombia en caso contrario. Una sola legalización que incluya ambos documentos sería suficiente.

PARA PERSONAS NATURALES

El documento de Representación deberá ser firmado por el otorgante: El Notario Público deberá certificar que la persona que firma es quien dice ser.

Posteriormente el documento de Representación deberá ser legalizado por Apostilla si el país del otorgante hace parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961 o ante el Cónsul de Colombia en caso contrario.

Note:

FOR CORPORATIONS

The Representation document should be signed by the Legal Representative of the company. It should be produced before a Notary Public, who should certify that the person signing the same is in fact who he/she purports to be. The Notary's signature should then be legalized*.

In addition a legalized copy* of the document proving the existence and legal representation of the company should also be attached.

*Legalization may be made by Apostille if the issuing country is a member of the The Hague Convention of October 5, 1961, or before the Colombian Consulate if otherwise. A single legalization that would include both documents would be sufficient.

FOR INDIVIDUALS

The Representation should be signed by the grantor. The Notary Public should certify that the person signing is who he/she purports to be.

Subsequently, the Representation document should be legalized by Apostille if the issuing country is a member of the The Hague Convention of October 5, 1961 or before the Colombian Consulate if otherwise.

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
- 9 MAR. 2011
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

CAVELIER ABOGADOS

NOTARIA DE BOGOTA

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: The United States of America

THIS PUBLIC DOCUMENT

2. has been signed by J BARBARA. SEIXAS

3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC

4. in the State of Connecticut for the term of November 1, 2007 to October 31, 2012

CERTIFIED

5. at Hartford, Connecticut

6. on January 19, 2011

7. by DENISE W. MERRILLSecretary of the State of Connecticut

8. Number : 2011-0437

9. Seal :



COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTÁ D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
- 9 MAR. 2011
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

10. Signature

Secretary of the State

CERTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de _____ es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de _____ de la compañía PURDUE PHARMA L. P. sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de Estados Unidos de América que la dirección de dicha compañía es One Stamford Forum, 201 Tresser Boulevard, Stamford, CT 06901-3431, Estados Unidos de América y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.
Dado y firmado en _____

El _____

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature of Philip C. Strassburger is authentic, that the signatory currently acts in the position of Vice President, Intellectual Property Counsel of the company PURDUE PHARMA L. P. a company currently existing and organized under the laws of U.S.A., that the address is One Stamford Forum, 201 Tresser Boulevard, Stamford, CT 06901-3431, U.S.A.

and that the signatory has the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the corresponding documents.
Given and signed in Stamford, Connecticut (USA)

On JANUARY 5, 2011

Barbara Seixas

El Notario Público - The Notary Public
(Firma-sello) (Signature-seal)

J. BARBARA SEIXAS
NOTARY PUBLIC
MY COMMISSION EXPIRES OCT. 31, 2012

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: .....
This public document
2. has been signed by .....
3. acting in the capacity of .....
4. bears the seal/stamp of .....

Certified

5. at ..... 6. the .....
7. by .....
8. No. .....
9. Seal/stamp 10. Signature

....

CAVELIER ABOG

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
- 9 MAR. 2011
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA

Traducción Oficial No. 2011/426 de un documento escrito en inglés el cual para su identificación se sella con el sello del traductor al tiempo con la presente. Esta traducción ha sido preparada por Hilda Aguilera de Piedrahita, traductora oficial debidamente reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores y autorizada por el Ministerio de Justicia y del Derecho por Resolución No. 323 de 1980

(Se traduce del idioma Inglés la Certificación Notarial y la Apostilla anexas a un documento de Representación otorgado por PURDUE PHARMA L.P. el cual se encuentra escrito a doble columna en Inglés y Español, firmado el 5 de Enero de 2011 en Stamford, Connecticut 06901 (EE.UU.) por Philip C. Strassburger, VP, Asesor de Propiedad Intelectual)

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Público certifica: que la firma que antecede de Philip C. Strassburger es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de Vicepresidente, Asesor de Propiedad Intelectual de la compañía PURDUE PHARMA L.P., sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo con las leyes de Delaware, que la dirección de dicha compañía es One Stamford Forum, 201 Tresser Boulevard, Stamford, CT 06901-3431, Estados Unidos de América y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Dado y firmado en Stamford, Connecticut, Estados Unidos de América

El 5 de Enero de 2011.

(Firmado)
El Notario Público
(Firma-sello)
Sello a tinta: J Barbara Seixas, Notario Público, Mi Comisión expira Octubre 31, 2012.

APOSTILLA
(Convención de la Haya de Octubre 5 de 1961)

1. País:
2. Este documento público ha sido firmado por
3. Actuando en calidad de
4. Lleva el sello/estampilla de

CERTIFICADO

5. En
6. El
7. Por
8. Número
9. Sello
10. Firma

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA

- 9 MAR. 2011

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

TRADUCCION OFICIAL No. 2011/426
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

753

APOSTILLA

(Convención de la Haya de Octubre 5 de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por J. Barbara Seixas
3. Actuando en calidad de Notario Público
4. en el Estado de Connecticut por el término de Noviembre 1, 2007 a Octubre 31, 2011

CERTIFICADO

5. En Hartford, Connecticut
6. El 19 de Enero de 2011.
7. Por Denise W. Merrill, Secretario de Estado de Connecticut
8. Número **2011-0437**
9. Sello (Sello)
10. Firma (Firmado)
    Secretario de Estado

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito, habiendo tenido a la vista el documento original.

