

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 583 146**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/498 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.11.2012 E 12813964 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.05.2016 EP 2797912**

54 Título: **Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina y usos de éstos**

30 Prioridad:

01.12.2011 US 201161565836 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

19.09.2016

73 Titular/es:

**PURDUE PHARMA L.P. (100.0%)
One Stamford Forum 201 Tresser Boulevard
Stamford, CT 06901-3431, US**

72 Inventor/es:

**TAFESSE, LAYKEA;
TSUNO, NAOKI y
ZHOU, XIAOMING**

74 Agente/Representante:

MIR PLAJA, Mireia

ES 2 583 146 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina y usos de éstos

1. Campo

5 La descripción se refiere a compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina, a composiciones que comprenden una cantidad efectiva de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina y a compuestos para uso para tratar o prevenir una afección, tal como dolor, que comprende administrar a un animal que lo necesita una cantidad efectiva de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina.

2. Antecedentes

10 El dolor crónico es un contribuyente principal a la discapacidad y es la causa de mucho sufrimiento. El tratamiento exitoso del dolor severo y crónico es un objetivo principal del médico, siendo los analgésicos opioides los fármacos preferidos para conseguirlo.

15 Desde hace tiempo se conocen tres clases principales de receptores opioides en el sistema nervioso central (SNC), teniendo cada clase subtipos de receptores. Estas clases de receptores se conocen como μ , κ y δ . Como los opiáceos tienen una alta afinidad para estos receptores aunque no son endógenos para el cuerpo, se continuó la investigación con el fin de identificar y aislar los ligandos endógenos para estos receptores. Estos ligandos se identificaron como endorfinas, dinorfinas y encefalinas, respectivamente.

20 La experimentación dio lugar eventualmente a la identificación de un ADNc que codifica un receptor semejante a receptor opioide (ORL-1) con un alto grado de homología con las clases de receptores conocidas. El receptor ORL-1 se clasificó como un receptor opioide tomando como base sólo bases estructurales, ya que el receptor no presentó homología farmacológica. Inicialmente, se demostró que los ligandos no selectivos que tienen una alta afinidad para los receptores μ , κ y δ tenían una baja afinidad para el receptor ORL-1. Esta característica, junto con el hecho de que no se había descubierto todavía un ligando endógeno, dio lugar al término "receptor huérfano". Véase, por ejemplo, Henderson *et al.*, "The orphan opioid receptor and its endogenous ligand - nociceptin/orphanin FQ", *Trends Pharmacol. Sci.* **18**(8): 293-300 (1997).

25 La investigación posterior dio lugar al aislamiento y estructura del ligando endógeno del receptor ORL-1 (es decir, nociceptina; también conocido como orfanina FQ (OFQ)). Este ligando es un péptido de diecisiete aminoácidos estructuralmente similar a miembros de la familia de péptidos opioides.

El descubrimiento del receptor ORL-1 presenta una oportunidad en el descubrimiento de fármacos para compuestos nuevos que pueden administrarse para la gestión del dolor u otros síndromes modulados por este receptor.

30 Las Publicaciones Internacionales PCT Nos. WO 99/46260, WO 99/50254, WO 01/90102, WO 2005/028451, WO 2003/062234, y la Solic. Pat. U.S. No. 2005/0256000, respectivamente, describen quinoxalinas o derivados de éstas como (i) inhibidores de la proteína quinasa C, (ii) inhibidores de proteasa de serina, (iii) herbicidas, (iv) agonistas del receptor de acetilcolina M2, (v) medicamentos para enfermedades que implican la poli(ADP-ribosa)polimerasa, y (vi) protectores para plantas.

35 La cita de cualquier referencia en la Sección 2 de esta solicitud no debe considerarse como una admisión de que dicha referencia sea técnica anterior a la presente solicitud.

3. Resumen

En un aspecto de la descripción, se describen nuevos compuestos que presentan afinidad por el receptor ORL-1.

40 En algunas realizaciones, dichos nuevos compuestos presentan actividad agonista o actividad agonista parcial en el receptor ORL-1. En otras realizaciones, dichos nuevos compuestos presentan actividad agonista en el receptor ORL-1. En otras realizaciones, dichos nuevos compuestos presentan actividad agonista parcial en el receptor ORL-1. En otras realizaciones más, dichos nuevos compuestos presentan actividad antagonista en el receptor ORL-1.

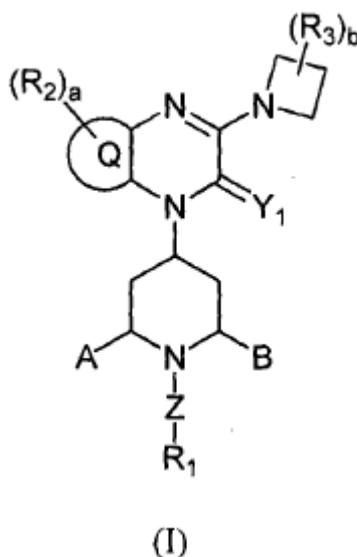
45 En otra realización de la descripción, dichos nuevos compuestos presentan afinidad para el receptor ORL-1, y también para uno o más de los receptores μ , κ o δ . En algunas realizaciones, un nuevo compuesto de la descripción presenta afinidad tanto para el receptor ORL-1 como el receptor μ . En otras realizaciones, un nuevo compuesto de la descripción actúa como un agonista o agonista parcial del receptor ORL-1 y como un agonista o agonista parcial del receptor μ . En otras realizaciones, un nuevo compuesto de la descripción actúa como un agonista o agonista parcial del receptor ORL-1 y como un agonista o agonista parcial del receptor μ .

50 En otras realizaciones, un nuevo compuesto de la descripción actúa como un agonista o agonista parcial del receptor ORL-1 y como un agonista del receptor μ . En otras realizaciones, un nuevo compuesto de la descripción actúa como un agonista o agonista parcial del receptor ORL-1 y como un agonista parcial del receptor μ . En otras realizaciones, un nuevo compuesto de la descripción actúa como un agonista del receptor ORL-1 y como un agonista del receptor μ . En otras realizaciones, un nuevo compuesto de la descripción actúa como un agonista del

- receptor ORL-1 y como un agonista parcial del receptor μ . En otras realizaciones, un nuevo compuesto de la descripción actúa como un agonista parcial del receptor ORL-1 y como un agonista del receptor μ . En otras realizaciones, un nuevo compuesto de la descripción actúa como un agonista parcial del receptor ORL-1 y como un agonista del receptor μ . En otras realizaciones, un nuevo compuesto de la descripción actúa como un agonista parcial del receptor ORL-1 y como un antagonista del receptor μ . En otras realizaciones, un nuevo compuesto de la descripción actúa como un agonista del receptor ORL-1 y como un antagonista del receptor μ . En otras realizaciones, un nuevo compuesto de la descripción actúa como un agonista parcial del receptor ORL-1 y como un antagonista del receptor μ . En otras realizaciones, un nuevo compuesto de la descripción actúa como un antagonista del receptor ORL-1 y como un agonista del receptor μ . En otras realizaciones, un nuevo compuesto de la descripción actúa como un antagonista del receptor ORL-1 y como un agonista del receptor μ . En otras realizaciones, un nuevo compuesto de la descripción actúa como un antagonista del receptor ORL-1 y como un agonista del receptor μ . En otras realizaciones, un nuevo compuesto de la descripción actúa como un antagonista del receptor ORL-1 y como un agonista del receptor μ .

Determinados nuevos compuestos de la descripción pueden usarse para tratar a un animal que padece dolor crónico o agudo.

- En otra realización de la descripción, se describen compuestos para uso para tratar dolor crónico o agudo en un animal mediante la administración de uno o más compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina a un animal que necesita dicho tratamiento. En determinadas realizaciones, dichos nuevos compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina tratan efectivamente el dolor crónico o agudo en el animal, mientras producen menos o reducidos efectos secundarios comparado con los compuestos previamente disponibles.
- En la presente memoria se describen los compuestos de Fórmula (I):



o un derivado farmacéuticamente aceptable de éstos en el que:

Y_1 es O o S;

Q es benzo o heteroarilo(5 ó 6 miembros);

- 25 cada R_2 se selecciona independientemente de:

(a) -halo, -CN, -NO₂, -OT₃, -C(=O)T₃, -C(=O)OT₃, -C(=O)N(T₁)(T₂), -S(=O)₂OT₃, -S(=O)T₃, -S(=O)₂T₃, -O-S(=O)₂T₃, -S(=O)₂N(T₁)(T₂), -N(T₁)(T₂), -N(T₃)C(=O)T₃, -N(T₃)C(=O)N(T₁)(T₂), -N(T₃)S(=O)T₃, -N(T₃)S(=O)₂T₃, -N(T₃)C(=O)OT₃, y -N(T₃)S(=O)₂N(T₁)(T₂); y

- 30 (b) -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), -alcoxi(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₇), -bicicloalquilo(C₆-C₁₄), -tricicloalquilo(C₈-C₂₀), -cicloalqueno(C₅-C₁₀), -bicicloalqueno(C₇-C₁₄), -tricicloalqueno(C₈-C₂₀), -heterociclo(5 ó 6 miembros), y -bicicloheterociclo(7 a 10 miembros), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, ó 3 grupos R_8 seleccionados independientemente; y

(c) -fenilo, -naftalenilo, -arilo(C₁₄), o -heteroarilo(5 ó 6 miembros), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, ó 3 grupos R_7 seleccionados independientemente;

- 35 a es un número entero seleccionado de 0, 1, y 2;

cada R₃ se selecciona independientemente de:

(a) -halo, -CN, -NO₂, -OT₃, -C(=O)T₃, -C(=O)OT₃, -C(=O)N(T₁)(T₂), -S(=O)₂OT₃, -S(=O)T₃, -S(=O)₂T₃, -O-S(=O)₂T₃, -S(=O)₂N(T₁)(T₂), -N(T₁)(T₂), -N(T₃)C(=O)T₃, -N(T₃)C(=O)N(T₁)(T₂), -N(T₃)S(=O)T₃, -N(T₃)S(=O)₂T₃, -N(T₃)C(=O)OT₃, y -N(T₃)S(=O)₂N(T₁)(T₂); y

5 (b) -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), -alcoxi(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₇), -bicicloalquilo(C₆-C₁₄), -tricicloalquilo(C₈-C₂₀), -cicloalqueno(C₅-C₁₀), -bicicloalqueno(C₇-C₁₄), -tricicloalqueno(C₈-C₂₀), -heterociclo(5 ó 6 miembros), y -bicicloheterociclo(7 a 10 miembros), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, ó 3 grupos R₈ seleccionados independientemente;

b es un número entero seleccionado de 0, 1, y 2;

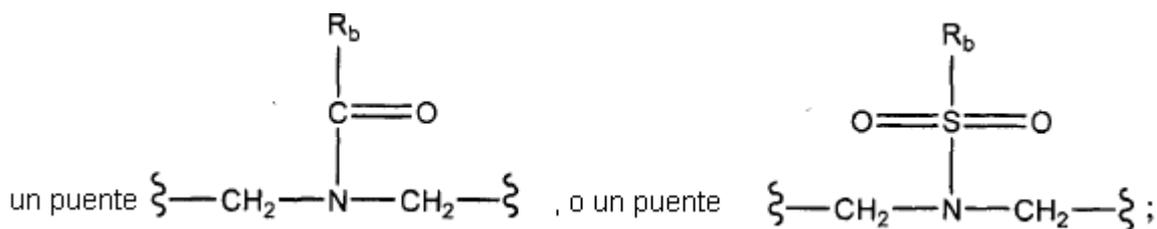
10 A y B se seleccionan independientemente de:

(a) -H, -CN, -C(=O)OT₃, y -C(=O)N(T₁)(T₂); y

(b) -cicloalquilo(C₃-C₁₂), -cicloalcoxi(C₃-C₁₂), -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), y -alcoxi(C₁-C₆), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, -S(=O)₂NH₂, -N(R₆)₂, =NR₆, -C(=O)OT₃, -C(=O)N(R₆)₂, -N(R₆)C(=O)R₉, y -heterociclo(5 ó 6 miembros), ó 1, 2, ó 3 -halo seleccionados independientemente; o

15 (c) A-B pueden formar conjuntamente un puente(C₂-C₆), que no está sustituido o está sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, -alquilo(C₁-C₄), -halo, y -C(halo)₃, y dicho puente contiene opcionalmente -HC=CH- o -O- en el puente(C₂-C₆); en el que el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que está fusionado al grupo Q puede estar en la configuración *endo* o *exo* respecto al puente A-B; o

20 (d) A-B pueden formar conjuntamente un puente -CH₂-N(R_a)-CH₂-,



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

25 R_a es -H, -alquilo(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₇), -CH₂-C(=O)-R_c, -(CH₂)-C(=O)-OR_c, -CH₂-C(=O)-N(R_c)₂, (CH₂)₂-O-R_c, -(CH₂)₂-S(=O)₂-N(R_c)₂, R_c, o -(CH₂)₂-N(R_c)S(=O)₂-R_c;

R_b se selecciona de:

(a) -H, -alquilo(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₇), -heterociclo(3 a 7 miembros), -N(R_c)₂, -N(R_c)-cicloalquilo(C₃-C₇), y -N(R_c)-heterociclo(3 a 7 miembros); y

30 (b) -fenilo, -naftalenilo, y -heteroarilo(5 ó 6 miembros), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, ó 3 grupos R₇ seleccionados independientemente; y

(c) -N(R_c)-fenilo, -N(R_c)-naftalenilo, -N(R_c)-arilo(C₁₄), y -N(R_c)-heteroarilo(5 a 10 miembros), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, ó 3 grupos R₇ seleccionados independientemente;

cada R_c es independientemente -H o -alquilo(C₁-C₄);

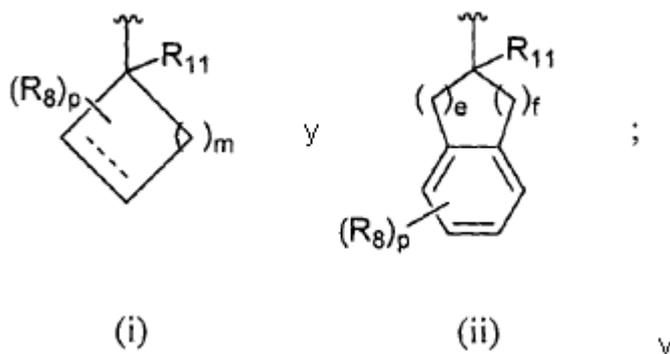
35 Z es -[alquilo(C₁-C₁₀) sustituido opcionalmente por R₁₃]_h-, en el que h es 0 ó 1; o -[alqueno(C₂-C₁₀) sustituido opcionalmente por R₁₃]-; o -alquilo(C₁-C₁₀)-N(R₆)C(=Y)-, en el que Y es O o S;

R₁ se selecciona de:

(a) -H, -halo, -CN, -OH, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -NO₂, -N(R₆)₂, -S(=O)NH₂, -S(=O)₂NH₂, -C(=O)OV₁, y -C(=O)CN; y

40 (b) -alquilo(C₁-C₁₀), -alqueno(C₂-C₁₀), -alquino(C₂-C₁₀), -Oalquilo(C₁-C₆), -cicloalcoxi(C₃-C₇), -bicicloalquilo(C₆-C₁₄), -tricicloalquilo(C₈-C₂₀), -cicloalqueno(C₅-C₁₀), -bicicloalqueno(C₇-C₁₄), -tricicloalqueno(C₈-C₂₀), y -heterociclo(3 a 7 miembros), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, 3, ó 4 grupos R₈ seleccionados independientemente; y

(c)



(d) -fenilo, -naftalenilo, -arilo(C₁₄), y -heteroarilo(5 a 10 miembros), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, ó 3 grupos R₇ seleccionados independientemente; o

5 -Z-R₁ es 3,3-difenilpropilo- sustituido opcionalmente en el carbono 3 del propilo con -CN, -C(=O)N(R₆)₂, -C(=O)OV₁, o -tetrazolilo; o

-Z-R₁ es -alquilo(C₁-C₄) sustituido con tetrazolilo;

10 cada R₅ es independientemente -alquilo(C₁-C₄), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), -heteroarilo(5 ó 6 miembros), -alquilo(C₁-C₆)-C(=O)OR₉, -OR₉, -SR₉, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -CN, =O, =S, -halo, -N₃, -NO₂, -CH=N(R₉), -N(R₉)alquilo(C₁-C₆)-C(=O)OR₉, -N(R₉)₂, -N(R₉)OH, -N(R₉)S(=O)R₁₂, -N(R₉)S(=O)₂R₁₂, -N(R₉)C(=O)R₁₂, -N(R₉)C(=O)OR₁₂, -C(=O)R₉, -C(=O)OR₉, -OC(=O)R₉, -OC(=O)OR₉, -S(=O)R₉, o -S(=O)₂R₉;

15 cada R₆ es independientemente -H, -alquilo(C₁-C₆), o -cicloalquilo(C₃-C₇), o dos grupos R₆ unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden formar conjuntamente un anillo de 5 a 8 miembros, en el que el número de átomos en el anillo incluye el átomo de nitrógeno, y en el que uno de los átomos de carbono del anillo de 5 a 8 miembros está reemplazado opcionalmente por O, S, o N(T₃);

cada R₇ es independientemente -alquilo(C₁-C₄), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), -OR₉, -SR₉, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -CN, -halo, -N₃, -NO₂, -CH=N(R₉), -N(R₉)₂, -N(R₉)OH, -N(R₉)S(=O)R₁₂, -N(R₉)S(=O)₂R₁₂, -N(R₉)C(=O)R₁₂, -N(R₉)C(=O)N(T₁)(T₂), -N(R₉)C(=O)OR₁₂, -C(=O)R₉, -C(=O)N(T₁)(T₂), -C(=O)OR₉, -OC(=O)R₉, -OC(=O)N(T₁)(T₂), -OC(=O)OR₉, -S(=O)R₉, o -S(=O)₂R₉;

20 cada R₈ es independientemente -alquilo(C₁-C₄), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), -heteroarilo(5 ó 6 miembros), -alquilo(C₁-C₆)-C(=O)OR₉, -N(R₉)alquilo(C₁-C₆)-C(=O)OR₉, -OR₉, -SR₉, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -CN, =O, =S, -halo, -N₃, -NO₂, -CH=N(R₉), -N(R₉)₂, -N(R₉)OH, -N(R₉)S(=O)R₁₂, -N(R₉)S(=O)₂R₁₂, -N(R₉)C(=O)R₁₂, -N(R₉)C(=O)N(T₁)(T₂), -N(R₉)C(=O)OR₁₂, -C(=O)R₉, -C(=O)N(T₁)(T₂), -C(=O)OR₉, -OC(=O)R₉, -OC(=O)N(T₁)(T₂), -OC(=O)OR₉, -S(=O)R₉, o -S(=O)₂R₉;

25 cada R₉ es independientemente -H, -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₈), -cicloalqueno(C₅-C₈), -fenilo, -bencilo, -heterociclo(3 a 7 miembros), -C(halo)₃, -CH(halo)₂, o -CH₂(halo);

si h es 0, entonces R₁₁ puede ser -H, -CN, -C(=O)OR₉, o -C(=O)N(R₆)₂ o R₁₁ puede ser -alquilo(C₁-C₄) que no está sustituido o está sustituido con -OH, -alcoxi(C₁-C₄), -N(R₆)₂, -C(=O)OR₉, o -C(=O)N(R₆)₂;

30 si h es 1, entonces R₁₁ puede ser -H, -CN, -OH, -halo, -C(=O)OR₉, o -C(=O)N(R₆)₂ o R₁₁ puede ser -alquilo(C₁-C₄) que no está sustituido o está sustituido con -OH, -alcoxi(C₁-C₄), -N(R₆)₂, -C(=O)OR₉, o -C(=O)N(R₆)₂;

de otra manera, en el que Z es -[alqueno(C₂-C₁₀) sustituido opcionalmente por R₁₃]- o -alquilo(C₁-C₁₀)-N(R₆)C(=Y)-, entonces R₁₁ puede ser -H, -CN, -C(=O)OR₉, o -C(=O)N(R₆)₂ o R₁₁ puede ser -alquilo(C₁-C₄) que no está sustituido o está sustituido con -OH, -alcoxi(C₁-C₄), -N(R₆)₂, -C(=O)OR₉, o -C(=O)N(R₆)₂;

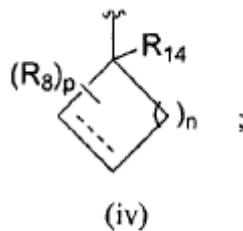
cada R₁₂ es independientemente -H o -alquilo(C₁-C₄);

35 R₁₃ se selecciona de:

(a) -halo, -CN, -OH, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -NO₂, -N(R₆)₂, -S(=O)NH₂, -S(=O)₂NH₂, -C(=O)OV₁, y -C(=O)CN; y

(b) -alquilo(C₁-C₁₀), -alqueno(C₂-C₁₀), -alquino(C₂-C₁₀), -Oalquilo(C₁-C₆), -cicloalcoxi(C₃-C₇), -cicloalqueno(C₅-C₁₀), y -heterociclo(3 a 7 miembros), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, 3, ó 4 grupos R₈ seleccionados independientemente; y

(c)



(d) -fenilo y -heteroarilo(5 a 10 miembros), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, ó 3 grupos R_7 seleccionados independientemente;

5 R_{14} es -H, -CN, -OH, -halo, -C(=O)OR₉, o -C(=O)N(R₆)₂ o R_{14} puede ser -alquilo(C₁-C₄) que no está sustituido o está sustituido con -OH, -alcoxi(C₁-C₄), -N(R₆)₂, -C(=O)OR₉, o -C(=O)N(R₆)₂;

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

n es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, y 9;

10 e y f son cada uno es un número entero seleccionado independientemente de 0, 1, 2, 3, 4, y 5 siempre que $2 \leq (e + f) \leq 5$;

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

15 cada T_1 y T_2 es independientemente -H o -alquilo(C₁-C₁₀) que no está sustituido o está sustituido con 1, 2, ó 3 grupos R_5 seleccionados independientemente y, opcionalmente, en el que cualquier átomo de carbono de -alquilo(C₁-C₁₀) excepto el átomo de carbono unido directamente al átomo al que está unido T_1 o T_2 está reemplazado independientemente por O, S, o N(R₆), o T_1 y T_2 pueden formar conjuntamente un anillo de 5 a 8 miembros en el que el número de átomos en el anillo incluye el átomo de nitrógeno al que están unidos T_1 y T_2 , dicho anillo de 5 a 8 miembros no está sustituido o está sustituido con 1, 2, ó 3 grupos R_5 seleccionados independientemente y, opcionalmente, cualquier átomo de carbono en dicho anillo de 5 a 8 miembros está reemplazado independientemente por O, S, o N(R₆);

20 cada T_3 es independientemente -H o -alquilo(C₁-C₁₀) que no está sustituido o está sustituido con 1, 2, ó 3 grupos R_5 seleccionados independientemente y, opcionalmente, en el que cualquier átomo de carbono de -alquilo(C₁-C₁₀) excepto el átomo de carbono unido directamente al átomo al que está unido T_3 está reemplazado independientemente por O, S, o N(R₆);

cada V_1 es independientemente -H, -alquilo(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₇), -fenilo, o bencilo; y

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

en el que el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en sal, solvato, forma radiomarcada, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, otra forma estereoisomérica, mezcla racémica, isómero geométrico, y/o tautómero farmacéuticamente aceptable.

30 Un compuesto de Fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable de éste (un "compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina") es útil, por ejemplo, como un analgésico, anti-inflamatorio, diurético, agente anestésico, agente neuroprotector, anti-hipertensor, un agente ansiolítico, un agente para el control del apetito, regulador auditivo, anti-tusivo, anti-asmático, modulador de la actividad locomotora, modulador del aprendizaje y la memoria, regulador de la liberación de neurotransmisores, regulador de la liberación de hormonas, modulador de la función renal, anti-depresivo, agente para tratar la pérdida de memoria debida a la enfermedad de Alzheimer y/o otras demencias, anti-epiléptico, anti-convulsivo, agente para tratar la abstinencia del alcohol, agente para tratar la abstinencia de la adición a droga(s), agente para controlar el equilibrio hídrico, agente para controlar la excreción de sodio, y/o agente para controlar trastorno(s) de presión sanguínea arterial.

35 Un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina es útil para tratar y/o prevenir dolor, ansiedad, tos, diarrea, presión sanguínea alta, epilepsia, anorexia/caquexia, incontinencia urinaria, abuso de drogas, trastornos de la memoria, obesidad, estreñimiento, depresión, demencia, o Parkinsonismo (siendo cada una "afección") en un animal.

40 Se describen composiciones que comprenden una cantidad efectiva de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones son útiles para tratar o prevenir una afección en un animal.

Se describen compuestos para uso para tratar o prevenir una afección, que comprenden administrar a un animal que lo necesita una cantidad efectiva de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina. Los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina, por ejemplo de Fórmula (I), también pueden usarse en la fabricación de un medicamento útil para tratar una afección o para prevenir una afección.

- 5 Se describen métodos para inhibir la función del receptor ORL-1 en una célula, que comprenden poner en contacto una célula capaz de expresar el receptor ORL-1 con una cantidad inhibitoria de la función del receptor ORL-1 de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina. En realizaciones adicionales de la descripción, se describen métodos para activar la función del receptor ORL-1 en una célula, que comprenden poner en contacto una célula capaz de expresar el receptor ORL-1 con una cantidad activadora de la función del receptor ORL-1 de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina. En otra realización más, se describen métodos para preparar una composición, que comprenden la etapa de mezclar un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Una realización de la descripción se refiere a un kit que comprende un contenedor que contiene una cantidad efectiva de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina.

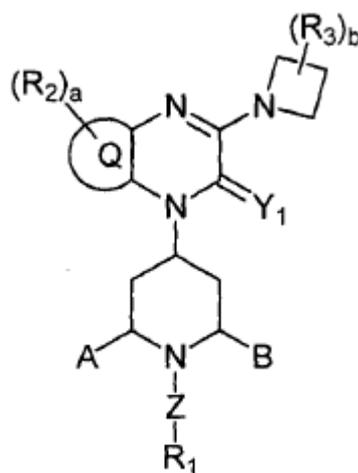
- 15 Otra realización de la descripción proporciona nuevos intermedios para uso en la preparación de los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina.

La descripción puede entenderse más completamente por referencia a la descripción detallada y ejemplos ilustrativos siguientes, que se pretenden para ejemplificar realizaciones no limitantes de la descripción.

4. Descripción detallada

- 20 La descripción incluye lo siguiente:

(1) Un compuesto de Fórmula (I):



(I)

o un derivado farmacéuticamente aceptable de éste en el que:

Y_1 es O o S;

- 25 Q es benzo o heteroarilo(5 ó 6 miembros);

cada R_2 se selecciona independientemente de:

(a) -halo, -CN, -NO₂, -OT₃, -C(=O)T₃, -C(=O)OT₃, -C(=O)N(T₁)(T₂), -S(=O)₂OT₃, -S(=O)T₃, -S(=O)₂T₃, -O-S(=O)₂T₃, -S(=O)₂N(T₁)(T₂), -N(T₁)(T₂), -N(T₃)C(=O)T₃, -N(T₃)C(=O)N(T₁)(T₂), -N(T₃)S(=O)T₃, -N(T₃)S(=O)₂T₃, -N(T₃)C(=O)OT₃, y -N(T₃)S(=O)₂N(T₁)(T₂); y

- 30 (b) -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), -alcoxi(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₇), -bicicloalquilo(C₆-C₁₄), -tricicloalquilo(C₈-C₂₀), -cicloalqueno(C₅-C₁₀), -bicicloalqueno(C₇-C₁₄), -tricicloalqueno(C₈-C₂₀), -heterociclo(5 ó 6 miembros), y -bicicloheterociclo(7 a 10 miembros), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, ó 3 grupos R_8 seleccionados independientemente;

(c) -fenilo, -naftalenilo, -arilo(C₁₄), o -heteroarilo(5 ó 6 miembros), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, ó 3 grupos R₇ seleccionados independientemente;

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

cada R₃ se selecciona independientemente de:

5 (a) -halo, -CN, -NO₂, -OT₃, -C(=O)T₃, -C(=O)OT₃, -C(=O)N(T₁)(T₂), -S(=O)₂OT₃, -S(=O)T₃, -S(=O)₂T₃, -O-S(=O)₂T₃, -S(=O)₂N(T₁)(T₂), -N(T₁)(T₂), -N(T₃)C(=O)T₃, -N(T₃)C(=O)N(T₁)(T₂), -N(T₃)S(=O)T₃, -N(T₃)S(=O)₂T₃, -N(T₃)C(=O)OT₃, y -N(T₃)S(=O)₂N(T₁)(T₂); y

10 (b) -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), -alcoxi(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₇), -bicicloalquilo(C₆-C₁₄), -tricicloalquilo(C₈-C₂₀), -cicloalqueno(C₅-C₁₀), -bicicloalqueno(C₇-C₁₄), -tricicloalqueno(C₈-C₂₀), -heterociclo(5 ó 6 miembros), y -bicicloheterociclo(7 a 10 miembros), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, ó 3 grupos R₈ seleccionados independientemente;

b es un número entero seleccionado de 0, 1, y 2;

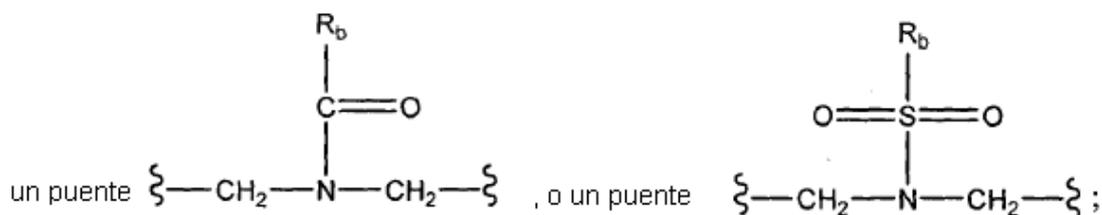
A y B se seleccionan independientemente de:

(a) -H, -CN, -C(=O)OT₃, y -C(=O)N(T₁)(T₂); y

15 (b) -cicloalquilo(C₃-C₁₂), -cicloalcoxi(C₃-C₁₂), -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), y -alcoxi(C₁-C₆), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, -S(=O)₂NH₂, -N(R₆)₂, =NR₆, -C(=O)OT₃, -C(=O)N(R₆)₂, -N(R₆)C(=O)R₉, y -heterociclo(5 ó 6 miembros), ó 1, 2, ó 3 -halo seleccionados independientemente; o

20 (c) A-B pueden formar conjuntamente un puente(C₂-C₆), que no está sustituido o está sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, -alquilo(C₁-C₄), -halo, y -C(halo)₃, y dicho puente contiene opcionalmente -HC=CH- o -O- en el puente(C₂-C₆); en el que el puente A-B puede estar en la configuración *endo* o *exo* respecto al anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que está fusionado al grupo Q; o

(d) A-B pueden formar conjuntamente un puente -CH₂-N(R_a)-CH₂-,



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

R_a es -H, -alquilo(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₇), -CH₂-C(=O)-R_c, -(CH₂)-C(=O)-OR_c, -CH₂-C(=O)-N(R_c)₂, (CH₂)₂-O-R_c, -(CH₂)₂-S(=O)₂-N(R_c)₂, R_c, o -(CH₂)₂-N(R_c)S(=O)₂-R_c;

R_b se selecciona de:

30 (a) -H, -alquilo(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₇), -heterociclo(3 a 7 miembros), -N(R_c)₂, -N(R_c)-cicloalquilo(C₃-C₇), y -N(R_c)-heterociclo(3 a 7 miembros); y

(b) -fenilo, -naftalenilo, y -heteroarilo(5 ó 6 miembros), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, ó 3 grupos R₇ seleccionados independientemente; y

35 (c) -N(R_c)-fenilo, -N(R_c)-naftalenilo, -N(R_c)-arilo(C₁₄), y -N(R_c)-heteroarilo(5 a 10 miembros), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, ó 3 grupos R₇ seleccionados independientemente;

cada R_c es independientemente -H o -alquilo(C₁-C₄);

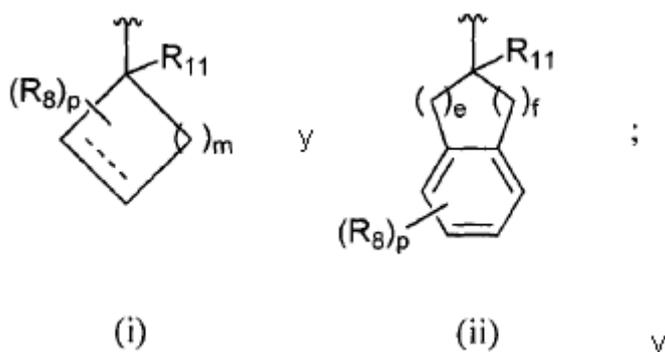
Z es -[alquilo(C₁-C₁₀) sustituido opcionalmente por R₁₃]_h-, en el que h es 0 ó 1; o -[alqueno(C₂-C₁₀) sustituido opcionalmente por R₁₃]-; o -alquilo(C₁-C₁₀) -N(R₆)C(=Y)-, en el que Y es O o S;

R₁ se selecciona de:

40 (a) -H, -halo, -CN, -OH, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -NO₂, -N(R₆)₂, -S(=O)NH₂, -S(=O)₂NH₂, -C(=O)OV₁, y -C(=O)CN; y

(b) -alquilo(C₁-C₁₀), -alqueno(C₂-C₁₀), -alquino(C₂-C₁₀), -Oalquilo(C₁-C₆), -cicloalcoxi(C₃-C₇), -cicloalquilo(C₃-C₁₄), -bicicloalquilo(C₆-C₁₄), -tricicloalquilo(C₈-C₂₀), -cicloalqueno(C₅-C₁₀), -bicicloalqueno(C₇-C₁₄), -tricicloalqueno(C₈-C₂₀), y -heterociclo(3 a 7 miembros), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, 3, ó 4 grupos R₈ seleccionados independientemente; y

5 (c)



(d) -fenilo, -naftalenilo, -arilo(C₁₄), y -heteroarilo(5 a 10 miembros), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, ó 3 grupos R₇ seleccionados independientemente; o

10 -Z-R₁ es 3,3-difenilpropilo- sustituido opcionalmente en el carbono 3 del propilo con -CN, -C(=O)N(R₆)₂, -C(=O)OV₁, o -tetrazolilo; o

-Z-R₁ es -alquilo(C₁-C₄) sustituido con tetrazolilo;

15 cada R₅ es independientemente -alquilo(C₁-C₄), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), -heteroarilo(5 ó 6 miembros), -alquilo(C₁-C₆)-C(=O)OR₉, -OR₉, -SR₉, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -CN, =O, =S, -halo, -N₃, -NO₂, -CH=N(R₉), -N(R₉)alquilo(C₁-C₆)-C(=O)OR₉, -N(R₉)₂, -N(R₉)OH, -N(R₉)S(=O)R₁₂, -N(R₉)S(=O)₂R₁₂, -N(R₉)C(=O)R₁₂, -N(R₉)C(O)OR₁₂, -C(=O)R₉, -C(=O)OR₉, -OC(=O)R₉, -OC(=O)OR₉, -S(=O)R₉, o -S(=O)₂R₉;

cada R₆ es independientemente -H, -alquilo(C₁-C₆), o -cicloalquilo(C₃-C₇), o dos grupos R₆ unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden formar conjuntamente un anillo de 5 a 8 miembros, en el que el número de átomos en el anillo incluye el átomo de nitrógeno, y en el que uno de los átomos de carbono del anillo de 5 a 8 miembros está reemplazado opcionalmente por O, S, o N(T₃);

20 cada R₇ es independientemente -alquilo(C₁-C₄), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), -OR₉, -SR₉, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -CN, -halo, -N₃, -NO₂, -CH=N(R₉), -N(R₉)₂, -N(R₉)OH, -N(R₉)S(=O)R₁₂, -N(R₉)S(=O)₂R₁₂, -N(R₉)C(=O)R₁₂, -N(R₉)C(=O)N(T₁)(T₂), -N(R₉)C(=O)OR₁₂, -C(=O)R₉, -C(=O)N(T₁)(T₂), -C(=O)OR₉, -OC(=O)R₉, -OC(=O)N(T₁)(T₂), -OC(=O)OR₉, -S(=O)R₉, o -S(=O)₂R₉;

25 cada R₈ es independientemente -alquilo(C₁-C₄), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), -heteroarilo(5 ó 6 miembros), -alquilo(C₁-C₆)-C(=O)OR₉, -N(R₉)alquilo(C₁-C₆)-C(=O)OR₉, -OR₉, -SR₉, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -CN, =O, =S, -halo, -N₃, -NO₂, -CH=N(R₉), -N(R₉)₂, -N(R₉)OH, -N(R₉)S(=O)R₁₂, -N(R₉)S(=O)₂R₁₂, -N(R₉)C(=O)R₁₂, -N(R₉)C(=O)N(T₁)(T₂), -N(R₉)C(=O)OR₁₂, -C(=O)R₉, -C(=O)N(T₁)(T₂), -C(=O)OR₉, -OC(=O)R₉, -OC(=O)N(T₁)(T₂), -OC(=O)OR₉, -S(=O)R₉, o -S(=O)₂R₉;

30 cada R₉ es independientemente -H, -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₈), -cicloalqueno(C₅-C₈), -fenilo, -bencilo, -heterociclo(3 a 7 miembros), -C(halo)₃, -CH(halo)₂, o -CH₂(halo);

si h es 0, entonces R₁₁ puede ser -H, -CN, -C(=O)OR₉, o -C(=O)N(R₆)₂ o R₁₁ puede ser -alquilo(C₁-C₄) que no está sustituido o está sustituido con -OH, -alcoxi(C₁-C₄), -N(R₆)₂, -C(=O)OR₉, o -C(=O)N(R₆)₂;

si h es 1, entonces R₁₁ puede ser -H, -CN, -OH, -halo, -C(=O)OR₉, o -C(=O)N(R₆)₂ o R₁₁ puede ser -alquilo(C₁-C₄) que no está sustituido o está sustituido con -OH, -alcoxi(C₁-C₄), -N(R₆)₂, -C(=O)OR₉, o -C(=O)N(R₆)₂;

35 de otra manera, en el que Z es -[alqueno(C₂-C₁₀) sustituido opcionalmente por R₁₃]- o -alquilo(C₁-C₁₀)-N(R₆)C(=Y)-, entonces R₁₁ puede ser -H, -CN, -C(=O)OR₉, o -C(=O)N(R₆)₂ o R₁₁ puede ser -alquilo(C₁-C₄) que no está sustituido o está sustituido con -OH, -alcoxi(C₁-C₄), -N(R₆)₂, -C(=O)OR₉, o -C(=O)N(R₆)₂;

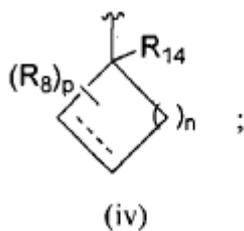
cada R₁₂ es independientemente -H o -alquilo(C₁-C₄);

R₁₃ se selecciona de:

40 (a) -halo, -CN, -OH, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -NO₂, -N(R₆)₂, -S(=O)NH₂, -S(=O)₂NH₂, -C(=O)OV₁, y -C(=O)CN; y

(b) -alquilo(C₁-C₁₀), -alqueno(C₂-C₁₀), -alquino(C₂-C₁₀), -Oalquilo(C₁-C₆), -cicloalcoxi(C₃-C₇), -cicloalqueno(C₅-C₁₀), y -heterociclo(3 a 7 miembros), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, 3, ó 4 grupos R₈ seleccionados independientemente; y

(c)



5

(d) -fenilo y -heteroarilo(5 a 10 miembros), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, ó 3 grupos R₇ seleccionados independientemente;

R₁₄ es -H, -CN, -OH, -halo, -C(=O)OR₉, o -C(=O)N(R₆)₂ o R₁₄ puede ser -alquilo(C₁-C₄) que no está sustituido o está sustituido con -OH, -alcoxi(C₁-C₄), -N(R₆)₂, -C(=O)OR₉, o -C(=O)N(R₆)₂;

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

n es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, y 9;

e y f son cada uno es un número entero seleccionado independientemente de 0, 1, 2, 3, 4, y 5 siempre que 2 ≤ (e + f) ≤ 5;

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

15 cada T₁ y T₂ es independientemente -H o -alquilo(C₁-C₁₀) que no está sustituido o está sustituido con 1, 2, ó 3 grupos R₅ seleccionados independientemente y, opcionalmente, en el que cualquier átomo de carbono de -alquilo(C₁-C₁₀) excepto el átomo de carbono unido directamente al átomo al que está unido T₁ o T₂ está reemplazado independientemente por O, S, o N(R₆), o T₁ y T₂ pueden formar conjuntamente un anillo de 5 a 8 miembros en el que el número de átomos en el anillo incluye el átomo de nitrógeno al que están unidos T₁ y T₂, dicho anillo de 5 a 8 miembros no está sustituido o está sustituido con 1, 2, ó 3 grupos R₅ seleccionados independientemente y, opcionalmente, cualquier átomo de carbono en dicho anillo de 5 a 8 miembros está reemplazado independientemente por O, S, o N(R₆);

20

25 cada T₃ es independientemente -H o -alquilo(C₁-C₁₀) que no está sustituido o está sustituido con 1, 2, ó 3 grupos R₅ seleccionados independientemente y, opcionalmente, en el que cualquier átomo de carbono de -alquilo(C₁-C₁₀) excepto el átomo de carbono unido directamente al átomo al que está unido T₃ está reemplazado independientemente por O, S, o N(R₁₂);

cada V₁ es independientemente -H, -alquilo(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₇), -fenilo, o bencilo; y

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

30 en el que el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en sal, solvato, forma radiomarcada, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, otra forma estereoisomérica, mezcla racémica, isómero geométrico, y/o tautómero farmacéuticamente aceptable.

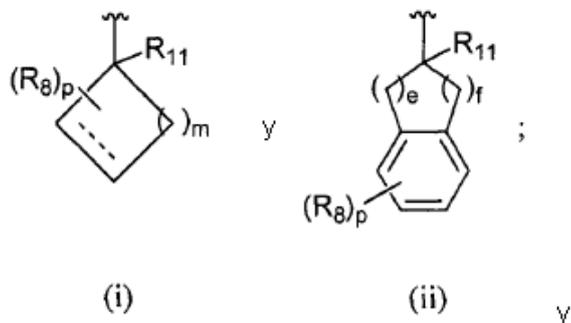
(2) El compuesto del (1) anterior, en el que Y₁ es O.

(3) El compuesto de uno cualquiera de (1) o (2) anteriores, en el que R₁ se selecciona de:

(a) -halo, -CN, -OH, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -NO₂, -N(R₆)₂, -S(=O)NH₂, -S(=O)₂NH₂, -C(=O)OV₁, y -C(=O)CN; y

35 (b) -alquilo(C₁-C₁₀), -Oalquilo(C₁-C₆), -cicloalcoxi(C₃-C₇), -cicloalquilo(C₃-C₁₄), -bicicloalquilo(C₆-C₁₄), -trícicloalquilo(C₈-C₂₀), -cicloalqueno(C₅-C₁₀), -bicicloalqueno(C₇-C₁₄), -trícicloalqueno(C₈-C₂₀), y -heterociclo(3 a 7 miembros), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, 3, ó 4 grupos R₈ seleccionados independientemente; y

(c)



(d) -fenilo, -naftalenilo, -arilo(C₁₄), y -heteroarilo(5 a 10 miembros), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, ó 3 grupos R₇ seleccionados independientemente.

5 (4) El compuesto de uno cualquiera de (1) a (3) anteriores, en el que Q es benzo, piridino, pirimidino, pirazino, o piridazino, y preferiblemente Q es benzo o piridino, en el que preferiblemente las posiciones 2 y 3 del piridino están fusionadas con el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno.

(5) El compuesto de uno cualquiera de (1) a (4) anteriores, en el que Q es benzo.

(6) El compuesto de uno cualquiera de (1) a (5) anteriores, en el que a es 0.

10 (7) El compuesto de uno cualquiera de (1) a (6) anteriores, en el que:

cada R₃ se selecciona independientemente de:

(a) -halo, -CN, -OT₃, -C(=O)OT₃, -C(=O)N(T₁)(T₂), -S(=O)₂T₃, -N(T₁)(T₂), y -N(T₃)C(=O)T₃, y -N(T₃)C(=O)OT₃; y

15 (b) -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), -alcoxi(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₇), y -heterociclo(5 ó 6 miembros), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, ó 3 grupos R₈ seleccionados independientemente;

b es un número entero seleccionado de 1 y 2;

20 A-B forman conjuntamente un puente(C₂-C₆), que no está sustituido o está sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, -alquilo(C₁-C₄), -halo, y -C(halo)₃, y dicho puente contiene opcionalmente -HC=CH- o -O- en el puente(C₂-C₆); en el que el puente A-B puede estar en la configuración *endo* o *exo* respecto al anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que está fusionado al grupo Q;

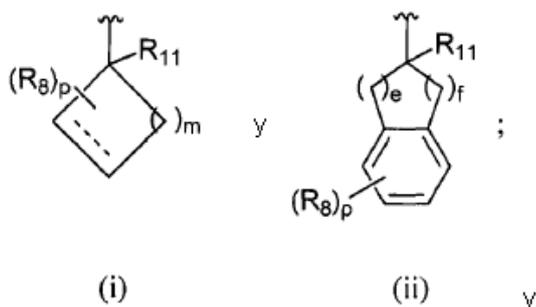
Z es -[alquilo(C₁-C₁₀) sustituido opcionalmente por R₁₃]_n, en el que h es 0 ó 1;

R₁ se selecciona de:

a) -CN, -OH, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -NO₂, -N(R₆)₂, -S(=O)NH₂, -S(=O)₂NH₂, -C(=O)OV₁, y -C(=O)CN; y

25 (b) -alquilo(C₁-C₁₀), -Oalquilo(C₁-C₆), -cicloalcoxi(C₃-C₇), -cicloalquilo(C₃-C₁₄), -bicicloalquilo(C₆-C₁₄), -tricicloalquilo(C₈-C₂₀), -cicloalqueno(C₅-C₁₀), -bicicloalqueno(C₇-C₁₄), -tricicloalqueno(C₈-C₂₀), y -heterociclo(3 a 7 miembros), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, 3, ó 4 grupos R₈ seleccionados independientemente; y

(c)



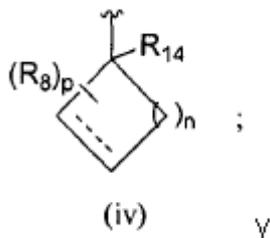
(d) -fenilo y -heteroarilo(5 a 10 miembros), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, ó 3 grupos R_7 seleccionados independientemente; y

R_{13} se selecciona de:

(a) -halo, -CN, -OH, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -NO₂, -N(R_6)₂, -S(=O)NH₂, -S(=O)₂NH₂, -C(=O)OV₁, y -C(=O)CN; y

5 (b) -alquilo(C₁-C₁₀), -Oalquilo(C₁-C₆), -cicloalcoxi(C₃-C₇), y -heterociclo(3 a 7 miembros), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, 3, ó 4 grupos R_8 seleccionados independientemente; y

(c)



10 (d) -fenilo y -heteroarilo(5 a 10 miembros), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, ó 3 grupos R_7 seleccionados independientemente.

(8) El compuesto de uno cualquiera de (1) a (7) anteriores, en el que cada R_3 se selecciona independientemente de:

(a) -halo, -OT₃, -C(=O)OT₃, -C(=O)N(T₁)(T₂), -N(T₁)(T₂), -N(T₃)C(=O)T₃, y -N(T₃)C(=O)OT₃; y

(b) -alquilo(C₁-C₆), -alcoxi(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₇), y -heterociclo(5 ó 6 miembros), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, ó 3 grupos R_8 seleccionados independientemente.

15 (9) El compuesto de uno cualquiera de (1) a (8) anteriores, en el que cada R_3 se selecciona independientemente de:

(a) -C(=O)OT₃, -C(=O)N(T₁)(T₂), -N(T₃)C(=O)T₃, y -N(T₁)(T₂); y

(b) -alquilo(C₁-C₄), -alcoxi(C₁-C₄), -cicloalquilo(C₃-C₇), y -heterociclo(5 ó 6 miembros), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, ó 3 grupos R_8 seleccionados independientemente.

20 (10) El compuesto de uno cualquiera de (1) a (7) anteriores, en el que cada R_3 se selecciona independientemente de:

(a) -halo, -CN, -OT₃, -C(=O)OT₃, -C(=O)N(T₁)(T₂), -S(=O)₂T₃, -N(T₁)(T₂), y -N(T₃)C(=O)T₃; y

(b) -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), y -alcoxi(C₁-C₆), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, ó 3 grupos R_8 seleccionados independientemente.

25 (11) El compuesto de uno cualquiera de (1) a (8) y (10) anteriores, en el que cada R_3 se selecciona independientemente de:

(a) -C(=O)OT₃, OT₃, -N(T₃)C(=O)T₃, -C(=O)N(T₁)(T₂), y -N(T₁)(T₂); y

(b) -alquilo(C₁-C₆) que no está sustituido o está sustituido con 1 ó 2 grupos R_8 seleccionados independientemente.

(12) El compuesto de uno cualquiera de (1) a (11) anteriores, en el que cada R_3 se selecciona independientemente de:

30 (a) -C(=O)OT₃ en el que el T₃ de dicho -C(=O)OT₃ es -H o -alquilo(C₁-C₄); y

(b) -alquilo(C₁-C₃), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1 ó 2 grupos R_8 seleccionados independientemente;

(c) -N(T₁)(T₂), en el que T₁ es hidrógeno y T₂ es hidrógeno o -alquilo(C₁-C₁₀), dicho alquilo no está sustituido o está sustituido con 1 ó 2 grupos R_5 seleccionados independientemente;

35 (d) -OT₃, en el que T₃ es -H o -alquilo(C₁-C₄); o

(e) -N(T₃)C(=O)T₃, en el que T₃ es -H o -alquilo(C₁-C₄).

(13) El compuesto de uno cualquiera de (1) a (12) anteriores, en el que cada R₃ se selecciona independientemente de:

(a) -C(=O)OT₃ en el que el T₃ de dicho -C(=O)OT₃ es -H o -alquilo(C₁-C₄);

5 (b) -alquilo(C₁-C₃), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1 ó 2 grupos R₈ seleccionados independientemente; o

(c) -N(T₁)(T₂), en el que T₁ es hidrógeno y T₂ es hidrógeno o -alquilo(C₁-C₁₀), dicho alquilo no está sustituido o está sustituido con 1 ó 2 grupos R₅ seleccionados independientemente.

(14) El compuesto de uno cualquiera de (1) a (13) anteriores, en el que cada R₃ se selecciona independientemente de -C(=O)OH, -CH₂-C(=O)OH, -NH₂, -N(H)CH₃, -N(CH₃)₂, -N(H)C(O)CH₃, -OCH₃, y -CH₃.

10 (15) El compuesto de uno cualquiera de (1) a (14) anteriores, en el que cada R₃ se selecciona independientemente de -C(=O)OH, -CH₂-C(=O)OH, -NH₂, N(H)CH₃, o N(CH₃)₂.

(16) El compuesto de uno cualquiera de (1) a (15) anteriores, en el que b es 1 ó 2.

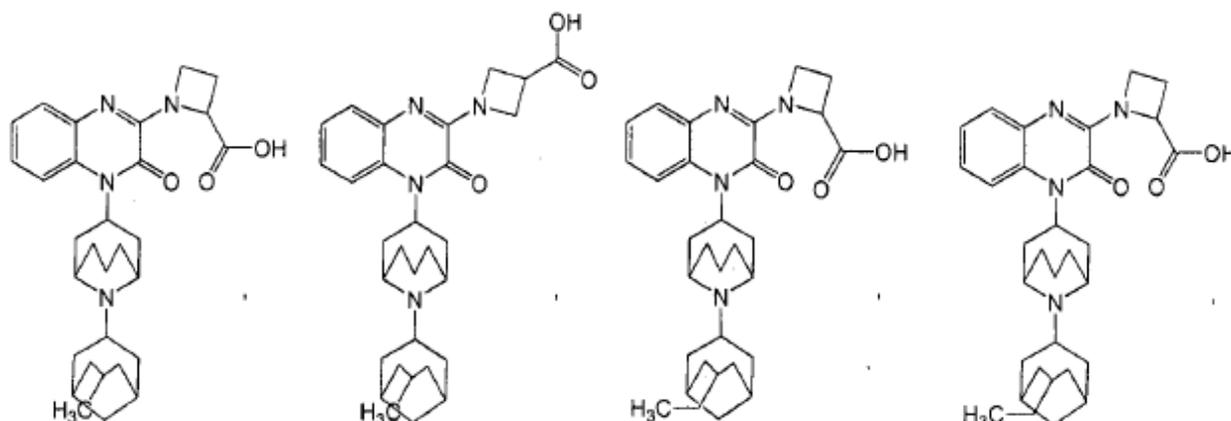
(17) El compuesto de uno cualquiera de (1) a (16) anteriores, en el que b es 1.

(18) El compuesto de uno cualquiera de (1) a (16) anteriores, en el que b es 2.

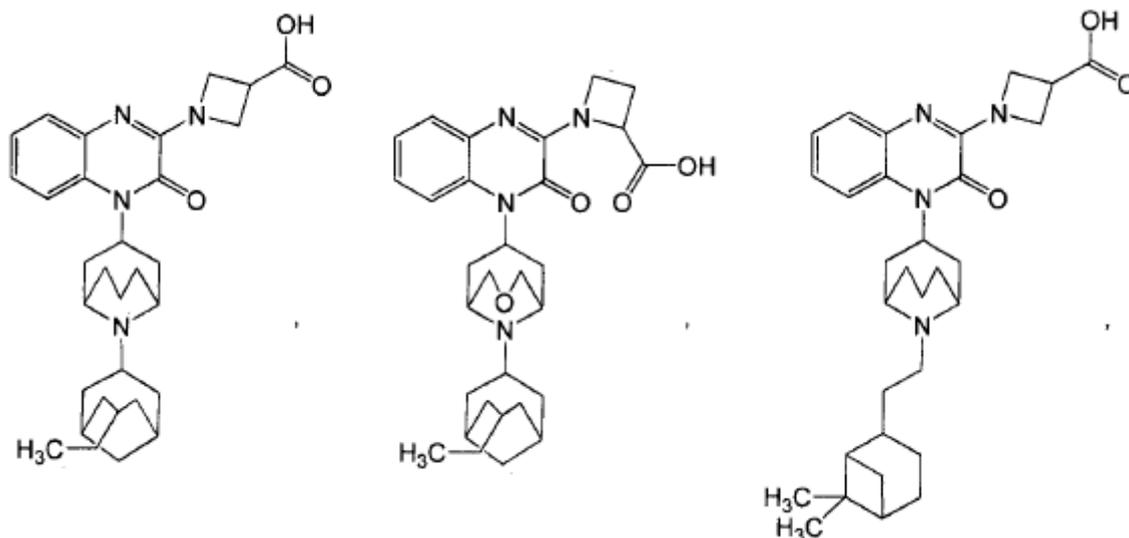
15 (19) El compuesto de uno cualquiera de (1) a (16) y (18) anteriores, en el que los dos grupos R₃ están unidos al mismo átomo de carbono del anillo azetidina.

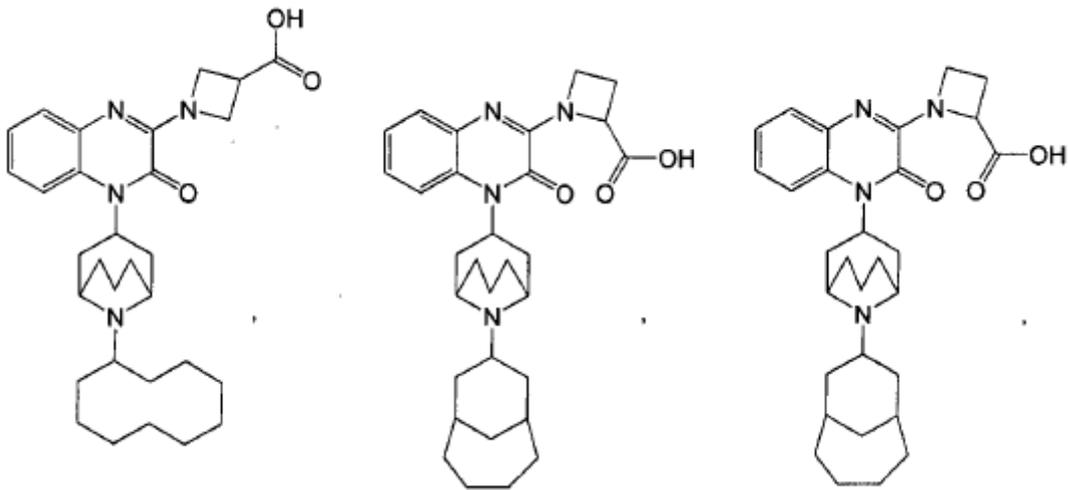
(20) El compuesto de uno cualquiera de (1) a (16) y (18) anteriores, en el que los dos grupos R₃ están unidos a diferentes átomos de carbono del anillo azetidina.

(21) El compuesto de uno cualquiera de (1) a (17) anteriores, que es:

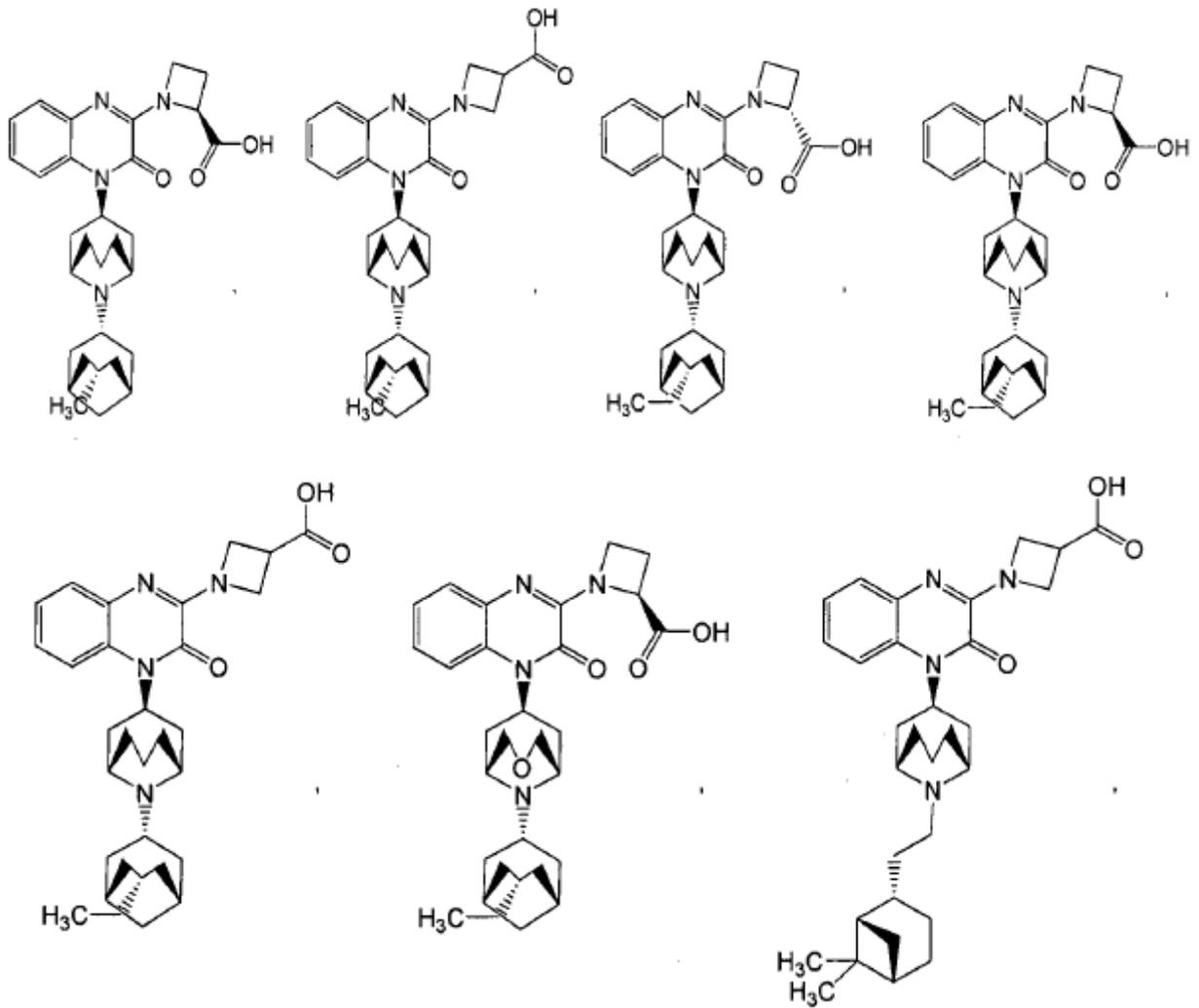


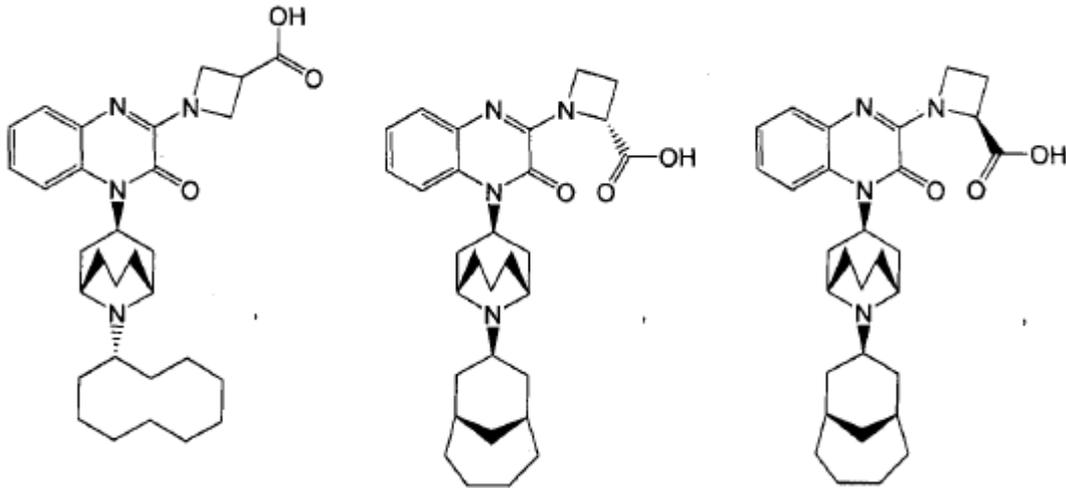
20





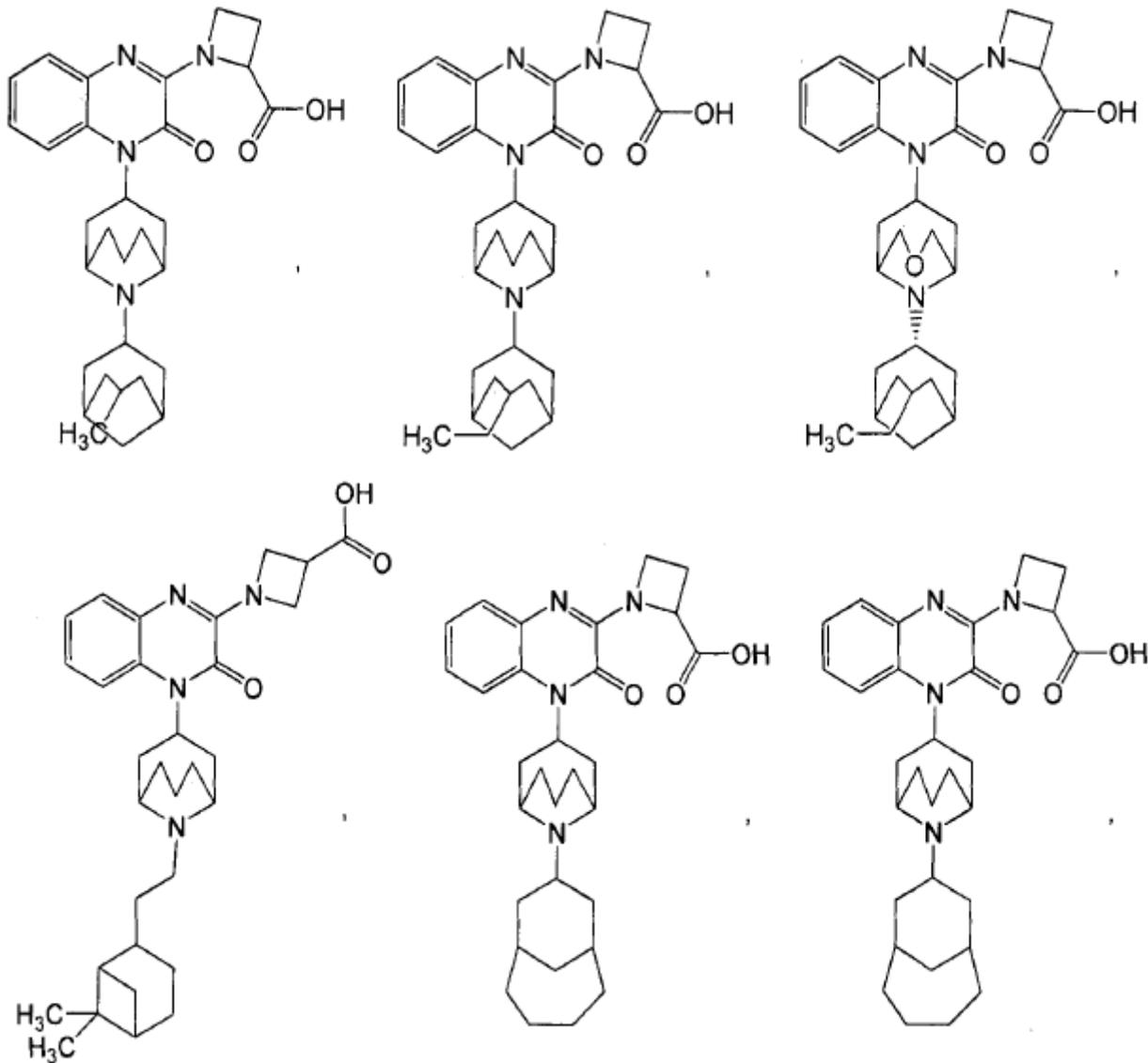
o un derivado farmacéuticamente aceptable de éste, y el compuesto es preferiblemente:





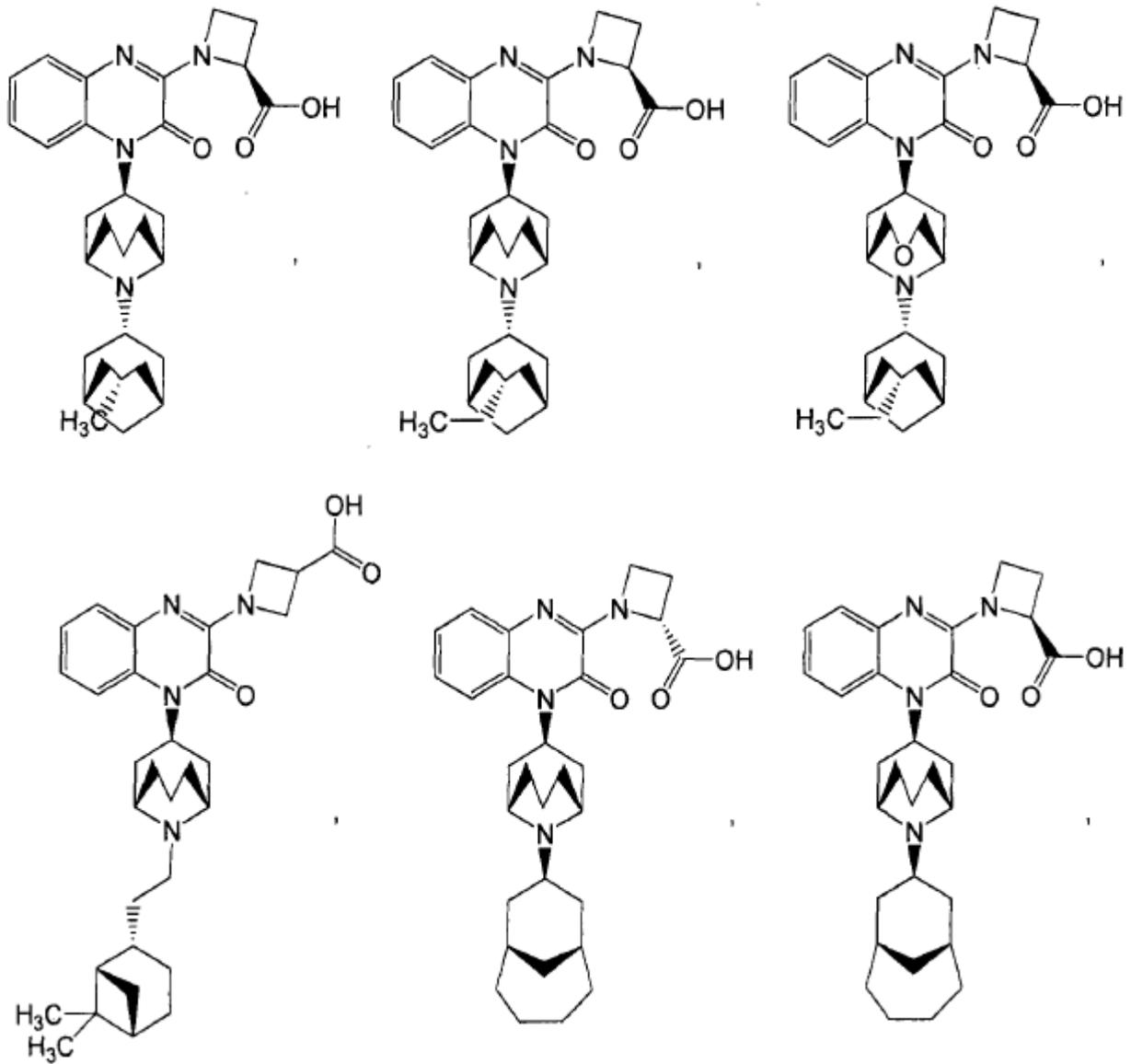
o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

(22) El compuesto de uno cualquiera de (1) a (17), y (21) anteriores, que es:



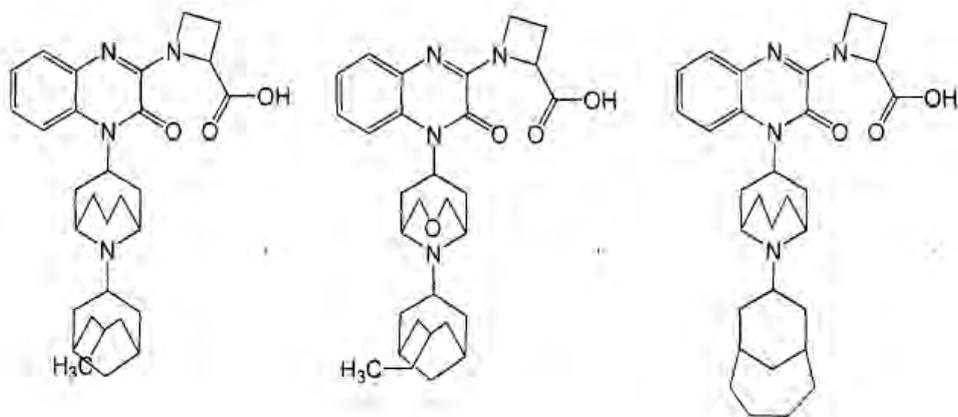
5

o un derivado farmacéuticamente aceptable de éste, y el compuesto es preferiblemente:

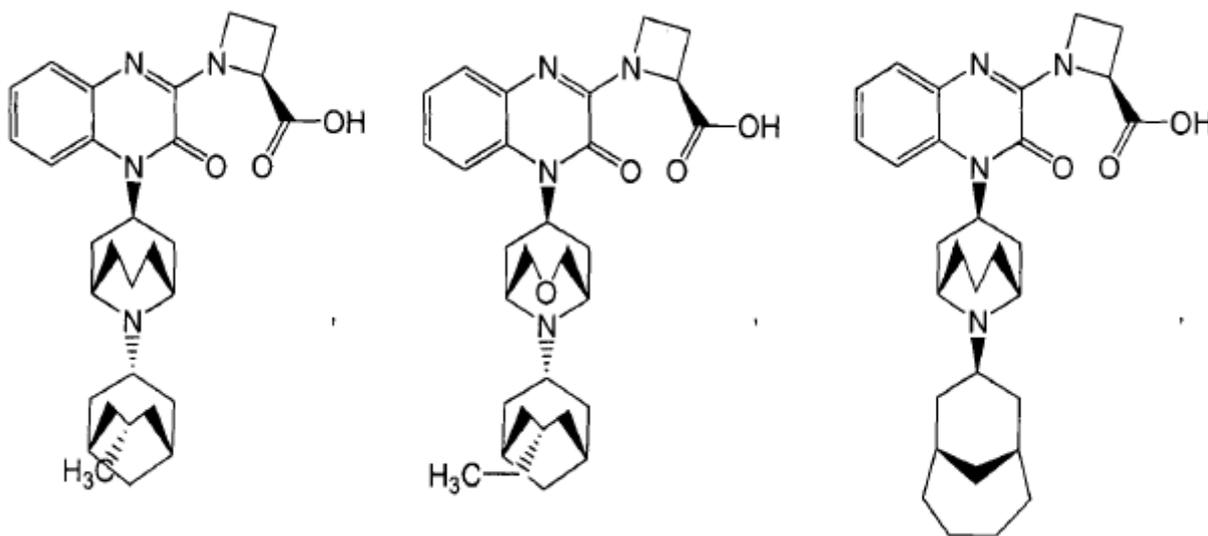


o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

(23) El compuesto de uno cualquiera de (1) a (17), (21), y (22) anteriores que es:

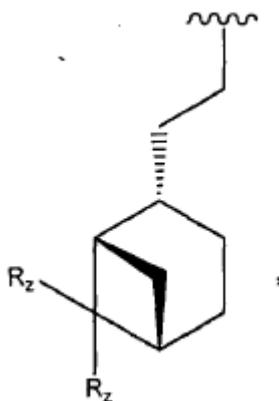


o un derivado farmacéuticamente aceptable de éste, y el compuesto es preferiblemente:



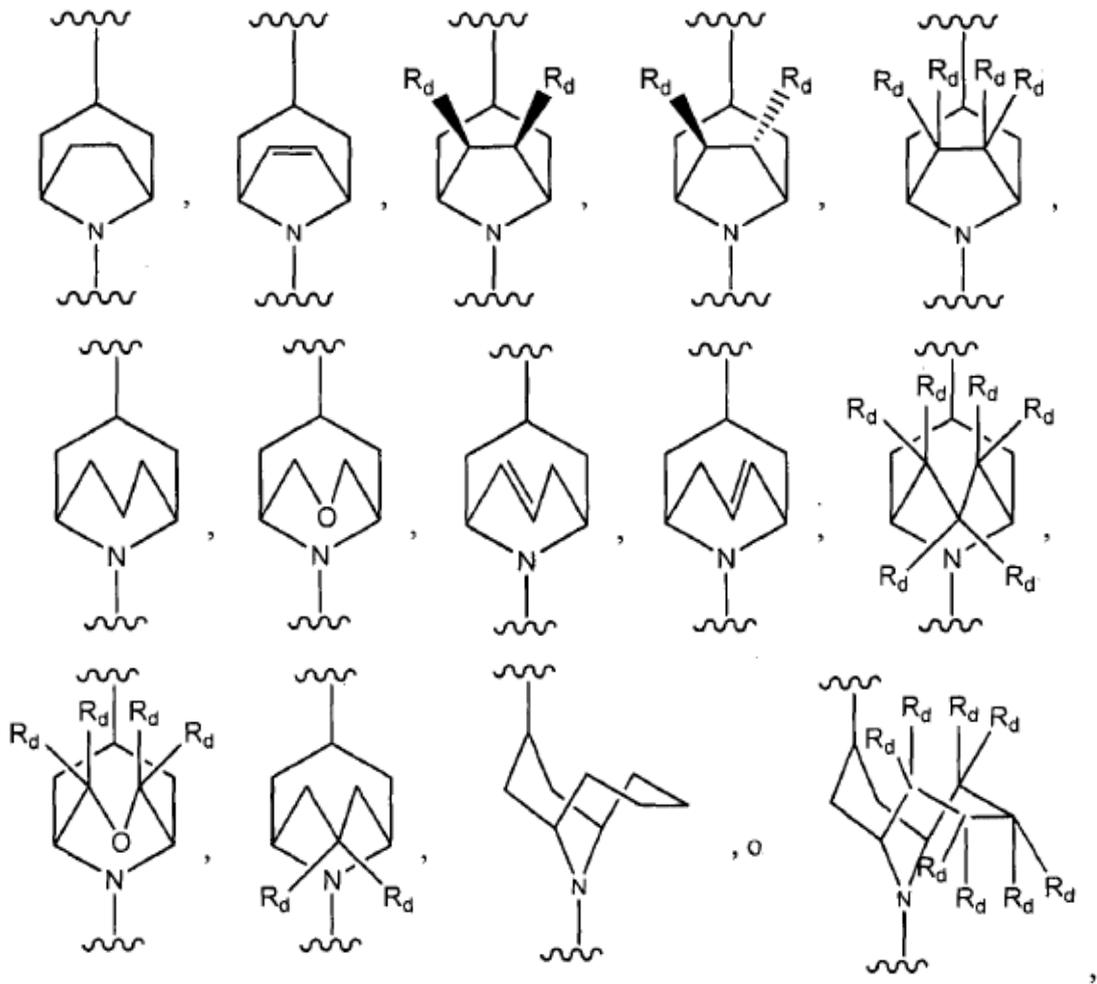
o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

- (24) El compuesto de uno cualquiera de (1) a (20) anteriores, en el que h es 1.
- 5 (25) El compuesto de uno cualquiera de (1) a (20) y (24) anteriores, en el que Z es -alquilo(C₁-C₃)- sustituido opcionalmente por R₁₃.
- (26) El compuesto de uno cualquiera de (1) a (20), (24), y (25) anteriores, en el que R₁₃ está ausente.
- (27) El compuesto de uno cualquiera de (1) a (20) y (24) a (26) anteriores, en el que R₁₃ está ausente y Z es -CH₂-CH₂-.
- 10 (28) El compuesto de uno cualquiera de (1) a (20) y (24) a (27) anteriores, en el que -Z-R₁ es:



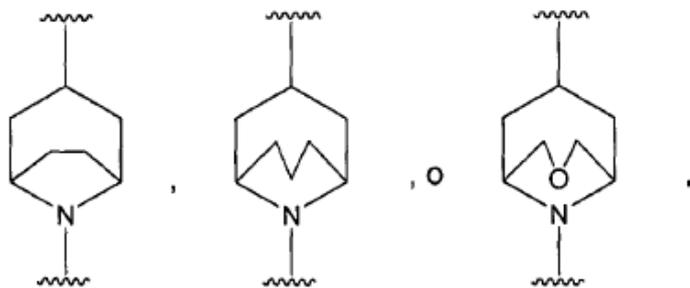
en el que cada R₂ es independientemente -H,-alquilo(C₁-C₄), -OH, o -CN y preferiblemente cada R₂ es independientemente -H, -CH₃, o -CH₂CH₃.

- (29) El compuesto de uno cualquiera de (1) a (20) anteriores, en el que h es 0.
- 15 (30) El compuesto de uno cualquiera de (1) a (6), (8) a (20), y (24) a (29) anteriores, en el que A y B son independientemente -H o -alquilo(C₁-C₆) y preferiblemente A y B son cada uno -H o A es -H y B es -CH₃.
- (31) El compuesto de uno cualquiera de (1) a (29) anteriores, en el que A y B forman conjuntamente un puente de manera que la piperidina con puente es:

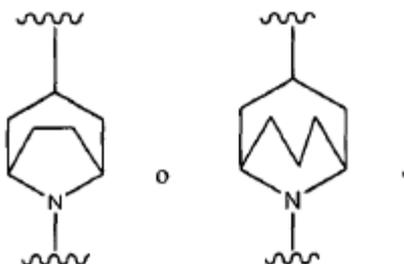


en el que cada R_d es independientemente -H, -alquilo(C_1 - C_4), -halo, o $-C(\text{halo})_3$.

- 5 (32) El compuesto de uno cualquiera de (1) a (29) y (31) anteriores, en el que A y B forman conjuntamente un puente de manera que la piperidina con puente es:



- (33) El compuesto de uno cualquiera de (1) a (29), (31), y (32) anteriores, en el que A y B forman conjuntamente un puente de manera que la piperidina con puente es:



(34) El compuesto de uno cualquiera de (1) a (29) y (31) a (33) anteriores, en el que el puente A-B de la piperidina con puente está en la configuración *endo* respecto al anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que está fusionado al grupo Q.

(35) El compuesto de uno cualquiera de (1) a (20) y (29) a (34) anteriores, en el que:

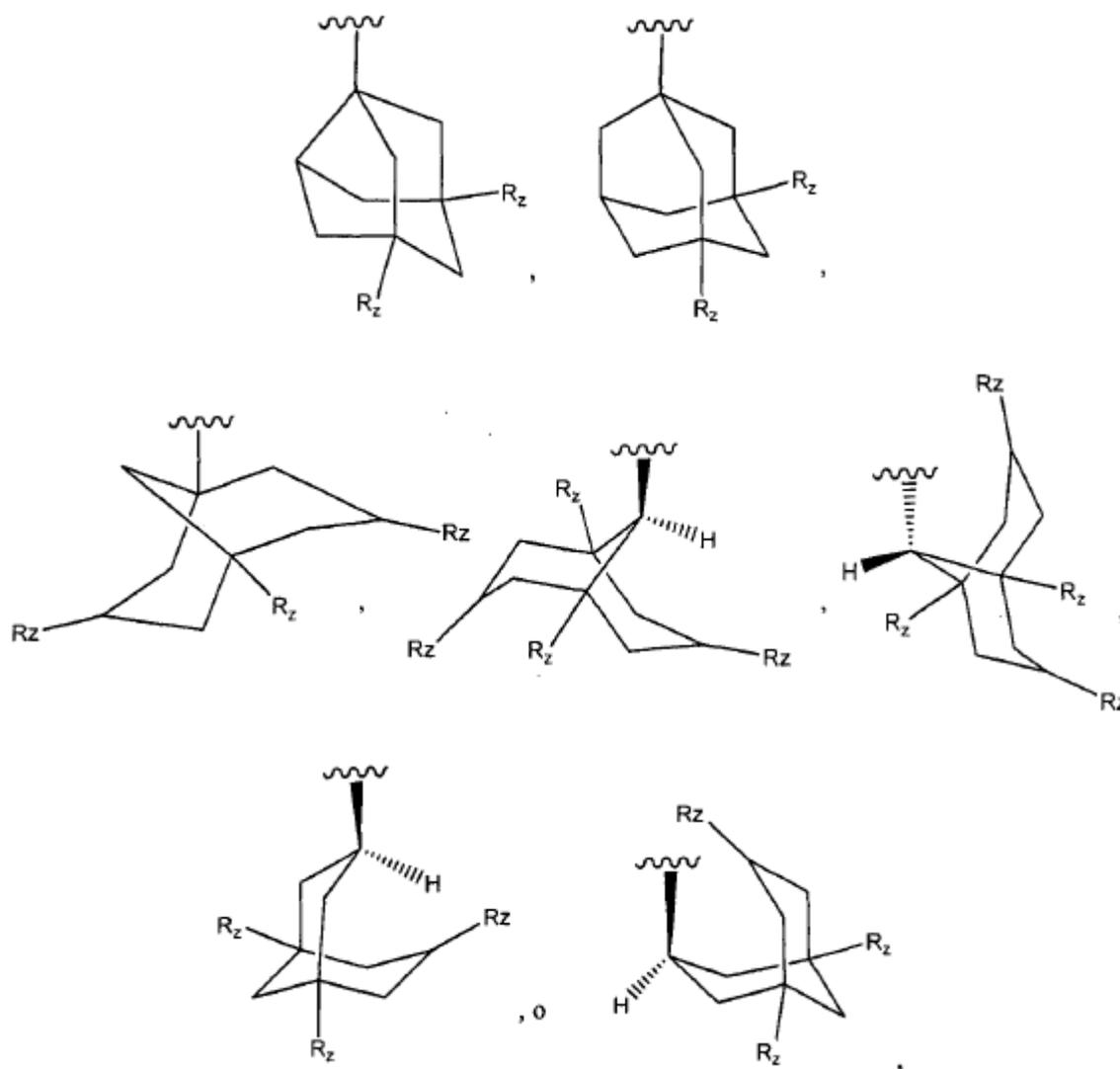
5 (a) h es 0;

(b) R_1 es -alquilo(C₁-C₁₀), -cicloalquilo(C₃-C₁₄), -cicloalqueno(C₃-C₁₄), -bicicloalquilo(C₆-C₁₄), -bicicloalqueno(C₇-C₁₄), o -tricicloalquilo(C₈-C₂₀), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, 3, ó 4 grupos R_8 seleccionados independientemente y preferiblemente R_1 es -cicloalquilo(C₃-C₁₄), -cicloalqueno(C₃-C₁₄), -bicicloalquilo(C₆-C₁₄), -bicicloalqueno(C₇-C₁₄), o -tricicloalquilo(C₈-C₂₀), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, 3, ó 4 grupos R_8 seleccionados independientemente; y

10

(c) cada R_8 es independientemente -alquilo(C₁-C₄), -alquilo(C₁-C₆)-C(=O)OR₉, -N(R₉)alquilo(C₁-C₆)-C(=O)OR₉, -OR₉, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -halo, -N(R₉)₂, -C(=O)N(T₁)(T₂), o -C(=O)OR₉.

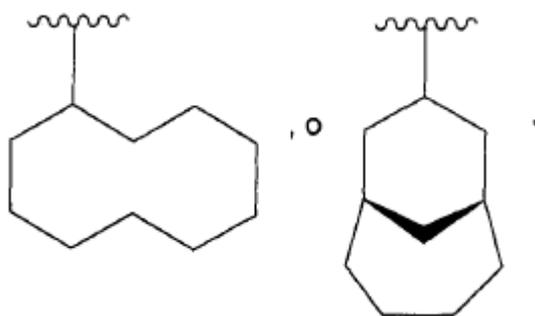
(36) El compuesto de uno cualquiera de (1) a (20) y (29) a (35) anteriores, en el que -Z-R₁ es:



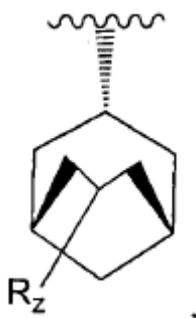
15

en el que cada R_z es independientemente -H, -alquilo(C₁-C₄), -OH, o -CN y preferiblemente cada R_z es independientemente -H, -CH₃, o -CH₂CH₃.

(37) El compuesto de uno cualquiera de (1) a (20) y (29) a (35) anteriores, en el que -Z-R₁ es:



(38) El compuesto de uno cualquiera de (1) a (20) y (29) a (36) anteriores, en el que $-Z-R_1$ es:

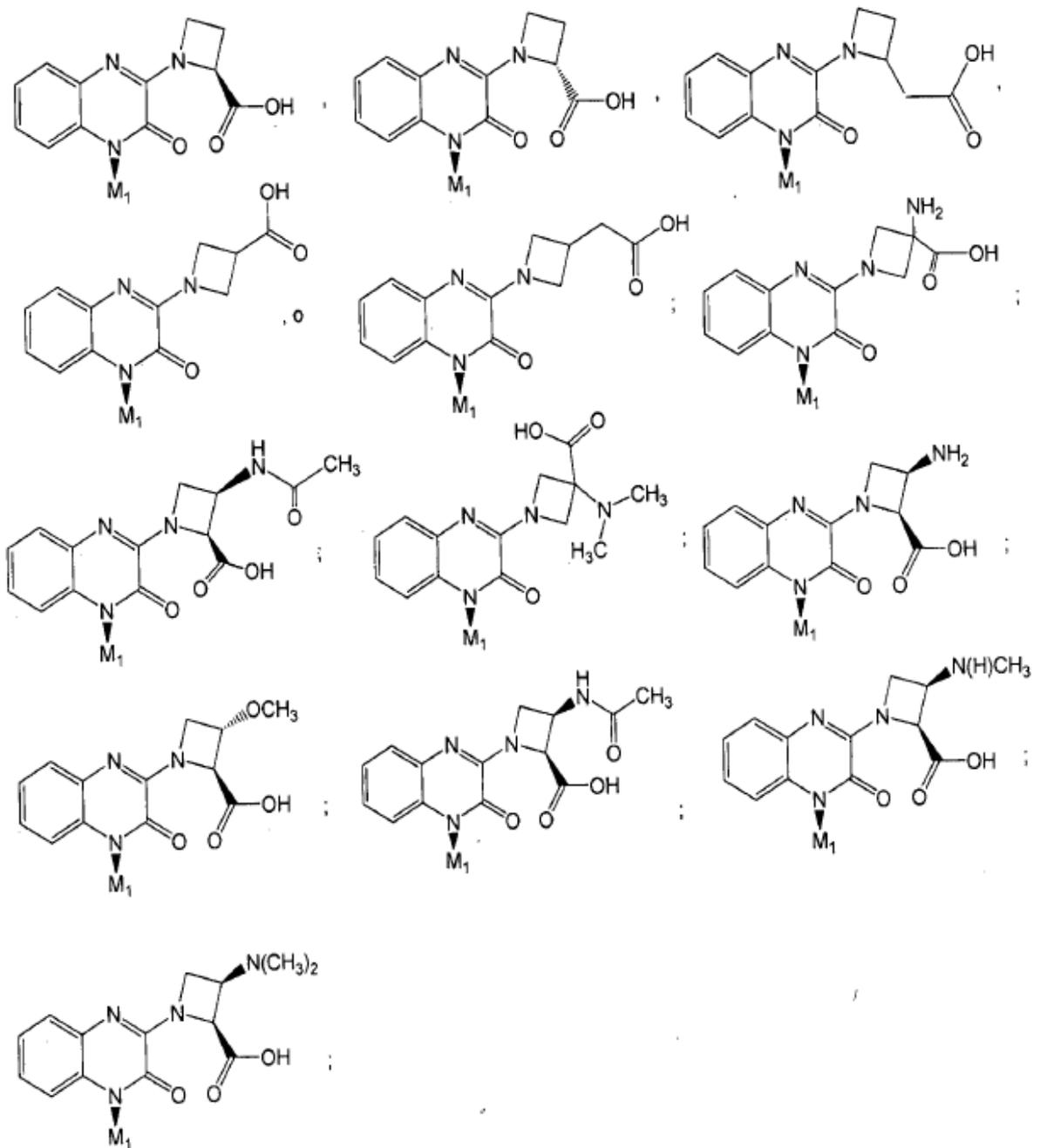


en el que R_z es $-H$, $-CH_3$, o $-CH_2CH_3$.

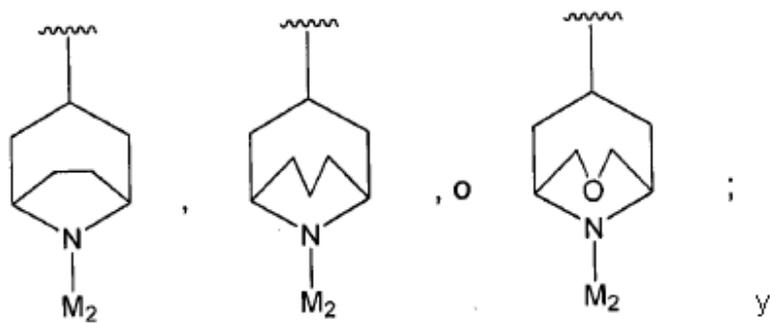
5 (39) El compuesto de uno cualquiera de (1) a (5), (8) a (20), y (24) a (38) anteriores, en el que a es 1 y R_2 es $-halo$, preferiblemente R_2 es $-F$.

(40) El compuesto de uno cualquiera de (1) a (20), (29), y (31) a (39) anteriores, en el que el grupo R_1 está en la configuración *exo* respecto al puente A-B de la piperidina con puente.

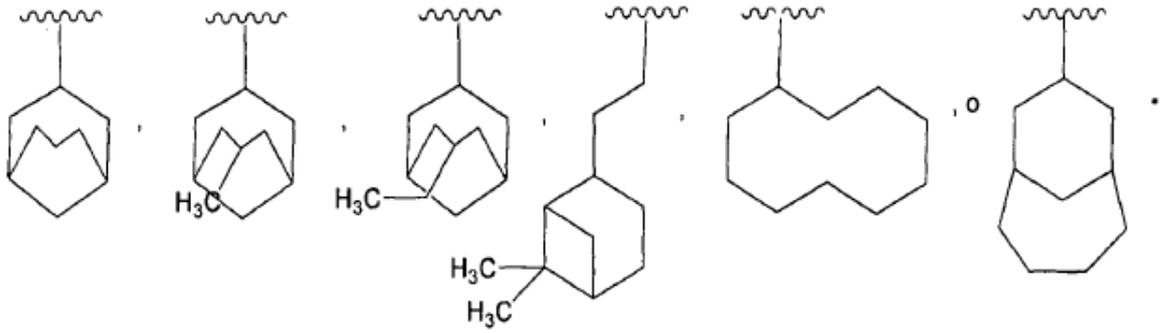
(41) El compuesto de uno cualquiera de (1) a (20), (24) a (29), (31), y (34) anteriores, en el que el compuesto es:



en el que M_1 es:

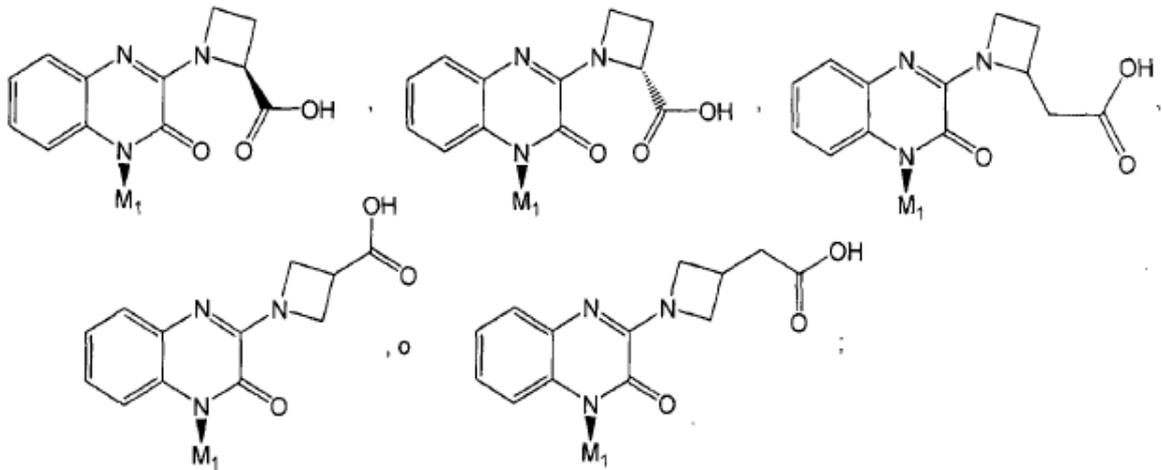


M_2 es:



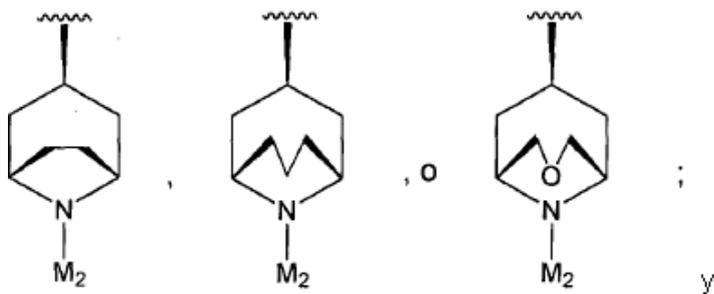
o un derivado farmacéuticamente aceptable de éste.

(42) El compuesto de uno cualquiera de (1) a (20), (24) a (29), (31), (32), (34), y (41) anteriores, en el que el compuesto es:

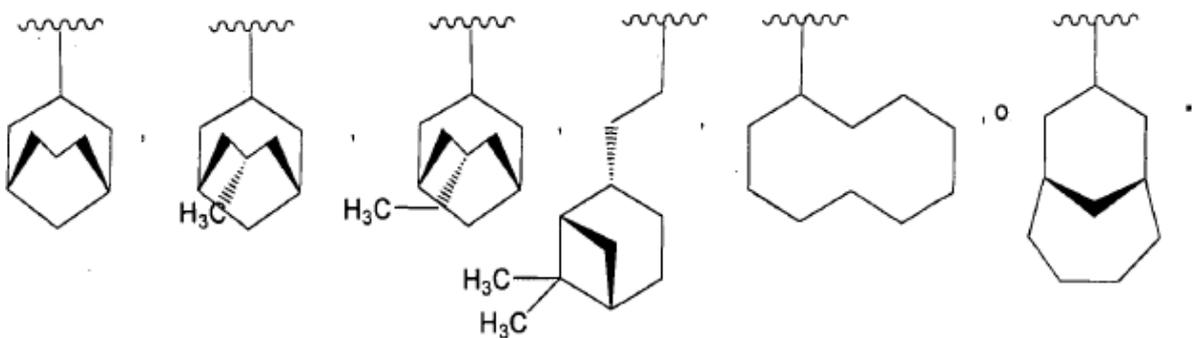


5

en el que M_1 es:

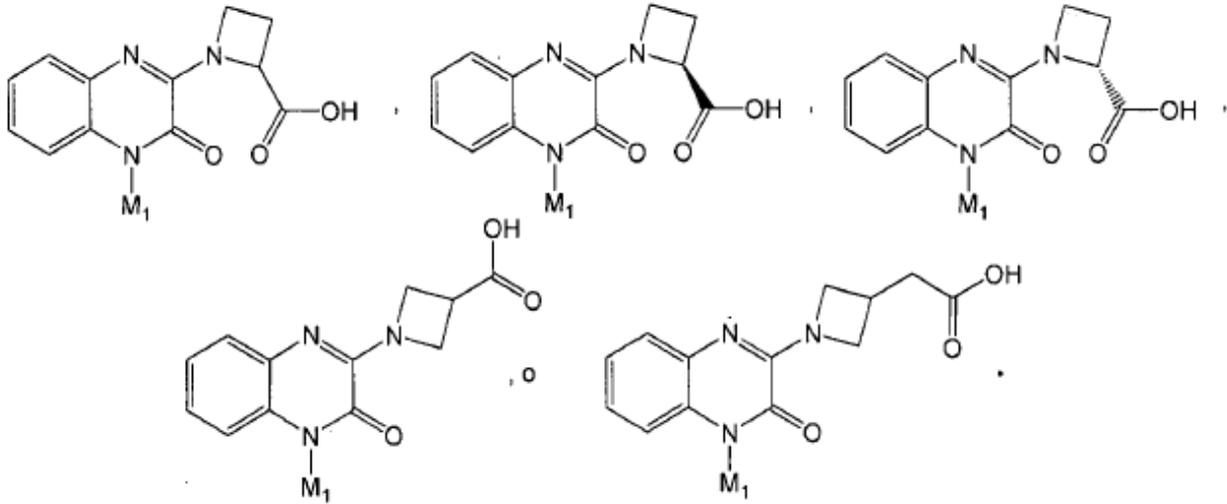


M_2 es:

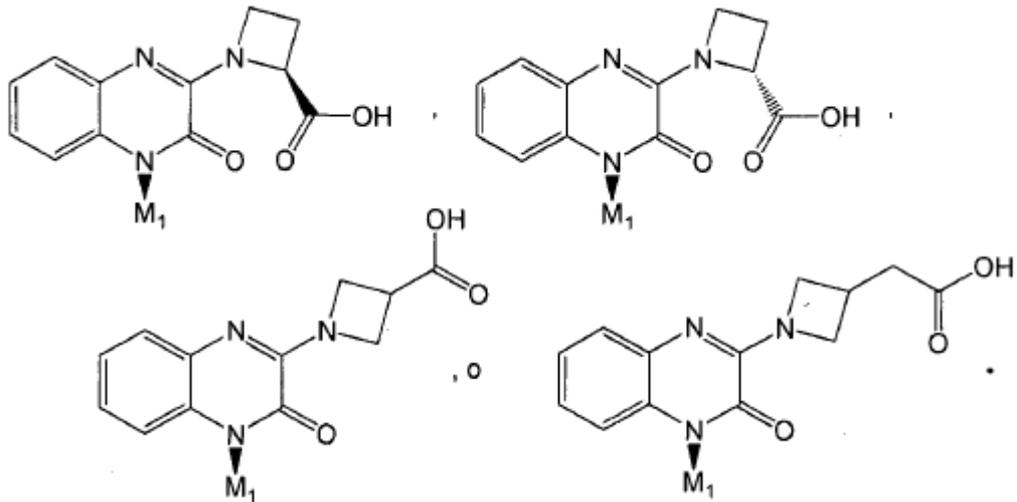


o un derivado farmacéuticamente aceptable de éste.

(43) El compuesto de (41) o (42) anterior, en el que el compuesto es:



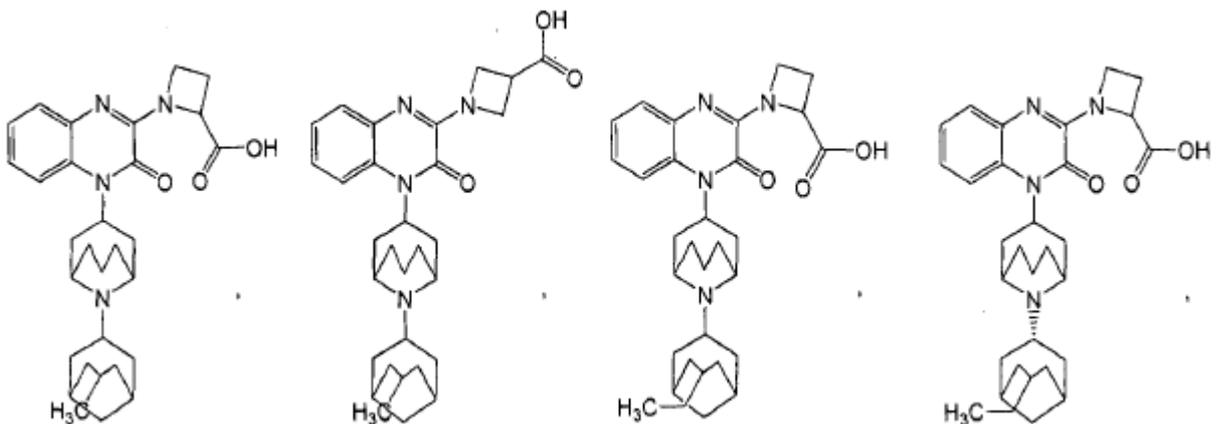
o un derivado farmacéuticamente aceptable de éste, y el compuesto es preferiblemente:

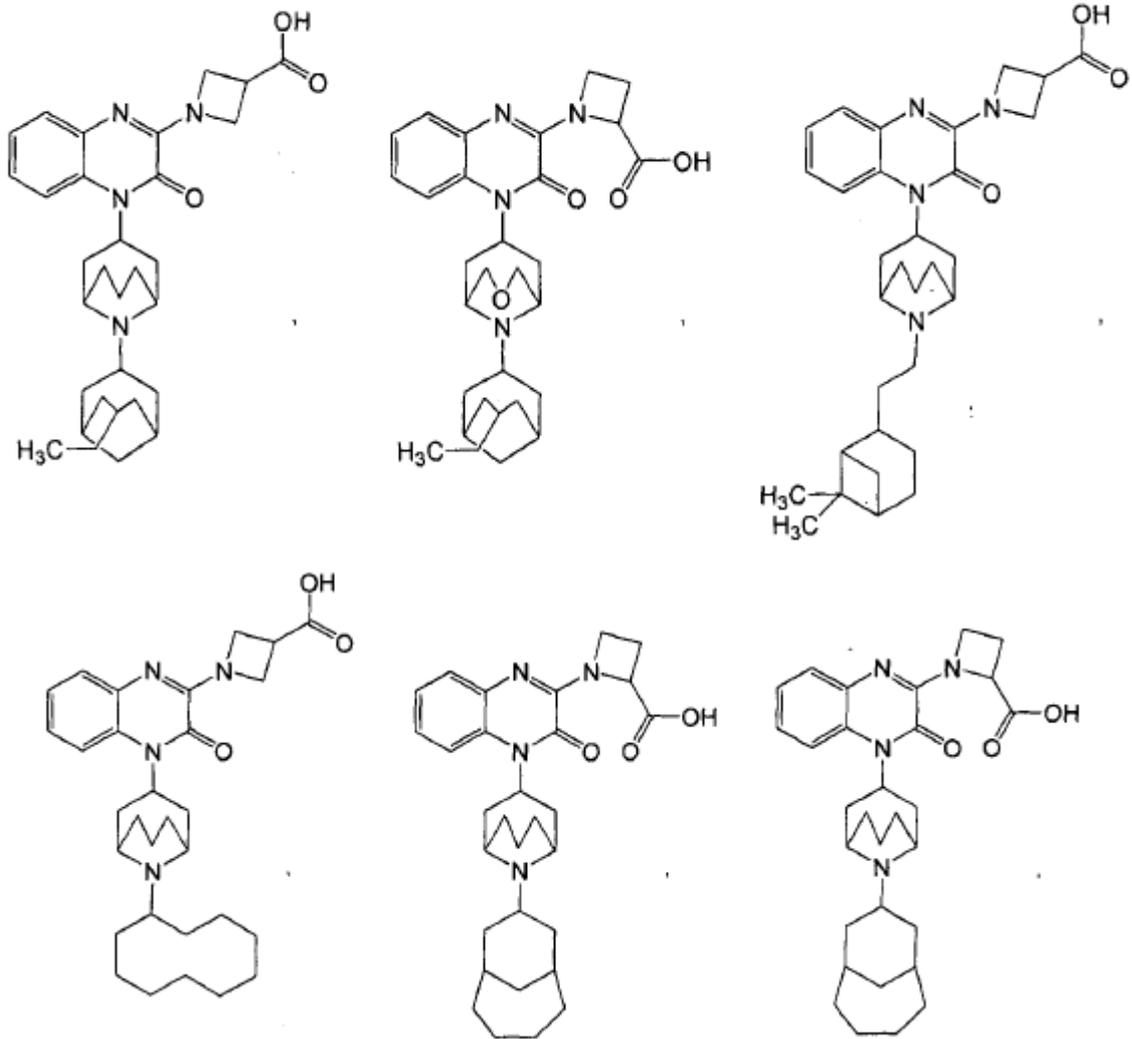


5

o un derivado farmacéuticamente aceptable de éste.

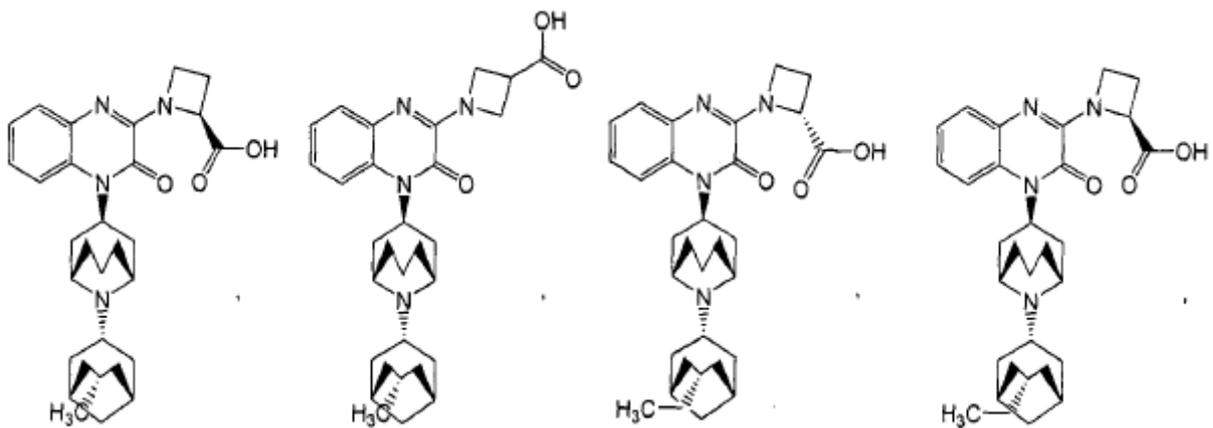
(44) Un compuesto que es:



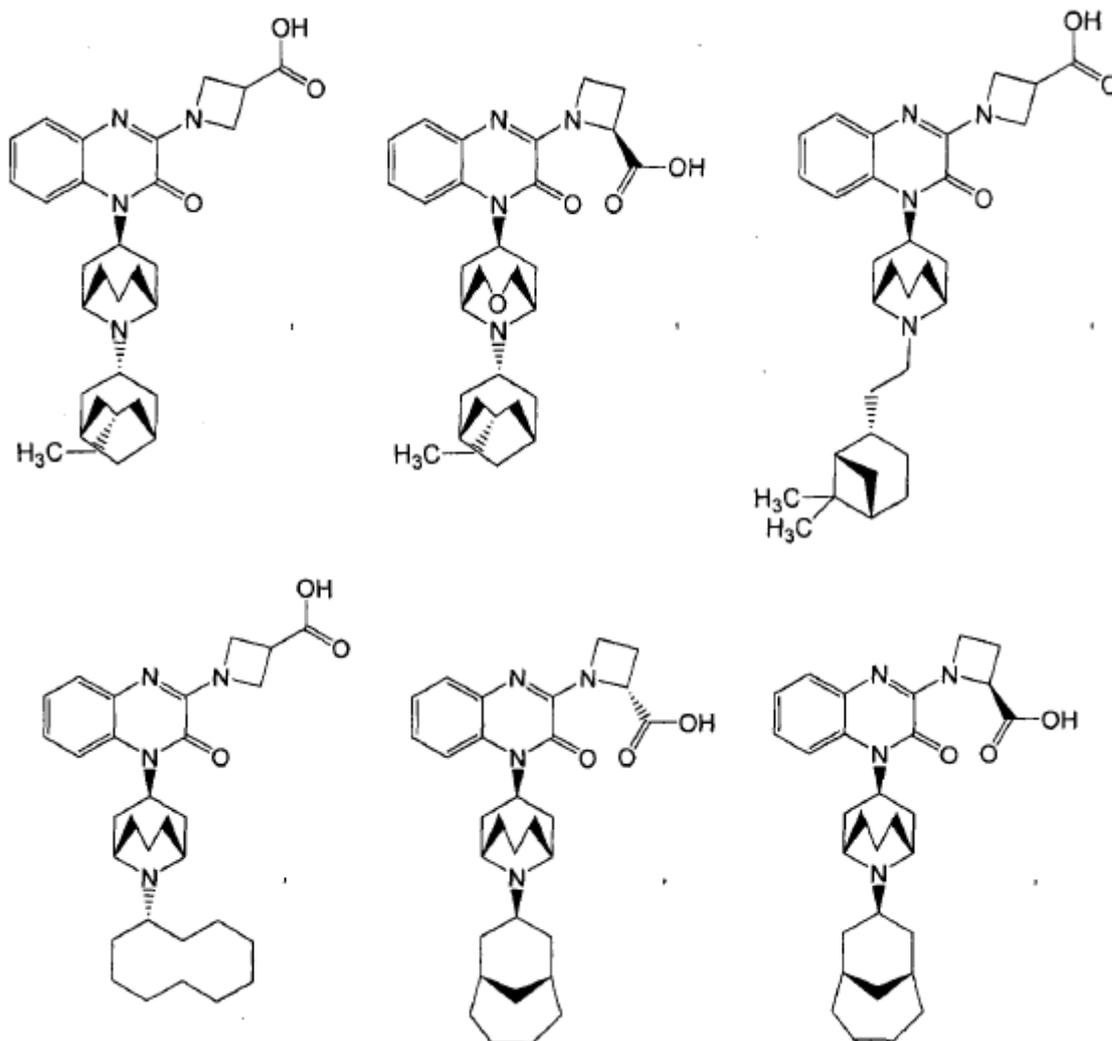


o un derivado farmacéuticamente aceptable de éste.

(45) El compuesto de (44) anterior, que es:



5



o un derivado farmacéuticamente aceptable de éste.

5 (46) El compuesto de uno cualquiera de (1) a (45) anterior o un derivado farmacéuticamente aceptable de éste, que está radiomarcado.

(47) El compuesto de uno cualquiera de (1) a (46) anterior, en el que el derivado farmacéuticamente aceptable es una sal farmacéuticamente aceptable, preferiblemente una sal hidrócloruro, una sal de sodio, una sal de potasio, o una sal de ácido *para*-toluenosulfónico.

10 (48) El compuesto de uno cualquiera de (1) a (47) anterior, en el que el % del compuesto es al menos aproximadamente 95%.

(49) El compuesto de uno cualquiera de (1) a (48) anterior, en el que el % del compuesto es al menos aproximadamente 99%.

15 (50) Una composición que comprende una cantidad efectiva del compuesto o un derivado farmacéuticamente aceptable del compuesto de uno cualquiera de (1) a (49) anterior y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

(51) Un método para preparar una composición, que comprende la etapa de mezclar un compuesto o un derivado farmacéuticamente aceptable del compuesto de uno cualquiera de (1) a (49) anterior y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 (52) Un método para modular 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 efectiva de la composición o el compuesto o un derivado farmacéuticamente aceptable del compuesto de uno cualquiera de (1) a (50) anterior, en el que el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en sal, solvato, forma radiomarcada,

estereoisómero, enantiómero, diastereómero, otra forma estereoisomérica, mezcla racémica, isómero geométrico, y/o tautómero farmacéuticamente aceptable.

(53) El método de (52) anterior, en el que la composición o el compuesto o el derivado farmacéuticamente aceptable del compuesto actúa como un agonista en el receptor ORL-1.

5 (54) El método de (52) anterior, en el que la composición o el compuesto o el derivado farmacéuticamente aceptable del compuesto actúa como un agonista parcial en el receptor ORL-1.

(55) El método de (52) anterior, en el que la composición o el compuesto o el derivado farmacéuticamente aceptable del compuesto actúa como un antagonista en el receptor ORL-1.

10 (56) Un compuesto para uso en el tratamiento o prevención de dolor en un animal, que comprende administrar a un animal que lo necesita una cantidad efectiva de la composición o el compuesto o un derivado farmacéuticamente aceptable del compuesto de uno cualquiera de (1) a (50) anterior, en el que el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en sal, solvato, forma radiomarcada, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, otra forma estereoisomérica, mezcla racémica, isómero geométrico, y/o tautómero farmacéuticamente aceptable.

15 (57) Un compuesto para uso en el tratamiento o prevención de un trastorno de la memoria, obesidad, estreñimiento, depresión, demencia, Parkinsonismo, ansiedad, tos, diarrea, presión sanguínea alta, epilepsia, anorexia/caquexia, incontinencia urinaria, o abuso de drogas en un animal, que comprende administrar a un animal que lo necesita una cantidad efectiva de la composición o el compuesto o un derivado farmacéuticamente aceptable del compuesto de uno cualquiera de (1) a (50) anterior, en el que el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en sal, solvato, forma radiomarcada, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, otra forma estereoisomérica, mezcla racémica, isómero geométrico, y/o tautómero farmacéuticamente aceptable.

20 (58) Uso de un compuesto o el derivado farmacéuticamente aceptable del compuesto de uno cualquiera de (1) a (49) anterior para la fabricación de un medicamento útil para tratar o prevenir dolor, un trastorno de la memoria, obesidad, estreñimiento, depresión, demencia, Parkinsonismo, ansiedad, tos, diarrea, presión sanguínea alta, epilepsia, anorexia/caquexia, incontinencia urinaria, o abuso de drogas, en el que el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en sal, solvato, forma radiomarcada, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, otra forma estereoisomérica, mezcla racémica, isómero geométrico, y/o tautómero farmacéuticamente aceptable.

25 (59) El uso de (58) anterior, en el que la afección es dolor.

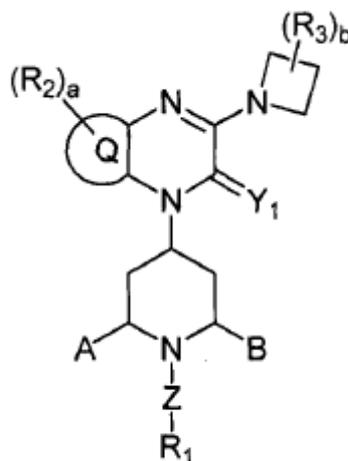
30 (60) El compuesto o el derivado farmacéuticamente aceptable del compuesto de uno cualquiera de (1) a (49) anterior para uso en el tratamiento o prevención de dolor, un trastorno de la memoria, obesidad, estreñimiento, depresión, demencia, Parkinsonismo, ansiedad, tos, diarrea, presión sanguínea alta, epilepsia, anorexia/caquexia, incontinencia urinaria, o abuso de drogas, en el que el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en sal, solvato, forma radiomarcada, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, otra forma estereoisomérica, mezcla racémica, isómero geométrico, y/o tautómero farmacéuticamente aceptable.

35 (61) El compuesto para uso de (60) anterior, en el que la afección es dolor.

40 (62) Un kit, que comprende un contenedor que contiene una cantidad efectiva de la composición o el compuesto o un derivado farmacéuticamente aceptable del compuesto de uno cualquiera de (1) a (50) anterior, en el que el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en sal, solvato, forma radiomarcada, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, otra forma estereoisomérica, mezcla racémica, isómero geométrico, y/o tautómero farmacéuticamente aceptable.

4.1 Compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina de Fórmula (I)

Como se ha indicado anteriormente, la descripción engloba compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina de Fórmula (I)



(I)

o un derivado farmacéuticamente aceptable de éste en el que R_1 , R_2 , R_3 , Q , Y_1 , Z , A , B , a , y b se han definido anteriormente para los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina.

En una realización, Y_1 es O. En otra realización, Y_1 es S.

5 En otra realización, a es 0 ó 1. En otra realización, a es 0. En otra realización, a es 1. En otra realización, a es 2.

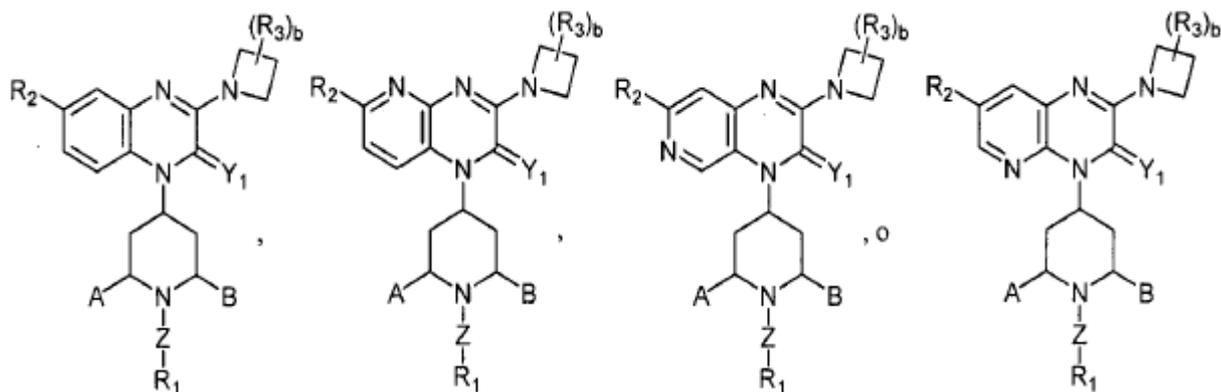
En otra realización, cada R_2 es independientemente -halo, -OH, -NH₂, -CN, -alquilo(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₇), -heterociclo(5 ó 6 miembros)e, -fenilo, -naftalenilo, o -heteroarilo(5 ó 6 miembros).

10 En otra realización, a es 1 y R_2 es -halo, -OH, -NH₂, -CN, -alquilo(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₇), -heterociclo(5 ó 6 miembros), -fenilo, -naftalenilo, o -heteroarilo(5 ó 6 miembros). En otra realización, a es 1 y R_2 es -halo, -OH, -NH₂, -CN, metilo, etilo, n-propilo, *iso*-propilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o fenilo. En otra realización, a es 1 y R_2 es -halo. En otra realización, a es 1 y R_2 es -F o -Cl. En otra realización, a es 1 y R_2 es -F. En otra realización, a es 1 y R_2 es -Cl.

15 En otra realización, a es 2 y cada R_2 es independientemente -halo, -OH, -NH₂, -CN, -alquilo(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₇), -heterociclo(5 ó 6 miembros), -fenilo, -naftalenilo, o -heteroarilo(5 ó 6 miembros). En otra realización, a es 2 y cada R_2 es independientemente -halo, -OH, -NH₂, -CN, metilo, etilo, n-propilo, *iso*-propilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o fenilo. En otra realización, a es 2 y cada R_2 es -halo. En otra realización, a es 2 y cada R_2 es -F o -Cl. En otra realización, a es 2 y cada R_2 es -F. En otra realización, a es 2 y cada R_2 es -Cl.

20 En otra realización, Q es benzo, piridino, pirimidino, pirazino, piridazino, pirrolino, imidazolino, pirazolino, triazolino, furano, oxazolino, isoxazolino, oxadiazolino, tiofeno, tiazolino, isotiazolino, o tiadiazolino. En otra realización, Q es benzo, pirrolino, imidazolino, pirazolino, triazolino, furano, oxazolino, isoxazolino, oxadiazolino, tiofeno, tiazolino, isotiazolino, o tiadiazolino. En otra realización, Q es benzo, imidazolino, pirazolino, triazolino, oxazolino, isoxazolino, oxadiazolino, tiazolino, isotiazolino, o tiadiazolino. En otra realización, Q es benzo, pirrolino, imidazolino, pirazolino, o triazolino. En otra realización, Q es benzo, furano, oxazolino, isoxazolino, u oxadiazolino. En otra realización, Q es benzo, oxazolino, isoxazolino, u oxadiazolino. En otra realización, Q es benzo, tiofeno, tiazolino, isotiazolino, o tiadiazolino. En otra realización, Q es benzo, tiazolino, isotiazolino, o tiadiazolino. En otra realización, Q es benzo, pirrolino, furano, o tiofeno. En otra realización, Q es piridino, pirimidino, pirazino, piridazino, pirrolino, imidazolino, pirazolino, triazolino, furano, oxazolino, isoxazolino, oxadiazolino, tiofeno, tiazolino, isotiazolino, o tiadiazolino. En otra realización, Q es pirrolino, imidazolino, pirazolino, triazolino, furano, oxazolino, isoxazolino, oxadiazolino, tiofeno, tiazolino, isotiazolino, o tiadiazolino. En otra realización, Q es imidazolino, pirazolino, triazolino, oxazolino, isoxazolino, oxadiazolino, tiazolino, isotiazolino, o tiadiazolino. En otra realización, Q es pirrolino, imidazolino, pirazolino, o triazolino. En otra realización, Q es furano, oxazolino, isoxazolino, u oxadiazolino. En otra realización, Q es oxazolino, isoxazolino, u oxadiazolino. En otra realización, Q es tiofeno, tiazolino, isotiazolino, o tiadiazolino. En otra realización, Q es tiazolino, isotiazolino, o tiadiazolino. En otra realización, Q es pirrolino, furano, o tiofeno. En otra realización, Q es benzo, piridino, pirimidino, pirazino, o piridazino. En otra realización, Q es benzo, pirimidino, pirazino, o piridazino. En otra realización, Q es piridino, pirimidino, pirazino, o piridazino. En otra realización, Q es benzo o piridino. En otra realización, Q es benzo. En otra realización, Q es piridino.

40 En otra realización, a es 1, Q es benzo o piridino, y R_2 está unido en la posición mostrada a continuación, indicada para los propósitos de la posición de la unión de R_2 en la presente memoria como la "posición 6", del benzo o piridino, por ejemplo, como se ilustra a continuación



En otra realización, a es 1, Q es benzo o piridino, R₂ es -halo, y R₂ está unido a la posición 6 del benzo o piridino como se ha ilustrado inmediatamente antes. En otra realización, a es 1, Q es benzo o piridino, R₂ es -F o -Cl, y R₂ está unido a la posición 6 del benzo o piridino como se ha ilustrado inmediatamente antes. En otra realización, a es 1, Q es benzo o piridino, R₂ es -F, y R₂ está unido a la posición 6 del benzo o piridino como se ha ilustrado inmediatamente antes.

En otra realización, Q es benzo. En otra realización, Q es piridino. En otra realización, Q es piridino y las posiciones 2 y 3 del piridino están fusionadas al anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno como se ilustra, entre otros, para los compuestos según la Fórmula (IB) en la Tabla 1, y semejantes. En otra realización, Q es piridino y las posiciones 2 y 3 del piridino están fusionadas al anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno como se ilustra, entre otros, para los compuestos según la Fórmula (IC) en la Tabla 1, y semejantes.

En otra realización, b es 0 ó 1. En otra realización, b es 0. En otra realización, b es 1. En otra realización, b es 2.

En otra realización, cada R₃ se selecciona independientemente de -halo, -CN, -NO₂, -OT₃, -C(=O)T₃, -C(=O)OT₃, -C(=O)N(T₁)(T₂), -S(=O)₂T₃, -S(=O)T₃, -S(=O)₂T₃, -O-S(=O)₂T₃, -S(=O)₂N(T₁)(T₂), -N(T₁)(T₂), -N(T₃)C(=O)T₃, -N(T₃)C(=O)N(T₁)(T₂), -N(T₃)S(=O)T₃, -N(T₃)S(=O)₂T₃, -N(T₃)C(=O)OT₃, y -N(T₃)S(=O)₂N(T₁)(T₂). En otra realización, cada R₃ se selecciona independientemente de -halo, -CN, -OT₃, -C(=O)T₃, -C(=O)OT₃, -C(=O)N(T₁)(T₂), -S(=O)₂T₃, -S(=O)T₃, -S(=O)₂T₃, -N(T₁)(T₂), -N(T₃)C(=O)T₃, -N(T₃)C(=O)N(T₁)(T₂), -N(T₃)S(=O)T₃, -N(T₃)S(=O)₂T₃, -N(T₃)C(=O)OT₃, y -N(T₃)S(=O)₂N(T₁)(T₂). En otra realización, cada R₃ se selecciona independientemente de -halo, -CN, -OT₃, -C(=O)OT₃, -C(=O)N(T₁)(T₂), -S(=O)₂T₃, -S(=O)T₃, -S(=O)₂T₃, -N(T₁)(T₂), -N(T₃)C(=O)T₃, -N(T₃)C(=O)N(T₁)(T₂), y -N(T₃)C(=O)OT₃. En otra realización, cada R₃ se selecciona independientemente de -halo, -OT₃, -C(=O)OT₃, -C(=O)N(T₁)(T₂), -N(T₁)(T₂), -N(T₃)C(=O)T₃, y -N(T₃)C(=O)OT₃. En otra realización, cada R₃ se selecciona independientemente de -S(=O)₂OT₃, -S(=O)T₃, -S(=O)₂T₃, -O-S(=O)₂T₃, -S(=O)₂N(T₁)(T₂), -N(T₃)S(=O)T₃, -N(T₃)S(=O)₂T₃, y -N(T₃)S(=O)₂N(T₁)(T₂). En otra realización, cada R₃ se selecciona independientemente de -C(=O)OT₃, -C(=O)N(T₁)(T₂), y -N(T₃)C(=O)N(T₁)(T₂). En otra realización, cada R₃ se selecciona independientemente de -C(=O)OT₃ y -C(=O)N(T₁)(T₂). En otra realización, cada R₃ se selecciona independientemente de -C(=O)OT₃ en el que el T₃ de dicho -C(=O)OT₃ es -H o -alquilo(C₁-C₆). En otra realización, cada R₃ se selecciona independientemente de -C(=O)OT₃ en el que el T₃ de dicho -C(=O)OT₃ es -H o -alquilo(C₁-C₄). En otra realización, cada R₃ se selecciona independientemente de -C(=O)OT₃ en el que el T₃ de dicho -C(=O)OT₃ es -H o -alquilo(C₁-C₃). En otra realización, cada R₃ se selecciona independientemente de -C(=O)OT₃ en el que el T₃ de dicho -C(=O)OT₃ es -H o -alquilo(C₁-C₂). En otra realización, cada R₃ se selecciona independientemente de -C(=O)OT₃ en el que cada T₃ de dicho -C(=O)OT₃ es -H o -CH₃. En otra realización, cada R₃ es -C(=O)OH. En otra realización, cada R₃ es -C(=O)OCH₃. En otra realización, cada R₃ se selecciona independientemente de -N(T₁)(T₂) y -C(=O)N(T₁)(T₂). En otra realización, cada R₃ se selecciona independientemente de -N(T₁)(T₂) y -N(T₃)C(=O)OT₃.

En otra realización, cada R₃ se selecciona independientemente de -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), -alcoxi(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₇), -bicicloalquilo(C₆-C₁₄), -tricicloalquilo(C₈-C₂₀), -cicloalqueno(C₅-C₁₀), -bicicloalqueno(C₇-C₁₄), -tricicloalqueno(C₈-C₂₀), -heterociclo(5 ó 6 miembros), y -bicicloheterociclo(7 a 10 miembros), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, ó 3 grupos R₈ seleccionados independientemente. En otra realización, cada R₃ se selecciona independientemente de -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), -alcoxi(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₇), -cicloalqueno(C₅-C₁₀), y -heterociclo(5 ó 6 miembros), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, ó 3 grupos R₈ seleccionados independientemente. En otra realización, cada R₃ se selecciona independientemente de -alquilo(C₁-C₆), -alcoxi(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₇), y -heterociclo(5 ó 6 miembros), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, ó 3 grupos R₈ seleccionados independientemente. En otra realización, cada R₃ se selecciona independientemente de -alquilo(C₁-C₆), -alcoxi(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₇), y -heterociclo(5 ó 6 miembros), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, ó 3 grupos R₈ seleccionados independientemente. En otra realización, cada R₃ se selecciona independientemente de -alquilo(C₁-C₄), -alcoxi(C₁-C₄), -cicloalquilo(C₃-C₇), y -heterociclo(5 ó 6 miembros), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, ó 3 grupos R₈ seleccionados

independientemente. En otra realización, cada R₃ se selecciona independientemente de -alquilo(C₁-C₄), -alcoxi(C₁-C₄), -cicloalquilo(C₃-C₇), y -heterociclo(5 ó 6 miembros), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1 ó 2 grupos R₈ seleccionados independientemente. En otra realización, cada R₃ se selecciona independientemente de -alquilo(C₁-C₄) y -alcoxi(C₁-C₄), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1 ó 2 grupos R₈ seleccionados independientemente. En otra realización, cada R₃ se selecciona independientemente de -alquilo(C₁-C₃), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1 ó 2 grupos R₈ seleccionados independientemente. En otra realización, cada R₃ se selecciona independientemente de -alquilo(C₁-C₂), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1 ó 2 grupos R₈ seleccionados independientemente. En otra realización, cada R₃ es -CH₃. En otra realización R₃ es alquilo-C₁ sustituido con un grupo R₈. En otra realización R₃ es alquilo-C₁ sustituido con COOH.

En otra realización, cada R₃ se selecciona independientemente de:

(a) -halo, -CN, -OT₃, -C(=O)OT₃, -C(=O)N(T₁)(T₂), -S(=O)₂OT₃, -S(=O)T₃, -S(=O)₂T₃, -O-S(=O)₂T₃, -S(=O)₂N(T₁)(T₂), -N(T₁)(T₂), -N(T₃)C(=O)T₃, -N(T₃)C(=O)N(T₁)(T₂), -N(T₃)S(=O)T₃, -N(T₃)S(=O)₂T₃, -N(T₃)C(=O)OT₃, y -N(T₃)S(=O)₂N(T₁)(T₂); y

(b) -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), -alcoxi(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₇), -cicloalqueno(C₅-C₁₀), y -heterociclo(5 ó 6 miembros), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, ó 3 grupos R₈ seleccionados independientemente.

En otra realización, cada R₃ se selecciona independientemente de:

(a) -halo, -OT₃, -C(=O)OT₃, -C(=O)N(T₁)(T₂), -S(=O)₂OT₃, -S(=O)T₃, -S(=O)₂T₃, -S(=O)₂N(T₁)(T₂), -N(T₁)(T₂), -N(T₃)C(=O)T₃, -N(T₃)C(=O)N(T₁)(T₂), -N(T₃)S(=O)T₃, -N(T₃)S(=O)₂T₃, y -N(T₃)C(=O)OT₃; y

(b) -alquilo(C₁-C₆), -alcoxi(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₇), y -heterociclo(5 ó 6 miembros), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, ó 3 grupos R₈ seleccionados independientemente.

En otra realización, cada R₃ se selecciona independientemente de:

(a) -halo, -OT₃, -C(=O)OT₃, -C(=O)N(T₁)(T₂), -N(T₁)(T₂), -N(T₃)C(=O)T₃, y -N(T₃)C(=O)OT₃; y

(b) -alquilo(C₁-C₆), -alcoxi(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₇), y -heterociclo(5 ó 6 miembros), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, ó 3 grupos R₈ seleccionados independientemente.

En otra realización, cada R₃ se selecciona independientemente de:

(a) -S(=O)₂OT₃, -S(=O)T₃, -S(=O)₂T₃, -O-S(=O)₂T₃, -S(=O)₂N(T₁)(T₂), -N(T₃)S(=O)T₃, -N(T₃)S(=O)₂T₃, y -N(T₃)S(=O)₂N(T₁)(T₂); y

(b) -alquilo(C₁-C₆), -alcoxi(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₇), y -heterociclo(5 ó 6 miembros), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, ó 3 grupos R₈ seleccionados independientemente.

En otra realización, cada R₃ se selecciona independientemente de:

(a) -C(=O)OT₃, -C(=O)N(T₁)(T₂), y -N(T₃)C(=O)OT₃; y

(b) -alquilo(C₁-C₄), -alcoxi(C₁-C₄), -cicloalquilo(C₃-C₇), y -heterociclo(5 ó 6 miembros), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, ó 3 grupos R₈ seleccionados independientemente.

En otra realización, cada R₃ se selecciona independientemente de:

(a) -C(=O)OT₃, -C(=O)N(T₁)(T₂), y -N(T₁)(T₂); y

(b) -alquilo(C₁-C₄), -alcoxi(C₁-C₄), -cicloalquilo(C₃-C₇), y -heterociclo(5 ó 6 miembros), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, ó 3 grupos R₈ seleccionados independientemente.

En otra realización, cada R₃ se selecciona independientemente de:

(a) -C(=O)N(T₁)(T₂) y -N(T₁)(T₂); y

(b) -alquilo(C₁-C₄), -alcoxi(C₁-C₄), -cicloalquilo(C₃-C₇), y -heterociclo(5 ó 6 miembros), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, ó 3 grupos R₈ seleccionados independientemente.

En otra realización, cada R₃ se selecciona independientemente de:

(a) -N(T₁)(T₂) y -N(T₃)C(=O)OT₃; y

(b) -alquilo(C₁-C₄), -alcoxi(C₁-C₄), -cicloalquilo(C₃-C₇), y -heterociclo(5 ó 6 miembros), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, ó 3 grupos R₈ seleccionados independientemente.

En otra realización, cada R₃ se selecciona independientemente de:

(a) -C(=O)OT₃ en el que el T₃ de dicho -C(=O)OT₃ es -H o -alquilo(C₁-C₆); y

5 (b) -alquilo(C₁-C₄), -alcoxi(C₁-C₄), -cicloalquilo(C₃-C₇), y -heterociclo(5 ó 6 miembros), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, ó 3 grupos R₈ seleccionados independientemente.

En otra realización, cada R₃ se selecciona independientemente de:

(a) -C(=O)OT₃ en el que el T₃ de dicho -C(=O)OT₃ es -H o -alquilo(C₁-C₄); y

10 (b) -alquilo(C₁-C₃), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1 ó 2 grupos R₈ seleccionados independientemente.

En otra realización, cada R₃ se selecciona independientemente de:

(a) -C(=O)OT₃ en el que el T₃ de dicho -C(=O)OT₃ es -H o -alquilo(C₁-C₃); y

(b) -alquilo(C₁-C₃), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1 ó 2 grupos R₈ seleccionados independientemente.

15 En otra realización, cada R₃ se selecciona independientemente de:

(a) C(=O)OT₃ en el que el T₃ de dicho -C(=O)OT₃ es -H o -alquilo(C₁-C₂); y

(b) -alquilo(C₁-C₃), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1 ó 2 grupos R₈ seleccionados independientemente.

En otra realización, cada R₃ se selecciona independientemente de -C(=O)OH, -CH₂-C(=O)OH, y -CH₃.

20 En otra realización, cada R₃ se selecciona independientemente de:

(a) -C(=O)OT₃ en el que el T₃ de dicho -C(=O)OT₃ es -H o -CH₃; y

(b) -alquilo(C₁-C₂), cada uno de los cuales no está sustituido.

En otra realización, cada R₃ se selecciona independientemente de -C(=O)OCH₃ y -CH₃. En otra realización, cada R₃ se selecciona independientemente de -C(=O)OH y -CH₃.

25 En otra realización, cada R₃ se selecciona independientemente de:

(a) -halo, -CN, -OT₃, -C(=O)OT₃, -C(=O)N(T₁)(T₂), -S(=O)₂T₃, -N(T₁)(T₂), y -N(T₃)C(=O)T₃; y

(b) -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), y -alcoxi(C₁-C₆), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, ó 3 grupos R₈ seleccionados independientemente.

En otra realización, cada R₃ se selecciona independientemente de:

30 (a) -OT₃, -C(=O)OT₃, -C(=O)N(T₁)(T₂), -S(=O)₂T₃, -N(T₁)(T₂), y -N(T₃)C(=O)T₃; y

(b) -alquilo(C₁-C₆) y -alcoxi(C₁-C₆), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, ó 3 grupos R₈ seleccionados independientemente.

En otra realización, cada R₃ se selecciona independientemente de:

(a) -C(=O)OT₃, -C(=O)N(T₁)(T₂), y -N(T₁)(T₂); y

35 (b) -alquilo(C₁-C₆) que no está sustituido o está sustituido con 1 ó 2 grupos R₈ seleccionados independientemente.

En otra realización, b es 1 ó 2 y R₃ se selecciona independientemente de:

(a) -C(=O)OT₃ en el que el T₃ de dicho -C(=O)OT₃ es -H o -alquilo(C₁-C₄); y

(b) -alquilo(C₁-C₃) que no está sustituido o está sustituido con 1 ó 2 grupos R₈ seleccionados independientemente.

En otra realización, b es 1 ó 2 y cada R₃ se selecciona independientemente de:

40 (a) -C(=O)OT₃ en el que el T₃ de dicho -C(=O)OT₃ es -H o -alquilo(C₁-C₃); y

(b) -alquilo(C₁-C₃) que no está sustituido o está sustituido con 1 ó 2 grupos R₈ seleccionados independientemente.

En otra realización, b es 1 ó 2 y cada R₃ se selecciona independientemente de:

(a) C(=O)OT₃ en el que el T₃ de dicho -C(=O)OT₃ es -H o -alquilo(C₁-C₂); y

(b) -alquilo(C₁-C₃) que no está sustituido o está sustituido con 1 ó 2 grupos R₈ seleccionados independientemente.

5 En otra realización, b es 1 ó 2 y cada R₃ se selecciona independientemente de:

(a) -C(=O)OT₃ en el que el T₃ de dicho -C(=O)OT₃ es -H o -CH₃; y

(b) -alquilo(C₁-C₂) que no está sustituido.

En otra realización, b es 1 ó 2 y cada R₃ se selecciona independientemente de:

(a) -OT₃, -C(=O)OT₃, -C(=O)N(T₁)(T₂), -S(=O)₂T₃, -N(T₁)(T₂), y -N(T₃)C(=O)T₃; y

10 (b) -alquilo(C₁-C₆) y -alcoxi(C₁-C₆), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, ó 3 grupos R₈ seleccionados independientemente.

En otra realización, b es 1 ó 2 y cada R₃ se selecciona independientemente de:

(a) -C(=O)OT₃, -C(=O)N(T₁)(T₂), y -N(T₁)(T₂); y

(b) -alquilo(C₁-C₆) que no está sustituido o está sustituido con 1 ó 2 grupos R₈ seleccionados independientemente.

15 En otra realización, b es 2 y cada R₃ se selecciona independientemente de -C(=O)OCH₃, -C(=O)OH, n-hexilo, n-butilo, n-propilo, *iso*-propilo, -CH₂CH₃, y -CH₃. En otra realización, b es 2 y cada R₃ se selecciona independientemente de -C(=O)OCH₃, -C(=O)OH, n-propilo, *iso*-propilo, -CH₂CH₃, y -CH₃. En otra realización, b es 2 y cada R₃ se selecciona independientemente de -C(=O)OCH₃, -C(=O)OH, *iso*-propilo, -CH₂CH₃, y -CH₃.

En otra realización, b es 2 y cada R₃ se selecciona independientemente de:

20 (a) -C(=O)OT₃, -C(=O)N(T₁)(T₂), y -OT₃; y

(b) -alquilo(C₁-C₆) que no está sustituido o está sustituido con 1 ó 2 grupos R₈ seleccionados independientemente.

En otra realización, b es 2 y cada R₃ se selecciona independientemente de -C(=O)OT₃ y -OT₃. En otra realización, b es 2 y cada R₃ se selecciona independientemente de -C(=O)OCH₃, -C(=O)OH, y -OCH₃. En otra realización, cuando b es 2 y un R₃ es -C(=O)OT₃, el otro R₃, si está unido al mismo átomo de carbono del anillo azetidina que el grupo

25 -C(=O)OT₃, no es -N(T₁)(T₂).

En otra realización, b es 1 y R₃ se selecciona de:

(a) -OT₃, -C(=O)OT₃, -C(=O)N(T₁)(T₂), -S(=O)₂T₃, -N(T₁)(T₂), y -N(T₃)C(=O)T₃; y

(b) -alquilo(C₁-C₆) y -alcoxi(C₁-C₆), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, ó 3 grupos R₈ seleccionados independientemente.

30 En otra realización, b es 1 y R₃ se selecciona de:

(a) -C(=O)OT₃, -C(=O)N(T₁)(T₂), y -N(T₁)(T₂); y

(b) -alquilo(C₁-C₆) que no está sustituido o está sustituido con 1 ó 2 grupos R₈ seleccionados independientemente.

En otra realización, b es 1 y R₃ se selecciona de:

(a) -C(=O)OT₃ en el que el T₃ de dicho -C(=O)OT₃ es -H o -alquilo(C₁-C₄); y

35 (b) -alquilo(C₁-C₃) que no está sustituido o está sustituido con 1 ó 2 grupos R₈ seleccionados independientemente.

En otra realización, b es 1 y R₃ se selecciona de:

(a) -C(=O)OT₃ en el que el T₃ de dicho -C(=O)OT₃ es -H o -alquilo(C₁-C₃); y

(b) -alquilo(C₁-C₃) que no está sustituido o está sustituido con 1 ó 2 grupos R₈ seleccionados independientemente.

En otra realización, b es 1 y R₃ se selecciona de:

40 (a) -C(=O)OT₃ en el que el T₃ de dicho -C(=O)OT₃ es -H o -alquilo(C₁-C₂); y

(b) -alquilo(C₁-C₃) que no está sustituido o está sustituido con 1 ó 2 grupos R₈ seleccionados independientemente.

En otra realización, b es 1 y R₃ se selecciona de:

(a) -C(=O)OT₃ en el que el T₃ de dicho -C(=O)OT₃ es -H o -CH₃; y

(b) -alquilo(C₁-C₂) que no está sustituido.

- 5 En otra realización, b es 1 y R₃ se selecciona de -C(=O)OCH₃ y -CH₃. En otra realización, b es 1 y R₃ se selecciona de -C(=O)OH y -CH₃. En otra realización, b es 1 y R₃ es -C(=O)OT₃ en el que el T₃ de dicho -C(=O)OT₃ es -H o -alquilo(C₁-C₂). En otra realización, b es 1 y R₃ es -C(=O)OT₃ en el que el T₃ de dicho -C(=O)OT₃ es -H o -CH₃. En otra realización, b es 1 y R₃ es -C(=O)OH. En otra realización, b es 1 y R₃ es -C(=O)OCH₃. En otra realización, b es 1 y R₃ es -alquilo(C₁-C₂) que no está sustituido o está sustituido con 1 ó 2 grupos R₈ seleccionados independientemente. En otra realización, b es 1 y R₃ es -alquilo(C₁-C₂) que no está sustituido. En otra realización, b es 1 y R₃ es -CH₃.

- En otra realización, cada R₈ se selecciona independientemente de -alquilo(C₁-C₄), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), -heteroarilo(5 ó 6 miembros), -alquilo(C₁-C₆)-C(=O)OR₉, -N(R₉)alquilo(C₁-C₆)-C(=O)OR₉, -OR₉, -SR₉, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -CN, =O, =S, -halo, -NO₂, -CH=N(R₉), -N(R₉)₂, -N(R₉)OH, -N(R₉)S(=O)R₁₂, -N(R₉)S(=O)₂R₁₂, -N(R₉)C(=O)R₁₂, -N(R₉)C(=O)N(T₁)(T₂), -N(R₉)C(=O)OR₁₂, -C(=O)R₉, -C(=O)N(T₁)(T₂), -C(=O)OR₉, -OC(=O)R₉, -S(=O)R₉, y -S(=O)₂R₉. En otra realización, cada R₈ se selecciona independientemente de -alquilo(C₁-C₄), -alqueno(C₂-C₆), -heteroarilo(5 ó 6 miembros), -alquilo(C₁-C₆)-C(=O)OR₉, -N(R₉)alquilo(C₁-C₆)-C(=O)OR₉, -OR₉, -SR₉, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), =O, =S, -halo, -CH=N(R₉), -N(R₉)₂, -N(R₉)OH, -N(R₉)S(=O)R₁₂, -N(R₉)S(=O)₂R₁₂, -N(R₉)C(=O)R₁₂, -N(R₉)C(=O)N(T₁)(T₂), -N(R₉)C(=O)OR₁₂, -C(=O)R₉, -C(=O)N(T₁)(T₂), -C(=O)OR₉, -OC(=O)R₉, y -S(=O)₂R₉. En otra realización, cada R₈ se selecciona independientemente de -alquilo(C₁-C₄), -alqueno(C₂-C₆), -heteroarilo(5 ó 6 miembros), -alquilo(C₁-C₆)-C(=O)OR₉, -N(R₉)alquilo(C₁-C₆)-C(=O)OR₉, -OR₉, -SR₉, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -halo, -CH=N(R₉), -N(R₉)₂, -N(R₉)OH, -N(R₉)S(=O)₂R₁₂, -N(R₉)C(=O)R₁₂, -N(R₉)C(=O)N(T₁)(T₂), -N(R₉)C(=O)OR₁₂, -C(=O)R₉, -C(=O)N(T₁)(T₂), -C(=O)OR₉, -OC(=O)R₉, y -S(=O)₂R₉. En otra realización, cada R₈ se selecciona independientemente de -alquilo(C₁-C₄), -heteroarilo(5 ó 6 miembros), -alquilo(C₁-C₆)-C(=O)OR₉, -N(R₉)alquilo(C₁-C₆)-C(=O)OR₉, -OR₉, -SR₉, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -halo, -N(R₉)₂, -N(R₉)S(=O)₂R₁₂, -N(R₉)C(=O)R₁₂, -C(=O)R₉, -C(=O)N(T₁)(T₂), -C(=O)OR₉, -OC(=O)R₉, y -S(=O)₂R₉. En otra realización, cada R₈ se selecciona independientemente de -alquilo(C₁-C₄), -alquilo(C₁-C₆)-C(=O)OR₉, -N(R₉)alquilo(C₁-C₆)-C(=O)OR₉, -OR₉, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -halo, -N(R₉)₂, -C(=O)N(T₁)(T₂), y -C(=O)OR₉.

- En otra realización, cada R₉ es independientemente -H, -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₈), -fenilo, -bencilo, -heterociclo(3 a 7 miembros), -C(halo)₃, -CH(halo)₂, o -CH₂(halo). En otra realización, cada R₉ es independientemente -H, -alquilo(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₈), -fenilo, -bencilo, -heterociclo(3 a 7 miembros), -C(halo)₃, -CH(halo)₂, o -CH₂(halo). En otra realización, cada R₉ es independientemente -H, -alquilo(C₁-C₆), -C(halo)₃, -CH(halo)₂, o -CH₂(halo). En otra realización, cada R₉ es independientemente -H o -alquilo(C₁-C₃).

- En otra realización, cada T₁ y T₂ es independientemente -H o -alquilo(C₁-C₃) que no está sustituido o está sustituido con un grupo R₅ seleccionado independientemente. En otra realización, cada T₁ y T₂ es independientemente -H o -alquilo(C₁-C₃) que no está sustituido. En otra realización, cada T₁ y T₂ es independientemente -H o -CH₃. En otra realización, cada T₃ es independientemente -H o -alquilo(C₁-C₃) que no está sustituido o está sustituido con un grupo R₅ seleccionado independientemente. En otra realización, cada T₃ es independientemente -H o -alquilo(C₁-C₃) que no está sustituido. En otra realización, cada T₃ es independientemente -H o -CH₃.

- En otra realización, cada R₅ se selecciona independientemente de -alquilo(C₁-C₄), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), -heteroarilo(5 ó 6 miembros), -alquilo(C₁-C₆)-C(=O)OR₉, -N(R₉)alquilo(C₁-C₆)-C(=O)OR₉, -OR₉, -SR₉, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -CN, =O, =S, -halo, -NO₂, -CH=N(R₉), -N(R₉)₂, -N(R₉)OH, -N(R₉)S(=O)R₁₂, -N(R₉)S(=O)₂R₁₂, -N(R₉)C(=O)R₁₂, -N(R₉)C(=O)OR₁₂, -C(=O)R₉, -C(=O)OR₉, -OC(=O)R₉, -S(=O)R₉, y -S(=O)₂R₉. En otra realización, cada R₅ se selecciona independientemente de -alquilo(C₁-C₄), -alqueno(C₂-C₆), -heteroarilo(5 ó 6 miembros), -alquilo(C₁-C₆)-C(=O)OR₉, -N(R₉)alquilo(C₁-C₆)-C(=O)OR₉, -OR₉, -SR₉, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), =O, =S, -halo, -CH=N(R₉), -N(R₉)₂, -N(R₉)OH, -N(R₉)S(=O)R₁₂, -N(R₉)S(=O)₂R₁₂, -N(R₉)C(=O)R₁₂, -N(R₉)C(=O)OR₁₂, -C(=O)R₉, -C(=O)OR₉, -OC(=O)R₉, -S(=O)R₉, y -S(=O)₂R₉. En otra realización, cada R₅ se selecciona independientemente de -alquilo(C₁-C₄), -heteroarilo(5 ó 6 miembros), -alquilo(C₁-C₆)-C(=O)OR₉, -N(R₉)alquilo(C₁-C₆)-C(=O)OR₉, -OR₉, -SR₉, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -halo, -N(R₉)₂, -N(R₉)S(=O)₂R₁₂, -N(R₉)C(=O)R₁₂, -N(R₉)C(=O)OR₁₂, -C(=O)R₉, -C(=O)OR₉, -OC(=O)R₉, y -S(=O)₂R₉. En otra realización, cada R₅ se selecciona independientemente de -alquilo(C₁-C₄), -heteroarilo(5 ó 6 miembros), -alquilo(C₁-C₆)-C(=O)OR₉, -N(R₉)alquilo(C₁-C₆)-C(=O)OR₉, -OR₉, -SR₉, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -halo, -N(R₉)₂, -N(R₉)S(=O)₂R₁₂, -N(R₉)C(=O)R₁₂, -N(R₉)C(=O)OR₁₂, -C(=O)R₉, -C(=O)OR₉, -OC(=O)R₉, y -S(=O)₂R₉.

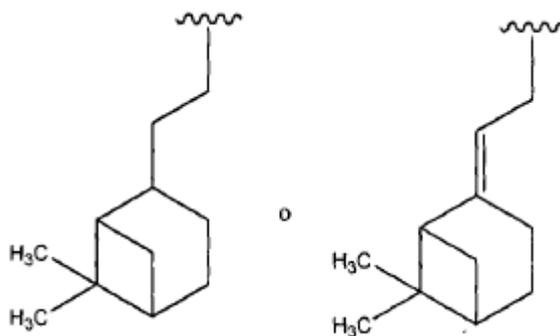
$-N(R_9)S(=O)_2R_{12}$, $-N(R_9)C(=O)R_{12}$, $-C(=O)R_9$, $-C(=O)OR_9$, $-OC(=O)R_9$, y $-S(=O)_2R_9$. En otra realización, cada R_5 se selecciona independientemente de $-alquilo(C_1-C_4)$, $alquilo-(C_1-C_6)-C(=O)OR_9$, $-N(R_9)alquilo(C_1-C_6)-C(=O)OR_9$, $-OR_9$, $-C(halo)_3$, $-CH(halo)_2$, $-CH_2(halo)$, $-halo$, $-N(R_9)_2$, y $-C(=O)OR_9$.

5 En otra realización, h es 0. En otra realización, h es 1. En otra realización, h es 1 y R_{13} está ausente. En otra realización, h es 0 y R_{11} es $-H$. En otra realización, h es 1 y R_{11} es $-H$.

10 En otra realización, h es 1 y Z es $-alquilo(C_1-C_3)$ sustituido opcionalmente por R_{13} . En otra realización, h es 1, R_{13} está ausente y Z es $-CH_2-$. En otra realización, h es 1, R_{13} está ausente y Z es $-CH_2-CH_2-$. En otra realización, h es 1, R_{13} está ausente y Z es $-CH_2-CH_2-CH_2-$. En otra realización, h es 1, Z es $-alquilo(C_1-C_3)-$, R_1 es fenilo, y el grupo Z (es decir, $-alquilo(C_1-C_3)-$) está sustituido por R_{13} . En otra realización, h es 1, Z es un $-alquilo(C_1-C_3)-$, R_1 es fenilo sustituido opcionalmente, y el grupo Z está sustituido por R_{13} que es fenilo sustituido opcionalmente. En otra realización, h es 1, Z es un $-alquilo(C_1-C_3)-$, R_1 es fenilo no sustituido, y el grupo Z está sustituido por R_{13} que es fenilo no sustituido. En otra realización, h es 1, Z es un $-alquilo(C_1-C_3)-$, y el grupo Z está sustituido por R_{13} que es $-CF_3$. En otra realización, h es 1 y $Z-R_{13}$ es $-CH_2-CH(CF_3)-CH_2-$.

15 En otra realización, R_1 es $-alquilo(C_1-C_6)$, $-alqueno(C_2-C_6)$, $-alquino(C_2-C_6)$, $-Oalquilo(C_1-C_6)$, $-cicloalcoxi(C_3-C_7)$, $-bicicloalquilo(C_6-C_{14})$, $-tricicloalquilo(C_8-C_{20})$, $-cicloalqueno(C_5-C_{10})$, $-bicicloalqueno(C_7-C_{14})$, $-tricicloalqueno(C_8-C_{20})$, $-heterociclo(3 a 7 miembros)$, o $-bicicloheterociclo(7 a 10 miembros)$, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, 3, ó 4 grupos R_8 seleccionados independientemente.

20 En otra realización, Z es $-alqueno(C_2-C_{10})-$. En otra realización, Z es $-alqueno(C_2-C_6)-$. En otra realización, Z es $-CH_2-CH=CH-$. En otra realización, Z es $-CH_2-CH=CH-CH_2-$. En otra realización, Z es un $-alqueno(C_3)-$. En otra realización, Z es n -prop-1,3-diilo y R_1 es un $-bicicloalquilo(C_6-C_{14})$ sustituido opcionalmente o $-tricicloalquilo(C_8-C_{20})$ sustituido opcionalmente. En otra realización, $Z-R_1$ es $-CH_2-CH=R_1$. En otra realización, $Z-R_1$ es $-CH_2-CH_2-CH=R_1$ o $-CH(CH_3)-CH=R_1$ en el que R_1 es $-bicicloalquilo(C_6-C_{14})$ o $-tricicloalquilo(C_8-C_{20})$, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente. En otra realización, h es 1, y $Z-R_1$ es



25 En otra realización, Y es O . En otra realización, Y es S .

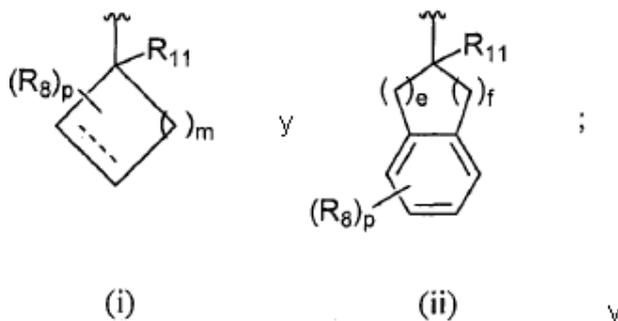
En otra realización, Z es $-CH_2-NH-C(=O)-$. En otra realización, Z es $-CH_2-CH_2-NH-C(=O)-$. En otra realización, Z es $-CH_2-NH-C(=S)-$. En otra realización, Z es $-CH_2-CH_2-NH-C(=S)-$. En otra realización, Z es $-CH_2-N(CH_3)-C(=O)-$. En otra realización, Z es $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-C(=O)-$. En otra realización, Z es $-CH_2-N(CH_3)-C(=S)-$. En otra realización, Z es $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-C(=S)-$.

30 En otra realización, R_1 se selecciona de:

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

35 (b) $-alquilo(C_1-C_{10})$, $-alqueno(C_2-C_{10})$, $-alquino(C_2-C_{10})$, $-Oalquilo(C_1-C_6)$, $-cicloalcoxi(C_3-C_7)$, $-bicicloalquilo(C_6-C_{14})$, $-tricicloalquilo(C_8-C_{20})$, $-cicloalqueno(C_5-C_{10})$, $-bicicloalqueno(C_7-C_{14})$, $-tricicloalqueno(C_8-C_{20})$, y $-heterociclo(3 a 7 miembros)$, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, 3, ó 4 grupos R_8 seleccionados independientemente; y

(c)



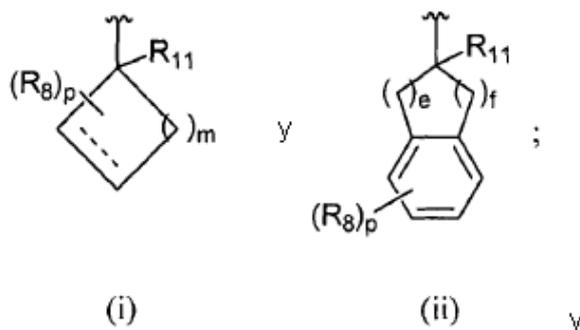
(d) -fenilo, -naftalenilo, -arilo(C_{14}), y -heteroarilo(5 a 10 miembros), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, ó 3 grupos R_7 seleccionados independientemente.

5 En otra realización, R_1 se selecciona de:

(a) -halo, -CN, -OH, - CH_2OH , - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, - NO_2 , - $\text{N}(\text{R}_6)_2$, - $\text{S}(=\text{O})\text{NH}_2$, - $\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$, - $\text{C}(=\text{O})\text{OV}_1$, y - $\text{C}(=\text{O})\text{CN}$; y

(b) -alquilo($\text{C}_1\text{-C}_{10}$), -Oalquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), -cicloalcoxí($\text{C}_3\text{-C}_7$), -bicicloalquilo($\text{C}_6\text{-C}_{14}$), -tricicloalquilo($\text{C}_8\text{-C}_{20}$), -cicloalqueno($\text{C}_5\text{-C}_{10}$), -bicicloalqueno($\text{C}_7\text{-C}_{14}$), -tricicloalqueno($\text{C}_8\text{-C}_{20}$), y -heterociclo(3 a 7 miembros), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, 3, ó 4 grupos R_8 seleccionados independientemente; y

10 (c)



(d) -fenilo y -heteroarilo(5 a 10 miembros), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, ó 3 grupos R_7 seleccionados independientemente.

15 En otra realización, m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, ó 9. En otra realización, m es 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8. En otra realización, m es 2, 3, 4, 5, 6, ó 7. En otra realización, m es 2, 3, 4, 5, ó 6. En otra realización, m es 2, 3, 4, ó 5. En otra realización, m es 2. En otra realización, m es 3. En otra realización, m es 4. En otra realización, m es 5. En otra realización, m es 6. En otra realización, m es 7.

20 En otra realización, n es 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8. En otra realización, n es 2, 3, 4, 5, 6, ó 7. En otra realización, n es 2, 3, 4, 5, ó 6. En otra realización, n es 2, 3, 4, ó 5. En otra realización, n es 2. En otra realización, n es 3. En otra realización, n es 4. En otra realización, n es 5. En otra realización, n es 6. En otra realización, n es 7.

25 En otra realización, m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, ó 9 y n es 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8. En otra realización, m es 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8 y n es 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8. En otra realización, m es 2, 3, 4, 5, 6, ó 7 y n es 2, 3, 4, 5, 6, ó 7. En otra realización, m es 2, 3, 4, 5, ó 6 y n es 2, 3, 4, 5, ó 6. En otra realización, m es 2, 3, 4, ó 5 y n es 2, 3, 4, ó 5. En otra realización, $m = n$. En otra realización, m y n son cada uno 2. En otra realización, m y n son cada uno 3. En otra realización, m y n son cada uno 4. En otra realización, m y n son cada uno 5. En otra realización, m y n son cada uno 6. En otra realización, m y n son cada uno 7.

En otra realización, e es 0 y f es 0. En otra realización, e es 0 y f es 1. En otra realización, e es 1 y f es 0. En otra realización, e es 1 y f es 1. En otra realización, e es 1 y f es 2. En otra realización, e es 2 y f es 1. En otra realización, e es 2 y f es 2.

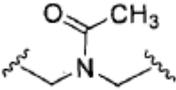
30 En otra realización, R_1 es ciclooctilo sustituido opcionalmente. En otra realización, R_1 es ciclooctenilo sustituido opcionalmente. En otra realización, R_1 es antrilo sustituido opcionalmente.

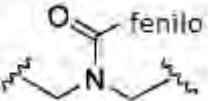
- En otra realización, h es 0 y R₁ es ciclooctilo sustituido opcionalmente. En otra realización, h es 0 y R₁ es cicoundecilo sustituido opcionalmente. En otra realización, h es 0 y R₁ es ciclooctenilo sustituido opcionalmente. En otra realización, h es 0 y R₁ es antrilo sustituido opcionalmente. En otra realización, h es 0 y R₁ es -bicicloalquilo(C₆-C₁₄) sustituido opcionalmente. En otra realización, h es 0 y R₁ es biciclo[3.3.1]nonilo sustituido opcionalmente. En otra realización, h es 0 y R₁ es biciclo[2.2.1.]hepilo sustituido opcionalmente. En otra realización, h es 0 y R₁ es -tricycloalquilo(C₈-C₂₀) sustituido opcionalmente. En otra realización, h es 0 y R₁ es adamantilo sustituido opcionalmente. En otra realización, h es 0 y R₁ es noradamantilo sustituido opcionalmente.
- En otra realización, Y₁ es O, A y B son cada uno H, y a es 0 ó 1. En otra realización, Y₁ es S, A y B son cada uno H, y a es 0 ó 1. En otra realización, Y₁ es O, A y B son cada uno H, y a es 0. En otra realización, Y₁ es S, A y B son cada uno H, y a es 0. En otra realización, Y₁ es O, A y B son cada uno H, y a es 1. En otra realización, Y₁ es S, A y B son cada uno H, y a es 1.
- En otra realización, R₁₁ es -H. En otra realización, R₁₁ no es -C(=O)OH.
- En otra realización, R₁₄ es -H. En otra realización, R₁₄ no es -C(=O)OH.
- En otra realización, R₁₁ es -H y R₁₄ es -H. En otra realización, R₁₁ no es -C(=O)OH y R₁₄ no es -C(=O)OH.
- En otra realización, Y₁ es O, A y B son cada uno H, R₃ está ausente, y a es 0 ó 1. En otra realización, Y₁ es S, A y B son cada uno H, R₃ está ausente, y a es 0 ó 1. En otra realización, Y₁ es O, A y B son cada uno H, R₃ está ausente, y a es 0. En otra realización, Y₁ es S, A y B son cada uno H, R₃ está ausente, y a es 0. En otra realización, Y₁ es O, A y B son cada uno H, R₃ está ausente, y a es 1. En otra realización, Y₁ es S, A y B son cada uno H, R₃ está ausente, y a es 1.
- En otra realización, Y₁ es O, A y B son cada uno H, R₃ es -H, -alquilo(C₁-C₄), o -cicloalquilo(C₃-C₇), y a es 0 ó 1. En otra realización, Y₁ es S, A y B son cada uno H, R₃ es -H, -alquilo(C₁-C₄), o -cicloalquilo(C₃-C₇), y a es 0 ó 1. En otra realización, Y₁ es O, A y B son cada uno H, R₃ es -H, -alquilo(C₁-C₄), o -cicloalquilo(C₃-C₇), y a es 0. En otra realización, Y₁ es S, A y B son cada uno H, R₃ es -H, -alquilo(C₁-C₄), o -cicloalquilo(C₃-C₇), y a es 0. En otra realización, Y₁ es O, A y B son cada uno H, R₃ es -H, -alquilo(C₁-C₄), o -cicloalquilo(C₃-C₇), y a es 1. En otra realización, Y₁ es S, A y B son cada uno H, R₃ es -H, -alquilo(C₁-C₄), o -cicloalquilo(C₃-C₇), y a es 1.
- En otra realización, A y B se seleccionan independientemente de:
- (a) -H, -CN, -C(=O)OT₃, y -C(=O)N(T₁)(T₂); y
- (b) -cicloalquilo(C₃-C₁₂), -cicloalcoxi(C₃-C₁₂), -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), y -alcoxi(C₁-C₆), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, -S(=O)₂NH₂, -N(R₆)₂, =NR₆, -C(=O)OT₃, -C(=O)N(R₆)₂, -N(R₆)C(=O)R₉, y -heterociclo(5 ó 6 miembros), ó 1, 2, ó 3 -halo seleccionados independientemente; o
- (c) A-B pueden formar conjuntamente un puente(C₂-C₆), que no está sustituido o está sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, -alquilo(C₁-C₄), -halo, y -C(halo)₃, y dicho puente contiene opcionalmente -HC=CH- o -O- en el puente(C₂-C₆); en el que el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que está fusionado al grupo Q puede estar en la configuración *endo* o *exo* respecto al puente A-B.
- En otra realización, A es H. En otra realización, B es H. En otra realización, A es H y B es H.
- En otra realización, A-B forman conjuntamente un puente(C₂) y dicho puente está sustituido o no sustituido. En otra realización, A-B forman conjuntamente un puente(C₂) y dicho puente no está sustituido. En otra realización, A-B forman conjuntamente un puente(C₂) y dicho puente está sustituido por uno o dos grupos metilo. En otra realización, A-B forman conjuntamente un puente(C₃) y dicho puente está sustituido o no sustituido. En otra realización, A-B forman conjuntamente un puente(C₃) y dicho puente no está sustituido. En otra realización, A-B forman conjuntamente un puente(C₃) y dicho puente está sustituido por uno o dos grupos metilo. En otra realización, A-B forman conjuntamente un puente(C₃) y dicho puente está sustituido por uno o dos grupos etilo. En otra realización, A-B forman conjuntamente un puente(C₄) y dicho puente está sustituido o no sustituido. En otra realización, A-B forman conjuntamente un puente(C₄) y dicho puente no está sustituido. En otra realización, A-B forman conjuntamente un puente(C₄) y dicho puente está sustituido por uno o dos grupos metilo. En otra realización, A-B forman conjuntamente un puente(C₅) y dicho puente está sustituido o no sustituido. En otra realización, A-B forman conjuntamente un puente(C₅) y dicho puente no está sustituido. En otra realización, A-B forman conjuntamente un puente(C₅) y dicho puente está sustituido por uno o dos grupos metilo. En otra realización, A-B forman conjuntamente un puente(C₆) y dicho puente está sustituido no sustituido. En otra realización, A-B forman conjuntamente un puente(C₆) y dicho puente no está sustituido. En otra realización, A-B forman conjuntamente un puente(C₆) y dicho puente está sustituido por uno o dos grupos metilo.
- En otra realización, A-B forman conjuntamente un puente(C₂) y dicho puente es -HC=CH- y está sustituido o no sustituido. En otra realización, A-B forman conjuntamente un puente(C₂) y dicho puente es -HC=CH- y no está sustituido. En otra realización, A-B forman conjuntamente un puente(C₂) que es -HC=CH- y está sustituido por uno o

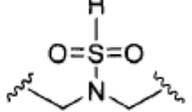
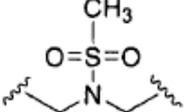
dos grupos metilo. En otra realización, A-B forman conjuntamente un puente(C₃) que es -CH₂-HC=CH- o -HC=CH-CH₂- y está sustituido o no sustituido. En otra realización, A-B forman conjuntamente un puente(C₃) que es -CH₂-HC=CH- o -HC=CH-CH₂- y no está sustituido. En otra realización, A-B forman conjuntamente un puente(C₃) que es -CH₂-HC=CH- o -HC=CH-CH₂- y está sustituido por uno o dos grupos metilo. En otra realización, A-B forman conjuntamente un puente(C₄) que es -CH₂-CH₂-HC=CH-, -CH₂-HC=CH-CH₂-, o -HC=CH-CH₂-CH₂- y está sustituido o no sustituido. En otra realización, A-B forman conjuntamente un puente(C₄) que es -CH₂-CH₂-HC=CH-, -CH₂-HC=CH-CH₂-, o -HC=CH-CH₂-CH₂- y no está sustituido. En otra realización, A-B forman conjuntamente un puente(C₄) que es -CH₂-CH₂-HC=CH-, -CH₂-HC=CH-CH₂-, o -HC=CH-CH₂-CH₂- y está sustituido por uno o dos grupos metilo.

En otra realización, A-B forman conjuntamente un puente(C₂) que es -CH₂-O-CH₂- y está sustituido o no sustituido. En otra realización, A-B forman conjuntamente un puente(C₂) que es -CH₂-O-CH₂- y no está sustituido. En otra realización, A-B forman conjuntamente un puente(C₂) que es -CH₂-O-CH₂- y está sustituido por uno o dos grupos metilo. En otra realización, A-B forman conjuntamente un puente(C₃) que es -CH₂-O-CH₂-CH₂- o -CH₂-CH₂-O-CH₂- y está sustituido o no sustituido. En otra realización, A-B forman conjuntamente un puente(C₃) que es -CH₂-O-CH₂-CH₂- o -CH₂-CH₂-O-CH₂- y está sustituido por uno o dos grupos metilo. En otra realización, A-B forman conjuntamente un puente(C₄) que es -CH₂-O-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-, o -CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₂- y está sustituido o no sustituido. En otra realización, A-B forman conjuntamente un puente(C₄) que es -CH₂-O-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-, o -CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₂- y no está sustituido. En otra realización, A-B forman conjuntamente un puente(C₄) que es -CH₂-O-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-, o -CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₂- y está sustituido por uno o dos grupos metilo.

En otra realización, A-B forman conjuntamente un puente -CH₂-NH-CH₂-. En otra realización, A-B forman conjuntamente un puente -CH₂-N(CH₃)-CH₂-. En otra realización, A-B forman conjuntamente un puente -CH₂-N(ciclohexilo)-CH₂-. En otra realización, A-B forman conjuntamente un puente -CH₂-N(CH₂-CH₂-OH)-CH₂-.

En otra realización, A-B forman conjuntamente un puente . En otra realización, A-B forman

conjuntamente un puente . En otra realización, A-B forman conjuntamente un puente

. En otra realización, A-B forman conjuntamente un puente .

En otra realización, el compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina no es ácido 3-amino-1-(4-((1*R*,3*R*,5*S*)-9-((1*R*,6*S*,8*s*)-biciclo[4.3.1]decan-8-il)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)azetidina-3-carboxílico, ácido 1-(4-((1*R*,3*R*,5*S*)-9-((1*R*,6*S*,8*s*)-biciclo[4.3.1]decan-8-il)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)-3-(dimetilamino)azetidina-3-carboxílico, ácido (2*S*,3*R*)-1-(4-((1*R*,3*R*,5*S*)-9-((1*R*,6*S*,8*s*)-biciclo[4.3.1]decan-8-il)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)-3-(metilamino)azetidina-2-carboxílico, ácido (2*S*,3*R*)-1-(4-((1*R*,1'*R*,3*r*,3'*R*,5*S*,5'*S*)-[3,9'-bi(9'-azabicyclo[3.3.1]nonan))]-3'-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)-3-(dimetilamino)azetidina-2-carboxílico, o ácido (2*S*,3*R*)-1-(4-((1*R*,1'*R*,3*r*,3'*R*,5*S*,5'*S*)-[3,9'-bi(9'-azabicyclo[3.3.1]nonan))]-3'-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)-3-acetamidoazetidina-2-carboxílico.

En otra realización, el compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina no es ácido 3-amino-1-(4-((1*R*,3*R*,5*S*)-9-((1*R*,6*S*,8*s*)-biciclo[4.3.1]decan-8-il)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)azetidina-3-carboxílico, ácido 1-(4-((1*R*,3*R*,5*S*)-9-((1*R*,6*S*,8*s*)-biciclo[4.3.1]decan-8-il)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)-3-(dimetilamino)azetidina-3-carboxílico, y ácido (2*S*,3*R*)-1-(4-((1*R*,3*R*,5*S*)-9-((1*R*,6*S*,8*s*)-biciclo[4.3.1]decan-8-il)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)-3-(metilamino)azetidina-2-carboxílico.

En otra realización, el compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina no es ácido (2*S*,3*R*)-1-(4-((1*R*,1'*R*,3*r*,3'*R*,5*S*,5'*S*)-[3,9'-bi(9'-azabicyclo[3.3.1]nonan))]-3'-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)-3-aminoazetidina-2-carboxílico, ácido (2*S*,3*R*)-1-(4-((1*R*,1'*R*,3*r*,3'*R*,5*S*,5'*S*)-[3,9'-bi(9'-azabicyclo[3.3.1]nonan))]-3'-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)-3-(dimetilamino)azetidina-2-carboxílico, y ácido (2*S*,3*R*)-1-(4-((1*R*,1'*R*,3*r*,3'*R*,5*S*,5'*S*)-[3,9'-bi(9'-azabicyclo[3.3.1]nonan))]-3'-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)-3-acetamidoazetidina-2-carboxílico.

En otra realización, el compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina no es ácido 3-amino-1-(4-((1*R*,3*R*,5*S*)-9-((1*R*,6*S*,8*s*)-biciclo[4.3.1]decan-8-il)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)azetidina-3-carboxílico, ácido 1-(4-((1*R*,3*R*,5*S*)-9-((1*R*,6*S*,8*s*)-biciclo[4.3.1]decan-8-il)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)-3-(dimetilamino)azetidina-3-carboxílico, y ácido (2*S*,3*R*)-1-(4-((1*R*,3*R*,5*S*)-9-((1*R*,6*S*,8*s*)-biciclo[4.3.1]decan-8-il)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)-3-(metilamino)azetidina-2-carboxílico.

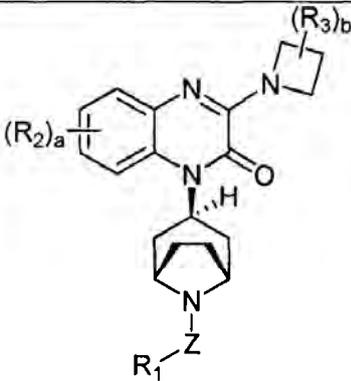
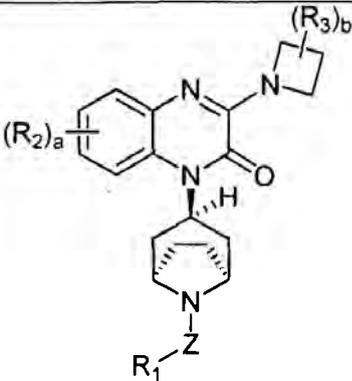
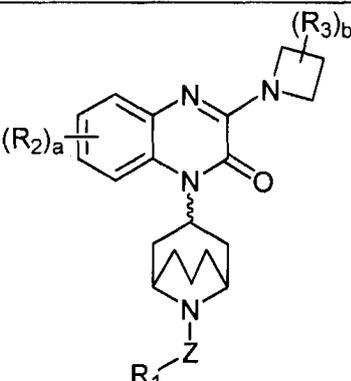
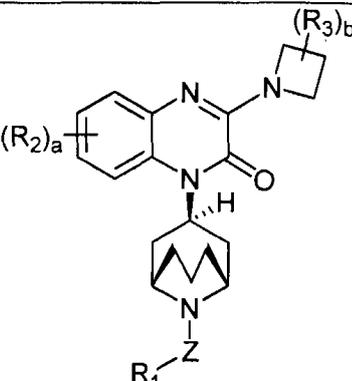
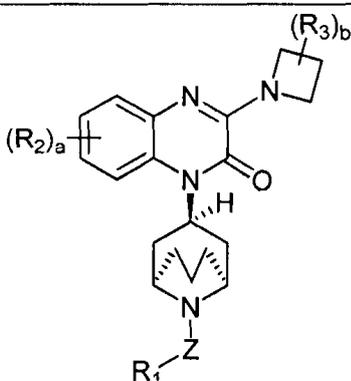
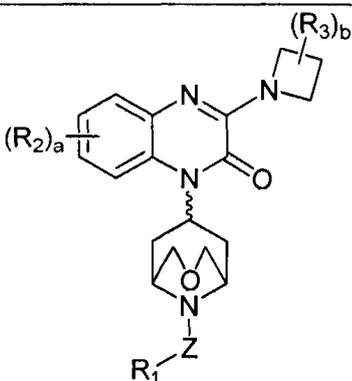
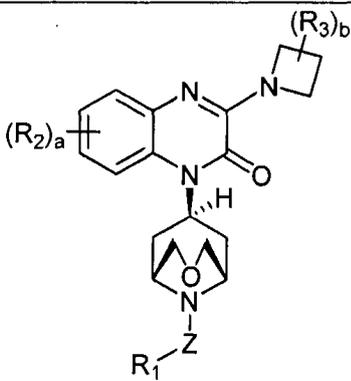
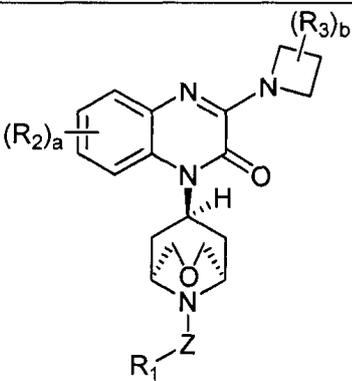
3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)-3-(dimetilamino)azetidina-3-carboxílico, ácido (2S,3R)-1-(4-((1R,3R,5S)-9-((1R,6S,8s)-biciclo[4.3.1]decan-8-il)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)-3-(metilamino)azetidina-2-carboxílico, ácido (2S,3R)-1-(4-((1R,1'R,3r,3'R,5S,5'S)-[3,9'-bi(9'-azabicyclo[3.3.1]nonan))-3'-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)-3-aminoazetidina-2-carboxílico, ácido (2S,3R)-1-(4-((1R,1'R,3r,3'R,5S,5'S)-[3,9'-bi(9'-azabicyclo[3.3.1]nonan))-3'-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)-3-(dimetilamino)azetidina-2-carboxílico, y ácido (2S,3R)-1-(4-((1R,1'R,3r,3'R,5S,5'S)-[3,9'-bi(9'-azabicyclo[3.3.1]nonan))-3'-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)-3-acetamidoazetidina-2-carboxílico.

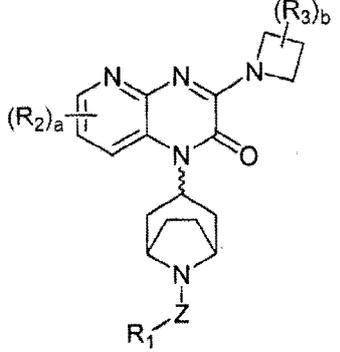
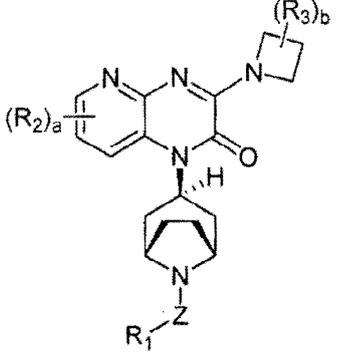
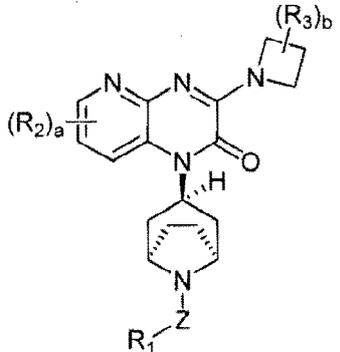
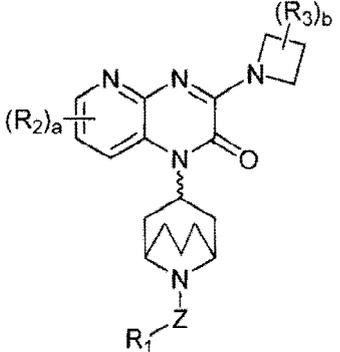
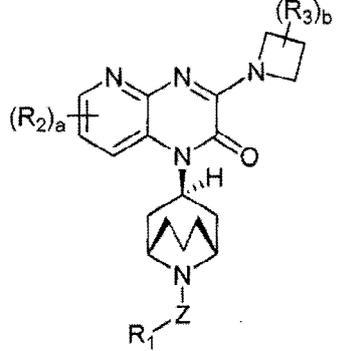
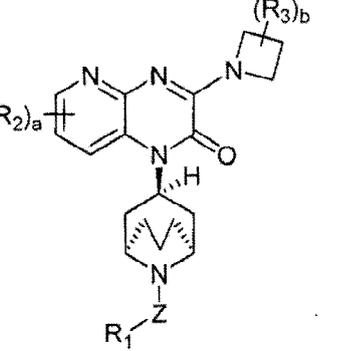
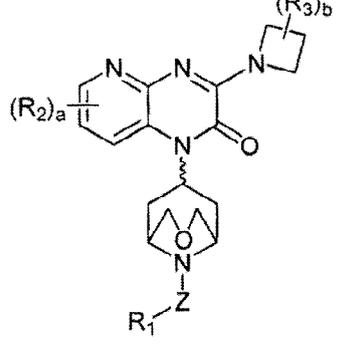
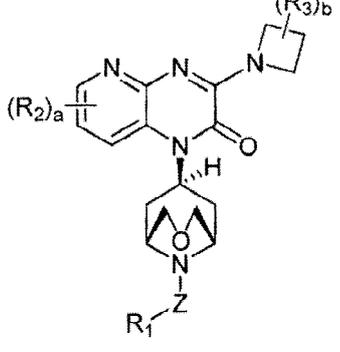
En otra realización, el derivado farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) es una sal farmacéuticamente aceptable. En otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal hidrocioruro. En otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de sodio. En otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de potasio. En otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de ácido *para*-toluenosulfónico.

En otras realizaciones, el compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina de Fórmula (I) tiene una de las fórmulas de la Tabla 1.

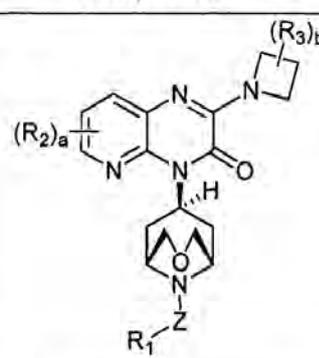
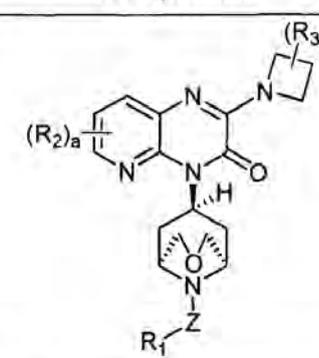
15 Tabla 1

Fórmula	Compuesto	Fórmula	Compuesto
IA		IB	
IC		ID	

Fórmula	Compuesto	Fórmula	Compuesto
ID ₁ [†]		ID ₂ [†]	
IE		IE ₁ [†]	
IE ₂ [†]		IF	
IF ₁ [†]		IF ₂ [†]	

Fórmula	Compuesto	Fórmula	Compuesto
IG		IG ₁ [†]	
IG ₂ [†]		IH	
IH ₁ [†]		IH ₂ [†]	
IJ		IJ ₁ [†]	

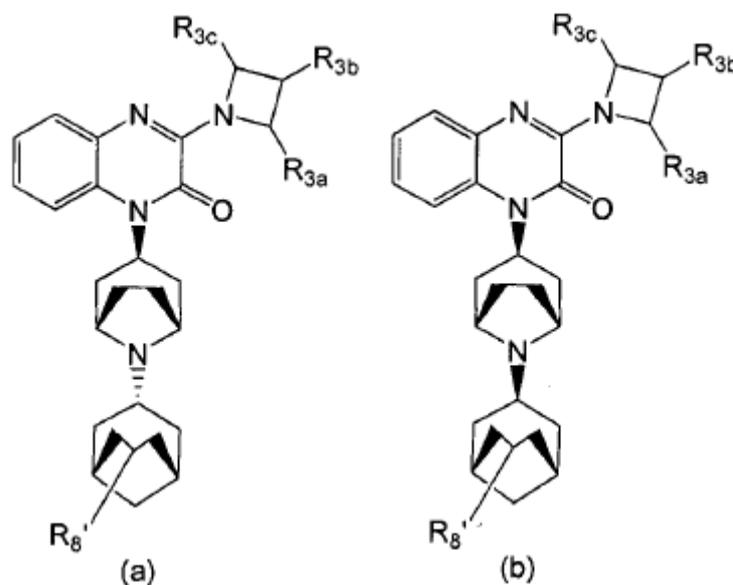
Fórmula	Compuesto	Fórmula	Compuesto
IJ ₂ [†]		IK	
IK ₁ [†]		IK ₂ [†]	
IL		IL ₁ [†]	
IL ₂ [†]		IM	

Fórmula	Compuesto	Fórmula	Compuesto
IM ₁ [†]		IM ₂ [‡]	
<p>† Indica que el anillo que contiene nitrógeno de 6 miembros que está condensado al benzo o piridino está en la configuración <i>endo</i> con respecto al alquilo o al puente -CH₂-O-CH₂-</p> <p>‡ Indica que el anillo que contiene nitrógeno de 6 miembros que está condensado al benzo o piridino está en la configuración <i>exo</i> con respecto al alquilo o al puente -CH₂-O-CH₂-</p>			

en el que R₁, R₂, R₃, Z, a, y b son como se han definido anteriormente para los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina de Fórmula (I).