Bogotá, Marzo 2 de 2011.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
2011 MAR -4 P 12:57
DIRECCIÓN DE LEGALIZACIONES
REPÚBLICA DE COLOMBIA

055422

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTÁ, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPÚBLICA DE COLOMBIA
- 9 MAR. 2011
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

TRADUCCION OFICIAL No.
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ

QUINTO- Que protocoliza con la presente escritura, un certificado expedido por la Cámara de Comercio de Bogotá, que acredita la constitución y personería de la sociedad **CAVELIER ABOGADOS,** igualmente protocoliza copia autenticada del documento de representación otorgado el día 5 de enero de 2011 por **PURDUE PHARMA L.P.** documento que está debidamente legalizado por Apostilla. ----------

Presente la señora **ADRIANA ZAPATA GIRALDO**, domiciliada en Bogotá, identificada como aparece al pie de su firma y manifestó que está conforme con el contenido de esta escritura pública. ----------

HASTA AQUI LAS DECLARACIONES DEL INTERESADO

NOTA 1. La Notaria les informa a los otorgantes : ----------

1. Que únicamente responde de la regularidad formal de (los) instrumento (s) que autoriza, pero no de la veracidad de las Declaraciones de los interesados (Art. 9º. Decreto 960 de 1970). ----------

NOTA 2. El (Los) compareciente (s) hace (n) constar que: ----------

1. Ha (n) verificado cuidadosamente su (s) nombre (s) y apellido (s), estado (s) civil (es), el número de su (s) documento (s) de identificación, y aprueba (n) esta escritura sin reserva alguna, en la forma como quedó redactado. ----------

2. Las declaraciones consignadas en esta escritura corresponden a la verdad y en consecuencia asume (n) la responsabilidad de lo manifestado en caso de utilizarse esta escritura con fines ilegales. ----------

3.-Conoce (n) la Ley y sabe (n) que el notario responde de la regularidad formal de (los) instrumento (s) que autoriza, pero no de la veracidad de las declaraciones del (los) otorgante (s). Ni de la autenticidad del (los) documento (s) que forma (n) parte de este instrumento. ----------

EN CONSECUENCIA LA NOTARIA NO ASUME NINGUNA RESPONSABILIDAD POR ERRORES O INEXACTITUDES ESTABLECIDAS CON POSTERIORIDAD A LA FIRMA DEL (LOS) OTORGANTE (S) Y DE LA NOTARIA. EN TAL CASO, ESTOS DEBEN SER CORREGIDOS DE LA MANERA PREVISTA EN EL DECRETO 960 DE 1970.----------

CONSTANCIA NOTARIAL: (Artículo 9 Decreto Ley 960 de 1970). El Notario responde de la regularidad formal del instrumento que autoriza, pero no de la

PAPEL DE USO EXCLUSIVO DEL PROTOCOLO NOTARIAL . NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

veracidad de las declaraciones de los interesados. Tampoco responde de la capacidad o aptitud legal de estos para celebrar el acto o contrato respectivo. ----

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACIÓN. Leído, el presente instrumento público por el otorgante, dio su asentimiento y en prueba de ello lo firma junto con la suscrita Notaria quien en esta forma lo autoriza. ----------

DERECHOS NOTARIALES: $ 44.000 ----------

RECAUDO SUPERINTENDENCIA: $3.700.oo

RECAUDO FONDO NACIONAL DE NOTARIADO: $3.700.oo

IVA: $ 16.544 ----------

RESOLUCIÓN 11621 DE DICIEMBRE 22 DE 2010, MODIFICADA POR LA RESOLUCION 11903 DE DICIEMBRE 30 DE 2010

PAPEL NOTARIAL: El presente instrumento público se extendió y firmó en las hojas de papel notarial números: 7-700100 897106,7-700100 897090.

EN BLANCO... EN BLANCO

ADRIANA ZAPATA GIRALDO

C.C. 51640061

TEL. 3473611

DIRECCIÓN.

QUIEN OBRA EN SU CALIDAD DE REPRESENTANTE LEGAL DE LA SOCIEDAD DENOMINADA **CAVELIER ABOGADOS**

REPÚBLICA DE COLOMBIA
Amparo Quintero Arturo
NOTARIA
NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ

AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA(O) SEXTA(O) (6) DE BOGOTÁ, D.C.

ELABORÓ: MILENA.R.1138
IDENTIFICÓ:
REVISÓ:
CERRÓ:

NOTARÍA SEXTA DE BOGOTÁ

ES FIEL Y PRIMERA COPIA (FOTOCOPIA) TOMADA DE LA ESCRITURA PUBLICA NUMERO 1115 DE FECHA MARZO 09 DE 2011.

COPIA QUE EXPIDO CON DESTINO AL INTERESADO EN 09 HOJAS RUBRICADAS EN SUS MARGENES, LA CUAL CARECE DE NOTAS DE REVOCATORIA , MODIFICACION , O SUSTITUCIÒN , POR TANTO SE PRESUME VIGENTE EL PODER EN ELLA CONTENIDO.

BOGOTÀ, D.C. MARZO 11 DE 2011

RESOLUCION 01 DE 2008

LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C.



AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

755

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0014241

Bogotá D.C., Febrero 13 de 2013 - 10:45:43

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	197827836	13/02/2013	34.841.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION CONT. DERE	450.000.00	450.000.00
				$450.000.00

SON: **CUATROCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-**-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-035578- -00011-0000
Fecha: 2013-02-27 16:14:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 756

COLO: 18644-841-005-0.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0019216

Bogotá D.C., Febrero 27 de 2013 - 07:54:43

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS — NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	196871780	26/02/2013	18.414.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
44	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	1.320.000.00
				$1.320.000.00

SON: **UN MILL&OACUTE;N TRESCIENTOS VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
****

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-035578- -00011-0000
Fecha: 2013-02-27 16:14:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 756

COLO: 18044-841-COT-0