Los compuestos ilustrativos de Fórmula (I) se listan a continuación en las Tablas 2-13.

5 Tabla 2



y derivados farmacéuticamente aceptables de éstos, en los que

Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R ₈ '
Aa1 a o b	-H	-H	-H	-H
Al a o b	-C(O)OH	-H	-H	-H

Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R ₈ †
A2 a o b	-H	-C(O)OH	-H	-H
A3 a o b	-CH ₃	-H	-H	-H
A4 a o b	-H	-CH ₃	-H	-H
A5 a o b	-CH ₃	-CH ₃	-H	-H
A6 a o b	-C(O)OH	-CH ₃	-H	-H
A7 a o b	-C(O)OH	-H	-CH ₃	-H
A8 a o b	-CH ₃	-C(O)OH	-H	-H
A9 a o b	-H	-H	-H	-CH ₃
A10 a o b	-C(O)OH	-H	-H	-CH ₃
A11 a o b	-H	-C(O)OH	-H	-CH ₃
A12 a o b	-CH ₃	-H	-H	-CH ₃
A13 a o b	-H	-CH ₃	-H	-CH ₃
A14 a o b	-CH ₃	-CH ₃	-H	-CH ₃
A15 a o b	-C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₃
A16 a o b	-C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₃
A17 a o b	-CH ₃	-C(O)OH	-H	-CH ₃
A18 a o b	-H	-H	-H	-CH ₂ CH ₃
A19 a o b	-C(O)OH	-H	-H	-CH ₂ CH ₃
A20 a o b	-H	-C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃
A21 a o b	-CH ₃	-H	-H	-CH ₂ CH ₃
A22 a o b	-H	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
A23 a o b	-CH ₃	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
A24 a o b	-C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
A25 a o b	-C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
A26 a o b	-CH ₃	-C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃
A27 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	-H
A28 a o b	-H	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H
A29 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-CH ₃	-H	-H
A30 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	-H
A31 a o b	-CH ₃	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H
A32 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	-CH ₃
A33 a o b	-H	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃
A34 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₃
A35 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₃
A36 a o b	-CH ₃	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃
A37 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	-CH ₂ CH ₃
A38 a o b	-H	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃
A39 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
A40 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
A41 a o b	-CH ₃	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃
A42 a o b	-H	-NH ₂	-H	-H
A43 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-H	-H
A44 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-H
A45 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-H	-H
A46 a o b	-H	-OCH ₃	-H	-H

Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R _{8'}
A47 a o b	-H	-NH ₂	-H	-CH ₃
A48 a or b	-H	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃
A49 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃
A50 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃
A51 a o b	-H	-OCH ₃	-H	-CH ₃
A52 a o b	-H	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
A53 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
A54 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
A55 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
A56 a o b	-H	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
A57 a o b	-H	-NH ₂	-CH ₃	-H
A58 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H
A59 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H
A60 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H
A61 a o b	-H	-OCH ₃	-CH ₃	-H
A62 a o b	-H	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃
A63 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
A64 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃
A65 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
A66 a o b	-H	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃
A67 a o b	-H	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
A68 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
A69 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
A70 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
A71 a o b	-H	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
A72 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-H	-H
A73 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-H	-H
A74 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-H	-H
A75 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-H	-H
A76 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-H	-H
A77 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-H	-CH ₃
A78 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃
A79 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃
A80 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃
A81 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-H	-CH ₃
A82 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
A83 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
A84 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
A85 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
A86 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
A87 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-CH ₃	-H
A88 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H
A89 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H
A90 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H
A91 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	-H

Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R ₈ '
A92 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃
A93 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
A94 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃
A95 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
A96 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃
A97 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
A98 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
A99 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
A100 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
A101 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
A102 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-H	-H
A103 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-H
A104 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-H
A105 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-H
A106 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-H	-H
A107 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₃
A108 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃
A109 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃
A110 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃
A111 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₃
A112 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
A113 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
A114 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
A115 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
A116 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
A117 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-H
A118 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H
A119 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H
A120 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H
A121 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-H
A122 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃
A123 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
A124 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃
A125 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
A126 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃
A127 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
A128 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
A129 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
A130 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
A131 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
A132 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-H	-H
A133 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-H
A134 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-H
A135 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-H
A136 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-H	-H

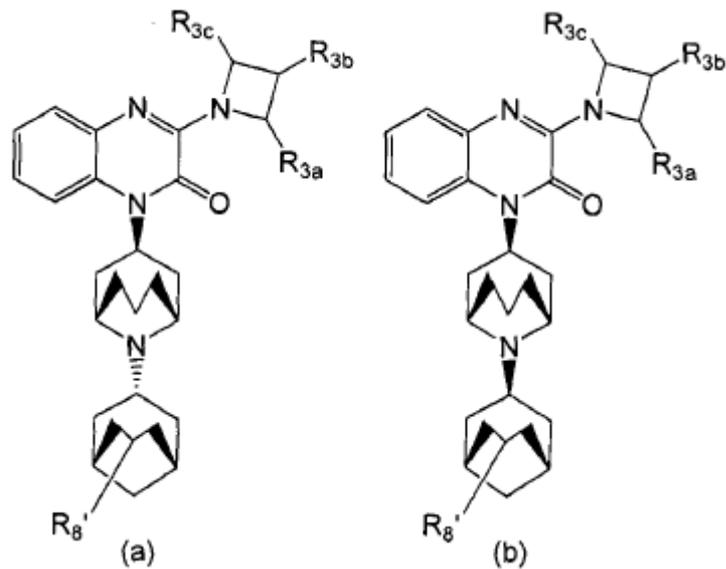
Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R _{8'}
A137 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₃
A138 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃
A139 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃
A140 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃
A141 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₃
A142 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
A143 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
A144 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
A145 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
A146 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
A147 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-H
A148 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H
A149 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H
A150 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H
A151 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-H
A152 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃
A153 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
A154 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃
A155 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
A156 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃
A157 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
A158 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
A159 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
A160 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
A161 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃

5 * (i) Indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3a} está en la configuración (R), (ii) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3a} está en la configuración (S), y (iii) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3a} contiene una mezcla igual (es decir, 50%/50%) de las configuraciones (R) y (S).

† (iv) Indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3b} está en la configuración (R), (v) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3b} está en la configuración (S), y (vi) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3b} contiene una mezcla igual (es decir, 50%/50%) de las configuraciones (R) y (S).

10 ‡ (vii) Indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3c} está en la configuración (R), (viii) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3c} está en la configuración (S), y (ix) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3c} contiene una mezcla igual (es decir, 50%/50%) de las configuraciones (R) y (S).

Tabla 3



y derivados farmacéuticamente aceptables de éstos, en los que:

Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R _{8'}
B1 a o b	-H	-H	-H	-H
B2 a o b	-C(O)OH	-H	-H	-H
B3 a o b	-H	-C(O)OH	-H	-H
B4 a o b	-CH ₃	-H	-H	-H
B5 a o b	-H	-CH ₃	-H	-H
B6 a o b	-CH ₃	-CH ₃	-H	-H
B7 a o b	-C(O)OH	-CH ₃	-H	-H
B8 a o b	-C(O)OH	-H	-CH ₃	-H
B9 a o b	-CH ₃	-C(O)OH	-H	-H
B10 a o b	-H	-H	-H	-CH ₃
B11 a o b	-C(O)OH	-H	-H	-CH ₃
B12 a o b	-H	-C(O)OH	-H	-CH ₃
B13 a o b	-CH ₃	-H	-H	-CH ₃
B14 a o b	-H	-CH ₃	-H	-CH ₃
B15 a o b	-CH ₃	-CH ₃	-H	-CH ₃
B16 a o b	-C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₃
B17 a o b	-C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₃
B18 a o b	-CH ₃	-C(O)OH	-H	-CH ₃
B19 a o b	-H	-H	-H	-CH ₂ CH ₃
B20 a o b	-C(O)OH	-H	-H	-CH ₂ CH ₃
B21 a o b	-H	-C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃
B22 a o b	-CH ₃	-H	-H	-CH ₂ CH ₃

Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R _{3'}
B23 a o b	-H	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
B24 a o b	-CH ₃	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
B25 a o b	-C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
B26 a o b	-C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
B27 a o b	-CH ₃	-C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃
B28 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	-H
B29 a o b	-H	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H
B30 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-CH ₃	-H	-H
B31 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	-H
B32 a o b	-CH ₃	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H
B33 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	-CH ₃
B34 a o b	-H	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃
B35 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₃
B36 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₃
B37 a o b	-CH ₃	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃
B38 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	-CH ₂ CH ₃
B39 a o b	-H	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃
B40 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
B41 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
B42 a o b	-CH ₃	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃
B43 a o b	-H	-NH ₂	-H	-H
B44 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-H	-H
B45 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-H
B46 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-H	-H
B47 a o b	-H	-OCH ₃	-H	-H
B48 a o b	-H	-NH ₂	-H	-CH ₃
B49 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃
B50 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃
B51 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃
B52 a o b	-H	-OCH ₃	-H	-CH ₃
B53 a o b	-H	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
B54 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
B55 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
B56 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
B57 a o b	-H	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
B58 a o b	-H	-NH ₂	-CH ₃	-H
B59 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H
B60 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H
B61 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H
B62 a o b	-H	-OCH ₃	-CH ₃	-H
B63 a o b	-H	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃
B64 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
B65 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃
B66 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
B67 a o b	-H	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃

Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R ₈ '
B68 a o b	-H	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
B69 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
B70 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
B71 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
B72 a o b	-H	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
B73 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-H	-H
B74 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-H	-H
B75 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-H	-H
B76 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-H	-H
B77 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-H	-H
B78 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-H	-CH ₃
B79 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃
B80 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃
B81 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃
B82 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-H	-CH ₃
B83 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
B84 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
B85 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
B86 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
B87 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
B88 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-CH ₃	-H
B89 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H
B90 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H
B91 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H
B92 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	-H
B93 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃
B94 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
B95 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃
B96 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
B97 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃
B98 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
B99 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
B100 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
B101 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
B102 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
B103 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-H	-H
B104 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-H
B105 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-H
B106 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-H
B107 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-H	-H
B108 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₃
B109 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃
B110 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃
B111 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃
B112 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₃

Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R ₈ '
B113 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
B114 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
B115 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
B116 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
B117 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
B118 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-H
B119 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H
B120 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H
B121 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H
B122 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-H
B123 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃
B124 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
B125 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃
B126 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
B127 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃
B128 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
B129 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
B130 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
B131 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
B132 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
B133 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-H	-H
B134 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-H
B135 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-H
B136 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-H
B137 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-H	-H
B138 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₃
B139 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃
B140 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃
B141 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃
B142 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₃
B143 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
B144 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
B145 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
B146 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
B147 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
B148 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-H
B149 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H
B150 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H
B151 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H
B152 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-H
B153 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃
B154 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
B155 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃
B156 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
B157 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃

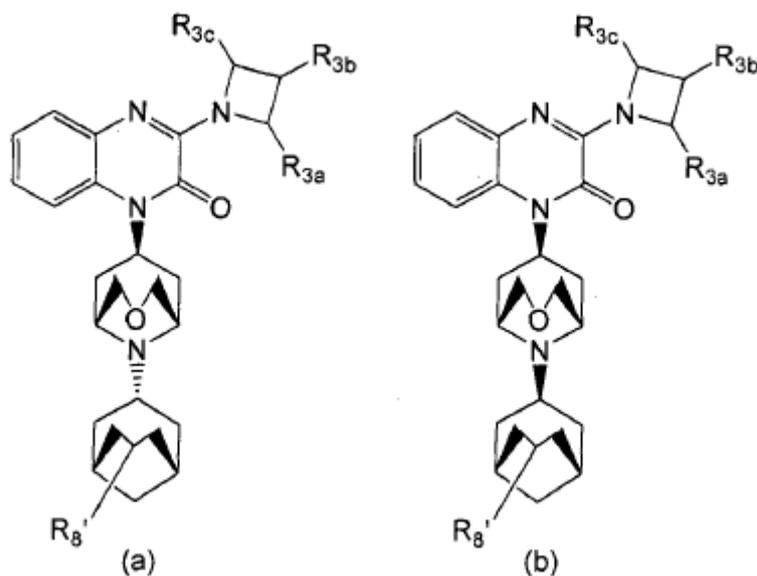
Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R ₈ '
B158 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
B159 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
B160 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
B161 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
B162 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃

5 * (i) Indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3a} está en la configuración (R), (ii) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3a} está en la configuración (S), y (iii) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3a} contiene una mezcla igual (es decir, 50%/50%) de las configuraciones (R) y (S).

† (iv) Indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3b} está en la configuración (R), (v) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3b} está en la configuración (S), y (vi) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3b} contiene una mezcla igual (es decir, 50%/50%) de las configuraciones (R) y (S).

10 ‡ (vii) Indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3c} está en la configuración (R), (viii) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3c} está en la configuración (S), y (ix) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3c} contiene una mezcla igual (es decir, 50%/50%) de las configuraciones (R) y (S).

Tabla 4



y derivados farmacéuticamente aceptables de éstos, en los que:

Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R ₈ '
C1 a o b	-H	-H	-H	-H
C2 a o b	-C(O)OH	-H	-H	-H
C3 a o b	-H	-C(O)OH	-H	-H
C4 a o b	-CH ₃	-H	-H	-H
C5 a o b	-H	-CH ₃	-H	-H
C6 a o b	-CH ₃	-CH ₃	-H	-H
C7 a o b	-C(O)OH	-CH ₃	-H	-H
C8 a o b	-C(O)OH	-H	-CH ₃	-H
C9 a o b	-CH ₃	-C(O)OH	-H	-H
C10 a o b	-H	-H	-H	-CH ₃
C11 a o b	-C(O)OH	-H	-H	-CH ₃
C12 a o b	-H	-C(O)OH	-H	-CH ₃
C13 a o b	-CH ₃	-H	-H	-CH ₃
C14 a o b	-H	-CH ₃	-H	-CH ₃
C15 a o b	-CH ₃	-CH ₃	-H	-CH ₃
C16 a o b	-C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₃
C17 a o b	-C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₃
C18 a o b	-CH ₃	-C(O)OH	-H	-CH ₃
C19 a o b	-H	-H	-H	-CH ₂ CH ₃
C20 a o b	-C(O)OH	-H	-H	-CH ₂ CH ₃
C21 a o b	-H	-C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃
C22 a o b	-CH ₃	-H	-H	-CH ₂ CH ₃
C23 a o b	-H	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
C24 a o b	-CH ₃	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
C25 a o b	-C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
C26 a o b	-C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
C27 a o b	-CH ₃	-C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃

Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R ₈ '
C28 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	-H
C29 a o b	-H	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H
C30 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-CH ₃	-H	-H
C31 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	-H
C32 a o b	-CH ₃	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H
C33 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	-CH ₃
C34 a o b	-H	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃
C35 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₃
C36 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₃
C37 a o b	-CH ₃	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃
C38 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	-CH ₂ CH ₃
C39 a o b	-H	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃
C40 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
C41 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
C42 a o b	-CH ₃	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃
C43 a o b	-H	-NH ₂	-H	-H
C44 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-H	-H
C45 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-H
C46 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-H	-H
C47 a o b	-H	-OCH ₃	-H	-H
C48 a o b	-H	-NH ₂	-H	-CH ₃
C49 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃
C50 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃
C51 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃
C52 a o b	-H	-OCH ₃	-H	-CH ₃
C53 a o b	-H	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
C54 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
C55 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
C56 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
C57 a o b	-H	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
C58 a o b	-H	-NH ₂	-CH ₃	-H
C59 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H
C60 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H
C61 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H
C62 a o b	-H	-OCH ₃	-CH ₃	-H
C63 a o b	-H	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃
C64 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
C65 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃
C66 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
C67 a o b	-H	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃
C68 a o b	-H	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
C69 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
C70 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
C71 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
C72 a o b	-H	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃

Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R ₈ '
C73 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-H	-H
C74 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-H	-H
C75 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-H	-H
C76 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-H	-H
C77 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-H	-H
C78 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-H	-CH ₃
C79 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃
C80 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃
C81 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃
C82 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-H	-CH ₃
C83 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
C84 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
C85 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
C86 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
C87 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
C88 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-CH ₃	-H
C89 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H
C90 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H
C91 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H
C92 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	-H
C93 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃
C94 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
C95 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃
C96 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
C97 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃
C98 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
C99 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
C100 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
C101 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
C102 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
C103 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-H	-H
C104 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-H
C105 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-H
C106 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-H
C107 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-H	-H
C108 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₃
C109 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃
C110 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃
C111 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃
C112 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₃
C113 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
C114 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
C115 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
C116 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
C117 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃

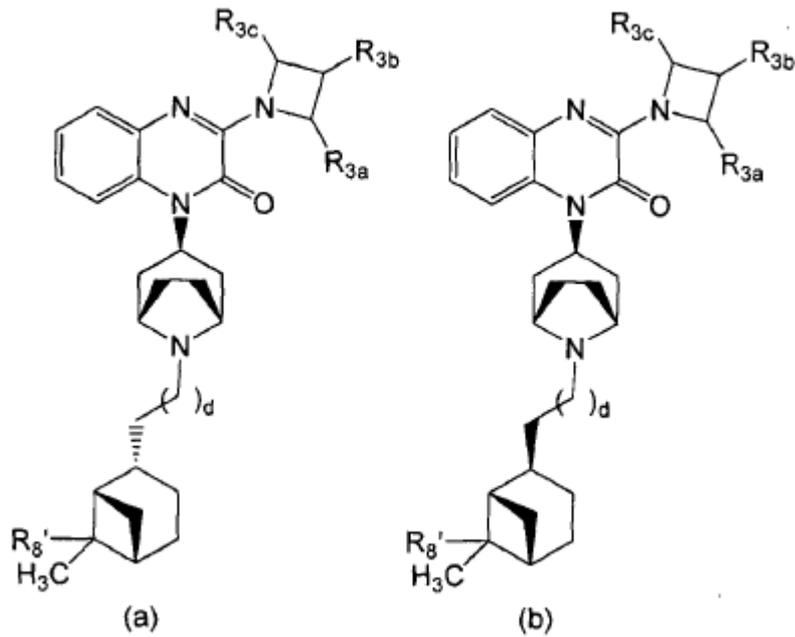
Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R ₈ †
C118 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-H
C119 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H
C120 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H
C121 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H
C122 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-H
C123 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃
C124 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
C125 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃
C126 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
C127 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃
C128 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
C129 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
C130 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
C131 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
C132 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
C133 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-H	-H
C134 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-H
C135 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-H
C136 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-H
C137 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-H	-H
C138 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₃
C139 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃
C140 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃
C141 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃
C142 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₃
C143 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
C144 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
C145 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
C146 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
C147 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
C148 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-H
C149 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H
C150 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H
C151 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H
C152 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-H
C153 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃
C154 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
C155 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃
C156 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
C157 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃
C158 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
C159 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
C160 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
C161 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
C162 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃

* (i) Indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3a} está en la configuración (*R*), (ii) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3a} está en la configuración (*S*), y (iii) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3a} contiene una mezcla igual (es decir, 50%/50%) de las configuraciones (*R*) y (*S*).

5 † (iv) Indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3b} está en la configuración (*R*), (v) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3b} está en la configuración (*S*), y (vi) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3b} contiene una mezcla igual (es decir, 50%/50%) de las configuraciones (*R*) y (*S*).

‡ (vii) Indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3c} está en la configuración (*R*), (viii) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3c} está en la configuración (*S*), y (ix) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3c} contiene una mezcla igual (es decir, 50%/50%) de las configuraciones (*R*) y (*S*).

10 Tabla 5



y derivados farmacéuticamente aceptables de éstos, en los que:

Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R ₈ '	d
D1 a o b	-H	-H	-H	-H	0
D2 a o b	-C(O)OH	-H	-H	-H	0
D3 a o b	-H	-C(O)OH	-H	-H	0
D4 a o b	-CH ₃	-H	-H	-H	0
D5 a o b	-H	-CH ₃	-H	-H	0
D6 a o b	-CH ₃	-CH ₃	-H	-H	0
D7 a o b	-C(O)OH	-CH ₃	-H	-H	0
D8 a o b	-C(O)OH	-H	-CH ₃	-H	0
D9 a o b	-CH ₃	-C(O)OH	-H	-H	0
D10 a o b	-H	-H	-H	-CH ₃	0
D11 a o b	-C(O)OH	-H	-H	-CH ₃	0
D12 a o b	-H	-C(O)OH	-H	-CH ₃	0
D13 a o b	-CH ₃	-H	-H	-CH ₃	0
D14 a o b	-H	-CH ₃	-H	-CH ₃	0
D15 a o b	-CH ₃	-CH ₃	-H	-CH ₃	0
D16 a o b	-C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₃	0
D17 a o b	-C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₃	0
D18 a o b	-CH ₃	-C(O)OH	-H	-CH ₃	0
D19 a o b	-H	-H	-H	-CH ₂ CH ₃	0
D20 a o b	-C(O)OH	-H	-H	-CH ₂ CH ₃	0
D21 a o b	-H	-C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃	0
D22 a o b	-CH ₃	-H	-H	-CH ₂ CH ₃	0
D23 a o b	-H	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	0
D24 a o b	-CH ₃	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	0
D25 a o b	-C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	0

Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R ₈ '	d
D26 a o b	-C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	0
D27 a o b	-CH ₃	-C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃	0
D28 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	-H	0
D29 a o b	-H	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	0
D30 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-CH ₃	-H	-H	0
D31 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	-H	0
D32 a o b	-CH ₃	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	0
D33 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	-CH ₃	0
D34 a o b	-H	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	0
D35 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₃	0
D36 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₃	0
D37 a o b	-CH ₃	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	0
D38 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	-CH ₂ CH ₃	0
D39 a o b	-H	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃	0
D40 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	0
D41 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	0
D42 a o b	-CH ₃	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃	0
D43 a o b	-H	-H	-H	-H	1
D44 a o b	-C(O)OH	-H	-H	-H	1
D45 a o b	-H	-C(O)OH	-H	-H	1
D46 a o b	-CH ₃	-H	-H	-H	1
D47 a o b	-H	-CH ₃	-H	-H	1
D48 a o b	-CH ₃	-CH ₃	-H	-H	1
D49 a o b	-C(O)OH	-CH ₃	-H	-H	1
D50 a o b	-C(O)OH	-H	-CH ₃	-H	1
D51 a o b	-CH ₃	-C(O)OH	-H	-H	1
D52 a o b	-H	-H	-H	-CH ₃	1
D53 a o b	-C(O)OH	-H	-H	-CH ₃	1
D54 a o b	-H	-C(O)OH	-H	-CH ₃	1
D55 a o b	-CH ₃	-H	-H	-CH ₃	1
D56 a o b	-H	-CH ₃	-H	-CH ₃	1
D57 a o b	-CH ₃	-CH ₃	-H	-CH ₃	1
D58 a o b	-C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₃	1
D59 a o b	-C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₃	1
D60 a o b	-CH ₃	-C(O)OH	-H	-CH ₃	1
D61 a o b	-H	-H	-H	-CH ₂ CH ₃	1
D62 a o b	-C(O)OH	-H	-H	-CH ₂ CH ₃	1
D63 a o b	-H	-C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃	1
D64 a o b	-CH ₃	-H	-H	-CH ₂ CH ₃	1
D65 a o b	-H	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	1
D66 a o b	-CH ₃	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	1
D67 a o b	-C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	1
D68 a o b	-C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1
D69 a o b	-CH ₃	-C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃	1
D70 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	-H	1

Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R ₈ '	d
D71 a o b	-H	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	1
D72 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-CH ₃	-H	-H	1
D73 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	-H	1
D74 a o b	-CH ₃	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	1
D75 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	-CH ₃	1
D76 a o b	-H	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	1
D77 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₃	1
D78 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₃	1
D79 a o b	-CH ₃	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	1
D80 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	-CH ₂ CH ₃	1
D81 a o b	-H	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃	1
D82 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	1
D83 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1
D84 a o b	-CH ₃	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃	1
D85 a o b	-H	-H	-H	-H	2
D86 a o b	-C(O)OH	-H	-H	-H	2
D87 a o b	-H	-C(O)OH	-H	-H	2
D88 a o b	-CH ₃	-H	-H	-H	2
D89 a o b	-H	-CH ₃	-H	-H	2
D90 a o b	-CH ₃	-CH ₃	-H	-H	2
D91 a o b	-C(O)OH	-CH ₃	-H	-H	2
D92 a o b	-C(O)OH	-H	-CH ₃	-H	2
D93 a o b	-CH ₃	-C(O)OH	-H	-H	2
D94 a o b	-H	-H	-H	-CH ₃	2
D95 a o b	-C(O)OH	-H	-H	-CH ₃	2
D96 a o b	-H	-C(O)OH	-H	-CH ₃	2
D97 a o b	-CH ₃	-H	-H	-CH ₃	2
D98 a o b	-H	-CH ₃	-H	-CH ₃	2
D99 a o b	-CH ₃	-CH ₃	-H	-CH ₃	2
D100 a o b	-C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₃	2
D101 a o b	-C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₃	2
D102 a o b	-CH ₃	-C(O)OH	-H	-CH ₃	2
D103 a o b	-H	-H	-H	-CH ₂ CH ₃	2
D104 a o b	-C(O)OH	-H	-H	-CH ₂ CH ₃	2
D105 a o b	-H	-C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃	2
D106 a o b	-CH ₃	-H	-H	-CH ₂ CH ₃	2
D107 a o b	-H	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	2
D108 a o b	-CH ₃	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	2
D109 a o b	-C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	2
D110 a o b	-C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2
D111 a o b	-CH ₃	-C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃	2
D112 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	-H	2
D113 a o b	-H	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	2
D114 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-CH ₃	-H	-H	2
D115 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	-H	2

Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R _g '	d
D116 a o b	-CH ₃	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	2
D117 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	-CH ₃	2
D118 a o b	-H	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	2
D119 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₃	2
D120 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₃	2
D121 a o b	-CH ₃	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	2
D122 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	-CH ₂ CH ₃	2
D123 a o b	-H	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃	2
D124 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	2
D125 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2
D126 a o b	-CH ₃	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃	2
D127 a o b	-H	-NH ₂	-H	-H	0
D128 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-H	-H	0
D129 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-H	0
D130 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-H	-H	0
D131 a o b	-H	-OCH ₃	-H	-H	0
D132 a o b	-H	-NH ₂	-H	-CH ₃	0
D133 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃	0
D134 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃	0
D135 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃	0
D136 a o b	-H	-OCH ₃	-H	-CH ₃	0
D137 a o b	-H	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	0
D138 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	0
D139 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	0
D140 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	0
D141 a o b	-H	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	0
D142 a o b	-H	-NH ₂	-CH ₃	-H	0
D143 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H	0
D144 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H	0
D145 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H	0
D146 a o b	-H	-OCH ₃	-CH ₃	-H	0
D147 a o b	-H	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃	0
D148 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	0
D149 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃	0
D150 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	0
D151 a o b	-H	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	0
D152 a o b	-H	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	0
D153 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	0
D154 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	0
D155 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	0
D156 a o b	-H	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	0
D157 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-H	-H	0
D158 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-H	-H	0
D159 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-H	-H	0
D160 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-H	-H	0

Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R ₈ '	d
D161 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-H	-H	0
D162 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-H	-CH ₃	0
D163 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃	0
D164 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃	0
D165 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃	0
D166 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-H	-CH ₃	0
D167 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	0
D168 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	0
D169 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	0
D170 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	0
D171 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	0
D172 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-CH ₃	-H	0
D173 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H	0
D174 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H	0
D175 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H	0
D176 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	-H	0
D177 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃	0
D178 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	0
D179 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃	0
D180 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	0
D181 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	0
D182 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	0
D183 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	0
D184 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	0
D185 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	0
D186 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	0
D187 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-H	-H	0
D188 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-H	0
D189 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-H	0
D190 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-H	0
D191 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-H	-H	0
D192 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₃	0
D193 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃	0
D194 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃	0
D195 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃	0
D196 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₃	0
D197 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	0
D198 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	0
D199 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	0
D200 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	0
D201 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	0
D202 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-H	0
D203 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H	0
D204 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H	0
D205 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H	0

Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R ₈ †	d
D206 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-H	0
D207 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃	0
D208 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	0
D209 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃	0
D210 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	0
D211 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	0
D212 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	0
D213 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	0
D214 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	0
D215 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	0
D216 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	0
D217 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-H	-H	0
D218 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-H	0
D219 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-H	0
D220 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-H	0
D221 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-H	-H	0
D222 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₃	0
D223 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃	0
D224 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃	0
D225 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃	0
D226 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₃	0
D227 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	0
D228 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	0
D229 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	0
D230 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	0
D231 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	0
D232 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-H	0
D233 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H	0
D234 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H	0
D235 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H	0
D236 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-H	0
D237 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃	0
D238 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	0
D239 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃	0
D240 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	0
D241 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	0
D242 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	0
D243 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	0
D244 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	0
D245 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	0
D246 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	0
D247 a o b	-H	-NH ₂	-H	-H	1
D248 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-H	-H	1
D249 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-H	1
D250 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-H	-H	1

Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R ₈ '	d
D251 a or b	-H	-OCH ₃	-H	-H	1
D252 a or b	-H	-NH ₂	-H	-CH ₃	1
D253 a or b	-H	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃	1
D254 a or b	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃	1
D255 a or b	-H	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃	1
D256 a or b	-H	-OCH ₃	-H	-CH ₃	1
D257 a or b	-H	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	1
D258 a or b	-H	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	1
D259 a or b	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	1
D260 a or b	-H	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	1
D261 a or b	-H	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	1
D262 a or b	-H	-NH ₂	-CH ₃	-H	1
D263 a or b	-H	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H	1
D264 a or b	-H	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H	1
D265 a or b	-H	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H	1
D266 a or b	-H	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1
D267 a or b	-H	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃	1
D268 a or b	-H	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	1
D269 a or b	-H	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃	1
D270 a or b	-H	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	1
D271 a or b	-H	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	1
D272 a or b	-H	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1
D273 a or b	-H	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1
D274 a or b	-H	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1
D275 a or b	-H	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1
D276 a or b	-H	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1
D277 a or b	-CH ₃	-NH ₂	-H	-H	1
D278 a or b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-H	-H	1
D279 a or b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-H	-H	1
D280 a or b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-H	-H	1
D281 a or b	-CH ₃	-OCH ₃	-H	-H	1
D282 a or b	-CH ₃	-NH ₂	-H	-CH ₃	1
D283 a or b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃	1
D284 a or b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃	1
D285 a or b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃	1
D286 a or b	-CH ₃	-OCH ₃	-H	-CH ₃	1
D287 a or b	-CH ₃	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	1
D288 a or b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	1
D289 a or b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	1
D290 a or b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	1
D291 a or b	-CH ₃	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	1
D292 a or b	-CH ₃	-NH ₂	-CH ₃	-H	1
D293 a or b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H	1
D294 a or b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H	1
D295 a or b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H	1

Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R ₈ '	d
D296 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1
D297 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃	1
D298 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	1
D299 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃	1
D300 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	1
D301 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	1
D302 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1
D303 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1
D304 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1
D305 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1
D306 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1
D307 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-H	-H	1
D308 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-H	1
D309 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-H	1
D310 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-H	1
D311 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-H	-H	1
D312 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₃	1
D313 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃	1
D314 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃	1
D315 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃	1
D316 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₃	1
D317 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	1
D318 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	1
D319 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	1
D320 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	1
D321 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	1
D322 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-H	1
D323 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H	1
D324 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H	1
D325 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H	1
D326 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1
D327 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃	1
D328 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	1
D329 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃	1
D330 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	1
D331 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	1
D332 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1
D333 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1
D334 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1
D335 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1
D336 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1
D337 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-H	-H	1
D338 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-H	1
D339 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-H	1
D340 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-H	1

Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R ₈ '	d
D341 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-H	-H	1
D342 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₃	1
D343 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃	1
D344 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃	1
D345 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃	1
D346 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₃	1
D347 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	1
D348 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	1
D349 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	1
D350 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	1
D351 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	1
D352 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-H	1
D353 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H	1
D354 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H	1
D355 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H	1
D356 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1
D357 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃	1
D358 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	1
D359 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃	1
D360 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	1
D361 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	1
D362 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1
D363 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1
D364 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1
D365 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1
D366 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1
D367 a o b	-H	-NH ₂	-H	-H	2
D368 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-H	-H	2
D369 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-H	2
D370 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-H	-H	2
D371 a o b	-H	-OCH ₃	-H	-H	2
D372 a o b	-H	-NH ₂	-H	-CH ₃	2
D373 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃	2
D374 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃	2
D375 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃	2
D376 a o b	-H	-OCH ₃	-H	-CH ₃	2
D377 a o b	-H	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	2
D378 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	2
D379 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	2
D380 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	2
D381 a o b	-H	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	2
D382 a o b	-H	-NH ₂	-CH ₃	-H	2
D383 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H	2
D384 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H	2
D385 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H	2

Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R ₈ '	d
D386 a o b	-H	-OCH ₃	-CH ₃	-H	2
D387 a o b	-H	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃	2
D388 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	2
D389 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃	2
D390 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	2
D391 a o b	-H	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	2
D392 a o b	-H	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2
D393 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2
D394 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2
D395 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2
D396 a o b	-H	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2
D397 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-H	-H	2
D398 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-H	-H	2
D399 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-H	-H	2
D400 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-H	-H	2
D401 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-H	-H	2
D402 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-H	-CH ₃	2
D403 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃	2
D404 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃	2
D405 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃	2
D406 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-H	-CH ₃	2
D407 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	2
D408 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	2
D409 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	2
D410 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	2
D411 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	2
D412 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-CH ₃	-H	2
D413 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H	2
D414 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H	2
D415 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H	2
D416 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	-H	2
D417 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃	2
D418 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	2
D419 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃	2
D420 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	2
D421 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	2
D422 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2
D423 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2
D424 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2
D425 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2
D426 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2
D427 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-H	-H	2
D428 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-H	2
D429 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-H	2
D430 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-H	2

Compound	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R ₈ '	d
D431 a or b	-C(O)OH	-OCH ₃	-H	-H	2
D432 a or b	-C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₃	2
D433 a or b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃	2
D434 a or b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃	2
D435 a or b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃	2
D436 a or b	-C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₃	2
D437 a or b	-C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	2
D438 a or b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	2
D439 a or b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	2
D440 a or b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	2
D441 a or b	-C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	2
D442 a or b	-C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-H	2
D443 a or b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H	2
D444 a or b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H	2
D445 a or b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H	2
D446 a or b	-C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-H	2
D447 a or b	-C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃	2
D448 a or b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	2
D449 a or b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃	2
D450 a or b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	2
D451 a or b	-C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	2
D452 a or b	-C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2
D453 a or b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2
D454 a or b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2
D455 a or b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2
D456 a or b	-C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2
D457 a or b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-H	-H	2
D458 a or b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-H	2
D459 a or b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-H	2
D460 a or b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-H	2
D461 a or b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-H	-H	2
D462 a or b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₃	2
D463 a or b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃	2
D464 a or b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃	2
D465 a or b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃	2
D466 a or b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₃	2
D467 a or b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	2
D468 a or b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	2
D469 a or b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	2
D470 a or b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	2
D471 a or b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	2
D472 a or b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-H	2
D473 a or b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H	2
D474 a or b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H	2
D475 a or b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H	2

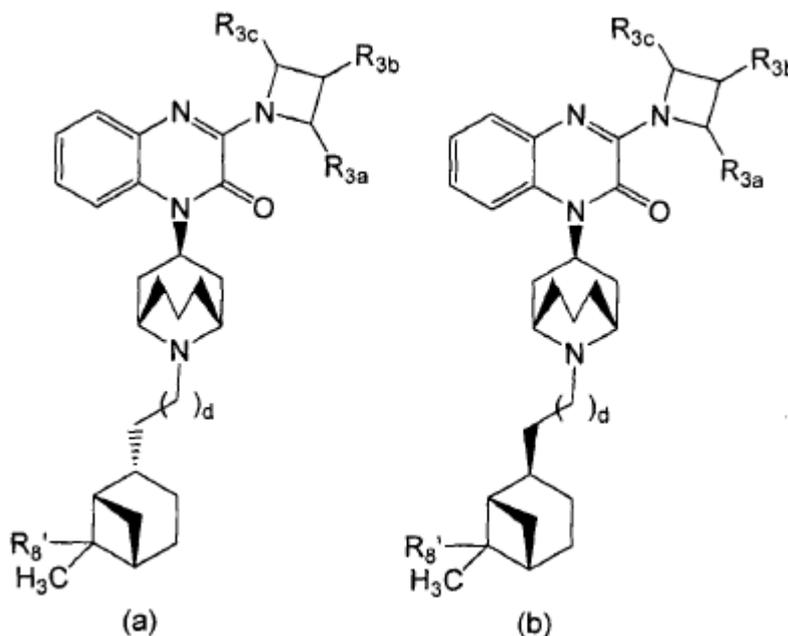
Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R _{8'}	d
D476 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-H	2
D477 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃	2
D478 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	2
D479 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃	2
D480 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	2
D481 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	2
D482 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2
D483 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2
D484 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2
D485 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2
D486 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2

5 (i) Indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3a} está en la configuración (R), (ii) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3a} está en la configuración (S), y (iii) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3a} contiene una mezcla igual (es decir, 50%/50%) de las configuraciones (R) y (S).

† (iv) Indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3b} está en la configuración (R), (v) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3b} está en la configuración (S), y (vi) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3b} contiene una mezcla igual (es decir, 50%/50%) de las configuraciones (R) y (S).

10 ‡ (vii) Indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3c} está en la configuración (R), (viii) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3c} está en la configuración (S), y (ix) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3c} contiene una mezcla igual (es decir, 50%/50%) de las configuraciones (R) y (S).

Tabla 6



y derivados farmacéuticamente aceptables de éstos, en los que:

Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R ₈ '	d
E1 a o b	-H	-H	-H	-H	0
E2 a o b	-C(O)OH	-H	-H	-H	0
E3 a o b	-H	-C(O)OH	-H	-H	0
E4 a o b	-CH ₃	-H	-H	-H	0
E5 a o b	-H	-CH ₃	-H	-H	0
E6 a o b	-CH ₃	-CH ₃	-H	-H	0
E7 a o b	-C(O)OH	-CH ₃	-H	-H	0
E8 a o b	-C(O)OH	-H	-CH ₃	-H	0
E9 a o b	-CH ₃	-C(O)OH	-H	-H	0
E10 a o b	-H	-H	-H	-CH ₃	0
E11 a o b	-C(O)OH	-H	-H	-CH ₃	0
E12 a o b	-H	-C(O)OH	-H	-CH ₃	0
E13 a o b	-CH ₃	-H	-H	-CH ₃	0
E14 a o b	-H	-CH ₃	-H	-CH ₃	0
E15 a o b	-CH ₃	-CH ₃	-H	-CH ₃	0
E16 a o b	-C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₃	0
E17 a o b	-C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₃	0
E18 a o b	-CH ₃	-C(O)OH	-H	-CH ₃	0
E19 a o b	-H	-H	-H	-CH ₂ CH ₃	0
E20 a o b	-C(O)OH	-H	-H	-CH ₂ CH ₃	0
E21 a o b	-H	-C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃	0
E22 a o b	-CH ₃	-H	-H	-CH ₂ CH ₃	0
E23 a o b	-H	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	0
E24 a o b	-CH ₃	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	0
E25 a o b	-C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	0

Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R ₈ '	d
E26 a o b	-C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	0
E27 a o b	-CH ₃	-C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃	0
E28 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	-H	0
E29 a o b	-H	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	0
E30 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-CH ₃	-H	-H	0
E31 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	-H	0
E32 a o b	-CH ₃	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	0
E33 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	-CH ₃	0
E34 a o b	-H	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	0
E35 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₃	0
E36 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₃	0
E37 a o b	-CH ₃	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	0
E38 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	-CH ₂ CH ₃	0
E39 a o b	-H	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃	0
E40 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	0
E41 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	0
E42 a o b	-CH ₃	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃	0
E43 a o b	-H	-H	-H	-H	1
E44 a o b	-C(O)OH	-H	-H	-H	1
E45 a o b	-H	-C(O)OH	-H	-H	1
E46 a o b	-CH ₃	-H	-H	-H	1
E47 a o b	-H	-CH ₃	-H	-H	1
E48 a o b	-CH ₃	-CH ₃	-H	-H	1
E49 a o b	-C(O)OH	-CH ₃	-H	-H	1
E50 a o b	-C(O)OH	-H	-CH ₃	-H	1
E51 a o b	-CH ₃	-C(O)OH	-H	-H	1
E52 a o b	-H	-H	-H	-CH ₃	1
E53 a o b	-C(O)OH	-H	-H	-CH ₃	1
E54 a o b	-H	-C(O)OH	-H	-CH ₃	1
E55 a o b	-CH ₃	-H	-H	-CH ₃	1
E56 a o b	-H	-CH ₃	-H	-CH ₃	1
E57 a o b	-CH ₃	-CH ₃	-H	-CH ₃	1
E58 a o b	-C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₃	1
E59 a o b	-C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₃	1
E60 a o b	-CH ₃	-C(O)OH	-H	-CH ₃	1
E61 a o b	-H	-H	-H	-CH ₂ CH ₃	1
E62 a o b	-C(O)OH	-H	-H	-CH ₂ CH ₃	1
E63 a o b	-H	-C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃	1
E64 a o b	-CH ₃	-H	-H	-CH ₂ CH ₃	1
E65 a o b	-H	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	1
E66 a o b	-CH ₃	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	1
E67 a o b	-C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	1
E68 a o b	-C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1
E69 a o b	-CH ₃	-C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃	1
E70 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	-H	1

Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R ₈ '	d
E71 a o b	-H	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	1
E72 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-CH ₃	-H	-H	1
E73 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	-H	1
E74 a o b	-CH ₃	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	1
E75 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	-CH ₃	1
E76 a o b	-H	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	1
E77 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₃	1
E78 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₃	1
E79 a o b	-CH ₃	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	1
E80 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	-CH ₂ CH ₃	1
E81 a o b	-H	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃	1
E82 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	1
E83 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1
E84 a o b	-CH ₃	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃	1
E85 a o b	-H	-H	-H	-H	2
E86 a o b	-C(O)OH	-H	-H	-H	2
E87 a o b	-H	-C(O)OH	-H	-H	2
E88 a o b	-CH ₃	-H	-H	-H	2
E89 a o b	-H	-CH ₃	-H	-H	2
E90 a o b	-CH ₃	-CH ₃	-H	-H	2
E91 a o b	-C(O)OH	-CH ₃	-H	-H	2
E92 a o b	-C(O)OH	-H	-CH ₃	-H	2
E93 a o b	-CH ₃	-C(O)OH	-H	-H	2
E94 a o b	-H	-H	-H	-CH ₃	2
E95 a o b	-C(O)OH	-H	-H	-CH ₃	2
E96 a o b	-H	-C(O)OH	-H	-CH ₃	2
E97 a o b	-CH ₃	-H	-H	-CH ₃	2
E98 a o b	-H	-CH ₃	-H	-CH ₃	2
E99 a o b	-CH ₃	-CH ₃	-H	-CH ₃	2
E100 a o b	-C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₃	2
E101 a o b	-C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₃	2
E102 a o b	-CH ₃	-C(O)OH	-H	-CH ₃	2
E103 a o b	-H	-H	-H	-CH ₂ CH ₃	2
E104 a o b	-C(O)OH	-H	-H	-CH ₂ CH ₃	2
E105 a o b	-H	-C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃	2
E106 a o b	-CH ₃	-H	-H	-CH ₂ CH ₃	2
E107 a o b	-H	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	2
E108 a o b	-CH ₃	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	2
E109 a o b	-C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	2
E110 a o b	-C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2
E111 a o b	-CH ₃	-C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃	2
E112 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	-H	2
E113 a o b	-H	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	2
E114 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-CH ₃	-H	-H	2
E115 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	-H	2

Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R _{8'}	d
E116 a o b	-CH ₃	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	2
E117 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	-CH ₃	2
E118 a o b	-H	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	2
E119 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₃	2
E120 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₃	2
E121 a o b	-CH ₃	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	2
E122 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	-CH ₂ CH ₃	2
E123 a o b	-H	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃	2
E124 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	2
E125 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2
E126 a o b	-CH ₃	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃	2
E127 a o b	-H	-NH ₂	-H	-H	0
E128 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-H	-H	0
E129 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-H	0
E130 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-H	-H	0
E131 a o b	-H	-OCH ₃	-H	-H	0
E132 a o b	-H	-NH ₂	-H	-CH ₃	0
E133 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃	0
E134 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃	0
E135 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃	0
E136 a o b	-H	-OCH ₃	-H	-CH ₃	0
E137 a o b	-H	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	0
E138 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	0
E139 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	0
E140 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	0
E141 a o b	-H	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	0
E142 a o b	-H	-NH ₂	-CH ₃	-H	0
E143 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H	0
E144 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H	0
E145 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H	0
E146 a o b	-H	-OCH ₃	-CH ₃	-H	0
E147 a o b	-H	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃	0
E148 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	0
E149 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃	0
E150 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	0
E151 a o b	-H	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	0
E152 a o b	-H	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	0
E153 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	0
E154 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	0
E155 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	0
E156 a o b	-H	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	0
E157 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-H	-H	0
E158 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-H	-H	0
E159 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-H	-H	0
E160 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-H	-H	0

Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R ₈ '	d
E161 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-H	-H	0
E162 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-H	-CH ₃	0
E163 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃	0
E164 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃	0
E165 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃	0
E166 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-H	-CH ₃	0
E167 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	0
E168 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	0
E169 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	0
E170 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	0
E171 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	0
E172 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-CH ₃	-H	0
E173 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H	0
E174 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H	0
E175 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H	0
E176 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	-H	0
E177 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃	0
E178 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	0
E179 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃	0
E180 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	0
E181 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	0
E182 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	0
E183 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	0
E184 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	0
E185 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	0
E186 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	0
E187 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-H	-H	0
E188 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-H	0
E189 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-H	0
E190 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-H	0
E191 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-H	-H	0
E192 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₃	0
E193 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃	0
E194 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃	0
E195 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃	0
E196 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₃	0
E197 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	0
E198 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	0
E199 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	0
E200 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	0
E201 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	0
E202 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-H	0
E203 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H	0
E204 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H	0
E205 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H	0

Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R ₈ '	d
E206 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-H	0
E207 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃	0
E208 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	0
E209 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃	0
E210 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	0
E211 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	0
E212 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	0
E213 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	0
E214 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	0
E215 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	0
E216 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	0
E217 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-H	-H	0
E218 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-H	0
E219 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-H	0
E220 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-H	0
E221 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-H	-H	0
E222 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₃	0
E223 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃	0
E224 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃	0
E225 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃	0
E226 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₃	0
E227 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	0
E228 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	0
E229 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	0
E230 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	0
E231 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	0
E232 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-H	0
E233 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H	0
E234 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H	0
E235 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H	0
E236 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-H	0
E237 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃	0
E238 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	0
E239 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃	0
E240 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	0
E241 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	0
E242 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	0
E243 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	0
E244 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	0
E245 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	0
E246 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	0
E247 a o b	-H	-NH ₂	-H	-H	1
E248 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-H	-H	1
E249 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-H	1
E250 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-H	-H	1

Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R ₈ '	d
E251 a o b	-H	-OCH ₃	-H	-H	1
E252 a o b	-H	-NH ₂	-H	-CH ₃	1
E253 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃	1
E254 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃	1
E255 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃	1
E256 a o b	-H	-OCH ₃	-H	-CH ₃	1
E257 a o b	-H	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	1
E258 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	1
E259 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	1
E260 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	1
E261 a o b	-H	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	1
E262 a o b	-H	-NH ₂	-CH ₃	-H	1
E263 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H	1
E264 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H	1
E265 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H	1
E266 a o b	-H	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1
E267 a o b	-H	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃	1
E268 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	1
E269 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃	1
E270 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	1
E271 a o b	-H	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	1
E272 a o b	-H	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1
E273 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1
E274 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1
E275 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1
E276 a o b	-H	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1
E277 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-H	-H	1
E278 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-H	-H	1
E279 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-H	-H	1
E280 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-H	-H	1
E281 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-H	-H	1
E282 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-H	-CH ₃	1
E283 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃	1
E284 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃	1
E285 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃	1
E286 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-H	-CH ₃	1
E287 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	1
E288 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	1
E289 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	1
E290 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	1
E291 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	1
E292 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-CH ₃	-H	1
E293 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H	1
E294 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H	1
E295 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H	1

Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R ₈ '	d
E296 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1
E297 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃	1
E298 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	1
E299 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃	1
E300 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	1
E301 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	1
E302 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1
E303 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1
E304 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1
E305 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1
E306 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1
E307 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-H	-H	1
E308 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-H	1
E309 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-H	1
E310 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-H	1
E311 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-H	-H	1
E312 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₃	1
E313 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃	1
E314 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃	1
E315 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃	1
E316 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₃	1
E317 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	1
E318 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	1
E319 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	1
E320 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	1
E321 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	1
E322 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-H	1
E323 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H	1
E324 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H	1
E325 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H	1
E326 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1
E327 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃	1
E328 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	1
E329 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃	1
E330 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	1
E331 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	1
E332 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1
E333 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1
E334 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1
E335 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1
E336 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1
E337 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-H	-H	1
E338 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-H	1
E339 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-H	1
E340 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-H	1

Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R ₈ '	d
E341 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-H	-H	1
E342 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₃	1
E343 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃	1
E344 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃	1
E345 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃	1
E346 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₃	1
E347 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	1
E348 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	1
E349 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	1
E350 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	1
E351 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	1
E352 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-H	1
E353 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H	1
E354 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H	1
E355 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H	1
E356 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1
E357 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃	1
E358 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	1
E359 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃	1
E360 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	1
E361 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	1
E362 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1
E363 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1
E364 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1
E365 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1
E366 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1
E367 a o b	-H	-NH ₂	-H	-H	2
E368 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-H	-H	2
E369 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-H	2
E370 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-H	-H	2
E371 a o b	-H	-OCH ₃	-H	-H	2
E372 a o b	-H	-NH ₂	-H	-CH ₃	2
E373 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃	2
E374 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃	2
E375 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃	2
E376 a o b	-H	-OCH ₃	-H	-CH ₃	2
E377 a o b	-H	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	2
E378 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	2
E379 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	2
E380 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	2
E381 a o b	-H	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	2
E382 a o b	-H	-NH ₂	-CH ₃	-H	2
E383 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H	2
E384 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H	2
E385 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H	2

Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R ₈ '	d
E386 a o b	-H	-OCH ₃	-CH ₃	-H	2
E387 a o b	-H	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃	2
E388 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	2
E389 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃	2
E390 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	2
E391 a o b	-H	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	2
E392 a o b	-H	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2
E393 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2
E394 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2
E395 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2
E396 a o b	-H	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2
E397 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-H	-H	2
E398 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-H	-H	2
E399 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-H	-H	2
E400 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-H	-H	2
E401 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-H	-H	2
E402 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-H	-CH ₃	2
E403 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃	2
E404 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃	2
E405 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃	2
E406 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-H	-CH ₃	2
E407 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	2
E408 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	2
E409 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	2
E410 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	2
E411 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	2
E412 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-CH ₃	-H	2
E413 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H	2
E414 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H	2
E415 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H	2
E416 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	-H	2
E417 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃	2
E418 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	2
E419 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃	2
E420 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	2
E421 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	2
E422 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2
E423 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2
E424 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2
E425 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2
E426 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2
E427 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-H	-H	2
E428 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-H	2
E429 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-H	2
E430 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-H	2

Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R _{8'}	d
E431 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-H	-H	2
E432 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₃	2
E433 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃	2
E434 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃	2
E435 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃	2
E436 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₃	2
E437 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	2
E438 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	2
E439 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	2
E440 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	2
E441 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	2
E442 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-H	2
E443 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H	2
E444 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H	2
E445 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H	2
E446 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-H	2
E447 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃	2
E448 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	2
E449 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃	2
E450 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	2
E451 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	2
E452 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2
E453 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2
E454 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2
E455 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2
E456 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2
E457 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-H	-H	2
E458 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-H	2
E459 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-H	2
E460 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-H	2
E461 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-H	-H	2
E462 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₃	2
E463 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃	2
E464 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃	2
E465 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃	2
E466 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₃	2
E467 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	2
E468 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	2
E469 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	2
E470 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	2
E471 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	2
E472 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-H	2
E473 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H	2
E474 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H	2
E475 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H	2

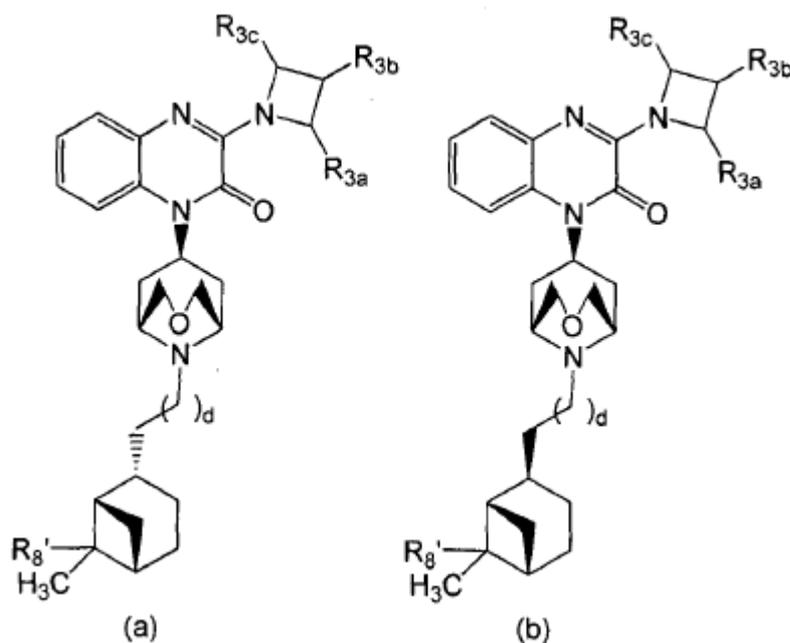
Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R _{8'}	d
E476 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-H	2
E477 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃	2
E478 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	2
E479 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃	2
E480 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	2
E481 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	2
E482 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2
E483 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2
E484 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2
E485 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2
E486 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2

5 * (i) Indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3a} está en la configuración (R), (ii) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3a} está en la configuración (S), y (iii) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3a} contiene una mezcla igual (es decir, 50%/50%) de las configuraciones (R) y (S).

† (iv) Indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3b} está en la configuración (R), (v) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3b} está en la configuración (S), y (vi) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3b} contiene una mezcla igual (es decir, 50%/50%) de las configuraciones (R) y (S).

10 ‡ (vii) Indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3c} está en la configuración (R), (viii) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3c} está en la configuración (S), y (ix) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3c} contiene una mezcla igual (es decir, 50%/50%) de las configuraciones (R) y (S).

Tabla 7



y derivados farmacéuticamente aceptables de éstos, en los que:

Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R ₈ '	d
F1 a o b	-H	-H	-H	-H	0
F2 a o b	-C(O)OH	-H	-H	-H	0
F3 a o b	-H	-C(O)OH	-H	-H	0
F4 a o b	-CH ₃	-H	-H	-H	0
F5 a o b	-H	-CH ₃	-H	-H	0
F6 a o b	-CH ₃	-CH ₃	-H	-H	0
F7 a o b	-C(O)OH	-CH ₃	-H	-H	0
F8 a o b	-C(O)OH	-H	-CH ₃	-H	0
F9 a o b	-CH ₃	-C(O)OH	-H	-H	0
F10 a o b	-H	-H	-H	-CH ₃	0
F11 a o b	-C(O)OH	-H	-H	-CH ₃	0
F12 a o b	-H	-C(O)OH	-H	-CH ₃	0
F13 a o b	-CH ₃	-H	-H	-CH ₃	0
F14 a o b	-H	-CH ₃	-H	-CH ₃	0
F15 a o b	-CH ₃	-CH ₃	-H	-CH ₃	0
F16 a o b	-C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₃	0
F17 a o b	-C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₃	0
F18 a o b	-CH ₃	-C(O)OH	-H	-CH ₃	0
F19 a o b	-H	-H	-H	-CH ₂ CH ₃	0
F20 a o b	-C(O)OH	-H	-H	-CH ₂ CH ₃	0
F21 a o b	-H	-C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃	0
F22 a o b	-CH ₃	-H	-H	-CH ₂ CH ₃	0
F23 a o b	-H	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	0
F24 a o b	-CH ₃	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	0
F25 a o b	-C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	0

Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R _g '	d
F26 a o b	-C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	0
F27 a o b	-CH ₃	-C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃	0
F28 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	-H	0
F29 a o b	-H	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	0
F30 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-CH ₃	-H	-H	0
F31 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	-H	0
F32 a o b	-CH ₃	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	0
F33 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	-CH ₃	0
F34 a o b	-H	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	0
F35 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₃	0
F36 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₃	0
F37 a o b	-CH ₃	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	0
F38 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	-CH ₂ CH ₃	0
F39 a o b	-H	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃	0
F40 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	0
F41 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	0
F42 a o b	-CH ₃	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃	0
F43 a o b	-H	-H	-H	-H	1
F44 a o b	-C(O)OH	-H	-H	-H	1
F45 a o b	-H	-C(O)OH	-H	-H	1
F46 a o b	-CH ₃	-H	-H	-H	1
F47 a o b	-H	-CH ₃	-H	-H	1
F48 a o b	-CH ₃	-CH ₃	-H	-H	1
F49 a o b	-C(O)OH	-CH ₃	-H	-H	1
F50 a o b	-C(O)OH	-H	-CH ₃	-H	1
F51 a o b	-CH ₃	-C(O)OH	-H	-H	1
F52 a o b	-H	-H	-H	-CH ₃	1
F53 a o b	-C(O)OH	-H	-H	-CH ₃	1
F54 a o b	-H	-C(O)OH	-H	-CH ₃	1
F55 a o b	-CH ₃	-H	-H	-CH ₃	1
F56 a o b	-H	-CH ₃	-H	-CH ₃	1
F57 a o b	-CH ₃	-CH ₃	-H	-CH ₃	1
F58 a o b	-C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₃	1
F59 a o b	-C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₃	1
F60 a o b	-CH ₃	-C(O)OH	-H	-CH ₃	1
F61 a o b	-H	-H	-H	-CH ₂ CH ₃	1
F62 a o b	-C(O)OH	-H	-H	-CH ₂ CH ₃	1
F63 a o b	-H	-C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃	1
F64 a o b	-CH ₃	-H	-H	-CH ₂ CH ₃	1
F65 a o b	-H	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	1
F66 a o b	-CH ₃	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	1
F67 a o b	-C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	1
F68 a o b	-C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1
F69 a o b	-CH ₃	-C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃	1
F70 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	-H	1

Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R ₈ '	d
F71 a o b	-H	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	1
F72 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-CH ₃	-H	-H	1
F73 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	-H	1
F74 a o b	-CH ₃	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	1
F75 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	-CH ₃	1
F76 a o b	-H	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	1
F77 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₃	1
F78 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₃	1
F79 a o b	-CH ₃	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	1
F80 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	-CH ₂ CH ₃	1
F81 a o b	-H	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃	1
F82 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	1
F83 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1
F84 a o b	-CH ₃	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃	1
F85 a o b	-H	-H	-H	-H	2
F86 a o b	-C(O)OH	-H	-H	-H	2
F87 a o b	-H	-C(O)OH	-H	-H	2
F88 a o b	-CH ₃	-H	-H	-H	2
F89 a o b	-H	-CH ₃	-H	-H	2
F90 a o b	-CH ₃	-CH ₃	-H	-H	2
F91 a o b	-C(O)OH	-CH ₃	-H	-H	2
F92 a o b	-C(O)OH	-H	-CH ₃	-H	2
F93 a o b	-CH ₃	-C(O)OH	-H	-H	2
F94 a o b	-H	-H	-H	-CH ₃	2
F95 a o b	-C(O)OH	-H	-H	-CH ₃	2
F96 a o b	-H	-C(O)OH	-H	-CH ₃	2
F97 a o b	-CH ₃	-H	-H	-CH ₃	2
F98 a o b	-H	-CH ₃	-H	-CH ₃	2
F99 a o b	-CH ₃	-CH ₃	-H	-CH ₃	2
F100 a o b	-C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₃	2
F101 a o b	-C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₃	2
F102 a o b	-CH ₃	-C(O)OH	-H	-CH ₃	2
F103 a o b	-H	-H	-H	-CH ₂ CH ₃	2
F104 a o b	-C(O)OH	-H	-H	-CH ₂ CH ₃	2
F105 a o b	-H	-C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃	2
F106 a o b	-CH ₃	-H	-H	-CH ₂ CH ₃	2
F107 a o b	-H	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	2
F108 a o b	-CH ₃	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	2
F109 a o b	-C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	2
F110 a o b	-C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2
F111 a o b	-CH ₃	-C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃	2
F112 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	-H	2
F113 a o b	-H	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	2
F114 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-CH ₃	-H	-H	2
F115 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	-H	2

Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R ₈ '	d
F116 a o b	-CH ₃	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	2
F117 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	-CH ₃	2
F118 a o b	-H	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	2
F119 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₃	2
F120 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₃	2
F121 a o b	-CH ₃	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	2
F122 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	-CH ₂ CH ₃	2
F123 a o b	-H	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃	2
F124 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	2
F125 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2
F126 a o b	-CH ₃	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃	2
F127 a o b	-H	-NH ₂	-H	-H	0
F128 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-H	-H	0
F129 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-H	0
F130 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-H	-H	0
F131 a o b	-H	-OCH ₃	-H	-H	0
F132 a o b	-H	-NH ₂	-H	-CH ₃	0
F133 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃	0
F134 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃	0
F135 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃	0
F136 a o b	-H	-OCH ₃	-H	-CH ₃	0
F137 a o b	-H	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	0
F138 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	0
F139 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	0
F140 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	0
F141 a o b	-H	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	0
F142 a o b	-H	-NH ₂	-CH ₃	-H	0
F143 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H	0
F144 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H	0
F145 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H	0
F146 a o b	-H	-OCH ₃	-CH ₃	-H	0
F147 a o b	-H	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃	0
F148 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	0
F149 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃	0
F150 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	0
F151 a o b	-H	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	0
F152 a o b	-H	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	0
F153 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	0
F154 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	0
F155 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	0
F156 a o b	-H	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	0
F157 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-H	-H	0
F158 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-H	-H	0
F159 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-H	-H	0
F160 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-H	-H	0

Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R _{8'}	d
F161 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-H	-H	0
F162 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-H	-CH ₃	0
F163 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃	0
F164 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃	0
F165 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃	0
F166 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-H	-CH ₃	0
F167 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	0
F168 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	0
F169 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	0
F170 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	0
F171 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	0
F172 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-CH ₃	-H	0
F173 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H	0
F174 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H	0
F175 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H	0
F176 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	-H	0
F177 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃	0
F178 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	0
F179 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃	0
F180 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	0
F181 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	0
F182 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	0
F183 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	0
F184 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	0
F185 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	0
F186 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	0
F187 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-H	-H	0
F188 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-H	0
F189 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-H	0
F190 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-H	0
F191 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-H	-H	0
F192 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₃	0
F193 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃	0
F194 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃	0
F195 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃	0
F196 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₃	0
F197 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	0
F198 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	0
F199 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	0
F200 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	0
F201 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	0
F202 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-H	0
F203 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H	0
F204 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H	0
F205 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H	0

Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R ₈ '	d
F206 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-H	0
F207 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃	0
F208 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	0
F209 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃	0
F210 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	0
F211 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	0
F212 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	0
F213 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	0
F214 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	0
F215 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	0
F216 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	0
F217 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-H	-H	0
F218 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-H	0
F219 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-H	0
F220 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-H	0
F221 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-H	-H	0
F222 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₃	0
F223 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃	0
F224 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃	0
F225 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃	0
F226 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₃	0
F227 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	0
F228 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	0
F229 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	0
F230 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	0
F231 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	0
F232 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-H	0
F233 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H	0
F234 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H	0
F235 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H	0
F236 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-H	0
F237 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃	0
F238 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	0
F239 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃	0
F240 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	0
F241 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	0
F242 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	0
F243 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	0
F244 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	0
F245 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	0
F246 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	0
F247 a o b	-H	-NH ₂	-H	-H	1
F248 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-H	-H	1
F249 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-H	1
F250 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-H	-H	1

Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R ₈ '	d
F251 a o b	-H	-OCH ₃	-H	-H	1
F252 a o b	-H	-NH ₂	-H	-CH ₃	1
F253 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃	1
F254 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃	1
F255 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃	1
F256 a o b	-H	-OCH ₃	-H	-CH ₃	1
F257 a o b	-H	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	1
F258 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	1
F259 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	1
F260 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	1
F261 a o b	-H	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	1
F262 a o b	-H	-NH ₂	-CH ₃	-H	1
F263 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H	1
F264 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H	1
F265 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H	1
F266 a o b	-H	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1
F267 a o b	-H	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃	1
F268 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	1
F269 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃	1
F270 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	1
F271 a o b	-H	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	1
F272 a o b	-H	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1
F273 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1
F274 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1
F275 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1
F276 a o b	-H	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1
F277 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-H	-H	1
F278 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-H	-H	1
F279 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-H	-H	1
F280 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-H	-H	1
F281 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-H	-H	1
F282 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-H	-CH ₃	1
F283 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃	1
F284 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃	1
F285 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃	1
F286 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-H	-CH ₃	1
F287 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	1
F288 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	1
F289 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	1
F290 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	1
F291 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	1
F292 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-CH ₃	-H	1
F293 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H	1
F294 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H	1
F295 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H	1

Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R _g '	d
F296 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1
F297 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃	1
F298 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	1
F299 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃	1
F300 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	1
F301 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	1
F302 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1
F303 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1
F304 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1
F305 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1
F306 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1
F307 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-H	-H	1
F308 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-H	1
F309 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-H	1
F310 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-H	1
F311 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-H	-H	1
F312 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₃	1
F313 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃	1
F314 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃	1
F315 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃	1
F316 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₃	1
F317 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	1
F318 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	1
F319 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	1
F320 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	1
F321 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	1
F322 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-H	1
F323 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H	1
F324 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H	1
F325 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H	1
F326 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1
F327 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃	1
F328 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	1
F329 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃	1
F330 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	1
F331 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	1
F332 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1
F333 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1
F334 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1
F335 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1
F336 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1
F337 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-H	-H	1
F338 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-H	1
F339 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-H	1
F340 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-H	1

Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R ₈ '	d
F341 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-H	-H	1
F342 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₃	1
F343 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃	1
F344 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃	1
F345 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃	1
F346 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₃	1
F347 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	1
F348 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	1
F349 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	1
F350 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	1
F351 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	1
F352 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-H	1
F353 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H	1
F354 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H	1
F355 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H	1
F356 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1
F357 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃	1
F358 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	1
F359 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃	1
F360 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	1
F361 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	1
F362 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1
F363 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1
F364 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1
F365 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1
F366 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1
F367 a o b	-H	-NH ₂	-H	-H	2
F368 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-H	-H	2
F369 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-H	2
F370 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-H	-H	2
F371 a o b	-H	-OCH ₃	-H	-H	2
F372 a o b	-H	-NH ₂	-H	-CH ₃	2
F373 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃	2
F374 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃	2
F375 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃	2
F376 a o b	-H	-OCH ₃	-H	-CH ₃	2
F377 a o b	-H	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	2
F378 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	2
F379 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	2
F380 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	2
F381 a o b	-H	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	2
F382 a o b	-H	-NH ₂	-CH ₃	-H	2
F383 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H	2
F384 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H	2
F385 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H	2

Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R ₈ '	d
F386 a o b	-H	-OCH ₃	-CH ₃	-H	2
F387 a o b	-H	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃	2
F388 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	2
F389 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃	2
F390 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	2
F391 a o b	-H	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	2
F392 a o b	-H	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2
F393 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2
F394 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2
F395 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2
F396 a o b	-H	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2
F397 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-H	-H	2
F398 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-H	-H	2
F399 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-H	-H	2
F400 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-H	-H	2
F401 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-H	-H	2
F402 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-H	-CH ₃	2
F403 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃	2
F404 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃	2
F405 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃	2
F406 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-H	-CH ₃	2
F407 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	2
F408 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	2
F409 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	2
F410 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	2
F411 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	2
F412 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-CH ₃	-H	2
F413 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H	2
F414 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H	2
F415 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H	2
F416 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	-H	2
F417 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃	2
F418 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	2
F419 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃	2
F420 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	2
F421 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	2
F422 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2
F423 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2
F424 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2
F425 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2
F426 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2
F427 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-H	-H	2
F428 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-H	2
F429 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-H	2
F430 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-H	2

Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R ₈ '	d
F431 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-H	-H	2
F432 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₃	2
F433 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃	2
F434 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃	2
F435 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃	2
F436 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₃	2
F437 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	2
F438 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	2
F439 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	2
F440 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	2
F441 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	2
F442 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-H	2
F443 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H	2
F444 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H	2
F445 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H	2
F446 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-H	2
F447 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃	2
F448 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	2
F449 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃	2
F450 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	2
F451 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	2
F452 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2
F453 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2
F454 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2
F455 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2
F456 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2
F457 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-H	-H	2
F458 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-H	2
F459 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-H	2
F460 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-H	2
F461 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-H	-H	2
F462 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₃	2
F463 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃	2
F464 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃	2
F465 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃	2
F466 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₃	2
F467 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	2
F468 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	2
F469 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃	2
F470 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	2
F471 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃	2
F472 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-H	2
F473 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H	2
F474 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H	2
F475 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H	2

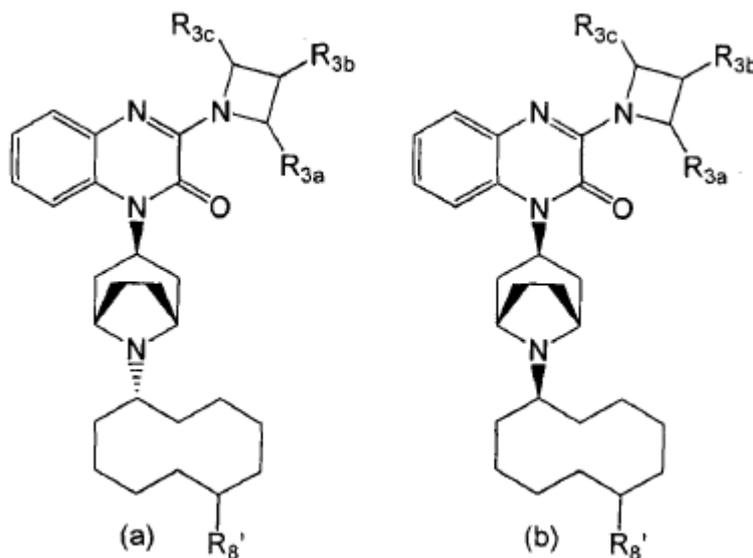
Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R _{8'}	d
F476 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-H	2
F477 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃	2
F478 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	2
F479 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃	2
F480 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	2
F481 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	2
F482 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2
F483 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2
F484 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2
F485 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2
F486 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2

5 * (i) Indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3a} está en la configuración (R), (ii) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3a} está en la configuración (S), y (iii) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3a} contiene una mezcla igual (es decir, 50%/50%) de las configuraciones (R) y (S).

† (iv) Indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3b} está en la configuración (R), (v) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3b} está en la configuración (S), y (vi) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3b} contiene una mezcla igual (es decir, 50%/50%) de las configuraciones (R) y (S).

10 ‡ (vii) Indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3c} está en la configuración (R), (viii) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3c} está en la configuración (S), y (ix) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3c} contiene una mezcla igual (es decir, 50%/50%) de las configuraciones (R) y (S).

Tabla 8



y derivados farmacéuticamente aceptables de éstos, en los que:

Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R ₈ '
G1 a o b	-H	-H	-H	-H
G2 a o b	-C(O)OH	-H	-H	-H
G3 a o b	-H	-C(O)OH	-H	-H
G4 a o b	-CH ₃	-H	-H	-H
G5 a o b	-H	-CH ₃	-H	-H
G6 a o b	-CH ₃	-CH ₃	-H	-H
G7 a o b	-C(O)OH	-CH ₃	-H	-H
G8 a o b	-C(O)OH	-H	-CH ₃	-H
G9 a o b	-CH ₃	-C(O)OH	-H	-H
G10 a o b	-H	-H	-H	-CH ₃
G11 a o b	-C(O)OH	-H	-H	-CH ₃
G12 a o b	-H	-C(O)OH	-H	-CH ₃
G13 a o b	-CH ₃	-H	-H	-CH ₃
G14 a o b	-H	-CH ₃	-H	-CH ₃
G15 a o b	-CH ₃	-CH ₃	-H	-CH ₃
G16 a o b	-C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₃
G17 a o b	-C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₃
G18 a o b	-CH ₃	-C(O)OH	-H	-CH ₃
G19 a o b	-H	-H	-H	-CH ₂ CH ₃
G20 a o b	-C(O)OH	-H	-H	-CH ₂ CH ₃
G21 a o b	-H	-C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃
G22 a o b	-CH ₃	-H	-H	-CH ₂ CH ₃
G23 a o b	-H	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
G24 a o b	-CH ₃	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
G25 a o b	-C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
G26 a o b	-C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
G27 a o b	-CH ₃	-C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃

Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R _g '
G28 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	-H
G29 a o b	-H	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H
G30 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-CH ₃	-H	-H
G31 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	-H
G32 a o b	-CH ₃	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H
G33 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	-CH ₃
G34 a o b	-H	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃
G35 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₃
G36 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₃
G37 a o b	-CH ₃	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃
G38 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	-CH ₂ CH ₃
G39 a o b	-H	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃
G40 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
G41 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
G42 a o b	-CH ₃	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃
G43 a o b	-H	-NH ₂	-H	-H
G44 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-H	-H
G45 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-H
G46 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-H	-H
G47 a o b	-H	-OCH ₃	-H	-H
G48 a o b	-H	-NH ₂	-H	-CH ₃
G49 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃
G50 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃
G51 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃
G52 a o b	-H	-OCH ₃	-H	-CH ₃
G53 a o b	-H	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
G54 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
G55 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
G56 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
G57 a o b	-H	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
G58 a o b	-H	-NH ₂	-CH ₃	-H
G59 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H
G60 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H
G61 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H
G62 a o b	-H	-OCH ₃	-CH ₃	-H
G63 a o b	-H	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃
G64 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
G65 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃
G66 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
G67 a o b	-H	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃
G68 a o b	-H	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
G69 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
G70 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
G71 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
G72 a o b	-H	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃

Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R ₈ †
G73 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-H	-H
G74 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-H	-H
G75 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-H	-H
G76 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-H	-H
G77 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-H	-H
G78 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-H	-CH ₃
G79 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃
G80 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃
G81 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃
G82 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-H	-CH ₃
G83 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
G84 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
G85 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
G86 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
G87 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
G88 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-CH ₃	-H
G89 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H
G90 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H
G91 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H
G92 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	-H
G93 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃
G94 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
G95 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃
G96 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
G97 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃
G98 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
G99 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
G100 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
G101 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
G102 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
G103 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-H	-H
G104 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-H
G105 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-H
G106 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-H
G107 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-H	-H
G108 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₃
G109 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃
G110 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃
G111 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃
G112 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₃
G113 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
G114 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
G115 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
G116 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
G117 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃

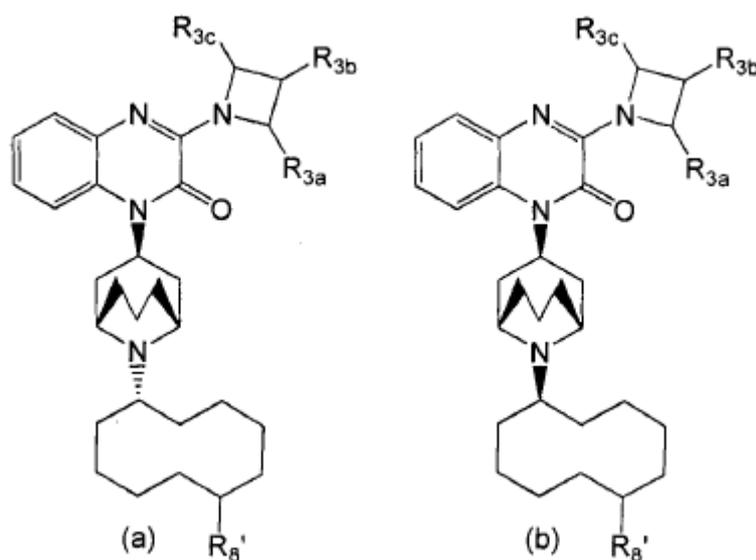
Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R _g '
G118 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-H
G119 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H
G120 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H
G121 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H
G122 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-H
G123 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃
G124 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
G125 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃
G126 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
G127 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃
G128 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
G129 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
G130 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
G131 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
G132 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
G133 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-H	-H
G134 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-H
G135 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-H
G136 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-H
G137 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-H	-H
G138 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₃
G139 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃
G140 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃
G141 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃
G142 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₃
G143 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
G144 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
G145 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
G146 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
G147 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
G148 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-H
G149 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H
G150 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H
G151 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H
G152 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-H
G153 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃
G154 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
G155 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃
G156 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
G157 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃
G158 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
G159 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
G160 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
G161 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
G162 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃

* (i) Indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3a} está en la configuración (*R*), (ii) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3a} está en la configuración (*S*), y (iii) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3a} contiene una mezcla igual (es decir, 50%/50%) de las configuraciones (*R*) y (*S*).

5 † (iv) Indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3b} está en la configuración (*R*), (v) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3b} está en la configuración (*S*), y (vi) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3b} contiene una mezcla igual (es decir, 50%/50%) de las configuraciones (*R*) y (*S*).

‡ (vii) Indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3c} está en la configuración (*R*), (viii) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3c} está en la configuración (*S*), y (ix) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3c} contiene una mezcla igual (es decir, 50%/50%) de las configuraciones (*R*) y (*S*).

10 Tabla 9



y derivados farmacéuticamente aceptables de éstos, en los que:

Compuesto	R_{3a} *	R_{3b} †	R_{3c} ‡	$R_{8'}$
H1 a o b	-H	-H	-H	-H
H2 a o b	-C(O)OH	-H	-H	-H
H3 a o b	-H	-C(O)OH	-H	-H
H4 a o b	-CH ₃	-H	-H	-H

Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R ₈ '
H5 a o b	-H	-CH ₃	-H	-H
H6 a o b	-CH ₃	-CH ₃	-H	-H
H7 a o b	-C(O)OH	-CH ₃	-H	-H
H8 a o b	-C(O)OH	-H	-CH ₃	-H
H9 a o b	-CH ₃	-C(O)OH	-H	-H
H10 a o b	-H	-H	-H	-CH ₃
H11 a o b	-C(O)OH	-H	-H	-CH ₃
H12 a o b	-H	-C(O)OH	-H	-CH ₃
H13 a o b	-CH ₃	-H	-H	-CH ₃
H14 a o b	-H	-CH ₃	-H	-CH ₃
H15 a o b	-CH ₃	-CH ₃	-H	-CH ₃
H16 a o b	-C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₃
H17 a o b	-C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₃
H18 a o b	-CH ₃	-C(O)OH	-H	-CH ₃
H19 a o b	-H	-H	-H	-CH ₂ CH ₃
H20 a o b	-C(O)OH	-H	-H	-CH ₂ CH ₃
H21 a o b	-H	-C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃
H22 a o b	-CH ₃	-H	-H	-CH ₂ CH ₃
H23 a o b	-H	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
H24 a o b	-CH ₃	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
H25 a o b	-C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
H26 a o b	-C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
H27 a o b	-CH ₃	-C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃
H28 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	-H
H29 a o b	-H	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H
H30 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-CH ₃	-H	-H
H31 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	-H
H32 a o b	-CH ₃	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H
H33 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	-CH ₃
H34 a o b	-H	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃
H35 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₃
H36 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₃
H37 a o b	-CH ₃	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃
H38 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	-CH ₂ CH ₃
H39 a o b	-H	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃
H40 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
H41 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
H42 a o b	-CH ₃	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃
H43 a o b	-H	-NH ₂	-H	-H
H44 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-H	-H
H45 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-H
H46 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-H	-H
H47 a o b	-H	-OCH ₃	-H	-H
H48 a o b	-H	-NH ₂	-H	-CH ₃
H49 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃

Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R ₈ '
H50 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃
H51 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃
H52 a o b	-H	-OCH ₃	-H	-CH ₃
H53 a o b	-H	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
H54 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
H55 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
H56 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
H57 a o b	-H	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
H58 a o b	-H	-NH ₂	-CH ₃	-H
H59 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H
H60 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H
H61 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H
H62 a o b	-H	-OCH ₃	-CH ₃	-H
H63 a o b	-H	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃
H64 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
H65 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃
H66 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
H67 a o b	-H	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃
H68 a o b	-H	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
H69 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
H70 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
H71 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
H72 a o b	-H	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
H73 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-H	-H
H74 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-H	-H
H75 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-H	-H
H76 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-H	-H
H77 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-H	-H
H78 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-H	-CH ₃
H79 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃
H80 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃
H81 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃
H82 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-H	-CH ₃
H83 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
H84 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
H85 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
H86 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
H87 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
H88 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-CH ₃	-H
H89 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H
H90 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H
H91 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H
H92 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	-H
H93 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃
H94 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃

Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R ₈ '
H95 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃
H96 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
H97 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃
H98 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
H99 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
H100 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
H101 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
H102 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
H103 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-H	-H
H104 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-H
H105 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-H
H106 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-H
H107 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-H	-H
H108 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₃
H109 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃
H110 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃
H111 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃
H112 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₃
H113 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
H114 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
H115 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
H116 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
H117 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
H118 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-H
H119 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H
H120 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H
H121 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H
H122 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-H
H123 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃
H124 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
H125 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃
H126 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
H127 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃
H128 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
H129 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
H130 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
H131 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
H132 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
H133 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-H	-H
H134 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-H
H135 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-H
H136 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-H
H137 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-H	-H
H138 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₃
H139 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃

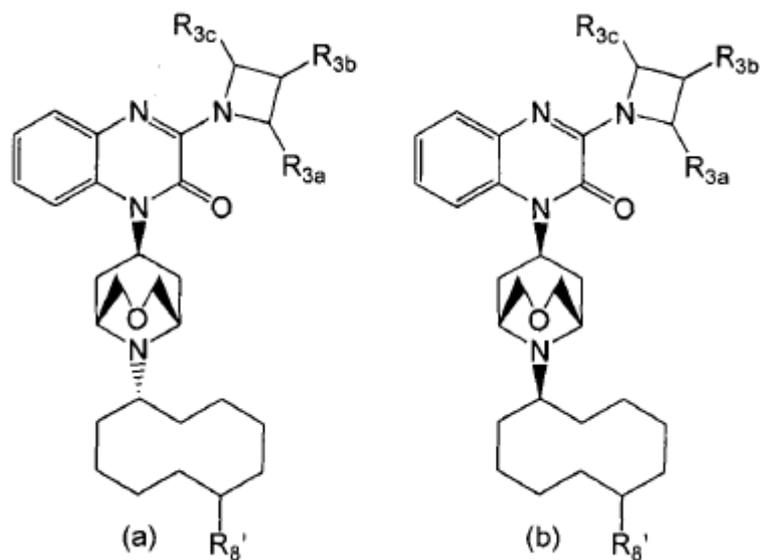
Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R _{8'}
H140 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃
H141 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃
H142 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₃
H143 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
H144 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
H145 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
H146 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
H147 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
H148 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-H
H149 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H
H150 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H
H151 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H
H152 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-H
H153 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃
H154 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
H155 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃
H156 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
H157 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃
H158 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
H159 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
H160 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
H161 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
H162 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃

5 * (i) Indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3a} está en la configuración (R), (ii) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3a} está en la configuración (S), y (iii) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3a} contiene una mezcla igual (es decir, 50%/50%) de las configuraciones (R) y (S).

† (iv) Indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3b} está en la configuración (R), (v) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3b} está en la configuración (S), y (vi) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3b} contiene una mezcla igual (es decir, 50%/50%) de las configuraciones (R) y (S).

10 ‡ (vii) Indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3c} está en la configuración (R), (viii) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3c} está en la configuración (S), y (ix) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3c} contiene una mezcla igual (es decir, 50%/50%) de las configuraciones (R) y (S).

Tabla 10



y derivados farmacéuticamente aceptables de éstos, en los que:

Compuesto	R_{3a} *	R_{3b} †	R_{3c} ‡	$R_{8'}$
J1 a o b	-H	-H	-H	-H
J2 a o b	-C(O)OH	-H	-H	-H
J3 a o b	-H	-C(O)OH	-H	-H
J4 a o b	-CH ₃	-H	-H	-H
J5 a o b	-H	-CH ₃	-H	-H
J6 a o b	-CH ₃	-CH ₃	-H	-H
J7 a o b	-C(O)OH	-CH ₃	-H	-H
J8 a o b	-C(O)OH	-H	-CH ₃	-H
J9 a o b	-CH ₃	-C(O)OH	-H	-H
J10 a o b	-H	-H	-H	-CH ₃
J11 a o b	-C(O)OH	-H	-H	-CH ₃
J12 a o b	-H	-C(O)OH	-H	-CH ₃
J13 a o b	-CH ₃	-H	-H	-CH ₃
J14 a o b	-H	-CH ₃	-H	-CH ₃
J15 a o b	-CH ₃	-CH ₃	-H	-CH ₃
J16 a o b	-C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₃

Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R ₈ '
J17 a o b	-C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₃
J18 a o b	-CH ₃	-C(O)OH	-H	-CH ₃
J19 a o b	-H	-H	-H	-CH ₂ CH ₃
J20 a o b	-C(O)OH	-H	-H	-CH ₂ CH ₃
J21 a o b	-H	-C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃
J22 a o b	-CH ₃	-H	-H	-CH ₂ CH ₃
J23 a o b	-H	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
J24 a o b	-CH ₃	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
J25 a o b	-C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
J26 a o b	-C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
J27 a o b	-CH ₃	-C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃
J28 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	-H
J29 a o b	-H	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H
J30 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-CH ₃	-H	-H
J31 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	-H
J32 a o b	-CH ₃	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H
J33 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	-CH ₃
J34 a o b	-H	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃
J35 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₃
J36 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₃
J37 a o b	-CH ₃	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃
J38 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	-CH ₂ CH ₃
J39 a o b	-H	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃
J40 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
J41 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
J42 a o b	-CH ₃	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃
J43 a o b	-H	-NH ₂	-H	-H
J44 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-H	-H
J45 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-H
J46 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-H	-H
J47 a o b	-H	-OCH ₃	-H	-H
J48 a o b	-H	-NH ₂	-H	-CH ₃
J49 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃
J50 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃
J51 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃
J52 a o b	-H	-OCH ₃	-H	-CH ₃
J53 a o b	-H	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
J54 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
J55 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
J56 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
J57 a o b	-H	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
J58 a o b	-H	-NH ₂	-CH ₃	-H
J59 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H
J60 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H
J61 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H

Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R ₈ '
J62 a o b	-H	-OCH ₃	-CH ₃	-H
J63 a o b	-H	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃
J64 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
J65 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃
J66 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
J67 a o b	-H	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃
J68 a o b	-H	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
J69 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
J70 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
J71 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
J72 a o b	-H	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
J73 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-H	-H
J74 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-H	-H
J75 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-H	-H
J76 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-H	-H
J77 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-H	-H
J78 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-H	-CH ₃
J79 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃
J80 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃
J81 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃
J82 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-H	-CH ₃
J83 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
J84 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
J85 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
J86 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
J87 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
J88 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-CH ₃	-H
J89 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H
J90 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H
J91 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H
J92 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	-H
J93 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃
J94 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
J95 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃
J96 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
J97 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃
J98 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
J99 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
J100 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
J101 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
J102 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
J103 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-H	-H
J104 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-H
J105 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-H
J106 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-H

Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R ₈ '
J107 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-H	-H
J108 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₃
J109 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃
J110 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃
J111 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃
J112 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₃
J113 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
J114 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
J115 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
J116 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
J117 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
J118 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-H
J119 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H
J120 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H
J121 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H
J122 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-H
J123 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃
J124 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
J125 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃
J126 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
J127 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃
J128 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
J129 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
J130 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
J131 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
J132 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
J133 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-H	-H
J134 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-H
J135 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-H
J136 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-H
J137 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-H	-H
J138 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₃
J139 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃
J140 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃
J141 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃
J142 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₃
J143 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
J144 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
J145 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
J146 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
J147 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
J148 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-H
J149 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H
J150 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H
J151 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H

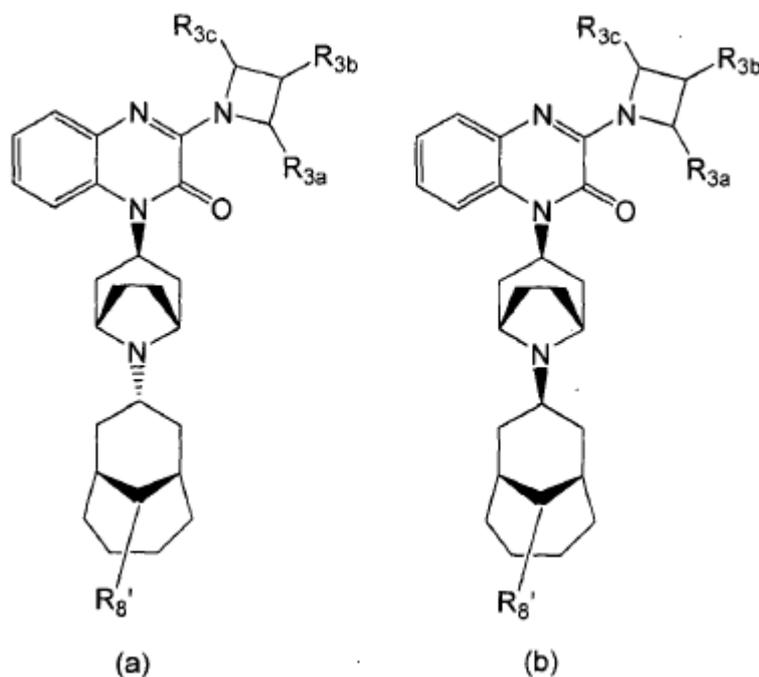
Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R _{8'}
J152 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-H
J153 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃
J154 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
J155 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃
J156 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
J157 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃
J158 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
J159 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
J160 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
J161 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
J162 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃

5 * (i) Indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3a} está en la configuración (R), (ii) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3a} está en la configuración (S), y (iii) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3a} contiene una mezcla igual (es decir, 50%/50%) de las configuraciones (R) y (S).

† (iv) Indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3b} está en la configuración (R), (v) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3b} está en la configuración (S), y (vi) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3b} contiene una mezcla igual (es decir, 50%/50%) de las configuraciones (R) y (S).

10 ‡ (vii) Indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3c} está en la configuración (R), (viii) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3c} está en la configuración (S), y (ix) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3c} contiene una mezcla igual (es decir, 50%/50%) de las configuraciones (R) y (S).

Tabla 11



y derivados farmacéuticamente aceptables de éstos, en los que:

Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R ₈ '
K1 a o b	-H	-H	-H	-H
K2 a o b	-C(O)OH	-H	-H	-H
K3 a o b	-H	-C(O)OH	-H	-H
K4 a o b	-CH ₃	-H	-H	-H
K5 a o b	-H	-CH ₃	-H	-H
K6 a o b	-CH ₃	-CH ₃	-H	-H
K7 a o b	-C(O)OH	-CH ₃	-H	-H
K8 a o b	-C(O)OH	-H	-CH ₃	-H
K9 a o b	-CH ₃	-C(O)OH	-H	-H
K10 a o b	-H	-H	-H	-CH ₃
K11 a o b	-C(O)OH	-H	-H	-CH ₃
K12 a o b	-H	-C(O)OH	-H	-CH ₃
K13 a o b	-CH ₃	-H	-H	-CH ₃
K14 a o b	-H	-CH ₃	-H	-CH ₃
K15 a o b	-CH ₃	-CH ₃	-H	-CH ₃
K16 a o b	-C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₃
K17 a o b	-C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₃
K18 a o b	-CH ₃	-C(O)OH	-H	-CH ₃
K19 a o b	-H	-H	-H	-CH ₂ CH ₃
K20 a o b	-C(O)OH	-H	-H	-CH ₂ CH ₃
K21 a o b	-H	-C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃
K22 a o b	-CH ₃	-H	-H	-CH ₂ CH ₃
K23 a o b	-H	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
K24 a o b	-CH ₃	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃

Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R _{8'}
K25 a o b	-C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
K26 a o b	-C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
K27 a o b	-CH ₃	-C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃
K28 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	-H
K29 a o b	-H	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H
K30 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-CH ₃	-H	-H
K31 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	-H
K32 a o b	-CH ₃	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H
K33 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	-CH ₃
K34 a o b	-H	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃
K35 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₃
K36 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₃
K37 a o b	-CH ₃	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃
K38 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	-CH ₂ CH ₃
K39 a o b	-H	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃
K40 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
K41 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
K42 a o b	-CH ₃	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃
K43 a o b	-H	-NH ₂	-H	-H
K44 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-H	-H
K45 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-H
K46 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-H	-H
K47 a o b	-H	-OCH ₃	-H	-H
K48 a o b	-H	-NH ₂	-H	-CH ₃
K49 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃
K50 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃
K51 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃
K52 a o b	-H	-OCH ₃	-H	-CH ₃
K53 a o b	-H	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
K54 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
K55 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
K56 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
K57 a o b	-H	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
K58 a o b	-H	-NH ₂	-CH ₃	-H
K59 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H
K60 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H
K61 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H
K62 a o b	-H	-OCH ₃	-CH ₃	-H
K63 a o b	-H	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃
K64 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
K65 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃
K66 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
K67 a o b	-H	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃
K68 a o b	-H	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
K69 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃

Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R ₈ '
K70 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
K71 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
K72 a o b	-H	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
K73 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-H	-H
K74 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-H	-H
K75 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-H	-H
K76 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-H	-H
K77 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-H	-H
K78 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-H	-CH ₃
K79 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃
K80 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃
K81 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃
K82 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-H	-CH ₃
K83 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
K84 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
K85 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
K86 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
K87 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
K88 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-CH ₃	-H
K89 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H
K90 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H
K91 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H
K92 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	-H
K93 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃
K94 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
K95 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃
K96 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
K97 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃
K98 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
K99 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
K100 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
K101 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
K102 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
K103 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-H	-H
K104 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-H
K105 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-H
K106 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-H
K107 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-H	-H
K108 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₃
K109 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃
K110 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃
K111 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃
K112 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₃
K113 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
K114 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃

Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R ₈ '
K115 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
K116 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
K117 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
K118 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-H
K119 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H
K120 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H
K121 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H
K122 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-H
K123 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃
K124 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
K125 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃
K126 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
K127 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃
K128 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
K129 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
K130 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
K131 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
K132 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
K133 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-H	-H
K134 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-H
K135 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-H
K136 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-H
K137 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-H	-H
K138 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₃
K139 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃
K140 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃
K141 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃
K142 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₃
K143 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
K144 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
K145 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
K146 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
K147 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
K148 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-H
K149 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H
K150 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H
K151 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H
K152 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-H
K153 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃
K154 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
K155 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃
K156 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
K157 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃
K158 a or b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
K159 a or b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃

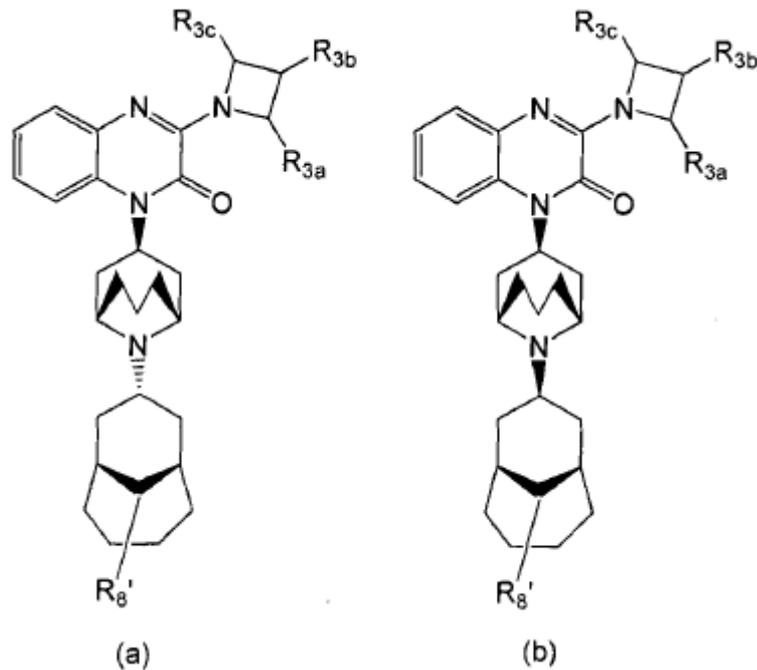
Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R _{8'}
K160 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
K161 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
K162 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃

5 * (i) Indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3a} está en la configuración (R), (ii) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3a} está en la configuración (S), y (iii) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3a} contiene una mezcla igual (es decir, 50%/50%) de las configuraciones (R) y (S).

† (iv) Indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3b} está en la configuración (R), (v) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3b} está en la configuración (S), y (vi) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3b} contiene una mezcla igual (es decir, 50%/50%) de las configuraciones (R) y (S).

10 ‡ (vii) Indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3c} está en la configuración (R), (viii) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3c} está en la configuración (S), y (ix) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3c} contiene una mezcla igual (es decir, 50%/50%) de las configuraciones (R) y (S).

Tabla 12



y derivados farmacéuticamente aceptables de éstos, en los que:

Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R ₈ '
L1 a o b	-H	-H	-H	-H
L2 a o b	-C(O)OH	-H	-H	-H
L3 a o b	-H	-C(O)OH	-H	-H
L4 a o b	-CH ₃	-H	-H	-H
L5 a o b	-H	-CH ₃	-H	-H
L6 a o b	-CH ₃	-CH ₃	-H	-H
L7 a o b	-C(O)OH	-CH ₃	-H	-H
L8 a o b	-C(O)OH	-H	-CH ₃	-H
L9 a o b	-CH ₃	-C(O)OH	-H	-H
L10 a o b	-H	-H	-H	-CH ₃
L11 a o b	-C(O)OH	-H	-H	-CH ₃
L12 a o b	-H	-C(O)OH	-H	-CH ₃
L13 a o b	-CH ₃	-H	-H	-CH ₃
L14 a o b	-H	-CH ₃	-H	-CH ₃
L15 a o b	-CH ₃	-CH ₃	-H	-CH ₃
L16 a o b	-C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₃
L17 a o b	-C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₃
L18 a o b	-CH ₃	-C(O)OH	-H	-CH ₃
L19 a o b	-H	-H	-H	-CH ₂ CH ₃
L20 a o b	-C(O)OH	-H	-H	-CH ₂ CH ₃
L21 a o b	-H	-C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃
L22 a o b	-CH ₃	-H	-H	-CH ₂ CH ₃
L23 a o b	-H	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
L24 a o b	-CH ₃	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃

Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R ₈ '
L25 a o b	-C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
L26 a o b	-C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
L27 a o b	-CH ₃	-C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃
L28 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	-H
L29 a o b	-H	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H
L30 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-CH ₃	-H	-H
L31 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	-H
L32 a o b	-CH ₃	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H
L33 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	-CH ₃
L34 a o b	-H	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃
L35 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₃
L36 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₃
L37 a o b	-CH ₃	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃
L38 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	-CH ₂ CH ₃
L39 a o b	-H	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃
L40 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
L41 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
L42 a o b	-CH ₃	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃
L43 a o b	-H	-NH ₂	-H	-H
L44 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-H	-H
L45 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-H
L46 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-H	-H
L47 a o b	-H	-OCH ₃	-H	-H
L48 a o b	-H	-NH ₂	-H	-CH ₃
L49 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃
L50 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃
L51 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃
L52 a o b	-H	-OCH ₃	-H	-CH ₃
L53 a o b	-H	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
L54 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
L55 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
L56 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
L57 a o b	-H	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
L58 a o b	-H	-NH ₂	-CH ₃	-H
L59 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H
L60 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H
L61 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H
L62 a o b	-H	-OCH ₃	-CH ₃	-H
L63 a o b	-H	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃
L64 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
L65 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃
L66 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
L67 a o b	-H	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃
L68 a o b	-H	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
L69 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃

Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R ₈ '
L70 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
L71 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
L72 a o b	-H	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
L73 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-H	-H
L74 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-H	-H
L75 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-H	-H
L76 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-H	-H
L77 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-H	-H
L78 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-H	-CH ₃
L79 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃
L80 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃
L81 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃
L82 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-H	-CH ₃
L83 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
L84 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
L85 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
L86 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
L87 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
L88 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-CH ₃	-H
L89 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H
L90 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H
L91 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H
L92 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	-H
L93 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃
L94 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
L95 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃
L96 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
L97 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃
L98 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
L99 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
L100 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
L101 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
L102 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
L103 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-H	-H
L104 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-H
L105 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-H
L106 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-H
L107 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-H	-H
L108 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₃
L109 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃
L110 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃
L111 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃
L112 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₃
L113 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
L114 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃

Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R ₈ '
L115 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
L116 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
L117 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
L118 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-H
L119 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H
L120 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H
L121 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H
L122 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-H
L123 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃
L124 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
L125 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃
L126 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
L127 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃
L128 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
L129 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
L130 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
L131 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
L132 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
L133 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-H	-H
L134 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-H
L135 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-H
L136 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-H
L137 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-H	-H
L138 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₃
L139 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃
L140 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃
L141 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃
L142 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₃
L143 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
L144 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
L145 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
L146 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
L147 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
L148 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-H
L149 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H
L150 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H
L151 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H
L152 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-H
L153 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃
L154 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
L155 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃
L156 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
L157 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃
L158 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
L159 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃

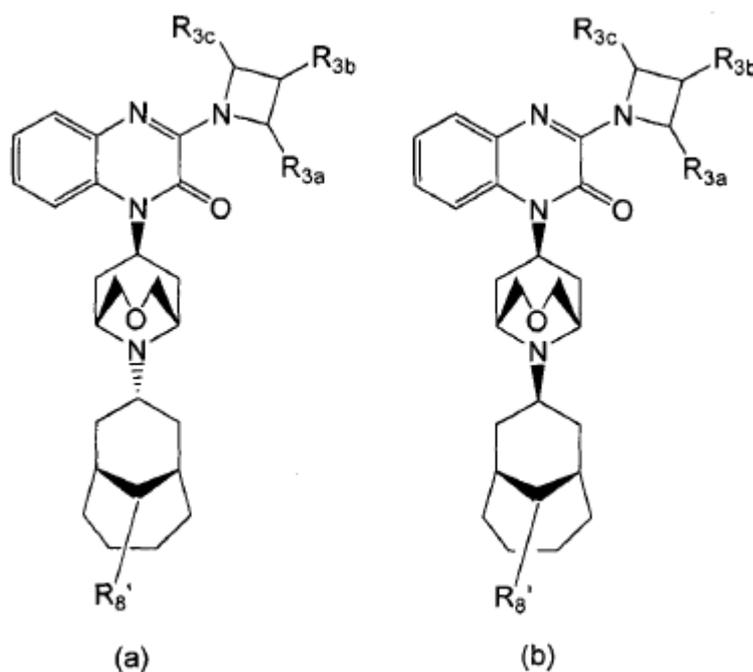
Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R _{8'}
L160 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
L161 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
L162 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃

5 * (i) Indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3a} está en la configuración (*R*), (ii) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3a} está en la configuración (*S*), y (iii) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3a} contiene una mezcla igual (es decir, 50%/50%) de las configuraciones (*R*) y (*S*).

† (iv) Indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3b} está en la configuración (*R*), (v) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3b} está en la configuración (*S*), y (vi) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3b} contiene una mezcla igual (es decir, 50%/50%) de las configuraciones (*R*) y (*S*).

10 ‡ (vii) Indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3c} está en la configuración (*R*), (viii) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3c} está en la configuración (*S*), y (ix) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3c} contiene una mezcla igual (es decir, 50%/50%) de las configuraciones (*R*) y (*S*).

Tabla 13



y derivados farmacéuticamente aceptables de éstos, en los que:

Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R ₈ '
M1 a o b	-H	-H	-H	-H
M2 a o b	-C(O)OH	-H	-H	-H
M3 a o b	-H	-C(O)OH	-H	-H
M4 a o b	-CH ₃	-H	-H	-H
M5 a o b	-H	-CH ₃	-H	-H
M6 a o b	-CH ₃	-CH ₃	-H	-H
M7 a o b	-C(O)OH	-CH ₃	-H	-H
M8 a o b	-C(O)OH	-H	-CH ₃	-H
M9 a o b	-CH ₃	-C(O)OH	-H	-H
M10 a o b	-H	-H	-H	-CH ₃
M11 a o b	-C(O)OH	-H	-H	-CH ₃
M12 a o b	-H	-C(O)OH	-H	-CH ₃
M13 a o b	-CH ₃	-H	-H	-CH ₃
M14 a o b	-H	-CH ₃	-H	-CH ₃
M15 a o b	-CH ₃	-CH ₃	-H	-CH ₃
M16 a o b	-C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₃
M17 a o b	-C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₃
M18 a o b	-CH ₃	-C(O)OH	-H	-CH ₃
M19 a o b	-H	-H	-H	-CH ₂ CH ₃
M20 a o b	-C(O)OH	-H	-H	-CH ₂ CH ₃
M21 a o b	-H	-C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃
M22 a o b	-CH ₃	-H	-H	-CH ₂ CH ₃
M23 a o b	-H	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
M24 a o b	-CH ₃	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
M25 a o b	-C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
M26 a o b	-C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
M27 a o b	-CH ₃	-C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃
M28 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	-H
M29 a o b	-H	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H
M30 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-CH ₃	-H	-H
M31 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	-H
M32 a o b	-CH ₃	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H
M33 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	-CH ₃
M34 a o b	-H	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃
M35 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₃
M36 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₃
M37 a o b	-CH ₃	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃
M38 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-H	-CH ₂ CH ₃
M39 a o b	-H	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃
M40 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
M41 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
M42 a o b	-CH ₃	-CH ₂ C(O)OH	-H	-CH ₂ CH ₃
M43 a o b	-H	-NH ₂	-H	-H

Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R ₈ '
M44 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-H	-H
M45 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-H
M46 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-H	-H
M47 a o b	-H	-OCH ₃	-H	-H
M48 a o b	-H	-NH ₂	-H	-CH ₃
M49 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃
M50 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃
M51 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃
M52 a o b	-H	-OCH ₃	-H	-CH ₃
M53 a o b	-H	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
M54 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
M55 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
M56 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
M57 a o b	-H	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
M58 a o b	-H	-NH ₂	-CH ₃	-H
M59 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H
M60 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H
M61 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H
M62 a o b	-H	-OCH ₃	-CH ₃	-H
M63 a o b	-H	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃
M64 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
M65 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃
M66 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
M67 a o b	-H	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃
M68 a o b	-H	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
M69 a o b	-H	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
M70 a o b	-H	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
M71 a o b	-H	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
M72 a o b	-H	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
M73 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-H	-H
M74 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-H	-H
M75 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-H	-H
M76 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-H	-H
M77 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-H	-H
M78 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-H	-CH ₃
M79 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃
M80 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃
M81 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃
M82 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-H	-CH ₃
M83 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
M84 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
M85 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
M86 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
M87 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
M88 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-CH ₃	-H

Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R ₈ '
M89 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H
M90 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H
M91 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H
M92 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	-H
M93 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃
M94 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
M95 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃
M96 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
M97 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃
M98 a o b	-CH ₃	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
M99 a o b	-CH ₃	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
M100 a o b	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
M101 a o b	-CH ₃	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
M102 a o b	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
M103 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-H	-H
M104 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-H
M105 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-H
M106 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-H
M107 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-H	-H
M108 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₃
M109 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃
M110 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃
M111 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃
M112 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₃
M113 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
M114 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
M115 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
M116 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
M117 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
M118 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-H
M119 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H
M120 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H
M121 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H
M122 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-H
M123 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃
M124 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
M125 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃
M126 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
M127 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃
M128 a o b	-C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
M129 a o b	-C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
M130 a o b	-C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
M131 a o b	-C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
M132 a o b	-C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
M133 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-H	-H

Compuesto	R _{3a} *	R _{3b} †	R _{3c} ‡	R _{8'}
M134 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-H
M135 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-H
M136 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-H
M137 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-H	-H
M138 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₃
M139 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₃
M140 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₃
M141 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₃
M142 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₃
M143 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
M144 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
M145 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH ₃
M146 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
M147 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-H	-CH ₂ CH ₃
M148 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-H
M149 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-H
M150 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H
M151 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-H
M152 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-H
M153 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₃
M154 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
M155 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₃
M156 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
M157 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃
M158 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NH ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
M159 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(H)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
M160 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
M161 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-NHC(O)CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
M162 a o b	-CH ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃

5 * (i) Indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3a} está en la configuración (R), (ii) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3a} está en la configuración (S), y (iii) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3a} contiene una mezcla igual (es decir, 50%/50%) de las configuraciones (R) y (S).

† (iv) Indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3b} está en la configuración (R), (v) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3b} está en la configuración (S), y (vi) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3b} contiene una mezcla igual (es decir, 50%/50%) de las configuraciones (R) y (S).

10 ‡ (vii) Indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3c} está en la configuración (R), (viii) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3c} está en la configuración (S), y (ix) indica que el átomo de carbono al que está unido R_{3c} contiene una mezcla igual (es decir, 50%/50%) de las configuraciones (R) y (S).

4.2 Definiciones

Tal y como se usa en conexión con los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina en la presente memoria, los términos usados en la presente memoria tienen el significado siguiente:

15 "-Alquilo(C₁-C₁₀)" significa un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ó 10 átomos de carbono. Los -alquilos(C₁-C₁₀) 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(C₁-C₈) de cadena lineal, tales como metilo, etilo o propilo, reemplazan uno o ambos hidrógenos en un grupo -CH₂- de un alquilo de cadena lineal. Un hidrocarburo no cíclico ramificado significa que uno o más grupos -alquilo(C₁-C₁₀) de cadena lineal, tales como metilo, etilo o propilo, reemplazan uno o ambos hidrógenos en un grupo -CH₂- de un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal. Los -alquilos(C₁-C₁₀) ramificados representativos incluyen -*iso*-propilo, -*sec*-butilo, -*iso*-butilo, -*terc*-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.
- 5
- 10 En conexión con el grupo Z, "-alquilo(C₁-C₁₀)-" significa un resto de hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ó 10 átomos de carbono en el que dos átomos de hidrógeno en el mismo átomo de carbono o uno diferente del resto se eliminan figurativamente y se reemplazan por un enlace con uno de los dos grupos adyacentes. Los restos -alquilo(C₁-C₁₀)- representativos incluyen met-1,1-diilo, et-1,1-diilo, et-1,2-diilo, n-prop-1,1-diilo, n-prop-1,2-diilo, n-prop-1,3-diilo, n-but-1,1-diilo, n-but-1,2-diilo, n-but-1,3-diilo, n-but-1,4-diilo, *iso*-but-1,1-diilo, *iso*-but-1,2-diilo, *iso*-but-1,3-diilo, n-deca-1,1-diilo, n-deca-1,2-diilo, n-deca-1,3-diilo, n-deca-1,4-diilo, n-deca-1,5-diilo, n-deca-1,6-diilo, n-deca-1,7-diilo, n-deca-1,8-diilo, n-deca-1,9-diilo, n-deca-1,10-diilo, y semejantes.
- 15
- "-Alquilo(C₁-C₆)" significa un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5, ó 6 átomos de carbono. Los -alquilos(C₁-C₆) de cadena lineal representativos incluyen -metilo, -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo, y -n-hexilo. Los -alquilos(C₁-C₆) ramificados representativos incluyen -*iso*-propilo, -*sec*-butilo, -*iso*-butilo, -*terc*-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.
- 20
- 25 En conexión con el grupo Z, "-alquilo(C₁-C₆)-" significa un resto de hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5, ó 6 átomos de carbono en el que dos átomos de hidrógeno en el mismo átomo de carbono o uno diferente del resto se eliminan figurativamente y se reemplazan por un enlace con uno de los dos grupos adyacentes. Los restos -alquilo(C₁-C₆)- representativos incluyen met-1,1-diilo, et-1,1-diilo, et-1,2-diilo, n-prop-1,1-diilo, n-prop-1,2-diilo, n-prop-1,3-diilo, n-but-1,1-diilo, n-but-1,2-diilo, n-but-1,3-diilo, n-but-1,4-diilo, *iso*-but-1,1-diilo, *iso*-but-1,2-diilo, *iso*-but-1,3-diilo, y semejantes.
- 30
- "-Alquilo(C₁-C₄)" significa un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificado que tiene 1, 2, 3, ó 4 átomos de carbono. Los -alquilos(C₁-C₄) de cadena lineal representativos incluyen -metilo, -etilo, -n-propilo, y -n-butilo. Los -alquilos(C₁-C₄) ramificados representativos incluyen -*iso*-propilo, -*sec*-butilo, -*iso*-butilo, y *terc*-butilo.
- 35
- 40 En conexión con el grupo Z, "-alquilo(C₁-C₄)-" significa un resto de hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificado que tiene 1, 2, 3, ó 4 átomos de carbono en el que dos átomos de hidrógeno en el mismo átomo de carbono o uno diferente del resto se eliminan figurativamente y se reemplazan por un enlace con uno de los dos grupos adyacentes. Los restos -alquilo(C₁-C₄)- representativos incluyen met-1,1-diilo, et-1,1-diilo, et-1,2-diilo, n-prop-1,1-diilo, n-prop-1,2-diilo, n-prop-1,3-diilo, n-but-1,2-diilo, n-but-1,3-diilo, n-but-1,4-diilo, y semejantes.
- 45
- "-Alquilo(C₁-C₃)" significa un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificado que tiene 1, 2, ó 3 átomos de carbono. Los -alquilos(C₁-C₃) de cadena lineal representativos incluyen -metilo, -etilo, y -n-propilo. Los -alquilos(C₁-C₃) ramificados representativos incluyen -*iso*-propilo.
- 50
- 55 En conexión con el grupo Z, "alquilo-(C₁-C₃)-" significa un resto de hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificado que tiene 1, 2, ó 3 átomos de carbono en el que dos átomos de hidrógeno en el mismo átomo de carbono o uno diferente del resto se eliminan figurativamente y se reemplazan por un enlace con uno de los dos grupos adyacentes. Los restos -alquilo(C₁-C₃)- representativos incluyen met-1,1-diilo, et-1,1-diilo, et-1,2-diilo, n-prop-1,1-diilo, n-prop-1,2-diilo, n-prop-1,3-diilo, y semejantes.
- "-Alquilo(C₁-C₂)" significa un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal que tiene 1 ó 2 átomos de carbono. Los -alquilos(C₁-C₂) representativos incluyen -metilo y -etilo.
- En conexión con el grupo Z, "-alquilo(C₁-C₂)-" significa un resto de hidrocarburo no cíclico de cadena lineal que tiene 1 ó 2 átomos de carbono en el que dos átomos de hidrógeno en el mismo átomo de carbono o uno diferente del resto se eliminan figurativamente y se reemplazan por un enlace con uno de los dos grupos adyacentes. Los restos -alquilo(C₁-C₂)- representativos incluyen met-1,1-diilo, et-1,1-diilo, y et-1,2-diilo.
- "-Alqueno(C₂-C₁₀)" significa un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificado que tiene 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ó 10 átomos de carbono y que incluye al menos un enlace doble carbono-carbono. Un alqueno ramificado significa que uno o más grupos -alquilo(C₁-C₈) de cadena lineal, tales como metilo, etilo o propilo, reemplazan uno o ambos hidrógenos en un grupo -CH₂- o -CH= de un alqueno de cadena lineal. Los alquenos(C₂-C₁₀) de cadena lineal y ramificados representativos incluyen -vinilo, -alilo, -1-butenilo, -2-butenilo, -*iso*-butenilo, -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 semejantes.

- En conexión con el grupo Z, "-alqueno(C₂-C₁₀)-" significa un resto de hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificado que tiene 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ó 10 átomos de carbono y que incluye al menos un enlace doble carbono-carbono en el que dos átomos de hidrógeno en el mismo átomo de carbono o uno diferente del resto se eliminan figurativamente y se reemplazan por un enlace con uno de los dos grupos adyacentes. Los restos -alqueno(C₂-C₁₀)- representativos incluyen vin-1,1-diilo, vin-1,2-diilo, prop-1-en-1,1-diilo, prop-1-en-1,2-diilo, prop-1-en-1,3-diilo, prop-2-en-1,1-diilo, prop-2-en-1,3-diilo, 2-metilprop-1-en-3,3-diilo, but-2-en-1,1-diilo, but-1-en-4,4-diilo, but-1-en-1,4-diilo, but-2-en-1,4-diilo, but-3-en-1,4-diilo, but-1-en-1,3-diilo, y semejantes.
- 5
- "-Alqueno(C₂-C₆)" significa un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificado que tiene 2, 3, 4, 5, ó 6 átomos de carbono y que incluye al menos un enlace doble carbono-carbono. Los alquenos(C₂-C₆) de cadena lineal y ramificados 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 semejantes.
- 10
- En conexión con el grupo Z, "-alqueno(C₂-C₆)-" significa un resto de hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificado que tiene 2, 3, 4, 5, ó 6 átomos de carbono y que incluye al menos un enlace doble carbono-carbono en el que dos átomos de hidrógeno en el mismo átomo de carbono o uno diferente del resto se eliminan figurativamente y se reemplazan por un enlace con uno de los dos grupos adyacentes. Los restos -alqueno(C₂-C₆)- representativos incluyen vin-1,1-diilo, vin-1,2-diilo, prop-1-en-1,1-diilo, prop-1-en-1,2-diilo, prop-1-en-1,3-diilo, prop-2-en-1,1-diilo, prop-2-en-1,3-diilo, 2-metilprop-1-en-3,3-diilo, but-2-en-1,1-diilo, but-1-en-4,4-diilo, but-1-en-1,4-diilo, but-2-en-1,4-diilo, but-3-en-1,4-diilo, but-1-en-1,3-diilo, y semejantes.
- 15
- "-Alqueno(C₂-C₃)" significa un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal que tiene 2 ó 3 átomos de carbono y que incluye al menos un enlace doble carbono-carbono. Los alquenos(C₂-C₃) representativos incluyen -vinilo, -alilo, y 1-prop-1-enilo.
- 20
- En conexión con el grupo Z, "-alqueno(C₂-C₃)-" significa un resto de hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificado que tiene 2 ó 3 átomos de carbono y que incluye al menos un enlace doble carbono-carbono en el que dos átomos de hidrógeno en el mismo átomo de carbono o uno diferente del resto se eliminan figurativamente y se reemplazan por un enlace con uno de los dos grupos adyacentes. Los restos -alqueno(C₂-C₃)- representativos incluyen vin-1,1-diilo, vin-1,2-diilo, prop-1-en-1,1-diilo, prop-1-en-1,2-diilo, prop-1-en-1,3-diilo, prop-2-en-1,1-diilo, y prop-2-en-1,3-diilo.
- 25
- "-Alquino(C₂-C₁₀)" significa un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificado que tiene 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ó 10 átomos de carbono y que incluye al menos un enlace triple carbono-carbono. Un alquino ramificado significa que uno o más grupos -alquilo(C₁-C₈) de cadena lineal, tales como metilo, etilo o propilo, reemplazan uno o ambos hidrógenos en un grupo -CH₂- de un alquino de cadena lineal. Los alquinos(C₂-C₁₀) de cadena lineal y ramificados 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 semejantes.
- 30
- "-Alquino(C₂-C₆)" significa un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificado que tiene 2, 3, 4, 5, ó 6 átomos de carbono y que incluye al menos un enlace triple carbono-carbono.. Los alquinos(C₂-C₆) de cadena lineal y ramificados 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 semejantes.
- 35
- "-Alcoxi(C₁-C₆)" significa un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificado que tiene uno o más grupos éter y 1, 2, 3, 4, 5, ó 6 átomos de carbono. Los alcoxis(C₁-C₆)a de cadena lineal y ramificados representativos incluyen -metoxi, -etoxi, -metoximetilo, -2-metoxietilo, -5-metoxipentilo, -3-etoxibutilo, (metoximetoxi)metilo-, 1-(metoxi)-1-metoxietilo-, trimetoximetilo-, 2-((metoxi)metoxi)-2-metilpropilo-, 3-(1,1,1-trimetoxipropano), (metoxi)trimetoximetilo-, (2,2,2-trimetoxietoxi)-, y semejantes.
- 40
- "-Alcoxi(C₁-C₄)" significa un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificado que tiene uno o más grupos éter y 1, 2, 3, ó 4 átomos de carbono. Los alcoxis (C₁-C₄) de cadena lineal y ramificados representativos incluyen -metoxi, -etoxi, -metoximetilo, -2-metoxietilo, (metoximetoxi)metilo-, 1-(metoxi)-1-metoxietilo-, trimetoximetilo-, y semejantes.
- 45
- "-Cicloalquilo(C₃-C₁₄)" significa un hidrocarburo monocíclico saturado que tiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, ó 14 átomos de carbono. Los cicloalquilos(C₃-C₁₄) representativos son -ciclopropilo, -ciclobutilo, -ciclopentilo, -ciclohexilo, -cicloheptilo, -ciclooctilo, -ciclononilo, -ciclodecilo, cicloundecilo, -ciclododecilo, y -ciclotetradecilo.
- 50
- "-Cicloalquilo(C₃-C₁₂)" significa un hidrocarburo monocíclico saturado que tiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, ó 12 átomos de carbono. Los cicloalquilos(C₃-C₁₂) representativos son -ciclopropilo, -ciclobutilo, -ciclopentilo, -ciclohexilo, -cicloheptilo, -ciclooctilo, -ciclononilo, -ciclodecilo, -cicloundecilo, y -ciclododecilo.
- "-Cicloalquilo(C₆-C₁₂)" significa un hidrocarburo monocíclico saturado que tiene 6, 7, 8, 9, 10, 11, ó 12 átomos de carbono. Los cicloalquilos(C₆-C₁₂) representativos son -ciclohexilo, -cicloheptilo, -ciclooctilo, -ciclononilo, -ciclodecilo, -cicloundecilo, y -ciclododecilo.
- 55

- "-Cicloalquilo(C₄-C₈)" o "anillo cicloalquilo de 4 a 8 miembros" significa un hidrocarburo monocíclico saturado que tiene 4, 5, 6, 7, u 8 átomos de carbono. Los -cicloalquilos(C₄-C₈) representativos son -ciclobutilo, -ciclopentilo, -ciclohexilo, -cicloheptilo, y -ciclooctilo.
- 5 "-Cicloalquilo(C₃-C₈)" significa un hidrocarburo monocíclico saturado que tiene 3, 4, 5, 6, 7, u 8 átomos de carbono. Los cicloalquilos(C₃-C₈) representativos incluyen -ciclopropilo, -ciclobutilo, -ciclopentilo, -ciclohexilo, -cicloheptilo, y -ciclooctilo.
- "-Cicloalquilo(C₃-C₇)" significa un hidrocarburo monocíclico saturado que tiene 3, 4, 5, 6, ó 7 átomos de carbono. Los cicloalquilos(C₃-C₇) representativos incluyen ciclopropilo, -ciclobutilo, -ciclopentilo, -ciclohexilo, y -cicloheptilo.
- 10 "-Bicicloalquilo(C₆-C₁₄)" significa un sistema de anillos de hidrocarburo bicíclico que tiene 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, ó 14 átomos de carbono y al menos un anillo alquilo cíclico saturado. Los -bicicloalquilos(C₆-C₁₄) 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 semejantes.
- 15 "-Tricicloalquilo(C₈-C₂₀)" significa un sistema de anillos de hidrocarburo tricíclico que tiene 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, ó 20 átomos de carbono y al menos un anillo alquilo cíclico saturado; así, uno de los anillos puede comprender, por ejemplo, benzo. Los -tricicloalquilos(C₈-C₂₀) representativos incluyen -pirenilo, -adamantilo, -noradamantilo, -1,2,3,4-tetrahidroantraceno, -1,2,3,4,4a,9,9a,10-octahidroantraceno, -perhidroantraceno, -aceantrenilo, -1,2,3,4-tetrahidrofenantrenilo, -5,6,7,8-tetrahidrofenantrenilo, -1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantrenilo, -perhidrofenantrenilo, -tetradecahidro-1*H*-ciclohepta[*a*]naftalenilo, -tetradecahidro-1*H*-cicloocta[*e*]indenilo, -tetradecahidro-1*H*-ciclohepta[*e*]azulenilo, -hexadecahidrocicloocta[*b*]naftalenilo, -hexadecahidrociclohepta[*a*]heptalenilo, -triciclo-pentadecanilo, -triciclo-octadecanilo, -triciclo-nonadecanilo, -triciclo-icosanilo, -2,3-benzobiciclo[2.2.2]octanilo, -6,7-benzobiciclo[3.2.1]octanilo, -9,10-benzobiciclo[3.3.2]decanilo, -2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1*H*-fluorenilo, -1,2,3,4,4a,8b-hexahidrobifenilenilo, y semejantes.
- 20
- 25 "-Cicloalqueno(C₃-C₁₄)" significa un hidrocarburo cíclico no aromático que tiene al menos un enlace doble carbono-carbono en el sistema cíclico y 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, ó 14 átomos de carbono. Los cicloalquenos(C₃-C₁₄) representativos incluyen -ciclopropeno, -ciclobuteno, -ciclopenteno, -ciclopentadieno, -ciclohexeno, -ciclohexadieno, -ciclohepteno, -cicloheptadieno, -cicloheptatrieno, -cicloocteno, -ciclooctadieno, -ciclooctatrieno, -ciclooctatetraeno, -ciclononeno, -ciclononadieno, -ciclononatrieno, -ciclodeceno, -ciclodecadieno, -ciclotetradeceno, -ciclododecadieno, y semejantes.
- 30
- "-Cicloalqueno(C₅-C₁₄)" significa un hidrocarburo cíclico no aromático que tiene al menos un enlace doble carbono-carbono en el sistema cíclico y 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, ó 14 átomos de carbono. Los cicloalquenos(C₅-C₁₄) representativos incluyen -ciclopenteno, -ciclopentadieno, -ciclohexeno, -ciclohexadieno, -ciclohepteno, -cicloheptadieno, -cicloheptatrieno, -cicloocteno, -ciclooctadieno, -ciclooctatrieno, -ciclooctatetraeno, -ciclononeno, -ciclononadieno, -ciclononatrieno, -ciclodeceno, -ciclodecadieno, -ciclotetradeceno, -ciclododecadieno, y semejantes.
- 35
- "-Cicloalqueno(C₆-C₁₂)" significa un hidrocarburo cíclico no aromático que tiene al menos un enlace doble carbono-carbono en el sistema cíclico y 6, 7, 8, 9, 10, 11, ó 12 átomos de carbono. Los cicloalquenos(C₆-C₁₂) representativos incluyen -ciclohexeno, -ciclohexadieno, -ciclohepteno, -cicloheptadieno, -cicloheptatrieno, -cicloocteno, -ciclooctadieno, -ciclooctatrieno, -ciclooctatetraeno, -ciclononeno, -ciclononadieno, -ciclodeceno, -ciclodecadieno, -ciclotetradeceno, -ciclododecadieno, y semejantes.
- 40
- "-Cicloalqueno(C₅-C₁₀)" significa un hidrocarburo cíclico no aromático que tiene al menos un enlace doble carbono-carbono en el sistema cíclico y 5, 6, 7, 8, 9, ó 10 átomos de carbono. Los cicloalquenos(C₅-C₁₀) representativos incluyen -ciclopenteno, -ciclopentadieno, -ciclohexeno, -ciclohexadieno, -ciclohepteno, -cicloheptadieno, -cicloheptatrieno, -cicloocteno, -ciclooctadieno, -ciclooctatrieno, -ciclooctatetraeno, -ciclononeno, -ciclononadieno, -ciclodeceno, -ciclodecadieno, y semejantes.
- 45
- "-Cicloalqueno(C₅-C₈)" significa un hidrocarburo cíclico no aromático que tiene al menos un enlace doble carbono-carbono en el sistema cíclico y 5, 6, 7, u 8 átomos de carbono. Los cicloalquenos(C₅-C₈) representativos incluyen -ciclopenteno, -ciclopentadieno, -ciclohexeno, -ciclohexadieno, -ciclohepteno, -cicloheptadieno, -cicloheptatrieno, -cicloocteno, -ciclooctadieno, -ciclooctatrieno, -ciclooctatetraeno, y semejantes.
- 50
- "-Bicicloalqueno(C₇-C₁₄)" significa un sistema de anillos de hidrocarburo bicíclico que tiene al menos un enlace doble carbono-carbono en cada anillo y 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, ó 14 átomos de carbono. Los -bicicloalquenos(C₇-C₁₄) representativos incluyen -biciclo[3.2.0]hept-2-enilo, -indenilo, -pentaleno, -naftalenilo, -azulenilo, -heptalenilo, -1,2,7,8-tetrahidronaftalenilo, -norborneno, y semejantes.
- 55 "-Tricicloalqueno(C₈-C₂₀)" significa un sistema de anillos de hidrocarburo tricíclico que tiene al menos un enlace doble carbono-carbono en cada anillo y 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, ó 20 átomos de carbono. Los -tricicloalquenos(C₈-C₂₀) representativos incluyen -antraceno, -fenantrenilo, -fenalenilo, -acenaftalenilo, -as-

indaceno, -s-indaceno, -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*]heptalenilo, -1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-tetradecahidro-diciclohepta[*a,c*]cicloocteno, -2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-dodecahidro-1*H*-dibenzo[*a,d*]clononeno, y semejantes.

5 "-Heterociclo(3 a 7 miembros)" o "-heterociclo(3 a 7 miembros)" significa un anillo heterocíclico monocíclico de 3 a 7 miembros, es decir, un anillo monocíclico que comprende al menos un heteroátomo, que es bien saturado, insaturado, no aromático o aromático. Un heterociclo de 3 miembros contiene 1 heteroátomo, un heterociclo de 4 miembros puede contener 1 ó 2 heteroátomos, un heterociclo de 5 miembros puede contener 1, 2, 3, ó 4 heteroátomos, un heterociclo de 6 miembros puede contener 1, 2, 3, ó 4 heteroátomos, y un heterociclo de 7 miembros puede contener 1, 2, 3, 4, ó 5 heteroátomos. Cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, que puede estar cuaternizado; oxígeno; y azufre, incluyendo sulfóxido y sulfona. El -heterociclo(3 a 7 miembros) puede estar unido a través de un átomo de nitrógeno o carbono. Los -heterociclos(3 a 7 miembros) representativos incluyen piridilo, furilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolidinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazinilo, morfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 2,3-dihidrofuranilo, dihidropirano, hidantoinilo, valerolactamilo, oxirano, oxetano, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopirano, y semejantes.

20 "-Heterociclo(5 ó 6 miembros)" o "-heterociclo(5 ó 6 miembros)" significa un anillo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros, es decir, un anillo monocíclico que comprende al menos un heteroátomo, que es bien saturado, insaturado no aromático o aromático. Un heterociclo de 5 miembros puede contener 1, 2, 3, ó 4 heteroátomos y un heterociclo de 6 miembros puede contener 1, 2, 3, ó 4 heteroátomos. Cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, que puede estar cuaternizado; oxígeno; y azufre, incluyendo sulfóxido y sulfona. El -heterociclo(5 ó 6 miembros) puede estar unido a través de un átomo de nitrógeno o carbono. Los -heterociclos(5 ó 6 miembros) representativos incluyen piridilo, furilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolidinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazinilo, morfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 2,3-dihidrofuranilo, dihidropirano, hidantoinilo, valerolactamilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopirano, tetrazolilo, y semejantes.

30 "-Bicicloheterociclo(7 a 10 miembros)" o "-bicicloheterociclo(7 a 10 miembros)" significa un anillo heterocíclico, bicíclico de 7 a 10 miembros, cada anillo del cual es bien independientemente saturado, insaturado no aromático o aromático, es decir, en el que al menos un anillo comprende al menos un heteroátomo. Un -bicicloheterociclo(7 a 10 miembros) contiene 1, 2, 3, ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, que puede estar cuaternizado; oxígeno; y azufre, incluyendo sulfóxido y sulfona. El -bicicloheterociclo(7 a 10 miembros) puede estar unido a través de un átomo de nitrógeno o de carbono. Los -bicicloheterociclos(7 a 10 miembros) representativos incluyen -quinolinilo, -isoquinolinilo, -2,3-dihidrobencofuranilo, -1,3-dihidroisobencofuranilo, -benzo[*d*][1,3]dioxolilo, -2,3-dihidrobencob[*b*]tiofenilo, -1,3-dihidrobencoc[*c*]tiofenilo, -benzo[*d*][1,3]ditiolilo, -cromonilo, -cromanilo, -2,3-dihidrobencob[*b*][1,4]dioxinilo, -tiocromonilo, -tiocromanilo, -2,3-dihidrobencob[*b*][1,4]ditiinilo, -coumarinilo, -indolilo, -indolizínilo, -benzo[*b*]furanilo, -benzo[*b*]tiofenilo, -indazolilo, -purinilo, -4*H*-quinolizínilo, -isoquinolilo, -quinolilo, -ftalazinilo, -naftiridinilo, -indolinilo, -isoindolinilo, -1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, -1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, y semejantes.

45 "-Cicloalcoxi(C₃-C₁₂)" significa un hidrocarburo monocíclico saturado que tiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, ó 12 átomos de carbono en el que al menos uno de los átomos de carbono está reemplazado por un átomo de oxígeno. Los cicloalcoxi(C₃-C₁₂) representativos son -oxirano, -oxetano, -tetrahidrofuranilo, -tetrahidro-2*H*-pirano, -1,4-dioxano, -oxepano, -1,4-dioxepano, -oxocano, -1,5-dioxocano, -1,3,5-trioxocano, -oxonano, -1,5-dioxonano, -1,4,7-trioxonano, -oxaciclododecano, -1,7-dioxaciclododecano, y -1,5,9-trioxaciclododecano.

"-Cicloalcoxi(C₃-C₇)" significa un hidrocarburo monocíclico saturado que tiene 3, 4, 5, 6, ó 7 átomos de carbono en el que al menos uno de los átomos de carbono está reemplazado por un átomo de oxígeno. Los cicloalcoxi(C₃-C₇) representativos son -oxirano, -oxetano, -tetrahidrofuranilo, -tetrahidro-2*H*-pirano, -1,4-dioxano, -oxepano, y -1,4-dioxepano.

50 "-Arilo(C₁₄)" significa un resto carbocíclico aromático de 14 miembros tal como -antrilo o -fenantrilo.

"-Heteroarilo(5 a 10 miembros)" significa un anillo heterociclo aromático de 5 a 10 miembros, incluyendo tanto sistemas de anillos mono como bicíclicos, es decir, un anillo aromático monocíclico que comprende al menos un heteroátomo seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre o un anillo aromático bicíclico en el que al menos un anillo comprende al menos un heteroátomo seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En una realización, un -heteroarilo(5 a 10 miembros) monocíclico comprende al menos dos heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En otra realización, un -heteroarilo(5 a 10 miembros) bicíclico comprende al menos dos heteroátomos, presentes en el mismo anillo o en anillos diferentes, estando cada heteroátomo seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En otra realización, uno de los anillos -heteroarilos(5 a 10 miembros) contienen al menos un átomo de carbono. En otra realización, los dos anillos -heteroarilos(5 a 10 miembros) bicíclicos contiene al menos un átomo de carbono. Los

-heteroarilos(5 a 10 miembros) representativos incluyen piridilo, furilo, benzofuranilo, tiofenilo, benzotiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirrolilo, indolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolinilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiadiazolilo, triazinilo, tienilo, cinolinilo, ftalazinilo, y quinazolinilo.

- 5 "-Heteroarilo(5 ó 6 miembros)" significa un anillo heterociclo aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros, es decir, un anillo aromático monocíclico que comprende al menos un heteroátomo seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En una realización, el anillo -heteroarilo(5 ó 6 miembros) contiene al menos un átomo de carbono. Los -heteroarilos(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.

10 "-CH₂(halo)" significa un grupo metilo en el que uno de los hidrógenos del grupo metilo se ha reemplazado por un halógeno. Los grupos -CH₂(halo) representativos incluyen -CH₂F, -CH₂Cl, -CH₂Br, y -CH₂I.

- 15 "-CH(halo)₂" significa un grupo metilo en el que dos de los hidrógenos del grupo metilo se han reemplazado independientemente por un halógeno. Los grupos -CH(halo)₂ representativos incluyen -CHF₂, -CHCl₂, -CHBr₂, -CHBrCl, -CHClI, y -CHI₂.

"-C(halo)₃" significa un grupo metilo en el que cada uno de los hidrógenos del grupo metilo se ha reemplazado independientemente por un halógeno. Los grupos -C(halo)₃ representativos incluyen -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -CI₃, -CF₂Br, -CF₂Cl, -CCl₂F, y -CFCIBr.

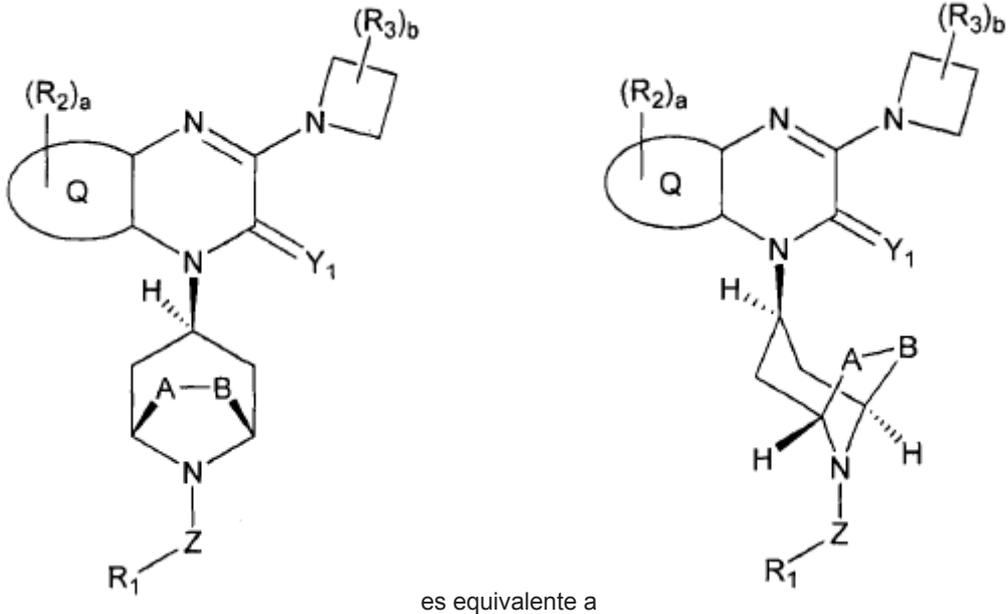
"-Halógeno" o "-halo" significa -F, -Cl, -Br, o -I.

- 20 "Oxo", "=O", y semejantes tal y como se usan en la presente memoria significan un átomo de oxígeno unido por un doble enlace a carbono u otro elemento.

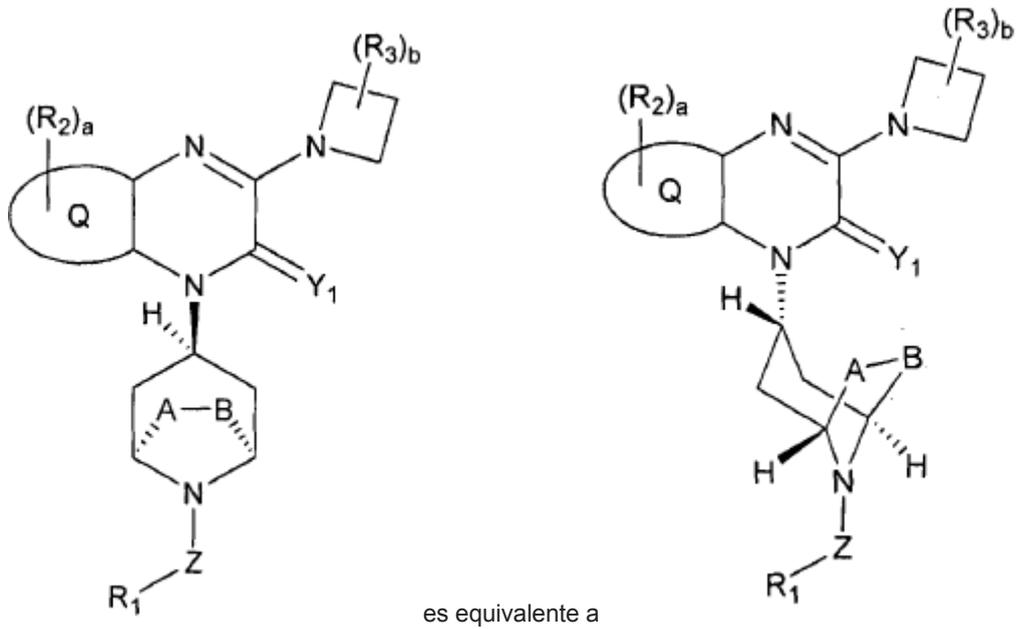
"Tiooxo", "tioxo", "=S", y semejantes tal y como se usan en la presente memoria significan un átomo de azufre unido por un doble enlace a carbono u otro elemento.

- 25 "Puente(C₂-C₆)" tal y como se usa en la presente memoria significa una cadena hidrocarbonada que contiene 2 a 6 átomos de carbono uniendo dos átomos del anillo piperidina de Fórmula (I) para formar un sistema de anillo bicíclico fusionado. Por ejemplo, los compuestos de la descripción pueden comprender un puente(C₂-C₆) uniendo las posiciones 2 y 6 del anillo piperidina (A-B pueden formar conjuntamente un puente(C₂-C₆)). Los compuestos ejemplares de la descripción incluyen aquellos con un puente(C₂) no sustituido, -CH₂-CH₂-, uniendo las posiciones 2 y 6 del anillo piperidina (A-B pueden formar conjuntamente un puente(C₂)); un puente(C₃) no sustituido, -CH₂-CH₂-CH₂-, uniendo las posiciones 2 y 6 del anillo piperidina (A-B pueden formar conjuntamente un puente(C₃)); un puente(C₄) no sustituido, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, uniendo las posiciones 2 y 6 del anillo piperidina (A-B pueden formar conjuntamente un puente(C₄)); un puente(C₅) no sustituido, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, uniendo las posiciones 2 y 6 del anillo piperidina (A-B pueden formar conjuntamente un puente(C₅)); o un puente(C₆) no sustituido, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, uniendo las posiciones 2 y 6 del anillo piperidina (A-B pueden formar conjuntamente un puente(C₆)). Los ejemplos de compuestos en los que A-B pueden formar conjuntamente un puente(C₂-C₆) incluyen los compuestos que comprenden los sistemas de anillo siguientes: 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. Los ejemplos de un puente(C₂-C₆) que contiene -HC=CH- en el puente(C₂-C₆) incluyen -HC=CH-, -CH₂-HC=CH-, -HC=CH-CH₂-, -CH₂-HC=CH-CH₂-, y semejantes. Los ejemplos de un puente(C₂-C₆) que contiene -O- en el puente(C₂-C₆) incluyen -CH₂-O-CH₂- (que contiene 2 átomos de carbono), -CH₂-O-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-O-CH₂- (conteniendo cada uno 3 átomos de carbono), -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₂- (conteniendo cada uno 4 átomos de carbono), y semejantes.

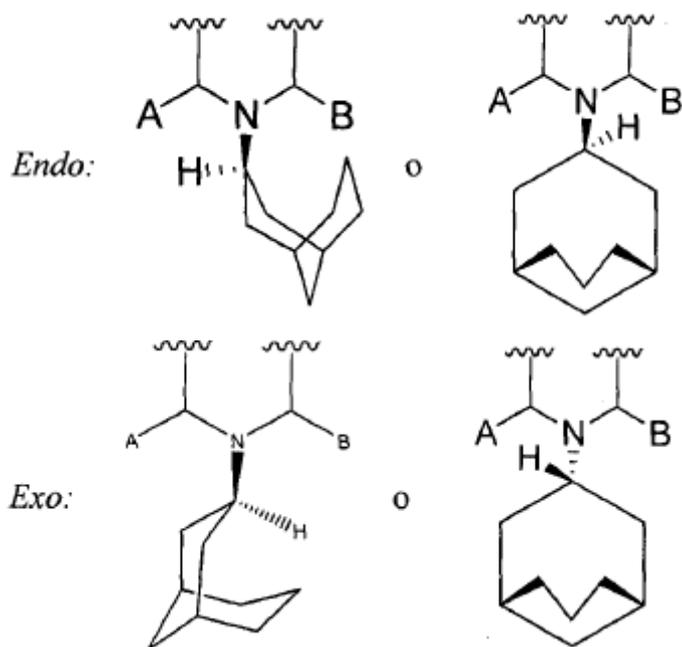
- 45 En los compuestos de la descripción que comprenden un puente uniendo las posiciones 2 y 6 del anillo piperidina (por ejemplo, A-B pueden formar conjuntamente un puente(C₂-C₆)), para, por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), el puente *endo* ejemplar:



En los compuestos de la descripción que comprenden un puente uniendo las posiciones 2 y 6 del anillo piperidina (por ejemplo, A-B pueden formar conjuntamente un puente(C₂-C₆)), para, por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), el puente *exo* ejemplar:

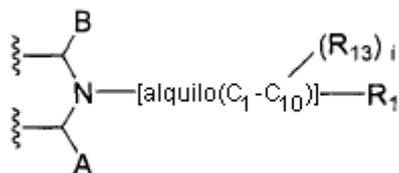


En los compuestos de la descripción en los que el grupo -Z-R₁ comprende un grupo bicíclico, este grupo bicíclico puede tener dos orientaciones. Por ejemplo, para un grupo -Z-R₁ que es un -bicicloalquilo(C₆-C₁₄), por ejemplo, biciclo[3.3.1]nonanilo, unido directamente al nitrógeno del anillo piperidina, son posibles las orientaciones siguientes:



Tal y como se usa en la presente memoria en conexión con "-[alquilo(C₁-C₁₀) sustituido opcionalmente por R₁₃]_h", cuando h es 1 significa que el Z-R₁ unido al anillo piperidina que porta los sustituyentes A y B se entiende que aparece como sigue:

5



en el que, cuando i es 0, el -alquilo(C₁-C₁₀)- no está sustituido por un grupo R₁₃ y, cuando i es 1, el -alquilo(C₁-C₁₀)- está sustituido por un grupo R₁ en el átomo de carbono eliminado más alejado del anillo piperidina que porta los sustituyentes A y B y está sustituido por un grupo R₁₃ en cualquier átomo de carbono del -alquilo(C₁-C₁₀)- incluyendo en el átomo de carbono eliminado más alejado del anillo piperidina que porta los sustituyentes A y B. En una realización, R₁₃ se selecciona de:

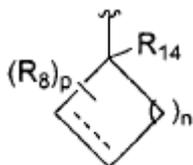
10

(a) -halo, -OH, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -N(R₆)₂, y -C(=O)OV₁; y

(b) -alquilo(C₁-C₁₀), -alqueno(C₂-C₁₀), -Oalquilo(C₁-C₆), -cicloalqueno(C₅-C₁₀), y -heterociclo(5 ó 6 miembros), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, 3, ó 4 grupos R₈ seleccionados independientemente; y

15

(c)



(iv)

en el que R₁₄ es -H y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, y 7;

(d) -fenilo y -heteroarilo(5 ó 6 miembros), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1 ó 2 grupos R₇ seleccionados independientemente.

En otra realización, R₁₃ se selecciona de:

20

(a) -halo, -OH, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -N(R₆)₂, y -C(=O)OV₁; y

(b) -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), -Oalquilo(C₁-C₄), y -heterociclo(5 ó 6 miembros), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1 ó 2 grupos R₈ seleccionados independientemente; y

(c)

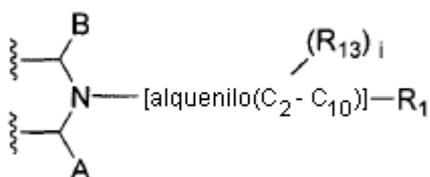


(i)

en el que R_{14} es -H y n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5, 6, y 7;

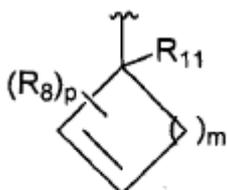
(d) -fenilo y -heteroarilo(5 ó 6 miembros), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1 ó 2 grupos R_7 seleccionados independientemente.

- 5 "[Alqueno(C_2-C_{10}) sustituido opcionalmente por R_{13}]" tal y como se usa en la presente memoria en conexión con $Z-R_1$ significa que el $Z-R_1$ unido al anillo piperidina que porta los sustituyentes A y B se entiende que aparece como sigue:



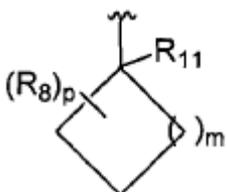
- 10 en el que, cuando i es 0, el -alqueno(C_2-C_{10})- no está sustituido por un grupo R_{13} y, cuando i es 1, el -alqueno(C_2-C_{10})- está sustituido por un grupo R_1 en el átomo de carbono eliminado más alejado del anillo piperidina que porta los sustituyentes A y B y está sustituido por un grupo R_{13} en cualquier átomo de carbono del -alqueno(C_2-C_{10})- incluyendo en el átomo de carbono eliminado más alejado del anillo piperidina que porta los sustituyentes A y B.

- 15 Tal y como se usa en la presente memoria en conexión con la fórmula (i) de R_1 , cuando está presente la línea punteada como un enlace para proporcionar un enlace de un enlace doble, entonces la fórmula (i) se entiende que aparece como sigue



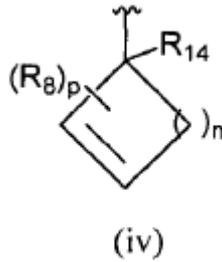
(i)

Tal y como se usa en la presente memoria en conexión con la fórmula (i) de R_1 , cuando está ausente la línea punteada, entonces la fórmula (i) se entiende que aparece como sigue

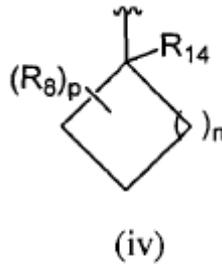


(i)

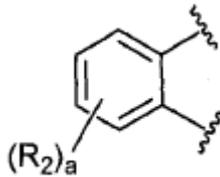
- 20 Tal y como se usa en la presente memoria en conexión con la fórmula (iv) de R_{13} , cuando está presente la línea punteada como un enlace para proporcionar un enlace de un enlace doble, entonces la fórmula (iv) se entiende que aparece como sigue



Tal y como se usa en la presente memoria en conexión con la fórmula (iv) de R₁₃, cuando está ausente la línea punteada, entonces la fórmula (iv) se entiende que aparece como sigue

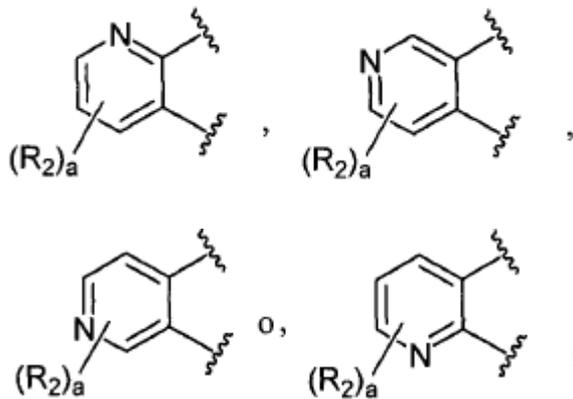


- 5 La expresión "benzo," "grupo benzo" y semejantes, cuando se usa en conexión con el grupo Q, significa



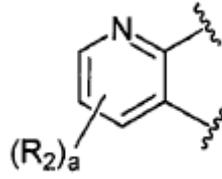
en el que R₂, y a se han definido anteriormente para los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina de Fórmula (I).

La expresión "piridino," "grupo piridino" y semejantes, cuando se usa en conexión con el grupo Q, significa

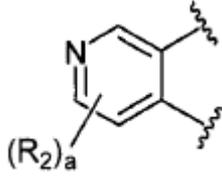


10

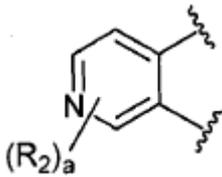
en el que R₂, y a se han definido anteriormente para los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina de Fórmula (I). En una realización, el grupo Q piridino sustituido opcionalmente es



En otra realización, el grupo Q piridino sustituido opcionalmente es

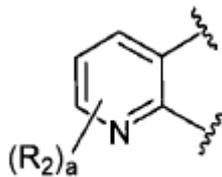


En otra realización, el grupo Q piridino sustituido opcionalmente es

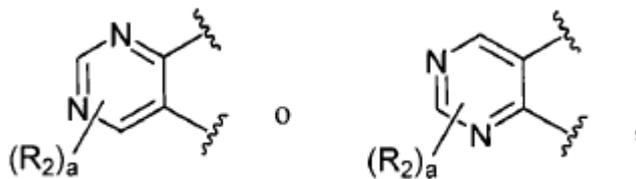


5

En otra realización, el grupo Q piridino sustituido opcionalmente es

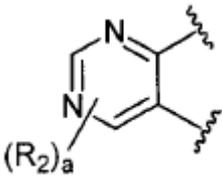


La expresión "pirimidino", "grupo pirimidino" y semejantes, cuando se usa en conexión con el grupo Q sustituido opcionalmente, significa

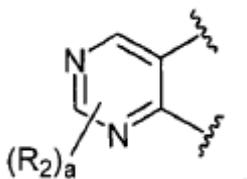


10

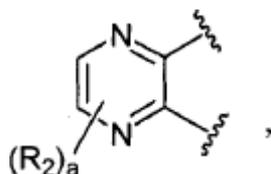
en el que R_2 y a se han definido anteriormente para los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina de Fórmula (I). En una realización, el grupo Q pirimidino sustituido opcionalmente es



En otra realización, el grupo Q pirimidino sustituido opcionalmente es

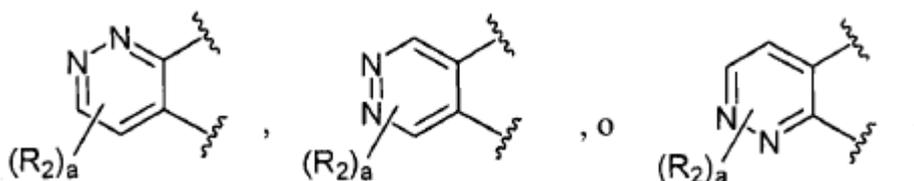


La expresión "pirazino", "grupo pirazino" y semejantes, cuando se usa en conexión con el grupo Q sustituido opcionalmente, significa

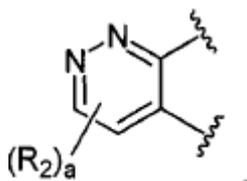


- 5 en el que R_2 y a se han definido anteriormente para los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina de Fórmula (I).

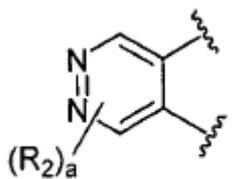
La expresión "piridazino", "grupo piridazino" y semejantes, cuando se usa en conexión con el grupo Q sustituido opcionalmente, significa



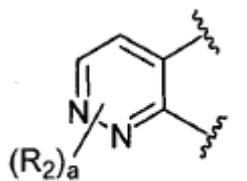
- 10 en el que R_2 y a se han definido anteriormente para los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina de Fórmula (I). En una realización, el grupo Q piridazino sustituido opcionalmente es



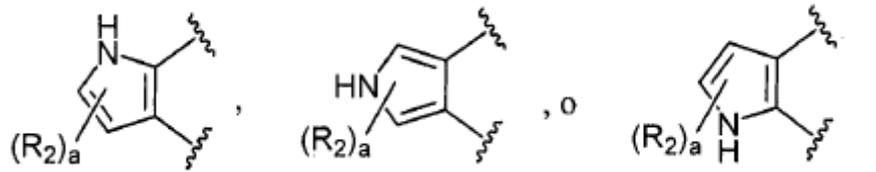
En otra realización, el grupo Q piridazino sustituido opcionalmente es



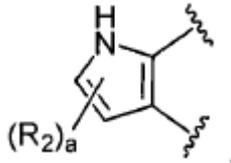
- 15 En otra realización, el grupo Q piridazino sustituido opcionalmente es



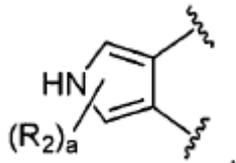
La expresión "pirrolino", "grupo pirrolino" y semejantes, cuando se usa en conexión con el grupo Q sustituido opcionalmente, significa



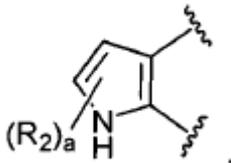
en el que R_2 y a se han definido anteriormente para los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina de Fórmula (I). En una realización, el grupo Q pirrolino sustituido opcionalmente es



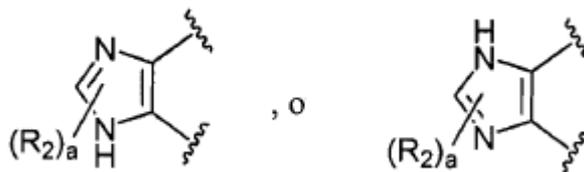
5 En otra realización, el grupo Q pirrolino sustituido opcionalmente es



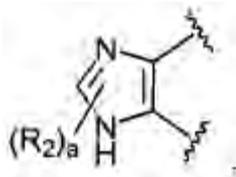
En otra realización, el grupo Q pirrolino sustituido opcionalmente es



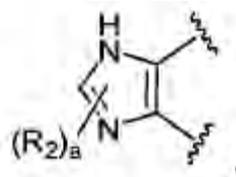
10 La expresión "imidazolino", "grupo imidazolino" y semejantes, cuando se usa en conexión con el grupo Q sustituido opcionalmente, significa



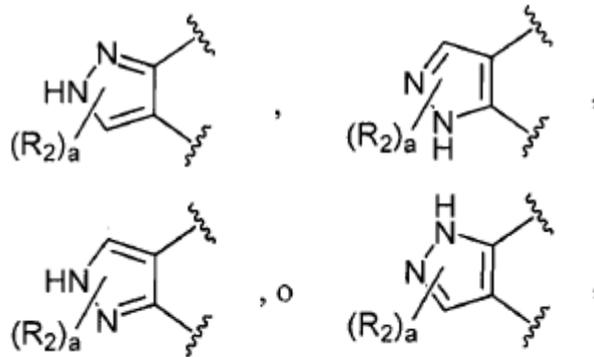
en el que R_2 y a se han definido anteriormente para los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina de Fórmula (I). En una realización, el grupo Q imidazolino sustituido opcionalmente es



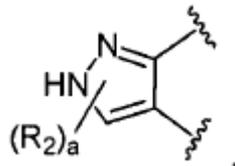
15 En otra realización, el grupo Q imidazolino sustituido opcionalmente es



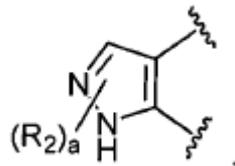
La expresión "pirazolino", "grupo pirazolino" y semejantes, cuando se usa en conexión con el grupo Q sustituido opcionalmente, significa



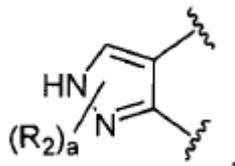
- 5 en el que R_2 y a se han definido anteriormente para los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina de Fórmula (I). En una realización, el grupo Q pirazolino sustituido opcionalmente es



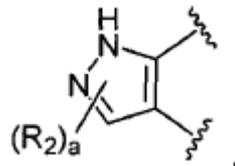
En otra realización, el grupo Q pirazolino sustituido opcionalmente es



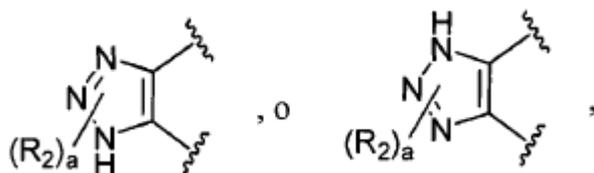
- 10 En otra realización, el grupo Q pirazolino sustituido opcionalmente es



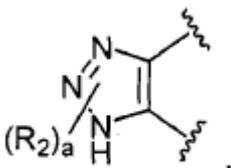
En otra realización, el grupo Q pirazolino sustituido opcionalmente es



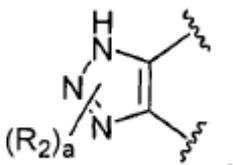
- 15 La expresión "triazolino", "grupo triazolino" y semejantes, cuando se usa en conexión con el grupo Q sustituido opcionalmente, significa



en el que R_2 y a se han definido anteriormente para los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina de Fórmula (I). En una realización, el grupo Q triazolino sustituido opcionalmente es

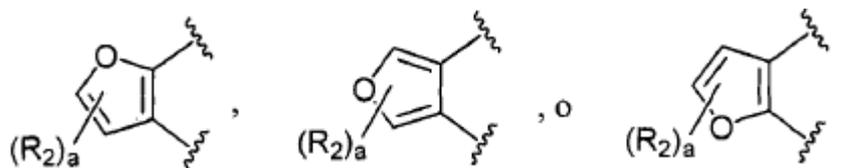


En otra realización, el grupo Q triazolino sustituido opcionalmente es



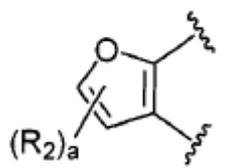
5

La expresión "furano", "grupo furano" y semejantes, cuando se usa en conexión con el grupo Q sustituido opcionalmente, significa

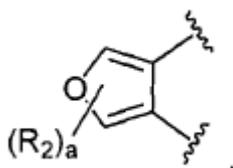


10

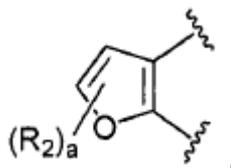
en el que R_2 y a se han definido anteriormente para los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina de Fórmula (I). En una realización, el grupo Q furano sustituido opcionalmente es



En otra realización, el grupo Q furano sustituido opcionalmente es

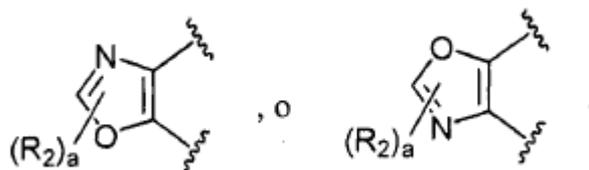


En otra realización, el grupo Q furano sustituido opcionalmente es

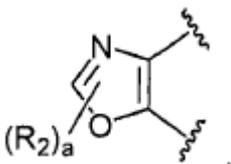


15

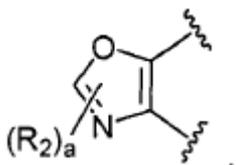
La expresión "oxazolino", "grupo oxazolino" y semejantes, cuando se usa en conexión con el grupo Q sustituido opcionalmente, significa



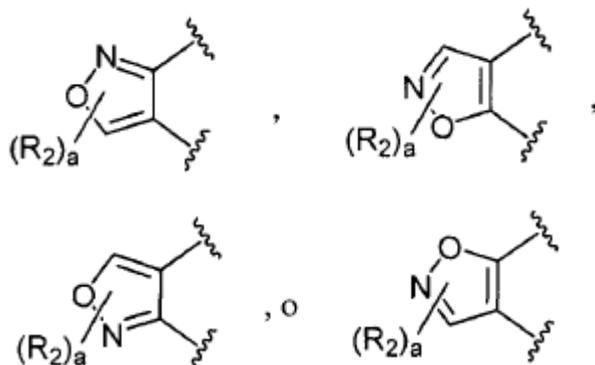
en el que R_2 y a se han definido anteriormente para los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina de Fórmula (I). En una realización, el grupo Q oxazolino sustituido opcionalmente es



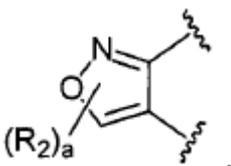
5 En otra realización, el grupo Q oxazolino sustituido opcionalmente es



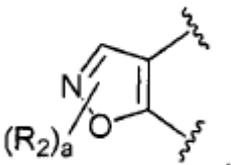
La expresión "isoxazolino", "grupo isoxazolino" y semejantes, cuando se usa en conexión con el grupo Q sustituido opcionalmente, significa



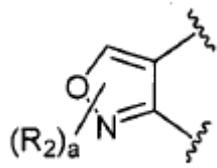
10 en el que R_2 y a se han definido anteriormente para los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina de Fórmula (I). En una realización, el grupo Q isoxazolino sustituido opcionalmente es



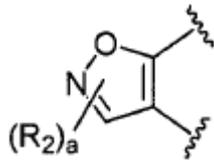
En otra realización, el grupo Q isoxazolino sustituido opcionalmente es



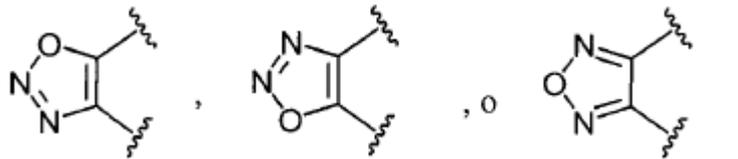
15 En otra realización, el grupo Q isoxazolino sustituido opcionalmente es



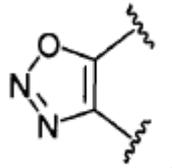
En otra realización, el grupo Q isoxazolino sustituido opcionalmente es



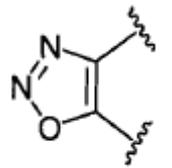
5 La expresión "oxadiazolino", "grupo oxadiazolino" y semejantes, cuando se usa en conexión con el grupo Q sustituido opcionalmente, significa



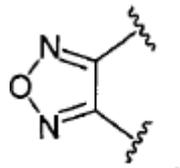
en el que R_2 y a se han definido anteriormente para los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina de Fórmula (I). En una realización, el grupo Q oxadiazolino sustituido opcionalmente es



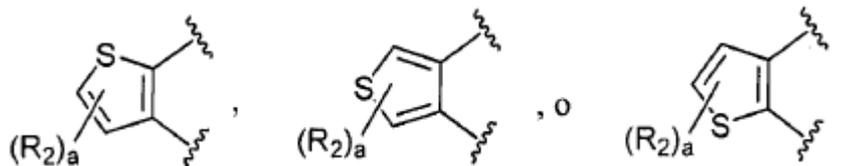
10 En otra realización, el grupo Q oxadiazolino sustituido opcionalmente es



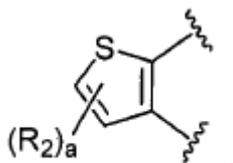
En otra realización, el grupo Q oxadiazolino sustituido opcionalmente es



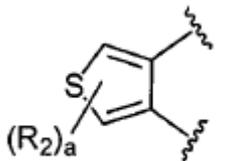
15 La expresión "tiofeno", "grupo tiofeno" y semejantes, cuando se usa en conexión con el grupo Q sustituido opcionalmente, significa



en el que R_2 y a se han definido anteriormente para los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina de Fórmula (I). En una realización, el grupo Q tiofeno sustituido opcionalmente es

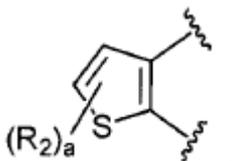


En otra realización, el grupo Q tiofeno sustituido opcionalmente es

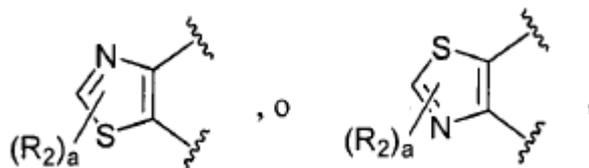


5

En otra realización, el grupo Q tiofeno sustituido opcionalmente es

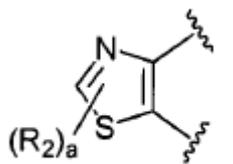


La expresión "tiazolino", "grupo tiazolino" y semejantes, cuando se usa en conexión con el grupo Q sustituido opcionalmente, significa

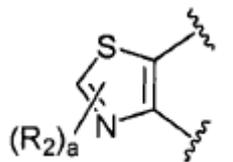


10

en el que R_2 y a se han definido anteriormente para los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina de Fórmula (I). En una realización, el grupo Q tiazolino sustituido opcionalmente es

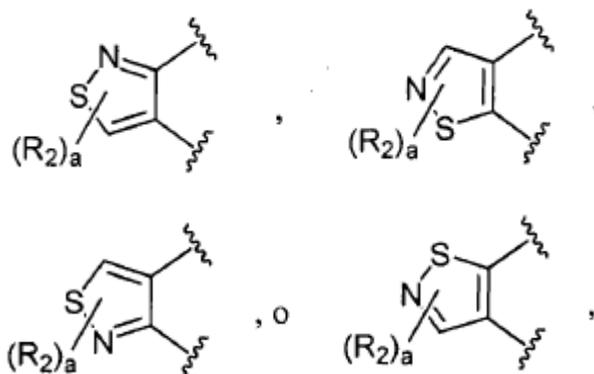


En otra realización, el grupo Q tiazolino sustituido opcionalmente es



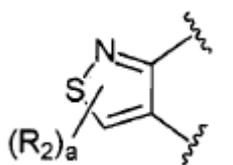
15

La expresión "isotiazolino", "grupo isotiazolino" y semejantes, cuando se usa en conexión con el grupo Q sustituido opcionalmente, significa

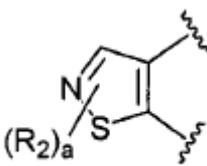


en el que R_2 y a se han definido anteriormente para los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina de Fórmula (I). En una realización, el grupo Q isotiazolino sustituido opcionalmente es

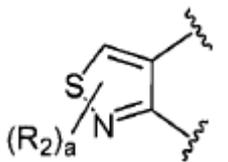
5



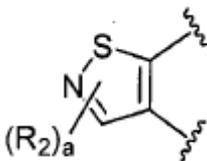
En otra realización, el grupo Q isotiazolino sustituido opcionalmente es



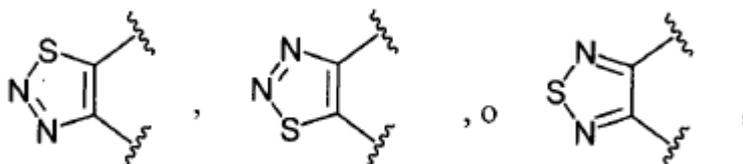
En otra realización, el grupo Q isotiazolino sustituido opcionalmente es



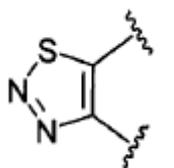
10 En otra realización, el grupo Q isotiazolino sustituido opcionalmente es



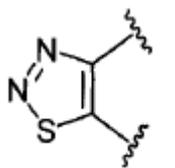
La expresión "tiadiazolino", "grupo tiadiazolino" y semejantes, cuando se usa en conexión con el grupo Q sustituido opcionalmente, significa



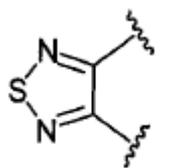
15 en el que R_2 y a se han definido anteriormente para los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina de Fórmula (I). En una realización, el grupo Q tiadiazolino sustituido opcionalmente es



En otra realización, el grupo Q tiadiazolino sustituido opcionalmente es

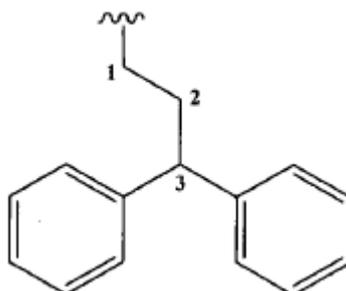


En otra realización, el grupo Q tiadiazolino sustituido opcionalmente es



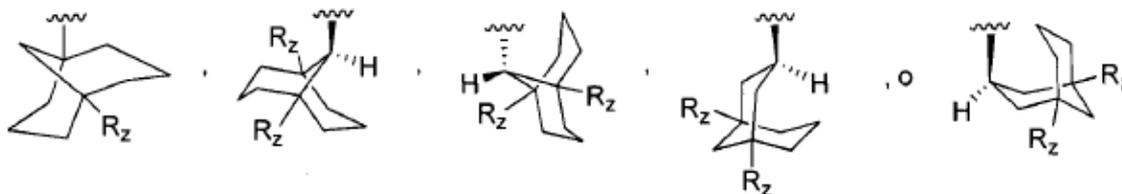
5

La expresión "3,3-difenilpropilo-" y semejantes, cuando se usa en conexión con el grupo Z-R₁, significa



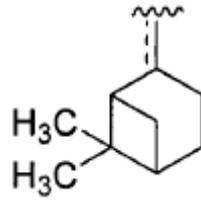
en el que el carbono 3 del propilo se indica por el número 3 en la estructura anterior.

10 En una realización, la expresión "biciclo[3.3.1]nonilo sustituido opcionalmente" y semejantes cuando se usa en conexión con el grupo R₁ sustituido opcionalmente se entiende que se refiere a una de las estructuras siguientes:

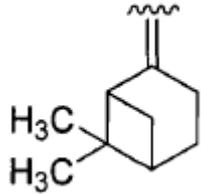


15 en las que los sustituyentes son como se han definido anteriormente para los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina de Fórmula (I); y en los que en una o más realizaciones, el grupo R₁ sustituido opcionalmente comprende una o más de las estructuras biciclo[3.3.1]nonilo sustituidas opcionalmente indicadas anteriormente.

En una realización, la expresión "-bicicloalquilo(C₆-C₁₄) sustituido opcionalmente" significa

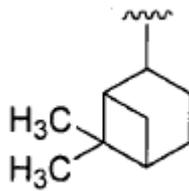


en el que la línea punteada indica la presencia o ausencia de un enlace. Cuando la línea punteada está presente como un enlace para proporcionar un enlace de un enlace doble, entonces el grupo se entiende que aparece como sigue

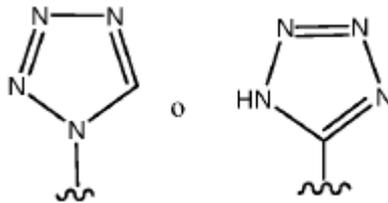


5

y cuando la línea punteada está ausente, entonces el grupo -bicicloalquilo(C₆-C₁₄) sustituido opcionalmente se entiende que aparece como sigue

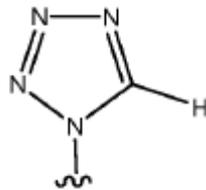


La expresión "grupo tetrazolilo" significa

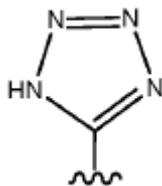


10

En una realización, el grupo tetrazolilo es



En otra realización, el grupo tetrazolilo es



5 Cuando un primer grupo está "sustituido con uno o más" segundos grupos, uno o más átomos de hidrógeno del primer grupo se reemplazan con un número correspondiente de segundos grupos. Cuando el número de segundos grupos es dos o más, cada segundo grupo puede ser el mismo o diferente. En una realización, un primer grupo está sustituido con hasta tres segundos grupos. En otra realización, un primer grupo está sustituido con uno o dos segundos grupos. En otra realización, un primer grupo está sustituido con dos segundos grupos. En otra realización, un primer grupo está sustituido con dos segundos grupos y cada segundo grupo es idéntico. En otra realización, un primer grupo está sustituido sólo con un segundo grupo.

10 El término "animal" incluye, pero no está limitado a, un animal humano o no humano, tal como un animal de compañía o ganado, por ejemplo, una vaca, mono, babuino, chimpancé, caballo, oveja, cerdo, pollo, pavo, codorniz, gato, perro, ratón, rata, conejo o cobaya.

La expresión "derivado farmacéuticamente aceptable", tal y como se usa en la presente memoria, incluye cualquier sal, solvato, profármaco, forma radiomarcada, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, otra forma estereoisomérica, mezcla racémica, isómero geométrico, y/o tautómero farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina de la descripción.

15 En una realización, el derivado farmacéuticamente aceptable es una sal, solvato, forma radiomarcada, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, otra forma estereoisomérica, mezcla racémica, isómero geométrico, y/o tautómero farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina de la descripción. En otra realización, el derivado farmacéuticamente aceptable es una sal, forma radiomarcada, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, otra forma estereoisomérica, mezcla racémica, isómero geométrico, y/o tautómero farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina de la descripción. En otra realización, el derivado farmacéuticamente aceptable es una sal, forma radiomarcada, estereoisómero, isómero geométrico, y/o tautómero farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina de la descripción. En otra realización, el derivado farmacéuticamente aceptable es una sal, solvato, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, otra forma estereoisomérica, mezcla racémica, isómero geométrico, y/o tautómero farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina de la descripción. En otra realización, el derivado farmacéuticamente aceptable es una sal, solvato, estereoisómero, isómero geométrico, y/o tautómero farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina de la descripción. En otra realización, el derivado farmacéuticamente aceptable es una sal, estereoisómero, isómero geométrico, y/o tautómero farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina de la descripción. En otra realización, el derivado farmacéuticamente aceptable es una sal, estereoisómero, y/o tautómero farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina de la descripción. En otra realización, el derivado farmacéuticamente aceptable es una sal, estereoisómero, y/o tautómero farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina de la descripción. En otra realización, el derivado farmacéuticamente aceptable es una sal, estereoisómero, y/o tautómero farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina de la descripción.

En otra realización, el derivado farmacéuticamente aceptable es una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina de la descripción. En otra realización, el derivado farmacéuticamente aceptable es un solvato, por ejemplo, de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina de la descripción. En otra realización, el derivado farmacéuticamente aceptable es una forma radiomarcada, por ejemplo, de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina de la descripción. En otra realización, el derivado farmacéuticamente aceptable es un estereoisómero, por ejemplo, de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina de la descripción. En otra realización, el derivado farmacéuticamente aceptable es un enantiómero, por ejemplo, de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina de la descripción. En otra realización, el derivado farmacéuticamente aceptable es un diastereómero, por ejemplo, de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina de la descripción. En otra realización, el derivado farmacéuticamente aceptable es una forma estereoisomérica distinta de un estereoisómero, un enantiómero y un diastereómero, por ejemplo, de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina de la descripción. En otra realización, el derivado farmacéuticamente aceptable es una mezcla racémica, por ejemplo, de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina de la descripción. En otra realización, el derivado farmacéuticamente aceptable es un isómero geométrico, por ejemplo, de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina de la descripción. En otra realización, el derivado farmacéuticamente aceptable es un tautómero, por ejemplo, de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina de la descripción.

55 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", tal y como se usa en la presente memoria, es cualquier sal farmacéuticamente aceptable que puede prepararse a partir de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina incluyendo una sal formada a partir de un ácido y un grupo funcional básico, tal como un grupo nitrógeno, de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina. Las sales ilustrativas incluyen, pero no están limitadas a, sales 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, gentsinato, fumarato, gluconato, glucoronato, sacarato, formato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato, y pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). El término "sal farmacéuticamente aceptable" también incluye una

5 sal preparada a partir de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina que tiene un grupo funcional ácido, tal como un grupo funcional ácido carboxílico, y una base inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable. Las bases adecuadas incluyen, pero no están limitadas a, hidróxidos de metales alcalinos tales como sodio, potasio, cesio, y litio; hidróxidos de metal alcalino térreo tal como calcio y magnesio; hidróxidos de otros metales, tales como aluminio y cinc; amoniaco y aminas orgánicas, tales como mono, di, o trialkilaminas no sustituidas o sustituidas con hidroxilo; dicitlohexilamina; tributil amina; piridina; picolina; *N*-metil-*N*-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono, bis, o tris-(2-hidroxi-alkil(C₁-C₃)) aminas), tales como mono, bis, o tris-(2-hidroxi-etil)amina, 2-hidroxi-*terc*-butilamina, o tris-(hidroximetil)metilamina, *N,N*-di-[alkilo(C₁-C₃)]-*N*-(hidroxil-alkil(C₁-C₃))-aminas, tales como *N,N*-dimetil-*N*-(2-hidroxi-etil)amina, o tri-(2-hidroxi-etil)amina; *N*-metil-D-glucamina; y aminoácidos tales como arginina, lisina, y semejantes. En una realización, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal hidrocioruro, una sal sulfato, una sal de sodio, una sal de potasio, una sal de ácido benceno sulfónico, una sal de ácido *para*-toluenosulfónico, o una sal de ácido fumárico. En otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal hidrocioruro o una sal sulfato. En otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal hidrocioruro. En otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal sulfato. En otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de sodio. En otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de potasio. En otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de ácido *para*-toluenosulfónico. En otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de ácido fumárico. En otra realización, la sal de ácido fumárico farmacéuticamente aceptable contiene aproximadamente un equivalente de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina y aproximadamente 0,5 equivalentes de ácido fumárico, por ejemplo, de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 0,7 equivalentes de ácido fumárico en una realización, de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 0,6 equivalentes de ácido fumárico en otra realización, de aproximadamente 0,44 a aproximadamente 0,56 equivalentes de ácido fumárico en otra realización, o de aproximadamente 0,47 a aproximadamente 0,53 equivalentes de ácido fumárico en otra realización. En otra realización, la sal de ácido fumárico farmacéuticamente aceptable contiene un equivalente de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina y 0,5 equivalentes de ácido fumárico. Un experto en la técnica reconocerá que, por ejemplo, las sales de adición de ácido, de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina pueden prepararse por reacción de los compuestos con el ácido apropiado por una variedad de métodos conocidos.

30 Los compuestos de la descripción proporcionados en la presente memoria también engloban todos los solvatos de los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina. Los "solvatos" son conocidos en la técnica y se consideran como una combinación, asociación física y/o solvatación de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina con una molécula de disolvente, por ejemplo, un disolvato, monosolvato o hemisolvato cuando la proporción molar molécula de disolvente:molécula de compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina es 2:1, 1:1 ó 1:2, respectivamente. Esta asociación física implica varios grados de enlace iónico y covalente, incluyendo enlace de hidrógeno. En determinados casos, el solvato puede aislarse, por ejemplo, cuando una o más moléculas de disolvente se incorporan en la red cristalina de un sólido cristalino. Así, "solvato", tal y como se usa en la presente memoria, engloba tanto solvatos en fase de disolución como aislables. Un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina de la descripción puede estar presente como una forma solvatada con un disolvente farmacéuticamente aceptable, tal como agua, metanol, etanol, y semejantes, y se pretende que la descripción incluya tanto formas solvatadas como no solvatadas del compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina. Como "hidrato" se refiere a un subgrupo particular de solvatos, es decir, en los que la molécula de disolvente es agua, los hidratos se incluyen en los solvatos de la descripción.

45 La preparación de solvatos es conocida en la técnica. Por ejemplo, Caira *et al.*, "Preparation and Crystal Characterization of a Polymorph, a Monohydrate, and an Ethyl Acetate Solvate of the Antifungal Fluconazole," *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 semejantes se describen por Van Tonder *et al.*, "Preparation and Physicochemical Characterization of 5 Niclosamide Solvates and 1 Hemisolvate," *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 5(1):Article 12 (2004), y Bingham *et al.*, "Over one hundred solvates of sulfathiazole," *Chem. Comm.*, p. 603-604 (2001). En una realización, un proceso no limitante implica disolver el compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina en una cantidad deseada del disolvente deseado (orgánico, agua o mezclas de éstos) a temperaturas por encima de aproximadamente 20°C a aproximadamente 25°C, enfriar la disolución a una velocidad suficiente como para formar cristales, y aislar los cristales por métodos conocidos, por ejemplo, filtración. Pueden usarse técnicas analíticas, por ejemplo, espectroscopía de infrarrojos, para mostrar la presencia del disolvente en un cristal del solvato.

55 Además, uno o más átomos de hidrógeno, carbono u otros átomos de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina pueden reemplazarse por un isótopo radiactivo del hidrógeno, carbono u otros átomos. Dicho "radiomarcado", "forma radiomarcada", y semejantes de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina, cada uno de los cuales está englobado por la descripción, es útil como una herramienta de investigación y/o diagnóstico en los estudios de farmacocinética del metabolismo y en ensayos de unión. "Radioactivo", tal y como se usa en la presente memoria respecto a un átomo, significa un átomo que comprende un átomo radiactivo y, por lo tanto, la radiactividad específica de éste está por encima del nivel de radiactividad de fondo. Los ejemplos de isótopos radiactivos que pueden incorporarse en un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina de la descripción incluyen isótopos del hidrógeno, carbono,

5 nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo, y yodo, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{19}F , ^{36}Cl , ^{37}Cl , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{81}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , y ^{131}I , respectivamente. En una realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina radiomarcado contiene 1, 2, 3, 4, o más isótopos radiactivos, cada uno de los cuales se selecciona independientemente de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo, y yodo. En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina radiomarcado contiene 1 ó 2 isótopos radiactivos, cada uno de los cuales se selecciona independientemente de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo, y yodo. En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina radiomarcado contiene 1 isótopo radiactivo que se selecciona de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo, y yodo.

10 En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina radiomarcado contiene 1, 2, 3, 4, o más isótopos radiactivos, cada uno de los cuales se selecciona independientemente de ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{19}F , ^{36}Cl , ^{37}Cl , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{81}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , y ^{131}I . En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina radiomarcado contiene 1 ó 2 isótopos radiactivos, cada uno de los cuales se selecciona independientemente de ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{19}F , ^{36}Cl , ^{37}Cl , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{81}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , y ^{131}I . En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina radiomarcado contiene 1 isótopo radiactivo que se selecciona de ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{19}F , ^{36}Cl , ^{37}Cl , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{81}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , y ^{131}I . En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina radiomarcado contiene 1, 2, 3, 4, o más isótopos radiactivos, cada uno de los cuales se selecciona independientemente de ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , y ^{125}I . En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina radiomarcado contiene 1 ó 2 isótopos radiactivos, cada uno de los cuales se selecciona independientemente de ^3H , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{32}P , y ^{125}I . En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina radiomarcado contiene 1 isótopo radiactivo que se selecciona de ^3H , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{32}P , y ^{125}I .

Los compuestos radiomarcados de la descripción pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina tritizados pueden prepararse introduciendo tritio en el compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina particular, por ejemplo, por deshalogenación catalítica con tritio. Este método puede incluir la reacción con un precursor sustituido adecuadamente con halógeno de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina con gas tritio en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo, Pd/C, en presencia o ausencia de una base. Otros métodos adecuados para preparar compuestos tritizados pueden encontrarse en Filer, "The Preparation and Characterization of Tritiated Neurochemicals," *Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences, Vol. 1, Labeled Compounds (Part A)*, E. Buncl et al, eds., Capítulo 6, p. 155-192 (1987). Los compuestos marcados con ^{14}C pueden prepararse empleando materiales de partida que tienen un carbono ^{14}C . Los compuestos que contienen piperazina isotópicamente enriquecida con ^{13}C y/o ^{15}N pueden prepararse como se describe, por ejemplo, en la Figura 5A y la descripción asociada, de la Patente U.S. No. 7.355.045 B2. Los compuestos radiomarcados que contienen ^{18}F en la posición 6 de un anillo anilina pueden prepararse como se describe en la columna 27 de la Patente U.S. No. 6.562.319 B2.

Un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina puede contener uno o más centros asimétricos y puede así dar lugar a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas. A no ser que se indique específicamente otra cosa, la descripción engloba compuestos con todas estas formas posibles así como sus formas racémicas y resueltas o cualquier mezcla de éstas. La técnica reconoce que un isómero geométrico está englobado por un estereoisómero (Véanse, por ejemplo, las definiciones de "estereoisómeros" e "isómeros cis-trans" que aparecen en IUPAC Compendio de Terminología Química, 2ª Ed. (el "Libro de Oro"), McNaught et al., eds., Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997)). Cuando un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina contiene un enlace doble olefínico u otro centro de asimetría geométrica, y a no ser que se indique específicamente otra cosa, se pretende que incluya todos los "isómeros geométricos", por ejemplo, tanto los isómeros geométricos E como Z. A no ser que se indique específicamente otra cosa, todos los "tautómeros", por ejemplo, los tautómeros cetona-enol, amida-ácido imídico, lactama-lactima, enamina-imina, amina-imina, y enamina-enimina, también se pretende que estén englobados por la descripción.

50 Tal y como se usan en la presente memoria, los términos "estereoisómero", "forma estereoisomérica", y semejantes son términos generales para todos los isómeros de moléculas individuales que se diferencian sólo 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 entre sí ("diastereómeros").

El término "centro quiral" se refiere a un átomo de carbono al que están unidos cuatro grupos diferentes.

55 El término "enantiómero" o "enantiomérico" se refiere a una molécula que no se puede superponer en su imagen especular y, por lo tanto, es ópticamente activa en el que el enantiómero rota el plano de luz polarizada en una dirección y su imagen especular rota el plano de la luz polarizada en la dirección opuesta.

El término "racémico" se refiere a una mezcla de partes iguales de enantiómeros que es ópticamente inactiva.

60 El término "resolución" se refiere a la separación o concentración o depleción de una de las dos formas enantioméricas de una molécula. Los isómeros ópticos de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido

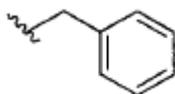
con azetidina pueden obtenerse por técnicas conocidas tales como cromatografía quiral o formación de sales diastereoméricas a partir de un ácido o base ópticamente activo.

La pureza óptica puede expresarse en términos de exceso enantiomérico (% ee) y/o exceso diastereomérico (% de), cada uno de los cuales se determina por la fórmula apropiada siguiente:

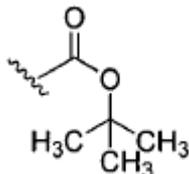
$$\% ee = \left[\frac{\text{enantiómero principal(mol)} - \text{enantiómero menor(mol)}}{\text{enantiómero principal(mol)} + \text{enantiómero menor(mol)}} \right] \times 100\%$$

$$\% de = \left[\frac{\text{diastereómero principal(mol)} - \text{diastereómeros menores(mol)}}{\text{diastereómero principal(mol)} + \text{diastereómeros menores(mol)}} \right] \times 100\%$$

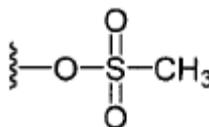
5 El término "MeOH" significa metanol, es decir, alcohol metílico. El término "EtOH" significa etanol, es decir, alcohol etílico. El término "Et₂O" significa éter dietílico, es decir, etoxietano. El término "THF" significa tetrahidrofurano. El término "DMF" significa *N,N*-dimetilformamida. El término "DCM" significa cloruro de metileno, es decir, diclorometano o CH₂Cl₂. El término "DCE" significa 1,2-dicloroetano. El término "EtOAc" significa acetato de etilo. El término "MeCN" significa acetonitrilo. El término "DMSO" significa dimetilsulfóxido, es decir, metilsulfonilmetano. El término "MTBE" significa *tert*-butil metil éter, es decir, 2-metoxi-2-metilpropano. El término "AcOH" significa ácido acético. El término "TEA" significa trietilamina. El término "DIEA" significa diisopropiletilamina, es decir, *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina. El término "Bn" significa bencilo, es decir:



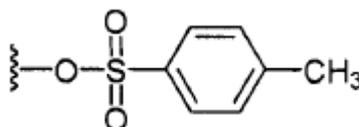
15 El término "BOC" significa *tert*-butiloxycarbonilo, es decir:



El término "mesilato" significa:



El término "tosilato" significa:



20 El término "IBD" significa enfermedad intestinal inflamatoria. El término "IBS" significa síndrome del intestino irritable. El término "ALS" significa esclerosis lateral amiotrófica.

25 La expresión "cantidad efectiva ", cuando se usa en conexión con un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina, significa una cantidad efectiva para: (a) tratar o prevenir una afección o síntoma de ésta; (b) inhibir de manera detectable la función del receptor ORL-1 en una célula; o (c) activar de manera detectable la función del receptor ORL-1 en una célula.

La expresión "cantidad efectiva ", cuando se usa en conexión con un segundo agente terapéutico significa una cantidad para proporcionar el efecto terapéutico del segundo agente terapéutico.

Los términos "modular", "que modula", y semejantes tal y como se usan en la presente memoria respecto al receptor ORL-1 significan la mediación de una respuesta farmacodinámica (por ejemplo, analgesia) en un animal a partir de (i) inhibir o activar el receptor, o (ii) afectar directamente o indirectamente la regulación normal de la actividad del receptor. Los compuestos que modulan la actividad de un receptor incluyen agonistas, agonistas parciales, antagonistas, agonistas/antagonistas mixtos, agonistas/antagonistas parciales mixtos y compuestos que afectan directamente o indirectamente la regulación de la actividad de un receptor.

Tal y como se usa en la presente memoria, un compuesto que se une a un receptor y mimetiza el o los efectos reguladores de un ligando endógeno se define como un "agonista". Tal y como se usa en la presente memoria, un compuesto que se une a un receptor y sólo es parcialmente efectivo como un agonista se define como un "agonista parcial". Tal y como se usa en la presente memoria, un compuesto que se une a un receptor pero no produce un efecto regulador, sino que en lugar de esto bloquea la unión de otro agente al receptor se define como un "antagonista". (Véase Ross *et al.*, "Pharmacodynamics: Mechanisms of Drug Action and the Relationship Between Drug Concentration and Effect," en *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* p. 31-43 (Goodman *et al.*, eds., 10ª Ed., McGraw-Hill, Nueva York 2001)).

Las expresiones "tratamiento de", "tratar", y semejantes incluyen la mejora o cese de una afección o un síntoma de ésta. En una realización, tratar incluye inhibir, por ejemplo, disminuir la frecuencia global de episodios de una afección o un síntoma de ésta.

Las expresiones "prevención de", "prevenir", y semejantes incluyen evitar el inicio de una afección o un síntoma de ésta.

Un "trastorno" incluye, pero no está limitado a, las afecciones definidas anteriormente.

En el evento de duda respecto al acuerdo de una estructura química representada y un nombre químico, prevalece la estructura química representada.

Se aprecia que varias características de la descripción que se describen, por claridad, en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proporcionarse en combinación en una única realización a no ser que se excluya específicamente de otra manera en la presente memoria. A la inversa, varias características de la descripción que se describen, por brevedad, en el contexto de una única realización, también pueden proporcionarse separadamente y/o en cualquier subcombinación adecuada a no ser que se excluya específicamente de otra manera en la presente memoria.

4.3 Métodos para preparar compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina

Los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina pueden prepararse usando síntesis orgánica convencional, a la vista de la presente descripción, y que incluyen los métodos ilustrativos siguientes mostrados en los esquemas siguientes en los que R₁, R₂, R₃, Z, A, B, a, y b se definen anteriormente, L es un grupo saliente halógeno tal como Br o I, L' es F o Cl, R es -alquilo(C₁-C₄) o -CF₃, y R' es -alquilo(C₁-C₄). Para simplicidad, en los esquemas siguientes el grupo Q ejemplar es benzo que algunas veces no está sustituido con R₂; sin embargo, los esquemas también son aplicables a benzo sustituido y cualquiera de los grupos Q heteroarilo(5 ó 6 miembros), ya estén no sustituidos o sustituidos opcionalmente. Además, la Sección 4.3.1 describe métodos para preparar compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina de Fórmula (I) en los que Y₁ es oxígeno, es decir, referidos como compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina de Fórmula (I') en los esquemas siguientes. La Sección 4.3.2 describe métodos para preparar compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina de Fórmula (I) en el que Y₁ es azufre, es decir, referidos como compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina de Fórmula (I'') en los esquemas siguientes.

4.3.1 Métodos para preparar compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina de Fórmula (I') a partir de quinoxalina-2,3(1H,4H)-dionas

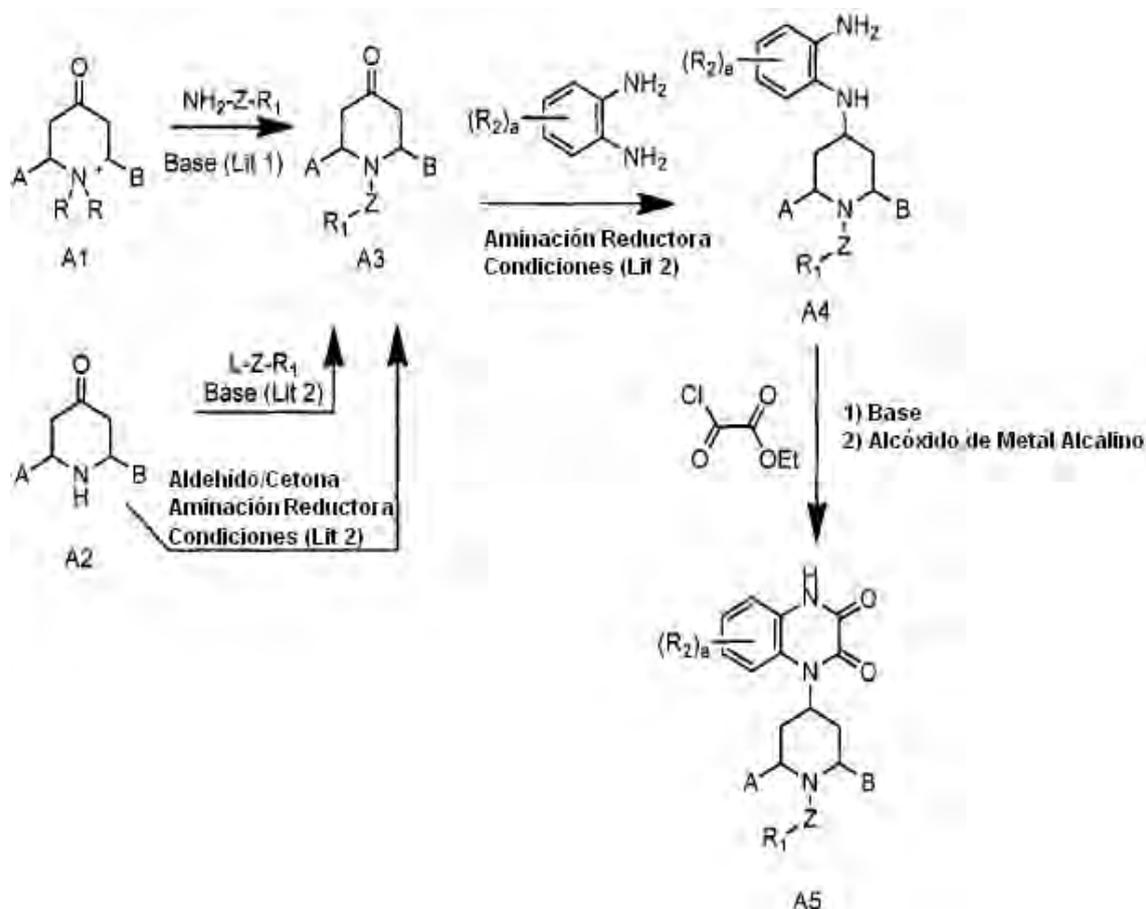
La preparación de los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina de Fórmula (I') puede llevarse a cabo a través de la reacción de una quinoxalina-2,3(1H,4H)-diona (por ejemplo, Compuesto A5) con un agente de cloración seguido de reacción con una azetidina. Seis métodos alternativos para preparar el Compuesto A5 se muestran en los Esquemas A-F siguientes. Los métodos para clorar el Compuesto A5 para producir el Compuesto G1 se muestran en los Esquemas G y H siguientes. Los métodos para preparar compuestos de Fórmula (I') a partir del compuesto G1 se muestran en el Esquema I siguiente.

4.3.1.1 Métodos para preparar el Compuesto A5

Seis métodos alternativos para preparar el Compuesto A5 se muestran a continuación.

4.3.1.1.1 Síntesis del Compuesto A5: Método 1 (Esquema A)

Esquema A



- 5 En el Esquema A y los demás esquemas, "Lit 1" se refiere a los procedimientos descritos en las publicaciones Tortolani *et al.*, "A Convenient Synthesis to N-Aryl-Substituted 4-Piperidones," *Org. Lett.* 1: 1261-1262 (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 la Patente U.S. No. 6.635.653 por Goehring *et al.*, y "Lit 3" se refiere a los procedimientos descritos en la publicación Dudash *et al.*, "Synthesis and evaluation of 3-anilino-quinoxaliones as glycogen phosphorylase inhibitors," *Bioorg. Med. Chem. Lett.* , 15(21):4790-4793 (2005).
- 10 Los Compuestos A1 y A2 están disponibles comercialmente o pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica.

Una sal de piperidinio de estructura A1 puede hacerse reaccionar con una amina primaria en un disolvente adecuado, tal como etanol, bajo condiciones de reflujo en presencia de una base, tal como carbonato de potasio, como se describe en la referencia "Lit 1" para proporcionar la 1-(sustituida)piperidina-4-ona Compuesto A3. Como se describe en la referencia "Lit 2", el Compuesto A3 también puede prepararse por alquilación de una piperidina-4-ona de estructura A2 con un bromuro de alquilo o yoduro de alquilo en un disolvente adecuado, tal como dimetil formamida, acetonitrilo o dimetil sulfóxido, en presencia de una base inorgánica, tal como carbonato de potasio, o una base orgánica, tal como DIEA. Como se describe en la referencia "Lit 2", el Compuesto A3 también puede prepararse por aminación reductora del Compuesto A2 con un aldehído o cetona usando bien triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio en un disolvente adecuado, tal como diclorometano o metanol, respectivamente. El Compuesto A3 puede entonces aminarse de forma reductora con una 1,2-fenilendiamina sustituida o no sustituida usando triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio en un disolvente adecuado, tal como diclorometano o metanol, respectivamente, para proporcionar el Compuesto A4, como se describe en la referencia "Lit 2". El Compuesto A4 puede disolverse en un disolvente adecuado, tal como tolueno, y hacerse reaccionar con 2-cloro-2-oxoacetato de etilo en presencia de una base, tal como TEA, seguido de tratamiento con un alcóxido de metal alcalino, tal como etóxido de sodio, en un disolvente adecuado, tal como metanol o etanol, para proporcionar el Compuesto A5.

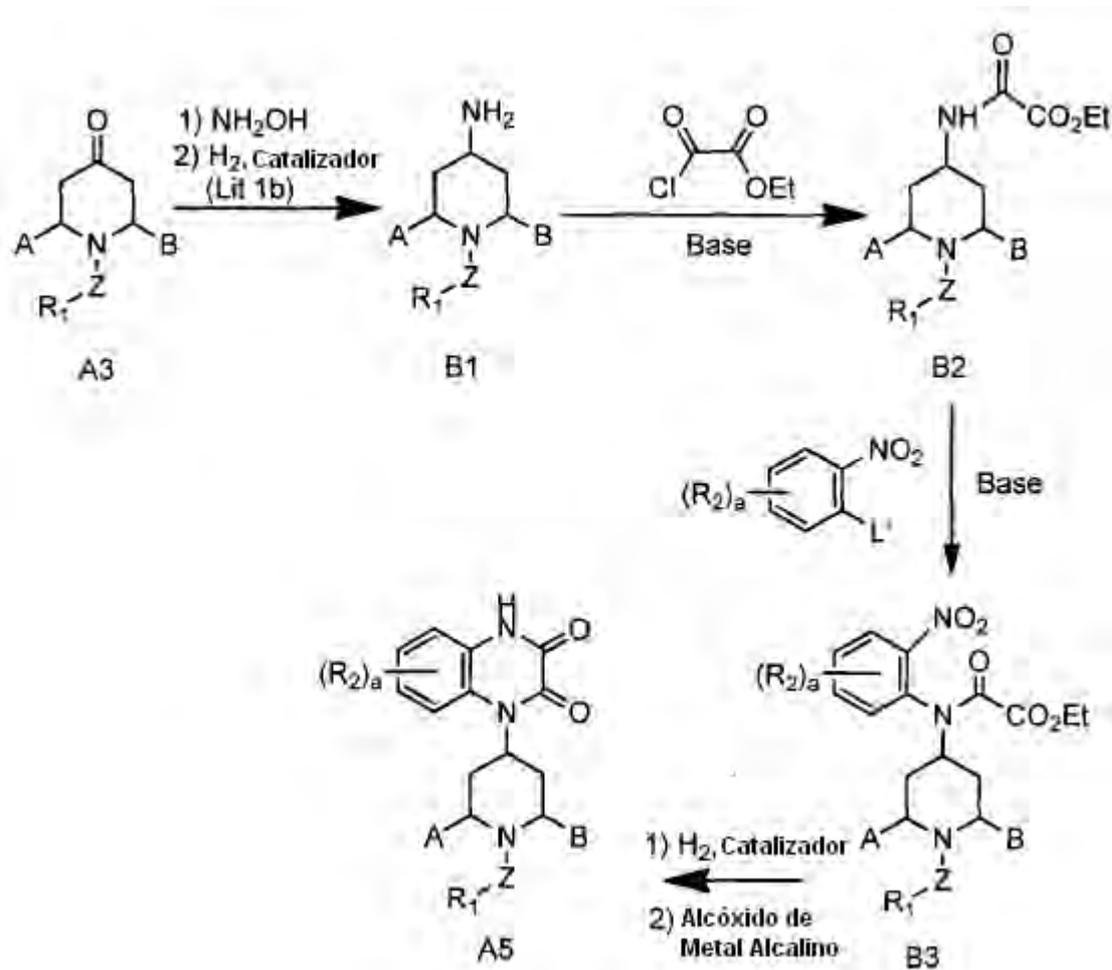
15

20

25

4.3.1.1.2 Síntesis del Compuesto A5: Método 2 (Esquema B)

Esquema B



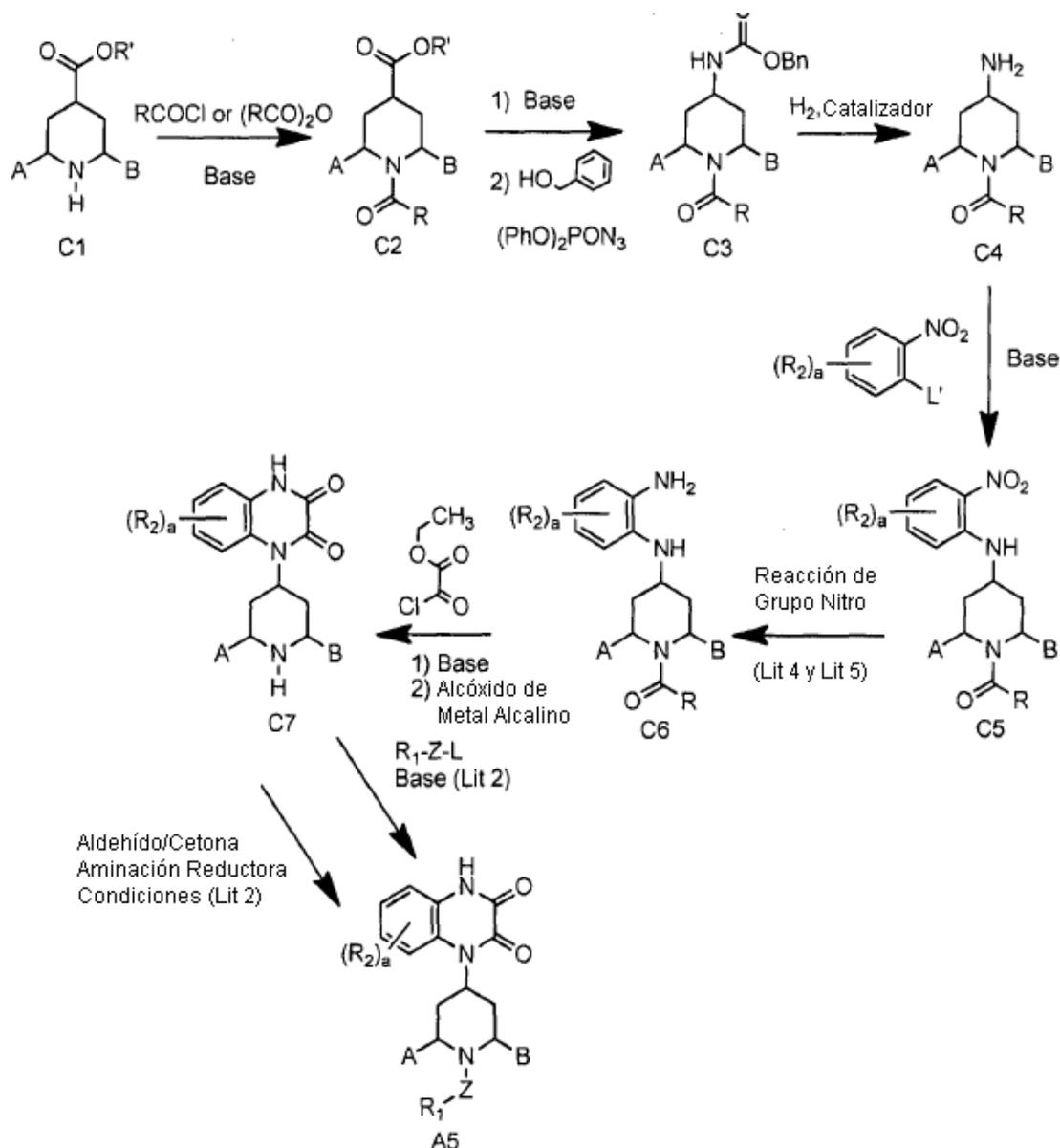
5 En el Esquema B y los demás esquemas, "Lit 1b" se refiere a los procedimientos descritos en la publicación Internacional PCT No. WO 2005/075459 A1 de Euro-Celtique S.A.

10 Como se describe en la referencia "Lit 1b", el Compuesto A3 puede hacerse reaccionar con 50% hidroxilamina acuosa en un disolvente adecuado, tal como hexanos, para proporcionar una hidroxilamina intermedia que puede convertirse en una oxima por deshidratación en un disolvente adecuado, tal como tolueno, bajo condiciones de reflujo usando un aparato Dean-Stark. El intermedio oxima puede reducirse a la amina primaria Compuesto B1 por hidrogenación catalítica usando un catalizador, tal como rodio o alúmina, en un disolvente adecuado, tal como etanol, bajo una atmósfera de hidrógeno a una presión de 1 atm o mayor en un aparato adecuado, tal como un Hidrogenador Parr, según la referencia "Lit 1b". El Compuesto B1 puede hacerse reaccionar con 2-cloro-2-oxoacetato de etilo en presencia de una base, tal como TEA, para proporcionar el Compuesto B2. El Compuesto B2 puede hacerse reaccionar con un 2-halo-1-nitrobenzeno sustituido o no sustituido (en el que el halo es fluoruro o cloruro) en presencia de una base, tal como carbonato de potasio, en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, bajo condiciones de reflujo para proporcionar el Compuesto B3. El Compuesto B3 puede tratarse con un catalizador de hidrogenación, tal como níquel de Raney, en un disolvente adecuado, tal como etanol, bajo una atmósfera de hidrógeno, y el producto tratarse inmediatamente con un alcóxido de metal alcalino, tal como etóxido de sodio, en un disolvente adecuado, tal como metanol o etanol, para proporcionar el Compuesto A5.

20

4.3.1.1.3 Síntesis del Compuesto A5: Método 3 (Esquema C)

Esquema C



5 En el Esquema C y los demás esquemas, "Lit 4" se refiere a la referencia Rylander, "Hydrogenation of Nitro Compounds," en *Hydrogenation Methods* p. 104-116 (Academic Press, Londres, 1985), que proporciona una revisión de los métodos disponibles para la reducción de grupos nitro, y "Lit 5" se refiere a los procedimientos de reducción de Zinin descritos en la referencia Porter, "The Zinin Reduction of Nitroarenes," *Org. Reactions*, 20:455-481 (1973).

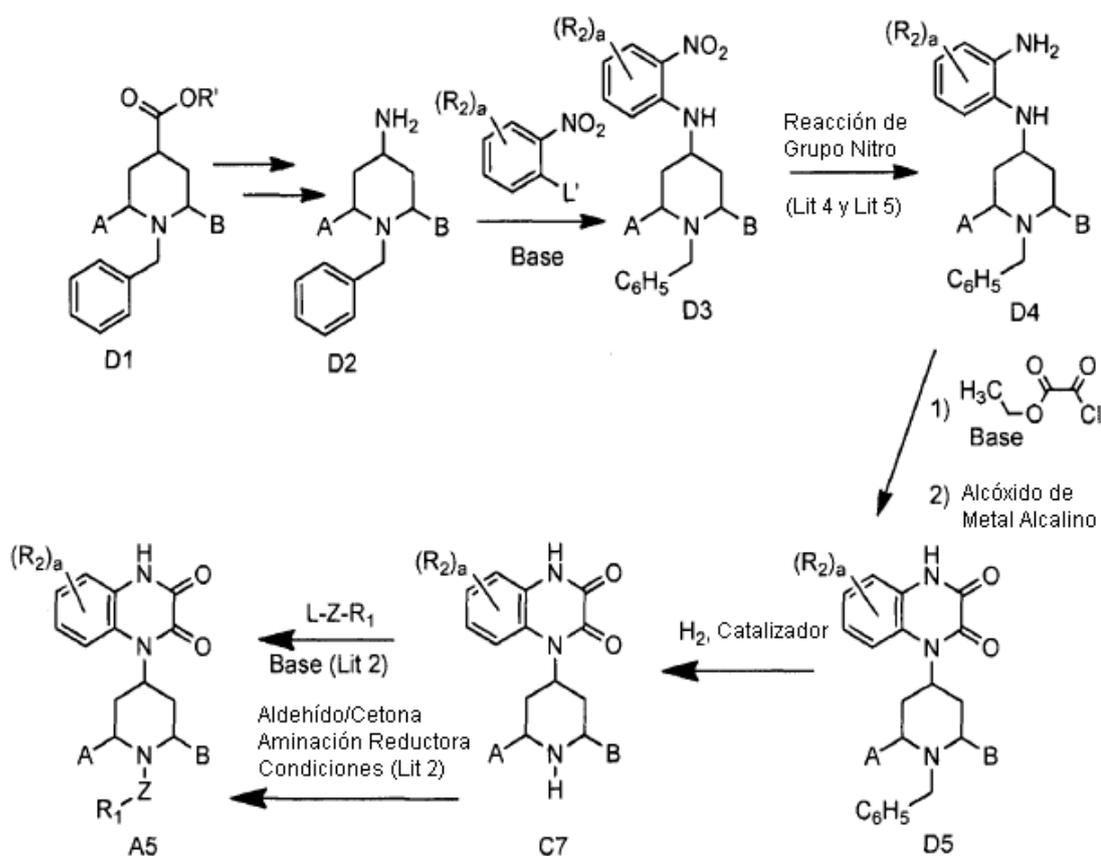
10 El Compuesto C1 está disponible comercialmente o puede prepararse por métodos conocidos en la técnica. El Compuesto C1 puede hacerse reaccionar con un cloruro de ácido RC(=O)Cl , tal como cloruro de 2,2,2-trifluoroacetilo, o anhídrido $(\text{RC(=O)})_2\text{O}$, tal como anhídrido 2,2,2-trifluoroacético, y una base, tal como TEA, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano o tetrahidrofurano, para proporcionar el Compuesto C2. El Compuesto C2 puede convertirse en el Compuesto C3 en un procedimiento de dos etapas por hidrólisis del éster al ácido carboxílico usando una base apropiada, tal como NaOH acuoso, seguido de tratamiento con fosforazidato de difenilo ("(PhO)₂P(=O)N₃") y fenilmetanol ("BnOH") bajo condiciones de reorganización de Curtius. El grupo benciloxicarbonilo del Compuesto C3 puede eliminarse bajo condiciones de hidrogenolisis usando un metal noble como catalizador, por ejemplo, paladio sobre carbón, bajo una atmósfera de hidrógeno, para proporcionar el Compuesto C4. El Compuesto C4 puede hacerse reaccionar con un 2-halo-1-nitrobenzeno sustituido o no sustituido (en el que el halo es fluoruro o cloruro) (similar a las etapas descritas en el Esquema B) para proporcionar el Compuesto C5. En la etapa siguiente, el Compuesto C5 puede convertirse en el Compuesto C6 usando un catalizador, tal como níquel de Raney, en un disolvente adecuado, tal como etanol, bajo una atmósfera de hidrógeno

20

como se describe en la referencia "Lit 4". El Compuesto C5 también puede convertirse en el Compuesto C6 por medios químicos, tal como con Zn, cloruro de Sn(II) o Fe, o usando sulfuros o polisulfuros por la reducción de Zinin como se describe en la referencia "Lit 5". El Compuesto C6 puede tratarse con 2-cloro-2-oxoacetato de etilo y una base, tal como TEA, en un disolvente adecuado, tal como tolueno, seguido de tratamiento con un alcóxido de metal alcalino, tal como etóxido de sodio, en un disolvente adecuado, tal como etanol, para proporcionar el Compuesto C7. El Compuesto A5 puede prepararse por alquilación del Compuesto C7 con un bromuro de alquilo o yoduro de alquilo o por aminación reductora del Compuesto C7 con un aldehído o cetona, cada uno como se describe en el Esquema A.

4.3.1.1.4 Síntesis del Compuesto A5 : Método 4 (Esquema D)

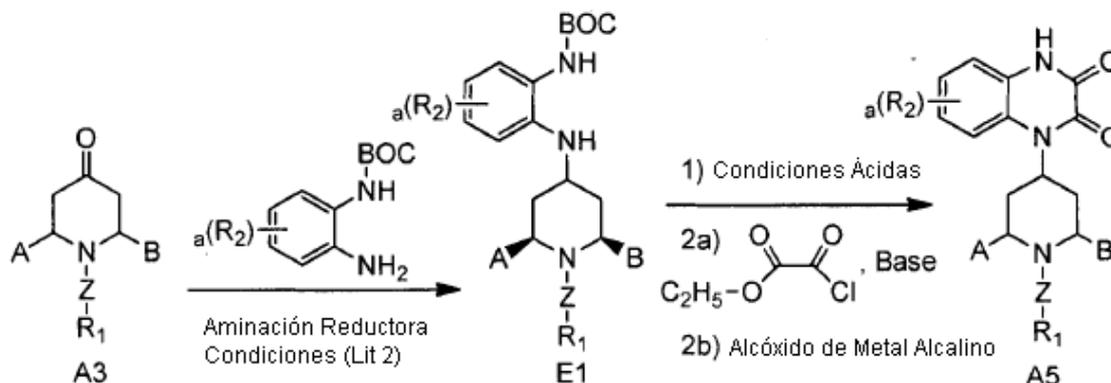
10 Esquema D



El Compuesto D1 está disponible comercialmente o puede prepararse a partir del Compuesto C1 por métodos conocidos en la técnica. El Compuesto D2 puede prepararse 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 puede hacerse reaccionar con un 2-halo-1-nitrobenzene sustituido o no sustituido (en el que el halo es fluoruro o cloruro) (similar a las etapas descritas en el Esquema B) para proporcionar el Compuesto D3. En la etapa siguiente (similar a las etapas descritas en el Esquema B), el Compuesto D3 puede convertirse en el Compuesto D4 por tratamiento con un catalizador de hidrogenación, tal como níquel de Raney, en un disolvente adecuado, tal como etanol, bajo una atmósfera de hidrógeno, o por medios químicos usando un agente reductor, tal como Zn, cloruro de Sn(II) o Fe, o usando sulfuro o polisulfuros por la reducción de Zinin como se describe en el Esquema C. Posteriormente a esto (similar a las etapas descritas en el Esquema A), el Compuesto D4 puede tratarse con 2-cloro-2-oxoacetato de etilo en presencia de la base, tal como TEA, seguido de tratamiento con un alcóxido de metal alcalino, tal como etóxido de sodio, en un disolvente adecuado, tal como etanol, para proporcionar el Compuesto D5. El Compuesto D5 puede hidrogenolizarse usando un metal noble como catalizador, por ejemplo, paladio sobre carbón, en un disolvente adecuado, tal como metanol o etanol, bajo una atmósfera de hidrógeno para proporcionar el Compuesto C7. El Compuesto A5 puede prepararse por alquilación del Compuesto C7 con un bromuro de alquilo o yoduro de alquilo o por aminación reductora del Compuesto C7 con un aldehído o cetona (similar a las etapas descritas en el Esquema C).

4.3.1.1.5 Síntesis del Compuesto A5: Método 5 (Esquema E)

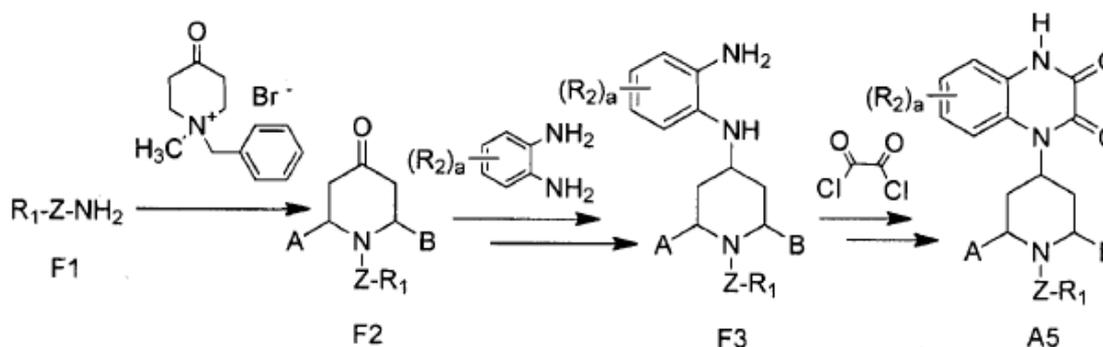
30 Esquema E



Como se muestra en el Esquema E, el Compuesto A3 puede convertirse en el Compuesto E1 bajo condiciones de aminación reductora usando una 1,2-fenilendiamina sustituida o no sustituida protegida con BOC y un agente reductor, tal como triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano o metanol, respectivamente como se describe en la referencia "Lit 2". El grupo protector BOC puede eliminarse usando condiciones ácidas, tal como usando HCl o ácido 2,2,2-trifluoroacético, para proporcionar un intermedio que puede convertirse en el Compuesto A5 en un procedimiento de dos etapas usando 2-cloro-2-oxoacetato de etilo y una base, tal como TEA, seguido de reacción con un alcóxido de metal alcalino, tal como etóxido de sodio, en un disolvente adecuado, tal como etanol. Cuando los grupos sustituyentes A y B forman conjuntamente un puente, por ejemplo, un puente de dos carbonos, los isómeros "exo" y "endo" que resultan pueden separarse convenientemente usando cromatografía en columna flash.

4.3.1.1.6 Síntesis del Compuesto A5: Método 6 (Esquema F)

Esquema F



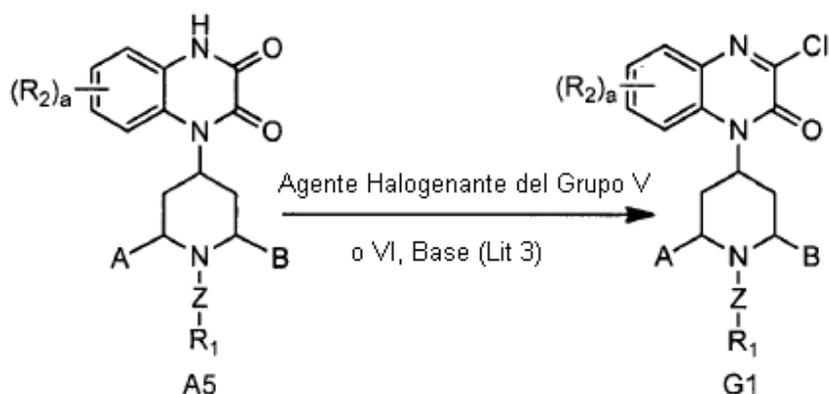
En el Esquema F, el Compuesto A5 puede prepararse como se describe en la Publicación de Solicitud de Patente U.S. US 2010/0022519 A1, por ejemplo, en el párrafo [1364] y posteriormente. Brevemente, la amina primaria F1, en la que -Z-R₁ puede ser ciclooctilo, adamantilo o noradamantilo, por ejemplo, puede tratarse con una sal piperidona en un disolvente polar, tal como etanol o metanol que contiene agua, y una base inorgánica, tal como carbonato de potasio, bajo reflujo durante aproximadamente de 4 horas a aproximadamente 6 horas para proporcionar el Compuesto F2. El Compuesto F2 puede tratarse con una 1,2-fenilendiamina sustituida o no sustituida y ácido acético en un disolvente, tal como tetrahidrofurano ó 1,2-dimetoxietano, para proporcionar una imina, que puede reducirse con triacetoxiborohidruro de sodio para proporcionar el Compuesto F3. El Compuesto F3 puede tratarse con dicloruro de oxalilo en un disolvente no acuoso, tal como diclorometano, y una base, tal como TEA, para proporcionar una amida que puede ciclarse a un Compuesto A5 usando carbonato de potasio en un disolvente polar, tal como etanol.

4.3.1.2 Métodos para prepara el Compuesto G1 a partir del Compuesto A5

A continuación se muestran dos métodos alternativos para preparar el Compuesto G1 a partir del Compuesto A5.

4.3.1.2.1 Síntesis del Compuesto G1: Método 1 (Esquema G)

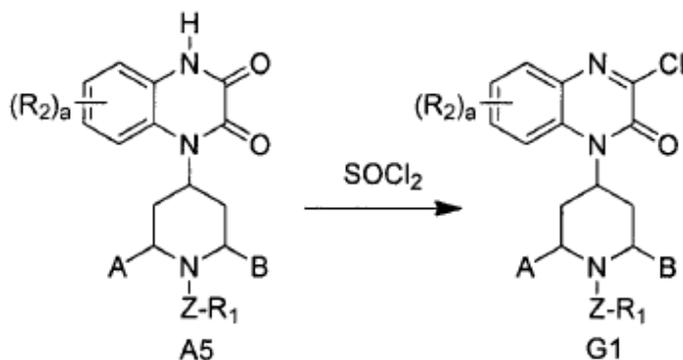
Esquema G



5 En el Esquema G, el Compuesto G1 puede obtenerse clorando el Compuesto A5, por ejemplo, añadiendo un agente clorante, tal como cloruro de tionilo, oxiclorigo de fósforo o pentaclorigo de fósforo, a una mezcla de Compuesto A5, DMF, y una base, tal como TEA, en un disolvente con un alto punto de ebullición, tal como tolueno o xileno, bajo condiciones de reflujo tal como se describe en la referencia "Lit 3".

4.3.1.2.2 Síntesis del Compuesto G1: Método 2 (Esquema H)

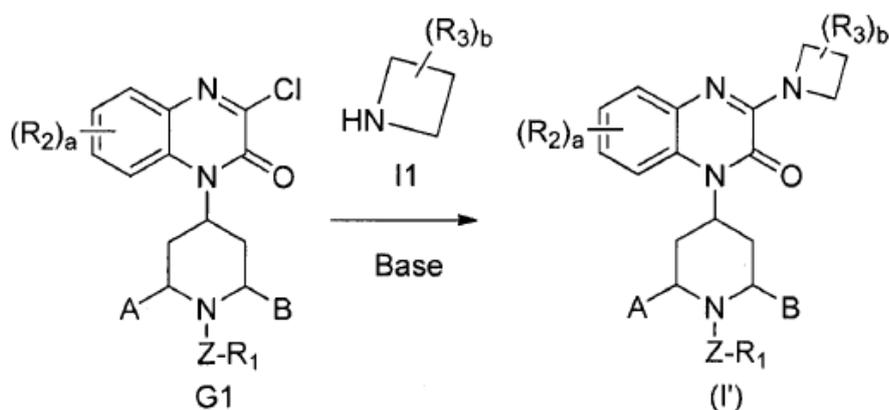
Esquema H



10 En el Esquema H, el Compuesto A2 puede convertirse en la 2-cloroquinoxalina Compuesto G1 usando cloruro de tionilo en un disolvente, tal como diclorometano, usando los procedimientos descritos, por ejemplo, en Pizey, "Thionyl Chloride," Cap. 4 en *Synthetic Reagents*, John Wiley & Sons, Nueva York, Vol. 1, p. 321-357 (1974).

4.3.1.3 Métodos para preparar compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina de Fórmula (I') a partir del Compuesto G1

Esquema I



15 En el Esquema I, el Compuesto G1 se hace reaccionar con la azetidina Compuesto I1 en presencia de una base (por ejemplo, TEA) para proporcionar un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina de

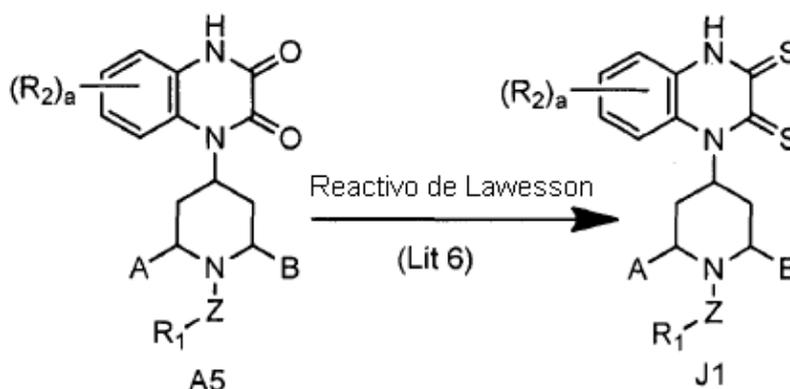
Fórmula (I'). En una realización, la reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico, tal como acetonitrilo o dimetil sulfóxido, a temperatura elevada (por ejemplo, 80°C a 100°C).

4.3.2 Métodos para preparar compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina de Fórmula (I'') a partir de quinoxalina-2,3(1H,4H)-dionas

- 5 La preparación de compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina de Fórmula (I''), en los que Y₁ es azufre, puede llevarse a cabo a través de la reacción de una quinoxalina-2,3(1H,4H)-diona (por ejemplo, el Compuesto J1) con un agente halogenante seguido de reacción con una azetidina. La preparación del Compuesto J1 a partir del Compuesto A5 (Esquema J) y conversión posterior del Compuesto J1 a un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina de Fórmula (I'') (Esquema K) se describen a continuación.

10 4.3.2.1 Síntesis del Compuesto J1 a partir del Compuesto A5

Esquema J

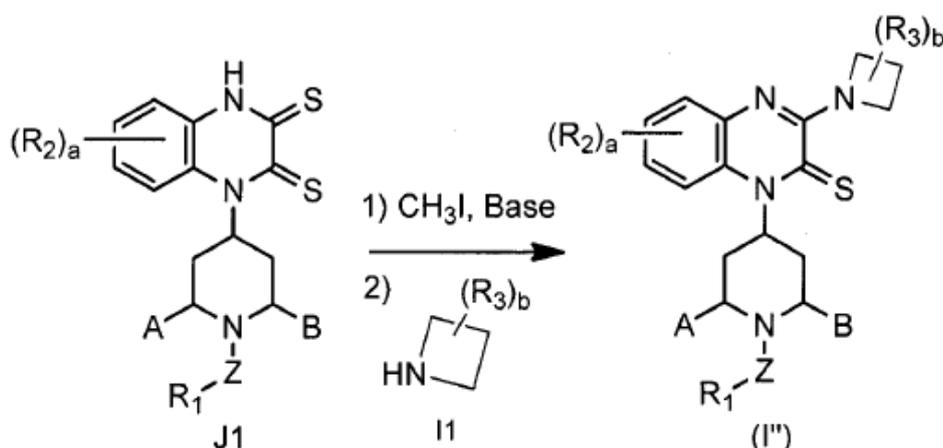


- 15 En el Esquema J y los demás esquemas, "Lit 6" se refiere a la referencia Perregaard *et al.*, "Studies on Organophosphorus Compounds XVIII*. Oxidation of Tertiary Alicyclic Amines with Elemental Sulfur in Hexamethylphosphoric Triamide (HMPA). Oxidative Rearrangements of Hexahydroazepines and Octahydroazocines to bis(3-Pyrrolyl)Polysulfides.," *Bull. Soc. Chim. Belg.* **86**:679-691 (1977).

- 20 El Compuesto J1, que comprende una quinoxalina-2,3(1H,4H)-diona, puede prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar el Compuesto A5 (es decir, que comprende una quinoxalina-2,3(1H,4H)-diona) con el reactivo de Lawesson (es decir, 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditio-2,4-difosfetano-2,4-disulfuro) según el procedimiento descrito en la referencia "Lit 6". En una realización, el Compuesto J1 puede prepararse haciendo reaccionar el Compuesto A5 con el reactivo de Lawesson en un disolvente no polar, tal como THF o tolueno, a una temperatura de aproximadamente 100°C durante aproximadamente 2-3 horas como se ha mostrado anteriormente.

4.3.2.2 Síntesis de compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina de Fórmula (I'') a partir del Compuesto J1

- 25 Esquema K



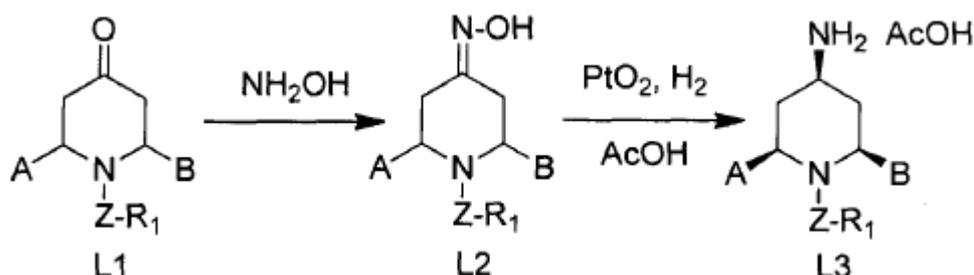
En el Esquema K, el Compuesto J1 se disuelve en un disolvente adecuado, tal como tolueno, y se hace reaccionar con yoduro de metilo en presencia de una base, tal como DIEA, para generar un compuesto intermedio que se hace reaccionar con azetidina Compuesto I1 para proporcionar un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina de Fórmula (I").

5 **4.3.3 Métodos para preparar formas estereoisoméricas específicas de compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina de Fórmula (I)**

Las formas estereoisoméricas específicas de compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina de Fórmula (I) pueden sintetizarse usando métodos descritos anteriormente. Como se describe a continuación, la forma estereoquímica deseada puede introducirse en la parte de piperidina opcionalmente con puente de la molécula antes de la adición de la parte quinoxalina de la molécula.

10 4.3.3.1 Síntesis de formas estereoisoméricas de precursores de piperidina

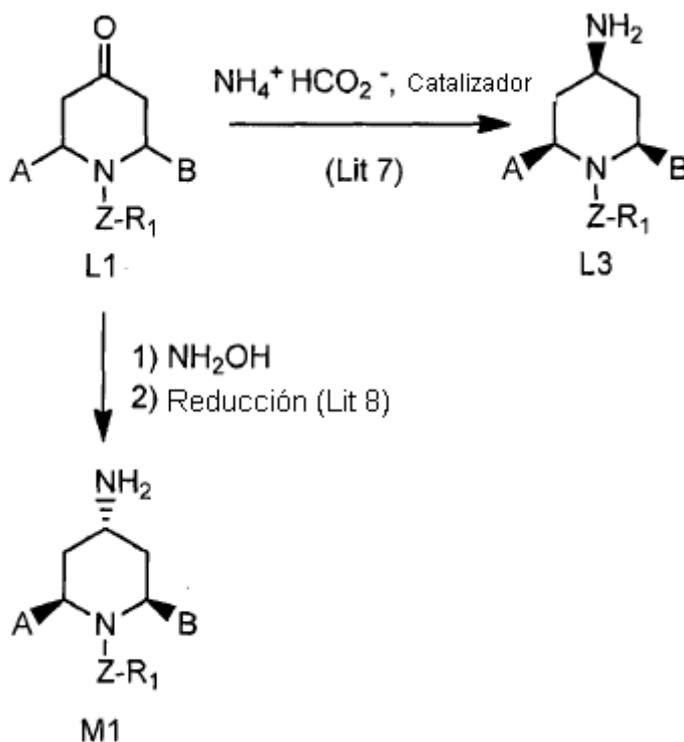
Esquema L



15 En el Esquema L, el Compuesto L3 puede prepararse según los métodos descritos en la Publicación de Solicitud de Patente U.S. US 2010/0216726 A1, por ejemplo, en el párrafo [1745] y posteriormente. Brevemente, el Compuesto L1 puede convertirse en oxima Compuesto L2 usando hidroxilamina acuosa en un disolvente ácido, tal como ácido acético. El Compuesto L2 puede reducirse a una *endo* amina Compuesto L3 por hidrogenación usando un metal noble como catalizador, tal como óxido de platino, en un disolvente, tal como ácido acético.

20 4.3.3.2 Síntesis alternativa de formas estereoisoméricas de precursores de piperidina

Esquema M



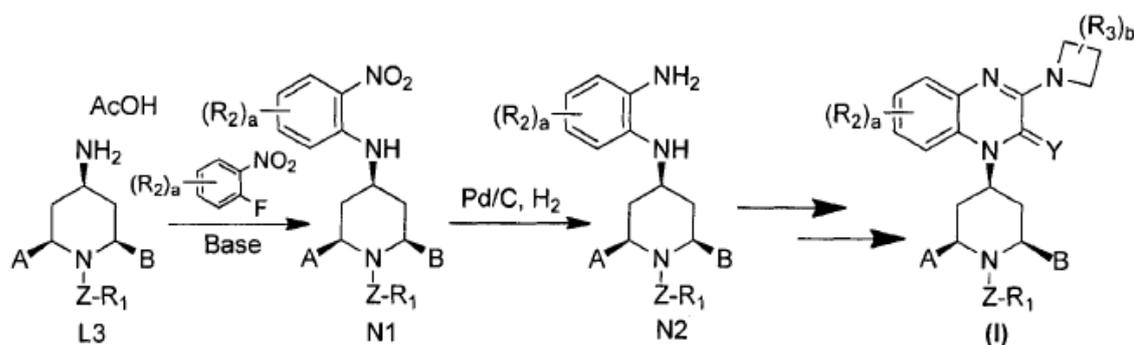
En el Esquema M y los demás esquemas, "Lit 7" se refiere a Berdini *et al.*, "A Modified Palladium Catalyzed Reductive Amination Procedure," *Tetrahedron*, **58**:5669-5674 (2002) y "Lit 8" se refiere a Lewin *et al.*, "Molecular Features Associated with Polyamine Modulation of NMDA Receptors," *J. Med. Chem.* **41**:988-995 (1998).

5 El Compuesto L1, cuando los grupos sustituyentes A y B forman conjuntamente un puente, por ejemplo, un puente de dos carbonos, está disponible comercialmente o puede prepararse por métodos conocidos en la técnica.

10 Cuando los grupos sustituyentes A y B forman conjuntamente un puente, por ejemplo, un puente de dos carbonos, el Compuesto L1 puede convertirse en el Compuesto L3, el isómero "endo", bajo condiciones de aminación reductora usando, por ejemplo, formato de amonio y un metal noble como catalizador, por ejemplo, paladio sobre carbón, en un disolvente, tal como etanol o metanol, como se describe en la referencia "Lit 7". De manera similar, cuando los grupos sustituyentes A y B forman conjuntamente un puente, por ejemplo, un puente de dos carbonos, el Compuesto L1 puede hacerse reaccionar con hidroxilamina acuosa en un disolvente, tal como hexanos, para formar una hidroxilamina intermedia, que puede convertirse en su oxima por deshidratación en un disolvente con un alto punto de ebullición, tal como tolueno, bajo condiciones Dean-stark. El intermedio oxima puede convertirse en el Compuesto M1, el isómero "exo", por reducción usando, por ejemplo, sodio en propanol como se describe en la referencia "Lit 8".

4.3.3.3 Síntesis de formas estereoisoméricas de compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina de Fórmula (I) a partir del Compuesto L3

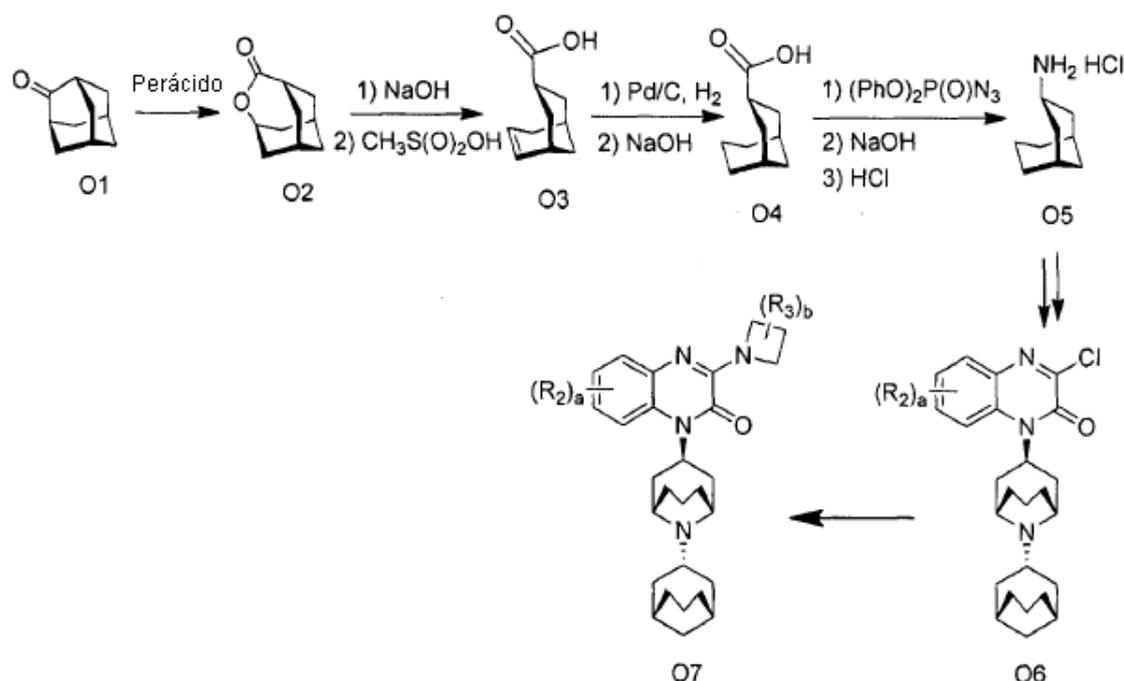
Esquema N



20 En el Esquema N, el Compuesto N2 puede prepararse según los métodos descritos en la Publicación de Solicitud de Patente U.S. US 2010/0216726 A1, por ejemplo, en el párrafo [1745] y posteriormente. Brevemente, la amina Compuesto L3 o su sal, tal como el acetato, puede hacerse reaccionar con un 2-fluoronitrobenzeno sustituido o no sustituido en un disolvente polar, tal como acetonitrilo o DMF, y una base, tal como TEA o carbonato de potasio, para proporcionar el Compuesto N1. El Compuesto N1 puede reducirse a Compuesto N2 por hidrogenación usando un metal noble como catalizador, tal como paladio sobre carbón o níquel de Raney, en un disolvente, tal como acetato de etilo o diclorometano. Posteriormente, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina de Fórmula (I) puede prepararse usando métodos descritos en la Sección 4.3.1. Alternativamente, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina de Fórmula (I) puede prepararse usando métodos descritos en las Secciones 4.3.1.1 y 4.3.2. En estas realizaciones, el producto final de la reacción, es decir, el compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina de Fórmula (I), tiene un porcentaje de exceso diastereomérico (% *de*) de al menos aproximadamente 90%. En otra realización, el producto final de la reacción tiene un % *de* de al menos aproximadamente 95%. En otra realización, el producto final de la reacción tiene un % *de* de al menos aproximadamente 97%. En otra realización, el producto final de la reacción tiene un % *de* de al menos aproximadamente 98%. En otra realización, el producto final de la reacción tiene un % *de* de al menos aproximadamente 99%. En otra realización, el producto final de la reacción tiene un % *de* de más del 99% (por ejemplo, 99,1% a 99,9%).

4.3.4 Métodos para preparar intermedios 3-cloroquinoxalin-2(1H)-ona y compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina que comprenden un grupo R₁ 3-(biciclo[3.3.1]nonanilo)

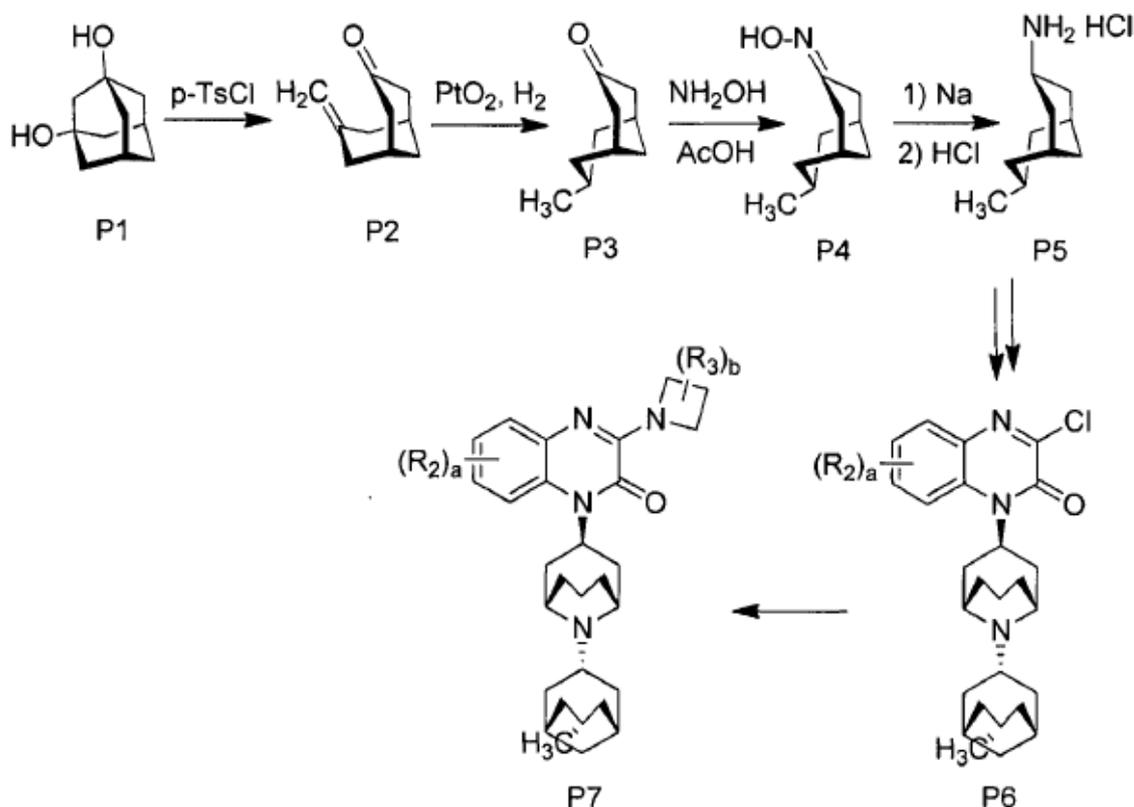
Esquema O



En el Esquema O, puede disolverse 2-adamantanona O1 en ácido trifluoroacético y tratarse con un perácido, tal como percarbonato de sodio, a de aproximadamente 20°C a aproximadamente 30°C para proporcionar una lactona Compuesto O2. El Compuesto O2 puede hidrolizarse a un hidroxil ácido usando hidróxido de sodio en un disolvente, tal como metanol, bajo reflujo. La estereoquímica del ácido epimeriza de *endo* a *exo*. El hidroxil ácido puede deshidratarse a Compuesto O3 usando un ácido, tal como ácido metanosulfónico, en un disolvente, tal como tolueno, por secado azeotrópico. El Compuesto O3 puede hidrogenarse usando un catalizador, tal como paladio sobre carbón, en un sistema de disolvente mixto, tal como metanol y acetato de etilo, para proporcionar una mezcla de ácido Compuesto O4 y su éster metílico (Compuesto O4', no mostrado). La mezcla puede hidrolizarse al ácido Compuesto O4 usando hidróxido de sodio en metanol acuoso. El Compuesto O4 puede convertirse en Compuesto O5 usando di-fenil fosforil azida y TEA en un disolvente, tal como tolueno, en una reacción de tipo Curtius para proporcionar un isocianato que puede hidrolizarse a la amina del Compuesto O5 usando hidróxido de sodio en tetrahidrofurano acuoso u otro disolvente aprótico miscible con agua. La amina aislada del Compuesto O5 puede convertirse en su sal hidrocioruro por tratamiento con ácido clorhídrico. El Compuesto O5 puede convertirse en una 2-cloroquinoxalina Compuesto O6 según los métodos descritos en las Secciones 4.3.1.1 y 4.3.1.2. El Compuesto O6 puede convertirse en un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina de Fórmula (I'), es decir, compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina O7, según el método descrito en la Sección 4.3.1.3.

4.3.5 Métodos para preparar intermedios 3-cloroquinoxalin-2(1H)-ona y compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina que comprenden un grupo R₁ 3-(7-metilbicyclo[3.3.1]nonanilo)

Esquema P



En el Esquema P, 1,3-dihidroiadamantano P1 puede tratarse con cloruro de p-toluenosulfonilo en piridina a una temperatura de aproximadamente 70°C durante de aproximadamente 2h a aproximadamente 6h para proporcionar el Compuesto P2. El Compuesto P2 puede hidrogenarse al Compuesto P3 usando óxido de platino en un disolvente no polar, tal como ciclohexano. El Compuesto P3 puede convertirse en la oxima Compuesto P4 usando hidroxilamina en ácido acético a una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente 40°C. El Compuesto P4 puede hacerse reaccionar con sodio metal e *iso*-propanol en un disolvente, tal como tolueno, a una temperatura de aproximadamente 100°C para proporcionar la amina del Compuesto P5. La amina aislada del Compuesto P5 puede convertirse en su sal hidroc্লoruro por tratamiento con ácido clorhídrico en un disolvente, tal como éter dietílico. El Compuesto P5 puede convertirse en Compuesto P6 según los métodos descritos en las Secciones 4.3.1.1 y 4.3.1.2. El Compuesto P6 puede convertirse en un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina de Fórmula (I'), es decir, compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina P7, según el método descrito en la Sección 4.3.1.3.

4.4 Usos terapéuticos de los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina

Según la descripción, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina se administran a un animal que necesita tratamiento o prevención de una afección.

En una realización, una cantidad efectiva de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina puede usarse para tratar o prevenir cualquier afección que se puede tratar o prevenir mediante la inhibición de la actividad del receptor ORL-1. Los ejemplos de afecciones que se pueden tratar o prevenir mediante la inhibición de la actividad del receptor ORL-1 incluyen, pero no están limitados a: dolor, trastornos de la memoria, obesidad, estreñimiento, depresión, demencia, y Parkinsonismo.

En otra realización, una cantidad efectiva de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina puede usarse para tratar o prevenir cualquier afección que se puede tratar o prevenir mediante la activación del receptor ORL-1. Los ejemplos de afecciones que se pueden tratar o prevenir mediante la activación del receptor ORL-1 incluyen, pero no están limitados a, dolor, ansiedad, tos, diarrea, trastorno de la presión sanguínea (mediante vasodilatación y mediante diuresis), epilepsia, anorexia/caquexia, incontinencia urinaria, y abuso de drogas.

Los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina pueden usarse para tratar o prevenir el dolor agudo o crónico. Los ejemplos de dolor que pueden tratarse o prevenirse usando un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina incluyen, pero no están limitados a, dolor por cáncer, dolor neuropático, dolor de parto, dolor por infarto de 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 de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina también pueden usarse para tratar o prevenir dolor asociado con inflamación o con una enfermedad inflamatoria en un animal. Dicho dolor puede surgir donde hay una inflamación del tejido corporal que puede ser una respuesta inflamatoria local o una inflamación sistémica. Por ejemplo, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina puede usarse para tratar o prevenir dolor asociado con enfermedades inflamatorias incluyendo, pero no limitado a, rechazo de trasplante de órganos; daño por reoxigenación que resulta de trasplante de órganos {véase Grupp *et al.*, "Protection against Hypoxia-reoxygenation in the Absence of Poly (ADP-ribose) Synthetase in Isolated Working Hearts," *J. Mol. Cell Cardiol.* 31:297-303 (1999)} incluyendo, pero no limitado a, trasplante de corazón, pulmón, hígado, o riñón; enfermedades inflamatorias crónicas de las articulaciones, incluyendo artritis, artritis reumatoide, osteoartritis y enfermedades óseas asociadas con resorción ósea incrementada; enfermedades inflamatorias del intestino, tales como ileitis, colitis ulcerosa, síndrome de Barrett, y enfermedad de Crohn; enfermedades inflamatorias pulmonares, tales como asma, síndrome de distrés respiratorio del adulto, y enfermedad obstructiva crónica de las vías aéreas; enfermedades inflamatorias del ojo, incluyendo distrofia corneal, tracoma, oncocerciasis, uveitis, oftalmitis simpática y endoftalmitis; enfermedad inflamatoria crónica de las encías, incluyendo gingivitis y periodontitis; tuberculosis; lepra; enfermedades inflamatorias del riñón, incluyendo complicaciones urémicas, glomerulonefritis y nefrosis; enfermedad inflamatoria de la piel, incluyendo esclerodermatitis, psoriasis y eccema; enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central, incluyendo enfermedades desmielinizantes crónicas del sistema nervioso, esclerosis múltiple, neurodegeneración relacionada con SIDA y enfermedad de Alzheimer, meningitis infecciosa, encefalomielite, 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 diabética, glaucoma, retinopatía, nefropatía (tal como microalbuminuria y nefropatía diabética progresiva), gangrena de los pies, enfermedad arterial coronaria aterosclerótica, enfermedad arterial periférica, coma no cetónico hiperglicémico-hiperosmolar, úlceras en los pies, problemas en las articulaciones, y una complicación de la piel o membrana mucosa (tal como una infección, una espinilla, una infección por *Candida* o necrobiosis lipoidica diabetorum), vasculitis compleja inmune, y lupus eritematoso sistémico (SLE); enfermedad inflamatoria del corazón, tal como cardiomiopatía, enfermedad cardíaca isquémica, hipercolesterolemia, y arteriosclerosis; así como varias otras enfermedades que pueden tener componentes inflamatorios significativos, incluyendo preeclampsia, fallo hepático crónico, trauma en el cerebro y médula espinal, y cáncer. Un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina también puede usarse para tratar o prevenir el dolor asociado con una enfermedad inflamatoria que puede ser, por ejemplo, una inflamación sistémica del cuerpo, ejemplificada por choque por bacterias gram-positivas o gram negativas, choque hemorrágico o anafiláctico, o choque inducido por quimioterapia de cáncer en respuesta a citoquinas pro-inflamatorias, por ejemplo, choque asociado con citoquinas pro-inflamatorias. Dicho choque puede inducirse, por ejemplo, por un agente quimioterapéutico que se administra como un tratamiento para el cáncer.

Los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina también pueden usarse para tratar o prevenir el dolor asociado con daño nervioso (es decir, dolor neuropático). El dolor neuropático crónico es un estado patológico heterogéneo con una etiología que no está clara. En el dolor neuropático crónico, el dolor puede estar mediado por múltiples mecanismos. Este tipo de dolor surge generalmente de daño en el tejido nervioso periférico o central. Los síndromes incluyen dolor asociado con daño en la médula espinal, esclerosis múltiple, neuralgia post-herpética, neuralgia del trigémino, dolor de extremidad fantasma, causalgia, y distrofia refleja simpática y dolor de la parte inferior de la espalda. El dolor crónico es diferente del dolor agudo ya que los pacientes con dolor neuropático crónico padecen las sensaciones de dolor anormales que pueden describirse como dolor espontáneo, quemadura superficial continua y/o dolor profundo. El dolor puede evocarse por hiperalgesia por calor, frío, y mecánica, o por alodinia por calor, frío, o mecánica.

El dolor neuropático crónico puede estar causado por daño o infección de los nervios sensoriales periféricos. Incluye, pero no está limitado a, dolor de trauma nervioso periférico, infección por el virus del herpes, diabetes mellitus, causalgia, avulsión del plexo, neuroma, amputación de extremidad, y vasculitis. El dolor neuropático también puede estar causado por daño nervioso de alcoholismo crónico, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, hipotiroidismo, uremia, o deficiencias vitamínicas. El ictus (espinal o cerebral) y el daño en la médula espinal también pueden inducir dolor neuropático. El dolor neuropático relacionado con el cáncer resulta de la compresión por el crecimiento tumoral de los nervios adyacentes, cerebro, o médula espinal. Además, los tratamientos del cáncer, incluyendo quimioterapia y terapia con radiación, pueden causar daño nervioso. El dolor neuropático incluye pro no está limitado a dolor causado por daño nervioso tal como, por ejemplo, el dolor que padecen los diabéticos.

Los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina pueden usarse 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 migrañoso, y migraña con aura prolongada.

Según la descripción, algunos de los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina son agonistas en el receptor ORL-1, algunos de los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con

azetidina son agonistas parciales en el receptor ORL-1, y algunos de los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina son antagonistas en el receptor ORL-1. En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina es un agonista en el receptor ORL-1 y un agonista en un receptor opioide μ , κ y/o δ , particularmente en un receptor opioide μ . En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina es un agonista parcial en el receptor ORL-1 y un agonista en un receptor opioide μ , κ y/o δ , particularmente en un receptor opioide μ . En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina es un antagonista en el receptor ORL-1 y un agonista en un receptor opioide μ , κ y/o δ , particularmente en un receptor opioide μ . En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina es un agonista 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 realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina es un antagonista en el receptor ORL-1 y un antagonista en un receptor opioide μ , κ y/o δ , particularmente en un receptor opioide μ .

La descripción también proporciona 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 de tipo quinoxalina sustituido con azetidina efectiva para inhibir a función del receptor ORL-1 en la célula. Este método puede adaptarse para uso *in vitro* como parte de un ensayo para seleccionar compuestos que pueden ser útiles para tratar o prevenir una afección en un animal. Alternativamente, este método puede adaptarse para uso *in vivo*, (es decir, en un animal tal como un ser humano) poniendo en contacto una célula en el animal con una cantidad efectiva de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina. En una realización, el compuesto es útil para tratar o prevenir dolor en un animal que necesita dicho tratamiento o prevención. En otra realización, el compuesto es útil para tratar o prevenir un trastorno de la memoria, obesidad, estreñimiento, depresión, demencia, o Parkinsonismo en un animal que necesita dicho tratamiento o prevención.

La descripción también se refiere a métodos para activar la función del receptor ORL-1 en una célula, que comprenden poner en contacto una célula capaz de expresar el receptor ORL-1 con una cantidad de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina efectiva para activar la función del receptor ORL-1 en la célula. Este método puede adaptarse para uso *in vitro* como parte de un ensayo para seleccionar compuestos útiles para tratar o prevenir dolor, ansiedad, tos, diarrea, presión sanguínea alta, epilepsia, anorexia/caquexia, incontinencia urinaria, o abuso de drogas. Alternativamente, el método puede adaptarse para uso *in vivo* (es decir, en un animal tal como un ser humano) poniendo en contacto una célula en el animal con una cantidad efectiva de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina. En una realización, el compuesto es útil para tratar o prevenir dolor en un animal que necesita dicho tratamiento o prevención. En otra realización, el compuesto es útil para tratar o prevenir ansiedad, tos, diarrea, presión sanguínea alta, epilepsia, anorexia/caquexia, incontinencia urinaria, o abuso de drogas en un animal que necesita dicho tratamiento o prevención.

Los ejemplos de tejido que comprende células capaces de expresar el receptor ORL-1 incluyen pero no están limitados a tejido de cerebro, médula espinal, conducto deferente, y tracto gastrointestinal. Los métodos para ensayar las células que expresan el receptor ORL-1 son conocidos en la técnica; por ejemplo, véase 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); Narita *et al.*, "Identification of the G-protein Coupled ORL1 Receptor in the Mouse Spinal Cord by [³⁵S]-GTPyS Binding and Immunohistochemistry," *Brit. J. Pharmacol.* **128**:1300-1306 (1999); Milligan, "Principles: Extending the Utility of [³⁵S]GTPyS Binding Assays," *TIPS* **24**(2):87-90 (2003); y Lazareno, "Measurement of Agonist-stimulated [³⁵S]GTPyS Binding to Cell Membranes," *Methods in Molecular Biology* **106**:231-245 (1999).

4.5 Administración terapéutica/profiláctica y composiciones de la descripción

Debido a su actividad, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina son útiles ventajosamente en la medicina humana y veterinaria. Como se ha descrito anteriormente, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina son útiles para tratar o prevenir una afección en un animal que lo necesita. Los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina de la descripción pueden administrarse a cualquier animal que requiere la modulación de los receptores opioide y/o ORL-1.

Cuando se administra a un animal, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina puede administrarse como un componente de una composición que comprende un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones, que comprenden un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina, pueden administrarse oralmente. Un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina también puede administrarse por cualquier otra ruta conveniente, por ejemplo, por infusión o inyección en bolo, por absorción a través de los recubrimientos epiteliales o mucocutáneos (por ejemplo, mucosa oral, rectal, e intestinal, etc.) y pueden administrarse junto con un segundo agente terapéuticamente activo. La administración puede ser sistémica o local. Se conocen varios sistemas de administración, por ejemplo, encapsulación en liposomas, micropartículas, microcápsulas, multiparticulados, cápsulas, etc., y pueden usarse para administrar un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina.

- Los métodos de administración incluyen, pero no están limitados a, intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, parenteral, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural, oral, sublingual, intracerebral, intravaginal, transdérmica, rectal, por inhalación, o tópica, particularmente en los oídos, nariz, ojos, o piel. El método de administración se deja a la discreción del médico. En la mayor parte de los casos, la administración resultará en la liberación de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina en la corriente sanguínea.
- En realizaciones específicas, puede ser deseable administrar un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina localmente. Esto puede conseguirse, por ejemplo, y no como limitación, por infusión local durante cirugía, aplicación tópica, por ejemplo, conjuntamente con un vendaje de heridas después de cirugía, por inyección, mediante un catéter, mediante un supositorio o enema, o mediante un implante, siendo dicho implante de un material poroso, no poroso, o gelatinoso, incluyendo membranas, tales como membranas silásticas, o fibras.
- En determinadas realizaciones, puede ser deseable introducir un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina en el sistema nervioso central o tracto gastrointestinal por cualquier ruta adecuada, incluyendo inyección intraventricular, intratecal, y epidural, y enema. La inyección intraventricular puede facilitarse por un catéter intraventricular, por ejemplo, unido a un reservorio, tal como un reservorio Ommaya.
- También puede emplearse la administración pulmonar, por ejemplo, por el uso de un inhalador o nebulizador, y la formulación con un agente de aerosolización, o mediante perfusión en un tensioactivo pulmonar de fluorocarbono o sintético. En determinadas realizaciones, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina puede formularse como un supositorio, con aglutinantes y excipientes tradicionales tales como triglicéridos.
- Cuando un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina de la descripción se incorpora para administración parenteral por inyección (por ejemplo, infusión continua o inyección en bolo), la formulación para administración parenteral puede ser en la forma de una suspensión, disolución, emulsión en un vehículo aceitoso o acuoso, y dichas formulaciones pueden comprender además aditivos farmacéuticamente necesarios tales como uno o más agentes estabilizantes, agentes de suspensión, agentes dispersantes, y semejantes. Un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina de la descripción también puede estar en la forma de un polvo para reconstitución como una formulación inyectable.
- En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina puede administrarse en una vesícula, en particular un liposoma (véase Langer, "New Methods of Drug Delivery," *Science* 249: 1527-1533 (1990); y Treat *et al.*, "Liposome Encapsulated Doxorubicin Preliminary Results of Phase I and Phase II Trials," p. 317-327 y 353-365 en *Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer* (1989)).
- En otra realización más, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina puede administrarse en un sistema de liberación controlada o sistema de liberación sostenida {véase, por ejemplo, Goodson, "Dental Applications," en *Medical Applications of Controlled Release*, Vol. 2, *Applications and Evaluation*, Langer y Wise, eds., CRC Press, Capítulo 6, p. 115-138 (1984), de aquí en adelante "Goodson"). Pueden usarse otros sistemas de liberación controlada o sostenida discutidos en la revisión por Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990). En una realización, puede usarse una bomba (Langer, *Science* 249: 1527-1533 (1990); Sefton, "Implantable Pumps," en *CRC Crit. Rev. Biomed. Eng.* 14(3):201-240 (1987); Buchwald *et al.*, "Long-term, Continuous Intravenous Heparin Administration by an Implantable Infusion Pump in Ambulatory Patients with Recurrent Venous Thrombosis," *Surgery* 88:507-516 (1980); y Saudek *et al.*, "A Preliminary Trial of the Programmable Implantable Medication System for Insulin Delivery," *New Engl. J. Med.* 321:574-579 (1989)). En otra realización, pueden usarse materiales poliméricos (véase Goodson; Smolen *et al.*, "Drug Product Design and Performance," *Controlled Drug Bioavailability Vol. 1*, John Wiley & Sons, Nueva York (1984); Langer *et al.*, "Chemical and Physical Structure of Polymers as Carriers for Controlled Release of Bioactive Agents: A Review," *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.* C23(1):61-126 (1983); Levy *et al.*, "Inhibition of Calcification of Bioprosthetic Heart Valves by Local Controlled-Release Diphosphonate," *Science* 228: 190-192 (1985); During *et al.*, "Controlled Release of Dopamine from a Polymeric Brain Implant: *In Vivo* Characterization," *Ann. Neurol* 25:351-356 (1989); y Howard *et al.*, "Intracerebral drug delivery in rats with lesion-induced memory deficits," *J. Neurosurg.* 71:105-112 (1989)). En otra realización más, puede ponerse un sistema de liberación controlada o sostenida próximo a una diana de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina, por ejemplo, la columna espinal, cerebro, o tracto gastrointestinal, requiriendo así sólo una fracción de la dosis sistémica.
- Las composiciones pueden comprender opcionalmente una cantidad adecuada de un excipiente farmacéuticamente aceptable de manera que se proporciona la forma para la administración apropiada al animal. Dicho excipiente farmacéutico puede ser un diluyente, agente de suspensión, solubilizante, aglutinante, disgregante, conservante, agente colorante, lubricante, y semejantes. El excipiente farmacéutico puede ser un líquido, tal como agua o un aceite, incluyendo aquellos de origen en petróleo, animal, vegetal, o sintético, tal como aceite de cacahuate, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, y semejantes. El excipiente farmacéutico puede ser disolución salina, goma arábiga, gelatina, pasta de almidón, talco, queratina, sílice coloidal, urea, y semejantes. Además, pueden usarse agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes, lubricantes, y colorantes. En una realización, el excipiente farmacéuticamente aceptable es estéril cuando se administra a un animal. El agua es un excipiente particularmente útil cuando un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina se administra intravenosamente. También pueden emplearse disoluciones salinas y dextrosa acuosa y disoluciones de glicerol como excipientes

líquidos, particularmente para disoluciones inyectables. Los excipientes farmacéuticos adecuados también incluyen almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche desnatada seca, glicerol, propileno glicol, agua, etanol, y semejantes. Las composiciones, si se desea, también pueden contener cantidades menores de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes tamponadores del pH. Los ejemplos específicos de vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables que pueden usarse para formular formas de dosificación orales se describen en el *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, (Amer. Pharmaceutical Ass'n, Washington, DC, 1986).

Las composiciones pueden tomar la forma de disoluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, píldoras, gránulos, cápsulas, cápsulas que contienen líquidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, supositorios, emulsiones, aerosoles, pulverizaciones, suspensiones, o cualquier otra forma adecuada para uso. En una realización, la composición está en la forma de una cápsula (véase, por ejemplo, la Patente U.S. No. 5.698.155). Otros ejemplos de excipientes farmacéuticos adecuados se describen por Radebough *et al.*, "Preformulation," p. 1447-1676 en *Remington's Pharmaceutical Sciences Vol. 2* (Gennaro, ed., 19^a Ed., Mack Publishing, Easton, PA, 1995).

En una realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina se formulan según procedimientos rutinarios como una composición adaptada para administración oral a seres humanos. Un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina que se va a administrar oralmente puede estar en la forma de comprimidos, cápsulas, cápsulas de gelatina, comprimidos oblongos, pastillas, disoluciones acuosas o aceitosas, suspensiones, gránulos, polvos, emulsiones, jarabes, o elixires, por ejemplo. Cuando un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina se incorpora en comprimidos orales, dichos comprimidos pueden comprimirse, triturados de comprimidos, recubiertos entéricamente, recubiertos con azúcar, recubiertos con película, comprimidos múltiples o con múltiples capas. Las técnicas y composiciones para preparar formas de dosificaciones sólidas orales se describen en *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* (Lieberman *et al.*, eds., 2^a Ed., Marcel Dekker, Inc., 1989 y 1990). Las técnicas y composiciones para preparar comprimidos (comprimidos y moldeados), cápsulas (gelatina dura y blanda) y pastillas también se describen por King, "Tablets, Capsules, and Pills," p. 1553-1593 en *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Osol, ed., 16^a Ed., Mack Publishing, Easton, PA, 1980).

Las formas de dosificación líquidas orales incluyen disoluciones, emulsiones, suspensiones, y disoluciones acuosas y no acuosas y/o suspensiones reconstituidas a partir de gránulos no efervescentes, que contienen opcionalmente uno o más disolventes, conservantes, agentes de emulsión, agentes de suspensión, diluyentes, edulcorantes, agentes colorantes, agentes saporíferos adecuados, y semejantes. Las técnicas y composición para preparar formas de dosificación líquidas orales se describen en *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems* (Lieberman *et al.*, eds., 2^a Ed., Marcel Dekker, Inc., 1996 y 1998).

Cuando un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina se va a inyectar parenteralmente, puede estar, por ejemplo, en la forma de una disolución isotónica estéril. Alternativamente, cuando un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina se va a inhalar, puede formularse en un aerosol seco o puede formularse en una disolución acuosa o parcialmente acuosa.

Un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina administrado oralmente puede contener uno o más agentes, por ejemplo, agentes edulcorantes tales como fructosa, aspartamo o sacarina; agentes saporíferos tales como menta, aceite de gaulteria, o cereza; agentes colorantes; y agentes conservantes, para proporcionar una preparación farmacéuticamente apetitosa. Además, ya estén en forma de comprimido o pastilla, las composiciones pueden estar recubiertas para retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal proporcionando de esta manera una acción sostenida durante un periodo prolongado de tiempo. Las membranas selectivamente permeables rodeando un compuesto director osmóticamente activo también son adecuadas para composiciones administradas oralmente. En estas últimas plataformas, el fluido del entorno circundante de la cápsula se embebe por el compuesto director, que se hincha para desplazar el agente o composición de agente a través de una apertura. Estas plataformas de administración pueden proporcionar un perfil de administración de orden esencialmente cero a diferencia de los perfiles en picos de formulaciones de liberación inmediata. También puede usarse un material de retardo tal como monoestearato de glicerol o estearato de glicerol. Las composiciones orales pueden incluir excipientes estándar tales como manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, celulosa, y carbonato de magnesio. En una realización, los excipientes son de grado farmacéutico.

En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina pueden formularse para administración intravenosa. En determinadas realizaciones, las composiciones para administración intravenosa comprenden también isotónico acuoso estéril. Cuando es necesario, las composiciones también pueden incluir un agente solubilizante. Un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina para administración intravenosa puede incluir opcionalmente un anestésico local tal como benzocaína o prilocaína para disminuir el dolor en el sitio de la inyección. Generalmente, los ingredientes se suministran bien separadamente o se mezclan conjuntamente en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo, como un polvo liofilizado seco o concentrado sin agua en un contenedor sellado herméticamente tal como una ampolla o sobre indicando la cantidad del agente activo. Cuando un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina se va a administrar por infusión, puede dispensarse, por ejemplo, con una botella de infusión que contiene agua o disolución salina estéril

de grado farmacéutico. Cuando un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina se administra por inyección, puede proporcionarse una ampolla de agua estéril para inyección o disolución salina de manera que los ingredientes pueden mezclarse antes de la administración.

5 Un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina puede administrarse por medios de liberación controlada o liberación sostenida o por dispositivos de administración que son conocidos para los expertos en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a, los descritos en las Patentes U.S. Nos. 3.845.770, 3.916.899, 3.536.809, 3.598.123, 4.008.719, 5.674.533, 5.059.595, 5.591.767, 5.120.548, 5.073.543, 5.639.476, 5.354.556, y 5.733.566. Dichas formas de dosificación pueden usarse para proporcionar liberación controlada o sostenida de uno o más ingredientes activos usando, por ejemplo, hidroxipropilmetil celulosa, etilcelulosa, otras matrices de polímeros, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos con múltiples capas, micropartículas, multiparticulados, liposomas, microesferas, o una combinación de éstos para proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variadas. Las formulaciones de liberación controlada o sostenida adecuadas conocidas por los expertos en la técnica, incluyendo las descritas en la presente memoria, pueden seleccionarse fácilmente para uso con los ingredientes activos de la descripción. La descripción engloba así formas de dosificación unitaria únicas adecuadas para administración oral tales como, pero no limitadas a, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gelatina, y comprimidos oblongos que se adaptan para liberación controlada o sostenida.

Las composiciones farmacéuticas de liberación controlada o sostenida pueden tener un objetivo común de mejorar la terapia del fármaco sobre la conseguida por sus equivalentes con liberación no controlada o no sostenida. En una realización, una composición de liberación controlada o sostenida comprende una cantidad mínima de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina para tratar o prevenir la afección o un síntoma de ésta en una cantidad mínima de tiempo. Las ventajas de las composiciones de liberación controlada o sostenida incluyen actividad prolongada del fármaco, frecuencia reducida de dosificación, y seguimiento incrementado. Además, las composiciones de liberación controlada o sostenida pueden afectar de manera favorable el tiempo de inicio de la acción u otras características, tales como los niveles sanguíneos del compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina, y pueden así reducir la aparición de efectos secundarios adversos.

Las composiciones de liberación controlada o sostenida pueden liberar inicialmente una cantidad de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina que produce rápidamente el efecto terapéutico o profiláctico deseado, y gradualmente y continuamente liberar otras cantidades del compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico durante un periodo de tiempo prolongado. Para mantener un nivel constante del compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina en el cuerpo, el compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina puede liberarse de la forma de dosificación a una velocidad que reemplazará la cantidad de compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina que se está metabolizando y excretando del cuerpo. La liberación controlada o sostenida de un ingrediente activo puede estimularse por varias condiciones, incluyendo pero no limitado a, cambios en el pH, cambios en temperatura, concentración o disponibilidad de enzimas, concentración o disponibilidad de agua, u otras condiciones o compuestos fisiológicos.

La cantidad del compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina que es efectiva para el tratamiento o prevención de una afección puede determinarse por técnicas clínicas estándar. Además, pueden emplearse opcionalmente ensayos *in vitro* y/o *in vivo* para ayudar a identificar intervalos óptimos de dosificación. La dosis precisa que se va a emplear también dependerá, por ejemplo, de la ruta de administración y la gravedad de la afección, y puede decidirse según el juicio de un médico y/o las circunstancias de cada animal. En otros ejemplos de esto, necesariamente ocurrirán variaciones dependiendo del peso y condición física (por ejemplo, función hepática y renal) del animal que se está tratando, la afección que se va a tratar, la gravedad de los síntomas, la frecuencia del intervalo de dosificación, la presencia de cualesquiera efectos secundarios perjudiciales, y el compuesto particular utilizado, entre otras cosas.

Las cantidades de dosificación efectivas adecuadas, sin embargo, varían de aproximadamente 0,01mg/kg de peso corporal a aproximadamente 3.000mg/kg de peso corporal del animal por día, aunque son, en determinadas realizaciones, de aproximadamente 0,01mg/kg de peso corporal a aproximadamente 2.500mg/kg de peso corporal del animal por día o de aproximadamente 0,01mg/kg de peso corporal a aproximadamente 1.000mg/kg de peso corporal del animal por día. En otra realización, la cantidad de dosificación efectiva es aproximadamente 100mg/kg de peso corporal del animal por día o menos. En otra realización, la cantidad de dosificación efectiva varía de aproximadamente 0,01mg/kg de peso corporal a aproximadamente 100mg/kg de peso corporal del animal por día de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina, en otra realización, aproximadamente 0,02mg/kg de peso corporal a aproximadamente 50mg/kg de peso corporal del animal por día, y en otra realización, aproximadamente 0,025mg/kg de peso corporal a aproximadamente 20mg/kg de peso corporal del animal por día.

La administración puede ser como una única dosis o como una dosis dividida. En una realización, una cantidad de dosificación efectiva se administra aproximadamente cada 24hr hasta que la afección se reduce. En otra realización, una cantidad de dosificación efectiva se administra aproximadamente cada 12hr hasta que la afección se reduce. En otra realización, una cantidad de dosificación efectiva se administra aproximadamente cada 8hr hasta que la afección se reduce. En otra realización, una cantidad de dosificación efectiva se administra aproximadamente cada 6hr hasta que la afección se reduce. En otra realización, una cantidad de dosificación efectiva se administra

aproximadamente cada 4hr hasta que la afección se reduce. Las cantidades de dosificación efectivas descritas en la presente memoria se refieren a cantidades totales administradas; esto es, si se administra más de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina, las cantidades de dosificación efectivas corresponden a la cantidad total administrada.

- 5 Cuando una célula capaz de expresar el receptor ORL-1, el receptor opioide μ , el receptor opioide κ y/o el receptor opioide δ se pone en contacto con un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina *in vitro*, la cantidad efectiva para inhibir o activar la función de ese receptor en una célula variará, en determinadas realizaciones, de aproximadamente 10^{-12} moles/L a aproximadamente 10^{-4} moles/L, En una realización, de aproximadamente 10^{-12} moles/L a aproximadamente 10^{-5} moles/L, en otra realización, de aproximadamente 10^{-12} moles/L a aproximadamente 10^{-6} moles/L, y en otra realización, de aproximadamente 10^{-12} moles/L a aproximadamente 10^{-9} moles/L de una disolución o suspensión de un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización, el volumen de disolución o suspensión que comprende el compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina será de aproximadamente 0,01 μ L a aproximadamente 1mL. En otra realización, el volumen de disolución o suspensión será aproximadamente 200 μ L.
- 10
- 15 En una realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina tiene una afinidad de unión (K_i) para el receptor ORL-1 humano de aproximadamente 1.000nM o menos en una realización, o aproximadamente 500nM o menos en otra realización, aproximadamente 100nM o menos en otra realización, aproximadamente 50nM o menos en otra realización, o aproximadamente 20nM o menos en otra realización, o aproximadamente 5nM o menos en otra realización. La afinidad de unión K_i puede medirse de maneras conocidas en la técnica, por ejemplo, por un ensayo que utiliza membranas de células HEK-293 recombinantes que expresan el receptor ORL-1.
- 20

- En determinadas realizaciones, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina tiene una K_i (nM) de aproximadamente 300 o menos para la unión a receptores ORL-1. En una realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina de la descripción tiene una K_i (nM) de aproximadamente 100 o menos. En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina de la descripción tiene una K_i (nM) de aproximadamente 35 o menos. En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina de la descripción tiene una K_i (nM) de aproximadamente 20 o menos. En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina de la descripción tiene una K_i (nM) de aproximadamente 15 o menos. En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina de la descripción tiene una K_i (nM) de aproximadamente 10 o menos. En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina de la descripción tiene una K_i (nM) de aproximadamente 4 o menos. En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina de la descripción tiene una K_i (nM) de aproximadamente 1 o menos. En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina de la descripción tiene una K_i (nM) de aproximadamente 0,4 o menos. En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina de la descripción tiene una K_i (nM) de aproximadamente 0,1 o menos.
- 25
- 30
- 35

- La CE_{50} para GTP en ORL-1 es la concentración de un compuesto que proporciona un 50% de la respuesta máxima para el compuesto en un receptor ORL-1. En una realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina tiene una CE_{50} para GTP en ORL-1 (nM) de aproximadamente 5.000 o menos para estimular la función del receptor ORL-1. En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina de la descripción tiene una CE_{50} para GTP en ORL-1 (nM) de aproximadamente 1.000 o menos. En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina de la descripción tiene una CE_{50} para GTP en ORL-1 (nM) de aproximadamente 100 o menos. En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina de la descripción tiene una CE_{50} para GTP en ORL-1 (nM) de aproximadamente 80 o menos. En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina de la descripción tiene una CE_{50} para GTP en ORL-1 (nM) de aproximadamente 50 o menos. En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina de la descripción tiene una CE_{50} para GTP en ORL-1 (nM) de aproximadamente 35 o menos. En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina de la descripción tiene una CE_{50} para GTP en ORL-1 (nM) de aproximadamente 15 o menos. En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina tiene una CE_{50} para GTP en ORL-1 (nM) de aproximadamente 10 o menos. En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina tiene una CE_{50} para GTP en ORL-1 (nM) de aproximadamente 4 o menos. En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina tiene una CE_{50} para GTP en ORL-1 (nM) de aproximadamente 1 o menos. En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina tiene una CE_{50} para GTP en ORL-1 (nM) de aproximadamente 0,4 o menos. En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina tiene una CE_{50} para GTP en ORL-1 (nM) de aproximadamente 0,1 o menos.
- 40
- 45
- 50
- 55

- El E_{max} para GTP en ORL-1 (%) es el efecto máximo incitado por un compuesto respecto al efecto incitado por nociceptina, un agonista estándar de ORL-1. En determinadas realizaciones, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina de la descripción que actúa como un agonista tiene un E_{max} para GTP en ORL-1 (%) de aproximadamente 50% o mayor. En una realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina agonistas tienen un E_{max} para GTP en ORL-1 (%) de aproximadamente 75% o mayor. En
- 60

- otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina agonistas tienen un Emax para GTP en ORL-1 (%) de aproximadamente 85% o mayor. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina agonistas tienen un Emax para GTP en ORL-1 (%) de aproximadamente 95% o mayor. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina agonistas tienen un Emax para GTP en ORL-1 (%) de aproximadamente 100% o mayor. En determinadas realizaciones, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina de la descripción que actúa como un agonista parcial tiene un Emax para GTP en ORL-1 (%) de menos de aproximadamente 10%. En una realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina agonistas parciales tienen un Emax para GTP en ORL-1 (%) de menos de aproximadamente 20%. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina agonistas parciales tienen un Emax para GTP en ORL-1 (%) de menos de aproximadamente 30%. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina agonistas parciales tienen un Emax para GTP en ORL-1 (%) de menos de aproximadamente 40%. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina agonistas parciales tienen un Emax para GTP en ORL-1 (%) de menos de aproximadamente 50%.
- En determinadas realizaciones, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina tiene una afinidad de unión (K_i) para el receptor opioide μ humano de aproximadamente 1.000nM o menos en una realización, o aproximadamente 500nM o menos en otra realización, aproximadamente 100nM o menos en otra realización, aproximadamente 50nM o menos en otra realización, o aproximadamente 20nM o menos en otra realización, o aproximadamente 5nM o menos en otra realización.
- En determinadas realizaciones, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina tiene una K_i (nM) para el receptor opioide μ humano de aproximadamente 3.000 o menos para la unión a un receptor opioide μ humano, o aproximadamente 1.000 o menos, o aproximadamente 650 o menos, o aproximadamente 525 o menos, o aproximadamente 250 o menos, o aproximadamente 100 o menos, o aproximadamente 10 o menos, o aproximadamente 1 o menos. En una realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina sustancialmente no tiene actividad.
- La CE_{50} para GTP en μ es la concentración de un compuesto que proporciona un 50% de la respuesta máxima para el compuesto en un receptor opioide μ humano. En determinadas realizaciones, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina tiene una CE_{50} para GTP en μ (nM) de aproximadamente 20.000 o menos para estimular la función del receptor opioide μ humano, o aproximadamente 10.000 o menos. En otras realizaciones, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina tiene una CE_{50} para GTP en μ (nM) de aproximadamente 5.000 o menos para estimular la función del receptor opioide μ humano, o aproximadamente 4.100 o menos, o aproximadamente 3.100 o menos, o aproximadamente 2.000 o menos, o aproximadamente 1.000 o menos, o aproximadamente 100 o menos, o aproximadamente 10 o menos, o aproximadamente 1 o menos, o aproximadamente 0,4 o menos.
- El Emax para GTP en μ (%) es el efecto máximo incitado por un compuesto respecto al efecto incitado por DAMGO, un agonista estándar de μ . En determinadas realizaciones, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina tiene un Emax para GTP en μ (%) de aproximadamente 10% o mayor, o aproximadamente 20% o mayor, o aproximadamente 50% o mayor, o aproximadamente 65% o mayor, o aproximadamente 75% o mayor, o aproximadamente 88% o mayor. En otras realizaciones, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina tiene un Emax para GTP en μ (%) de aproximadamente 10% o menos, o aproximadamente 5% o menos, o aproximadamente 2% o menos.
- En una realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina tiene una K_i (nM) de aproximadamente 20.000 o menos para la unión a un receptor opioide κ humano. En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina sustancialmente no tiene actividad. En determinadas realizaciones, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina que se une al receptor opioide κ humano tiene una K_i (nM) de aproximadamente 10.000 o menos, o aproximadamente 5.000 o menos, o aproximadamente 1.000 o menos, o aproximadamente 500 o menos, o aproximadamente 300 o menos, o aproximadamente 100 o menos, o aproximadamente 50 o menos, o aproximadamente 20 o menos, o aproximadamente 15 o menos.
- La CE_{50} para GTP en κ es la concentración de un compuesto que proporciona un 50% de la respuesta máxima para el compuesto en un receptor opioide κ humano. En determinadas realizaciones, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina tiene una CE_{50} para GTP en κ (nM) de aproximadamente 20.000 o menos para estimular la función del receptor opioide κ humano, o aproximadamente 10.000 o menos, o aproximadamente 5.000 o menos, o aproximadamente 2.000 o menos, o aproximadamente 1.500 o menos, o aproximadamente 800 o menos, o aproximadamente 500 o menos, o aproximadamente 300 o menos, o aproximadamente 100 o menos, o aproximadamente 50 o menos, o aproximadamente 25 o menos.
- El Emax para GTP en κ (%) es el efecto máximo incitado por un compuesto respecto al efecto incitado por U69,593. En determinadas realizaciones, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina tiene un Emax para GTP en κ (%) de aproximadamente 10% o mayor, o aproximadamente 15% o mayor, o aproximadamente 30% o mayor, o aproximadamente 40% o mayor, o aproximadamente 45% o mayor, o

aproximadamente 75% o mayor, o aproximadamente 90% o mayor. En otras realizaciones, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina tiene un E_{max} para GTP en κ (%) de aproximadamente 10% o menos, o aproximadamente 5% o menos, o aproximadamente 2% o menos.

5 En una realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina tiene una K_i (nM) de aproximadamente 20.000 o menos para la unión a un receptor opioide δ humano. En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina sustancialmente no tiene actividad. En otras realizaciones, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina que se une al receptor opioide δ humano tiene una K_i (nM) de aproximadamente 10.000 o menos, o aproximadamente 9.000 o menos, o aproximadamente 7.500 o menos, o aproximadamente 6.500 o menos, o aproximadamente 5.000 o menos, o aproximadamente 3.000 o menos, o aproximadamente 2.500 o menos, o aproximadamente 1.000 o menos, o aproximadamente 500 o menos, o aproximadamente 350 o menos, o aproximadamente 250 o menos, o aproximadamente 100 o menos.

15 La CE₅₀ para GTP en δ es la concentración de un compuesto que proporciona un 50% de la respuesta máxima para el compuesto en un receptor opioide δ humano. En determinadas realizaciones, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina tiene una CE₅₀ para GTP en δ (nM) de aproximadamente 20.000 o menos para estimular la función del receptor opioide δ humano, o aproximadamente 10.000 o menos, o aproximadamente 1.000 o menos, o aproximadamente 100 o menos, o aproximadamente 90 o menos, o aproximadamente 50 o menos, o aproximadamente 25 o menos o menos.

20 El E_{max} para GTP en δ (%) es el efecto máximo incitado por un compuesto respecto al efecto incitado por met-enkefalina. En determinadas realizaciones, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina tiene un E_{max} para GTP en δ (%) de aproximadamente 10% o mayor, o aproximadamente 30% o mayor, o aproximadamente 50% o mayor, o aproximadamente 75% o mayor, o aproximadamente 90% o mayor, o aproximadamente 100% o mayor. En otras realizaciones, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina tiene un E_{max} para GTP en δ (%) de aproximadamente 10% o menos, o aproximadamente 5% o menos, o aproximadamente 2% o menos.

25 Los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina pueden ensayarse *in vitro* o *in vivo* para la actividad terapéutica o profiláctica deseada antes de su uso en seres humanos. Pueden usarse sistemas de modelos animales para demostrar la seguridad y eficacia.

30 Los compuestos para uso en el tratamiento o prevención de una afección en un animal que lo necesita pueden además co-administrarse al animal al que se está administrando un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina {es decir, un primer agente terapéutico) un segundo agente terapéutico. En una realización, el segundo agente terapéutico se administra en una cantidad efectiva.

35 Una cantidad efectiva del segundo agente terapéutico será conocida por los expertos en la técnica dependiendo del agente. Sin embargo, está dentro del alcance del experto en la técnica determinar el intervalo óptimo de cantidad efectiva del segundo agente terapéutico. Un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina y el segundo agente terapéutico combinados pueden actuar bien de manera aditiva o sinérgica para tratar la misma afección, o pueden actuar independientemente entre sí de manera que el compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina trata o previene una primera afección y el segundo agente terapéutico trata o previene un segundo trastorno, que puede ser el mismo que la primera afección u otro trastorno. En una realización de la descripción, cuando un segundo agente terapéutico se administra a un animal para tratamiento de una afección (por ejemplo, dolor), la cantidad efectiva mínima del compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina será menor de lo que sería su cantidad efectiva mínima cuando el segundo agente terapéutico no se administra. En esta realización, el compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina y el segundo agente terapéutico pueden actuar de manera sinérgica para tratar o prevenir una afección. En una realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina se administra simultáneamente con un segundo agente terapéutico como una única composición que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina y una cantidad efectiva del segundo agente terapéutico. Alternativamente, se administran simultáneamente una composición que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina y una segunda composición que comprende una cantidad efectiva del segundo agente terapéutico. En otra realización, se administra una cantidad efectiva de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina antes o posteriormente a la administración de una cantidad efectiva del segundo agente terapéutico. En esta realización, se administra el compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina mientras el segundo agente terapéutico ejerce su efecto terapéutico, o el segundo agente terapéutico se administra mientras el compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina ejerce su efecto terapéutico para tratar o prevenir una afección.

55 El segundo agente terapéutico puede ser, pero no está limitado a, un agonista opioide, un analgésico no opioide, un agente anti-inflamatorio no esteroideo, un agente antimigraña, un inhibidor de Cox-II, un inhibidor de 5-lipoxigenasa, un anti-emético, un bloqueante β-adrenérgico, un anticonvulsivo, un antidepresivo, un bloqueante del canal de Ca²⁺, un agente anti-cáncer, un agente para tratar o prevenir UI, un agente para tratar o prevenir la ansiedad, un agente para tratar o prevenir un trastorno de la memoria, un agente para tratar o prevenir la obesidad, un agente para tratar o prevenir el estreñimiento, un agente para tratar o prevenir la tos, un agente para tratar o prevenir la diarrea, un

60

- agente para tratar o prevenir la presión sanguínea alta, un agente para tratar o prevenir la epilepsia, un agente para tratar o prevenir la anorexia/caquexia, un agente para tratar o prevenir el 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 trastorno adictivo, un agente para tratar o prevenir la enfermedad de Parkinson y el parkinsonismo, un agente para tratar o prevenir un ictus, un agente para tratar o prevenir una convulsión, un agente para tratar o prevenir una afección prurítica, un agente para tratar o prevenir la psicosis, un agente para tratar o prevenir el corea de Huntington, un agente para tratar o prevenir ALS, un agente para tratar o prevenir un trastorno cognitivo, un agente para tratar o prevenir una migraña, un agente para inhibir el vómito, un agente para tratar o prevenir la disquinesia, un agente para tratar o prevenir la depresión, o cualquier mezcla de éstos.
- 5
- 10 Los ejemplos de agonistas opioides útiles incluyen, pero no están limitados a, alfentanil, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxiptidina, isometadona, quetobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano,
- 15 lofentanil, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopona, morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, opio, oxycodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfono, fenazocina, fenoperidina, pimindina, piritramida, proheptazina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanil, tilidina, tramadol, derivados farmacéuticamente aceptable de éstos, o cualquier mezcla de éstos.
- 20 En determinadas realizaciones, el agonista opioide es codeína, hidromorfona, hidrocodona, oxycodona, dihidrocodeína, dihidromorfina, morfina, tramadol, oximorfona, derivados farmacéuticamente aceptable de éstos, o cualquier mezcla de éstos.
- Los ejemplos de analgésicos no opioides útiles incluyen, pero no están limitados a, agentes anti-inflamatorios no esteroideos, tales como aspirina, ibuprofeno, diclofenac, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufeno, quetoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pramoprofeno, muroprofeno, trioxaprofeno, suprofeno, aminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ácido buclórico, indometacina, sulindac, tolmetina, 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 de éstos, o cualquier mezcla de éstos. Otros analgésicos no opioides adecuados incluyen las clases químicas siguientes no limitantes de fármacos analgésicos, antipiréticos, fármacos anti-inflamatorios no esteroideos; derivados del ácido salicílico, incluyendo aspirina, salicilato de sodio, trisalicilato de colina magnesio, salsalato, diflunisal, ácido salicilsalicílico, sulfasalazina, y olsalazina; derivados paraaminofenol incluyendo acetaminofeno y fenacetina; indol y ácido indeno acéticos, incluyendo indometacina, sulindac, y etodolac; ácidos heteroaril acéticos, incluyendo tolmetina, diclofenac, y quetorolac; ácidos antranílicos (fenamatos), incluyendo ácido mefenámico y ácido meclofenámico; ácidos enólicos, incluyendo oxicams (piroxicam, tenoxicam), y pirazolidindionas (fenilbutazona, oxifentartazona); alcanonas, incluyendo nabumetona; un derivado farmacéuticamente aceptable de éstos; o cualquier mezcla de éstos. Para una descripción más detallada de los NSAID, véase Insel, "Analgesic-Antipyretic and Anti-inflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout," p. 617-657 en *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (Goodman et al., eds., 9ª Ed., McGraw-Hill, Nueva York 1996), y Hanson, "Analgesic, Antipyretic and Anti-Inflammatory Drugs," p. 1196-1221 en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy Vol. II* (Gennaro, ed., 19ª Ed., Mack Publishing, Easton, PA, 1995).
- 25
- 30 Los ejemplos de inhibidores de Cox-II e inhibidores de 5-lipoxigenasa útiles, así como combinaciones de éstos, se describen en la Patente U.S. No. 6.136.839. Los ejemplos de inhibidores de Cox-II útiles incluyen, pero no están limitados a, celecoxib, DUP-697, flosulida, meloxicam, 6-MNA, 1-745337, 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 éstos, o cualquier mezcla de éstos.
- 35
- 40 Los ejemplos de agentes antimigraña útiles incluyen, pero no están limitados a, alpioprida, bromocriptina, dihidroergotamina, dolasetrón, ergocornina, ergocorninina, ergocriptina, ergonovina, ergot, ergotamina, acetato de flumetroxona, fonazina, quetanserina, lisurida, lomerizina, metilergonovina, metilsergida, metoprolol, naratriptano, oxetorona, pizotilina, propranolol, risperidona, rizatriptán, sumatriptán, timolol, trazodona, zolmitriptán, un derivado farmacéuticamente aceptable de éstos, o cualquier mezcla de éstos.
- 45
- 50 Los ejemplos de anticonvulsivos útiles incluyen, pero no están limitados a, acetilfeneturida, albutoína, aloxidona, aminoglutetimida, ácido 4-amino-3-hidroxi-butírico, atrolactamida, beclamida, buramato, bromuro de calcio, carbamazepina, cinromida, clometiazol, clonazepam, decimemida, dietadiona, dimetadiona, doxentiroína, eterobarb, etadiona, etosuximida, etotoína, felbamato, fluoresona, gabapentina, 5-hidroxitriptófano, lamotrigina, bromuro de magnesio, sulfato de magnesio, mefentoína, 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,
- 55
- 60

suclofenida, sultiama, tetratoína, tiagabina, topiramato, trimetadiona, ácido valproico, valpromida, vigabatrina, zonisamida, un derivado farmacéuticamente aceptable de éstos, o cualquier mezcla de éstos.

5 Los ejemplos de bloqueantes del canal de Ca^{2+} útiles incluyen, pero no están limitados a, bepridil, clentiazem, diltiazem, fendilina, gallopamil, mibefradil, prenilamina, semotiadil, terodilina, verapamil, amlodipina, aranidipina, barnidipina, benidipina, cilnidipina, efonidipina, elgodipina, felodipina, isradipina, lacidipina, lercanidipina, manidipina, nicardipina, nifedipina, nilvadipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, cinnarizina, flunarizina, lidoflazina, lomerizina, benciclano, etafenona, fantofarona, perhexilina, un derivado farmacéuticamente aceptable de éstos, o cualquier mezcla de éstos.

10 Los 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 éstos, o cualquier mezcla de éstos.

15 Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la ansiedad incluyen, pero no están limitados a, benzodiazepinas, tales como alprazolam, brotizolam, clordiazepóxido, clobazam, clonazepam, clorazepato, demoxepam, diazepam, estazolam, flumazenil, flurazepam, halazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, nordazepam, oxazepam, prazepam, cuazepam, temazepam, y triazolam; agentes no benzodiazepina, tales como buspirona, gepirona, ipsapirona, tiospirona, zolpicona, zolpidem, y zaleplón; tranquilizantes, tales como barbituatos, por ejemplo, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butalbital, mefobarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, y tiopental; propanodiol carbamatos, tales como meprobamato y tibamato; un derivado farmacéuticamente aceptable de éstos, o cualquier mezcla de éstos.

20 Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la diarrea incluyen, pero no están limitados a, difenoxilato, loperamida, un derivado farmacéuticamente aceptable de éstos, o cualquier mezcla de éstos.

25 Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir la epilepsia incluyen, pero no están limitados a, carbamazepina, etosuximida, gabapentina, lamotrigina, fenobarbital, fenitoína, primidona, ácido valproico, trimetadiona, benzodiazepinas, y vinil GABA, acetazolamida, felbamato, un derivado farmacéuticamente aceptable de éstos, o cualquier mezcla de éstos.

Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir el abuso de drogas incluyen, pero no están limitados a, metadona, desipramina, amantadina, fluoxetina, buprenorfina, un agonista opiáceo, 3-fenoxipiridina, hidrocloreuro de acetato de levometadilo, antagonistas de la serotonina, un derivado farmacéuticamente aceptable de éstos, o cualquier mezcla de éstos.

30 Los ejemplos de agentes anti-inflamatorios no esteroideos, inhibidores de la 5-lipoxigenasa, anti-eméticos, bloqueantes β -adrenérgicos, antidepresivos, y agentes anti-cáncer se conocen en la técnica y pueden seleccionarse por los expertos en la técnica. Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir trastorno de la memoria, obesidad, estreñimiento, tos, presión sanguínea alta, anorexia/caquexia, una úlcera, IBD, IBS, trastorno adictivo, enfermedad de Parkinson y parkinsonismo, un ictus, una convulsión, una afección prurítica, psicosis, corea de Huntington, ALS, un trastorno cognitivo, una migraña, disquinesia, depresión, y/o tratar, prevenir o inhibir el vómito incluyen los que son conocidos en la técnica y pueden seleccionarse por los expertos en la técnica.

40 Una composición de la descripción se prepara por un método que comprende mezclar un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina o un derivado farmacéuticamente aceptable de éste con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. El mezclado puede conseguirse usando métodos conocidos para mezclar un compuesto (o derivado) y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización, el compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina está presente en la composición en una cantidad efectiva.

4.6 Kits

45 La descripción proporciona además kits que pueden simplificar el manejo y administración de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina a un animal.

50 Un kit típico de la descripción comprende una forma de dosificación unitaria de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina. En una realización, la forma de dosificación unitaria comprende un primer contenedor, que puede ser estéril, que contiene una cantidad efectiva de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. El kit puede comprender además una etiqueta o instrucciones impresas que instruyen respecto al uso del compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina para tratar o prevenir una afección. El kit puede comprender además una forma de dosificación unitaria de un segundo agente terapéutico, por ejemplo, un segundo contenedor que contiene una cantidad efectiva del segundo agente terapéutico y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En otra realización, el kit comprende un contenedor que contiene una cantidad efectiva de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina, una cantidad efectiva de un segundo agente terapéutico y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de segundos agentes terapéuticos incluyen, pero no están limitados a, los listados anteriormente.

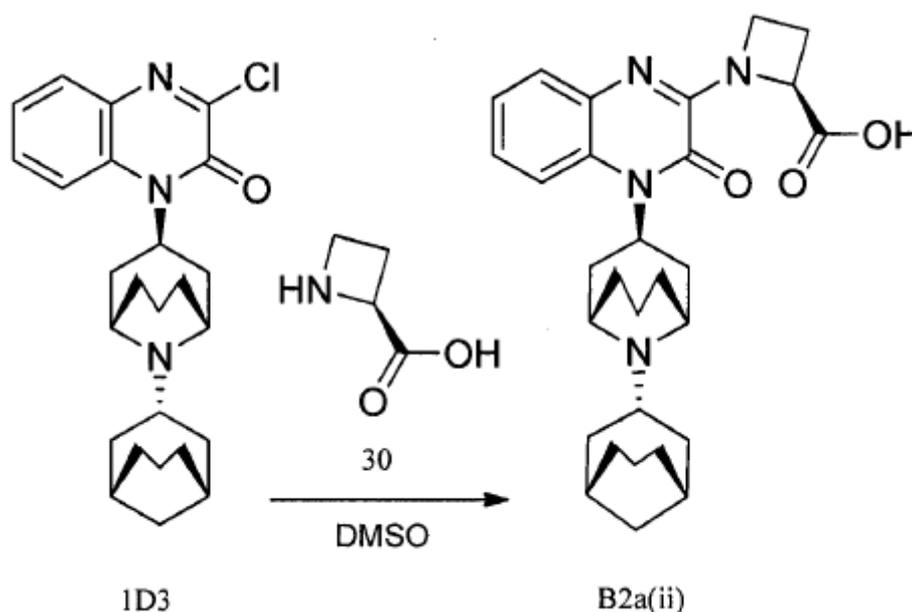
Los kits de la descripción pueden comprender además un dispositivo que es útil para administrar las formas de dosificación unitarias. Los ejemplos de dicho dispositivo incluyen, pero no están limitados a, una jeringa, una bolsa de goteo, un parche, un inhalador, y una bolsa de enema.

- 5 Los ejemplos siguientes se muestran para asistir en la comprensión de la invención y no deben considerarse como que limitan específicamente la invención descrita y reivindicada en la presente memoria. Dichas variaciones de la invención, incluyendo la sustitución de todos los equivalentes conocidos ahora o desarrollados posteriormente, que estarían en el alcance de los expertos en la técnica, y los cambios en la formulación o los cambios en el diseño experimental, debe considerarse que se encuentran en el alcance de la invención incorporada en la presente memoria.

10 5. EJEMPLOS

Determinados Ejemplos siguientes se refieren a la síntesis de compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina ilustrativos.

5.1 Ejemplo 1: Síntesis del compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina B2a(ii)



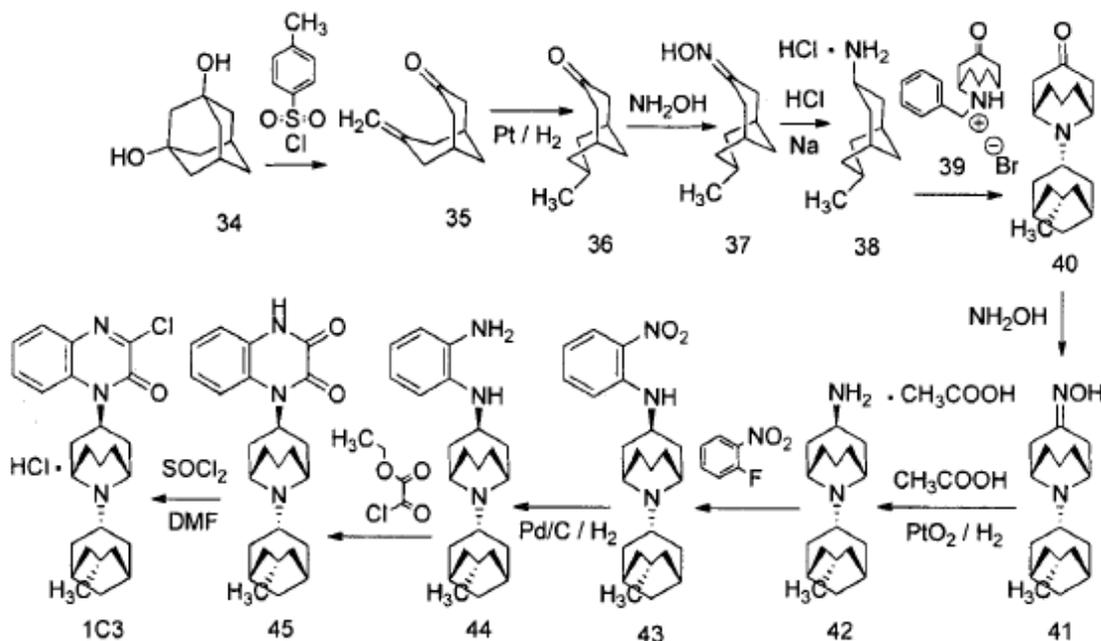
- 15 El Compuesto 1D3, 1-((1*R*,1'*R*,3*R*,3'*R*,5*S*,5'*S*)-[3,9'-bi(9'-azabicyclo[3.3.1]nonan)]-3'-il)-3-cloroquinoxalin-2(1*H*)-ona, se preparó como se describe en el Ejemplo 3 en la presente memoria.

- 20 A una disolución de un compuesto 1D3 (0,5mmoles, 213mg) y TEA (1,0mmol, 102mg, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) en DMSO (3mL) a temperatura de aproximadamente 25°C se añadió ácido (*S*)-azetidina-2-carboxílico (30, 1,0 mmol, 101 mg, Sigma-Aldrich). La mezcla de reacción resultante se calentó hasta 100°C y se agitó a esa temperatura durante 2 horas. Posteriormente, la mezcla se evaporó bajo presión reducida para proporcionar un producto que se cromatografió en una columna flash eluida con DCM/MeOH para proporcionar el compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina B2a(ii), ácido (*S*)-1-(4-((1*R*,3*R*,5*S*)-9-((1*R*,3*r*,5*S*)-bicyclo[3.3.1]nonan-3-il)-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)azetidina-2-carboxílico (rendimiento 24%).

- 25 La identidad del compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina B2a(ii) se confirmó usando ¹H RMN y MS.

Compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina B2a(ii): ¹H RMN: δ_H (ppm, CD₃OD): 7,67 (d, J=8,3Hz, 1H), 7,53 (d, J=7,9Hz, 1H), 7,32 (m, 2H), 5,36 (br, 2H), 4,36 (m, 2H), 4,20 (d, J=10,9Hz, 3H), 3,04 (m, 2H), 2,87 (br, 1H), 2,69 (d, J= 13,1Hz, 1H), 2,30-2,21 (m, 9H), 1,79 (m, 13H); MS: m/e=491,4 [M+ 1].

5.2 Ejemplo 2: Síntesis del Compuesto 1C3



Se combinaron 2-adamantanodiol (34, 500g, 2,97moles, Sigma-Aldrich), cloruro de p-tosilo (624g, 3,27moles, Sigma-Aldrich), y piridina (1,5L) y se agitaron bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se calentó hasta una temperatura en el intervalo de 68-71°C y permaneció a esa temperatura durante 2,5h. La mezcla de reacción se enfrió hasta una temperatura de aproximadamente 25°C y se vertió en salmuera saturada (6L). La mezcla resultante se extrajo tres veces con MTBE (4L para cada extracción). Las partes orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron en 1kg de gel de sílice (pre-tratada con hexanos:TEA). El material adsorbido se cromatografió en 1,5kg de sílice eluido secuencialmente con 1:10 EtOAc:hexanos (5L) después 2:10 EtOAc:hexanos (5L). Todas las fracciones de producto se combinaron y se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se suspendió en agua desionizada (2L), se agitó durante 10 min, y se filtró bajo presión reducida para eliminar cualquier reactante en exceso. Los sólidos remanentes se recogieron en MTBE (2L), se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar 301g de Compuesto 35, (1*R*,5*S*)-7-metilenbicyclo[3.3.1]nonan-3-ona, como un sólido cristalino blanco (rendimiento 67%).

La identidad del Compuesto 35 se confirmó usando ¹H RMN y TLC.

Compuesto 35: ¹H RMN: δ_H (400MHz, CDCl₃): 4,79 (2H, s), 2,51 (8H, m), 2,29 (2H, m), 1,94 (2H, m), 1,60 (1H, m); TLC (SiO₂) 1:10 EtOAc:hexanos: R_f=0,25 (visualizado con reactivo de pulverización KMnO₄).

El Compuesto 35 (250g, 1,66moles) se dividió en cinco lotes iguales. Bajo una atmósfera de hidrógeno, el primer lote se hidrogenó sobre negro platino (5g, Sigma-Aldrich) a 50 psi en 99:1 ciclohexano:EtOAc seco (200mL) durante 2h. La mezcla de reacción se decantó y el catalizador remanente se lavó con ciclohexano hasta que no hubo producto según se determina por TLC. El matraz de la reacción se volvió a cargar con el lote siguiente de Compuesto 35, ciclohexano (200mL), e hidrógeno y la mezcla de reacción se hidrogenó a 50psi durante 2h. Este procedimiento se repitió hasta que todos los lotes reaccionaron. Todos los filtrados se combinaron, se filtraron a través de CELITE, y se concentraron a una temperatura de aproximadamente 25°C para proporcionar el Compuesto 36, 7-metilbicyclo[3.3.1]nonan-3-ona, como un aceite incoloro.

La identidad del Compuesto 36 se confirmó usando ¹H RMN y TLC.

Compuesto 36: ¹H RMN: δ_H (400MHz, CDCl₃): 2,42 (4H, m), 2,26 (2H, m), 1,98-2,00 (3H, m), 1,65 (1H, m), 1,54 (1H, m), 0,80 (1H, m); TLC (SiO₂) 2:10 EtOAc:hexanos: R_f=0,30 (visualizado con reactivo de pulverización KMnO₄).

El Compuesto 36, tomado directamente de la etapa previa, se recogió en AcOH (1 L). A esto se añadió 50% NH₂OH acuoso (100mL, Sigma-Aldrich). Con agitación, la mezcla de reacción se calentó hasta un reflujo suave y se puso a reflujo durante 1h. La mezcla se enfrió hasta una temperatura de aproximadamente 25°C y se vertió lentamente en disolución acuosa 2,5M de Na₂CO₃ (5L) con agitación. Posteriormente, la mezcla se agitó vigorosamente durante 1h. Se añadió agua desionizada (1L) y la mezcla se agitó durante otras 0,5h. El precipitado que se formó se recogió mediante filtración bajo presión reducida y se lavó con agua desionizada (2L). El residuo se recogió en DCM (1L), se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar 231,5g de Compuesto 37, 7-metilbicyclo[3.3.1]nonan-3-ona oxima, como un sólido esponjoso blanco (85% de rendimiento del Compuesto 35).

La identidad del Compuesto 37 se confirmó usando ^1H RMN.

Compuesto 37: ^1H RMN: δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 3,21 (1H, d), 2,05-2,41 (4H, m), 1,73-2,11 (4H, m), 1,51-1,73 (2H, m), 1,33 (1H, d), 0,82 (4H, m), 0,63 (1H, t).

5 A un matraz de fondo redondo de tres bocas de 5L equipado con un agitador vertical, un embudo de goteo con compensación de presión de 1L, y una sonda de temperatura se añadió tolueno (aproximadamente 3L) y Na metal (67,17g, 2,8moles, Sigma-Aldrich). Bajo una atmósfera de argón, la mezcla se calentó hasta un reflujo suave hasta que se fundió el Na metal. Se añadió gota a gota una disolución de una parte del Compuesto 37 (66,66g, 0,40moles) en alcohol isopropílico seco (230mL) mediante el embudo de adición durante 1,5h. Con agitación, la mezcla de reacción resultante se calentó hasta reflujo y se puso a reflujo durante 16h. Después de enfriar hasta una temperatura de aproximadamente 25°C, se añadieron los materiales siguientes en orden secuencial: EtOH (164mL) gota a gota durante 15min, 1:1 EtOH:H₂O (164mL) gota a gota durante 15min, y agua (500mL) gota a gota durante 30min. La mezcla resultante se agitó durante 2h. La mezcla se vertió en un embudo separador de 6L y la capa orgánica se separó. La parte acuosa se extrajo tres veces con Et₂O (1L para cada extracción).

15 El proceso recién descrito se repitió dos veces más usándose cada vez 66,66g del Compuesto 37. Todas las partes orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO_4), y se filtraron en un matraz Erlenmeyer de 6L. A la mezcla se añadió 2M HCl en Et₂O (1,5L, 2,5eq). La mezcla se dejó con agitación y se enfrió en un baño de hielo:MeOH durante 1h. Los sólidos que se formaron se filtraron bajo presión reducida y se secaron bajo presión reducida a 50°C durante 18h para proporcionar 100,01g de Compuesto 38, hidrocloreto de (3s,7s)-7-metilbiciclo[3.3.1]nonan-3-amina, como un sólido cristalino blanco. El filtrado se evaporó bajo presión reducida para proporcionar un residuo que se trituró con Et₂O (2L). Los sólidos que permanecieron se filtraron y se lavaron con Et₂O (2L) para proporcionar 87,1g de una segunda cosecha del Compuesto 38 después de secar (rendimiento global 39%).

La identidad del Compuesto 38 se confirmó usando ^1H RMN.

Compuesto 38: ^1H RMN: δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 8,28 (3H, bs), 3,55 (1H, m), 2,25 (2H, m), 1,81-2,09 (4H, m), 1,85 (1H, m), 1,61 (3H, m), 1,08 (1H, d), 0,70-0,88 (5H, m).

25 Se combinaron el Compuesto 38 (87,1g, 0,463moles), bromuro de 9-bencil-3-oxo-9-azoniabicyclo[3.3.1]nonano (39,165,20g, 0,509moles, Sigma-Aldrich), carbonato de potasio (67,83g, 0,491moles), EtOH (1,07L), y agua (346mL). La mezcla de reacción resultante se agitó durante aproximadamente 16h a una temperatura de aproximadamente 25°C. La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo y se puso a reflujo durante 3h. Posteriormente, la mezcla se enfrió hasta una temperatura de aproximadamente 25°C y se enfrió adicionalmente hasta 5°C en un baño de hielo/MeOH y se dejó agitar durante 30min a esa temperatura. Los sólidos que se formaron se filtraron bajo presión reducida, se lavaron con agua desionizada, y se secaron bajo presión reducida para proporcionar 102,1 g de Compuesto 40, (1R,3r,5S,7s)-7-metil-9'-aza[3,9'-bi(biciclo[3.3.1]nonan)]-3'-ona, como un sólido cristalino blanquecino (rendimiento 80%).

La identidad del Compuesto 40 se confirmó usando ^1H RMN.

35 Compuesto 40: ^1H RMN: δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 3,68 (2H, m), 3,05 (1H, m), 2,61 (2H, m), 2,25 (4H, m), 1,98 (1H, m), 1,85 (4H, m), 1,49-1,78 (7H, m), 1,25 (2H, m), 1,07 (1H, d), 0,86 (3H, d), 0,78 (2H, t).

40 Se combinaron el Compuesto 40 (67g, 0,243moles), THF (500mL), y AcOH (41,78mL, 0,730moles). A esta mezcla se añadió 50% NH_2OH acuoso (45mL, 0,730moles). Con agitación, la mezcla de reacción resultante se calentó hasta reflujo y se puso a reflujo durante 1h. La mezcla se enfrió hasta una temperatura de aproximadamente 25°C y se añadió agua desionizada (500mL). Se añadió carbonato de potasio (100g, 0,730moles) en agua desionizada (500mL) en una parte. La mezcla resultante se agitó y se enfrió en un baño de hielo durante 1h. Los sólidos que se formaron se filtraron bajo presión reducida y se secaron bajo presión reducida a 60°C para proporcionar el Compuesto 41, (1R,3r,5S,7s)-7-metil-9'-aza[3,9'-bi(biciclo[3.3.1]nonan)]-3'-ona oxima (rendimiento >99%).

La identidad del Compuesto 41 se confirmó usando ^1H RMN.

45 Compuesto 41: ^1H RMN: δ_{H} (400MHz, CD_3OD): 3,76 (1H, m), 3,45 (2H, m), 3,18 (1H, m), 3,02 (1H, m), 2,62 (1H, m), 2,27 (4H, m), 1,78-2,08 (7H, m), 1,67 (1H, m), 1,58 (2H, m), 1,46 (1H, m), 1,22 (2H, t), 1,09 (1H, d), 0,85 (5H, m).

50 El Compuesto 41 (70,01g, 0,241moles) se recogió en AcOH (400mL). Esta mezcla se dividió en dos lotes. Bajo una atmósfera de hidrógeno, a cada lote se añadió óxido de platino (IV) (5,98g, 0,2eq, Sigma-Aldrich) y cada lote se hidrogenó a 50psi durante 16h a 18h. Los lotes se combinaron y se filtraron a través de CELITE. La torta del filtro se lavó con AcOH (500mL). El filtrado se concentró bajo presión reducida a 70°C para proporcionar un aceite. Al aceite se añadió MTBE (6L). La mezcla se agitó y se enfrió hasta 0°C durante 1h. El precipitado blanco que se formó se filtró bajo presión reducida, se lavó con Et₂O (2L), y se secó bajo presión reducida para proporcionar 76,2g de Compuesto 42, acetato de (1R,1'R,3r,3'R,5S,5'S,7S)-7-metil-9'-aza[3,9'-bi(biciclo[3.3.1]nonan)]-3'-amina, como un sólido blanco (rendimiento 94%).

55 La identidad del Compuesto 42 se confirmó usando ^1H RMN y LC/MS.

Compuesto 42: ^1H RMN: δ_{H} (400MHz, CD_3OD): 3,73 (2H, m), 3,55 (1H, m), 2,46 (2H, m), 2,24 (2H, m), 1,75-2,12 (11H, m), 1,45- 1,75 (4H, m), 1,28 (4H, m), 1,06 (1H, d), 0,89 (3H, d), 0,80 (2H, t); LC/MS (t_{r} =1,689min): m/z =277,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calc: 276,5).

- 5 Se combinaron el Compuesto 42 (80,0g, 0,23moles), 1-fluoro-2-nitrobenzoceno (35,69g, 0,253moles, Sigma-Aldrich), y carbonato de potasio (95,36g, 0,69moles) en DMF seco (400mL). La mezcla de reacción se calentó hasta 110°C bajo una atmósfera de argón durante 1h después se enfrió hasta una temperatura de aproximadamente 25°C. Se añadió agua desionizada (2L) y la mezcla se agitó y se enfrió en un baño de hielo/MeOH durante 1h. Los sólidos resultantes se filtraron bajo presión reducida, se lavaron con agua desionizada (4L), y se secaron bajo presión reducida para proporcionar 66,81g de Compuesto 43, (1*R*,1'*R*,3*r*,3'*R*,5*S*,5'*S*,7*S*)-7-metil-*N*-(2-nitrofenil)-9'-aza[3,9'-bi(biciclo[3.3.1]nonan)]-3'-amina, como un sólido naranja (rendimiento 73%).

La identidad del Compuesto 43 se confirmó usando ^1H RMN y LC/MS.

Compuesto 43: ^1H RMN: δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 8,17 (1H, d), 8,01 (1H, m), 7,43 (1H, t), 6,93 (1H, d), 6,61 (1H, t), 3,95 (1H, m), 3,45 (2H, m), 3,06 (1H, m), 2,48 (2H, m), 2,20 (2H, m), 1,87-2,08 (4H, m), 1,45-1,89 (6H, m), 1,35 (2H, t), 0,95-1,22 (5H, m), 0,87 (5H, m); LC/MS (t_{r} =2,732min): m/z =398,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calc: 397,6).

- 15 El Compuesto 43 (30,0g, 75,57mmoles) se recogió en DCM (100mL). Bajo una atmósfera de hidrógeno, a esto se añadió Pd/C (3g) y, con agitación, la mezcla de reacción se hidrogenó a 50psi durante 2h a una temperatura de aproximadamente 25°C para proporcionar el Compuesto 44, *N*'-((1*R*,1'*R*,3*r*,3'*R*,5*S*,5'*S*,7*S*)-7-metil-[3,9'-bi(9'-azabicyclo[3.3.1]nonan)]-3'-il)benzoceno-1,2-diamina.

La identidad del Compuesto 44 se confirmó usando LC/MS.

- 20 Compuesto 44: LC/MS (t_{r} =2,045min): m/z =368,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calc: 367,6).

La mezcla de reacción que contiene el Compuesto 44, tomada directamente de la etapa previa, se filtró a través de CELITE. Se añadió 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (12,65mL, 113,36mmoles, Sigma-Aldrich) y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura de aproximadamente 25°C durante 30min. Posteriormente, la mezcla se evaporó bajo presión reducida en un evaporador giratorio para proporcionar un residuo. El residuo se recogió en EtOH (800mL) y se añadió carbonato de potasio (31,33g, 226,71mmoles). La mezcla resultante se calentó hasta reflujo, se puso a reflujo durante 1h, se enfrió hasta una temperatura de aproximadamente 25°C. Los sólidos que se formaron se filtraron y se lavaron con EtOH. Los sólidos filtrados se trituraron con agua desionizada y se filtraron bajo presión reducida para proporcionar 27,49g de Compuesto 45, 1-((1*R*,1'*R*,3*r*,3'*R*,5*S*,5'*S*,7*S*)-7-metil-[3,9'-bi(9'-azabicyclo[3.3.1]nonan)]-3'-il)quinoxalina-2,3(1*H*,4*H*)-diona, como un sólido cristalino blanquecino.

- 30 La identidad del Compuesto 45 se confirmó usando ^1H RMN y LC/MS.

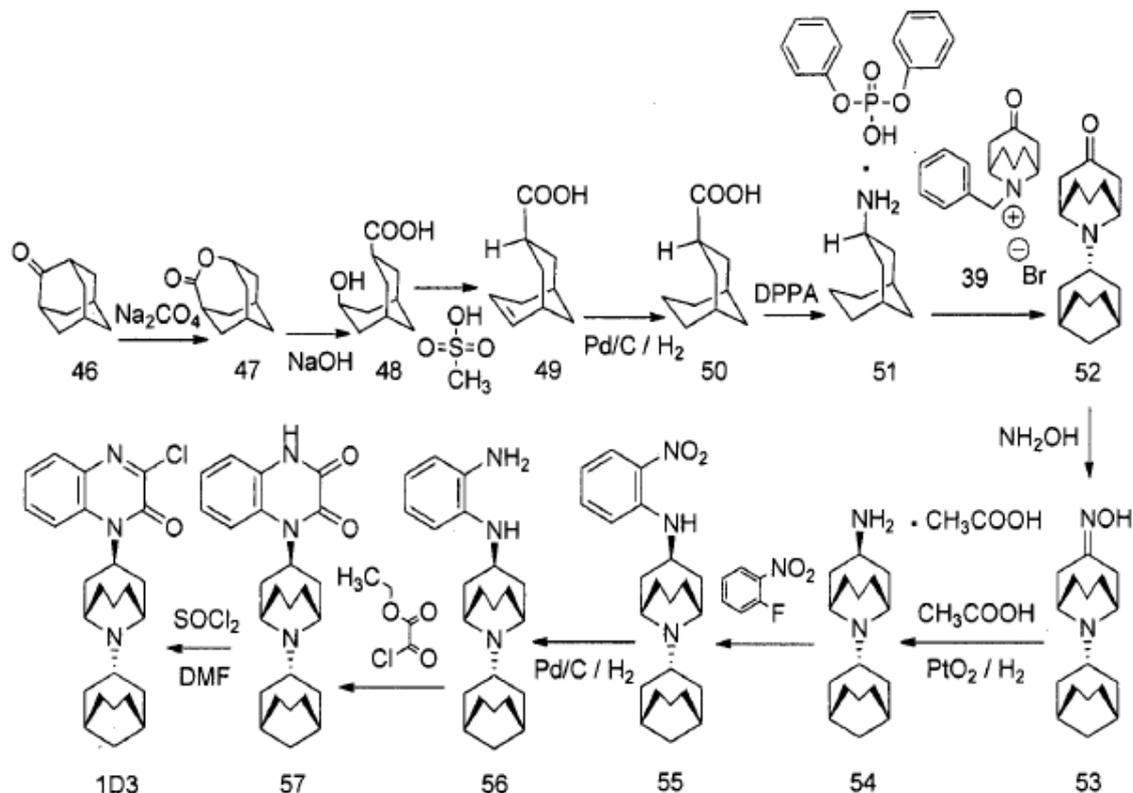
Compuesto 45: ^1H RMN: δ_{H} (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 7,26 (1H, m), 7,05 (3H, m), 4,80 (1H, bs), 3,44 (2H, m), 3,08 (1H, m), 2,25-2,46 (3H, m), 2,05 (2H, m), 1,93 (4H, m), 1,82 (2H, m), 1,69 (4H, m), 1,54 (1H, m), 1,18 (4H, m), 1,01 (1H, m), 0,88 (5H, m); LC/MS (t_{r} =2,048min): m/z =422,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calc: 421,6).

- 35 El Compuesto 45, tomado directamente de la etapa previa, se suspendió en DCE (250mL) y DMF (2,5mL). Se añadió cloruro de tionilo (20 equivalentes, Sigma-Aldrich) gota a gota. La mezcla de reacción resultante se calentó hasta reflujo y se puso a reflujo durante 2h. La mezcla se evaporó bajo presión reducida para proporcionar un residuo que se trituró con MTBE. El residuo se agitó durante 1h en MTBE y se filtró bajo presión reducida para proporcionar 24,13g de Compuesto 1C3, 3-cloro-1-((1*R*,1'*R*,3*r*,3'*R*,5*S*,5'*S*,7*S*)-7-metil-9'-aza[3,9'-bi(biciclo[3.3.1]nonan)]-3'-il)quinoxalin-2(1*H*)-ona, como el hidrocloreto (82% rendimiento del Compuesto 43).

- 40 La identidad del Compuesto 1C3 se confirmó usando ^1H RMN y LC/MS.

Compuesto 1C3: ^1H RMN: δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 11,05 (1H, bs), 8,79 (1H, d), 7,79 (2H, m), 7,43 (1H, t), 6,55 (1H, m), 4,10 (2H, m), 3,81 (1H, m), 3,00 (2H, t), 2,92 (1H, m), 2,47 (6H, m), 2,09 (4H, m), 1,50-1,93 (7H, m), 1,39 (1H, d), 0,92 (3H, d), 0,65 (2H, m); LC/MS (t_{r} =2,588min): m/z =442,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Calc: 440,0).

5.3 Ejemplo 3: Síntesis del Compuesto 1D3



Se disolvió 2-adamantanona (46, 1.000g, 6,66moles, Sigma-Aldrich) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (3L, Sigma-Aldrich). A esta mezcla agitada mecánicamente rodeada por un baño de enfriamiento con una temperatura mantenida a 20°C se añadió percarbonato de sodio (1.254,8g, 7,99moles, Sigma-Aldrich) por partes durante 1h; la temperatura de la mezcla de reacción se incremento hasta 60°C durante la adición. Después de 2h de agitación adicional, se añadió agua desionizada (4L) seguido de cuatro extracciones con DCM (2L para cada extracción). Las partes orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar 1.180g de Compuesto 47, (1*R*,3*r*,6*s*,8*S*)-4-oxatriciclo[4.3.1.1.3,8]undecan-5-ona, como un sólido cristalino blanco (rendimiento 97%).

La identidad del Compuesto 47 se confirmó usando ¹H RMN y TLC.

Compuesto 47: ¹H RMN: δ_H (400MHz, CDCl₃): 4,48 (1H, s), 3,06 (1H, m), 2,09 (2H, m), 2,00 (3H, m), 1,95 (2H, m), 1,81 (2H, m), 1,70 (2H, m); TLC (SiO₂) 1:1 EtOAc:hexanos: R_f=0,8 (visualizado con reactivo de pulverización azul de molibdeno).

El Compuesto 47 (1.572,7g, 9,46 moles) se recogió en MeOH (2L). A esto se añadió NaOH (2.270g, 56,7moles) en agua desionizada (6L); la temperatura de la mezcla se incrementó de aproximadamente 25°C a 54°C durante la adición. Con agitación, la mezcla de reacción resultante se calentó hasta un reflujo suave y se puso a reflujo durante 36h. Después de enfriar hasta una temperatura de aproximadamente 25°C, el MeOH se eliminó por destilación en vacío a 60°C. La disolución resultante se agitó y acidificó con HCl concentrado hasta un pH de aproximadamente 2,5. El precipitado blanco que se formó se dejó con agitación durante 18h a una temperatura de aproximadamente 25°C y se filtró bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 48, ácido (1*R*,3*r*,5*S*,7*r*)-7-hidroxibiciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico, parcialmente seco.

La identidad del Compuesto 48 se confirmó usando ¹H RMN y TLC.

Compuesto 48: ¹H RMN: δ_H (400MHz, DMSO-*d*₆): 11,88 (1H, s), 4,44 (1H, s), 3,73 (1H, m), 1,95 (4H, m), 1,63 (2H, m), 1,41 (3H, m), 1,22 (2H, m), 1,16 (1H, m); TLC (SiO₂) 2:1:0,1 EtOAc:hexanos:AcOH: R_f=0,3 (visualizado con reactivo de pulverización azul de molibdeno).

El Compuesto 48, tomado directamente de la etapa previa, se suspendió en tolueno (8L). A esto se añadió ácido metano sulfónico (367mL, 4,73moles, Sigma-Aldrich). Con agitación, la mezcla de reacción resultante se calentó hasta reflujo y se eliminó el agua azeotrópicamente durante 5h. Después de enfriar hasta una temperatura de aproximadamente 25°C, se añadió agua desionizada (4L) con agitación. La capa orgánica se separó, se secó

(MgSO₄), se filtró, y se concentró para proporcionar el Compuesto 49, ácido (1*R*,3*S*,5*S*)-biciclo[3.3.1]-non-6-eno-3-carboxílico.

La identidad del Compuesto 49 se confirmó usando ¹H RMN y TLC.

5 Compuesto 49: ¹H RMN: δ_H (400MHz, CDCl₃): 10,45 (1H, bs), 5,85 (1H, m), 5,70 (1H, m), 2,79 (1H, m), 2,37 (2H, m), 2,11 (1H, m), 1,81 (3H, m), 1,61 (4H, m); TLC (SiO₂) 1:1:0,1 EtOAc:hexanos:AcOH: R_f =0,8 (visualizado con reactivo de pulverización azul de molibdeno).

10 El Compuesto 49, tomado directamente de la etapa previa, se recogió en MeOH (1L). Esto se dividió en seis lotes y a cada uno, bajo una atmósfera de hidrógeno, se añadió 10% Pd/C (0,01moles). Las mezclas de reacción se hidrogenaron cada una a 50psi hasta cesó la captación de hidrógeno (10h a 15h). Las mezclas se combinaron, se filtraron a través de CELITE, y se añadió NaOH (1kg) en agua desionizada (400mL). La mezcla se agitó durante 4h a una temperatura de aproximadamente 25°C. La mezcla se concentró bajo presión reducida y se añadió agua desionizada (4L). Se añadió HCl concentrado hasta que se consiguió un pH en el intervalo de 3-4. El sólido blanco que se formó se dejó con agitación durante 1h a una temperatura de aproximadamente 25°C y se filtró bajo presión reducida para proporcionar 1,232kg de Compuesto 50, ácido (1*R*,3*R*,5*S*)-biciclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico, como un sólido cristalino blanquecino (78% rendimiento de Compuesto 47).

15 La identidad del Compuesto 50 se confirmó usando ¹H RMN y TLC.

Compuesto 50: ¹H RMN: δ_H (400MHz, CDCl₃): 9,25 (1H, bs), 3,13 (1H, m), 1,97 (4H, m), 1,80 (2H, m), 1,70 (5H, m), 1,57 (3H, m); TLC (SiO₂) 1:1:0,1 EtOAc:hexanos:AcOH: R_f=0,8 (visualizado con reactivo de pulverización azul de molibdeno).

20 El Compuesto 50 (1.108,5g, 6,59moles) se recogió en tolueno (5L) en un recipiente de reacción de 20L. A esto se añadió TEA (1.013,3mL, 7,26moles). La mezcla resultante se agitó y se calentó hasta 75°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La difenil fosforil azida (DPPA, 1.564mL, 7,26moles, Sigma-Aldrich) se diluyó con tolueno hasta 2L de volumen total y se añadió lentamente mediante un embudo de adición durante 1,5h; durante esta adición, la temperatura se incrementó aproximadamente 10°C a 15°C. La mezcla de reacción resultante se dejó con agitación durante 3h a 75°C. La mezcla se concentró hasta un aceite marrónáceo-amarillo por destilación en vacío a 90°C. El aceite se enfrió hasta 5°C y se añadió THF (2,5L). La mezcla se dejó con agitación y se enfrió hasta 0°C. Se añadió NaOH (792g, 19,80moles) en agua desionizada (3L) durante 1h manteniendo la temperatura por debajo de 5°C. La mezcla se agitó durante 18h a 5°C. La mezcla resultante se extrajo dos veces con Et₂O (4L para cada extracción). A la mezcla acuosa resultante a 5°C se añadió lentamente HCl concentrado hasta que se alcanzó un pH de aproximadamente 6-7; no ocurrió ningún cambio de temperatura significativo durante esta neutralización. El precipitado blanco resultante se dejó con agitación durante 2h a 0°C. El precipitado se filtró bajo presión reducida y se secó bajo presión reducida a 50°C para proporcionar 1,875kg de Compuesto 51, (1*R*,3*R*,5*S*)-biciclo[3.3.1]nonan-3-amina sal difenil fosfato, como un sólido blanco (rendimiento 73,1%).

La identidad del Compuesto 51 se confirmó usando ¹H RMN.

35 Compuesto 51: ¹H RMN: δ_H (400MHz, DMSO-*d*₆): 7,78 (2H, s), 7,22 (4H, t), 7,11 (4H, m), 6,93 (2H, t), 3,61 (1H, m), 3,31 (1H, s), 1,93 (4H, m), 1,33-1,60 (10H, m).

40 El Compuesto 51 (1.037,5g, 2,67moles) y el Compuesto 39 (1.000g, 3,08moles) se suspendieron en EtOH (6,2L) y agua desionizada (2L). A esta mezcla agitada se añadió carbonato de potasio (390,72g, 2,83moles) en agua desionizada (800mL). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 18h a una temperatura de aproximadamente 25°C. La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo, aproximadamente 81°C, y se puso a reflujo durante 3h. Posteriormente, la mezcla se dejó enfriar lentamente durante 4h a una temperatura de aproximadamente 25°C con agitación vigorosa tiempo durante el cual se formó un precipitado blanco. La mezcla se enfrió hasta 5°C y se dejó con agitación durante 2h a esa temperatura. El precipitado blanco se filtró bajo presión reducida, se lavó con agua desionizada (8L), y se secó bajo presión reducida a 60°C para proporcionar 580,1g de Compuesto 52, (1*R*,1'*R*,3*r*,5*S*,5'*S*)-9'-aza[3,9'-bi(biciclo[3.3.1]nonan)]-3'-ona, como un sólido cristalino blanco (rendimiento 83,1%).

45 La identidad del Compuesto 52 se confirmó usando ¹H RMN y TLC.

Compuesto 52: ¹H RMN: δ_H (400MHz, CDCl₃): 3,69 (2H, s), 3,38 (1H, m), 2,62 (2H, m), 2,21 (2H, d), 2,12 (4H, m), 1,85 (2H, m), 1,41-1,78 (14H, m); TLC (SiO₂) 7:3 hexanos:EtOAc: R_f=0,4 (visualizado con reactivo de pulverización yodoplatinato de potasio).

50 El Compuesto 52 (580,1g, 2,22moles) y THF (4L) se introdujeron en un reactor; el control de la temperatura del reactor se ajustó a 18°C. Se añadió 50% NH₂OH acuoso (415mL, 6,66moles) seguido de la adición lenta de AcOH (381,25mL, 6,66moles). La temperatura de la mezcla de reacción se incrementó hasta 28°C durante la adición. La mezcla de reacción se agitó durante 16h a una temperatura de aproximadamente 25°C y se calentó hasta un reflujo suave y se puso a reflujo durante 1h. La mezcla se enfrió hasta una temperatura de aproximadamente 25°C y se añadieron agua desionizada (4L) y DCM (4L). Con agitación vigorosa, se añadió lentamente NaHCO₃ sólido (560g, 6,66moles) durante 30min y la mezcla se dejó con agitación hasta que cesó la efervescencia. El precipitado blanco

55

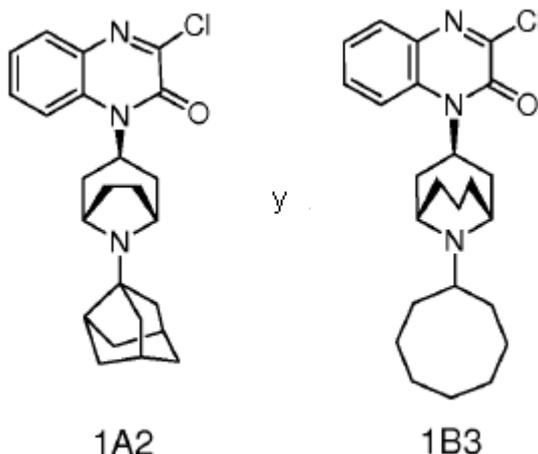
- que se formó se filtró bajo presión reducida, se lavó con agua desionizada (1L), y se secó bajo presión reducida a 60°C durante 72h para proporcionar 432,5g de Compuesto 53, (1*R*,1'*R*,3*R*,5*S*,5'*S*)-9'-aza[3,9'-bi(biciclo[3.3.1]nonan)]-3'-ona oxima, como un sólido blanco (rendimiento 70,6%). El filtrado se dejó que formara capas y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se lavó tres veces con DCM (2L para cada lavado). Las partes orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar un sólido amarillo claro. El sólido se trituró con 10:1 Et₂O:EtOAc (1L), se agitó durante 1h, y se filtró bajo presión reducida para proporcionar un residuo que se secó bajo presión reducida a 60°C durante 72h para proporcionar 138,4g adicionales de Compuesto 53 como un sólido blanco (rendimiento 22,6%, rendimiento global 93,2%).
- El Compuesto 53 (570,9g, 2,07moles) se recogió en AcOH (3L). Esta mezcla, con un volumen disuelto total de 3,3L, se dividió en diez lotes de 330mL. Bajo una atmósfera de hidrógeno, a cada lote se añadió óxido de platino (IV) (9,40g, 0,041moles) y cada lote se hidrogenó a 50psi durante 16h a 18h. Los lotes se combinaron y se filtraron a través de CELITE. La torta del filtro se lavó con AcOH (500mL). El filtrado se concentró bajo presión reducida a 70°C para proporcionar un aceite. Al aceite se añadió Et₂O (6L). La mezcla se agitó y se enfrió hasta 0°C durante 1h. El precipitado blanco que se formó se filtró bajo presión reducida y se lavó con Et₂O (2L) para proporcionar 253,4g de Compuesto 54, acetato de (1*R*,1'*R*,3*R*,3'*R*,5*S*,5'*S*)-9'-aza[3,9'-bi(biciclo[3.3.1]nonan)]-3'-amina (rendimiento 35,3%). El filtrado se evaporó bajo presión reducida para proporcionar un residuo que se sometió al mismo tratamiento con Et₂O. Se aisló una segunda cosecha de 213,7g de Compuesto 54 (rendimiento 32,1%). El filtrado se evaporó de nuevo bajo presión reducida para proporcionar 201,1g de Compuesto 54 (rendimiento 25,4%, rendimiento global 92,8%).
- La identidad del Compuesto 54 se confirmó usando ¹H RMN.
- Compuesto 54: ¹H RMN: δ_H (400MHz, CD₃OD): 3,63 (3H, m), 3,42 (1H, m), 2,36 (2H, m), 2,01 (5H, m), 1,89 (5H, m), 1,39-1,78 (13H, m), 1,12 (2H, m).
- En la parte 1, se introdujeron el Compuesto 54 (439,0g, 1,36moles) y MeCN (4L) en un reactor; el control de la temperatura del reactor se ajustó a 25°C. A esta mezcla se añadieron TEA (412,9g, 4,08moles, 3eq) y 1-fluoro-2-nitrobenceno (194,2g, 1,38moles, 1eq). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo, se puso a reflujo durante 6días, y se enfrió hasta 0°C. El precipitado amarillo que se formó se recogió por filtración bajo presión reducida. La torta del filtro se lavó cuatro veces con DCM (2L para cada lavado) y los filtrados se dejaron a un lado. Los 91g de sólidos remanentes, que comprenden el Compuesto 54 recuperado, se secaron y se dejaron a un lado.
- En la parte 2, la reacción descrita en la parte 1 anterior se repitió usando el Compuesto 54 recuperado como material de partida excepto que se usaron DMF (2L) y K₂CO₃ (3eq). Después de agitar durante 2h a 110°C, la mezcla de reacción se enfrió hasta una temperatura de aproximadamente 25°C y se vertió en agua desionizada (4L). Esta mezcla se extrajo seis veces con Et₂O (2L para cada extracción). Las partes orgánicas se combinaron y se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar un residuo.
- El residuo de la parte 2 y los filtrados de la parte 1 se combinaron y la combinación resultante se evaporó bajo presión reducida para proporcionar un aceite. El aceite se trituró con agua desionizada (4L). Los sólidos que se formaron se filtraron bajo presión reducida y se lavaron con más agua desionizada. Los sólidos se secaron bajo presión reducida a 60°C durante 48h para proporcionar 402g de Compuesto 55, (1*R*,1'*R*,3*R*,3'*R*,5*S*,5'*S*)-*N*-(2-nitrofenil)-9'-aza[3,9'-bi(biciclo[3.3.1]nonan)]-3'-amina, como un sólido amarillo brillante (rendimiento 77%).
- El Compuesto 55 (402g, 1,05moles) se recogió en MeOH (2,5L). Esta mezcla se dividió en diez lotes. Bajo una atmósfera de hidrógeno, a cada lote se añadió 10% Pd/C (0,04moles) y, con agitación, cada lote se hidrogenó a 50psi durante 3h a una temperatura de aproximadamente 25°C. Los lotes se filtraron a través de CELITE y la torta del filtro se lavó con MeOH. El filtrado se evaporó bajo presión reducida para proporcionar un residuo que se trituró con Et₂O y se filtró bajo presión reducida para proporcionar el Compuesto 56, *N*¹-((1*R*,1'*R*,3*R*,3'*R*,5*S*,5'*S*)-[3,9'-bi(9'-azabicyclo[3.3.1]nonan)]-3'-il)-benceno-1,2-diamina, como un sólido marrón claro (rendimiento >99%).
- El Compuesto 57, 1-((1*R*,1'*R*,3*R*,3'*R*,5*S*,5'*S*)-[3,9'-bi(9'-azabicyclo[3.3.1]nonan)]-3'-il)quinoxalina-2,3(1*H*,4*H*)-diona, se preparó a partir del Compuesto 56 y 2-cloro-2-oxoacetato de etilo de una manera similar a la preparación descrita previamente del Compuesto 45 a partir del Compuesto 44 (rendimiento 95%).
- La identidad del Compuesto 57 se confirmó usando ¹H RMN.
- Compuesto 57: ¹H RMN: δ_H (400MHz, CDCl₃): 7,74, (1H, d, J=8,7Hz), 7,55 (2H, m), 7,30 (1H, dt, J=8,7, 1,5Hz), 5,13 (1H, bs), 3,50-3,40 (3H, m), 2,65 (2H, bt), 2,40 (1H, m), 2,00-1,87 (6H, m), 1,86-1,30 (15H, m), 1,03 (2H, m).
- El Compuesto 57 (6,5g, 15,95 mmoles) se suspendió en DCM (150mL). Se añadió cloruro de tionilo (20mL) seguido de la adición de DMF (1mL). La mezcla de reacción resultante se calentó hasta reflujo y se puso a reflujo durante 1h. La mezcla se evaporó bajo presión reducida para proporcionar un residuo que se trituró con MTBE (100mL) para proporcionar un sólido marrón claro. El sólido se repartió entre hielo-agua:disolución acuosa de carbonato de sodio (400mL) y DCM (400mL). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar un sólido amarillo. El sólido se trituró con Et₂O (150mL) para proporcionar 4,8g de Compuesto 1D3 como un sólido blanco (rendimiento 71%).

La identidad del Compuesto 1D3 se confirmó usando ^1H RMN y LC/MS.

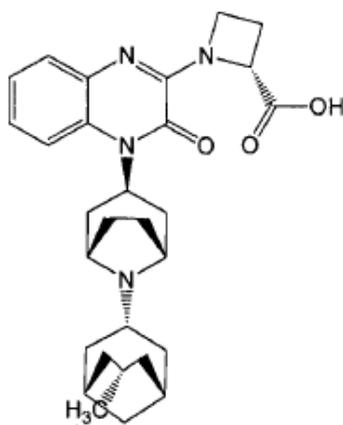
Compuesto 1D3: ^1H RMN: δ_{H} (400MHz, CDCl_3): 8,82 (1H, d, $J=7,4\text{Hz}$), 7,62 (2H, m), 7,37 (1H, m), 5,19 (1H, br), 3,55 (3H, m), 2,73 (2H, m), 2,47 (1H, m), 2,10-1,94 (5H, m), 1,90-1,50 (11H, m), 1,43 (3H, m), 1,10 (2H, d, $J=13,0\text{Hz}$); LC/MS ($t_{\text{r}}=2,925\text{min}$): $m/z=426,1$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (Calc: 425,2).

5.4 Ejemplo 4: Síntesis de compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina

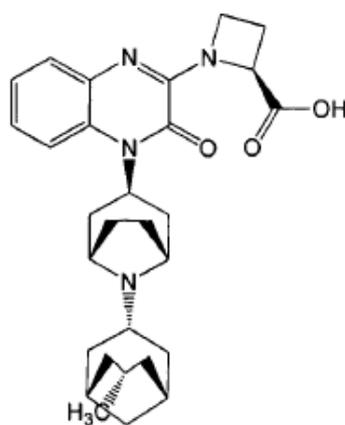
Usando procedimientos similares a los descritos anteriormente se prepararon los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina siguiendo a partir de los reactantes correspondientes 3-cloroquinoxalin-2(1H)-ona y ácido azetidina carboxílico. Los ácidos azetidina carboxílicos están disponibles comercialmente, por ejemplo, en Synthonix Corp., Wake Forest, NC; IS Chemical Technology, Shanghai, China; y/o Fluka Chemie AG, Buchs, Suiza, o pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, Hanessian *et al.*, "Asymmetric Synthesis of 1-Azetidine-2-Carboxylic Acid and 3-Substituted Congeners - Conformationally Constrained Analogs of Phenylalanine, Naphthylalanine, and Leucine," *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 9: 1437-1442 (1999); Enders *et al.*, "Asymmetric Synthesis of Substituted Azetidine Type α - and β -Amino Acids," *Synthesis* 20:3508-3516 (2005); y/o Brandi *et al.*, "Novel Syntheses of Azetidines and Azetidiones," *Chem. Rev.* 108:3988-4035 (2008). Las 3-cloroquinoxalin-2(1H)-onas están disponibles comercialmente o pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describe en las Publicaciones de Solicitud de Patente U.S. Nos. US 2010/0216726 A1 (véanse, por ejemplo, los Ejemplos 3, 14, 17, y 29) y/o US 2011/0178090 A1. Por ejemplo, respecto a los compuestos siguientes:



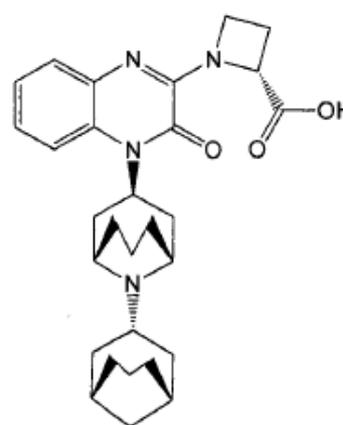
el Compuesto 1A2, 3-cloro-1-((1R,3R,5S)-8-((2R,3aS,5S,6aS)-octahidro-2,5-metanopentalen-3a-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)quinoxalin-2(1H)-ona, está disponible comercialmente o puede prepararse, entre otros, como se describe en el Ejemplo 14 de la Publicación de Solicitud de Patente U.S. US 2010/0216726 A1 (preparación del Compuesto 347 de piperidina de tipo quinoxalina sustituido) excepto usando hidrocloreto de 3-noradamantina (véase el Ejemplo 36 en ese documento) en lugar del compuesto de fórmula EE (8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona) en ese documento. El Compuesto 1B3, 3-cloro-1-((1R,3R,5S)-9-ciclooctil-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)-quinoxalin-2(1H)-ona, está disponible comercialmente o puede prepararse, entre otros, como se describe en el Ejemplo 14 de la Publicación de Solicitud de Patente U.S. US 2010/0216726 A1 (preparación del Compuesto 347 de piperidina de tipo quinoxalina sustituido) excepto usando el compuesto de fórmula LC (9-ciclooctil-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-ona) del Ejemplo 35 en ese documento en lugar del compuesto de fórmula EE (8-ciclooctil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona).



A11a(i)



A11a(ii)

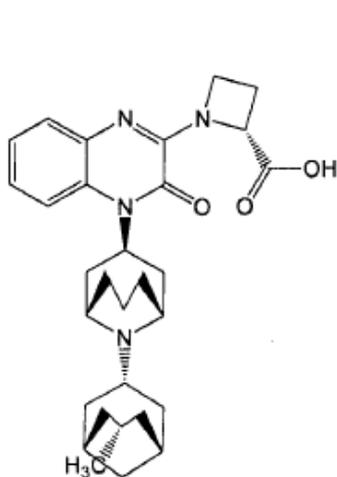


B2a(i)

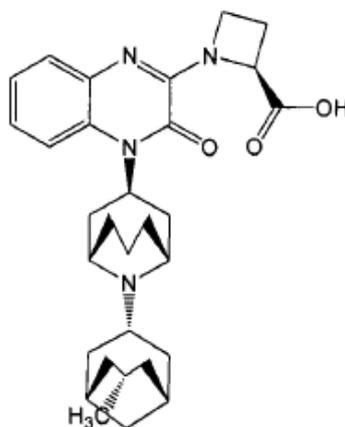
A11a(i): $^1\text{H RMN}$: δ_{H} (ppm, CD_3OD): 7,35 (m, 2H), 7,09 (m, 2H), 5,24 (br s, 2H), 4,05 (m, 3H), 2,91 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,32-1,58 (m, 16H), 1,10 (m, 1H), 0,79 (m, 3H), 0,51 (m, 2H); MS: $m/e=491,4$ [M+1].

5 A11a(ii): $^1\text{H RMN}$: δ_{H} (ppm, CD_3OD): 7,41 (m, 2H), 7,12 (m, 2H), 5,35 (m, 2H), 4,11-3,98 (m, 3H), 2,90 (m, 1H), 2,74 (m, 3H), 2,36 (m, 5H), 2,11 (m, 4H), 1,82-1,55 (m, 6H), 1,12 (m, 2H), 0,80 (d, $J=6,0\text{Hz}$, 3H), 0,56 (m, 2H); MS: $m/e=491,4$ [M+1].

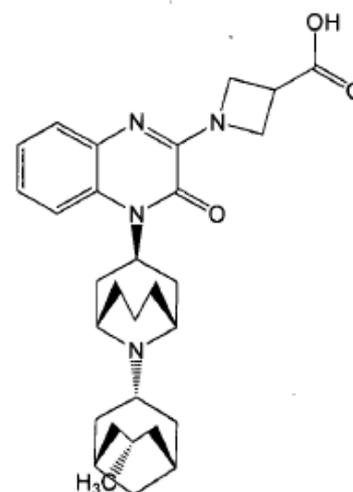
B2a(i): $^1\text{H RMN}$: δ_{H} (ppm, CD_3OD): 8,47-8,31 (br, 1H), 7,79-7,39 (m, 3H), 6,01-5,83 (m, 2H), 4,82-4,57 (m, 2H), 4,85-4,15 (m, 3H), 3,21-3,05 (m, 1H), 3,03-2,75 (m, 2H), 2,76-2,43 (m, 4H), 2,44-2,30 (m, 2H), 2,30-2,08 (m, 6H), 1,93-1,53 (m, 11H); MS: $m/e=491,4$ [M+1].



B11a(i)



B11a(ii)

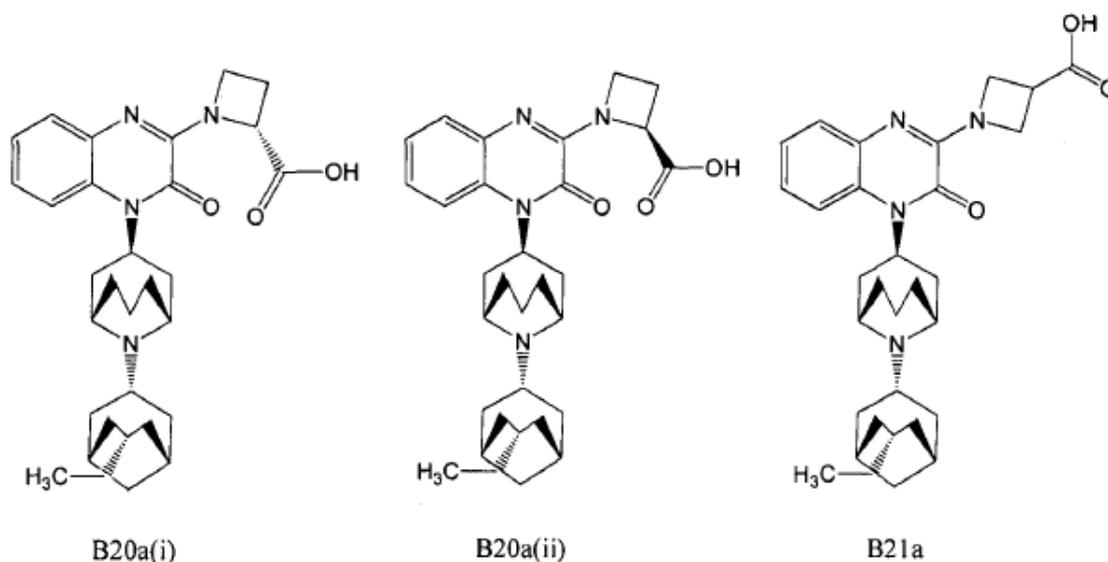


B12a

10 B11a(i): $^1\text{H RMN}$: δ_{H} (ppm, CD_3OD): 7,92-7,72 (d, $J=7,9\text{Hz}$, 1H), 7,60-7,44 (d, $J=2,4\text{Hz}$, 1H), 7,40-7,09 (m, 2H), 5,90-5,58 (br, 1H), 4,52-4,11 (m, 4H), 4,02-3,80 (br, 1H), 3,13-2,96 (m, 2H), 2,93-2,79 (m, 1H), 2,66-2,50 (m, 1H), 2,50-2,27 (m, 4H), 2,24-1,97 (m, 7H), 1,99-1,85 (m, 1H), 1,98-1,51 (m, 7H), 1,27-1,11 (m, 3H), 1,10-0,60 (m, 3H); MS: $m/e=505,3$ [M+1]

15 B11a(ii): $^1\text{H RMN}$: δ_{H} (ppm, CD_3OD): 7,69 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 5,30 (m, 2H), 4,27 (m, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 2,74 (m, 3H), 2,36 (m, 3H), 2,11 (m, 3H), 1,92-1,57 (m, 10H), 1,20 (m, 2H), 0,91 (d, $J=6,2\text{Hz}$, 3H), 0,75 (m, 2H); MS: $m/e=505,3$ [M+1].

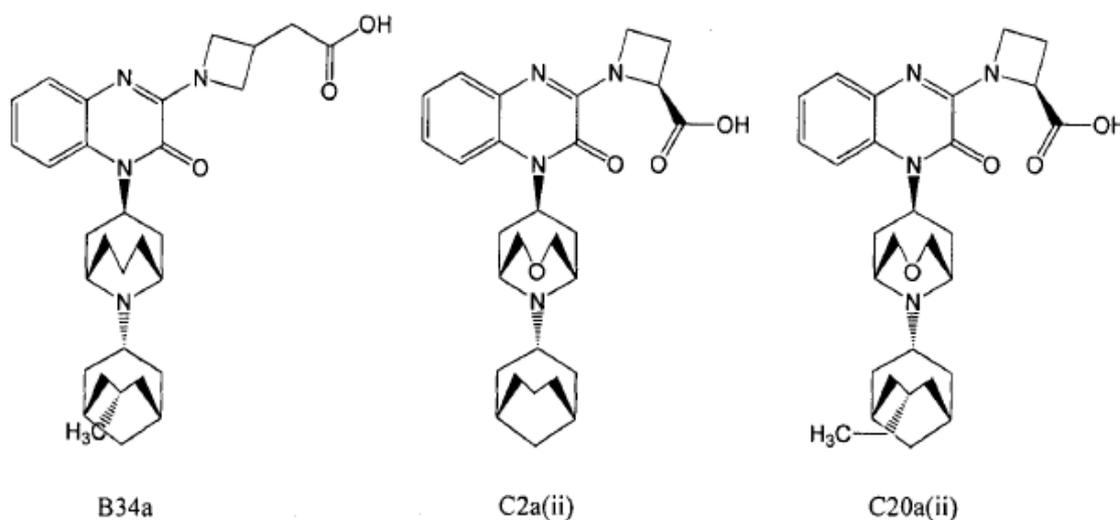
20 B12a: $^1\text{H RMN}$: δ_{H} (ppm, CD_3OD): 7,91 (d, $J=8,6\text{Hz}$, 1H), 7,58 (d, $J=7,9\text{Hz}$, 1H), 7,41 (m, 2H), 5,59-5,47 (m, 1H), 4,80-4,67 (m, 2H), 4,32-4,19 (d, $J=11,6\text{Hz}$, 2H), 4,00-3,76 (m, 2H), 3,29-3,04 (m, 2H), 3,04-2,86 (t, $J=12,7\text{Hz}$, 2H), 2,73-2,59 (m, 1H), 2,55-2,26 (m, 5H), 2,20-1,95 (m, 5H), 1,54-1,94 (m, 6H), 1,42-1,11 (d, 3H), 1,23-1,09 (d, $J=13,3\text{Hz}$, 1H), 0,87-0,67 (t, $J=13,1\text{Hz}$, 3H); MS: $m/e=505,3$ [M+1].



5 B20a(i): ^1H RMN: δ_{H} (ppm, CD_3OD): 8,09 (br s, 1H), 7,47 (d, $J=8,55\text{Hz}$, 1H), 7,29 (t, $J=7,45\text{Hz}$, 1H), 7,21 (t, $J=8,11\text{Hz}$, 1H), 5,79 (br s, 1H), 5,31 (br s, 1H), 4,41-4,10 (m, 4H), 3,81 (br s, 1H), 2,94 (t, $J=12,06\text{Hz}$, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,27 (m, 5H), 2,21-1,85 (m, 7H), 1,79 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,23 (m, 3H), 0,89 (t, $J=8,11\text{Hz}$, 3H), 0,65 (t, $J=13,15\text{Hz}$, 2H); MS: $m/e=519,4$ [$\text{M}+1$].

B20a(ii): ^1H RMN: δ_{H} (ppm, CD_3OD): 7,83 (d, $J=7,89\text{Hz}$, 1H), 7,51 (d, $J=7,23\text{Hz}$, 1H), 7,28 (m, 2H), 5,56-5,26 (m, 2H), 4,47-4,41 (m, 2H), 3,91 (m, 1H), 3,03 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,49-2,02 (m, 11H), 1,96-1,45 (m, 7H), 1,28 (m, 2H), 1,22 (m, 1H), 0,93 (t, $J=7,2\text{Hz}$, 3H), 0,79 (m, 2H); MS: $m/e=519,4$ [$\text{M}+1$].

10 B21a: ^1H RMN: δ_{H} (ppm, CD_3OD): 7,98 (br s, 1H), 7,39 (dd, $J=1,53, 8,11\text{Hz}$, 1H), 7,19 (t, $J=7,67\text{Hz}$, 1H), 7,12 (t, $J=7,23\text{Hz}$, 1H), 5,69 (br s, 1H), 4,53 (br s, 1H), 4,06 (d, $J=9,87\text{Hz}$, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 2,92 (t, $J=12,93\text{Hz}$, 2H), 2,72 (m, 1H), 2,32 (m, 4H), 2,15-1,82 (m, 8H), 1,74 (t, $J=14,69\text{Hz}$, 2H), 1,61 (d, $J=14,47\text{Hz}$, 2H), 1,40 (m, 1H), 1,15 (t, $J=7,23\text{Hz}$, 3H), 0,82 (t, $J=7,45\text{Hz}$, 3H), 0,58 (t, $J=14,03\text{Hz}$, 2H); MS: $m/e=519,4$ [$\text{M}+1$].

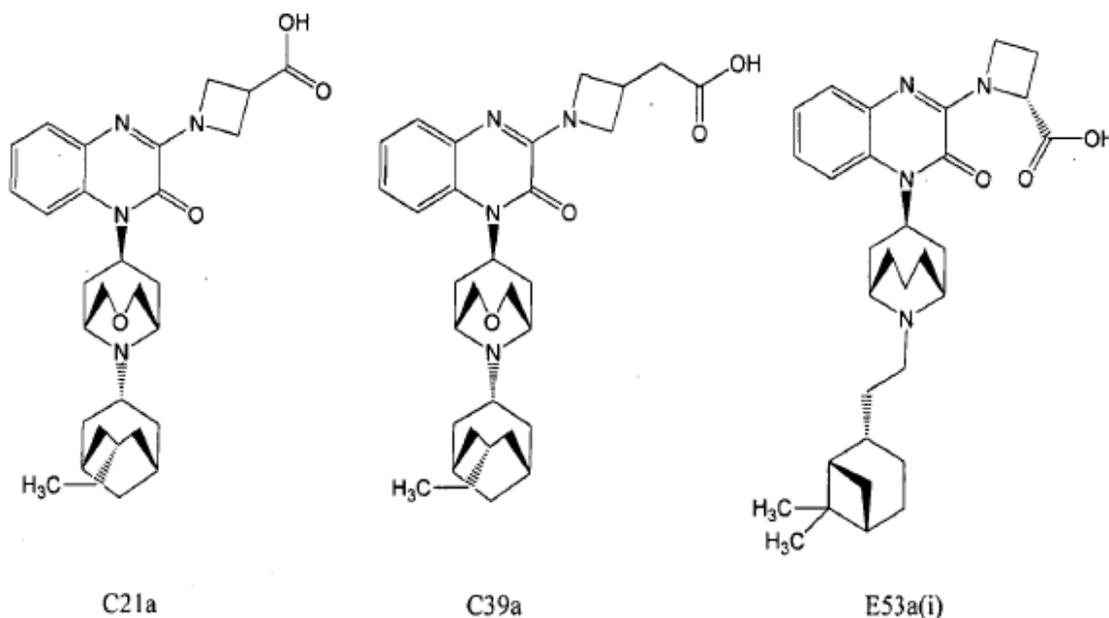


15 B34a: ^1H RMN: δ_{H} (ppm, CD_3OD): 7,87 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 5,53 (br s, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,22 (m, 4H), 3,63 (m, 1H), 3,10 (m, 3H), 2,75 (m, 3H), 2,41 (m, 3H), 2,14-1,60 (m, 11H), 1,22 (m, 2H), 0,95 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 3H), 0,82 (m, 2H); MS: $m/e=519,4$ [$\text{M}+1$].

C2a(ii): ^1H RMN: δ_{H} (ppm, CD_3OD): 7,93 (br s, 1H), 7,41 (d, $J=7,45\text{Hz}$, 1H), 7,14 (m, 2H), 5,86 (br s, 1H), 5,22 (br s, 1H), 4,46-4,09 (m, 2H), 3,95 (d, $J=12,06\text{Hz}$, 2H), 3,85 (br s, 1H), 3,62 (d, $J=12,06\text{Hz}$, 2H), 3,54 (d, $J=10,30\text{Hz}$, 2H), 2,75-2,48 (m, 3H), 2,35-2,16 (m, 3H), 2,01 (m, 4H), 1,63 (m, 10H); MS: $m/e=493,2$ [$\text{M}+1$].

20 C20a(ii): ^1H RMN: δ_{H} (ppm, CD_3OD): 7,93 (br, 1H), 7,38 (br, 1H), 7,09 (m, 2H), 6,08-5,64 (br, 1H), 5,34-5,02 (br, 1H), 4,23 (m, 2H), 3,81-3,72 (d, $J=11,4\text{Hz}$, 2H), 3,69-3,60 (d, $J=11,4\text{Hz}$, 2H), 3,45-3,37 (d, $J=10,3\text{Hz}$, 2H), 3,26-3,00 (m,

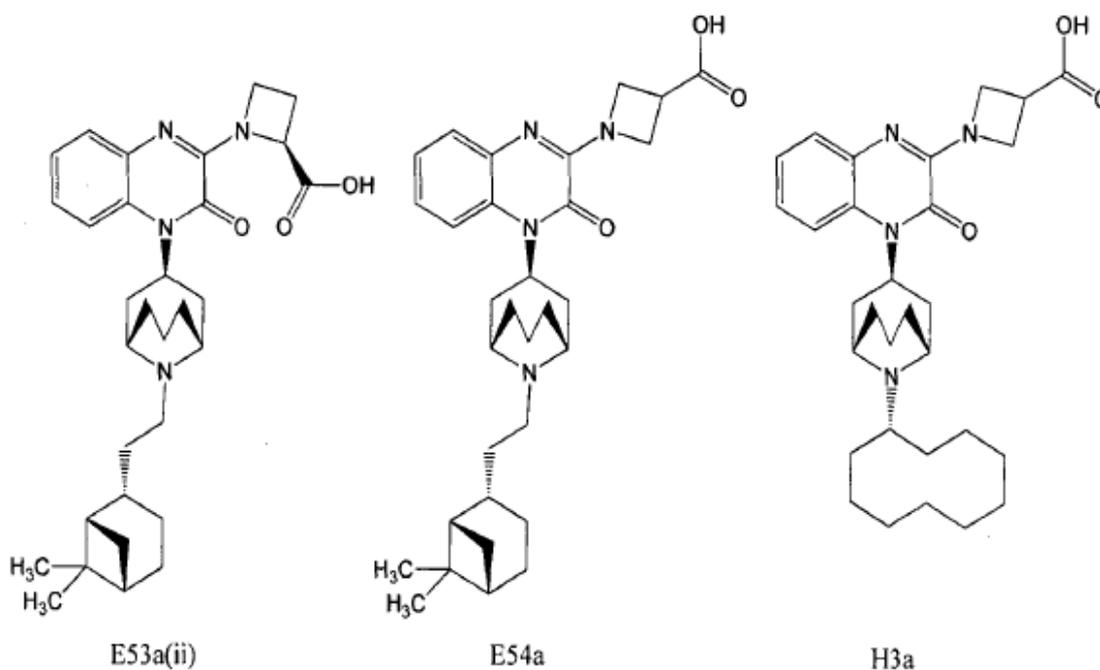
1H), 2,78-2,62 (m, 1H), 2,54-2,39 (m, 1H), 2,00-1,92 (m, 7H), 1,90-1,82 (d, J=12,3Hz, 2H), 1,75-1,67 (d, J=13,3Hz, 1H), 1,28-1,16 (m, 5H), 1,03-1,00 (d, J=12,5Hz, 1H) 0,85-0,79 (t, J=7,2Hz, 5H); MS: $m/e=521,3$ [M+1].



5 C21a: $^1\text{H RMN}$: δ_{H} (ppm, CD_3OD): 7,92 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,10 (m, 1H), 4,05 (m, 3H), 3,85-3,55 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,50 (m, 4H), 2,11 (m, 4H), 1,80 (m, 1H), 1,61-1,05 (m, 8H), 0,85 (m, 5H); MS: $m/e=521,3$ [M+1].

C39a: $^1\text{H RMN}$: δ_{H} (ppm, CD_3OD): 7,90 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 6,07 (m, 1H), 4,06-3,81 (m, 5H), 2,94 (m, 1H), 2,64 (m, 2H), 2,28 (m, 4H), 2,08 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,55-1,10 (m, 8H), 0,83 (m, 5H); MS: $m/e=535,2$ [M+1].

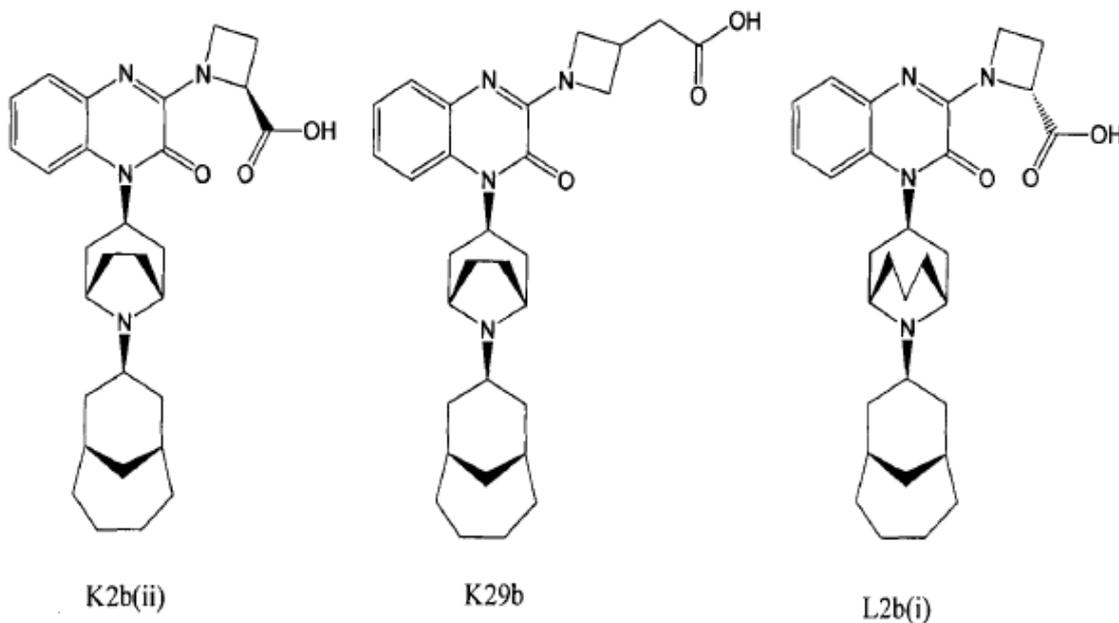
10 E53a(i): $^1\text{H RMN}$: δ_{H} (ppm, CD_3OD): 8,01 (d, J=9,0Hz, 1H), 7,45 (d, J=8,3Hz, 1H), 7,27 (t, J=8,3Hz, 1H), 7,09 (t, J=8,1Hz, 1H), 5,66 (br, 1H), 5,25 (br, 1H), 4,47 (br, 1H), 4,29 (br, 1H), 3,77 (m, 2H), 3,22 (t, J=9,6Hz, 2H), 2,91-2,74 (m, 3H), 2,69-2,56 (m, 1H), 2,45-2,22 (m, 4H), 2,13-1,85 (m, 10H), 1,71 (m, 1H), 1,64-1,48 (m, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 0,94 (d, J=9,4Hz, 1H); MS: $m/e=519,2$ [M+1].



E53a(ii): $^1\text{H RMN}$: δ_{H} (ppm, CD_3OD): 7,70 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 5,30 (m, 2H), 4,21 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,16 (m, 2H), 2,72 (m, 3H), 2,39 (m, 4H), 1,98 (m, 10H), 1,61 (m, 4H), 1,23 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 0,95 (m, 2H); MS: $m/e=519,2$ [M+1].

5 E54a: $^1\text{H RMN}$: δ_{H} (ppm, CD_3OD): 7,62 (d, $J=9,2\text{Hz}$, 1H), 7,44 (d, $J=6,6\text{Hz}$, 1H), 7,25 (t, $J=8,6\text{Hz}$, 1H), 7,12 (t, $J=8,1\text{Hz}$, 1H), 5,46 (br, 1H), 4,63 (br, 4H), 3,78-3,69 (m, 2H), 3,48 (m, 1H), 3,11 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,64 (m, 1H), 2,41-2,25 (m, 3H), 2,14-1,95 (m, 4H), 1,94-1,83 (m, 4H), 1,83-1,69 (m, 3H), 1,58-1,45 (m, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,92 (d, $J=9,6\text{Hz}$, 1H); MS: $m/e=519,2$ [M+1].

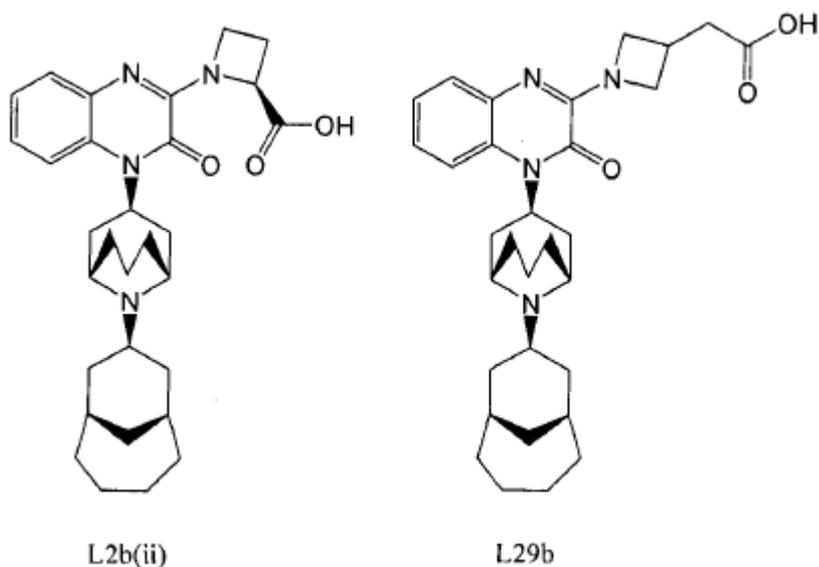
10 H3a: $^1\text{H RMN}$: δ_{H} (ppm, CD_3OD): 7,68-7,54 (d, $J=7,9\text{Hz}$, 1H), 7,49-7,36 (d, $J=2,4\text{Hz}$, 1H), 7,32-7,15 (m, 2H), 5,38-5,19 (br, 1H), 4,20-4,02 (d, $J=9,8\text{Hz}$, 2H), 3,86-3,74 (m, 1H), 3,67-3,55 (m, 1H), 2,95-2,78 (t, $J=13,4\text{Hz}$, 2H), 2,66-2,50 (br, 1H), 2,46-2,25 (m, 2H), 2,13-1,98 (t, $J=14,3\text{Hz}$, 2H), 1,96-1,80 (br, 4H), 1,82-1,64 (br, 4H), 1,65-1,35 (br, 17H); MS: $m/e=507,4$ [M+1].



15 K2b(ii): $^1\text{H RMN}$: δ_{H} (ppm, CDCl_3): 8,15 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 6,00 (m, 1H), 5,81 (m, 1H), 4,87 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 3,01 (m, 4H), 2,60-2,04 (m, 10H), 1,87 (m, 4H), 1,72 (m, 4H), 1,40 (m, 4H); MS: $m/e=491,4$ [M+1].

20 K29b: $^1\text{H-RMN}$: δ (300 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD-DCl}$): 1,26-1,44 (m, 4H), 1,64-1,77 (m, 4H), 1,79-1,92 (m, 4H), 2,12-2,35 (m, 6H), 2,39-2,51 (m, 2H), 2,74-2,85 (m, 2H), 2,92 (dd, $J = 22,0, 10,7\text{Hz}$, 2H), 3,03 (t, $J = 12,5\text{Hz}$, 1H), 3,20-3,33 (m, 1H), 3,37-3,55 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,63 (s, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,94-5,11 (m, 1H), 5,26 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 7,28-7,32 (m, 1H), 7,45 (t, $J = 7,9\text{Hz}$, 1H), 8,02 (d, $J = 9,3\text{Hz}$, 1H), 8,15 (d, $J = 7,3\text{Hz}$, 0,5H), 8,24 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 0,5H); LC/MS: $m/z = 505,3$ [M+H] $^+$.

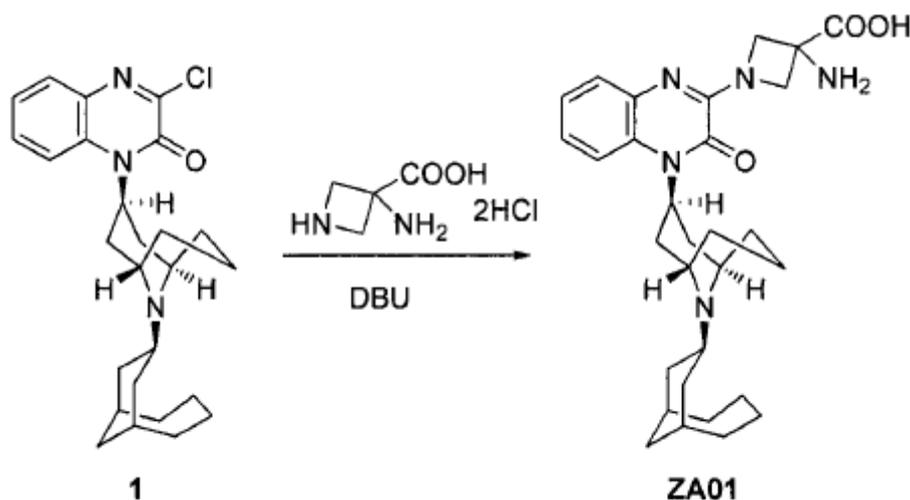
L2b(i): $^1\text{H RMN}$: δ_{H} (ppm, CDCl_3): 8,47 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 6,14 (m, 1H), 5,77 (br s, 1H), 5,02 (m, 2H), 4,16 (m, 2H), 3,82 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,97-2,34 (m, 9H), 2,02-1,64 (m, 13H), 1,47 (m, 3H); MS: $m/e=505,3$ [M+1].



L2b(ii): $^1\text{H-RMN}$: δ_{H} (ppm, CDCl_3): 8,51 (br s, 1H), 7,42-7,25 (m, 3H), 6,27 (m, 1H), 5,14 (t, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 4,58 (m, 2H), 4,11 (m, 2H), 3,80 (m, 1H), 2,84 (m, 4H), 2,45 (m, 5H), 1,98-1,31 (m, 16H); MS: $m/e=505,3$ $[\text{M}+1]$.

5 L29b: $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD-DCI}$) δ : 1,31-1,52 (m, 4H), 1,63-1,93 (m, 11H), 2,01 (t, $J = 13,3\text{Hz}$, 2H), 2,35-2,56 (m, 6H), 2,61-2,89 (m, 5H), 3,17-3,45 (m, 1H), 3,84 (br, 1H), 4,17 (d, $J = 10,8\text{Hz}$, 2H), 4,63 (br, 1H), 4,85 (br, 1H), 4,96-5,12 (m, 1H), 5,24 (t, $J = 10,0\text{Hz}$, 1H), 6,18 (m, 1H) 7,18-7,32 (m, 1H), 7,49 (t, $J = 7,9\text{Hz}$, 1H), 8,17 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 0,75H), 8,26 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 0,25H), 8,52 (d, $J = 8,5\text{Hz}$, 1H); LC/MS: $m/z = 519,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

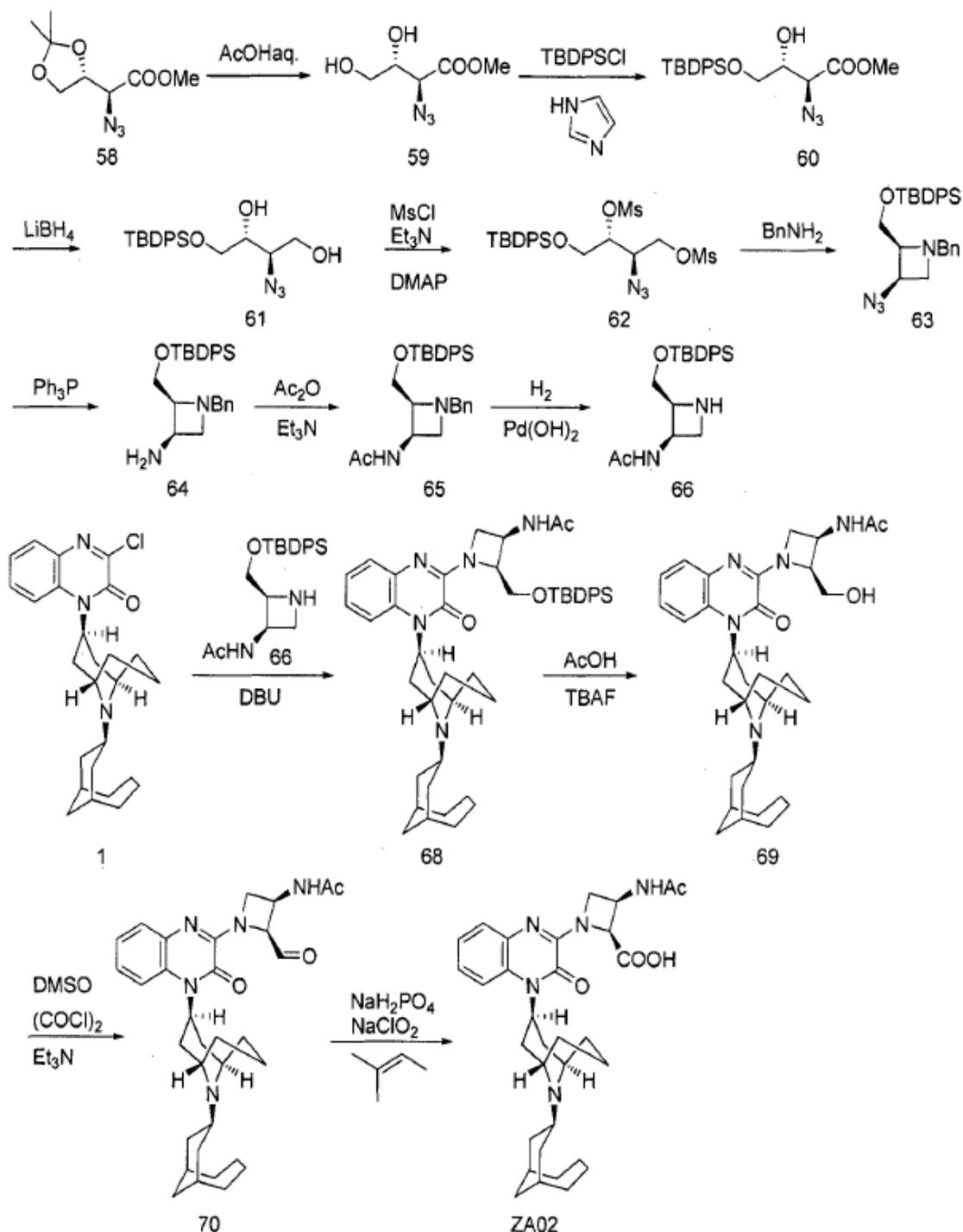
Síntesis de ácido 3-amino-1-[4-((1S,3R,5R)-(1R,6S,8S)-9-biciclo[4.3.1]-dec-8-il-9-aza-biciclo[3.3.1]non-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-il]-azetidina-3-carboxílico (ZA01):



10 A una disolución del Compuesto 1 (150 mg, 0,341 mmoles) en DMSO (3 ml) se añadieron dihidrocloruro del ácido 3-aminoazetidina-3-carboxílico (129 mg, 0,682 mmoles) y DBU (0,462 ml, 3,07 mmoles) a r.t. bajo N_2 . La mezcla se agitó a 60°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró en vacío. El aceite resultante se purificó por
15 cromatografía en columna (gel de sílice 12g, $\text{CHCl}_3/(10\%\text{NH}_4\text{OH-MeOH}) = 4/1\sim 7/3$). El aceite resultante se trituró con $\text{MeOH:Et}_2\text{O}$ (1:1) y se secó bajo presión reducida a 80°C para proporcionar el Compuesto ZA01 como un sólido blanco (rendimiento; 88 mg, 50%).

20 ZA01: $^1\text{H-RMN}$ (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO-DCI}$) δ : 1,34-2,00 (m, 18H), 2,14-2,77 (m, 11H), 3,66-3,80 (m, 1H), 4,13-4,25 (m, 2H), 4,86 (d, $J = 13,2\text{Hz}$, 1H), 4,91 (d, $J = 13,2\text{Hz}$, 1H), 5,18 (d, $J = 12,4\text{Hz}$, 1H), 5,23 (d, $J = 12,7\text{Hz}$, 1H), 5,95-6,10 (m, 1H), 7,32-7,42 (m, 2H), 7,96-8,04 (m, 1H), 8,52 (d, $J = 7,53\text{Hz}$, 1H); LC/MS: $m/z = 520,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis de ácido (2*S*,3*R*)-3-acetilamino-1-[4-((1*S*,3*R*,5*R*)-(1*R*,6*S*,8*S*)-9-biciclo[4.3.1]dec-8-il-9-aza-biciclo[3.3.1]non-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-il]-azetidina-2-carboxílico (ZA02):



- 5 Al Compuesto 58 (30 g, 139 mmoles) se añadió AcOH:H₂O (4:1) (300 ml) a r.t. bajo N₂. La mezcla se agitó a r.t. durante 18 horas y a 40°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró en vacío. El aceite resultante se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado, se extrajo con AcOEt dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y NaCl acuoso saturado y se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron en vacío. A una disolución del aceite resultante en DMF (150 ml) se añadieron imidazol (14,24 g, 209 mmoles) y TBDPSCI (35,8 ml, 139 mmoles) a 0°C bajo N₂. La mezcla se agitó a 0°C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 5% ácido cítrico (ac.), y se extrajo con AcOEt dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y NaCl saturado (ac.) y se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron en vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 330g, Hex/AcOEt = 19/1~1/1) para proporcionar el Compuesto 60 como un aceite amarillo (rendimiento; 21,6 g, 38%).
- 10

60: $^1\text{H-RMN}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,07 (s, 9H), 2,74 (d, $J = 6,40\text{Hz}$, 1H), 3,74-3,83 (m, 5H), 3,98-4,13 (m, 2H), 7,38-7,49 (m, 6H), 7,66 (d, $J = 6,53\text{Hz}$, 4H).

5 A una disolución del Compuesto 60 (21,57 g, 52,2 mmoles) en THF:EtOH (1:1) (220 ml) se añadió LiBH_4 (2,272 g, 104 mmoles) por partes a r.t. bajo N_2 . La mezcla se agitó a r.t. durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con NH_4Cl saturado (ac.), y se extrajo con AcOEt dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y NaCl saturado (ac.) y se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron posteriormente en vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 220g, Hex/AcOEt = 17/3~2/3) para proporcionar el Compuesto 61 como un aceite amarillo (rendimiento; 8,79 g, 44%).

10 61: $^1\text{H-RMN}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,10 (s, 9H), 2,17 (t, $J = 6,27\text{Hz}$, 1H), 2,68 (d, $J = 5,78\text{Hz}$, 1H), 3,55-3,62 (m, 1H), 3,71-3,89 (m, 4H), 3,92-4,000 (m, 1H), 7,40-7,50 (m, 6H), 7,65-7,70 (m, 4H).

15 A una disolución del Compuesto 61 (8,77 g, 22,75 mmoles) en DCM (175 ml) se añadieron DMAP (0,556 g, 4,55 mmoles), Et_3N (9,46 ml, 68,2 mmoles) y MsCl (5,32 ml, 68,2 mmoles) a 0°C bajo N_2 . La mezcla se agitó a 0°C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 10% ácido cítrico (ac.), y se extrajo con DCM dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y NaCl saturado (ac.) y se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron en vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 80g, Hex/AcOEt = 7/3~2/3) para proporcionar el Compuesto 62 como un aceite amarillo (rendimiento; 11,5 g, 93%).

62: $^1\text{H-RMN}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,10 (s, 9H), 2,94 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,93 (dd, $J = 12,0, 3,97\text{Hz}$, 1H), 3,99 (dd, $J = 12,0, 4,27\text{Hz}$, 1H), 4,24 (td, $J = 6,90, 3,26\text{Hz}$, 1H), 4,32 (dd, $J = 10,8, 7,28\text{Hz}$, 1H), 4,53 (dd, $J = 10,8, 3,02\text{Hz}$, 1H), 4,67 (dt, $J = 7,78, 4,01\text{Hz}$, 1H), 7,41-7,49 (m, 6H), 7,64-7,70 (m, 4H).

20 Al Compuesto 62 (10,99 g, 20,29 mmoles) se añadió BnNH_2 (110 ml, 1.006 mmoles) a r.t. bajo N_2 . La mezcla se agitó a 100°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 330g, Hex/AcOEt = 7/3). El aceite resultante se purificó de nuevo por cromatografía en columna (gel de sílice amino 200g, Hex/AcOEt = 7/3) para proporcionar el Compuesto 63 como un aceite incoloro (rendimiento; 4,12 g, 45%).

25 63: $^1\text{H-RMN}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,05 (s, 9H), 3,12 (dd, $J = 8,16, 6,78\text{Hz}$, 1H), 3,32 (d, $J = 8,66\text{Hz}$, 1H), 3,44-3,61 (m, 3H), 3,76 (d, $J = 12,9\text{Hz}$, 1H), 3,91 (dd, $J = 10,0, 7,78\text{Hz}$, 1H), 4,09-4,15 (m, 1H), 7,19-7,31 (m, 5H), 7,38-7,49 (m, 6H), 7,65-7,71 (m, 4H).

30 A una disolución del Compuesto 63 (1 g, 2,190 mmoles) en THF: H_2O (2:1) (15 ml) se añadió Ph_3P (0,689 g, 2,63 mmoles) a r.t. bajo N_2 . La mezcla se agitó a 70°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró en vacío. A una disolución del aceite resultante en THF (10 ml) se añadieron Ac_2O (0,414 ml, 4,38 mmoles) y Et_3N (0,911 ml, 6,57 mmoles) a r.t. bajo N_2 . La mezcla se agitó a r.t. durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró en vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice amino 120g, Hex/AcOEt = 7/3~3/7) para proporcionar el Compuesto 65 como un sólido amarillo claro (rendimiento; 1,00 g, 97%).

65: $^1\text{H-RMN}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,12 (s, 9H), 1,93 (s, 3H), 3,23-3,28 (m, 2H), 3,46-3,53 (m, 2H), 3,71-3,81 (m, 2H), 3,86 (d, $J = 13,0\text{Hz}$, 1H), 4,72 (br, 1H), 7,10-7,17 (m, 1H), 7,25-7,50 (m, 11H), 7,68-7,75 (m, 4H).

35 A una disolución del Compuesto 65 (1,00 g, 2,116 mmoles) en MeOH (10 ml) se añadió 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (1 g) a r.t. bajo N_2 . La mezcla se agitó a r.t. durante 36 horas bajo 1 atm H_2 . La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró en vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 12g, $\text{CHCl}_3/(10\%\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}) = 100/0\sim 9/1$) para proporcionar el Compuesto 66 como un aceite amarillo claro (rendimiento; 458 mg, 57%).

40 66: $^1\text{H-RMN}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,08 (s, 9H), 3,51 (t, $J = 7,59\text{Hz}$, 1H), 3,77 (t, $J = 8,19\text{Hz}$, 1H), 3,80-3,88 (m, 3H), 4,96-5,06 (m, 1H), 6,71-6,79 (m, 1H), 7,30-7,43 (m, 6H), 7,59-7,64 (m, 4H).

45 A una disolución del Compuesto 66 (457,8 mg, 1,197 mmoles) en DMSO (11 ml) se añadió el Compuesto 1 (579 mg, 1,316 mmoles) y DBU (0,361 ml, 2,393 mmoles) a r.t. bajo N_2 . La mezcla se agitó a 50°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 10% ácido cítrico (ac.) y salmuera (1:1), y se extrajo con AcOEt- CHCl_3 (5:2) dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y NaCl saturado (ac.) y se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron en vacío. A una disolución del residuo resultante en THF (11 ml) se añadieron AcOH (0,082 ml, 1,436 mmoles) y TBAF (2,87 ml, 2,87 mmoles) a r.t. bajo N_2 . La mezcla se agitó a r.t. durante 18 horas. La mezcla se concentró en vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 80g, Hex/AcOEt = 7/3~3/7) para proporcionar el Compuesto 69 como un aceite amarillo (rendimiento; 546 mg, 83%).

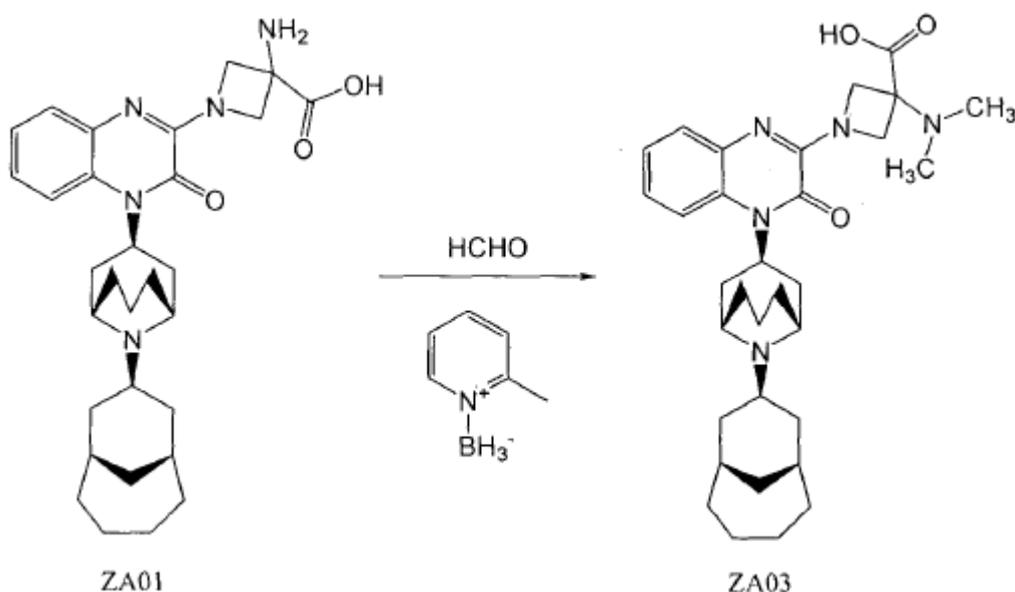
50 69: LC MS: $m/z = 548,5$ [M+H] $^+$.

55 A una disolución de $(\text{COCl})_2$ (0,435 ml, 4,98 mmoles) en DCM (10 ml) se añadió una disolución de DMSO (0,707 ml, 9,95 mmoles) en DCM (5 ml) gota a gota a -78°C bajo N_2 . La mezcla se agitó a -78°C durante 10 min. A esta mezcla se añadió una disolución del Compuesto 69 (545 mg, 0,995 mmoles) en DCM (10 ml). Después de agitar la mezcla a -78°C durante 1 hora, se añadió Et_3N (2,76 ml, 19,90 mmoles) a la mezcla gota a gota. La mezcla se agitó a -78°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 10% NaH_2PO_4 (ac.), y se extrajo con DCM dos veces. Las

5 fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y NaCl saturado (ac.) y se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron en vacío. A una disolución del residuo resultante en *tert*-BuOH:H₂O (2:1) (60 ml) se añadieron 2-metil-2-buteno (2,11 ml, 19,9 mmoles), NaH₂PO₄ (358 mg, 2,99 mmoles) y NaClO₂ (810 mg, 8,96 mmoles). La mezcla se agitó a r.t. durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 10% NaH₂PO₄ (ac.):salmuera (1:1), y se extrajo con CHCl₃ dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y NaCl saturado (ac.) y se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron en vacío. El sólido resultante se purificó por PTLC (Merck PTLC 20cmx20cmx1mm 4 piecese, CHCl₃/10%(NH₄OH/MeOH)= 4/1) para proporcionar el sólido blanco. El sólido se trituró con CHCl₃-Et₂O (1:8) y se secó bajo presión reducida a 80°C para proporcionar el Compuesto ZA02 como un sólido blanco (rendimiento; 122,1 mg, 22%).

10 ZA02: ¹H-RMN (400MHz, CDCl₃-d₄-MeOH-DCI) δ: 1,37-1,99 (m, 21H), 2,14-2,43 (m, 8H), 2,51-2,78 (m, 2H), 3,66-3,77 (m, 1H), 4,15-4,25 (m, 2H), 4,65 (dd, J = 11,5, 6,77Hz, 1H), 4,83 (dd, J = 11,8, 9,04Hz, 1H), 5,07-5,18 (m, 1H), 5,74 (d, J = 8,03Hz, 1H), 5,93-6,06 (m, 1H), 7,35-7,43 (m, 2H), 8,05-8,09 (m, 1H), 8,47-8,55 (m, 1H); LC/MS: *m/z* = 562,3 [M+H]⁺.

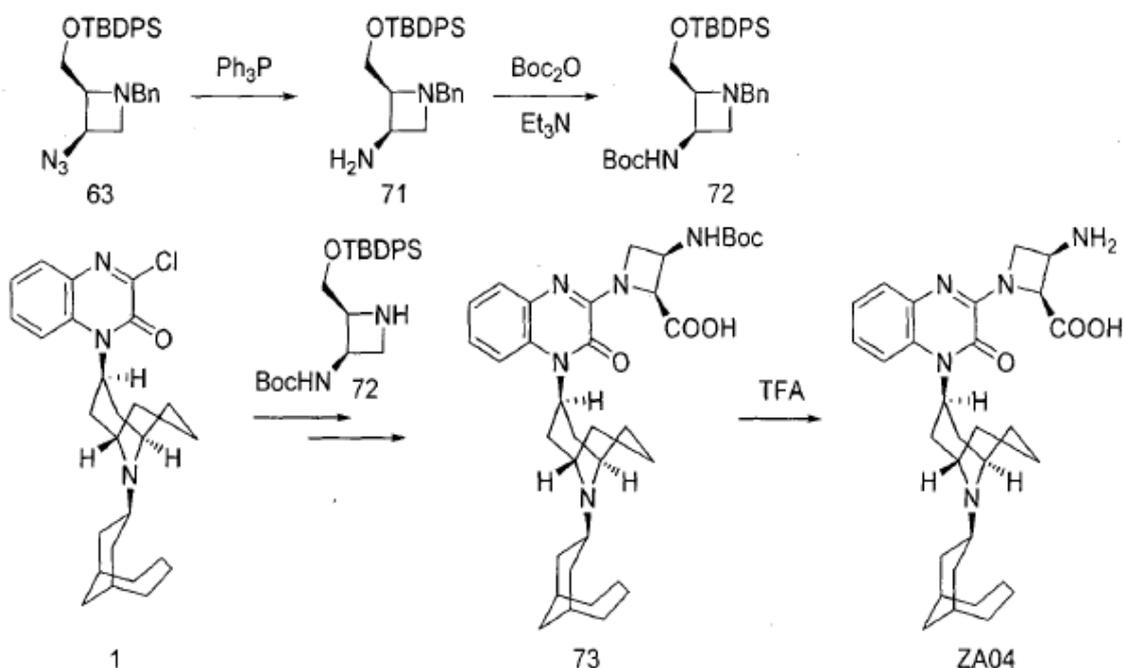
15 Síntesis de ácido 1-[4-((1*S*,3*R*,5*R*)-(1*R*,6*S*,8*S*)-9-Biciclo[4.3.1]dec-8-il-9-aza-biciclo[3.3.1]non-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-il]-3-dimetilamino-azetidina-3-carboxílico (ZA03)



20 A una disolución del Compuesto ZA01 (294 mg, 0,568 mmoles) en MeOH:AcOH (9:1) (10 ml) se añadieron formaldehído (244 mg, 2,84 mmoles) y 2-picolina borano (182 mg, 1,704 mmoles) a r.t. bajo N₂. La mezcla se agitó a r.t. durante 2 horas. La mezcla de reacción se paró con NH₄Cl saturado (ac.), y se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 12g, CHCl₃/(10%NH₄OH:MEOH) = 9/1~3/2) para proporcionar el sólido blanco. El sólido se trituró con MeCN y se secó bajo presión reducida a 90°C para proporcionar el Compuesto ZA03 como un sólido blanco (rendimiento; 177 mg, 57%).

25 ZA03: ¹H-RMN (400MHz, d₆-DMSO-DCI) δ: 1,33-2,01 (m, 18H), 2,11-2,80 (m, 9H), 2,96 (s, 6H), 3,67-3,80 (m, 1H), 4,14-4,28 (m, 2H), 3,89 (d, J = 16,7Hz, 1H), 4,93 (d, J = 16,8Hz, 1H), 5,24 (d, J = 12,3Hz, 1H), 5,33 (d, J = 12,6Hz, 1H), 5,93-6,15 (m, 1H), 7,32-7,42 (m, 2H), 7,84-7,89 (m, 1H), 8,48-8,55 (m, 1H); LC/MS: *m/z* = 548,4 [M+H]⁺.

Síntesis de ácido (2*S*,3*R*)-3-amino-1-[4-((1*S*,3*R*,5*R*)-(1*R*,6*S*,8*S*)-9-biciclo[4.3.1]dec-8-il-9-aza-biciclo[3.3.1]non-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-il]-azetidina-2-carboxílico (ZA04):



A una disolución del Compuesto 63 (3,03 g, 6,64 mmoles) en THF:H₂O (2:1) (45 ml) se añadió Ph₃P (2,088 g, 7,96 mmoles) a r.t. bajo N₂. La mezcla se agitó a 70°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró en vacío. A una disolución del aceite resultante en THF (30 ml) se añadieron Boc₂O (2,311 ml, 9,95 mmoles) y Et₃N (1,839 ml, 13,27 mmoles) a r.t. bajo N₂. La mezcla se agitó a r.t. durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró en vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice amino 120g, Hex/AcOEt = 17/3~1/1) para proporcionar un aceite amarillo. Este aceite se purificó de nuevo por cromatografía en columna (gel de sílice 80g, Hex/AcOEt = 17/3~1/1) para proporcionar el Compuesto 72 como un aceite amarillo (rendimiento; 1,82 mg, 52%).

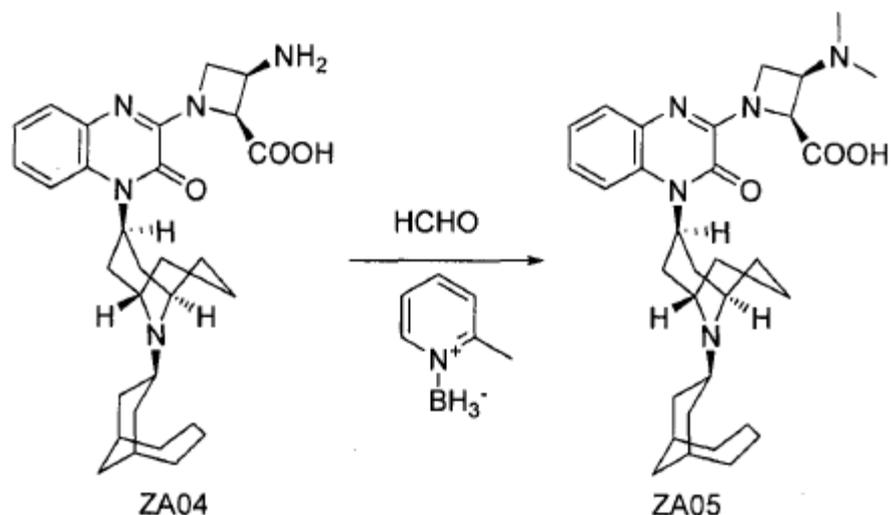
72: ¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ: 0,98, (s, 9H), 1,12 (s, 9H), 3,21-3,23 (m, 2H), 3,43-3,50 (m, 2H), 3,70-3,80 (m, 2H), 3,82 (d, J = 13,0Hz, 1H), 5,12 (br, 1H), 7,11-7,18 (m, 1H), 7,27-7,53 (m, 11H), 7,65-7,72 (m, 4H).

Usando procedimientos similares a los anteriores, el Compuesto 73 se preparó a partir del Compuesto 1 y 72.

A una disolución del Compuesto 73 (850,2 mg, 1,372 mmoles) en DCM (8 ml) se añadió TFA (4 ml, 51,9 mmoles) a r.t. bajo N₂. La mezcla se agitó a r.t. durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró en vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 24g, CHCl₃/(10%NH₄OH-MeOH) = 4/1~3/7). El aceite resultante se trituró con MeCN:H₂O (1:1) y se secó bajo presión reducida a 100°C para proporcionar el Compuesto ZA04 como un sólido blanco (rendimiento; 422 mg, 59%).

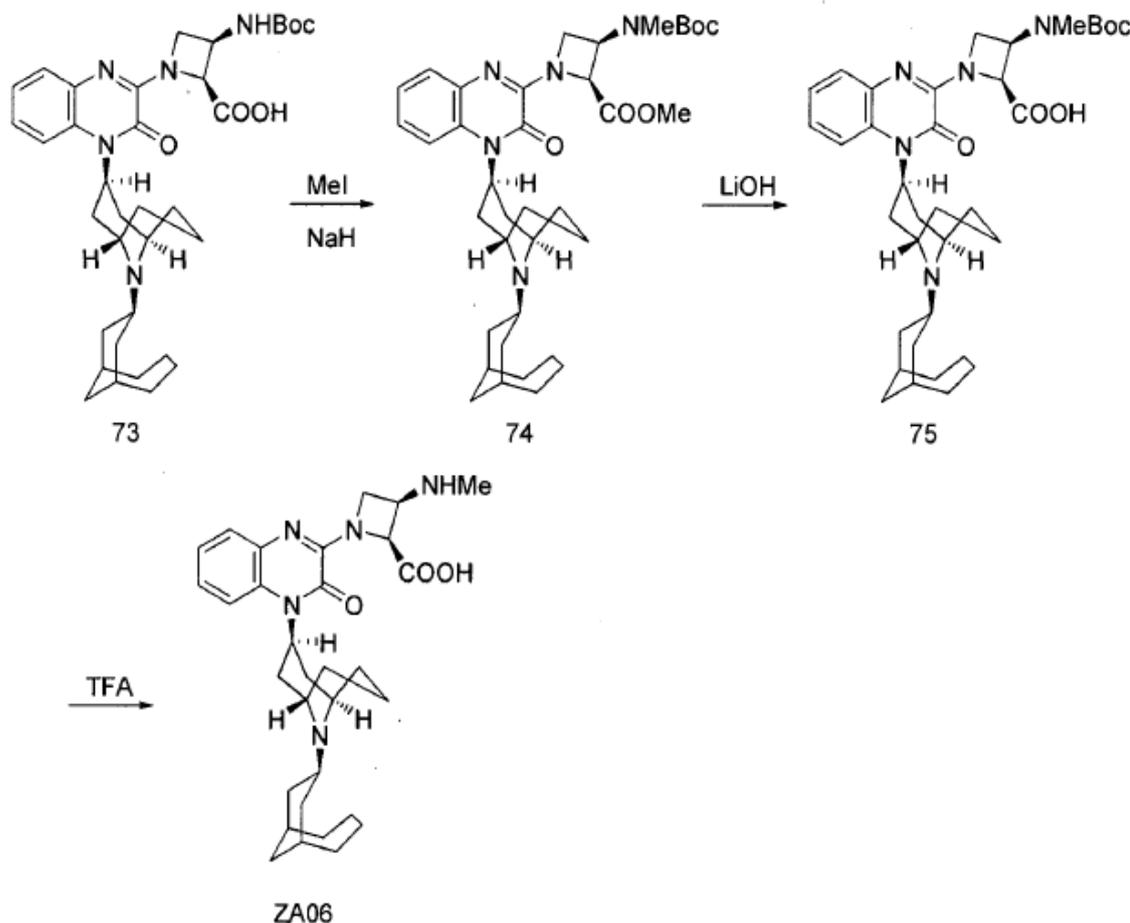
ZA04: ¹H-RMN (400MHz, d₆-DMSO-DCI) δ: 1,31-2,02 (m, 18H), 2,14-2,81 (m, 8H), 3,65-3,81 (m, 1H), 4,12-4,24 (m, 2H), 4,41-4,68 (m, 2H), 4,80-4,91 (m, 0,5H), 4,96-5,07 (m, 0,5H), 5,80-5,93 (m, 2H), 5,97-6,10 (m, 1H), 7,33-7,43 (m, 2H), 7,86-7,94 (m, 1H), 8,45-8,57 (m, 1H), 9,21 (br, 2H); LC/MS: *m/z* = 520,4 [M+H]⁺.

Síntesis de ácido (2*S*,3*R*)-1-[4-((1*S*,3*R*,5*R*)-(1*R*,6*S*,8*S*)-9-biciclo[4.3.1]dec-8-il-9-aza-biciclo[3.3.1]non-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-il]-3-dimetilamino-azetidina-2-carboxílico (ZA05)



- 5 A una disolución del Compuesto ZA04 (120 mg, 0,231 mmoles) en MeOH:AcOH (9:1) (2,5 ml) se añadieron formaldehído (34,7 mg, 1,155 mmoles) y 2-picolina borano (74,1 mg, 0,693 mmoles) a r.t. bajo N₂. La mezcla se agitó a r.t. durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se paró con NH₄Cl saturado (ac.), y se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 12g, CHCl₃/(10%NH₄OH-MeOH) = 9/1~3/2) para proporcionar un sólido blanco. El sólido se trituroó con MeOH y se secó bajo presión reducida a 90°C para proporcionar el Compuesto ZA05 como un sólido blanco (rendimiento; 66,1 m, 52%).
- 10 ZA05: ¹H-RMN (400MHz, d6-DMSO-DCI) δ: 1,30-2,00 (m, 18H), 2,13-2,79 (m, 9H), 2,90 (s, 6H), 3,68-3,79 (m, 1H), 4,14-4,27 (m, 2H), 4,38-4,54 (m, 1,4H), 4,70-4,84 (m, 1H), 4,99-5,09 (m, 0,6H), 5,73-5,84 (m, 1H), 5,97-6,11 (m, 1H), 7,31-7,41 (m, 2H), 7,65-7,74 (m, 0,6H), 7,76-7,85 (m, 0,4H), 8,42-8,56 (m, 1H); LC/MS: *m/z* = 548,4 [M+H]⁺.

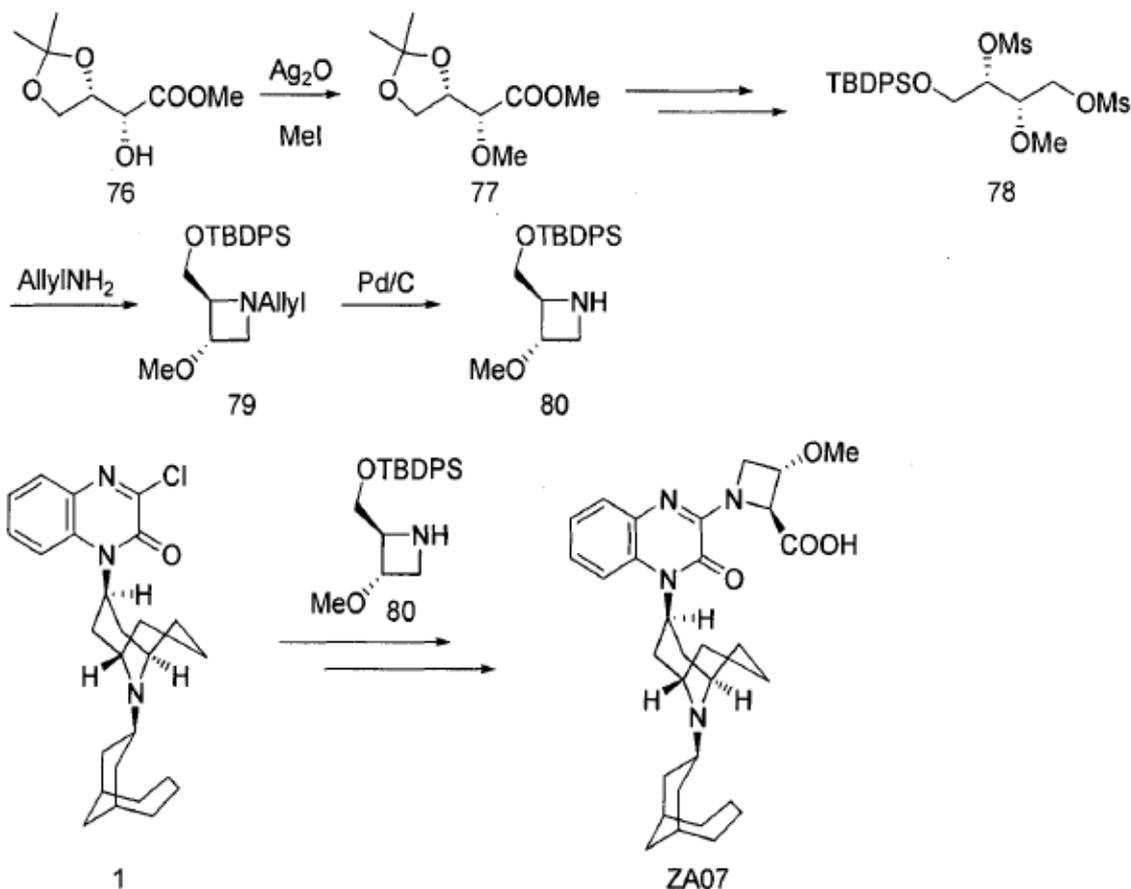
Síntesis de ácido (2*S*,3*R*)-1-[4-((1*S*,3*R*,5*R*)-(1*R*,6*S*,8*S*)-9-biciclo[4.3.1]dec-8-il-9-aza-biciclo[3.3.1]non-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-il]-3-metilamino-azetidina-2-carboxílico (ZA06)



5 A una disolución del Compuesto 73 (210,2 mg, 0,339 mmoles) en DMF (4 ml) se añadieron NaH (67,8 mg, 1,696 mmoles) y MeI (0,424 ml, 6,78 mmoles) a 0°C bajo N₂. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 10% ácido cítrico (ac.):salmuera (1:1), y se extrajo con AcOEt dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y NaCl saturado (ac.) y se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron en vacío. A una disolución del aceite resultante en THF:MeOH (1:1) (2,8 ml) se añadieron 2 moles/L de LiOH (ac.) (0,339 ml, 0,678 mmoles). La mezcla se agitó a r.t. durante 1 hora, y entonces, después de añadir 2 moles/L de NaOH (ac.) (0,339 ml, 0,678 mmoles) a esta mezcla, la mezcla se agitó a r.t. durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 10% ácido cítrico (ac.):salmuera (1:1), y se extrajo con CHCl₃ dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y NaCl saturado (ac.) y se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. A una disolución del residuo resultante en DCM (2 ml) se añadió TFA (2 ml, 26,0 mmoles). La mezcla se agitó a r.t. durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 12g, CHCl₃/(10%NH₄OH-MeOH) = 4/1~7/3) para proporcionar un sólido amarillo. El sólido se trituroó con CHCl₃-Et₂O(1:6) y se secó bajo presión reducida a 80°C para proporcionar el Compuesto ZA06 como un sólido blanco. (Rendimiento; 15 62,1 mg, 34%).

20 ZA06: ¹H-RMN (400MHz, d₆-DMSO-DCI) δ: 1,29-2,03 (m, 18H), 2,11 -2,82 (m, 13H), 3,65-3,82 (m, 1H), 4,14-4,24 (m, 2H), 4,24-4,32 (m, 1H), 4,49-4,59 (m, 0,7H), 4,74-4,83 (m, 0,7H), 4,84-4,93 (m, 0,3H), 4,99-5,08 (m, 0,3H), 5,63-5,72 (m, 0,3H), 5,82-5,89 (m, 0,7H), 5,96-6,11 (m, 1H), 7,33-7,43 (m, 2H), 7,66-7,74 (m, 0,3H), 7,82-7,89 (m, 0,7H), 8,44-8,54 (m, 1H); LC/MS: *m/z* = 534,3 [M+H]⁺.

Síntesis de ácido (2*S*,3*S*)-1-[4-((1*S*,3*R*,5*R*)-(1*R*,6*S*,8*S*)-9-biciclo[4.3.1]dec- 8-il-9-aza-biciclo[3.3.1]non-3-il)-3-oxo-3,4-dihidro-quinoxalin-2-il]-3-metoxi-azetidina-2-carboxílico (ZA07)



5 A una disolución del Compuesto 76 (2 g, 10,52 mmoles) en MeCN (60 ml) se añadieron Ag_2O (3,6 g, 15,53 mmoles) y MeI (20 ml, 320 mmoles) a r.t. bajo N_2 . La mezcla se agitó a 70°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró en vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 24g, Hex/EtOAc = 7/3~1/1) para proporcionar el Compuesto 77 como un aceite incoloro (rendimiento; 2,06 g, 96%).

77: $^1\text{H-RMN}$ (400MHz, CDCl_3): 1,38 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 3,49 (d, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,85 (d, $J = 6,02\text{Hz}$, 1H), 3,96 (dd, $J = 8,66, 6,53\text{Hz}$, 1H), 4,05 (dd, $J = 8,66, 6,62\text{Hz}$, 1H), 4,38 (q, $J = 6,36\text{Hz}$, 1H).

10 Usando procedimientos similares a los anteriores, el Compuesto 78 se preparó a partir del Compuesto 77.

Al Compuesto 78 (1,5 g, 2,83 mmoles) se añadió alilamina (15 ml, 200 mmoles) a r.t. bajo N_2 . La mezcla se agitó a 100°C durante 15 horas en un tubo sellado. La mezcla de reacción se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice amino 60g, Hex/EtOAc = 9/1) para proporcionar el Compuesto 79 como un aceite incoloro (rendimiento; 945 mg, 85%).

15 79: $^1\text{H-RMN}$ (400MHz, CDCl_3): 1,05 (s, 9H), 2,69 (t, $J = 6,75\text{Hz}$, 1H), 2,96-3,02 (m, 1H), 3,10-3,16 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,29-3,34 (m, 1H), 3,62-3,75 (m, 4H), 5,03 (d, $J = 10,5\text{Hz}$, 1H), 5,14 (d, $J = 16,9\text{Hz}$, 1H), 5,68-5,79 (m, 1H), 7,35-7,46 (m, 6H), 7,67-7,71 (m, 4H).

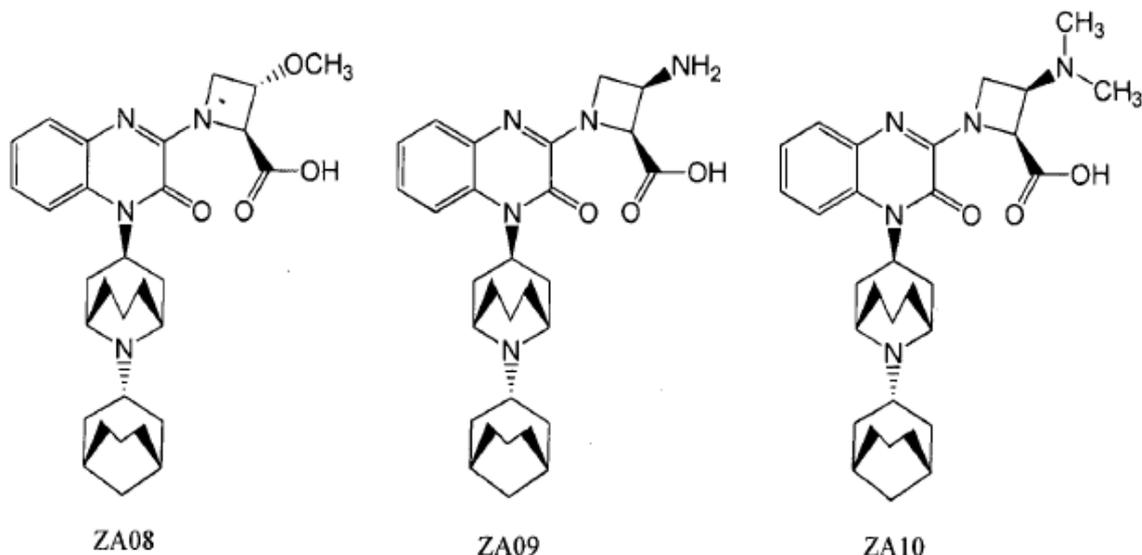
20 A una disolución del Compuesto 79 (944 mg, 2,386 mmoles) en EtOH:H₂O (2:1) (20 ml) se añadió 10%Pd/C (944mg) a r.t. bajo N_2 . La mezcla se agitó a 100°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró en vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 12g, $\text{CHCl}_3/(10\%\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}) = 100/0-9/1$) para proporcionar el Compuesto 80 como un aceite amarillo claro (rendimiento; 547 mg, 65%).

80: $^1\text{H-RMN}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1,07 (s, 9H), 3,27 (s, 3H), 3,44 (dd, $J = 8,54, 6,22\text{Hz}$, 1H), 3,58 (dd, $J = 8,28, 6,77\text{Hz}$, 1H), 3,71 (d, $J = 5,40\text{Hz}$, 1H), 3,81 (q, $J = 5,19\text{Hz}$, 1H), 4,00 (q, $J = 6,1\text{ Hz}$, 1H), 7,36-7,46 (m, 6H), 7,65-7,69 (m, 4H).

25 Usando procedimientos similares a los anteriores, el Compuesto ZA07 se preparó a partir del Compuesto 1 y 80.

ZA07: $^1\text{H-RMN}$ (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO-DCI}$) δ : 1,31-2,01 (m, 18H), 2,10-2,75 (m, 9H), 3,38 (s, 3H), 3,67-3,78 (m, 1H), 4,14-4,25 (m, 2H), 4,31-4,42 (m, 1,7H), 4,57-4,65 (m, 0,3H), 4,85-4,95 (m, 0,7H), 5,10-5,18 (m, 0,3H), 5,44-5,49 (m, 1H), 5,92-6,09 (m, 1H), 7,33-7,44 (m, 2H), 7,85-7,93 (m, 0,3H), 8,00-8,06 (m,0,7H), 8,47-8,56 (m, 1H); LC/MS: $m/z = 535,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

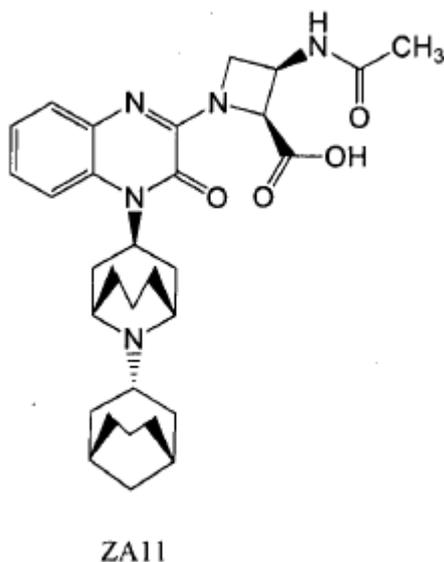
5 Usando procedimientos similares a los anteriores, se prepararon los Compuestos siguientes.



ZA08: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO-DCI}$) δ : 1,33-1,73(m, 11H), 1,86-2,73 14H), 3,33 (s, 3H), 3,99-4,15 (m, 3H), 4,22-4,37 (m, 1,7H), 4,48-4,59 (m, 0,3H), 4,76-4,88 (m, 0,7H), 4,99-5,11 (m, 0,3H), 5,36-5,42 (m, 1H), 5,90-6,24 (m, 1H), 7,27-7,40 (m, 2H), 7,77-7,86 (m, 0,3H), 7,90-8,00 (m, 0,7H), 8,41-8,52 (m, 1H); LC/MS: $m/z = 521,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 ZA09: $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD-DCI}$) δ : 1,31-1,50 (m, 1H), 1,50-1,88 (m, 10H), 1,97 (s, 4H), 2,21 (s, 2H), 2,36-2,95 (m, 7H), 4,02-4,30 (m, 3H), 4,56 (br s, 1H), 4,96-5,47 (m, 2H), 6,03 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 7,22-7,34 (m, 1H), 7,45 (br s, 1H), 7,77-7,91 (m, 1H), 8,38-8,50 (m, 1H); LC/MS: $m/z = 506,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 ZA10: $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD-DCI}$) δ : 1,39 (br s, 1H), 1,57 (d, $J = 12,9\text{Hz}$, 1H), 1,61-1,89 (m, 9H), 1,97 (br s, 3H), 2,23 (s, 2H), 2,38-2,90 (m, 7H), 3,05 (br s, 7H), 4,01-4,35 (m, 3H), 4,69-4,88 (m, 1H), 4,92-5,53 (m, 2H), 6,08-6,38 (m, 2H), 7,34 (t, $J = 7,4\text{Hz}$, 1H), 7,54 (t, $J = 8,1\text{Hz}$, 1H), 7,74 (d, $J = 8,7\text{Hz}$, 0,3H), 7,89 (d, $J = 9,0\text{Hz}$, 0,7H), 8,53 (d, $J = 8,3\text{Hz}$, 0,7H), 8,60 (d, $J = 9,8\text{Hz}$, 0,3H); LC/MS: $m/z = 534,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.



ZA11 : $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD-DCI}$) δ : 1,40 (brs, 1H), 1,52-2,16 (m, 18H), 2,23 (br s, 2H), 2,36-3,10 (m, 8H), 3,24 (s, 0,3H), 3,41 (s, 0,7H), 4,04-4,31 (m, 3H), 4,64-4,72 (m, 0,6H), 4,83-5,06 (m, 2H), 5,25-5,34 (m, 0,4H),

5,82 (d, J = 3,3Hz, 0,7H), 5,90 (d, J = 4,0Hz, 0,3H), 6,10-6,27 (m, 1H), 7,35 (t, J = 7,8Hz, 1H), 7,55 (t, J = 7,9Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,2Hz, 0,4H), 7,94 (d, J = 7,3Hz, 0,6H), 8,54 (d, J = 8,0Hz, 0,6H), 8,59 (d, J = 8,4Hz, 0,4H); LC/MS: m/z = 548,3 $[M+H]^+$.

5.5 Ejemplo 5: Ensayo de unión *in vitro* al receptor ORL-1

5 Procedimientos de ensayo de unión al receptor ORL-1: Se prepararon membranas de células HEK-293 recombinantes que expresan el receptor semejante al receptor opiode humano (ORL-1) (Receptor Biology) lisando las células en tampón hipotónico enfriado en hielo (2,5mM MgCl₂, 50mM HEPES, pH 7,4) (10mL/placa de 10 cm) seguido de homogeneización con un triturador de tejidos/émbolo de Teflón. Las membranas se recogieron por centrifugación a 30.000 x g durante 15min a 4°C y los sedimentos se resuspendieron en tampón hipotónico a una concentración final de 1-3mg/mL. Las concentraciones de proteína se determinaron usando el reactivo de ensayo de proteínas de BioRad con albúmina de suero bovino como estándar. Las alícuotas de las membranas con el receptor ORL-1 se almacenaron a -80°C.

15 Los ensayos de unión de radioligando (cribado y desplazamiento de dosis) usaron 0,1nM [³H]-nociceptina (NEN; 87,7 Ci/mmol) con 10-20µg de proteínas de membrana en un volumen final de 500µL de tampón de unión (10mM MgCl₂, 1mM EDTA, 5% DMSO, 50mM HEPES, pH 7,4). La unión no específica se determinó en presencia de 10nM de nociceptina no marcada (American Peptide Company). Todas las reacciones se realizaron en placas de polipropileno de 96 pocillos profundos durante 1 h a aproximadamente 25°C. Las reacciones de unión se terminaron por filtración rápida en placas de filtro de 96 pocillos Unifilter GF/C (Packard) empapadas previamente en 0,5% polietilénimina (Sigma-Aldrich). La recogida se realizó usando un recolector tisular de 96 pocillos (Packard) seguido de tres lavados de filtración con 500µL de tampón de unión enfriado en hielo. Las placas de filtro se secaron posteriormente a 50°C durante 2-3 horas. Se añadieron cincuenta µl/pocillo de mezcla de centelleo (BetaScint; Wallac) y las placas se contaron en un Packard Top-Count durante 1 min/pocillo. Los datos de los experimentos de cribado y desplazamiento de dosis se analizaron usando Microsoft Excel y las funciones de ajuste de curva en GraphPad PRISM™, v. 3.0 o mayor, respectivamente, o una función propia para ajuste de curvas de competición de un sitio.

25 Datos de unión al receptor ORL-1: Un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina tiene una afinidad de unión (K_i) para el receptor ORL-1 humano de aproximadamente 1.000 nM o menos en una realización, o aproximadamente 500 nM o menos en otra realización. En determinadas realizaciones, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina tiene una K_i (nM) de aproximadamente 300 o menos para la unión a receptores ORL-1. En una realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina tiene una K_i (nM) de aproximadamente 100 o menos. En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina de la descripción tiene una K_i (nM) de aproximadamente 35 o menos. En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina de la descripción tiene una K_i (nM) de aproximadamente 20 o menos. En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina de la descripción tiene una K_i (nM) de aproximadamente 15 o menos. En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina de la descripción tiene una K_i (nM) de aproximadamente 10 o menos. En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina de la descripción tiene una K_i (nM) de aproximadamente 4 o menos. En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina de la descripción tiene una K_i (nM) de aproximadamente 1 o menos. En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina de la descripción tiene una K_i (nM) de aproximadamente 0,4 o menos. En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina de la descripción tiene una K_i (nM) de aproximadamente 0,1 o menos.

5.6 Ejemplo 6: Ensayo funcional *in vitro* del receptor ORL-1

45 Procedimientos del ensayo de unión de [³⁵S]GTPγS del receptor ORL-1: Se prepararon membranas de células HEK-293 recombinantes que expresan el receptor semejante al receptor opiode humano (ORL-1) (Receptor Biology) lisando las células en tampón hipotónico enfriado en hielo (2,5mM MgCl₂, 50mM HEPES, pH 7,4) (10mL/placa de 10 cm) seguido de homogeneización con un triturador de tejidos/émbolo de Teflón. Las membranas se recogieron por centrifugación a 30.000 x g durante 15min a 4°C y los sedimentos se resuspendieron en tampón hipotónico a una concentración final de 1-3mg/mL. Las concentraciones de proteína se determinaron usando el reactivo de ensayo de proteínas de BioRad con albúmina de suero bovino como estándar. Las alícuotas de las membranas con el receptor ORL-1 se almacenaron a -80°C.

55 Los ensayos funcionales de unión se realizaron como sigue. Se preparó una disolución de membrana con ORL-1 añadiendo secuencialmente concentraciones finales de 0,066µg/µL de proteína de membrana con ORL-1, 10µg/mL saponina, 3µM GDP y 0,20nM [³⁵S]GTPγS a tampón de unión (100mM NaCl, 10mM MgCl₂, 20mM HEPES, pH 7,4) en hielo. La disolución de membrana preparada (190µL/pocillo) se transfirió a placas de polipropileno de 96 pocillos no profundos que contenían 10µL de disoluciones madre concentradas 20x de agonista/nociceptina preparadas en DMSO. Las placas de incubaron durante 30min a aproximadamente 25°C con agitación. Las reacciones se terminaron por filtración rápida en placas de filtro de 96 pocillos Unifilter GF/B (Packard) usando un recolector de tejido de 96 pocillos (Packard) y seguido de tres lavados de filtración con 200µL de tampón de unión enfriado en hielo (10mM NaH₂PO₄, 10mM Na₂HPO₄, pH 7,4). Las placas de filtro se secaron posteriormente a 50°C durante 2-3

horas. Se añadieron cincuenta μL /pocillo de mezcla de centelleo (BetaScint; Wallac) y las placas se contaron en Packard Top-Count durante 1 min/pocillo. Los datos se analizaron usando las funciones de ajuste de curvas de respuesta a la dosis sigmoidales en GraphPad PRISM v. 3.0 o mayor, o una función propia para el ajuste de curvas de respuesta a la dosis no lineales sigmoidales.

- 5 Datos funcionales del receptor ORL-1: La CE_{50} para GTP en ORL-1 es la concentración de un compuesto que proporciona un 50% de la respuesta máxima para el compuesto en un receptor ORL-1. En una realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina tiene una CE_{50} para GTP en ORL-1 (nM) de aproximadamente 5.000 o menos para estimular la función del receptor ORL-1. En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina tiene una CE_{50} para GTP en ORL-1 (nM) de aproximadamente 1.000 o menos. En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina tiene una CE_{50} para GTP en ORL-1 (nM) de aproximadamente 100 o menos. En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina tiene una CE_{50} para GTP en ORL-1 (nM) de aproximadamente 80 o menos. En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina tiene una CE_{50} para GTP en ORL-1 (nM) de aproximadamente 50 o menos. En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina tiene una CE_{50} para GTP en ORL-1 (nM) de aproximadamente 35 o menos. En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina tiene una CE_{50} para GTP en ORL-1 (nM) de aproximadamente 15 o menos. En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina tiene una CE_{50} para GTP en ORL-1 (nM) de aproximadamente 10 o menos. En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina tiene una CE_{50} para GTP en ORL-1 (nM) de aproximadamente 4 o menos. En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina tiene una CE_{50} para GTP en ORL-1 (nM) de aproximadamente 1 o menos. En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina tiene una CE_{50} para GTP en ORL-1 (nM) de aproximadamente 0,4 o menos. En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina tiene una CE_{50} para GTP en ORL-1 (nM) de aproximadamente 0,1 o menos.
- 25 El E_{max} para GTP en ORL-1 (%) es el efecto máximo incitado por un compuesto respecto al efecto incitado por nociceptina, un agonista estándar de ORL-1. En una realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina tiene un E_{max} para GTP en ORL-1 (%) de aproximadamente 50% o mayor. En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina tiene un E_{max} para GTP en ORL-1 (%) de aproximadamente 75% o mayor. En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina tiene un E_{max} para GTP en ORL-1 (%) de aproximadamente 85% o mayor. En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina tiene un E_{max} para GTP en ORL-1 (%) de aproximadamente 95% o mayor. En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina tiene un E_{max} para GTP en ORL-1 (%) de aproximadamente 100% o mayor. En otra realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina tiene un E_{max} para GTP en ORL-1 (%) de aproximadamente 110% o mayor. En determinadas realizaciones, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina que actúa como un agonista parcial tiene un E_{max} para GTP en ORL-1 (%) de menos de aproximadamente 10%. En una realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina agonistas parciales tiene un E_{max} para GTP en ORL-1 (%) de menos de aproximadamente 20%. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina agonistas parciales tiene un E_{max} para GTP en ORL-1 (%) de menos de aproximadamente 30%. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina agonistas parciales tiene un E_{max} para GTP en ORL-1 (%) de menos de aproximadamente 40%. En otra realización, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina agonistas parciales tiene un E_{max} para GTP en ORL-1 (%) de menos de aproximadamente 50%.

45 5.7 Ejemplo 7: Ensayos de unión *in vitro* al receptor opioide μ

Procedimientos del ensayo de unión al receptor opioide μ : Los ensayos de unión de radioligando se realizaron usando membranas recién descongeladas que expresan receptores μ humanos (Perkin Elmer, Shelton, CT). Los ensayos de unión por desplazamiento de dosis de radioligando para receptores opioides μ humanos usaron 0,2nM [^3H]-diprenorfina (NEN, Boston, MA), con 5-20mg de proteína de membrana/pocillo en un volumen final de 500 μL de tampón de unión (10mM MgCl_2 , 1mM EDTA, 5% DMSO, 50mM HEPES, pH 7,4). Las reacciones se realizaron en ausencia o presencia de concentraciones crecientes de naloxona no marcada. Todas las reacciones se realizaron en placas de polipropileno de 96 pocillos profundos durante 1-2 hr a aproximadamente 25°C. Las reacciones de unión se terminaron por filtración rápida en placas de filtro de 96 pocillos Unifilter GF/C (Packard, Meriden, CT) empapadas previamente en 0,5% polietilenimina usando un recolector tisular de 96 pocillos (Brandel, Gaithersburg, MD) seguido de la realización de tres lavados de filtración con 500 μL de tampón de unión enfriado en hielo. Las placas de filtro se secaron posteriormente a 50°C durante 2-3 horas. Se añadió mezcla de centelleo BetaScint (Wallac, Turku, Finlandia) (50 μL /pocillo), y las placas se contaron usando un Packard Top-Count durante 1 min/pocillo. Los datos se analizaron usando las funciones de ajuste de curvas de competición de un sitio en GraphPad PRISM v. 3.0 o mayor (San Diego, CA), o una función propia para ajuste de curvas de competición de un sitio.

- 60 Datos de unión al receptor opioide μ : En determinadas realizaciones, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina tiene una K_i (nM) de aproximadamente 3.000 o menos para la unión a los receptores opioides μ , o aproximadamente 1.000 o menos, o aproximadamente 650 o menos, o aproximadamente 525 o

menos, o aproximadamente 250 o menos, o aproximadamente 100 o menos, o aproximadamente 10 o menos, o aproximadamente 1 o menos, o aproximadamente 0,1 o menos.

5.8 Ejemplo 8: Ensayos funcionales *in vitro* del receptor opioide μ

5 Procedimientos del ensayo funcional del receptor opioide μ : Los ensayos funcionales de [³⁵S]GTP γ S se realizaron usando membranas recién descongeladas que expresan receptores μ humanos. Las reacciones del ensayo se prepararon añadiendo secuencialmente los reactivos siguientes a tampón de unión (100mM NaCl, 10mM MgCl₂, 20mM HEPES, pH 7,4) en hielo (concentraciones finales indicadas): proteína de membrana (0,026mg/mL), saponina (10mg/mL), GDP (3mM) y [³⁵S]GTP γ S (0,20nM; NEN). La disolución de membrana preparada (190 μ L/pocillo) se transfirió a placas de polipropileno de 96 pocillos poco profundos que contenían 10 μ L de disoluciones madre concentradas 20x del agonista DAMGO ([D-Ala², N-metil-Phe⁴ Gly-ol⁵]encefalina) preparada en dimetil sulfóxido (DMSO). Las placas se incubaron durante 30min a aproximadamente 25°C con agitación. Las reacciones se terminaron por filtración rápida en placas de filtro de 96 pocillos Unifilter GF/B (Packard, Meriden, CT) usando un recolector tisular de 96 pocillos (Brandel, Gaithersburg, MD) seguido de tres lavados de filtración con 200 μ L de tampón de lavado enfriado en hielo (10mM NaH₂PO₄, 10mM Na₂HPO₄, pH 7,4). Las placas de filtro se secaron posteriormente a 50°C durante 2-3 hr. Se añadió mezcla de centelleo BetaScint (Wallac, Turku, Finlandia) (50 μ L/pocillo), y las placas se contaron usando un Packard Top-Count durante 1 min/pocillo. Los datos se analizaron usando las funciones de ajuste de curvas de respuesta a la dosis sigmoidales en GraphPad PRISM v. 3.0 o mayor, o una función propia para ajuste de curvas de respuesta a la dosis no lineales, sigmoidales.

20 Datos funcionales del receptor opioide μ : La CE₅₀ para GTP en μ es la concentración de un compuesto que proporciona un 50% de la respuesta máxima para el compuesto en un receptor opioide μ . En determinadas realizaciones, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina tiene una CE₅₀ para GTP en μ (nM) de aproximadamente 5.000 o menos, o aproximadamente 4.100 o menos, o aproximadamente 3.100 o menos, o aproximadamente 2.000 o menos, o aproximadamente 1.000 o menos, o aproximadamente 100 o menos, o aproximadamente 10 o menos, o aproximadamente 1 o menos, o aproximadamente 0,4 o menos, o aproximadamente 0,1 o menos.

30 El Emax para GTP en μ (%) es el efecto máximo incitado por un compuesto respecto al efecto incitado por DAMGO, un agonista estándar de μ . En determinadas realizaciones, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina tiene un Emax para GTP en μ (%) de aproximadamente 10% o mayor, o aproximadamente 20% o mayor, o aproximadamente 50% o mayor, o aproximadamente 65% o mayor, o aproximadamente 75% o mayor, o aproximadamente 88% o mayor, o aproximadamente 100% o mayor. En otras realizaciones, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina tiene un Emax para GTP en μ (%) de aproximadamente 10% o menos, o aproximadamente 5% o menos, o aproximadamente 2% o menos.

5.9 Ejemplo 9: Ensayos de unión *in vitro* al receptor opioide kappa

35 Procedimientos del ensayo de unión al receptor opioide κ : Se prepararon membranas de células HEK-293 recombinantes que expresan el receptor opioide kappa humano (kappa) (clonado propio) lisando las células en tampón hipotónico enfriado en hielo (2,5mM MgCl₂, 50mM HEPES, pH 7,4) (10mL/placa de 10 cm) seguido de homogeneización con un triturador de tejidos/émbolo de Teflón. Las membranas se recogieron por centrifugación a 30.000 x g durante 15min a 4°C y los sedimentos se resuspendieron en tampón hipotónico hasta una concentración final de 1-3mg/mL. Las concentraciones de proteína se determinaron usando el reactivo de ensayo de proteínas de BioRad con albúmina de suero bovino como estándar. Las alícuotas de las membranas con el receptor kappa se almacenaron a -80°C.

45 Los ensayos de desplazamiento de dosis de radioligando usaron 0,4-0,8nM [³H]-U69,593 (NEN; 40 Ci/mmol) con 10-20 μ g de proteína de membrana (receptor opioide kappa recombinante expresado en células HEK 293; prep propia) en un volumen final de 200 μ L de tampón de unión (5% DMSO, 50mM Trizma base, pH 7,4). La unión no específica se determinó en presencia de 10 μ M de naloxona o U69,593 no marcados. Todas las reacciones se realizaron en placas de polipropileno de 96 pocillos durante 1 h a una temperatura de aproximadamente 25°C. Las reacciones de unión se determinaron por filtración rápida en placas de filtro de 96 pocillos Unifilter GF/C (Packard) empapadas previamente en 0,5% polietilimina (Sigma-Aldrich). La recogida se realizó usando un recolector tisular de 96 pocillos (Packard) seguido de cinco lavados de filtración con 200 μ L de tampón de unión enfriado en hielo. Las placas de filtro se secaron posteriormente a 50°C durante 1-2 horas. Se añadieron cincuenta μ L/pocillo de mezcla de centelleo (MicroScint20, Packard) y las placas se contaron en un Packard Top-Count durante 1 min/pocillo.

55 Datos de unión al receptor opioide κ : En una realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina sustancialmente no tiene actividad en un receptor opioide κ . En determinadas realizaciones, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina tiene una K_i (nM) de aproximadamente 20.000 o menos, o aproximadamente 10.000 o menos, o aproximadamente 5.000 o menos, o aproximadamente 500 o menos, o aproximadamente 300 o menos, o aproximadamente 100 o menos, o aproximadamente 50 o menos, o aproximadamente 20 o menos, o aproximadamente 15 o menos, o aproximadamente 10 o menos.

5.10 Ejemplo 10: Ensayos funcionales *in vitro* del receptor opioide kappa

Procedimientos del ensayo funcional del receptor opioide κ : Los ensayos funcionales de unión de [³⁵S]GTP γ S se realizaron como sigue. Se preparó una disolución de membrana de receptor opioide kappa añadiendo secuencialmente concentraciones finales de 0,026 g/ μ L de proteína de membrana kappa (propia), 10 μ g/mL saponina, 3 μ M GDP y 0,20nM [³⁵S]GTP γ S a tampón de unión (100mM NaCl, 10mM MgCl₂, 20mM HEPES, pH 7,4) en hielo. La disolución de membrana preparada (190 μ L/pocillo) se transfirió a placas de polipropileno de 96 pocillos poco profundos que contenían 10 μ L de de disoluciones madre concentradas 20x del agonista preparada en DMSO. Las placas se incubaron durante 30min a una temperatura de aproximadamente 25°C con agitación. Las reacciones se terminaron por filtración rápida en placas de filtro de 96 pocillos Unifilter GF/B (Packard) usando un recolector tisular de 96 pocillos (Packard) y seguido de tres lavados de filtración con 200 μ L de tampón de unión enfriado en hielo (10mM NaH₂PO₄, 10mM Na₂HPO₄, pH 7,4). Las placas de filtro se secaron posteriormente a 50°C durante 2-3 horas. Se añadieron cincuenta μ L/pocillo de mezcla de centelleo (MicroScint20, Packard) y las placas se contaron en un Packard Top-Count durante 1 min/pocillo.

Datos funcionales del receptor opioide κ : La CE₅₀ para GTP en κ es la concentración de un compuesto que proporciona un 50% de la respuesta máxima para el compuesto en un receptor opioide κ . En determinadas realizaciones, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina tiene una CE₅₀ para GTP en κ (nM) de aproximadamente 20.000 o menos, o aproximadamente 10.000 o menos, o aproximadamente 5.000 o menos, o aproximadamente 2.000 o menos, o aproximadamente 1.500 o menos, o aproximadamente 800 o menos, o aproximadamente 500 o menos, o aproximadamente 300 o menos, o aproximadamente 100 o menos, o aproximadamente 50 o menos, o aproximadamente 10 o menos.

El Emax para GTP en κ (%) es el efecto máximo incitado por un compuesto respecto al efecto incitado por U69,593. En determinadas realizaciones, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina tiene un Emax para GTP en κ (%) de aproximadamente 10% o mayor, o aproximadamente 15% o mayor, o aproximadamente 30% o mayor, o aproximadamente 40% o mayor, o aproximadamente 45% o mayor, o aproximadamente 75% o mayor, o aproximadamente 90% o mayor, o aproximadamente 100% o mayor. En otras realizaciones, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina tiene un Emax para GTP en κ (%) de aproximadamente 10% o menos, o aproximadamente 5% o menos, o aproximadamente 2% o menos.

5.11 Ejemplo 11: Ensayos de unión *in vitro* al receptor opioide delta

Procedimientos del ensayo de unión al receptor opioide δ : Los ensayos de desplazamiento de dosis de radioligando usaron 0,2nM [³H]-Naltrindol (NEN; 33,0 Ci/mmol) con 10-20 μ g de proteína de membrana (receptor opioide delta recombinante expresado en células CHO-K1; Perkin Elmer) en un volumen final de 500 μ L de tampón de unión (5mM MgCl₂, 5% DMSO, 50mM Trizma base, pH 7,4). La unión no específica se determinó en presencia de 25 μ M de naloxona no marcada. Todas las reacciones se realizaron en placas de polipropileno de 96 pocillos profundos durante 1 h a una temperatura de aproximadamente 25°C. Las reacciones de unión se determinaron por filtración rápida en placas de filtro de 96 pocillos Unifilter GF/C (Packard) empapadas previamente en 0,5% polietilimina (Sigma-Aldrich). La recogida se realizó usando un recolector tisular de 96 pocillos (Packard) seguido de cinco lavados de filtración con 500 μ L de tampón de unión enfriado en hielo. Las placas de filtro se secaron posteriormente a 50°C durante 1-2 horas. Se añadieron cincuenta μ L/pocillo de mezcla de centelleo (MicroScint20, Packard) y las placas se contaron en un Packard Top-Count durante 1 min/pocillo.

Datos de unión al receptor opioide δ : En una realización, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina sustancialmente no tiene actividad en un receptor opioide δ . En determinadas realizaciones, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina tiene una Ki (nM) de aproximadamente 20.000 o menos, o aproximadamente 10.000 o menos, o aproximadamente 7.500 o menos, o aproximadamente 6.500 o menos, o aproximadamente 5.000 o menos, o aproximadamente 3.000 o menos, o aproximadamente 2.500 o menos, o aproximadamente 1.000 o menos, o aproximadamente 500 o menos, o aproximadamente 350 o menos, o aproximadamente 250 o menos, o aproximadamente 100 o menos, o aproximadamente 10 o menos.

5.12 Ejemplo 12: Ensayos funcionales *in vitro* del receptor opioide delta

Procedimientos del ensayo funcional del receptor opioide δ : Los ensayos funcionales de unión de [³⁵S]GTP γ S se realizaron como sigue usando membranas que expresan receptores opioides δ humanos. Se preparó una disolución de membrana de receptor opioide delta añadiendo secuencialmente concentraciones finales de 0,026 μ g/ μ L de proteína de membrana delta (Perkin Elmer), 10 μ g/mL saponina, 3 μ M GDP y 0,20nM [³⁵S]GTP γ S a tampón de unión (100mM NaCl, 10mM MgCl₂, 20mM HEPES, pH 7,4) en hielo. La disolución de membrana preparada (190 μ L/pocillo) se transfirió a placas de polipropileno de 96 pocillos poco profundos que contenían 10 μ L de disoluciones madre concentradas 20x del agonista preparada en DMSO. Las placas se incubaron durante 30min a una temperatura de aproximadamente 25°C con agitación. Las reacciones se terminaron por filtración rápida en placas de filtro de 96 pocillos Unifilter GF/B (Packard) usando un recolector tisular de 96 pocillos (Packard) y seguido de tres lavados de filtración con 200 μ L de tampón de unión enfriado en hielo (10mM NaH₂PO₄, 10mM Na₂HPO₄, pH 7,4). Las placas de filtro se secaron posteriormente a 50°C durante 1-2 horas. Se añadieron cincuenta μ L/pocillo de mezcla de centelleo (MicroScint20, Packard) y las placas se contaron en un Packard Top-Count durante 1 min/pocillo.

Datos funcionales del receptor opioide δ : La CE_{50} para GTP en δ es la concentración de un compuesto que proporciona un 50% de la respuesta máxima para el compuesto en un receptor δ . En determinadas realizaciones, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina tiene una CE_{50} para GTP en δ (nM) de aproximadamente 20.000 o menos, o aproximadamente 10.000 o menos, o aproximadamente 100 o menos, o aproximadamente 1.000 o menos, o aproximadamente 90 o menos, o aproximadamente 50 o menos, o aproximadamente 25 o menos, o aproximadamente 10 o menos.

El E_{max} para GTP en δ (%) es el efecto máximo incitado por un compuesto respecto al efecto incitado por met-enkefalina. En determinadas realizaciones, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina tiene un E_{max} para GTP en δ (%) de aproximadamente 10% o mayor, o aproximadamente 30% o mayor, o aproximadamente 50% o mayor, o aproximadamente 75% o mayor, o aproximadamente 90% o mayor, o aproximadamente 100% o mayor, o aproximadamente 110% o mayor. En otras realizaciones, un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina tiene un E_{max} para GTP en δ (%) de aproximadamente 10% o menos, o aproximadamente 5% o menos, o aproximadamente 2% o menos.

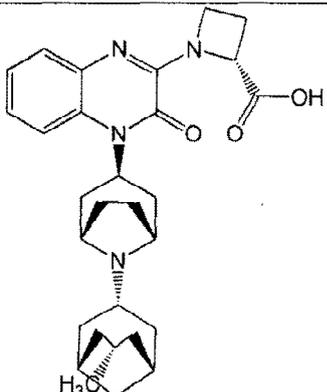
5.13 Ejemplo 13: Eficacia de la unión al receptor y la respuesta de actividad

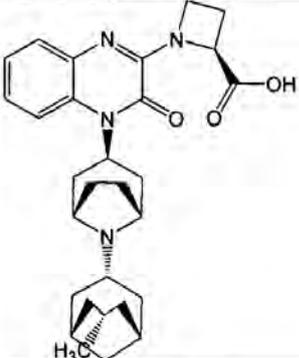
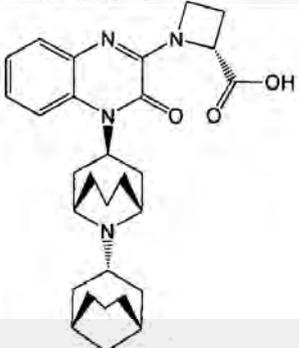
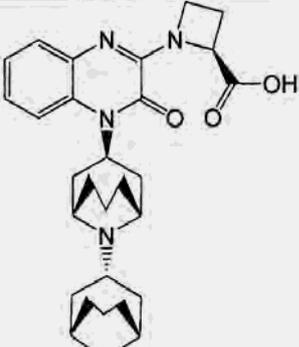
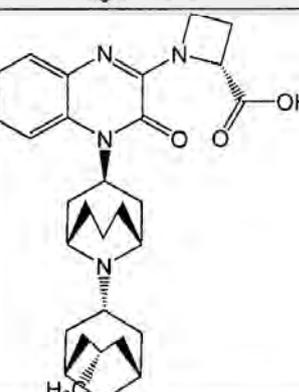
Las Tablas siguientes proporcionan, para varios compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina y algunos otros compuestos de interés, los resultados en la eficacia de unión y respuesta de actividad para el receptor ORL-1, el receptor opioide μ , el receptor opioide kappa, y/o el receptor opioide delta.

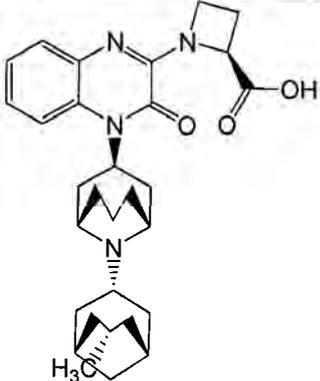
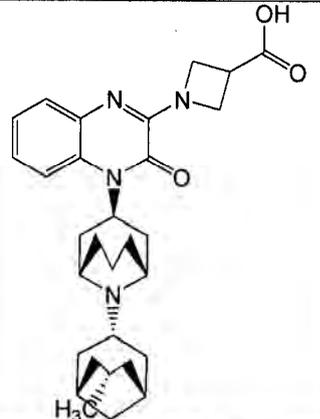
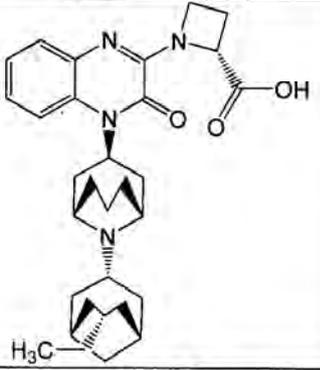
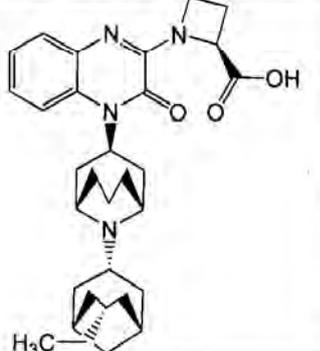
En la Tabla 14, la eficacia de unión al receptor ORL-1 se determinó por el procedimiento en el Ejemplo 5. La eficacia de unión al receptor opioide μ se determinó por el procedimiento en el Ejemplo 7. La eficacia de unión al receptor opioide kappa se determinó por el procedimiento en el Ejemplo 9. La eficacia de unión al receptor opioide delta se determinó por el procedimiento en el Ejemplo 11.

En la Tabla 15, la respuesta de actividad para el receptor ORL-1 se determinó por el procedimiento en el Ejemplo 6. La respuesta de actividad para el receptor opioide μ se determinó por el procedimiento en el Ejemplo 8. La respuesta de actividad para el receptor opioide kappa se determinó por el procedimiento en el Ejemplo 10. La respuesta de actividad para el receptor opioide delta se determinó por el procedimiento en el Ejemplo 12.

Tabla 14: Eficacia de la unión al receptor de compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina y algunos otros compuestos de interés

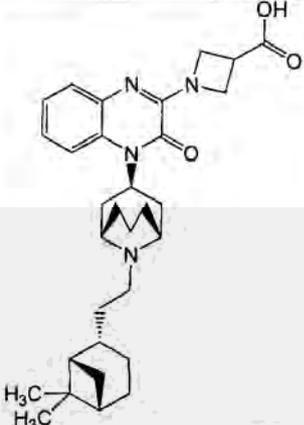
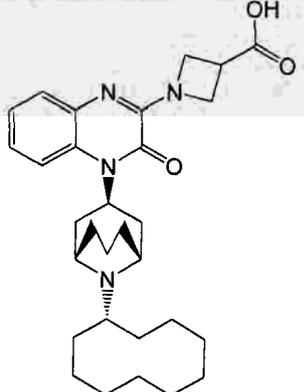
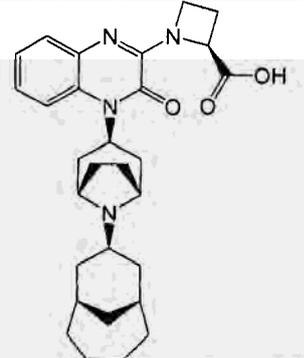
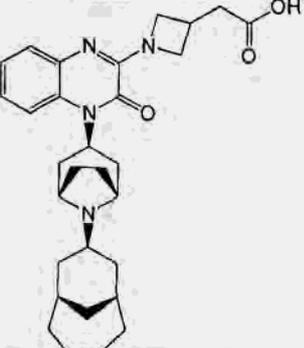
No. Ref.	Compuesto	K_i [Media \pm Desviación Estándar] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opioide		
			Mu	Kappa	Delta
A11a(i)		43 ± 10	502 ± 170	323 ± 30	3050 ± 110

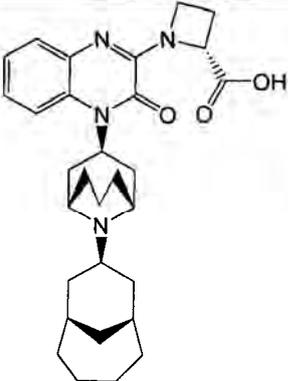
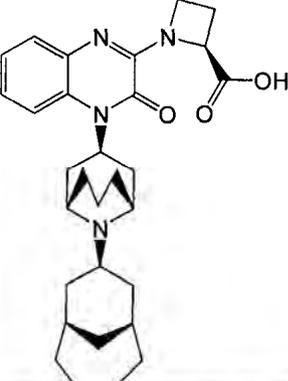
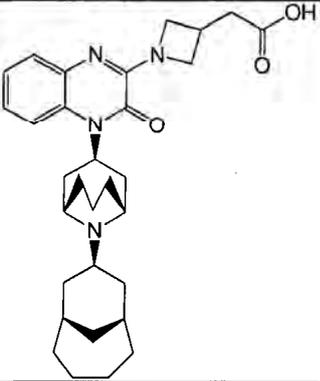
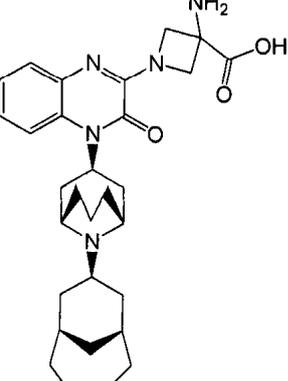
No. Ref.	Compuesto	K _i [Media ± Desviación Estándar] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opiode		
			Mu	Kappa	Delta
A11a(ii)		19,2 ±2,8	219 ±5	116 ±32	11500
B2a(i)		93,5 ±7,3	--	--	--
B2a(ii)		27,1 ±1,9	500 ±27	289 ±24	>20.00 0
B11a(i)		9,8 ±1,1	--	--	--

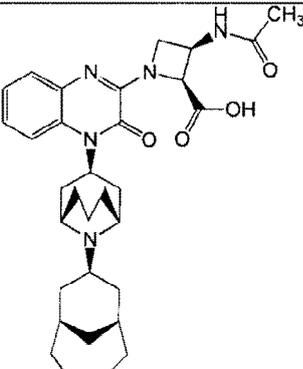
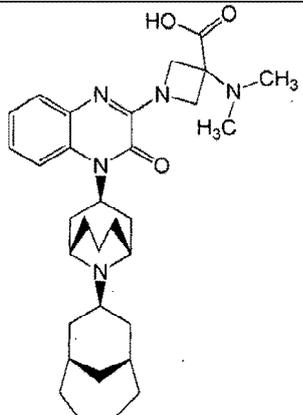
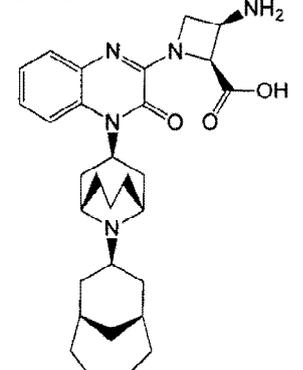
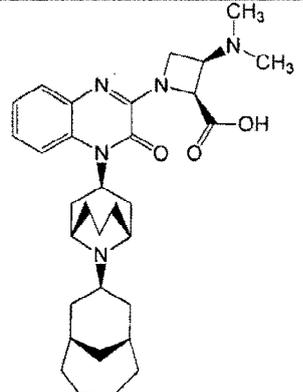
No. Ref.	Compuesto	K, [Media ± Desviación Estándar] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opiode		
			Mu	Kappa	Delta
B11a(ii)		12,1 ±1,9	48,9 ±3,6	40,8 ±2,5	8000 ±3320
B12a		2,21 ±0,06	29,1 ±3,2	113 ±13	2620 ±63
B20a(i)		0,89 ±0,17	38,9 ±9,5	137 ±18	3440 ±650
B20a(ii)		7,44 ±0,52	154 ±21	159 ±38	3920 ±340

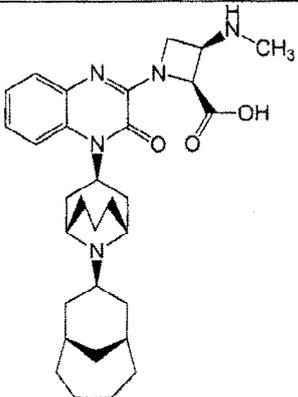
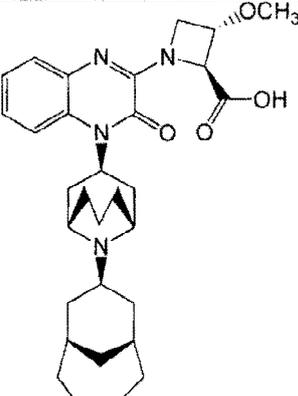
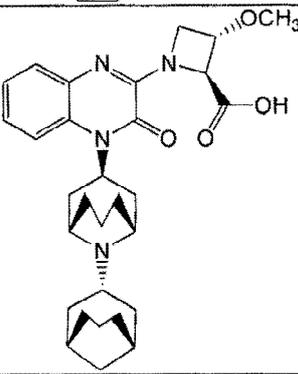
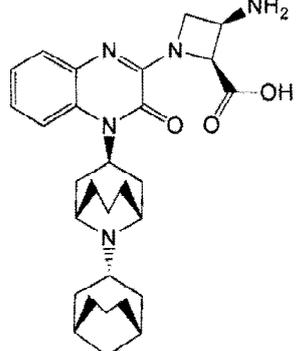
No. Ref.	Compuesto	K _i [Media ± Desviación Estándar] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opiode		
			Mu	Kappa	Delta
B21a		8,22 ±1,32	54,1 ±6,4	111,4 ±3,7	1516 ±93
B34a		1,03 ±0,10	43,4 ±5,3	72,3 ±9,1	3990 ±440
C2a(ii)		294 ±63	--	--	--
C20a(ii)		55,5 ±4,1	2830 ±77	7050 ±1350	7670 ±610

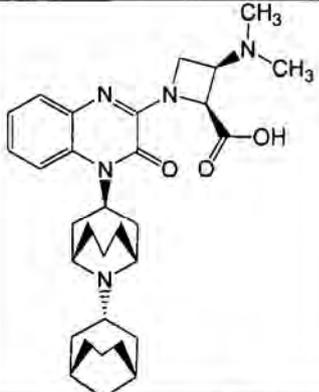
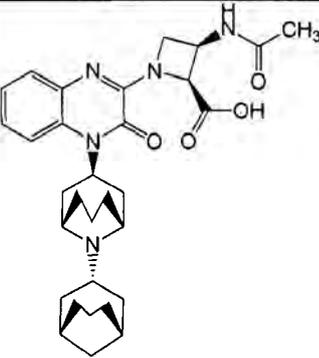
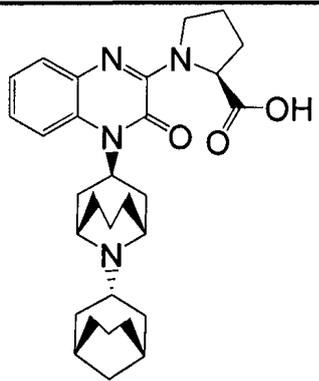
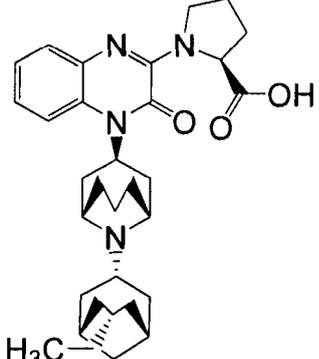
No. Ref.	Compuesto	K_i [Media \pm Desviación Estándar] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opiode		
			Mu	Kappa	Delta
C21a		381 ± 60	--	--	--
C39a		264 ± 18	--	--	--
E53a(i)		80 ± 14	3420 ± 840	128 ± 29	1770 ± 180
E53a(ii)		23,6 $\pm 1,4$	--	274 ± 20	4860 ± 150

No. Ref.	Compuesto	K _i [Media ± Desviación Estándar] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opiode		
			Mu	Kappa	Delta
E54a		5,46 ±0,49	744 ±55	1770 ±580	1510 ±330
H3a		9,93 ±1,26	--	--	--
K2b(ii)		1,46 ±0,06	259 ±49	223 ±46	15400
K29b		2,64 ±0,15	494 ±21	135 ±13	4470 ±1660

No. Ref.	Compuesto	K, [Media ± Desviación Estándar] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opiode		
			Mu	Kappa	Delta
L2b(i)		3,07 ±0,15	136 ±8	188 ±77	6410 ±410
L2b(ii)		3,78 ±0,94	128 ±12	86 ±13	12500
L29b		1,32 ±0,08	--	--	--
ZA01		0,22 ±0,03	--	--	--

No. Ref.	Compuesto	K _i [Media ± Desviación Estándar] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opiode		
			Mu	Kappa	Delta
ZA02		3,14 ±0,16	--	--	--
ZA03		0,34 ±0,05	--	--	--
ZA04		1,98 ±0,17	83 ±20	11,6 ±3,1	>20.00 0
ZA05		1,97 ±0,23	57 ±19	7,4 ±0,8	>20.00 0

No. Ref.	Compuesto	K_i [Media \pm Desviación Estándar] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opiode		
			Mu	Kappa	Delta
ZA06		1,98 $\pm 0,39$	--	--	--
ZA07		3,56 $\pm 0,45$	--	--	--
ZA08		11,9 $\pm 1,7$	--	--	--
ZA09		11,9 $\pm 1,5$	--	--	--

No. Ref.	Compuesto	K _i [Media ± Desviación Estándar] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opiode		
			Mu	Kappa	Delta
ZA10		23,0 ±2,3	--	--	--
ZA11		39,9 ±5,8	--	--	--
CC01		98	919	38	--
CC02		15	86	51	--

No. Ref.	Compuesto	K _i [Media ± Desviación Estándar] (nM)			
		ORL-1	Receptor Opiode		
			Mu	Kappa	Delta
CC03		511	--	--	--
CC04		272	--	--	--

Tabla 15: Respuesta de actividad de compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina

No. Ref.	GTPγS (EC ₅₀ : nM, E _{max} : %) [media ± SEM]				
	ORL-1		Receptor Opiode		
	EC ₅₀	E _{max}	Mu		Kappa
	EC ₅₀	E _{max}	EC ₅₀	E _{max}	EC ₅₀
A11a(i)	139±17	38,7±3,5	357±27	19,7±0,9	>20.000
A11a(ii)	42,5±4,8	47,3±4,8	116±13	36,7±5,8	>20.000
B2a(i)	319±28	27,3±1,7	--	--	--
B2a(ii)	61,3±6,9	29,0±0,9	247±21	12,0±2,1	>20.000
B11a(i)	16,2±1,6	24,0±0,6	--	--	--
B11a(ii)	6,54±0,83	61±5	>20.000	--	>20.000
B12a	8,14±0,93	29,3±3,0	>20.000	--	>20.000
B20a(i)	2,62±0,18	35,3±3,8	54±21	34,3±6,8	>20.000
B20a(ii)	51,1±4,9	51,3±0,3	363±127	30,3±1,7	>20.000
B21a	7,8±0,9	44,0±4,0	64±27	41,3±4,1	--
B34a	1,24±0,28	26,0±2,5	>20.000	--	>20.000
C20a(ii)	146±7	50,3±6,4	--	--	--

No. Ref.	GTP γ S (EC ₅₀ : nM, E _{max} : %) [media \pm SEM]				
	ORL-1		Receptor Opiode		
	EC ₅₀	E _{max}	Mu		Kappa
			EC ₅₀	E _{max}	EC ₅₀
E53a(i)	65,7 \pm 12,6	51,3 \pm 5,8	--	--	>20.000
E53a(ii)	129,7 \pm 4,7	53,7 \pm 3,8	568 \pm 149	25,3 \pm 1,8	>20.000
E54a	21,7 \pm 3,0	58,3 \pm 4,5	560 \pm 203	67,7 \pm 2,9	>20.000
H3a	40,1 \pm 3,8	103,0 \pm 2,1	--	--	--
K2b(ii)	14,3 \pm 4,7	50,3 \pm 4,4	340 \pm 4	23,3 \pm 0,3	>20.000
K29b	7,24 \pm 0,06	47,3 \pm 2,2	>20.000	--	>20.000
L2b(i)	14,6 \pm 1,2	29,0 \pm 0,6	469 \pm 110	9,0 \pm 0,6	>20.000
L2b(ii)	12,0 \pm 2,5	41,0 \pm 0,6	>20.000	--	>20.000
L29b	4,2 \pm 0,4	23,7 \pm 2,0	--	--	--
ZA01	>20.000	--	--	--	--
ZA02	24,2 \pm 4,2	19,75 \pm 0,48	--	--	--
ZA03	>20.000	1,0	--	--	--
ZA04	5,84 \pm 0,73	25,67 \pm 1,45	>20.000	--	>20.000
ZA05	24,5 \pm 1,9	28,7 \pm 1,2	>20.000	--	>20.000
ZA06	>20.000	--	--	--	--
ZA07	22,9 \pm 2,5	24 \pm 1	--	--	--
ZA08	29,3 \pm 3,9	22,3 \pm 1,0	--	--	--
ZA09	>20.000	--	--	--	--
ZA10	>20.000	--	--	--	--
ZA11	>20.000	--	--	--	--

5.14 Ejemplo 14: Ensayo *in vitro* de la estabilidad metabólica de los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina

- 5 El grado de la estabilidad metabólica *in vitro* de varios compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina se determinó después de exposición a microsomas hepáticos humanos o microsomas hepáticos de rata. Los microsomas hepáticos de ratas Crj;CD o de seres humanos se incubaron con 2 μ M de cada compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina ensayado; posteriormente, el sobrenadante se analizó por HPLC/MS para la concentración del compuesto ensayado presente.
- 10 Los microsomas hepáticos humanos, combinados, 20mg/mL, se obtuvieron de XenoTech LLC (Lexena, KS, cat# H0610). Los microsomas hepáticos de rata se obtuvieron de ratas macho de 8 semanas de edad Crj;CD (SD). Alternativamente, y si se desea, los microsomas hepáticos de rata pueden obtenerse comercialmente, por ejemplo, de XenoTech (microsomas hepáticos de ratas Sprague-Dawley, combinados, 20mg/mL, cat# R1000). β -NADPH (dinucleótido β -nicotinamida adenina 2'-fosfato reducido sal tetrasodio hidrato) se obtuvo de Oriental Yeast Co., Ltd. (Tokio, Japón).
- 15

Cada compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina ensayado u otro compuesto de interés, presente a una concentración de 2 μ M, se incubó a 37°C en presencia de 0,5mg/mL bien de microsomas humanos o microsomas de rata en suspensión en 50mM tampón Tris-HCl (7,4pH), 150mM KCl, 10mM MgCl₂, y 1mM β -NADPH. La incubación se inició después de la adición de una disolución 100 veces concentrada del compuesto ensayado a una de las preparaciones de microsomas. La incubación se terminó por la adición de un volumen de dos veces de una mezcla 1/1 de MeCN/MeOH después bien de 0 minutos ó 30 minutos de incubación a 37°C. Posteriormente, las proteínas y otras macromoléculas de la preparación de microsomas se eliminaron por centrifugación. Todas las incubaciones se realizaron en duplicado.

20

La concentración media del compuesto ensayado se determinó después de 0 minutos ó 30 minutos de incubación usando un aparato HPLC/MS. El sistema de HPLC consistió en un Módulo de Separaciones Waters 2795 (Waters Corp., Milford, MA) equipado con un desgaseador en línea, auto-muestreador con temperatura controlada, y horno de columna. La columna analítica fue una columna Waters Atlantis C18 3,5 μ m, 2,1mm x 20mm. El analizador de

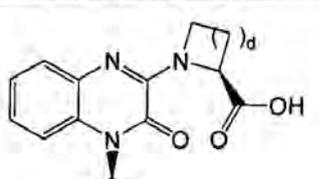
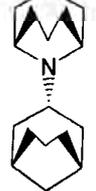
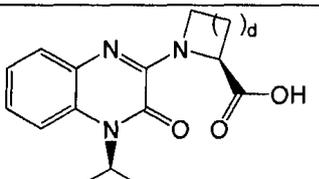
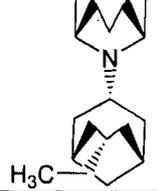
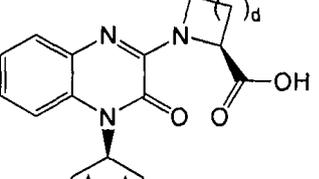
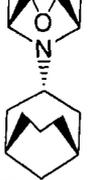
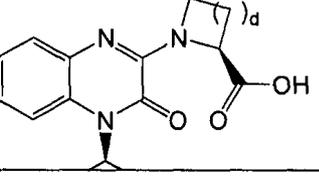
25

masa fue un espectrómetro de masa de cuadrupolo único Waters ZQ, equipado con una fuente de ionización por electropulverización (ESI) operando en el modo de ionización positiva y utilizando un capilar de pulverización de acero inoxidable.

5 Un volumen de 5µL del sobrenadante obtenido después de cada incubación se inyectó en la columna de fase inversa descrita anteriormente mantenida a una temperatura de aproximadamente 25°C y eluida usando un gradiente de disolvente (el disolvente A es 0,1% ácido fórmico acuoso, el disolvente B es MeCN). Las condiciones de elución del HPLC fueron como sigue: 5% de disolvente B (con el equilibrio disolvente A); seguido de un gradiente lineal hasta 90% de disolvente B en 0,1 min; seguido de 90% de disolvente B durante 2,9 min; seguido de un gradiente hasta 5% de disolvente B en 0,1 min. La columna se equilibró con 5%/95% de disolvente B/disolvente A durante 1,5 min antes de la siguiente inyección. La velocidad de flujo se mantuvo constante a 0,4mL/min. El MS se operó en el modo de registro iónico seleccionado (SIR). La energía capilar y energía de cono fueron 1,5-2,5kV y 20-40V, respectivamente.

15 El porcentaje de compuesto ensayado que permanece después de 30 minutos de incubación en presencia bien de microsomas hepáticos humanos o microsomas hepáticos de rata se calculó a partir de las determinaciones de la concentración media del compuesto ensayado después de 0 minutos y 30 minutos de incubación. Estos resultados, para varios compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina y algunos otros compuestos de interés, se muestran en la Tabla 16.

Tabla 16: Estabilidad metabólica *in vitro* y porcentajes de libre no unido de compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina respecto a algunos otros compuestos de interés

No. Ref.	Compuesto	d	Estabilidad Metabólica (%)		Fracción de Fármaco Sin Unir Libre (%)
			Rata	Humano	
B2a(ii)		1	100	94	--
CC01		2	100	100	--
B20a(ii)		1	84	70	3.3
CC02		2	97	58	1.2
C2a(ii)		1	86	67	--
CC03		2	33	60	--
C20a(ii)		1	62	6.5	--

No. Ref.	Compuesto	d	Estabilidad Metabólica (%)		Fracción de Fármaco sin Unir Libre (%)
			Rata	Humano	
CC04		2	14	21	--

5 Como puede observarse de los resultados en la Tabla 16, para tres "parejas" de compuestos la estabilidad metabólica después de exposición a una fuente de microsomas hepáticos se reduce significativamente para el compuesto "d=2" respecto al equivalente compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina "d=1". Por ejemplo, la estabilidad metabólica del Compuesto CC02 después de exposición a microsomas hepáticos humanos, es decir, la cantidad del compuesto que permanece después de 30 minutos de incubación respecto a la cantidad inicial presente después de 0 minutos de incubación (expresada como un porcentaje de la cantidad inicial) es sólo el 58%. Por el contrario, la estabilidad metabólica del compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina B20a(ii) después de exposición a microsomas hepáticos humanos es mucho mayor: 70%. En otro ejemplo, la estabilidad metabólica del Compuesto CC03 después de exposición a microsomas hepáticos de rata es sólo el 33%. Por el contrario, la estabilidad metabólica del compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina C2a(ii) después de exposición a microsomas hepáticos de rata, 86%, es 2,6 veces mayor (86%/33%). En un ejemplo adicional, la estabilidad metabólica del Compuesto CC04 después de exposición a microsomas hepáticos de rata es sólo el 14%. Por el contrario, la estabilidad metabólica del compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina C20a(ii) después de exposición a microsomas hepáticos de rata, 62%, es más de 4,4 veces mayor (62%/14%). Tomando como base estos resultados *in vitro*, se cree que los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina son efectivos para resistir el metabolismo por el hígado *in vivo* y, así, más efectivos en la modulación del receptor ORL-1.

5.15 Ejemplo 15: Ensayo *in vitro* de compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina libres no unidos

25 El grado de unión *in vitro* del compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina B20a(ii) a suero de rata se determinó como una evaluación de la disponibilidad del compuesto libre no unido para modular la actividad del receptor. El suero de ratas que contenía un compuesto ensayado en una cámara de una celda de diálisis se dializó con disolución salina tamponada con fosfato (PBS) en la otra cámara; posteriormente, se analizó el sobrenadante de cada cámara para la concentración del compuesto ensayado presente.

30 Se solubilizaron 0,5mg/kg de cada compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina ensayado u otro compuesto de interés en 1/1 *N,N*-dimetilacetamida/1,2-propano diol. El suero de rata control se obtuvo como el producto del sobrenadante después de coagulación y centrifugación (3.000 rpm durante 10min a 4°C) de sangre completa tomada mediante una cánula insertada en la vena yugular de las ratas (CrI:CD (SD), macho, alimentadas). Se añadieron 50µL de cada disolución de compuesto ensayado a 1,2mL de suero de rata control. La concentración final de cada compuesto ensayado en la muestra de suero se ajustó a 2µg/mL añadiendo un volumen apropiado de PBS. Se usó una celda adecuada para diálisis en equilibrio en las determinaciones. Una membrana de diálisis SPECTRA/POR (con punto de corte de masa molecular de 12.000-14.000Da, Spectrum Laboratories, Inc., Rancho Dominguez, CA) separaba la celda de diálisis en dos cámaras. Se aplicó una alícuota de 500µL de la muestra de suero que contenía un compuesto ensayado a una cámara (cámara de suero) de la celda de diálisis. Se aplicó una alícuota de 500µL de disolución salina tamponada con fosfato (PBS) a la otra cámara (cámara de PBS) de la celda de diálisis. El estudio de diálisis se realizó en duplicado para cada compuesto ensayado.

40 Después de 24h de diálisis en equilibrio a 37°C, se recogieron 30µL de líquido de la cámara de suero de la celda de diálisis y a esto se añadieron 270µL de PBS fresco (esta combinación se designó Muestra "A"). Después, se recogieron 270µL de líquido de la cámara de PBS de la celda de diálisis y a esto se añadieron 30µL de suero de rata control (esta combinación se designó Muestra "B"). Se añadió un volumen de 5-10 veces de MeOH a cada una de las Muestras A y B. Posteriormente, cada una se mezcló vigorosamente con el MeOH y se centrifugó (3.000rpm durante 10min a 4°C). Cada sobrenadante se analizó por cromatografía líquida con detección por espectrometría de masa en tándem (LC-MS/MS).

Para compuesto ensayado, se determinó la cantidad media de compuesto ensayado presente en cada una de las Muestras A y B a partir de las áreas de los picos obtenidos mediante análisis por LC-MS/MS. Posteriormente, se calculó el porcentaje de compuesto ensayado libre no unido a partir de la proporción de la cantidad de compuesto ensayado determinada de la Muestra B dividido por la suma de las cantidades del compuesto ensayado determinadas de la Muestra A y Muestra B. Estos resultados, para el compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina B20a(ii) y otro compuesto de interés, CC02, se muestran en la Tabla 16.

Como puede observarse de los resultados en la Tabla 16 para la "pareja" anterior de compuestos, la fracción de fármaco libre no unido es significativamente menor para el compuesto "d=2" respecto al equivalente compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina "d=1". Específicamente, la fracción de fármaco libre no unido del compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina B20a(ii) es 3,3%. Por el contrario, la fracción de fármaco libre no unido del Compuesto CC02 es sólo el 1,2%. Así, la cantidad de compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina B20a(ii) disponible, entre otros, para la modulación del receptor, es más de 2,7 veces mayor (3,3%/1,2%).

5.16 Ejemplo 16: Ensayos in vivo para la prevención o tratamiento del dolor

Animales de ensayo: Cada experimento usó ratas que pesaban entre 200-260g al inicio del experimento. Las ratas se estabularon por grupos y tuvieron acceso libre a alimento y agua en todo momento, excepto antes de la administración oral de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina momento en el que el alimento se retiró durante 16 horas antes de la dosificación. Un grupo control actuó como una comparación con las ratas tratadas con un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina. Al grupo control se le administró el vehículo para el compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina. El volumen de vehículo administrado al grupo control fue el mismo que el volumen de vehículo y compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina administrado al grupo de ensayo.

Dolor agudo: Para evaluar las acciones de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina para el tratamiento o prevención de dolor agudo, puede usarse el ensayo de retirada de la cola en ratas. Las ratas se sujetaron suavemente con la mano y la cola se expuso a un haz focalizado de calor radiante en un punto a 5 cm desde la punta usando una unidad de retirada de la cola (Modelo 7360, disponible comercialmente en Ugo Basile de Italia). Las latencias de retirada de la cola se definen como el intervalo entre el inicio del estímulo término y la retirada de la cola. Los animales que no respondían en 20 segundos se retiran de la unidad de retirada de la cola y se asignan una latencia de retirada de 20 segundos. Las latencias de retirada de la cola se miden inmediatamente antes (pre-tratamiento) y 1, 3, y 5 horas después de la administración de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina. Los datos se expresan como latencia(s) de retirada de la cola y el porcentaje del efecto máximo posible (% MPE), es decir, 20 segundos, se calcula como sigue:

$$\% \text{ MPE} = \frac{[(\text{latencia post administración}) - (\text{latencia pre-administración})]}{(\text{latencia pre-administración } 20 \text{ s})} \times 100$$

El ensayo de retirada de la cola en ratas se describe en D'Amour *et al.*, "A Method 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 de tipo quinoxalina sustituido con azetidina para el tratamiento o prevención de dolor inflamatorio, puede usarse el modelo de dolor inflamatorio de adyuvante completo de Freund ("FCA"). La inflamación inducida por FCA de la pata trasera de la rata está asociada con el desarrollo de hiperalgesia mecánica inflamatoria persistente y proporciona una predicción fiable de la acción anti-hiperalgésica de fármacos analgésicos clínicamente útiles (Bartho *et al.*, "Involvement of capsaicin-sensitive neurons in hyperalgesia and enhanced opioid antinociception in inflammation," *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacol.* 342:666-670 (1990)). Se administra a la pata trasera izquierda de cada animal una inyección intraplantar de 50 µL de 50% FCA. 24 horas después de la inyección, el animal se evalúa para respuesta a estímulos mecánicos nocivos determinando el PWT, como se describe a continuación. Se administra a las ratas una única inyección de 1, 3, 10 ó 30 mg/kg bien de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina; 30 mg/kg de un control seleccionado de Celebrex, indometacina, y naproxeno; o vehículo. Las respuestas a los estímulos mecánicos nocivos se determinan 1, 3, 5 y 24 horas después de la administración. El porcentaje de reversión de hiperalgesia para cada animal se define como:

$$\% \text{ Reversión} = \frac{[(\text{PWT post administración}) - (\text{PWT pre-administración})]}{[(\text{PWT línea base}) - (\text{PWT pre-administración})]} \times 100$$

Dolor neuropático: Para evaluar las acciones de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina para el tratamiento o prevención de dolor neuropático, puede usarse bien el modelo de Seltzer o el modelo de Chung.

5 En el modelo de Seltzer, se usó el modelo de dolor neuropático de ligación parcial del nervio ciático para producir hiperalgesia neuropática en ratas (Seltzer *et al.*, "A Novel Behavioral Model of Neuropathic Pain Disorders Produced in Rats by Partial Sciatic Nerve Injury," *Pain* 43:205-218 (1990)). La ligación parcial del nervio ciático izquierdo se realizó bajo anestesia por inhalación de isoflurano/O₂. Después de la inducción de la anestesia, el muslo izquierdo de la rata se afeitó y se expuso el nervio ciático a nivel de la parte superior del muslo a través de una pequeña incisión y se aclaró cuidadosamente de tejidos conectivos circundantes en un sitio cerca del trocánter justo distal del punto en el que el nervio semitendinoso del bíceps posterior se ramifica 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 fuertemente de manera que el 1/3 a 1/2 dorsal del espesor del nervio se mantuvo en la ligadura. La herida se cerró con una única sutura muscular (nilón 4-0 (Vicryl)) y adhesivo tisular vetbond. Después de la cirugía, el área de la herida se espolvoreó con polvo de antibiótico. Las ratas con tratamiento simulado se sometieron a un procedimiento quirúrgico idéntico excepto en que el nervio ciático no se manipuló. Después de la cirugía, los animales se pesaron y se pusieron en una almohadilla caliente hasta que se recuperaron de la anestesia. Los animales se devolvieron a sus jaulas hasta que empezó el ensayo de comportamiento. El animal se evaluó para respuesta a estímulos mecánicos nocivos determinando PWT para la pata trasera del animal, como se describe a continuación, antes de la cirugía (línea base) e inmediatamente antes de y 1, 3, 5, y 7 horas después de la administración oral de fármaco en vehículo. El porcentaje de reversión de hiperalgesia neuropática en cada uno de los tiempos especificados después de la administración se definió como:

$$\% \text{ Reversión} = \frac{[(\text{PWT post administración}) - (\text{PWT pre-administración})]}{[(\text{PWT línea base}) - (\text{PWT pre-administración})]} \times 100$$

Adicionalmente, se administraron 10mg/kg de pregabalina, un anticonvulsivo aceptado para alivio de dolor neuropático particular, y el vehículo solo (0,5% metilcelulosa en disolución acuosa) como controles. Ocho ratas que se sometieron a ligación parcial del nervio ciático izquierdo se usaron para cada grupo de tratamiento excepto para pregabalina, en el que se trataron seis ratas. Los resultados para la administración del compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina L2b(ii) se proporcionan en la Tabla 17.

Tabla 17: Alivio de dolor neuropático después de la administración de un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina

Tiempo Después de Administración (horas)	% Inversión [media ± SEM]				
	Compuesto de Piperidina de Tipo Quinoxalina Sustituido con Azetidina L2b(ii)			Pregabalina	Vehículo
	1mg/kg	3mg/kg	10mg/kg	10mg/kg	2mL/kg
Pre-administración	0	0	0	0	0
1	37,5 ± 10,2	39,0 ± 6,3	39,3 ± 7,6	23,4 ± 0,6	-5,7 ± 3,1
3	42,5 ± 7,6	46,8 ± 5,7	42,4 ± 7,0	23,9 ± 7,5	-5,4 ± 3,1
5	39,4 ± 10,4	34,1 ± 6,5	33,1 ± 12,8	30,0 ± 6,1	-0,9 ± 2,6
7	33,7 ± 7,7	25,7 ± 6,5	29,5 ± 5,1	17,9 ± 10,1	1,2 ± 1,9

Adicionalmente, ocho ratas que se sometieron a cirugía simulada se usaron para cada grupo de tratamiento descrito en la Tabla 17; los resultados del % de reversión a 1, 3, 5, ó 7 horas después de la administración variaron de un bajo de 71,1% de reversión (±2,2; vehículo después de 1 hr) a un alto de 95,3% de reversión (±2,9; 3mg/kg de compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina L2b(ii) después de 3 hrs).

Como se demuestra por los resultados en la Tabla 17, la administración de 1, 3, ó 10mg/kg del compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina L2b(ii) proporcionó una reversión más efectiva que el control

de pregabalina a todos los puntos de tiempo medidos después de la administración. Así, los compuestos de piperidina de tipo quinoxalina sustituidos con azetidina son efectivos para aliviar el dolor neuropático *in vivo*.

5 En el modelo de Chung, se usa el modelo de dolor neuropático de ligación de nervio espinal para producir hiperalgesia mecánica, hiperalgesia térmica y alodinia táctil en ratas. La cirugía se realiza bajo anestesia por inhalación de isoflurano/O₂. Después de la inducción de la anestesia, se hace una incisión de 3 cm y los músculos paraespinales izquierdos se separan del proceso espinoso a los niveles L₄-S₂. El proceso transversal L₆ se retira cuidadosamente con una par de pinzas gubias pequeñas para identificar visualmente los nervios espinales L₄-L₆. El nervio espinal izquierdo L₅ (o L₅ y L₆) se aísla y se liga fuertemente con un hilo de seda. Se confirma una hemostasis completa y la herida se sutura usando suturas no absorbibles, tales como suturas de nilón o grapas de acero inoxidable. Las ratas con tratamiento simulado se sometieron a un procedimiento quirúrgico idéntico excepto que no se manipularon el o los nervios espinales. Después de la cirugía, los animales se pesaron, se les administró una inyección subcutánea (s.c.) de disolución salina o lactato de ringer, el área de la herida se espolvoreó con polvo de antibiótico y se mantuvieron en una almohadilla caliente hasta que se recuperaron de la anestesia. Los animales se devolvieron a sus jaulas hasta que empieza el ensayo de comportamiento. Los animales se evalúan para respuesta a estímulos mecánicos nocivos determinando el PWT, como se describe a continuación, antes de la cirugía (línea base), inmediatamente antes de y 1, 3, y 5 horas después de administrarles un compuesto de piperidina de tipo quinoxalina sustituido con azetidina para la pata trasera izquierda del animal. El animal también puede evaluarse para respuesta a estímulos térmicos nocivos o para alodinia táctil, como se describe a continuación. El modelo de Chung para dolor neuropático se describe en Kim, "An Experimental Model for Peripheral Neuropathy Produced by Segmental Spinal Nerve Ligation in the Rat," *Pain* 50(3):355-363 (1992).

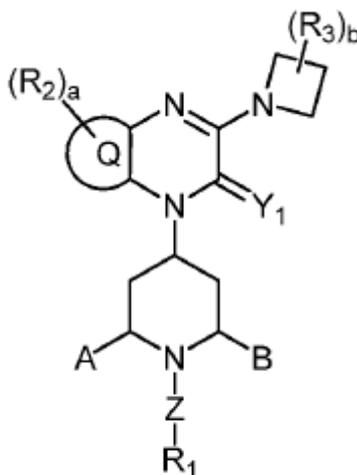
25 Respuesta a estímulos mecánicos como una evaluación de hiperalgesia mecánica: Puede usarse el ensayo de presión en la pata para evaluar la hiperalgesia mecánica. Para este ensayo, se determinan los umbrales de retirada de la pata trasera (PWT) a un estímulo mecánico nocivo usando un analgesímetro (Modelo 7200, disponible comercialmente en Ugo Basile de Italia) como se describe en Stein, "Unilateral Inflammation of the Hindpaw in Rats as a Model of Prolonged Noxious Stimulation: Alterations in Behavior and Nociceptive Thresholds," *Pharmacol. Biochem. Behavior* 31:451-455 (1988). El peso máximo que podría aplicarse a la pata trasera se ajusta a 250g y el punto final se toma como la retirada completa de la pata. Se determina PWT una vez para cada rata a cada punto de tiempo y bien sólo se ensaya la pata afectada (ipsilateral), o se ensayan tanto la pata ipsilateral como contralateral (no dañada).

30 Respuesta a estímulos térmicos como una evaluación de hiperalgesia térmica: Puede usarse el ensayo plantar para evaluar la hiperalgesia térmica. Para este ensayo, se determinan las latencias de retirada de la pata trasera a un estímulo térmico nocivo usando un aparato de ensayo plantar (disponible comercialmente en Ugo Basile de Italia) según la técnica descrita por Hargreaves *et al.*, "A New and Sensitive Method for Measuring Thermal Nociception in Cutaneous Hyperalgesia," *Pain* 32(1):77-88 (1988). El tiempo de exposición máximo se ajusta a 32 segundos para evitar daño tisular y cualquier retirada de la pata dirigida de la fuente de calor se toma como el punto final. Se determinan tres latencias en cada punto de tiempo y se promedian. Bien sólo se ensaya la pata afectada (ipsilateral), o se ensayan tanto la pata ipsilateral como contralateral (no dañada).

40 Evaluación de alodinia táctil: Para evaluar la alodinia táctil, las ratas se ponen en compartimentos transparentes de plexiglás con un suelo de tela metálica y se deja que se habitúen durante un periodo de al menos 15 minutos. Después de la habituación, se presenta una serie de monofilamentos de von Frey a la superficie plantar del pie izquierdo (operado) de cada rata. La serie de monofilamentos de von Frey consiste en seis monofilamentos de diámetro creciente, presentándose en primer lugar la fibra de menor diámetro. Se realizan cinco ensayos con cada filamento estando separados cada ensayo aproximadamente 2 minutos. Cada presentación dura durante un periodo de 4-8 segundos o hasta que se observa un comportamiento de retirada nociceptivo. Recogida, retirada de la pata o lamido de la pata se consideran respuestas de comportamiento nociceptivo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



(I)

o un derivado farmacéuticamente aceptable de éste en el que:

5 Y₁ es O o S;

Q es benzo o heteroarilo(5 ó 6 miembros);

cada R₂ se selecciona independientemente de:

10 (a) -halo, -CN, -NO₂, -OT₃, -C(=O)T₃, -C(=O)OT₃, -C(=O)N(T₁)(T₂), -S(=O)₂OT₃, -S(=O)T₃, -S(=O)₂T₃, -O-S(=O)₂T₃, -S(=O)₂N(T₁)(T₂), -N(T₁)(T₂), -N(T₃)C(=O)T₃, -N(T₃)C(=O)N(T₁)(T₂), -N(T₃)S(=O)T₃, -N(T₃)S(=O)₂T₃, -N(T₃)C(=O)OT₃, y -N(T₃)S(=O)₂N(T₁)(T₂); y

(b) -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), -alcoxi(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₇), -bicicloalquilo(C₆-C₁₄), -tricicloalquilo(C₈-C₂₀), -cicloalqueno(C₅-C₁₀), -bicicloalqueno(C₇-C₁₄), -tricicloalqueno(C₈-C₂₀), -heterociclo(5 ó 6 miembros), y -bicicloheterociclo(7 a 10 miembros), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, ó 3 grupos R₈ seleccionados independientemente; y

15 (c) -fenilo, -naftalenilo, -arilo(C₁₄), o -heteroarilo(5 ó 6 miembros), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, ó 3 grupos R₇ seleccionados independientemente;

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

cada R₃ se selecciona independientemente de:

20 (a) -halo, -CN, -NO₂, -OT₃, -C(=O)T₃, -C(=O)OT₃, -C(=O)N(T₁)(T₂), -S(=O)₂OT₃, -S(=O)T₃, -S(=O)₂T₃, -O-S(=O)₂T₃, -S(=O)₂N(T₁)(T₂), -N(T₁)(T₂), -N(T₃)C(=O)T₃, -N(T₃)C(=O)N(T₁)(T₂), -N(T₃)S(=O)T₃, -N(T₃)S(=O)₂T₃, -N(T₃)C(=O)OT₃, y -N(T₃)S(=O)₂N(T₁)(T₂); y

25 (b) -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), -alcoxi(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₇), -bicicloalquilo(C₆-C₁₄), -tricicloalquilo(C₈-C₂₀), -cicloalqueno(C₅-C₁₀), -bicicloalqueno(C₇-C₁₄), -tricicloalqueno(C₈-C₂₀), -heterociclo(5 ó 6 miembros), y -bicicloheterociclo(7 a 10 miembros), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, ó 3 grupos R₈ seleccionados independientemente;

b es un número entero seleccionado de 0, 1, y 2;

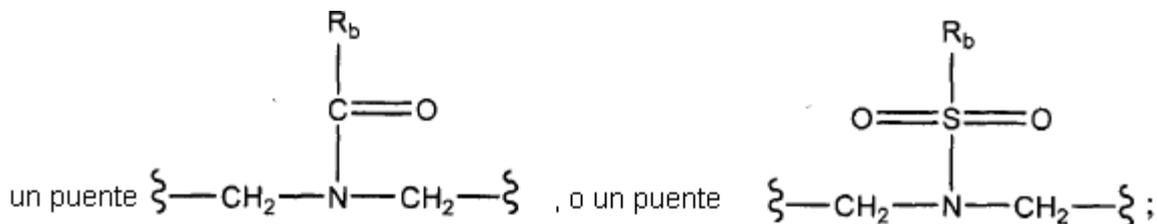
A y B se seleccionan independientemente de:

(a) -H, -CN, -C(=O)OT₃, y -C(=O)N(T₁)(T₂); y

30 (b) -cicloalquilo(C₃-C₁₂), -cicloalcoxi(C₃-C₁₂), -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), y -alcoxi(C₁-C₆), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, -S(=O)₂NH₂, -N(R₆)₂, =NR₆, -C(=O)OT₃, -C(=O)N(R₆)₂, -N(R₆)C(=O)R₉, y -heterociclo(5 ó 6 miembros), ó 1, 2, ó 3 -halo seleccionados independientemente; o

(c) A-B pueden formar conjuntamente un puente(C₂-C₆), que no está sustituido o está sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, -alquilo(C₁-C₄), -halo, y -C(halo)₃, y dicho puente contiene opcionalmente -HC=CH- o -O- en el puente(C₂-C₆); en el que el puente A-B puede estar en la configuración *endo* o *exo* respecto al anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que está fusionado al grupo Q; o

5 (d) A-B pueden formar conjuntamente un puente -CH₂-N(R_a)-CH₂-,



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

10 R_a es -H, -alquilo(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₇), -CH₂-C(=O)-R_c, -(CH₂)-C(=O)-OR_c, -CH₂-C(=O)-N(R_c)₂, (CH₂)₂-O-R_c, -(CH₂)₂-S(=O)₂-N(R_c)₂, R_c, o -(CH₂)₂-N(R_c)S(=O)₂-R_c;

R_b se selecciona de:

(a) -H, -alquilo(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₇), -heterociclo(3 a 7 miembros), -N(R_c)₂, -N(R_c)-cicloalquilo(C₃-C₇), y -N(R_c)-heterociclo(3a 7 miembros); y

15 (b) -fenilo, -naftalenilo, y -heteroarilo(5 ó 6 miembros), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, ó 3 grupos R₇ seleccionados independientemente; y

(c) -N(R_c)-fenilo, -N(R_c)-naftalenilo, -N(R_c)-arilo(C₁₄), y -N(R_c)-heteroarilo(5 a 10 miembros), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, ó 3 grupos R₇ seleccionados independientemente;

cada R_c es independientemente -H o -alquilo(C₁-C₄);

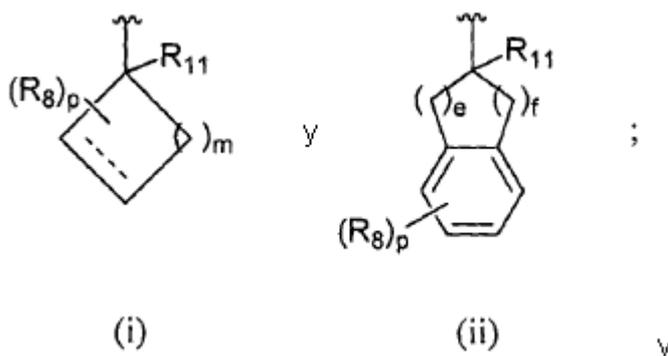
20 Z es -[alquilo(C₁-C₁₀) sustituido opcionalmente por R₁₃]_h-, en el que h es 0 ó 1; o -[alqueno(C₂-C₁₀) sustituido opcionalmente por R₁₃]-; o -alquilo(C₁-C₁₀)-N(R₆)C(=Y)-, en el que Y es O o S;

R₁ se selecciona de:

(a) -H, -halo, -CN, -OH, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -NO₂, -N(R₆)₂, -S(=O)NH₂, -S(=O)₂NH₂, -C(=O)OV₁, y -C(=O)CN; y

25 (b) -alquilo(C₁-C₁₀), -alqueno(C₂-C₁₀), -alquino(C₂-C₁₀), -Oalquilo(C₁-C₆), -cicloalcoxi(C₃-C₇), -cicloalquilo(C₃-C₁₄), -bicicloalquilo(C₆-C₁₄), -tricicloalquilo(C₈-C₂₀), -cicloalqueno(C₅-C₁₀), -bicicloalqueno(C₇-C₁₄), -tricicloalqueno(C₈-C₂₀), y -heterociclo(3 a 7 miembros), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, 3, ó 4 grupos R₈ seleccionados independientemente; y

(c)



30 (d) -fenilo, -naftalenilo, -arilo(C₁₄), y -heteroarilo(5 a 10 miembros), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, ó 3 grupos R₇ seleccionados independientemente; o

-Z-R₁ es 3,3-difenilpropilo- sustituido opcionalmente en el carbono 3 del propilo con -CN, -C(=O)N(R₆)₂, -C(=O)OV₁, o -tetrazolilo; o

-Z-R₁ es -alquilo(C₁-C₄) sustituido con tetrazolilo;

5 cada R₅ es independientemente -alquilo(C₁-C₄), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), -heteroarilo(5 ó 6 miembros), -alquilo(C₁-C₆)-C(=O)OR₉, -OR₉, -SR₉, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -CN, =O, =S, -halo, -N₃, -NO₂, -CH=N(R₉), -N(R₉)alquilo(C₁-C₆)-C(=O)OR₉, -N(R₉)₂, -N(R₉)OH, -N(R₉)S(=O)R₁₂, -N(R₉)S(=O)₂R₁₂, -N(R₉)C(=O)R₁₂, -N(R₉)C(O)OR₁₂, -C(=O)R₉, -C(=O)OR₉, -OC(=O)R₉, -OC(=O)OR₉, -S(=O)R₉, o -S(=O)₂R₉;

10 cada R₆ es independientemente -H, -alquilo(C₁-C₆), o -cicloalquilo(C₃-C₇), o dos grupos R₆ unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden formar conjuntamente un anillo de 5 a 8 miembros, en el que el número de átomos en el anillo incluye el átomo de nitrógeno, y en el que uno de los átomos de carbono del anillo de 5 a 8 miembros está reemplazado opcionalmente por O, S, o N(T₃);

15 cada R₇ es independientemente -alquilo(C₁-C₄), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), -OR₉, -SR₉, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -CN, -halo, -N₃, -NO₂, -CH=N(R₉), -N(R₉)₂, -N(R₉)OH, -N(R₉)S(=O)R₁₂, -N(R₉)S(=O)₂R₁₂, -N(R₉)C(=O)R₁₂, -N(R₉)C(=O)N(T₁)(T₂), -N(R₉)C(=O)OR₁₂, -C(=O)R₉, -C(=O)N(T₁)(T₂), -C(=O)OR₉, -OC(=O)R₉, -OC(=O)N(T₁)(T₂), -OC(=O)OR₉, -S(=O)R₉, o -S(=O)₂R₉;

20 cada R₈ es independientemente -alquilo(C₁-C₄), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), -heteroarilo(5 ó 6 miembros), -alquilo(C₁-C₆)-C(=O)OR₉, -N(R₉)alquilo(C₁-C₆)-C(=O)OR₉, -OR₉, -SR₉, -C(halo)₃, -CH(halo)₂, -CH₂(halo), -CN, =O, =S, -halo, -N₃, -NO₂, -CH=N(R₉), -N(R₉)₂, -N(R₉)OH, -N(R₉)S(=O)R₁₂, -N(R₉)S(=O)₂R₁₂, -N(R₉)C(=O)R₁₂, -N(R₉)C(=O)N(T₁)(T₂), -N(R₉)C(=O)OR₁₂, -C(=O)R₉, -C(=O)N(T₁)(T₂), -C(=O)OR₉, -OC(=O)R₉, -OC(=O)N(T₁)(T₂), -OC(=O)OR₉, -S(=O)R₉, o -S(=O)₂R₉;

cada R₉ es independientemente -H, -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₈), -cicloalqueno(C₅-C₈), -fenilo, -bencilo, -heterociclo(3 a 7 miembros), -C(halo)₃, -CH(halo)₂, o -CH₂(halo);

si h es 0, entonces R₁₁ puede ser -H, -CN, -C(=O)OR₉, o -C(=O)N(R₆)₂ o R₁₁ puede ser -alquilo(C₁-C₄) que no está sustituido o está sustituido con -OH, -alcoxi(C₁-C₄), -N(R₆)₂, -C(=O)OR₉, o -C(=O)N(R₆)₂;

25 si h es 1, entonces R₁₁ puede ser -H, -CN, -OH, -halo, -C(=O)OR₉, o -C(=O)N(R₆)₂ o R₁₁ puede ser -alquilo(C₁-C₄) que no está sustituido o está sustituido con -OH, -alcoxi(C₁-C₄), -N(R₆)₂, -C(=O)OR₉, o -C(=O)N(R₆)₂;

de otra manera, en el que Z es -[alqueno(C₂-C₁₀) sustituido opcionalmente por R₁₃]- o -alquilo(C₁-C₁₀)-N(R₆)C(=Y)-, entonces R₁₁ puede ser -H, -CN, -C(=O)OR₉, o -C(=O)N(R₆)₂ o R₁₁ puede ser -alquilo(C₁-C₄) que no está sustituido o está sustituido con -OH, -alcoxi(C₁-C₄), -N(R₆)₂, -C(=O)OR₉, o -C(=O)N(R₆)₂;

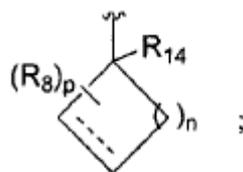
30 cada R₁₂ es independientemente -H o -alquilo(C₁-C₄);

R₁₃ se selecciona de:

(a) -halo, -CN, -OH, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -NO₂, -N(R₆)₂, -S(=O)NH₂, -S(=O)₂NH₂, -C(=O)OV₁, y -C(=O)CN; y

35 (b) -alquilo(C₁-C₁₀), -alqueno(C₂-C₁₀), -alquino(C₂-C₁₀), -Oalquilo(C₁-C₆), -cicloalcoxi(C₃-C₇), -cicloalqueno(C₅-C₁₀), y -heterociclo(3 a 7 miembros), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, 3, ó 4 grupos R₈ seleccionados independientemente; y

(c)



y

(d) -fenilo y -heteroarilo(5 a 10 miembros), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, ó 3 grupos R₇ seleccionados independientemente;

40 R₁₄ es -H, -CN, -OH, -halo, -C(=O)OR₉, o -C(=O)N(R₆)₂ o R₁₄ puede ser -alquilo(C₁-C₄) que no está sustituido o está sustituido con -OH, -alcoxi(C₁-C₄), -N(R₆)₂, -C(=O)OR₉, o -C(=O)N(R₆)₂;

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

n es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, y 9;

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

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

- 5 cada T_1 y T_2 es independientemente -H o -alquilo(C_1-C_{10}) que no está sustituido o está sustituido con 1, 2, ó 3 grupos R_5 seleccionados independientemente y, opcionalmente, en el que cualquier átomo de carbono de -alquilo(C_1-C_{10}) excepto el átomo de carbono unido directamente al átomo al que está unido T_1 o T_2 está 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 en el que el número de átomos en el anillo incluye el átomo de nitrógeno al que están unidos T_1 y T_2 , dicho anillo de 5 a 8 miembros no está sustituido o está sustituido con 1, 2, ó 3 grupos R_5 seleccionados independientemente y, opcionalmente, cualquier átomo de carbono en dicho anillo de 5 a 8 miembros está reemplazado independientemente por O, S, o N(R_6);

- 10 cada T_3 es independientemente -H o -alquilo(C_1-C_{10}) que no está sustituido o está sustituido con 1, 2, ó 3 grupos R_5 seleccionados independientemente y, opcionalmente, en el que cualquier átomo de carbono de -alquilo(C_1-C_{10}) excepto el átomo de carbono unido directamente al átomo al que está unido T_3 está reemplazado independientemente por O, S, o N(R_{12});

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

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

- 20 en el que el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en sal, solvato, forma radiomarcada, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, otra forma estereoisomérica, mezcla racémica, isómero geométrico, y/o tautómero farmacéuticamente aceptable.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

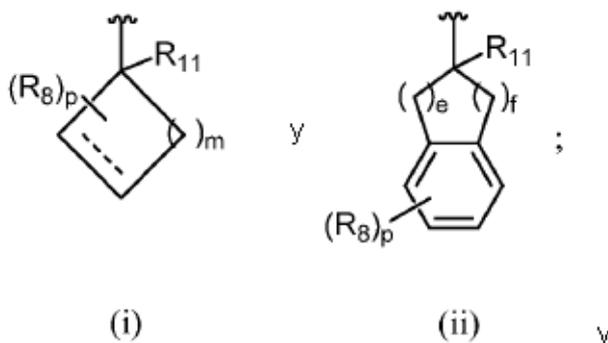
(i) Y_1 es O y/o

(ii) R_1 se selecciona de:

- 25 (a) -halo, -CN, -OH, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -NO₂, -N(R_6)₂, -S(=O)NH₂, -S(=O)₂NH₂, -C(=O)OV₁, y -C(=O)CN; y

(b) -alquilo(C_1-C_{10}), -Oalquilo(C_1-C_6), -cicloalcoxi(C_3-C_7), -cicloalquilo (C_3-C_{14}), -bicicloalquilo(C_6-C_{14}), -trícicloalquilo(C_8-C_{20}), -cicloalqueno(C_5-C_{10}), -bicicloalqueno(C_7-C_{14}), -trícicloalqueno(C_8-C_{20}) y -heterociclo(3 a 7 miembros), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, 3, ó 4 grupos R_8 seleccionados independientemente; y

- 30 (c)



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

3. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que

- 35 (i) Q es benzo, piridino, pirimidino, pirazino, o piridazino, y preferiblemente Q es benzo o piridino, en el que preferiblemente las posiciones 2 y 3 del piridino están fusionadas con el anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno o

(ii) Q es benzo y/o a es 0.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que:

Q es benzo;

a es 0;

cada R_3 se selecciona independientemente de:

- 5 (a) -halo, -CN, -OT₃, -C(=O)OT₃, -C(=O)N(T₁)(T₂), -S(=O)₂T₃, -N(T₁)(T₂), y -N(T₃)C(=O)T₃, y -N(T₃)C(=O)OT₃; y
 (b) -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), -alcoxi(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₇), y -heterociclo(5 ó 6 miembros), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, ó 3 grupos R_8 seleccionados independientemente;

b es un número entero seleccionado de 1 y 2;

- 10 A-B forman conjuntamente un puente(C₂-C₆), que no está sustituido o está sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, -alquilo(C₁-C₄), -halo, y -C(halo)₃, y dicho puente contiene opcionalmente -HC=CH- o -O- en el puente(C₂-C₆); en el que el puente A-B puede estar en la configuración *endo* o *exo* respecto al anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que está fusionado al grupo Q;

Z es -[alquilo(C₁-C₁₀) sustituido opcionalmente por R_{13}]_n, en el que h es 0 ó 1;

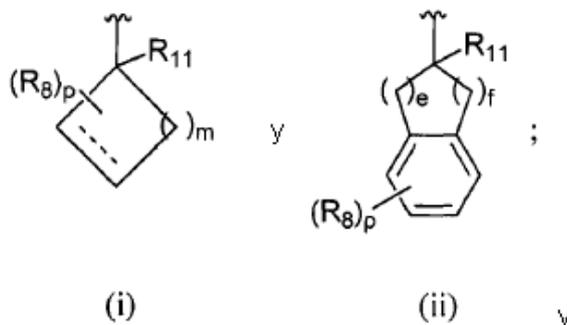
- 15 R_1 se selecciona de:

a) -CN, -OH, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -NO₂, -N(R_6)₂, -S(=O)NH₂, -S(=O)₂NH₂, -C(=O)OV₁, y -C(=O)CN; y

(b) -alquilo(C₁-C₁₀), -Oalquilo(C₁-C₆), -cicloalcoxi(C₃-C₇), -cicloalquilo(C₃-C₁₄), -bicicloalquilo(C₆-C₁₄), -trícicloalquilo(C₈-C₂₀), -cicloalqueno(C₅-C₁₀), -bicicloalqueno(C₇-C₁₄), -trícicloalqueno(C₈-C₂₀), y -heterociclo(3 a 7 miembros), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, 3, ó 4 grupos R_8 seleccionados independientemente; y

20

(c)



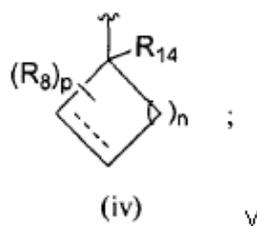
(d) -fenilo y -heteroarilo(5 a 10 miembros), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, ó 3 grupos R_7 seleccionados independientemente; y

- 25 R_{13} se selecciona de:

(a) -halo, -CN, -OH, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -NO₂, -N(R_6)₂, -S(=O)NH₂, -S(=O)₂NH₂, -C(=O)OV₁, y -C(=O)CN; y

(b) -alquilo(C₁-C₁₀), -Oalquilo(C₁-C₆), -cicloalcoxi(C₃-C₇), y -heterociclo(3 a 7 miembros), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, 3, ó 4 grupos R_8 seleccionados independientemente; y

(c)



30

(d) -fenilo y -heteroarilo(5 a 10 miembros), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, ó 3 grupos R₇ seleccionados independientemente.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que

(i) cada R₃ se selecciona independientemente de:

5 (a) -halo, -OT₃, -C(=O)OT₃, -C(=O)N(T₁)(T₂), -N(T₁)(T₂), -N(T₃)C(=O)T₃, y -N(T₃)C(=O)OT₃; y

(b) -alquilo(C₁-C₆), -alcoxi(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₇), y -heterociclo(5 ó 6 miembros), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, ó 3 grupos R₈ seleccionados independientemente y preferiblemente,

cada R₃ se selecciona independientemente de:

(a) -C(=O)OT₃, -C(=O)N(T₁)(T₂), -N(T₃)C(=O)T₃, y -N(T₁)(T₂); y

10 (b) -alquilo(C₁-C₄), -alcoxi(C₁-C₄), -cicloalquilo(C₃-C₇), y -heterociclo(5 ó 6 miembros), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, ó 3 grupos R₈ seleccionados independientemente; o

(ii) cada R₃ se selecciona independientemente de:

(a) -halo, -CN, -OT₃, -C(=O)OT₃, -C(=O)N(T₁)(T₂), -S(=O)₂T₃, -N(T₁)(T₂), y -N(T₃)C(=O)T₃; y

15 (b) -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), y -alcoxi(C₁-C₆), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, ó 3 grupos R₈ seleccionados independientemente, y preferiblemente

cada R₃ se selecciona independientemente de:

(a) -C(=O)OT₃, OT₃, -N(T₃)C(=O)T₃, -C(=O)N(T₁)(T₂), y -N(T₁)(T₂); y

(b) -alquilo(C₁-C₆) que no está sustituido o está sustituido con 1 ó 2 grupos R₈ seleccionados independientemente; o

(iii) cada R₃ se selecciona independientemente de:

20 (a) -C(=O)OT₃ en el que el T₃ de dicho -C(=O)OT₃ es -H o -alquilo(C₁-C₄);

(b) -alquilo(C₁-C₃), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1 ó 2 grupos R₈ seleccionados independientemente;

(c) -N(T₁)(T₂), en el que T₁ es hidrógeno y T₂ es hidrógeno o -alquilo(C₁-C₁₀), dicho alquilo no está sustituido o está sustituido con 1 ó 2 grupos R₅ seleccionados independientemente;

25 (d) -OT₃, en el que T₃ es -H o -alquilo(C₁-C₄); o

(e) -N(T₃)C(=O)T₃, en el que T₃ es -H o -alquilo(C₁-C₄) y preferiblemente,

cada R₃ se selecciona independientemente de:

(a) -C(=O)OT₃ en el que el T₃ de dicho -C(=O)OT₃ es -H o -alquilo(C₁-C₄);

30 (b) -alquilo(C₁-C₃), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1 ó 2 grupos R₈ seleccionados independientemente; o

(c) -N(T₁)(T₂), en el que T₁ es hidrógeno y T₂ es hidrógeno o -alquilo(C₁-C₁₀), dicho alquilo no está sustituido o está sustituido con 1 ó 2 grupos R₅ seleccionados independientemente; o

(iv) cada R₃ se selecciona independientemente de -C(=O)OH, -CH₂-C(=O)OH, -NH₂, -N(H)CH₃, -N(CH₃)₂, -N(H)C(O)CH₃, -OCH₃, y -CH₃ y preferiblemente,

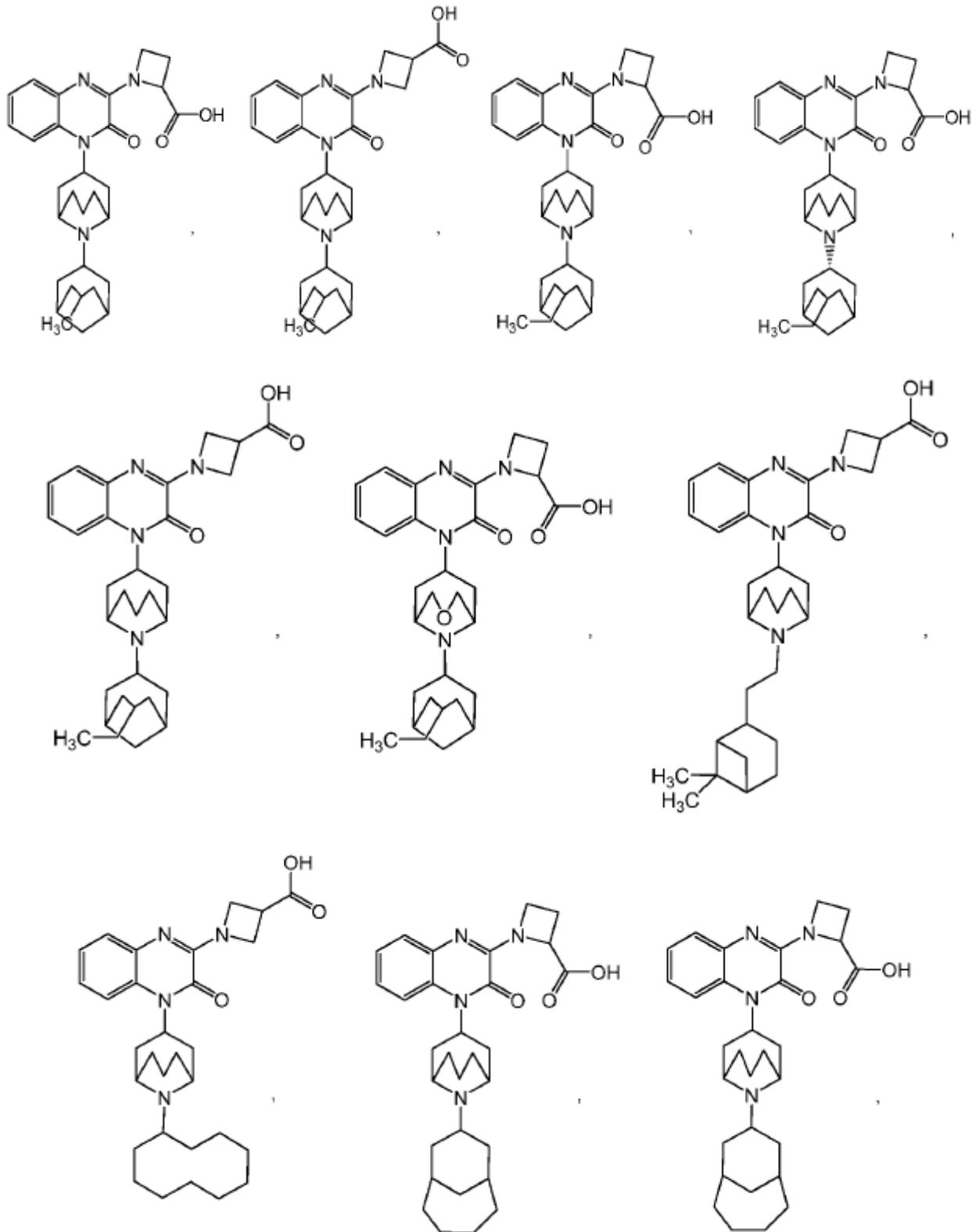
35 cada R₃ se selecciona independientemente de -C(=O)OH, -CH₂-C(=O)OH, -NH₂; N(H)CH₃; N(CH₃)₂.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que b es 1 ó 2 y preferiblemente,

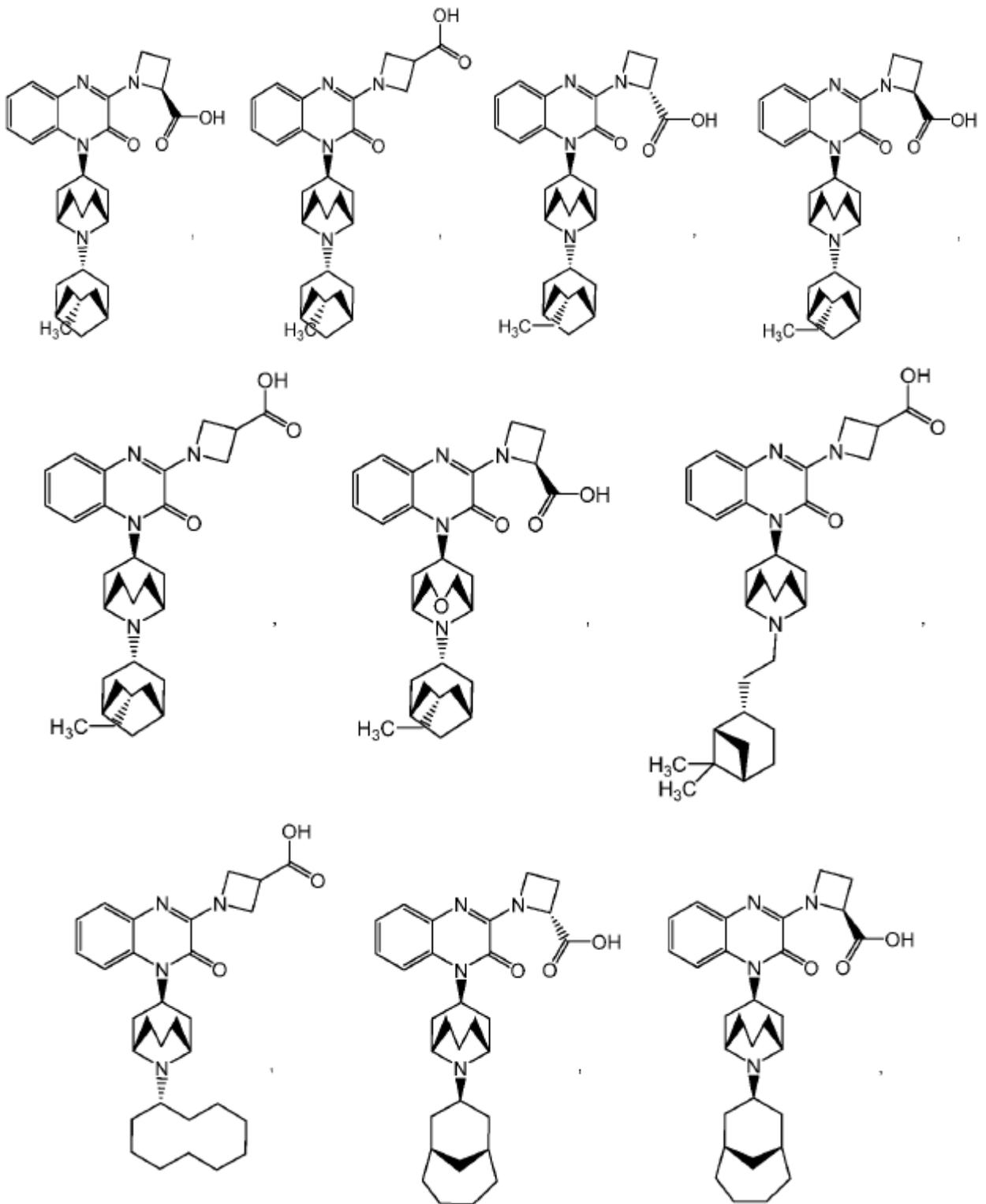
en el que (i) b es 2 y los dos grupos R₃ están unidos al mismo átomo de carbono del anillo azetidina; o

(ii) b es 2 y los dos grupos R₃ están unidos a diferentes átomos de carbono del anillo azetidina.

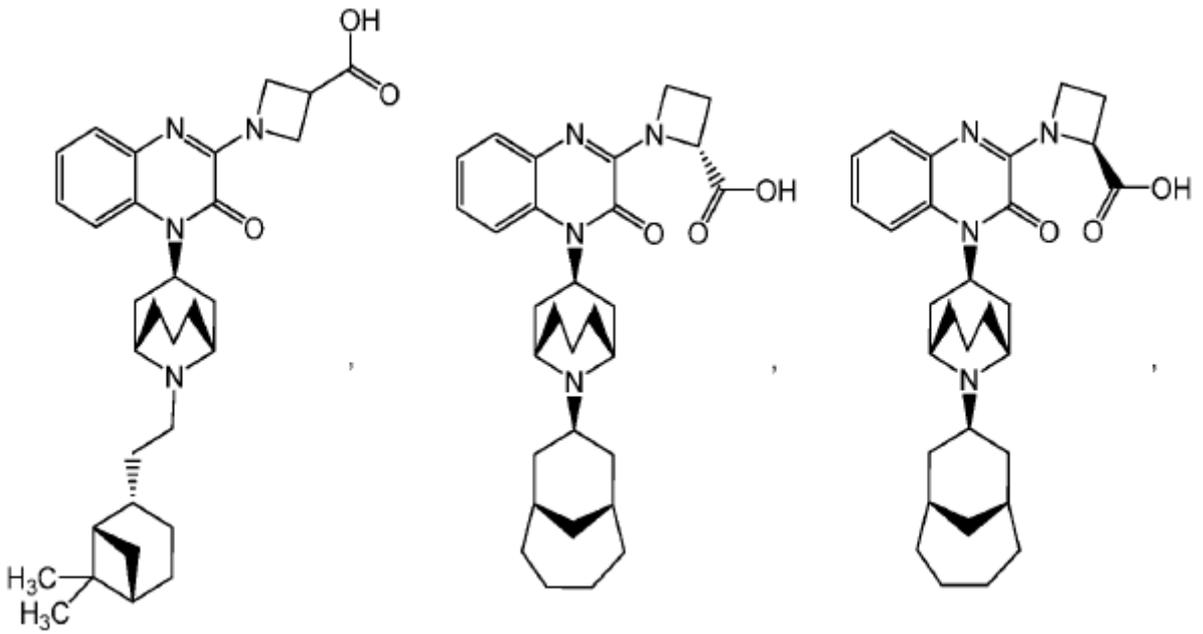
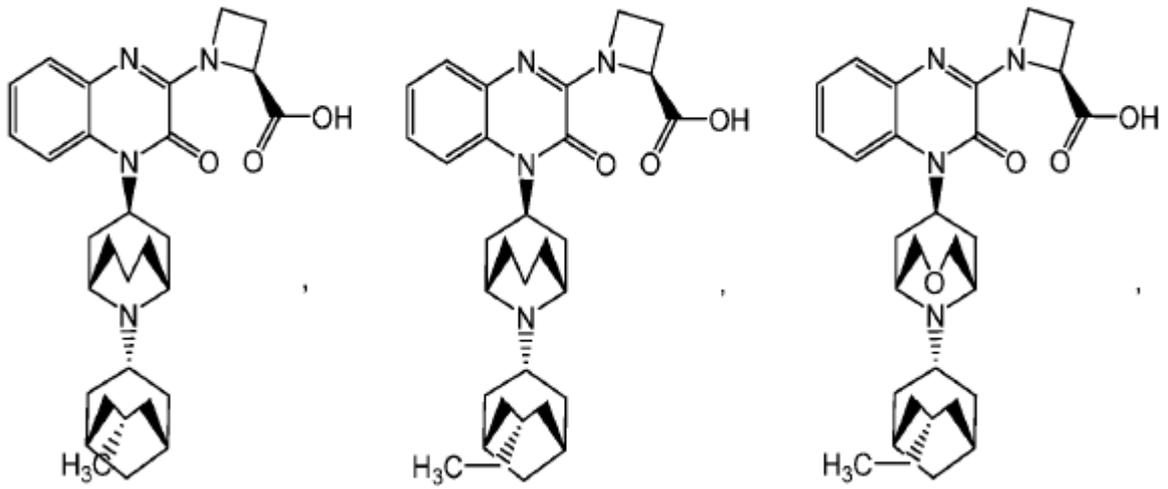
7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, que es:



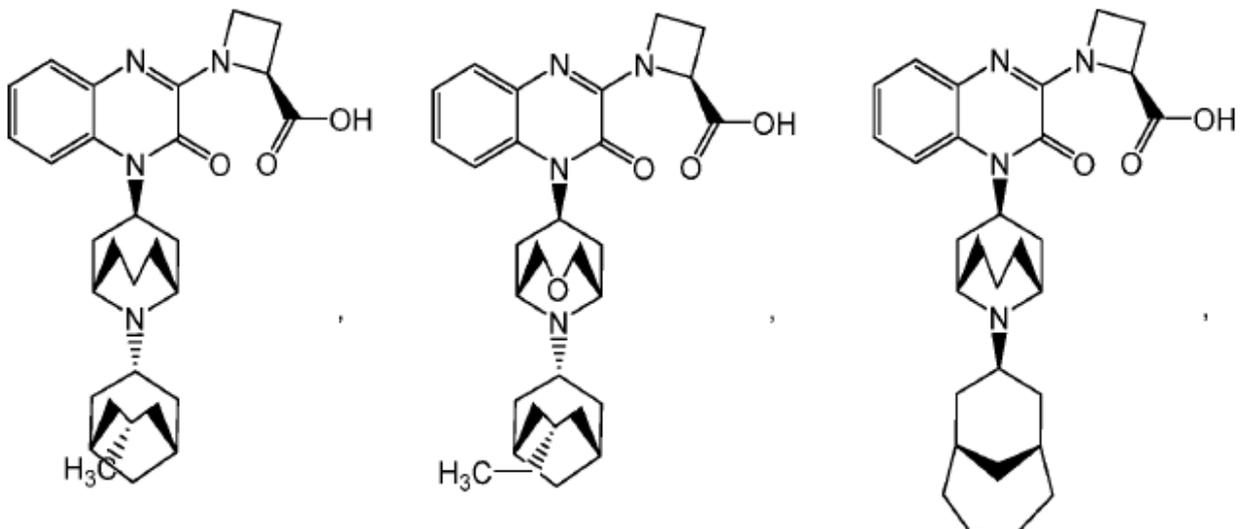
y preferiblemente



y más preferiblemente



e incluso más preferiblemente



o un derivado farmacéuticamente aceptable de éste.

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que

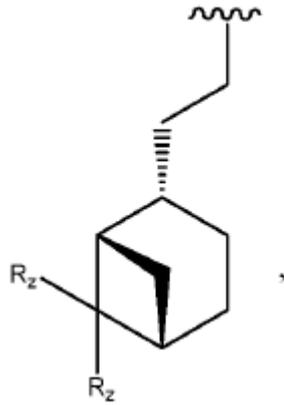
(i) h es 1; o

(ii) Z es -alquilo(C₁-C₃)- sustituido opcionalmente por R₁₃ o

5 R₁₃ está ausente, y preferiblemente

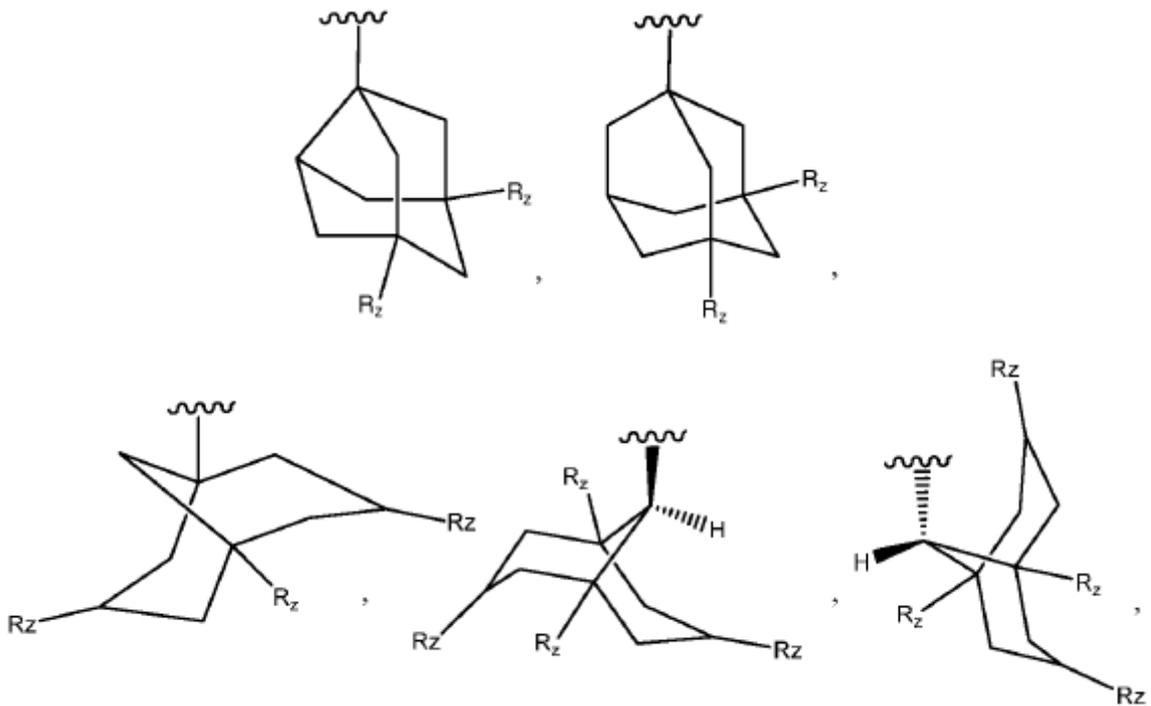
R₁₃ está ausente, y Z es -CH₂-CH₂-; o

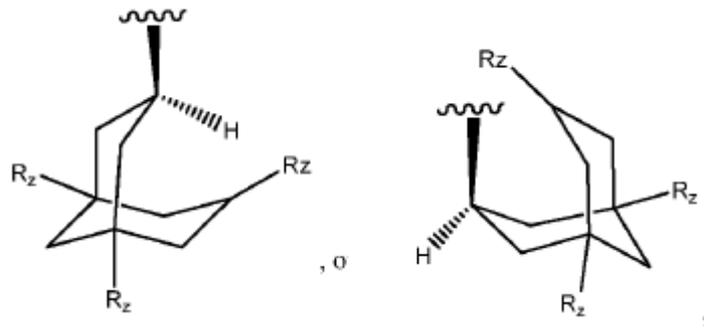
(iii) -Z-R₁ es:



10 en el que cada R₂ es independientemente -H, -alquilo(C₁-C₄), -OH, o -CN y preferiblemente cada R₂ es independientemente -H, -CH₃, o -CH₂CH₃; o

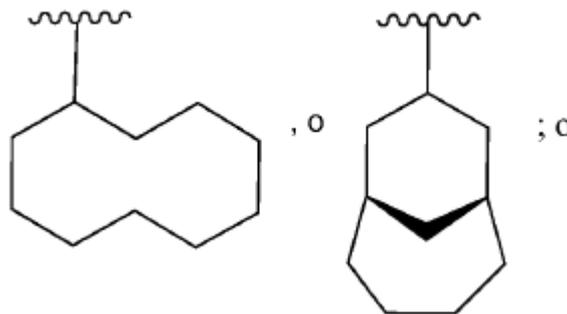
(iv) -Z-R₁ es:





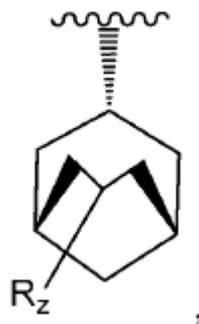
en el que cada R_z es independientemente -H, -alquilo(C₁-C₄), -OH, o -CN y preferiblemente cada R_z es independientemente -H, -CH₃, o -CH₂CH₃; o

(v) -Z-R₁ es:



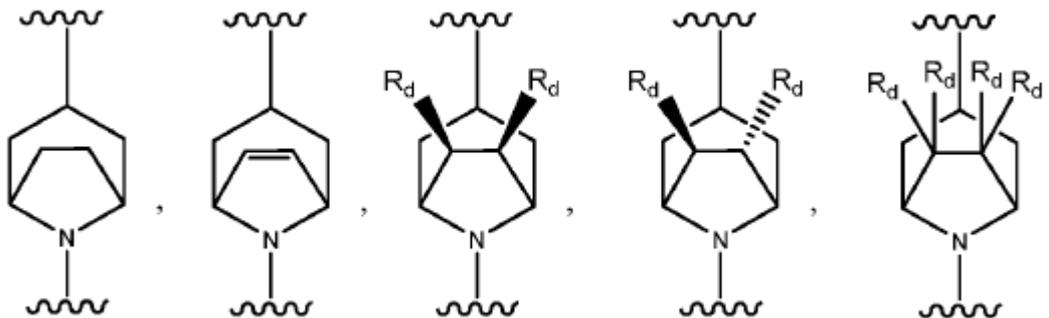
5

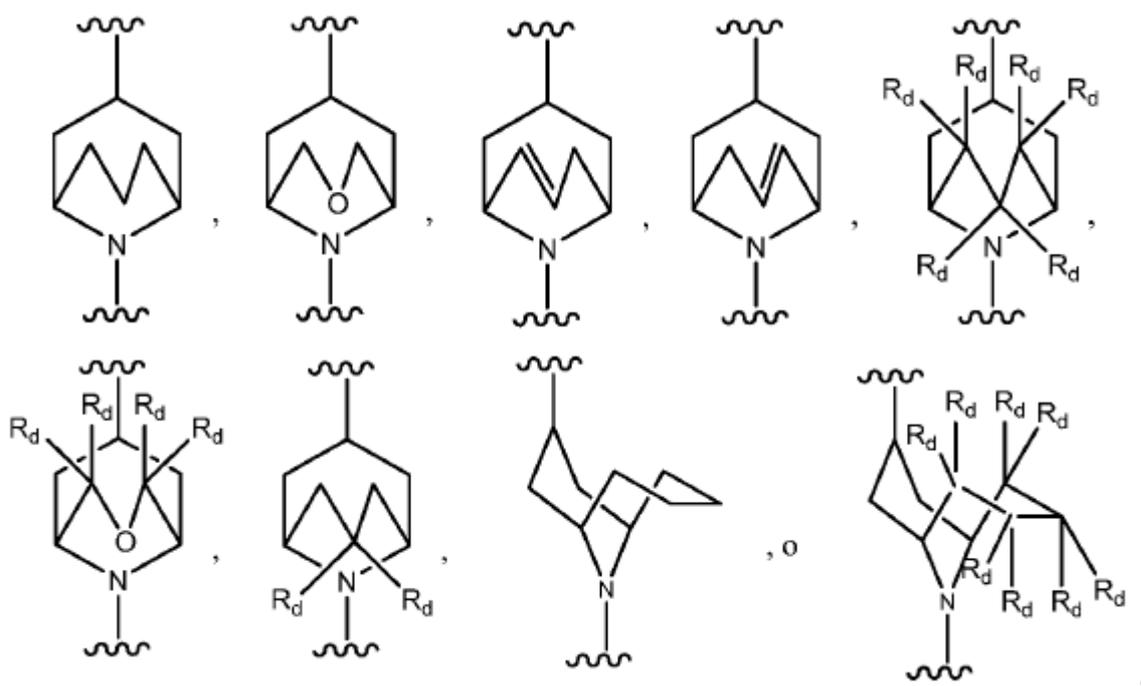
(vi) -Z-R₁ es:



en el que R_z es -H, -CH₃, o -CH₂CH₃.

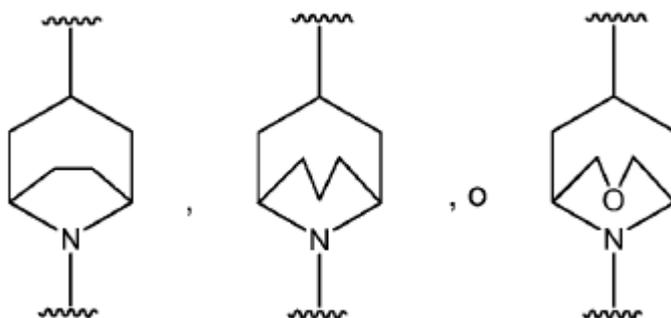
10 9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que (i) A y B forman conjuntamente un puente de manera que la piperidina con puente es:



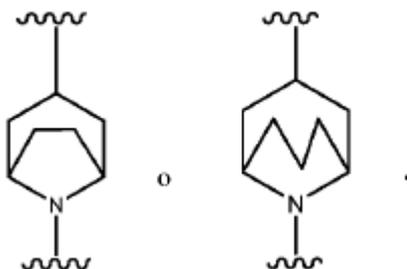


en el que cada R_d es independientemente -H, -alquilo (C_1-C_4), -halo, o $-C(\text{halo})_3$ y

en el que preferiblemente A y B forman conjuntamente un puente de manera que la piperidina con puente es:



- 5 y en el que incluso más preferiblemente A y B forman conjuntamente un puente de manera que la piperidina con puente es:



- 10 y/o (ii) el puente A-B de la piperidina con puente está en la configuración *endo* respecto al anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno que está fusionado con el grupo Q y/o (iii) el grupo R_1 está en la configuración *exo* respecto al puente A-B de la piperidina con puente.

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 y 9, en el que:

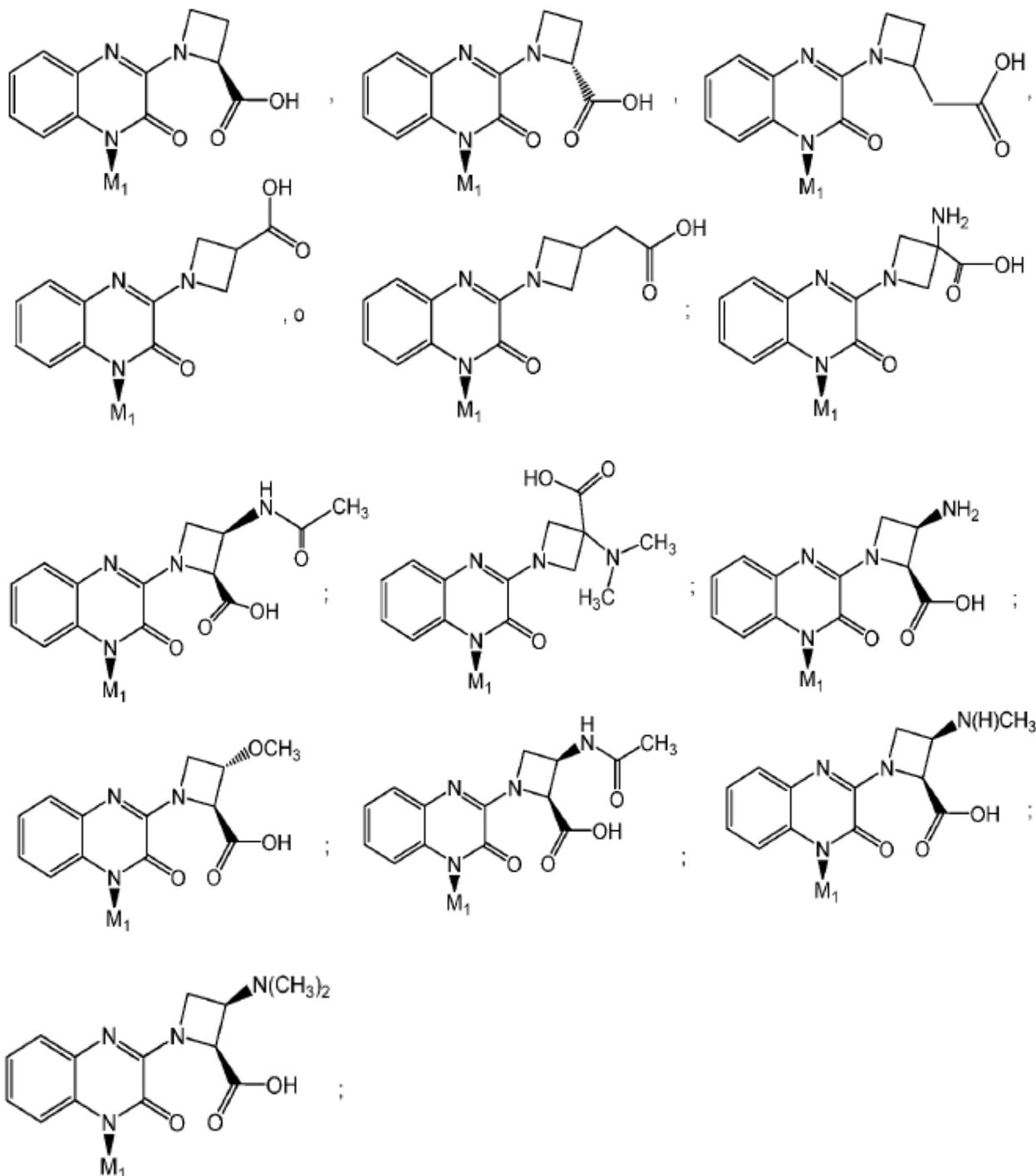
(a) h es 0;

(b) R_1 es -alquilo(C_1-C_{10}), -cicloalquilo(C_3-C_{14}), -cicloalqueno(C_3-C_{14}), -bicicloalquilo(C_6-C_{14}), -bicicloalqueno(C_7-C_{14}), o -tricicloalquilo(C_8-C_{20}), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, 3, ó 4 grupos R_8 seleccionados independientemente y preferiblemente R_1 es -cicloalquilo(C_3-C_{14}), -cicloalqueno(C_3-C_{14}), -bicicloalquilo(C_6-C_{14}), -bicicloalqueno(C_7-C_{14}), o -tricicloalquilo(C_8-C_{20}), cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1, 2, 3, ó 4 grupos R_8 seleccionados independientemente; y

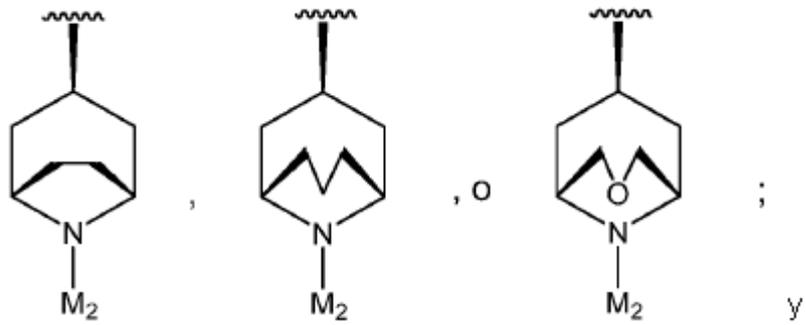
5

(c) cada R_8 es independientemente -alquilo(C_1-C_4), -alquilo(C_1-C_6)- $C(=O)OR_9$, - $N(R_9)$ alquilo(C_1-C_6)- $C(=O)OR_9$, - OR_9 , - $C(halo)_3$, - $CH(halo)_2$, - $CH_2(halo)$, -halo, - $N(R_9)_2$, - $C(=O)N(T_1)(T_2)$, o - $C(=O)OR_9$.

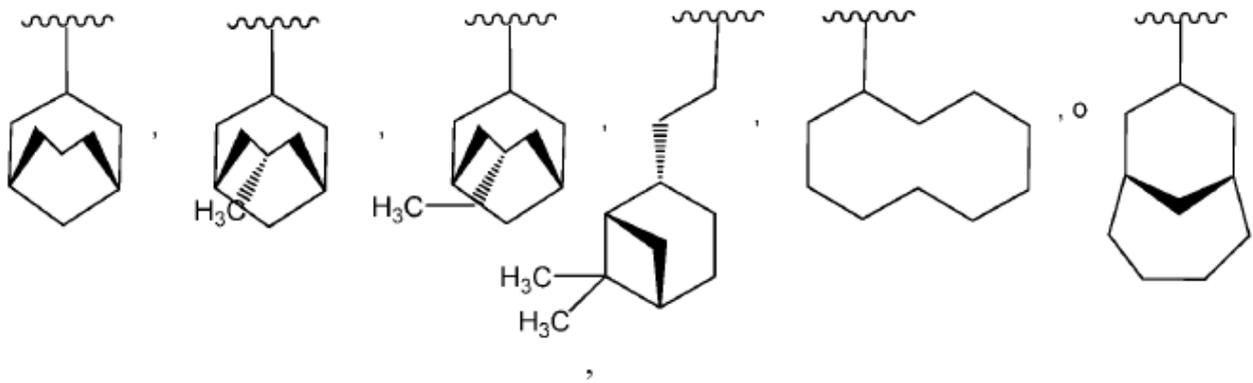
11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, opción (i) a (iii) de 8 y opción (i) o (ii) de 9, en el que el compuesto es:



en el que M_1 es:

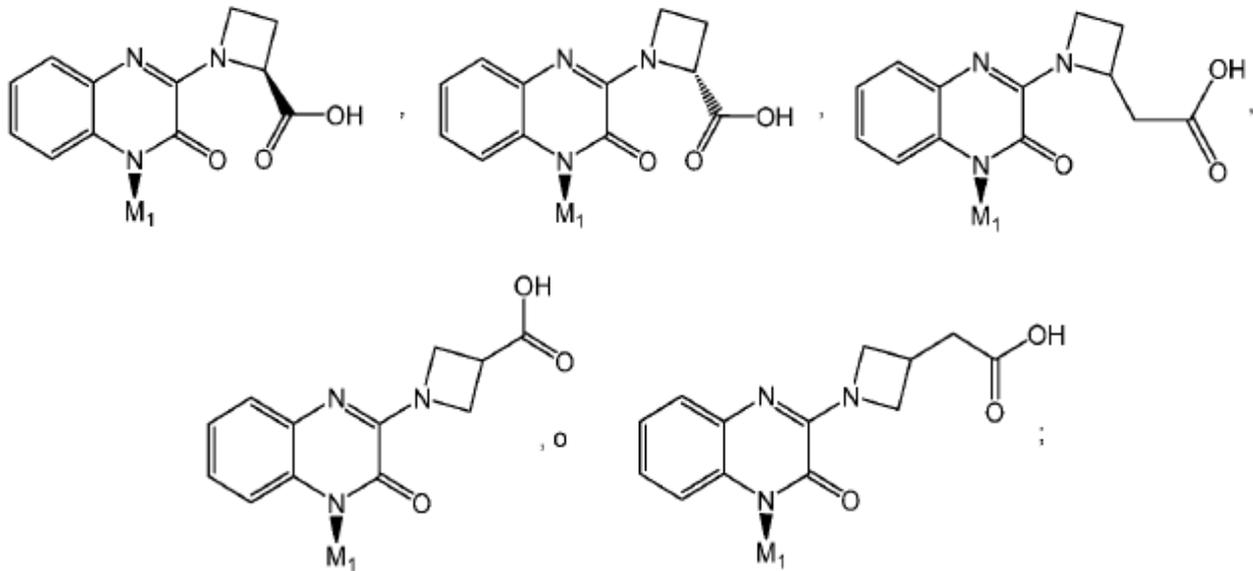


M₂ es:

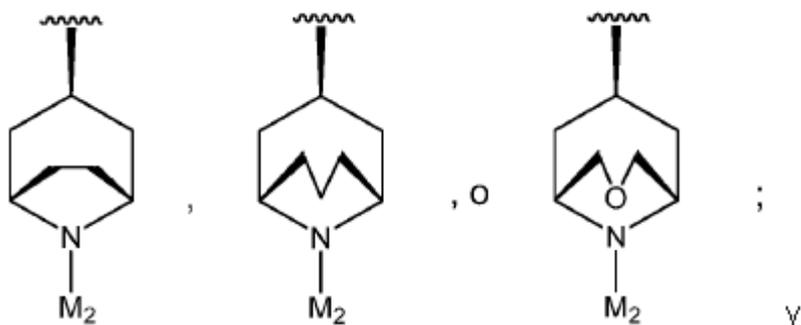


y

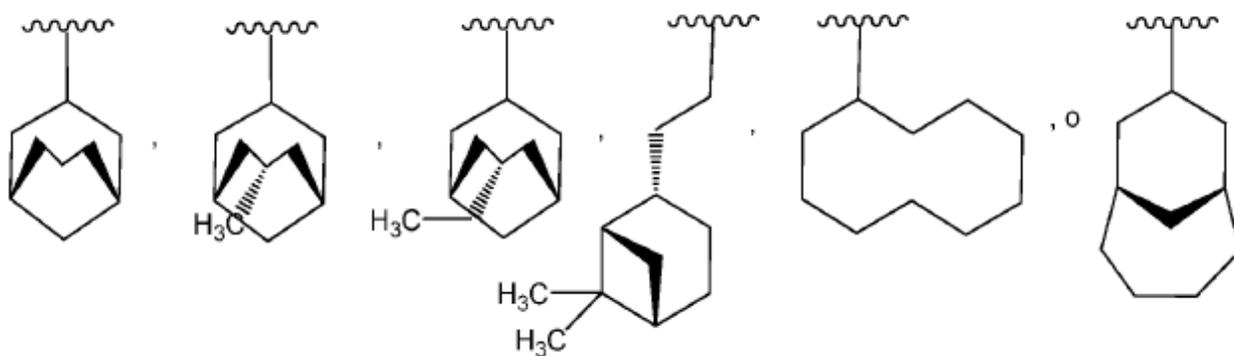
5 en el que preferiblemente el compuesto es:



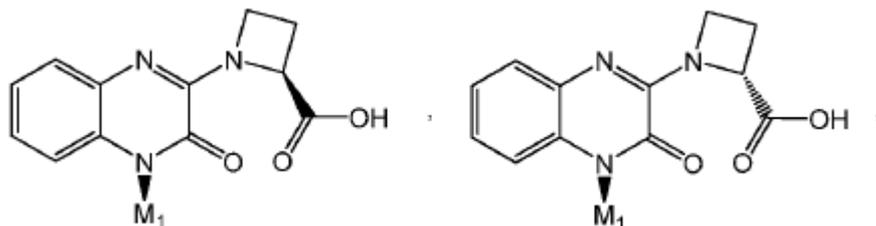
en el que M₁ es:



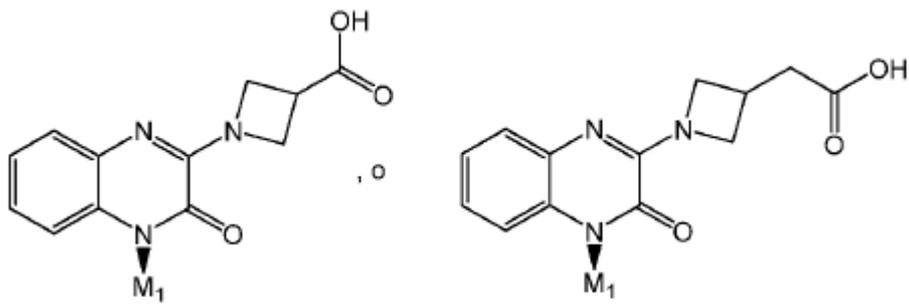
M₂ es:



, y en el que incluso más preferiblemente el compuesto es:



5



o un derivado farmacéuticamente aceptable de éste.

10

12. Una composición que comprende una cantidad efectiva del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

13. Un método para preparar una composición, que comprende la etapa de mezclar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

15

14. Uso de un compuesto o el derivado farmacéuticamente aceptable del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para la fabricación de un medicamento útil para tratar dolor, un trastorno de la memoria,

obesidad, estreñimiento, depresión, demencia, Parkinsonismo, ansiedad, tos, diarrea, presión sanguínea alta, epilepsia, anorexia/caquexia, incontinencia urinaria, o abuso de drogas, y preferiblemente, en el que la afección es dolor,

5 en el que el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en sal, solvato, forma radiomarcada, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, otra forma estereoisomérica, mezcla racémica, isómero geométrico, y/o tautómero farmacéuticamente aceptable.

10 15. El compuesto o el derivado farmacéuticamente aceptable del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para uso en el tratamiento de dolor, un trastorno de la memoria, obesidad, estreñimiento, depresión, demencia, Parkinsonismo, ansiedad, tos, diarrea, presión sanguínea alta, epilepsia, anorexia/caquexia, incontinencia urinaria, o abuso de drogas y preferiblemente, en el que la afección es dolor,

en el que el derivado farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en sal, solvato, forma radiomarcada, estereoisómero, enantiómero, diastereómero, otra forma estereoisomérica, mezcla racémica, isómero geométrico, y/o tautómero farmacéuticamente aceptable.